

신장기원 전신섬유증의 예방

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실 신장내과

이 동 원

Prevention of Nephrogenic Systemic Fibrosis

Dong Won Lee

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea*

Gadolinium is widely used as a contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI). In patients with radiocontrast media-induced nephrotoxicity, MRI has generally been considered to be a safe substitute for computed tomography (CT). However, recent studies have described the potential emergence of gadolinium-related nephrogenic systemic fibrosis (NSF) in patients with advanced kidney disease. NSF is a fibrosing disorder seen only in patients with moderate to severe kidney failure; it is particularly common in patients on dialysis. Skin involvement occurs in all patients and is characterized by plaques, papules, nodules, thickening, and hardening of the skin overlying the extremities and trunk. Histopathologic examination of an incisional or punch biopsy of affected skin reveals marked expansion and fibrosis of the dermis with proliferation of CD34+ fibrocytes and long dendritic processes. There is no proven medical treatment for NSF other than recovery of renal function. Therefore, the currently recommended preventive measure for NSF in patients with advanced kidney failure is avoidance of gadolinium. Gadolinium-containing contrast agents, especially at high doses, should be used only if clearly necessary. Prompt commencement of hemodialysis may be necessary after gadolinium administration. (Korean J Med 2015;88:267-272)

Keywords: Gadolinium; Kidney failure; Magnetic resonance imaging; Nephrogenic systemic fibrosis

서 론

신장기원 전신섬유증(nephrogenic systemic fibrosis)은 신부전 환자에서만 발생하는 섬유화 질환이다[1]. 컴퓨터 단층촬영(computed tomography)에서 사용되는 요오드 방사선 조영제가 신독성이 있음이 알려지면서 신기능이 저하된 환자에

서는 가돌리늄(gadolinium, Gd)을 조영제로 사용하는 자기공명영상(magnetic resonance imaging)으로 대체되어 왔다. 그러나 최근 가돌리늄에 의한 전신섬유증의 위험성이 대두되면서 신기능이 저하된 환자에서 영상학적 검사를 선택할 때 좀 더 세심한 주의가 요구되고 있다.

1997년경부터 혈액투석 환자, 이식신 기능부전을 보인 신

Correspondence to Dong Won Lee, M.D., Ph.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea
Tel: +82-55-360-2359, Fax: +82-55-360-1606, E-mail: dongwonlee@pusan.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

장이식 환자에서 심한 피부경화(induration)를 보고한 이래[2,3] 복막투석 환자, 만성신부전 4-5기 환자뿐 아니라 중증 급성 신부전 환자에서도 발생이 보고되었고 피부뿐만 아니라 근육, 근막 등 심부조직과 폐, 심장 등도 침범하는 것으로 알려져[4,5] 전신 질환으로서의 원인 규명과 예방에 관심이 모아졌다. 우리나라에서는 2010년 다발골수종(multiple myeloma)에 병발된 만성신부전 환자에서 발생한 1예와 복막투석 환자에서 발생한 1예를 각각 보고한 바 있다[6,7].

전신경화증(systemic sclerosis)이 발생한 환자들은 공통적으로 가톨릭을 조영제로 사용한 자기공명영상 촬영 후 평균 3개월 이내에 발병했기 때문에 2006년 미국 식약청(FDA)에서는 신기능이 저하된 환자에서 가톨릭 사용에 주의할 것을 권고하게 되었다.

발병 원인

첫 증례가 보고된 이후 간과되었던 증례들이 다수 보고되어 왔으나 최근에는 신기능에 대한 평가와 가톨릭의 사용에 주의를 기울이면서 발생 빈도가 점차 감소하고 있다[8]. 현재까지 나이, 성별, 인종 등에서 호발 요인은 찾을 수 없었으며[9] 신부전의 원인, 유병 기간과도 무관한 것으로 알려져 있다. 잔여신기능(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 30-60 mL/min/1.73 m²인 만성신부전 3기 환자에서는 발생 빈도가 낮은 반면 eGFR 30 mL/min/1.73 m² 미만의 만성신부전 4-5기 환자에서 거의 대부분의 전신섬유증이 발생하고 있다[5].

주요 원인인 가톨릭은 원소기호 64번의 란탄족(lanthanide) 원소로 유리 가톨릭(free Gd³⁺)은 독성이 강하여 조직에 침착되면 약 4-11개월 동안 잔류하게 된다. 유기분자와 결합된 복합체(chelate)의 형태로 투여되며 정맥을 통해 투여되면 혈관을 통해 혈관 외 조직으로 확산되고 어느 조직이나 잘 침투하며(non-tissue-specific, nonionic, hyperosmolal contrast) 대사변형이 되지 않고 거의 대부분 신장으로 배설된다. 잔여신기능(eGFR)이 낮을수록 반감기가 길어져 정상인에서는 1.3시간에 불과하지만 만성신부전 4-5기 환자에서는 10-34시간으로 오랜 시간 잔류하게 된다. 유리 가톨릭(free Gd³⁺)은 신경과 근육세포의 칼슘(Ca²⁺) 통로를 방해하고 금속교환반응(transmetallation)을 통해 세포 내 효소 작용과 세포막의 기능을 억제하며 인(phosphate)과 함께 침착하여 섬유증을 유발한다[10,11].

병리학적 발병 기전은 확실하지 않다. 그러나 가톨릭에 의한 조직 손상으로 근섬유모세포(myofibroblast)로부터 섬유화를 유발하는 사이토카인(cytokines)이 유리됨으로써 연쇄적인 손상복구 반응이 일어나는 것으로 추정하고 있다. 이 과정에서 피부조직의 전환성장인자(transforming growth factor- β , TGF- β)가 활성화되고 CD68 양성/factor XIIIa 양성 가지세포(dendritic cell)와의 연쇄반응이 유발되며 골수에서 CD34 양성 섬유세포가 증식하여 집결함으로써 병변이 발생하게 된다고 생각되고 있다[12-14].

임상양상

신장기원 전신섬유증의 특징은 피부의 육안 소견과 현미경 소견으로 다른 섬유화 피부병과 구별되는 독특한 양상을 보인다. 팔, 다리, 몸통 등의 피부가 두꺼워지고 딱딱해지는 양상으로 진행하고 피부조직 검사에서는 진피(dermis)가 확장되어 있고 심한 섬유화를 보이면서 CD34 양성 섬유세포들이 나타나는 것이 특징이다.

가톨릭에 노출된 후 평균 2-4주(2일-18개월)의 다양한 잠복기를 거쳐 발생하며 모든 환자에서 피부 병변이 나타나고 일부 환자에서는 타 장기의 병변이 동반된다. 대부분 비가역적인 만성적 경과를 취하며 관절이 구부러진 상태로 굳어 버리거나(flexion contracture) 운동장애(limitation of motion)가 있는 경우에는 전격적으로 악화되는 경과를 취하기도 한다. 가톨릭의 투여 용량, 횟수에 비례하여 불량한 경과를 보이며 신기능이 조속히 회복되거나 혈액투석을 조기에 반복적으로 시행한 경우에는 회복을 기대해 볼 수 있다[15].

피부 증상은 대부분 양측에 대칭적으로 발생하며 융기된 홍반(erythema), 결절성 섬유판(plaques), 구진(papules)의 형태로 손, 발, 발목 등에서 시작하여 몸통 쪽으로 진행하여 올라오게 된다. 피부가 두꺼워지면서 딱딱해지고, 가렵고 때로는 따갑고 예리한 통증을 동반하게 되며 심할 경우엔 관절이 펴지지 않는 운동장애(loss of flexibility)가 동반된다(Fig. 1). 몸통과 엉덩이에서는 발생이 드물고 두피에서는 발생하지 않는 것으로 알려져 있다[14].

전신 증상은 심한 섬유증에서 나타나게 되는데 근육이 딱딱하게 굳고 근력이 저하되며 관절구축(contracture)으로 인해 관절 운동장애가 나타날 수 있다. 진행하면 폐, 횡경막, 심근, 심낭, 늑막, 뇌경막 등에도 섬유화가 발생할 수 있다.

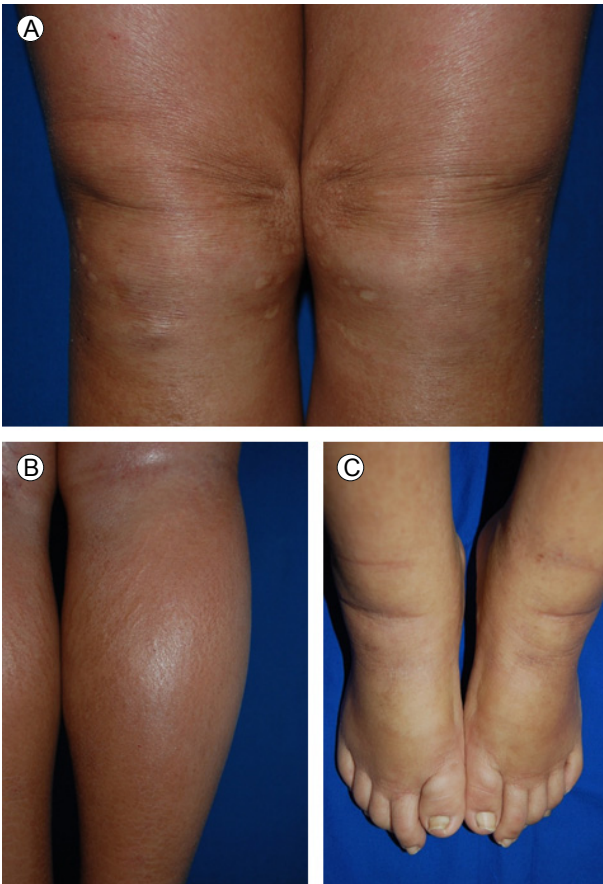


Figure 1. Gross findings of a patient with nephrogenic systemic fibrosis. The skin of knees (A), thigh (B), and ankles (C) of a patient with nephrogenic systemic fibrosis shows erythematous nodular papules, linear fibrosis, diffuse swelling and thickening.

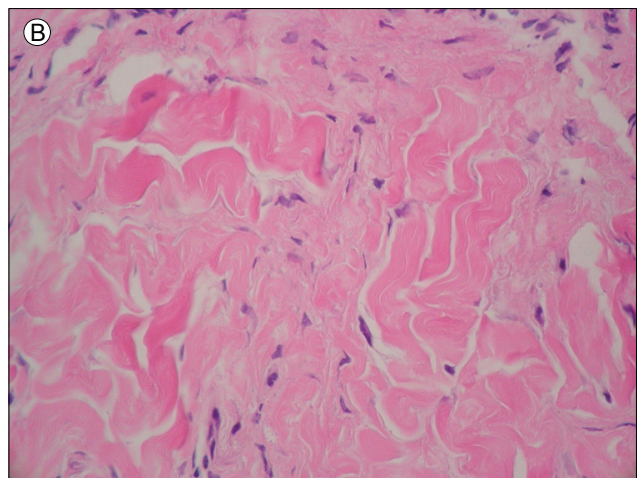
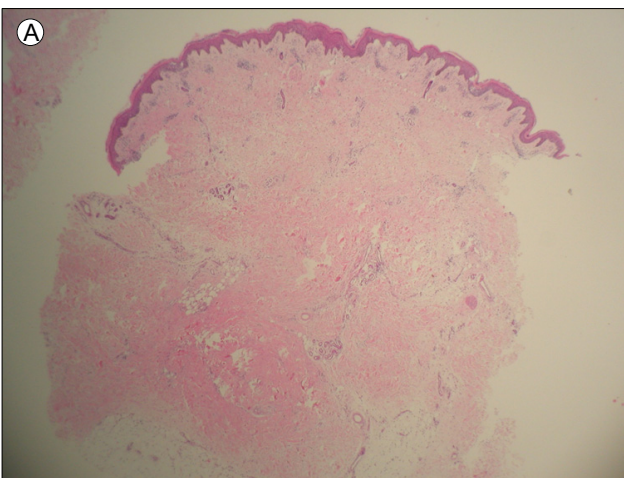


Figure 2. Light microscopic findings of a skin biopsy from a patient with nephrogenic systemic fibrosis. (A) The subcutaneous tissue shows thickened fibrous septa surrounding the fatty tissue, and the expanded dermis exhibits collagen deposition and increased cellularity (hematoxylin-eosin stain, $\times 20$). (B) The dermis shows thickened collagen bundles (pink and red) and numerous elongated fibrocytes with blue nuclei (hematoxylin-eosin stain, $\times 400$).

안구의 공막에도 증상 없이 노란색 섬유판이 흔히 관찰될 수 있다[1,16].

진 단

신기능이 저하된 환자에서 가톨릭 조영제를 사용하여 자기공명영상을 촬영했던 병력의 유무가 진단에 가장 중요하다. 혈액, 소변 검사 등을 통해서도 특징적인 이상을 발견하기 힘들고 의심되는 피부 병변에 대한 조직 검사가 진단에 필수적이며 심부 절개생검 또는 펀치(찍어냄)생검이 필요하다[1].

광학현미경 검사에서 그물 모양의 확장된 진피 내에 섬유세포의 증식으로 분홍빛의 두터운 콜라겐 다발(collagen bundles)이 형성되고 콜라겐 다발 주변은 틈새(cleft)로 구분되어 둘러싸여 있다. 사이에 푸른 핵을 가진 길쭉한 가지세포들(elongated dendritic cells)이 관찰되는데 흔히 factor XIIIa 양성을 보인다(Fig. 2). 면역조직화학 염색에서는 CD34 양성 가지세포들이 탄력섬유(elastic fiber)와 콜라겐 다발을 따라 그물처럼 얽혀 있으며 이 세포들이 조직 손상에 대한 반응으로 골수에서 생성되어 조직에 집결된 섬유세포로 생각된다. 또한 CD68 양성, factor XIIIa 양성 가지세포들도 다수 관찰될 수 있다(Fig. 3) [1,17].

피부 병변이 유사한 전신경화증, 경화점액부종(scleromyxedema) 및 호산근막염(eosinophilic fasciitis) 등과는 발병 부

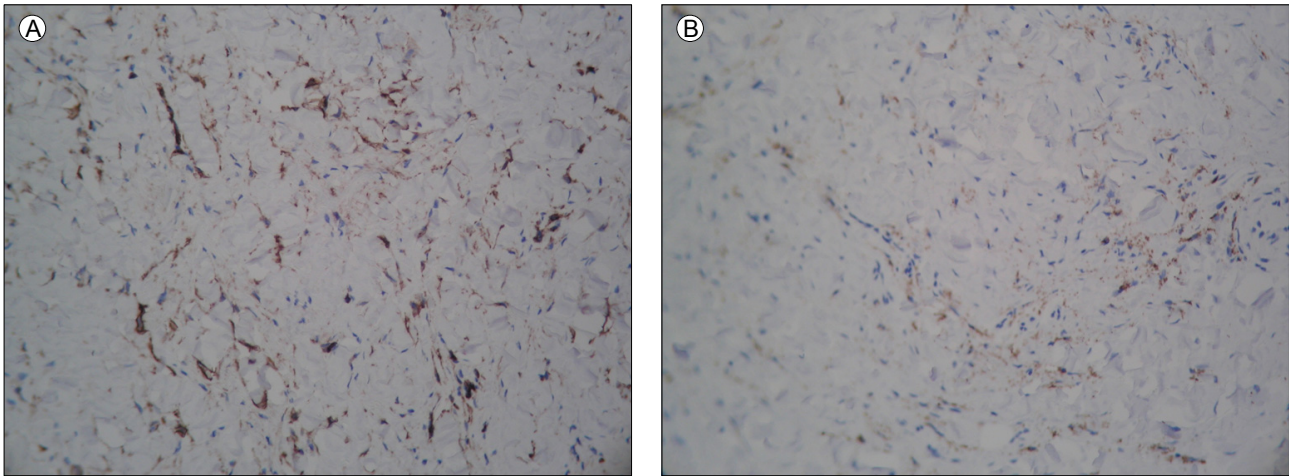


Figure 3. Immunohistochemical staining of a skin biopsy from a patient with nephrogenic systemic fibrosis. (A) Immunohistochemical staining shows a network of elongated CD34+ fibrocytes among thickened collagen bundles. (B) Immunohistochemical staining shows elongated CD68+ fibrocytes among thickened collagen bundles.

Table 1. Differential diagnosis of nephrogenic systemic fibrosis

	Nephrogenic systemic fibrosis	Systemic sclerosis	Scleromyxedema	Eosinophilic fasciitis
Clinical features	Raynaud's phenomenon (-)	Raynaud's phenomenon (+)		
	Head sparing		Head involved	
	Hands/feet involved frequently			Hands/feet involved infrequently
Serologic features	ANA (-)	ANA (+)		
	Scl-70 Ab (-)	Scl-70 Ab (+)		
	IgG lambda paraprotein (-)		IgG lambda paraprotein (+)	
	Eosinophilia (-)			Eosinophilia (+)
	Eosinophilic infiltration (-)			Eosinophilic infiltration (+)

ANA, antinuclear antibody; Scl-70 Ab, anticentromere or antiDNA topoisomerase 1 antibody; IgG, immunoglobulin G.

위, 양상, 혈청 검사 등에 따라 감별이 가능하다(Table 1).

되고 있다.

치 료

효과가 입증된 치료법은 아직까지 없으며 신부전의 개선으로 가돌리늄의 배설을 촉진시키는 치료와 관절의 구축을 방지, 교정하기 위한 적극적인 물리치료 등이 필요하다[14].

신장이식을 통한 신기능 회복은 치료 효과가 입증되지 못했다. 말초혈액의 단핵구에 선택적으로 작용하여 섬유화를 억제하는 체외 광분리반출법(extracorporeal photopheresis), 피부의 프로콜라겐 합성을 억제하는 자외선 치료(ultraviolet A phototherapy), 혈장분리교환술(plasmapheresis), 광역동 치료(photodynamic therapy), 전신 또는 국소 면역치료 등이 시도

예 방

신장기원 전신섬유증의 발생 위험이 높은 환자에서는 예방이 가장 중요하며 가돌리늄 사용을 피하는 것이 최선의 예방책이다. 미국 식약청(FDA)은 잔여신기능(eGFR) 30 mL/min/1.73 m² 미만의 4-5기 만성신부전, 투석을 요하는 중증 급성신부전 등의 고위험군에서는 반드시 필요한 경우에 한해서만 가돌리늄을 사용하도록 하고 고용량을 반복적으로 사용하는 것을 피하도록 권고하고 있다. 특히 고위험군에서는 가돌리늄으로 인해 비가역적인 치명적 합병증을 유발할 수 있기 때문에 오히려 비교적 가역적인 요오드 방사선 조영제를

Table 2. U.S. FDA-approved gadolinium contrast agents

Brand name	Generic name	Empirical formula	Molecular weight (mOsm/kgH ₂ O)	NSF reported (cases)
Omniscan	Gadodiamide	C ₁₆ H ₂₈ GdN ₅ O ₉ · xH ₂ O ₂	789	283
Magnevist	Gadopentetate	C ₂₈ H ₅₄ GdN ₅ O ₂₀	1,960	125
OptiMARK	Gadoversetamide	C ₂₀ H ₃₄ N ₅ O ₁₀ Gd	1,110	20
MultiHance	Gadobenate	C ₂₂ H ₂₈ GdN ₃ O ₁₁ · 2C ₇ H ₁₇ NO ₅	1,970	10
ProHANCE	Gadoteridol	C ₁₇ H ₂₉ N ₄ O ₇ Gd	630	9

FDA, Food and Drug Administration; NSF, nephrogenic systemic fibrosis.

Table 3. Treatment recommendations after gadolinium exposure in patients with advanced kidney failure

Patients	Recommendation
CKD stage 3 (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m ²)	Observation
CKD stage 4 (eGFR 15-30 mL/min/1.73 m ²)	If patients have a functioning vascular access, perform hemodialysis as soon as possible after gadolinium exposure. If patients have no functioning vascular access, consider risk of hemodialysis catheter placement.
CKD stage 5 (eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²)	If patients have a functioning vascular access, perform hemodialysis as soon as possible after gadolinium exposure. If patients have no functioning vascular access, perform hemodialysis after catheter placement.
Maintenance peritoneal dialysis	Perform hemodialysis via temporary hemodialysis catheter or perform more frequent peritoneal dialysis cycles for over 48 hours with no periods of dry abdomen
Maintenance hemodialysis	Perform imaging study just before next dialysis session or perform additional dialysis session just after imaging study

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

사용하는 컴퓨터 단층촬영을 하거나 조영제를 사용하지 않는 영상기법을 권하기도 한다.

만약 가돌리늄을 사용하는 자기공명영상 촬영이 불가피한 경우에는 현재까지 발생 빈도가 적었던 가돌리늄 조영제를 저용량(일반 용량의 절반 이하)으로 사용하고 가돌리늄에 노출된 직후 반복적인 혈액투석을 시행할 것을 권고하고 있다(Table 2 and 3) [15,18].

요 약

신장기원 전신섬유증은 신기능이 저하된 환자에서 가돌리늄 조영제에 노출된 후 발생하는 전신 질환으로 가돌리늄에 노출된 병력과 특징적인 피부조직소견으로 진단이 가능하다. 현재까지는 입증된 치료법이 없기 때문에 전신섬유증이 발생할 수 있는 고위험군에서는 사용을 자제해야 하며 불가피하게 사용하는 경우에는 발생 빈도가 적었던 조영제를 저용량으로 사용하고 위험성을 평가하여 조기에 반복적

으로 혈액투석을 시행하는 것이 도움이 될 수 있다.

중심 단어: 가돌리늄; 신부전; 자기공명영상; 신장기원 전신섬유증

REFERENCES

1. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). Curr Opin Rheumatol 2006;18:614-617.
2. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. Lancet 2000;356:1000-1001.
3. Hubbard V, Davenport A, Jarmulowicz M, Rustin M. Scleromyxoedema-like changes in four renal dialysis patients. Br J Dermatol 2003;148:563-568.
4. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Am Soc Nephrol 2006;17:2359-2362.

5. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-157.
6. Hong MH, Koo HM, Choi J, et al. A case of nephrogenic systemic fibrosis after gadolinium-based contrast agent injection. *Korean J Med* 2010;78:127-131.
7. Koo TH, Lee DH, Baek HK, et al. A case of nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure in a peritoneal dialysis patient. *Korean J Med* 2010;78:507-511.
8. Igreja AC, Mesquita Kde C, Cowper SE, Costa IM. Nephrogenic systemic fibrosis: concepts and perspectives. *An Bras Dermatol* 2012;87:597-607.
9. Cowper SE, Bucala R, LeBoit PE. Case 35-2004: nephrogenic fibrosing dermatopathy. *N Engl J Med* 2005;352:1723-1724.
10. High WA, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:710-712.
11. Schroeder JA, Weingart C, Coras B, et al. Ultrastructural evidence of dermal gadolinium deposits in a patient with nephrogenic systemic fibrosis and end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:968-975.
12. Cowper SE, Bucala R, Leboit PE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis-setting the record straight. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:208-210.
13. Jiménez SA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004;50:2660-2666.
14. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238-249.
15. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, Kuno T, Nagura Y. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med* 2006;24:445-451.
16. Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermatopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:209-212.
17. Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005;46:754-759.
18. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007;242:647-649.