

# 신장계 이상을 동반하는 선천성대사이상질환

울산의대 서울아산병원 소아청소년과

## 이 범 회

### Inborn Metabolic Disorders Involving Kidney

Beom Hee Lee, MD, PhD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Patients with inborn metabolic disorder (IMD) show multisystemic manifestations. Heterogeneous renal manifestations can develop in IMD patients as well. In this review, the major renal manifestations of IMD and their representative IMDs are described. The major renal manifestations include Fanconi syndrome, renal tubular acidosis, nephrolithiasis, renal cysts and glomerulopathy, and diverse types of IMDs such as carbohydrate metabolism disorders, lysosomal disorders, organic acidemias, mitochondrial disorders, purine and pyrimidine disorders present renal manifestations. Therefore, general and regular renal function evaluation is recommended in addition to specific investigation according to IMD phenotypes.

**Key words:** Inborn metabolic disorder, Renal Manifestation

## 서 론

선천성대사이상질환(IMD, inborn metabolic disorders)은 다양한 영양소의 대사 및 분해 과정의 문제가 생기는 다양한 질환군이다<sup>1)</sup>. 대부분의 선천성 대사 이상 질환은 상염색체 열성을 보이고 일부 성염색체 열성 및 상염색체 우성 질환도 드물게 발견된다. 각각의 질환은 매우 드물어서, 약 100,000명당 1명의 꼴로 발견되는 경우도 있으나, 전체적으로는 인구 800명에서 2,500명당 1명의 꼴로 발견된다.

신장은 사구체(glomerulus)에서 배출된 수분과 전해질, 저분자 물질을 재흡수 및 일부 물질은 배출하여 몸의 항상성을 유지한다. 근위세뇨관(proximal tubule)은 상당수의 전해질, 포도당, 아미노산을 재흡수하며, 암모니아를 배출한다. 헨레고리(loop of henle)는 수분과 염분 및 암모니아를 재흡수하고, 집합관(collecting duct)에서 수

분과 염분을 재흡수, 암모니아, 수소 및 칼륨을 배출한다.

선천성대사이상질환은 신체의 다양한 기관을 침범하는 특성을 보인다. 특히 상당수의 선천성대사이상질환은 신장 조직에서 전구 물질의 축적이나 효소 기능의 저하가 확인되지만, 신장 기능의 저해를 동반하지 않는다. 그러나, 일부 선천성대사이상질환은 신장기능의 저해를 일으킨다. 대표적으로 신장 계통을 침범하는 선천성대사이상 질환은 Table 1과 같다<sup>2)</sup>.

본 종설에서는 이와 같이 선천성대사이상질환군중 신장계통의 기능 이상의 대표적 증상과 이를 동반하는 질환

Table 1. Metabolic disorders most frequently associated with renal manifestations

Metabolic disorders most frequently associated with renal manifestations
Lysosomal storage disorders
Organic acid disorders
Fatty acid oxidation disorders
Peroxisomal disorders
Disorders of purine and pyrimidine metabolism
Carbohydrate disorders

책임저자: 이범희, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88  
서울아산병원 소아청소년과  
Tel: 02-3010-5950, Fax: 02-3010-4702  
E-mail: beomhee.lee@amc.seoul.kr

군을 고찰하고자 한다.

## 본 론

### 1. 선천성대사이상질환의 신장 계통의 대표적 발현 양상

선천성대사이상질환은 크게 3가지의 유형의 양상으로 신장 기능 이상 증상을 발현한다<sup>2)</sup>. 사구체병증(glomerulopathy)으로는 신증후군이나 만성신부전의 증상을 보이고, 세뇨관병증(tubulopathy)로는 판코니 증후군(Fanconi syndrome), 신세뇨관산증(renal tubular acidosis), 신장 결석(nephrolithiasis)가 대표적이며, 이외의 발현 양상은 신장 낭종, 용혈성요독증후군, 미오글로빈뇨증 등이 있다. 각 발현 증상별 대표적 질환은 Table 2와 같다.

### 2. 신세뇨관산증

신세뇨관산증은 1, 2, 4형으로 구분된다. 1형은 원위부 신세뇨관산증으로 발달하면, 탈수, 신장 결석, 신석회화, 난청, 용혈성 빈혈등의 증상을 보이고, 혈중 칼륨이 정상 혹은 감소되고, 소변의 산성화가 결핍되고, 암모니아배출 저하, 고칼슘뇨증의 소견을 보인다. 2형 신세뇨관산증은 판코니 증후군이 대표적이고, 판코니 증후군의 일부 소견만 보이는 경우도 있다. 4형 신세뇨관산증은 알도스테론 저하증의 소견으로 혈중 칼륨이 증가하고, 소변 암모니아 배출도 감소하는 특징을 보인다<sup>2)</sup>.

#### 1) 판코니 증후군(Fanconi syndrome)

판코니 증후군은 근위 세뇨관의 장애로 인해 다양한 전해질, 아미노산, 포도당의 재흡수가 일어나지 않아 발생하며, 환자는 당뇨병, 다음증, 탈수 증상이 반복적으로 보이고, 성장 장애, 저인산혈증성 구루병의 증상을 보인다. 혈액학적 검사로는 대사성산증, 저칼륨혈증, 저염화혈증, 저인산혈증, 인산뇨증, 당뇨의 소견을 보인다. 치료로는 전해질 보충 및 비타민 D 섭취가 권장되며 기저 질환 관리가 필요하다.

판코니 증후군을 동반하는 대표적 선천성대사이상질환은 미토콘드리아병증으로 페어슨 증후군(Pearson synd-

rome), 로베 증후군(Lowe syndrome), 타이로신혈증1형(Tyrosinemia type I), 덴트병(Dent disease), Fanconi-Bickel 증후군, 시스틴증(Cystinosis), 선천성과당불내증(Hereditary fructose intolerance), 갈락토오스혈증(Galactosemia)이 있다. 이중 시스틴증이 가장 흔한 것으로 알려져 있으나, 우리나라에서는 매우 드문 질환이다.

각각의 질환에 대한 한국인에서의 유병률은 대부분 알

Table 2. Renal manifestations of inborn metabolic disorders

Renal Manifestation	Inborn Metabolic Disorders
Tubulopathy	Methylmalonic aciduria
	Fatty acid oxidation disorder
	Deficiency of carboxylase pyruvate
	Urea cycle disorder
	Pearson syndrome
	Lowe syndrome
	Tyrosinemia type I
	Dent disease
	Fanconi-Bickel syndrome,
	Cystinosis
	Hereditary fructose intolerance
	Galactosemia
	etc
Nephrolithiasis	Cystinuria
	Primary hyperoxaluria
	Lesch-Nyhan syndrome
	Glycogen storage disease
etc	
Aminoaciduria	Cystinuria
	Lysinuric protein intolerance
	Hartnup disease
	etc
Glomerulopathy	Fabry(-Anderson) disease
	Mucopolysaccharidosis type 1
	Congenital disorder of glycosylation type 1
	Sialic acid storage disease
	£-1-Antitrypsin deficiency
	Lysinuric protein intolerance
	Gaucher disease
	Mitochondrial disease
	etc
	Renal Cyst
Congenital disorder of glycosylation	
Glutaric aciduria type 2	
Smith-Lemli-Opitz syndrome	
Pearson syndrome	
Fabry(-Anderson) disease	
etc	

려져있지 않고, 대부분 매우 드문것으로 알려져 있다. 한국인에서 발견된 각질환의 보고를 간략하게 언급하도록 하겠다.

(1) 페어슨 증후군(Pearson syndrome)

페어슨 증후군은 4명의 환자에서 유전학적 임상적 특성이 보고되었는데, 이들은 대부분 1세 미만에 젓산혈증, 빈혈, 발달지연, 성장지연으로 발견되었고, 미토콘드리아 게놈에서 2-7 kb의 결실을 보유하고 있었다. 이중 2명의 환자에서 신세뇨관 기능 이상이 발견되었다<sup>3)</sup>.

(2) 로베 증후군(Lowe syndrome)

로베 증후군의 경우 12명의 한국인 환자들의 임상증상에 대한 보고가 있었고, 대부분의 환자가 판코니 증후군(12명), 구루병(8명), 신기능 저하(10명)의 소견이 있었고, 전해질 보충 치료를 받고 있었다<sup>4)</sup>.

(3) Fanconi-Bickel 증후군

Fanconi-Bickel 증후군은 1명의 보고가 있었는데, 생후 3일에 고혈당증과 진행성 간부전으로 진행되었다. 이 질환은 간과 신장에 당원이 축적되며, 판코니 증후군이 동반될 수 있고, 갈락토오스 제한 식이가 치료에 중요하다<sup>5)</sup>.

(4) 타이로신혈증1형(Tyrosinemia type I)

타이로신혈증1형의 경우도 1례의 보고가 있었는데, 신생아 대사 이상 검사를 통해 선별되었고, 간기능 저하가 동반된 환자 였다. 타이로신혈증은 타이로신 제한 식이 및 Nitisinone이 질환 관리에 도움이 된다<sup>6)</sup>.

(5) 시스틴증(Cystinosis)

시스틴증도 1례의 보고가 있었다. 이 환자는 저신장, 광과민성, 근력 저하, 대사성산증, 신기능저하, 갑상선 기능 저하, 성선 기능 저하의 증상을 보였다. 이 질환에서는 Cysteamine bitartrate를 질환 초기에 투여하면 질환 진행을 막는데 도움이 될 수 있다<sup>7)</sup>.

(6) 선천성과당불내증(Hereditary fructose intolerance)

선천성과당불내증(Hereditary fructose intolerance)도 한국인에서 1례의 보고가 있었다. 이 환자는 당분이 많이 첨가된 음식 혹은 과일을 먹으면 급성 간기능 부전이 반복되는 증상으로 발현하였다. 본 질환에서도 신장에 판코니 증후군이 발생할 수 있어 신기능에 대한 정기적 평가 및 관리가 중요하다. 본 질환은 당분이 첨가된 음식, 과일 등 과당이 많은 음식을 피하여 관리가 가능하다<sup>8)</sup>.

(7) 덴트병(Dent disease)

덴트병은 저분자 단백뇨, 칼슘노증, 신장 결석, 신석회화, 진행성의 신기능저하를 보이며, 원인 유전자에 따라 1형과 2형으로 구분된다. 한국인에서 수십 명 이상이 있을 것으로 예상되고, 주로 소아신장분과에서 주로 진료를 보게 된다<sup>9)</sup>.

2) 2형/4형 신세뇨관산증

메칠말로닌산혈증은 2형 혹은 4형 신세뇨관산증을 일으킬 수 있는 대표적 질환이다. 특히 4형 신세뇨관산증을 동반하는 경우 칼륨을 감소시키기 위한 치료가 중요하며, 기저 질환의 치료 외에 대사성 산증, 암모니아혈증 관리가 중요하다.

이외에도 카복실레이스피루브산염의 결핍(Deficiency of carboxylase pyruvate), 미토콘드리아질환, 지방산대사 이상질환, 요소회로대사이상질환, 리소좀축적질환에서도 동반될 수 있다.

### 3. 신장 결석

신장결석은 다양한 대사이상질환에서 발생할 수 있다. 시스틴뇨증(cystinuria)에서는 시스틴이 주성분인 결석이 발생하며, 일차성 옥살린산혈증(primary hyperoxaluria)에서는 칼슘 옥살린산 결석, 레시 니한 증후군(Lesch-Nyhan syndrome)과 1a형 당원병(glycogen storage disease)는 요산 결석이 발생한다.

1) 당원병1a

글리코겐 분해의 말단 단계에 관여하는 효소인 glucose-6-phosphatase의 결핍에 의해 글리코겐이 간, 신장, 적혈구 등에 축적되는 질환이다. 당원병은 단당류의 섭취를 피하고, 옥수수 전분과 같은 복합 탄수화물 복용으로 식이 요법을 한다. 장기적인 합병증으로 성장장애, 통풍, 폐동맥고혈압, 심혈관질환, 신기능저하, 골다공증, 간선종 등이 발생할 수 있다. 신장에는 다양한 합병증이 발생할 수 있는데, 신세뇨관산증, 신장 결석, 단백뇨, 신기능 부전의 위험이 있다. 신장 결석은 고칼슘뇨증, 저시트린산뇨증, 고요산뇨증에 의해 발생한다.

장기적인 합병증을 줄이기 위해서는 혈중 당, 요산, 젓

산 및 트리글리세라이드의 수치를 적절히 유지하는 것이 중요하다<sup>10)</sup>. 최근에는 유전자 치료법에 대한 임상연구(NCT03517085와 NCT05095727)가 진행중이어서 향후 새로운 치료법이 제시될 질환으로 예상된다<sup>11)</sup>.

## 2) 레시-니한 증후군

레시-니한 증후군(Lesch-Nyhan syndrome)은 HPRT 효소의 결핍으로 인해 신경계, 신장, 류마티스성 이상을 유발하는 선천적 퓨린(Purine) 대사 장애 질환이다. 근긴장도 이상, 자해 증상등 신경계 증상 외에도 요산의 과다생산에 의하여 요산과다혈증, 요산과다뇨증, 결절성 통풍, 관절염, 요로 결석, 요산성 신증 등이 발생한다. 한국인 환자의 보고에서도 약 80%의 환자가 신석회화증이 발견되었다<sup>12)</sup>. 신장 결석을 예방하기 위해서는 allopurinol로 요산 수치를 낮추고, 소변을 알칼리화하며, 충분한 수분 공급이 중요하다. 그러나, 과도한 allopurinol의 사용은 의인성 요석의 생성을 촉진할 수도 있다. 따라서, 혈중 요산 농도를 450  $\mu\text{mol/L}$ -700  $\mu\text{mol/L}$  정도로 유지하는 것이 중요하다<sup>13)</sup>.

## 3) 일차성 옥살린산혈증(primary hyperoxaluria)

일차성 옥살린산혈증은 간의 alanine:glyoxylate aminotransferase (AGT) 결핍 (1형) 혹은 glyoxylate reductase/D-glycerate dehydro-genase 결핍(2형)에 의해 발생하며 신장에 옥살린산 결석이 생기거나, 심한 경우 전신에 옥살린산증이 발생한다. 본 질환은 특히 신장이식만 하는 경우 결석이 재발할 수 있어, 간이식을 고려해야 하는 질환으로 만성 신부전 환자에서 이식에 대한 결정이 중요하다<sup>1,2)</sup>.

## 4. 아미노산뇨증(aminoaciduria)

다양한 선천성대사이상질환은 소변에서 아미노산뇨증을 유발할 수 있다. 시스틴뇨증(cystinuria)나 lysinuric protein intolerance는 시스틴, 아르기닌, 오르니틴, 라이신 등 양이온성 아미노산뇨증을 보이고, 하르트넵병(Hartnup disease)은 중성 아미노산뇨증을 보여 소변에서 알라닌, 세린, 트레오닌, 발린, 로이신, 이소로이신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 히스티닌, 글루타민, 아스파라진

등의 중성 아미노산이 증가한다<sup>1,2)</sup>.

### 1) 시스틴뇨증(cystinuria)

시스틴뇨증은 SLC3A1 혹은 SLC7A9 유전자의 이상에 의해 발생한다. 소변에서 시스틴, 아르기닌, 오르니틴, 라이신등의 양이온성 아미노산이 증가하고, 신장 결석과 신기능 저하의 특성을 보인다. 티오프로닌(Tiopronin)이나 D-penicillamine이 치료에 도움이 된다<sup>14)</sup>.

### 2) 하르트넵병(Hartnup disease)

하르트넵병은 SLC6A19 유전자의 이상에 의해 발생하고, 위에서 언급한 중성 아미노산의 소변 배출이 증가하며, 임상적으로는 펠라그라(pellagra)양 발진, 실조증, 정신과적 이상 증상을 특징으로 하고, 한국인에서 1례가 보고된 바 있다<sup>15)</sup>.

## 5. 사구체병증(glomerulopathy)

단백뇨와 신증후군등의 사구체병증을 동반하는 선천성대사이상질환은 대표적으로 파브리(-앤더슨)병(Fabry(-Anderson) disease), 뮤코다당증 1형(Mucopolysaccharidosis type 1), 선천성당화결핍증 1형(Congenital disorder of glycosylation type 1), 시알산 축적병(sialic acid storage disease), 알파-1-항트립신결핍( $\alpha$ -1-Antitrypsin deficiency), lysinuric protein intolerance, 고췌병(Gaucher disease), 미토콘드리아병증 등이 있다<sup>1,2)</sup>.

## 6. 신장낭(renal cyst)

젤웨거 증후군(Zellweger syndrome), 선천성당화결핍증(Congenital disorder of glycosylation), 글루타릴산혈증 2형(glutaric aciduria type 2), 스미스-렘리-오피츠 증후군(Smith-Lemli-Opitz syndrome), 페어슨 증후군(Pearson syndrome), 파브리(-앤더슨)병(Fabry(-Anderson) disease) 등이 있다<sup>1,2)</sup>.

## 결 론

선천성대사이상질환은 기술한 바와 같이 판코니증후

군, 신세노관산증, 신장 결석, 신장낭,사구체병증 등 다양한 신장계의 이상 증상을 동반하고, 신장계의 이상 증상을 동반하는 선천성대사이상질환도 탄수화물대사이상, 리소좀축적질환, 유기산혈증, 미토콘드리아병증, 핵산 대사 장애 등 다양한 질환들이 포함된다. 따라서, 선천성대사이상증 환자의 관리에 있어 질환 특이적 관리외에도 전반적 신기능에 대한 검사 및 평가가 정기적으로 이루어져야 한다.

### 감사의 글

이 연구는 2022년도 한국연구재단 기초연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2022R1A2C2091689).

### 참 고 문 헌

- 1) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Heidelberg: Springer Berlin, 2009:1219-35.
- 2) Evangelidou A, Gogou, M., & Tramma, D. The Kidney involvement in inborn errors of metabolism. *World Journal of Research and Review* 2017;5:5-9.
- 3) Son JS, Seo GH, Kim YM, Kim GH, Jin HK, Bae JS, et al. Clinical and genetic features of four patients with Pearson syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e28793.
- 4) Kim HK, Kim JH, Kim YM, Kim GH, Lee BH, Choi JH, et al. Lowe syndrome: a single center's experience in Korea. *Korean J Pediatr* 2014;57:140-8.
- 5) Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2002;161:351-3.
- 6) Choi HJ, Bang HI, Ki CS, Lee SY, Kim JW, Song J, et al. Two novel FAH gene mutations in a patient with hereditary tyrosinemia type I. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44:317-23.
- 7) Ahn MB, Kim SE, Cho WK, Jung MH, Suh BK. Endocrine complications during and after adolescence in a patient with cystinosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:174-8.
- 8) Choi HW, Lee YJ, Oh SH, Kim KM, Ryu JM, Lee BH, et al. A Novel Frameshift Mutation of the ALDOB Gene in a Korean Girl Presenting with Recurrent Hepatitis Diagnosed as Hereditary Fructose Intolerance. *Gut Liver* 2012;6:126-8.
- 9) Cho HY, Lee BH, Choi HJ, Ha IS, Choi Y, Cheong HI. Renal manifestations of Dent disease and Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:243-9.
- 10) Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2014;16:e1.
- 11) Cao J, Choi M, Guadagnin E, Soty M, Silva M, Verzieux V, et al. mRNA therapy restores euglycemia and prevents liver tumors in murine model of glycogen storage disease. *Nat Commun* 2021;12:3090.
- 12) Cho JH, Choi JH, Heo SH, Kim GH, Yum MS, Lee BH, et al. Phenotypic and molecular spectrum of Korean patients with Lesch-Nyhan syndrome and attenuated clinical variants. *Metab Brain Dis* 2019; 34:1335-40.
- 13) Ng N, Kaur A, Shenoy M. Recurrent kidney stones in a child with Lesch-Nyhan syndrome: Answers. *Pediatr Nephrol* 2019;34:425-7.
- 14) Kim JH, Park E, Hyun HS, Lee BH, Kim GH, Lee JH, et al. Genotype and Phenotype Analysis in Pediatric Patients with Cystinuria. *J Korean Med Sci* 2017; 32:310-4.
- 15) Cheon CK, Lee BH, Ko JM, Kim HJ, Yoo HW. Novel mutation in SLC6A19 causing late-onset seizures in Hartnup disorder. *Pediatr Neurol* 2010;42:369-71.