

루푸스 환자에서 타크로리무스 사용 후 발생한 원위신세관산증 1예

메리놀병원 류마티스내과

김해구 · 이지현 · 구인혜 · 강성민 · 최준설 · 김성준

Distal Renal Tubular Acidosis Caused by Tacrolimus in a Systemic Lupus Erythematosus Patient: A Case Report

Hae Koo Kim, Ji Hyun Lee, In Hye Ku, Sung Min Kang, Joon Sul Choi, and Sung Jun Kim

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Renal tubular acidosis (RTA) refers to a group of disorders involving transport defects in bicarbonate reabsorption or hydrogen excretion. Features like metabolic acidosis with a normal anion gap, neurological symptoms, and electrolyte imbalances indicate RTA. Kidney transplantation, cirrhosis, sickle cell anemia, medications, and autoimmune diseases, particularly Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis, are related to RTA. We encountered a rare case of a patient with systemic lupus erythematosus accompanied by RTA secondary to tacrolimus administration, who had muscle weakness and paralysis. Her symptoms improved after discontinuing tacrolimus and correcting the acidosis and potassium levels. Here, we report on this case and review the relevant literature. (Korean J Med 2015;89:478-481)

Keywords: Acidosis, Renal tubular; Tacrolimus; Lupus erythematosus, Systemic

서 론

신세관산증(renal tubular acidosis, RTA)은 근위세관 및 원위세관에서의 중탄산염 재흡수 및 수소 배출의 장애로 인해 초래되는 전신성 대사산증으로서, 혈장 음이온차이(anion gap)가 정상인 고염소혈산증(hyperchloremic acidosis) 상태이며, 대개 사구체 여과율은 정상이다[1].

대부분 특발성으로 나타나나 약제, 신기능 이상이나 부갑상선항진증과 같은 내분비 이상으로 인해 이차성으로 나타나

는 경우가 있으며 드물게 쇼그렌증후군이나 그레이브스병, 전신홍반루푸스 등에서 동반되어 발생하기도 한다. 면역질환에 의해 후천적으로 발생하는 경우는 일반적으로 알파-사이세포(alpha-intercalated cell)가 파괴되어 원위신세관산증이 발생한다[2]. 약제에 의한 경우는 암포테리신 B (amphotericin B) 나 리튬(lithium), 칼시뉴린억제제(calcineurin inhibitor) 등이 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

신세관산증에 동반된 저칼륨혈증은 경증의 근력 저하로부터 전신무력감, 횡문근융해, 호흡곤란 및 심정지에 이르기까지

Received: 2015. 1. 17

Revised: 2015. 4. 1

Accepted: 2015. 4. 20

Correspondence to Ji Hyun Lee, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, 121 Junggu-ro, Jung-gu, Busan 48972, Korea
Tel: +82-51-461-2469, Fax: +82-51-441-6950, E-mail: ete@lycos.co.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.

지 다양한 증상을 일으키고 대사산증의 경우 주로 호흡기, 순환기, 신경계의 증상이 나타나며 신경계 증상으로 기면, 혼미, 혼수와 같은 의식 변화가 발생할 수 있다[3]. 저자들은 15년간 발작장애를 동반한 전신홍반루푸스를 앓아 온 환자가 반복적이며 일시적인 근력 저하 및 하지 감각이상 등의 증상을 보여 발작장애의 악화로 생각하여 신경과적 약제를 조절하다 타크로리무스(tacrolimus)에 의한 신세관산증으로 진단한 예를 경험하였다. 타크로리무스에 의한 신세관산증은 국내에서는 아직 보고된 바가 없어 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 43세 여자

주 소: 전신무력감 및 근력 저하, 하지 감각이상

과거력: 1993년부터 간헐적인 경련과 의식 소실, 사지 관절을 신전한 채로 30초 정도 지속되는 강직발작으로 본원 신경과를 방문하였다. 경련과 의식 소실 이외 다른 증상은 없었으며 뇌 자기공명영상 촬영상 정상 소견, 뇌파 검사상 좌측 전두측두엽 부위(T3)에서 몇 개의 비정형적인 극과가 관찰되어 간질을 진단받고 토피라메이트(topiramate), 카르바마제핀(carbamazepine)을 복용하였다. 1999년 구강궤양, 림프구 감소증, 혈소판감소증과 레이노증후군을 보여 류마티스내과로 의뢰된 후 혈액검사상 항핵항체 양성(speckled pattern, 1:320), 항dsDNA IgM항체, IgG항체는 각각 39 U/mL, 29.4 U/mL로 확인되어 전신홍반루푸스로 진단받고 항말라리아제와 프레드니솔론(prednisolone)을 복용하였으며 레이노증후군으로 실로스타졸(cilostazol)을 추가로 복용하였다. 2007년 하루 5.64 g의 단백뇨로 신장생검을 시행하였으며 IV형의 루푸스신염으로 진단하였다. 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 간헐적 정맥 주사 및 고용량 글루코코르티코이드를 사용하였으며 이후 프레드니솔론 5 mg까지 감량하여 유지하였다. 2010년 항말라리아제를 타크로리무스로 변경하였고 2달 뒤 외래 방문 시 전신무력감을 호소하였다. 이후 간헐적으로 몸의 반쪽이 마비되는 느낌 및 전신무력감, 하지의 감각이상 등으로 신경과에서 수차례 약제 조절을 하였으나 큰 호전이 없어 다른 대학 병원 신경과 외래를 방문하여 토피라메이트, 옥스카르바제핀(oxcarbazepine) 및 레비티라세탐(levetiracetam)을 처방받아 복용 중이었다.

가족력: 특이사항 없었다.

현병력: 1일 전 등산 후 발생한 전신무력감, 근육통 및 하

지의 감각이상 때문에 병원에 왔다. 환자는 지난 수년간 비슷한 증상으로 내원하였으며 당시에도 저칼륨혈증이 관찰되었으나 대증 치료 후 호전되어 추가적인 검사는 시행하지 않았다.

신체진찰 소견: 내원 당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박은 80 회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.5°C였으며, 의식 상태는 명료하였다. 신경학적 검사상 medical research council 척도 4 정도의 대칭적인 하지의 근력저하 소견을 보였다. 흉부 청진에서 호흡음 및 심음은 정상이었고, 복부 촉진에서 간 비장 종대나 압통 부위는 관찰되지 않았다. 피부병변은 보이지 않았으며, 하지의 함요부종도 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 전해질 검사에 나트륨 144 mEq/L, 칼륨 3.2 mEq/L, 인 3.7 mEq/L, 염소 108 mEq/L였다. 동맥혈가스 분석은 pH 7.404, PO₂ 105.4 mmHg, PCO₂ 32.6 mmHg, HCO₃⁻ 19.9 mmol/L였으며 음이온차이는 16.1로 정상 음이온차 대사산증을 보였다. 생화학검사서 크레아티닌산화효소 129 IU/L로 정상 범위 내로 관찰되었고 혈액요소질소 11.5 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총 단백질과 알부민은 각각 7.2 g/dL, 4.2 g/dL이었다. 요검사서 pH 7.0, 비중 1.015, 당과 단백질은 관찰되지 않았다. 요 칼륨-크레아티닌비(potassium-creatinine ratio)는 54.4 mEq/g, 경세관 칼륨 경사(transtubular potassium concentration gradient)는 10.48로 계산되었다. 24시간 요검사상 나트륨 187 mEq, 칼륨 43 mEq이었으며 요중 구연산 농도는 32 mg으로 저구연산뇨를 보였다. 면역혈청검사서 C₃ 78.8 mg/dL (참고치 50-90), C₄ 18.6 mg/dL (참고치 10-40)로 1년 전 및 3개월 전과 큰 차이가 없었으며, 고민감 C-반응단백질은 0.39 mg/L (참고치 0-0.5 mg/L), 항핵항체 양성(speckled pattern, 1:640), 항SS-A항체와 항SS-B항체는 양성이었다. 항dsDNA IgM항체와 IgG항체는 각각 125 U/mL 및 음성으로 3개월 전 검사치와 큰 차이가 없었으며 항Sm항체, 항인지질항체와 항동원체(anti-centromere)항체는 모두 음성이었다. 심전도 검사상 전해질 이상에 따른 변화는 관찰되지 않았다.

방사선 및 뇌전도 검사 소견: 흉부 단순 방사선 검사에서 특이 소견은 없었다. 뇌 자기공명영상 촬영상 이전의 사진과 비교하여 차이가 없었으며 별다른 이상 소견이 발견되지 않았다. 뇌파 검사에서는 양측 전두측두엽에 비정상파형이 관찰되어 간질에 합당한 소견을 보였으며 이전 뇌파 검사와 차이를 보이지 않았다.

치료 및 경과: 대사산증 및 저칼륨혈증을 교정하기 위하여 수액치료 및 중탄산나트륨, 칼륨을 투여하였다. 2일간의 치료 후 칼륨 4.1 mEq/L로 저칼륨혈증이 호전되었으며 전신의 위

약감과 하지의 감각이상은 호전되고 이후 재발이 없어 신경전도 및 근전도 검사는 시행하지 않았다. 정상 음이온차 대사산증, 알칼리뇨와 반복적인 저칼륨혈증의 소견으로 원위신세관산증을 의심하여 24시간 요중 나트륨, 칼륨, 구연산 검사를 추가로 시행하였다. 톨루엔(toluene) 등의 독성물질에 대한 노출력과 기타 약물력은 없었으며 추가로 시행한 요검사서 요음이온차이는 35.9 mEq/L, 요삼투압차는 -20 mOsm/Kg로 관찰되어 정상 음이온차 대사산증과 저칼륨혈증, 알칼리뇨, 저구연산뇨가 동반되어 있는 원위신세관산증으로 진단하였다. 이후 타크로리무스에 의한 신세관산증을 의심하여 타크로리무스를 중단하였다.

환자는 눈마름과 입안마름 증세는 보이지 않았으나 항SS-A항체와 항SS-B항체의 양성 소견을 보여 누액분비량검사(Schirmer's test)를 의뢰하였으며 좌안/우안 각각 9 mm/7 mm로 쇼그렌증후군의 진단을 배제하였다. 치료 후 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.1 mEq/L, 중탄산염 농도는 23.74 mmol/L로 저칼륨혈증 및 대사산증이 호전되었으며 전신의 위약감과 하지의 감각 이상이 호전되어 퇴원하였다. 이후 3개월간 추적 관찰 시 특이 증상은 없었으며 외래에서 검사한 칼륨 수치도 4.3 mEq/L, 4.1 mEq/L로 정상으로 관찰되었다. 이후 환자는 항말라리아제 및 프레드니솔론 5 mg을 유지하며 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

신장은 산염기를 조절하는 중요한 기관으로 신장에서 요산성화 과정 중 산의 배설은 주로 원위 세관에서 일어나고, 중탄산이온의 재흡수는 주로 근위세관에서 일어난다. 신세관산증은 신장에서 산 배설의 장애 혹은 중탄산이온의 흡수의 결함에 기인한 대사산증으로 원위신세관산증(distal RTA, 제1형 RTA), 근위신세관산증(proximal RTA, 제2형 RTA), 혼합형신세관산증(combined RTA, 제3형 RTA), 고칼륨혈증신세관산증(hyperkalemic RTA, 제4형 RTA)로 분류된다[1].

본 환자의 경우는 원위신세관산증으로 분류되었으며 이는 주로 특발성, 유전성 혹은 자가면역성으로 관찰된다[4]. 자가면역질환과 관련되어 발생하는 경우는 대부분 쇼그렌증후군, 류마티스관절염, 전신홍반루푸스에 의한 간질성신염에 의해 발생한다. 루푸스의 경우 질병의 급성 악화 시 약 60%에서 원위세관의 요 산성화 기능에 문제를 보이며[5] 대개 단백뇨나 혈뇨와 같은 사구체 손상을 동반한다. 혈청 내 보체 농도가 루푸스에서의 사구체신염 시 질병 경과에 대한 표지자로

알려져 있으나 신세관산증과의 연관성은 아직 잘 알려져 있지 않다[6]. 본 증례의 경우는 IV형 루푸스신염으로 진단받았던 환자로 신세관산증이 있었던 당시에는 단백뇨나 루푸스 질병 활성도 증가는 관찰되지 않았다.

약제에 의한 신세관산증의 경우 원위신세관산증은 암포테리신 B, 리튬, 칼시뉴린억제제, 근위신세관산증은 아세트아미드(acetazolamide)나 칼시뉴린억제제, 고칼륨혈증신세관산증의 경우는 아미로라이드(amiloride), 스피로노락톤(spiroonolactone), 비스테로이드항염제 등과 관련이 있다. 칼시뉴린억제제의 경우는 사이클로스포린(cyclosporine)에 비해 타크로리무스에서 더 흔히 발견된다[7]. 이식 환자를 대상으로 한 한 연구에서는 타크로리무스를 복용 시 원위세관에서의 수소이온 배출 속도가 감소하였으며 타크로리무스가 원위세관에 직접적인 영향을 미칠 가능성이 있다고 보고하였다[8]. 국내에서는 신이식 환자에서 장기간 사이클로스포린을 사용한 후에 신세관산증이 발생한 증례가 보고된 바가 있으나[9] 타크로리무스에 의한 신세관산증은 아직 보고된 바가 없었다.

증상은 주로 대사산증, 저칼륨혈증, 혹은 결석과 관련되어 나타난다. 대사산증과 관련해서는 피로, 식욕부진 등을 호소할 수 있으며 심하면 착란, 혼미, 혼수 등의 증상이 나타나게 된다. 그 외 심근수축력 저하와 혈관확장에 따른 심부전과 저혈압 등 심혈관계 증상도 나타날 수 있다. 만성 산증은 세관의 칼슘 재흡수를 저하시키고 골흡수를 조장하여 고칼슘뇨를 유발하고 칼슘의 결정화를 촉진해서 칼슘 인산염 결석과 신석회증(nephrocalcinosis)을 일으킨다. 저칼륨혈증의 경우 근력약화와 다뇨가 대표적인 증상이다.

본 증례는 발작장애를 동반하여 신경정신루푸스로 진단 후 류마티스내과 및 신경과 협진하에 외래 방문 중이던 환자가 반복적인 근력 약화 및 감각 이상 증상으로 내원하여 신경과적 약제를 조절하였으나 소용이 없었으며 이후 대사산증 및 저칼륨혈증을 발견하여 원위신세관산증으로 진단한 경우이다. 원위신세관산증과의 감별을 위해 중탄산나트륨(NaHCO₃)을 투여 후 혈액과 소변의 이산화탄소 분압 차이를 측정하여 이 분압 차가 30 이하인 경우 다른 신세관산증과 감별이 가능하다고 하나[10] 본 증례의 경우 근위신세관산증과 달리 소변의 산성화는 관찰되지 않아 중탄산나트륨 부하 검사는 시행하지 않았다. 또한 저인산혈증이 관찰되지 않아 부갑상선호르몬(intact PTH)은 검사하지 않았다.

본 증례의 경우 신세관산증과 타크로리무스의 관련성을 확인하기 위하여 타크로리무스 복용을 중단하고 중탄산나트륨을 투여하였으며 이후 임상증상 및 대사산증이 회복되어 타

크로리무스에 의한 신세관산증으로 진단하였다. 루푸스 역시 신세관산증을 야기할 수 있으나 루푸스 진단 후 타크로리무스를 사용하기 전까지 신세관산증의 증상이 없었고 타크로리무스 사용 이후 신세관산증의 증상이 나타났으며 타크로리무스 중단 후 증상이 호전되어 루푸스 질환 자체에 의한 신세관산증은 배제하였다. 신세관산증의 경우 증상과 임상 소견이 다양하고 비특이적이므로 초기에 질환을 의심하지 못하면 진단을 내리기 어렵다. 특히 본 증례와 같이 신경정신루푸스로 인해 신경학적 증상을 동반하고 있었던 경우라면 더욱 진단이 어려울 수 있다. 설명되지 않는 신경학적 증상을 보이는 환자에서 전신의 쇠약감, 구역과 구토와 함께 산증이나 혈중 칼륨농도 이상, 혹은 반복되는 요로결석 등이 동반된다면 신세관산증을 감별 진단의 대상으로 고려해야 할 것으로 생각된다.

요 약

신세관산증은 정상 음이온차 대사산증 및 혈중 칼륨농도 이상, 신경학적 증상이 특징인 질환으로 드물게 약제나 자가면역질환과 관련되어 발생한다. 저자들은 신경정신루푸스 환자에서 반복적이며 일시적인 근력 저하 및 하지 감각이상 등의 증상을 보여 발작장애의 악화로 생각하여 신경과적 약제를 조절하다 타크로리무스(tacrolimus)에 의한 신세관산증으로 진단한 예를 경험하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 원위신세관산증, 타크로리무스, 전신홍반루푸스

REFERENCES

1. Nicoletta JA, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:194-198.
2. Park HW. Renal tubular acidosis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2010;14:120-131.
3. David JS, Gordon CE. Tubular disorders. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2011;2355-2366.
4. Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. *Semin Nephrol* 1998;18:317-329.
5. Kozeny GA, Barr W, Bansal VK, et al. Occurrence of renal tubular dysfunction in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1987;147:891-895.
6. Li SL, Liou LB, Fang JT, Tsai WP. Symptomatic renal tubular acidosis (RTA) in patients with systemic lupus erythematosus: an analysis of six cases with new association of type 4 RTA. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1176-1180.
7. Lee CH, Kim GH. Electrolyte and Acid-base disturbances induced by clacineurin inhibitors. *Electrolyte Blood Press* 2007;5:126-130.
8. Heering P, Ivens K, Aker S, Grabensee B. Distal tubular acidosis induced by FK506. *Clin Transplant* 1998;12:465-471.
9. Son SY, Lee YK, Yoo H, et al. A Case of Cyclosporine-Induced Type I Renal Tubular Acidosis after Kidney Transplantation. *Korean J Nephrol* 2011;30:178-182.
10. Kim S, Lee JW, Park J, et al. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H(+)-ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2004;66:761-767.