그레이브스병에서 발생한 원위 신세뇨관 산증 1예

대동병원 내분비내과

심은희 · 신영신 · 박민규 · 여창우 · 강진두 · 윤성운 · 이광재

A Case of Renal Tubular Acidosis Associated With Graves' Disease

Eun-Hee Sim, MD, Young-Shin Shin, MD, Min-Gyu Park, MD, Chang-Woo Yeo, MD,
Jin-Du Kang, MD, Sung-Oon Youn, MD, Kwang-Jae Lee, MD

Department of Internal Medicine, Dae Dong Hospital, Busan, Korea

Renal tubular acidosis (RTA) is a metabolic acidosis caused by impaired excretion of hydrogen ions or reabsorption of bicarbonate. Disorders caused by impairment of bicarbonate reabsorption in the proximal tubule are classified as proximal RTA, whereas those resulting from impairment of hydrogen ion secretion at the distal tubule are called distal RTA. The most common causes of distal renal tubular acidosis in adults are autoimmune disorders including Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and autoimmune thyroiditis. Of the thyroiditis states, Graves' disease-associated RTA is a rare disease. We experienced and managed one case of hypokalemic muscle weakness associated with Graves' disease and distal renal tubular acidosis.

Key Words: Renal tubular acidosis, Graves' disease, Hypokalemia, Paralysis

서 론

신세뇨관 산증(renal tubular acidosis, RTA)이란 신장에서 산(hydrogen ion, H^+) 배설의 장애에 의한 또는 중탄산이온(bicarbonate, HCO_3^-) 재흡수의 장애에 의한 대사성 산증으로서 근위 신세뇨관 산증(proximal RTA, 제2형), 원위 신세뇨관 산증(distal RTA, 제1형 RTA), 혼합형(combined RTA, 제3형 RTA) 및 고칼륨혈증 신세뇨관 산증(hyperkalemic RTA, 제4형 RTA)으로 분류한다. 이 중 원위 신세뇨관 산증은 집합관의 수소이온 분비 장애를 특징으로 하는 질환으로 심한 전신성 산증에도 불구하고, 소변의 pH를 낮출 수 없다는 것이 특징이

다. 원인으로는 유전적 요인과 후천적 요인이 있으며, 후천적 요인은 면역학적 기전에 의하여 alpha intercalated cell이 전반적으로 파괴되면서 발생한다¹⁾. 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome)이 대표적인 경우이고 루푸스 신염이나 자가 면역성 갑상선염에 의하여 발병한다는 보고도 있다²⁾. 특히 그레이브스병에 의해 발병하는 경우는 극히 드문 경우로, 본 저자들은 그레이브스병 치료 중 저칼륨성 마비를 동반한 원위 신세뇨관 산증이 발병한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박○○, 여자 67세

주 소: 하지 근력 약화

현병력: 7년 전부터 그레이브스병 치료 중인 환자(Anti-
roid 100 mg per oral everyday) 약 일주일 전부터 하지 근력

▶ Received: March 26, 2013 ▶ Revised: June 10, 2013

▶ Accepted: July 8, 2013

Address for correspondence: Eun-Hee Sim, MD
Department of Internal Medicine, Dae Dong Hospital, 187 Chung
Ryul-daero, Dong Rae-gu, Busan 607-711, Korea
Tel: +82-51-554-1233, Fax: +82-51-553-7575,
E-mail: auteur@naver.com

약화와 저림을 주소로 내원하였다.

과거력: 그레이브스병에 대한 약물 치료 외 특이 소견 없었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 환자는 혈압, 100/60 mmHg; 맥박 수, 76회/min; 호흡 수 24회/min; 체온, 36.8℃이었고, 급성 병색을 띄었으나 의식은 명료하였다. 피부에 특징적인 병변은 없었으며, 경부 림프절은 만져지지 않았고 결막은 창백하지 않았으나, 입술과 혀는 다소 말라 있었다. 흉부 진찰에서 심음과 호흡음은 정상이었고, 복부에서 간 및 비장은 만져지지 않았으며, 압통과 반사 압통도 없었고 장음은 정상이었다. 양측에 늑골 척추각 압통은 없었고 하지의 함요 부종은 없었으며, 그 외에 다른 소견은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사에서도 동공 크기는 양안에서 동일하였고, 대광 반사와 안구 운동은 정상이었으며, 바빈스키 징후(Babinski sign) 등 병적 반사는 관찰되지 않았으며, 건 반사는 정상이었다. 양측 하지의 감각은 정상이었으나, 하지 근력은 5단계 중 4단계 정도로 다소 약화되어 있었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구, 10,180/mm³; 혈색소, 12.4 g/dL; 혈소판, 267,000/mm³이었고, 혈청전해질검사는 나트륨, 139 mEq/L; 칼륨, 1.5 mEq/L; 염소, 118 mEq/L이었으며, 동맥혈가스검사에서 pH, 7.248; pCO₂, 29.0 mmHg; pO₂, 102.5 mmHg; HCO₃⁻, 12.4 mEq/L; base excess, -14.9 mEq/L; 혈청 음이온차는 8.6으로 정상 음이온차 대사성 산증을 보였다.

혈청생화학검사에서 혈당, 100 mg/dL; 혈중요소질소, 20.2 mg/dL; 크레아티닌, 0.7 mg/dL; 총단백질, 7.0 g/dL; 알부민, 3.4 g/dL; 칼슘, 8.7 mg/dL; 인산, 2.3 mg/dL; 요산, 1.2 mg/dL; aspartate aminotransferase, 34 IU/L; alanine aminotransferase, 17 IU/L이었다. 요검사는 비중, 1.007; pH, 7.5이었고 백혈구, 당, 단백은 발견되지 않았으나 적혈구는 고배율시야 당 5-9개로 발견되었으며, 임의 소변의 나트륨, 88 mEq/L; 칼륨, 13.5 mEq/L; 염소, 84 mEq/L로 요 음이온차는 17.5, TTKG (transtubular K⁺ gradient)는 9.8이었다. 24시간 소변검사에서 단백질, 1,706.4 mg; 알부민, 144.0 mg; 인산, 928.8 mg (참고치 [이하 동일]: 400-1,300 mg); 칼륨, 100 mEq (25-120 mEq)이었으며, 나트륨, 288 mEq (40-220 mEq); 염소, 316.8 mEq (110-250 mEq); 칼슘, 449.6 mg (70-180 mg); 요산, 838.1 mg (250-750 mg)이었다. 갑상선기능 검사는 T₃, 117.07 ng/dL (58-159 ng/dL); fT₄, 1.23 ng/dL (0.7-1.48 ng/dL); thyroid stimulating hormone (TSH), 0.97 μ IU/mL (0.35-4.94 μ

IU/mL)로 정상이었으나, 갑상선자가항체 검사에서 항갑상선 글로불린 항체(antithyroglobulin antibody)는 190.6 IU/mL (10.0-124.2 IU/mL), 항마이크로솜 항체(antimicrosome antibody)는 168.0 IU/mL, 항갑상선 자극호르몬 수용체 항체 (TSH-receptor antibody)는 3.25 IU/mL로 모두 증가되어 있었다. 혈청 부갑상선 호르몬(intact parathyroid hormone)은 18.75 pg/mL (13-104 pg/mL)로 정상이었다. 면역혈청 검사에서 C3, 67.7 mg/dL (50-90 mg/dL); C4, 25.8 mg/dL (10-40 mg/dL)이었으며, 면역 글로불린 G (immunoglobulin G)는 1,000.9 mg/dL (700-1,600 mg/dL); 면역 글로불린 A (IgA), 312.3 mg/dL (70-400 mg/dL); 면역 글로불린 M (IgM), 79.6 mg/dL (40-230 mg/dL)이었다. 항핵항체(antinuclear antibody, ANA), 류마티스인자(RF quantitation), 항 SS-A/Ro 항체, 항 SS-B/La 항체, 항 dsDNA 항체, 항 CCP(anticyclic citrullinated peptide) 항체와 항호중구 세포질 항체(antineutrophil cytoplasmic antibody)는 모두 음성이었다.

방사선 및 기타 검사 소견: 단순 흉부방사선 및 복부방사선 사진에서는 특이 소견이 없었다. 복부 전산화 단층촬영에서 간담도계 및 비장에는 이상 소견이 없었고, 양측 신장의 크기는 정상이었으나, 양쪽 신장에 다수의 석회화(calcification) 소견이 관찰 되었다(Fig. 1). 갑상선 초음파 검사상 거친 에코음을 보였으며, 양쪽 갑상선 크기와 혈관 분포 정도는 정상이었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 환자는 내원 당시 저칼륨혈증에 의한 하지 근력 약화 및 저림 증상을 호소하였고, 심전도상 저칼륨혈증에 의한 U파 소견 발견되었다. 병력상 그레이브스병으로 치료 중인 환자로 갑상선 중독성 주기성 마비를 의심하였으나, 내원 당시 동맥혈 가스 분석에서 갑상선 중독성 주기성 마비에

Fig. 1. Medullary nephrocalcinosis, both kidneys.

Fig. 2. Both thyroid glands show coarse echogenicity without focal lesion. Chronic thyroiditis pattern.

서 보이지 않는 대사성 산증 소견이 동반되어 있으며, 갑상선 기능 검사에서 중독증의 소견을 보이지 않아 정상 음이온차 대사성 산증과 함께 저 칼륨 혈증이 동반되어 있는 원위 신세뇨관 산증을 의심하였다.

응급으로 칼륨 10 mEq/hr로 정맥 투여한 이후 칼륨 2.7 mEq/L과 pH 7.260으로 저 칼륨혈증 및 산증이 다소 호전 양상을 보였으며, 이후 5 mEq/hr로 정맥 투여 속도 낮춘 이후에도 저칼륨혈증 및 이에 의한 증상이 지속적 호전을 보이며, 입원 치료 3일째 칼륨, 3.5 mEq/L; pH, 7.310으로 호전을 보였다.

이후 경구 약제로 변경하여 염화 칼륨 3,600 mg (48 mEq) 과 중탄산염 2,100 mg을 매일 투약하였다. 경구 투약 이후 칼륨 4.4 mEq/L과 pH 7.391로 호전을 보였으며, 이후 시행한 복부 전산화 단층촬영상 관찰된 양측 신장의 석회화 소견 있어 염화 칼륨을 600 mg으로 감량하고, 구연산칼륨 2,160 mg (20 mEq) 추가하여 투약하였다.

4개월 뒤 추적 검사상 혈청 나트륨, 140 mEq/L; 칼륨, 3.8 mEq/L; 염소, 112 mEq/L; 동맥혈가스검사상 pH, 7.360; HCO_3^- , 23.4 mEq/L로 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

신세뇨관 산증은 사구체 여과율의 장애와 상관없이 신장의 산성화 기능 장애에 의해 정상 음이온차 대사성 산증이 나타나

는 질환이다. 임상적으로 전신성 산증이 항상 명확하게 발생하는 것은 아니며, 신수질 석회화(medullary nephrocalcinosis), 반복적인 요로 결석 등의 임상 양상으로 발현되기도 하며, 소아에서는 성장 지연, 왜소증 및 골연화증으로 발견되기도 한다³⁾.

신장에서 요산성화(renal acidification) 과정 중 산의 배설은 주로 원위 세뇨관에서 일어나고, 대부분의 여과된 중탄산염은 근위 세뇨관에서 재흡수된다. 그러므로 산 배설의 감소는 원위 신세뇨관 산증의 발병기전이며, 중탄산이온의 재흡수의 결함은 근위 신세뇨관 산증의 발병 기전이다. 근위 신세뇨관 산증 환자에서는 중탄산이온 재흡수에 대한 신역치(renal threshold)가 14–18 mEq/L 정도로 감소되어 있다(정상은 약 24 mEq/L). 따라서 혈장의 중탄산이온 농도가 정상이거나 약간 감소해 있더라도 소변으로 상당량의 중탄산이온이 배설 되는 것이 근위 신세뇨관 산증의 특징이다. 주로 자가면역질환 이나, 약물, 감염 등에 의해 2차적으로 발생하거나, 대사산물의 축적과 세뇨관 손상을 가져오는 유전질환(Wilson's disease, cystinosis, tyrosinemia, galactosemia, hereditary fructose intolerance, glycogen storage disease type I, Lowe's syndrome)에 의해 발생한다⁴⁾.

원위 신세뇨관 산증은 원위 세뇨관의 수소이온 분비 능력에 장애가 있는 질환이다. 정상인에서는 혈장의 수소이온 농도 증가 시 소변의 산성화가 이루어지면서 소변의 pH가 4.5–5.0 까지 감소할 수 있으나, 원위 신세뇨관 산증 환자들은 수소 이온 배설의 장애로 인해 소변의 pH가 5.5 이하로 낮춰지지 않아 전신성 산증으로 이어진다. 만성적인 전신성 산증으로 산을 중화하기 위해 골의 calcium phosphate가 사용된다. 골격의 재흡수에 의하여 칼슘의 평형이 음전되어 고칼슘뇨증이 발생 하며, 신석회화(nephrocalcinosis)와 요로결석(nephrolithiasis) 이 동반된다.

원인은 유전성 혹은 후천성으로 나뉘는데, 유전성 원위 신세뇨관 산증은 상염색체 우성 또는 열성으로 유전된다. 상염색체 우성 원위 신세뇨관 산증은 Cl/HCO_3^- cotransporter (*SCL4A1* 유전자)의 돌연변이에 의하여 생기며, 이 경우 성인 에서 흔히 발병하며, 정도 내지 중등도의 산증을 보인다⁵⁾. 감각신경 난청과 동반된 상염색체 열성 원위 신세뇨관 산증은 염색체 2p13에 존재하는 수소이온 펌프(H^+ ATPase)의 B1 subunit를 전사하는 *ATP6V1B1* 유전자 또는 염색체 7p33-34에 존재하며, a4 subunit를 전사하는 *ATP6V0A4* 유전자의 돌연변이에 의하여 발생한다⁶⁾.

유전적 요인 외 면역학적 기전에 의하여 alpha intercalated cell이 전반적으로 파괴되면 후천성 원위 신세뇨관 산증이 발생한다. 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 루푸스, 자가면역성 갑상선염에 의하여 발병하며, 자가면역성 갑상샘질환과 원위 신세뇨관 산증이 동반된 예는 매우 드물다. 국내에서는 그레이브스병 및 쇼그렌 증후군과 동반된 원위 신세뇨관 산증이 보고되었으며, 이후 2005년 그레이브스병에서 보고된 1예가 있을 뿐 그 이후로 보고된 예는 없었다⁷⁾.

본 증례에서는 환자가 근력 약화 증상으로 내원하였고, 내원 당시 시행한 검사 소견상 저 칼륨혈증과 동반된 정상 음이온차 대사성 산증 소견이 보였다. 심한 전신적 산증에도 요 pH가 5.5이하로 낮아지지 않으며, 요 음이온차가 증가되어 있어 원위 신세뇨관 산증이 의심되었다. 원위 신세뇨관 산증 의심 하에 정맥 칼륨 및 중탄산염 투여로 임상 증상 및 전신성 산증이 회복되었으며, 이후 시행한 복부 전산화 단층촬영상 양측 신장의 석회화 소견과 24시간 소변검사에서 고 칼슘뇨증을 동반하여 원위 세뇨관 산증으로 추정할 수 있었다. 근위 신세뇨관 산증에서도 전신적 산증과 저칼륨혈증이 있으므로 원위 신세뇨관 산증과 혼동할 수 있으므로 감별을 위하여 중탄산나트륨(NaHCO_3) 투여 후 혈액과 소변의 이산화탄소 분압 차이(urine-blood pCO_2 tension)를 측정할 수 있다. 소변에서 중탄산염이 근위 세뇨관의 최대 흡수량을 초과하여 원위 신세뇨관까지 운반되도록 하면, 수소이온의 분비 기능이 정상인 상태에서는 중탄산이온과 결합하여 이산화탄소를 생성하여 요와 혈액 내의 이산화탄소 분압 차가 상승하나 원위 신세뇨관 산증에는 요와 혈액 내의 이산화탄소 분압 차(urine-blood pCO_2)가 정상으로 상승하지 않으며, 중탄산염 분획 배설률이 증가하지 않는다. 보고에 의하면 원위 신세뇨관 산증환자에게 중탄산나트륨 투여 후 측정한 요와 혈액 내의 이산화탄소 분압차가 모두 30 이하였으며, 대조군에서는 모두 30 초과로 감별 진단의 진단적 가치가 높다고 볼 수 있다⁸⁾. 본 증례의 환자에서는 중탄산나트륨 부하검사를 하지 않았으나, 근위 신세뇨관 산증과 달리 요의 산성화가 이루어지지 않아(urine pH 7.5) 감별진단을 위한 추가 검사 없이 추정 가능하였으며, 추후 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 비슷한 증상으로 갑상선 중독성 주기성 마비가 있을 때 근력약화 증상과 함께 저칼륨혈증 소견을 보일 수 있으나, 본 증례의 환자는 그레이브스병으로 propylthiouracil로 치료 중으로 갑상선 중독성 주기성 마비 발생의 필수 요건인 혈청

내 갑상선 호르몬의 과다가 보이지 않았으며, 갑상선 중독성 주기성 마비 발생 시 볼 수 없는 저칼륨혈증과 동반된 대사성 산증 소견을 보여 그레이브스병에서 발생한 원위 신세뇨관 산증으로 추정할 수 있었다. 그레이브스병에서 발병한 원위 신세뇨관 산증으로 확실히 하기 위해서는 신장 조직검사를 시행하여 환자의 신장 조직과 혈청을 반응시켜 면역형광염색을 통해 집합관 사이세포(intercalated cell)에 대한 자가 항체를 확인하여야 하나 이를 시행한 증례는 찾기 어려웠다. 1994년 Konish 등⁹⁾이 발표한 논문에서 사람의 혈청과 토끼의 신장조직을 반응시켜 면역형광염색을 한 증례를 찾아 볼 수 있었다. 본 증례에서도 추가적으로 연구가 필요할 것으로 보인다.

신장은 여과된 중탄산이온을 모두 재흡수할 뿐 아니라, 산의 음이온을 배설하고 산에 의해 적정 하는데 사용된 중탄산이온을 재생시켜야 한다. 본 증례의 환자는 노화 진행 과정에서 병태 생리학적으로는 자가면역질환이지만, 노화의 진행으로 항상성을 유지할 수 있는 능력이 감퇴되어 산증에 대한 보상 능력이 청장년층 보다 떨어져 질환의 이행이 빠르게 진행되며, 증증으로 발현될 가능성이 높을 것으로 생각된다¹⁰⁾.

자가면역 갑상샘질환에서 원위 신세뇨관 산증이 발생하게 되는 기전은 아직 분명하게 알려져 있지 않다. 과거에는 갑상샘 과다증에 의한 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 신석회증 등에 노출된 결과로 2차적으로 원위 신세뇨관 산증이 발생한다는 보고가 있었으나, 신석회증이 없고 발병 초기에 원위 신세뇨관 산증이 진단되었던 예가 보고되면서 갑상샘 과다증 환자에서 발생하는 신세뇨관 산증은 대사 변화에 의한 것이 아니라, 면역학적인 기전에 의한 것이라는 주장이 대두되었다¹¹⁾. 또한 다른 보고에서는 림프구성 갑상선염에 병발한 원위 신세뇨관 산증 환자의 신조직 생검에서 림프구성 갑상선염이 소실된 후에도 신 실질 내 림프구 침윤이 존재함을 확인하였는데, 이는 세포매개성 면역도 신세뇨관 손상에 관여한다는 것을 시사한다¹²⁾. 또한 항갑상선제, 방사성 요드 치료, 그리고 수술로 갑상선 호르몬이 정상화 되어도 신세뇨관 산증은 지속되므로 갑상선 호르몬과 신세뇨관 산증 발생은 무관한 것으로 추정된다¹³⁾. 본 증례에서도 7년간 그레이브스병 치료를 받으면서 갑상선 호르몬 수치는 정상을 보였으나, 항 갑상선 항체의 지속적 상승을 보였으며, 이런 증가된 항체의 자극에 의한 면역학적 손상에 의해 신세뇨관 산증이 발생한 것으로 생각된다. 향후 신장 조직검사를 시행한 후 면역형광염색을 통해 자가항체를 확인하는 과정이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Park HW. Renal tubular acidosis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2010;14:120-31.
2. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis: clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:84-99.
3. Quigley R. Proximal renal tubular acidosis. *J Nephrol* 2006;19 Suppl 9:S41-5.
4. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2171-7.
5. Reddy P. Clinical approach to renal tubular acidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2011;65:350-60.
6. Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N, Fritz DM, Rungraj N, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 2002;39:796-803.
7. Hwang JW, Han KH, Kim YD, Hong HI, Shim MS, Kim JY. A case of renal tubular acidosis associated with Graves` disease. *Korean J Med* 2005;69 (Suppl 3):S915-8.
8. Kim S, Lee JW, Park J, Na KY, Joo KW, Ahn C, et al. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H(+)-ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2004;66:761-7.
9. Konishi K, Hayashi M, Saruta T. Renal tubular acidosis with autoantibody directed to renal collecting-duct cells. *N Engl J Med* 1994;331:1593-4.
10. Kim KI. Frailty: a core geriatric concept. *J Korean Geriatr Soc* 2010;14:1-7.
11. Dash SC, Jain S, Khanna KN, Grewal KS. Thyrotoxicosis, renal tubular acidosis and renal stone. *J Assoc Physicians India* 1980;28:323-5.
12. Jaeger P, Portmann L, Wauters JP, Hurlimann J, Bill G, Scazziga B, et al. Distal renal tubular acidosis and lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism: report of 1 case without nephrocalcinosis. *Am J Nephrol* 1985;5:116-20.
13. Wu MS, Hong JJ. Concurrent gradient defect renal tubular acidosis and autoimmune lymphocytic thyroiditis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2122-3.