

# 원위부 신세뇨관성 산증과 저칼륨혈증에 의한 근마비를 동반한 Sjögren 증후군 2예

고려대학교 의과대학 내과학교실, 가톨릭대학교 의과대학 해부학교실\*

이지은·고강지·신진호·권영주·표희정·김진\*

Distal RTA has manifestations of hyperchloremic acidosis, hypokalemia, interstitial nephritis, renal calcinosis etc and may be associated with Sjögren syndrome. We experienced two cases of hypokalemic paralysis in Sjögren syndrome complicated with distal RTA. By immunohistochemistry, we confirmed the defect of  $H^+$ -ATPase and  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  exchanger in collecting duct.

**Key Words:** Hypokalemic paralysis, Renal tubular acidosis, Sjögren syndrome,  $H^+$ -ATPase,  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  exchanger

## 서 론

신세뇨관성 산증 (RTA)은 세뇨관에서의 요산성화 장애에 의한 질병군으로서 장애 부위에 따라 근위부 세뇨관성 산증 (Proximal RTA)과 원위부 세뇨관성 산증 (Distal RTA)으로 나눈다<sup>1)</sup>. 근위부 세뇨관성 산증은 중탄산염의 재흡수 장애가 원인이고 원위부 세뇨관성 산증은 신 집합관에서의 수소 이온의 배설장애가 원인이다<sup>2)</sup>. 원위부 세뇨관성 산증은 일반적으로 근위부 세뇨관성 산증에 비해 심한 산증과 저칼륨혈증을 동반하며 요중 칼슘의 배설 증가와 citric acid의 배설 감소에 의해 신 결석증 및 신 석회화를 초래하기도 한다<sup>3)</sup>. 그 원인으로는 전신질환과 동반되지 않은 유전적 또는 특발성 장애가 제시되기도 하고 여러 가지 혈액학적 질환과 면역학적 질환 그리고 약물들이 제시되기도 하지만 기전상으로 아직 명확하게 밝혀지지 못한 상태이다<sup>4)</sup>. 그러나 최근에 들어 면역조직염색법에 의해 수소 이온의 배설에 관여하는 특정 수송체 단백질의 장애를 밝힐 수 있게 되었다.

Sjögren 증후군은 자가 면역질환에 속하는 만성 염증성 질환으로 림프구와 형질세포가 누선과 타액선과 같은 외분비선을 주로 침투하여 발병하게 되는 질환으로 폐, 신장, 피부, 혈관, 근육 등에도 이상을 초래할 수 있다<sup>5)</sup>. 신장의 침범은 18-67%에서 나타나며 이중 원위부 세뇨

관성 산증이 가장 흔하게 발견된다<sup>5,6)</sup>. 이는 일반적으로 뚜렷한 증상을 나타내지 않는 경우가 많으나 일부에서 신석회화와 신부전으로 발전되는 경우가 있다고 알려져 있다<sup>7-9)</sup>.

저자들은 원위부 세뇨관성 산증이 동반된 Sjögren 증후군 환자에서 저칼륨혈증에 의해 사지 근마비가 발생한 경우를 2예 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증 례 1

환자: 손○이, F/29세

주소: 근위부 근력약화 (내원 하루 전)

현병력: 평소 건강하던 환자로 최근 1년 동안 20 kg의 체중감소를 보이던 중 내원 10일 전부터 식욕감퇴가 나타나고 내원 1일 전부터 갑자기 근위부 근력 약화가 동반되어 내원

과거력: 당뇨 (-), 고혈압 (-), 결핵 (-), 자연 유산력 (-), 약물 복용력 (-), B형간염 보유 (10년 전 진단)

가족력: 특이 사항 없음.

신체검사 소견: 환자는 급성병색을 띠고 있었고 혈압은 110/70 mmHg, 맥박수는 분당 60회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36°C였다. 두경부 검사상 의식은 명료하였고 결막은 창백하였으나 공막황달은 없었으며 구강점막 및 혀의 탈수 소견을 보였다. 흉복부 검진상 특이소견 없었으며 상하지의 근력약화 (Grade III)가 있었으나 병적 반

사나 감각신경 이상은 보이지 않았다.

**검사실 소견:** 입원시 시행한 혈액검사에서 백혈구 6,900/mm<sup>3</sup>, 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판 222,000/mm<sup>3</sup>, MCV 78.6 fl, MCH 25.9 pg, MCHC 32.9 g/dL, 혈중 철 55 µg/dL, TIBC: 359 µg/dL으로 철결핍성 빈혈의 소견을 보이고 있었다. 생화학 검사상 혈중 질소 농도 14 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.7 mg/dL, 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 1.7 mEq/L, 염소 115 mEq/L, 칼슘 9.3 mg/dL, 혈청 삼투질농도 289 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 총단백 7.32 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 총빌리루빈 0.43 mg/dL, 직접형 빌리루빈 0.13 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 12 IU/L이었다. 동맥혈 가스 분석은 pH 7.304, pCO<sub>2</sub> 25.4 mmHg, pO<sub>2</sub> 111.4 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12.7 mmol/L으로 대사성 산혈증의 소견을 보였고 혈청 음이온 차는 8.3 mmol/L로 정상이었다. 요 검사상 비중은 1.01, pH는 7.5였으며 임의 요검사상 나트륨 41 mEq/L, 칼륨 14 mEq/L, 염소 46 mEq/L로 삼투질농도 216 mOsm/kgH<sub>2</sub>O, 요 음이온차는 9 mmol/L로 0보다 증가되어 있었고 TTKG는 11이었다. 면역혈청학적 검사상 IgG 2,080 mg/dL, IgA 266 mg/dL, IgM 85 mg/dL, Anti ds DNA (-), RF (+), SSA/Ro (+), SSB/La (-)였다.

**Ammonium chloride 부하검사:** Ammonium chloride 투여 후 산혈증이 생겼음에도 요 pH는 지속적으로 5.5 이상을 유지하여 acid secretion 과정에 장애가 있음을 뒷받침 하였다 (Table 1)<sup>10</sup>.

**Bicarbonate 부하검사:** Bicarbonate loading 후에도 urine pCO<sub>2</sub>는 정상인에서처럼 증가를 보이지 않았고

**Table 1. Ammonium Chloride 부하검사**

|                               | Basal | 2 hrs | 4 hrs | 6 hrs |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Blood pH                      | 7.361 | 7.274 | 7.131 | 7.313 |
| pCO <sub>2</sub>              | 14.3  | 14.0  | 13.2  | 15.3  |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 11.9  | 28.6  | 7.2   | 14.3  |
| Urine pH                      | 7.5   | 7.5   | 7.015 | 7.104 |

**Table 2. Bicarbonate 부하검사**

|                                     | Basal | 30 min | 90 min |
|-------------------------------------|-------|--------|--------|
| Blood pH                            | 7.231 | 7.273  | 7.253  |
| Urine pH                            | 7.203 | 7.282  | 7.247  |
| Blood pCO <sub>2</sub>              | 37.0  | 36.8   | 42.6   |
| Urine pCO <sub>2</sub>              | 34.1  | 37.2   | 39.7   |
| Blood HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 15.5  | 17.0   | 18.8   |
| Urine HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 13.4  | 17.5   | 17.3   |

(Urine-Blood) pCO<sub>2</sub>를 측정한 결과 25 mmHg 이하로 지속적으로 저하된 소견 보이고 있어 환자의 산혈증이 bi-carbonate loosing에 의한 것이 아니라 H<sup>+</sup> secretion의 장애에 의한 것임을 시사하였다 (Table 2)<sup>11</sup>.

**방사선학적 검사:** 흉부 및 복부 X 선 사진에서 특이소견 없었으며 복부 초음파 검사에서도 특별히 신실질에 석회화를 비롯한 이상소견은 보이지 않았다.

**Shirmer's test:** 양안 모두 3 mm/5분으로 눈물의 배설이 감소된 소견을 보이고 있었다.

**신장면역조직학적 검사:**

**1 >H<sup>+</sup>-ATPase 염색**

정상인의 경우 피질의 신수집관에 다량의 H<sup>+</sup>-ATPase가 염색되었으나 환자의 경우 H<sup>+</sup>-ATPase가 염색되지 않았다 (Fig. 1).

**2 >Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger 염색**

정상인의 경우에 비해 환자의 조직 염색에서 연결 세뇨관에서의 Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger의 염색이 감소되어 있다 (Fig. 2).

**치료 및 경과:** 수액 공급 및 부족한 칼륨 및 중탄산염을 보충하면서 증상은 호전되었고 1주일 경과 후 경구 칼륨제와 NaHCO<sub>3</sub>를 복용하면서 칼륨 3.7 mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.5 mEq/L로 유지되어 외래 추적 관찰 중이다.

**증 례 2**

**환 자:** 김○애, 여자/33세

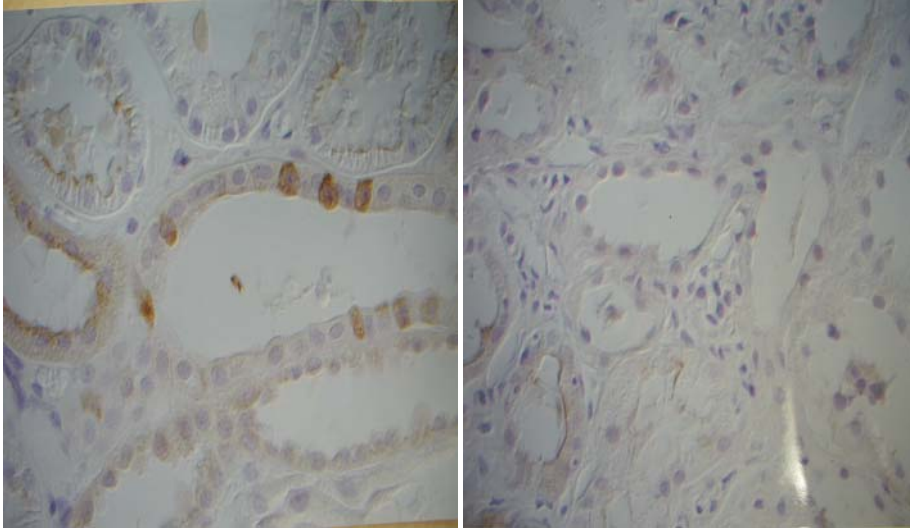
**주 소:** 사지의 근력약화 (내원 1일 전)

**현병력:** 평소 건강하던 자로 1개월 전부터 전신쇠약감 있어 10일 전부터 한약 복용하던 중 내원 1일 전부터 갑자기 사지의 근력약화의 증상 있어 내원

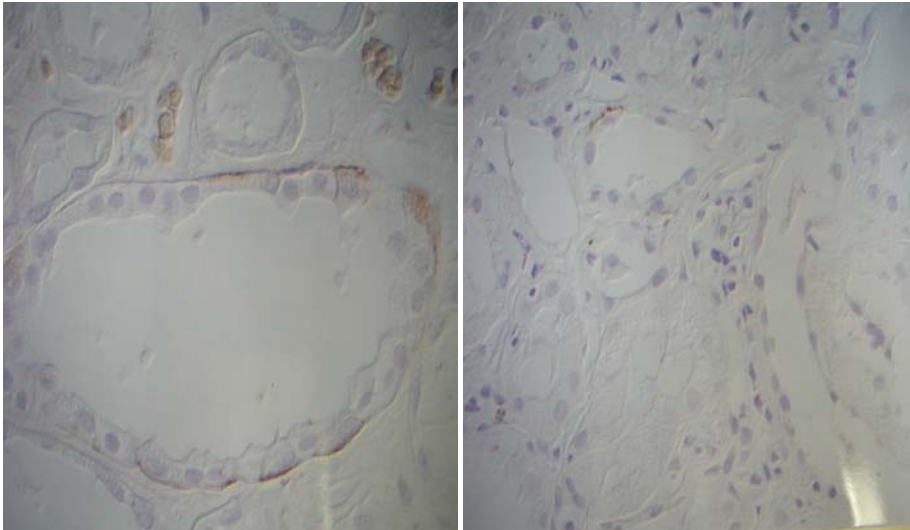
**과거력:** 당뇨 (-), 고혈압 (-), 결핵 (-), 간염 (-), 자연유산력 (-)

**계통적 문진:** 전신쇠약감 (+), 체중감소 (+) - 5 kg/yr, 안구 건조감 (+), 구강 건조감 (+), 관절통 (+), 레이노 현상 (-), 요증상 (-)

**신체검사 소견:** 급성병색을 띠고 있었고 의식은 명료하였으며 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수는 분당 80회 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.4°C였다. 두경부 검진상 구강점막 및 혀의 경도의 탈수 소견을 보이고 있었고 흉복부검진상에서는 특이소견 보이지 않았으나 상하지의 근력약화 (Grade II)가 있었으며 병적 반사나 감각신경 이



**Fig. 1.** Immunohistochemistry of  $H^+$ -ATPase in renal tubule of normal person (left) and patient of distal RTA (right). Normal kidney shows abundant staining of  $H^+$ -ATPase, but kidney of distal RTA shows scanty of  $H^+$ -ATPase ( $\times 400$ ).



**Fig. 2.** Immunohistochemistry of  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  exchanger in renal tubule of normal person (left) and patient of distal RTA (right). Normal kidney demonstrates abundant staining of  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  exchanger in contrast to kidney of distal RTA with scanty staining of  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  exchanger ( $\times 400$ ).

상은 보이지 않았다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구  $10,400/mm^3$ , 혈색소  $14.6\text{ g/dL}$ , 혈소판  $304,000/mm^3$ 이었고 생화학 검사상 혈중 질소  $14\text{ mg/dL}$ , 혈청 크레아티닌  $0.8\text{ mg/dL}$ , 혈청 삼투질농도는  $289\text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ , 나트륨  $138\text{ mEq/L}$ , 칼륨  $2\text{ mEq/L}$ , 염소  $110\text{ mEq/L}$ , 칼슘  $9.3\text{ mg/dL}$ 였고 동맥혈 가스검사상 pH  $7.324$ ,  $pCO_2\ 30.8\text{ mmHg}$ ,  $pO_2\ 117.2\text{ mmHg}$ , 중탄산염  $16.3\text{ mmol/L}$ 으로 음이온차는  $11.7$ 이었고 대사성 산증의 소견을 보였다. 소변 검사상 비중은

$1.015$ , pH  $7.0$ 이었으며 나트륨은  $59\text{ mEq/L}$ , 칼륨  $14\text{ mEq/L}$ , 염소  $64\text{ mEq/L}$ , 삼투질  $306\text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ 로 음이온차는 9로 양수로 나타났다. 면역혈청검사상 ANA (+)-speckled pattern, Anti ds DNA (-), SSA/Ro (+), SSB/La (-), ANCA (-), RF (+)을 보였다.

**Ammonium chloride** 부하검사: Ammonium chloride 부하 후에도 urine pH가  $5.5$  이상으로 유지되는 것을 확인할 수 있었다.

**Shirmer** 검사: 양안  $2\text{ mm}/5\text{분}$ 으로 저하된 소견을 보

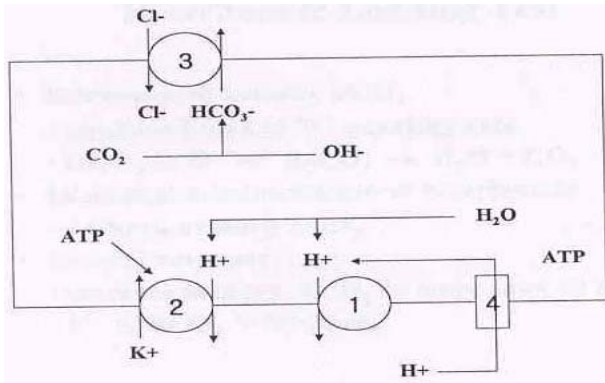


Fig. 3. Four kinds of pathway in acid-base regulatory mechanism in collecting duct.

이고 있었다.

**치료 및 경과:** 환자는 저칼륨혈증에 의한 근력약화로 판단하여 칼륨 보충 후 증상은 호전되었고 이후 Sodium bicarbonate 6 g 유지요법 및 Oxiklorin 200 mg 투여하면서 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

Sjögren 증후군은 전신성 자가면역질환으로 침샘과 눈물샘과 같은 외분비 선의 림프구 침윤을 특징으로 하지만 25% 정도에서는 다른 장기의 침윤을 동반하는 특성을 보인다<sup>5)</sup>. 신장의 질환을 동반하는 경우는 신장 실질의 림프구 침윤에 의하거나 또는 사구체에 면역복합체의 침착에 의해서 나타나며 넓게는 치료를 위해 NSAIDs를 사용함으로써 나타나는 경우를 포함할 수도 있다<sup>12)</sup>. 임상과 조직학적 관점에서 신장병변은 세뇨관 병변과 사구체 병변의 2 종류로 구분되며 세뇨관 병변에는 요농축능의 장애, 원위부 신세뇨관성 산증, Fanconi 증후군, 간질성 신염 등이 포함되고 CD4 T cell 및 B cell이 침윤된다는 점에서 세포독성 T cell의 침윤에 따른 다른 간질성 신염과는 구별된다<sup>13)</sup>. 이중 원위부 신세뇨관성 산증은 Sjögren 증후군 환자에서 가장 흔하게 발생하는 신 질환으로 25% 정도의 환자에서 보고 되나 산 부하검사서 양성을 보이는 경우는 이보다 높은 35% 정도로 나타나 증상을 보이지 않는 경우도 상당히 많이 있을 것으로 추정된다<sup>14)</sup>.

원위부 신세뇨관성 산증이 유발되는 원인은 집합관에서 산 분비능력의 장애에 의한 것으로 이는 집합관에서 산-염기 평형에 관련된 4가지 pathway의 장애에 의해서 유발 될 수 있다 (Fig. 3). 이중 apical membrane에 있는 H<sup>+</sup>-ATPase와 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase가 H<sup>+</sup>의 secretion

에 중추적인 역할을 담당하고 있는데 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase의 경우 vanadate 등과 같은 toxin에 의해 영향을 받은 RTA 등에서 기능이 억제됨이 증명된 바가 있다<sup>10)</sup>. Cohen 등은 전자 현미경을 통한 연구를 통해 원위부 신세뇨관성 산증 환자에서 집합관의 간질세포는 정상적으로 유지되면서도 표면의 H<sup>+</sup>-ATPase의 결핍이 있음을 밝히고 이것을 병인으로 지적한 바가 있다<sup>15)</sup>. 본 연구에서도 면역 조직학적 방법을 통한 염색에서 Sjögren 환자를 정상인과 비교하여 H<sup>+</sup>-ATPase의 발현이 현저히 감소됨을 확인할 수 있었다.

또한 Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger에 있어서도 환자에서 정상인에 비해 수적으로 감소된 것을 관찰할 수 있었는데 이전에 Bastani 등은 Sjögren 환자에서 H<sup>+</sup>-ATPase와 Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger의 결핍이 함께 동반됨을 보고한 바가 있으며 Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger의 결핍이 유전적 원위부 신세뇨관성 산증 환자에서 뿐만 아니라 후천적인 요인에 의해서도 유발될 수 있음을 밝히는 자료라 하겠다<sup>15-17)</sup>.

이러한 환자에서 hypokalemia가 유발되는 원인은 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase의 기능저하 뿐 아니라 용적 감소로 인한 알도스테론의 작용 증가에 의해서 나타날 수 있다<sup>18)</sup>.

저자들은 원위부 신세뇨관성 산증을 동반한 Sjögren 증후군 환자에서 저칼륨혈증과 근마비를 동반한 2예를 경험하였고 이들의 발병 기전을 설명할 수 있는 H<sup>+</sup>-ATPase 및 Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger의 변화를 면역조직화학적 방법으로 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) 김동욱, 홍관수, 김석영, 구완수, 최의진, 장윤식, 윤영석, 방병기: 신세뇨관성 산증 8예. *대한내과학회지* **34**: 63, 1987
- 2) Sabatini S, Kurtzman NA: Overall acid-base regulation by the kidney. New York Raven Press, p185-210, 1989
- 3) Eriksson P, Denneberg T, Enestrom S, Johansson B, Lindstrom F, Skogh T: Urolithiasis and distal renal tubular acidosis. *J Intern Med* **239**(6):483-488, 1996
- 4) Caruana RJ, Vardaman MB: The syndrome of Distal renal tubular acidosis. *Medicine* **67**(2):84, 1988
- 5) Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Talal N: Sjögren syndrome: Clinical and immunological aspects. Berlin, Springer-Verlag, p129-136, 1987

- 6) Pokorny G, Sonko S, Ivanyi B, Mohacsi G, Csati S, Ivanyi T: Renal involvement in patient with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* **18**: 231-234, 1989
- 7) Eriksson P, Denneberg T, Larsson L, Lindstrom F: Biochemical markers of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* **29**:383-392, 1995
- 8) 서보정, 권형주, 이무열, 유홍선, 황인식, 김미영, 김진관: 원위부 신세뇨관성 산증과 급성췌장염이 동반된 Sjögren 증후군 1예. *대한신장학회* **19**:363-366, 2000
- 9) YJ Kwon, JH Park, SW Kim, SY Han, HJ Pyo, NH Won: Sjögren's syndrome with acute renal failure. *J Korean Med Sci* **13**:665-669, 1998
- 10) Lash JP, Arruda JAL: Laboratory evaluation of renal tubular acidosis. *Clin Lab Med* **13**:117-129, 1993
- 11) Kim GH, Han JS, Kim YS, Joo KW, Kim S, Lee JS: Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* **27**:42-47, 1996
- 12) Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM: Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med* **64**: 955-960, 1978
- 13) Shearn MA, Tu MH: Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren syndrome. *Am J Med* **39**:312, 1965
- 14) K. Aasarod, H-J Haga, K. J. Berg, J. Hammertrom, S. Jorstad: Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Q J Med* **93**:297-304, 2000
- 15) Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, Kolner S, Hemken P, Gluck SL: Absence of H<sup>+</sup>-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjögren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* **3**:264-271, 1992
- 16) Kleinman JG: Proton ATPase and urinary acidification. *J Am Soc Nephrol* **5**:S6-S11, 1994
- 17) DeFranco PE, Haragsim L, Schmitz PG, Bastani B: Absence of vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjögren syndrome. *J Am Soc Nephrol* **6**:295-301, 1995
- 18) Smulders YM, Frissen PHJ, Slaats EH, Silberbusch

J : Renal tubular acidosis. *Arch Intern Med* **156**:  
1629-1636, 1996