

신부전과 동반된 고칼륨혈증의 병태생리와 치료의 최신 지견

한양대학교 의과대학교 신장내과학교실

김 호 중 · 한 상 응

신부전 환자는 사구체 여과율의 상당한 감소에도 불구하고 정상 혈청 칼륨 농도를 유지할 수 있다¹⁾. 그러나 아래 Table 1에 표시된 상황에서는 신부전의 진행 과정에서 고칼륨혈증이 발현된다.

이 글에서는 Table 1에 열거한 원인들중 신부전이 동반된 환자에서 나타나는 고칼륨혈증의 병태 생리에 대한 설명은 급성신부전이나 말기 신부전에서 진행된 신부전에 따른 사구체 여과율의 심각한 감소(<10mL/min)에 따른 것과 원인이 뚜렷한 상황에 해당되는 과도한 칼륨의 부하, 고칼륨혈증 유발 약제 복용 등에 의한 것은 생략하고 주로 renin-angiotensin-aldosterone axis의 변화나 신세뇨관 자체의 이상에 따른 칼륨 배설 결핍에 대하여 최근까지의 연구 결과와 함께 이들에 대한 치료와 더불어 이 논문의 말미에서는 만성적인 고칼륨혈증이 아닌 급성의 고칼륨혈증이 동반된 신부전 환자의 치료의 최신 지견을 서술하고자 한다.

Renin-angiotensin-aldosterone axis의 변화에 따른 즉, 1) hyporeninism의 동반 또는 동반없이 hypoaldosteronism에 의한 고칼륨혈증과 2) 일차적인 신세뇨관 배설능의 결손에 따른 고칼륨혈증을 비록 분리하여 설명하고자 하나 이들 1)과 2)는 동일한 환자에서 자주 동시에 존재할 수 있다. 이들 두가지가 연관되는 가장 대표적인 임상 질환은 당뇨병성 신

증과 폐쇄성 신증이다^{2,3)}. 따라서 정상적인 신세뇨관 반응과 동반된 순수한 aldosterone 결핍의 상태와 심각한 신세뇨관 저항성과 동반된 정상적인 aldosterone 분비를 하는 상태까지의 극한적인 상황을 생각할 수 있다. 이 두가지 상황 사이에 어느 것이 더 지배적으로 존재하는가에 따라서 다양한 임상 양상이 서로 두가지가 중복되는 정도에 따라 존재할 수 있음을 알 수 있다. 1)과 2)에 따른 고칼륨혈증의 임상 질환을 좀더 세분하여 보면 아래 Table 2와 같다.

Table 2에서 열거한 고칼륨혈증이 나타나는 임상 상태에서 가장 흔히 신부전과 동반될 수 있는 hyporeninemic hypoaldosteronism과 일차적인 신세뇨관의 칼륨 배설능의 장애에 의한 질환중 특히 SLE, renal transplant 환자에서 관찰되는 고칼륨혈증의 병태 생리에 대한 좀더 자세히 설명하고자 한다.

Table 2. Hypoaldosteronism 유무에 따른 고칼륨혈증의 분류

- Hyporeninism의 동반 또는 동반없이 hypoaldosteronism에 의한 고칼륨혈증
 - 동반된 신부전에 의한 hyporeninism(DM, interstitial nephritis)
 - Angiotensin II 활성화나 기능의 이상(ACE inhibitors, AT₁ receptor blockers)
- Hypoaldosteronism
 - Glucocorticoid 결핍과 동반(Addison's dis., 효소 결핍)
 - Aldosterone 합성의 억제(heparin, 18-methyl-oxidase 결핍)
 - 일차성 hypoaldosteronism
- 일차적인 신세뇨관 배설능의 결손에 따른 고칼륨혈증
 - Pseudohypoaldosteronism
 - 신부전과 동반된 고칼륨혈증(SLE, renal transplant, obstructive uropathy, 기타)
 - 약제에 의한 aldosterone의 신세뇨관 작용 억제 (K-sparing diuretics, pentamidine, trimethoprim)

Table 1. 신부전 환자에서 고칼륨혈증의 원인

- 신사구체 여과율 <10mL/min
- Renin-angiotensin-aldosterone axis의 변화
- 신세뇨관 자체에서의 칼륨 배설의 결핍
- 과도한 칼륨 부하(예 : 근육용해, 용혈, 장출혈, 과량의 칼륨 투여)
- 세포내 칼륨의 이동
- 신장과 신장 외적인 칼륨 평형에 관여하는 약제 복용

**Hyporeninism의 동반 또는 동반없이
hypoaldosteronism에 의한 고칼륨혈증
(renin-angiotensin-aldosterone axis
결손에 따른 고칼륨혈증)**

이군의 특징은 hypoaldosteronism으로써 대부분의 환자가 신부전과 낮은 plasma renin activity (PRA)를 동반하고 있으며 따라서 이들을 hyporeninemic hypoaldosteronism이라 부른다(HHA). 이에 대한 DeFronzo의 연구와 더불어 최근의 보고를 종합한 이들의 특징적인 임상 양상은 다음과 같다^{2, 4)}. 즉, (1) 평균 연령 60세, (2) 당뇨병의 원인 질환 (50%), (3) 대부분의 환자에서 경도 또는 중등도의 신부전 동반, (4) 고칼륨혈증에 따른 임상 증상의 결핍 등이다. 이들의 생리적인 특징은 (1) 낮거나 낮은 정상치를 보이는 기저, 또는 자극시의 aldosterone 혈중 농도, (2) 낮거나 낮은 정상치를 보이는 기저, 또는 자극시의 renin 혈중 농도(80% 이상), (3) 정상치의 혈중 cortisol 농도, (4) hyperchloremic acidosis(renal tubular acidosis type IV)가 약 50% 이상에서 동반, (5) 심한 염 소실(salt wasting)이 없음, (6) 소수지만 angiotensin II 또는 ACTH 자극에 정상적인 aldosterone의 반응 등을 나타낸다.

HHA의 특징인 hyporeninism에 대한 병태 생리학적인 원인에 대한 것은 체액상태, 자율신경계, 혈중 칼륨 농도와 prostaglandins 등의 조절인자들의 단일 또는 복합적인 상호 관계에 의한 것으로 보고있다. 체액 상태에 관한 것은 HHA 환자들에서 장기적인 나트륨과 체액 감소시에 PRA 증가가 관찰되었고⁵⁾, 또한 급성 사구체염의 급성기에서 고혈압, 부종, 사구체 여과율의 감소와 함께 낮은 PRA와 aldosterone 농도가 관찰되며 회복기에는 정상 수준으로 이들이 되돌아 오는 것으로 미루어 보아 hyporeninism과 이에 따른 hypoaldosteronism은 체액 증가에 따른 생리적인 renin-aldosterone axis의 억제 현상으로 설명하고 있다⁶⁾.

교감신경계는 Juxtaglomerular apparatus에 분포되어 있고 renin의 분비는 epinephrine에 의하여 자극된다. 따라서 자율신경계의 이상에 따른 hyporeninemia를 유발할 수 있음을 유추할 수 있다. 특히 당뇨병 환자에서 자율신경 이상이 동반된 환자에서의 낮은 PRA와 aldosterone 농도, 그리고 낮은 norepinephrine 혈중 농도가 보고되기도 하고 자율 신경

이상의 정도에 비해서 자극된 PRA가 비례적으로 낮음이 관찰되기도 하였다. 그러나 이에 반하여 많은 당뇨 환자를 포함한 다른 연구에서는 renin-aldosterone axis의 변화 정도와 혈중 epinephrine 농도와의 관계를 관찰할 수 없었다^{7, 8)}.

고칼륨혈증 자체가 PRA를 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 hyporeninemia는 일차적인 문제가 아닌 고칼륨혈증의 이차적인 현상으로 생각할 수도 있다. 그러나 짧은 기간 동안내 혈중 칼륨 농도의 정상화 이후 PRA의 상승은 관찰되지 않았다. 따라서 앞으로 장기간을 통한 혈중 칼륨 농도의 정상화에 따른 PRA의 변화 관찰이 상호 관계의 연구에 필요하다.

강력한 prostaglandin 억제제인 Indomethacin 투여후 고칼륨혈증의 관찰과 함께 prostaglandin E₂, I₂, D₂가 renin 분비의 자극제로서 알려져 있다. 이러한 사실은 고칼륨혈증을 갖고 있는 일부 HHA의 병태 생리에 prostaglandin 합성의 결손이 관여하고 있음을 시사해주고 있다. 실제로 HHA 환자군에서 일부 낮은 뇨중 PGE₂ 배설과 동시에 renin의 비활성된 형태(prorenin, big renin)와 이들로부터 활성화된 renin 형태의 비가 낮음이 관찰되었다⁹⁾.

이외의 hyporeninism에 병태 생리에 대한 가설로서 직접적인 JGA의 섬유화에 따른 경우와 신장 손상에 따른 잔여 nephrons의 과여과 상태에 따른 신혈류와 사구체 여과율의 증가 등의 신혈유동학적 변화에 따른다는 것도 하나의 병태 생리로서 제시되고 있다.

HHA 환자군의 약 20% 정도에서 hyporeninemia를 동반하고 있지 않음을 상기할 필요가 있다. 또한 다수의 연구 결과 angiotensin II의 주입후 aldosterone 분비의 결핍과 함께 ACTH의 자극에도 정상 이하의 aldosterone 분비의 관찰은 HHA의 일부 환자는 부신의 일차적인 문제를 제시하고 있다¹⁰⁾. 이러한 현상은 HHA 환자에서 부신의 zona glomerulosa의 장기간 위축 또는 aldosterone 자체의 합성 과정에서 관여하는 효소 결핍 등이 제시되고 있다.

또다른 HHA 환자의 병태 생리의 관여 인자로서 만성적인 인슐린 결핍에 따른 세포내의 칼륨 결핍을 제시할 수 있다. 많은 HAA 환자가 당뇨병을 갖고 있음이 이러한 사실을 뒷받침하여 주고 있다. 실제 실험에서 칼륨이 결핍된 조건하에서 배양된 zona glomerulosa의 세포가 angiotensin II와 ACTH의

자극에 무딘 반응을 보이는 것이 관찰 되었다¹¹⁾.

이와 같이 HHA 환자의 고칼륨혈증의 병태 생리는 다양한 원인이 존재할 수 있으며 각각의 HHA 환자에서 이러한 다양한 조절 체제들의 이상이 제각기 얼마정도 역할을 하고 있는가를 항상 고려해야 한다.

일차적인 신세뇨관 칼륨 배설능의 결손에 따른 고칼륨혈증

이 군은 신부전의 정도나 hypoaldosteronism 정도에 관계 없이 관찰되는 고칼륨혈증의 모든 환자들을 포함한다. 전혀 신부전의 동반이 없는 pseudohypoaldosteronism의 환자나 정상 신기능과 함께 고칼륨혈증, 고혈압이 동반되는 예도 있다. 그러나 이군에 속하는 대부분의 환자들은 거의 신부전과 함께 고칼륨혈증, 다양한 혈중 renin과 aldosterone 농도, 그리고 mineralocorticoid의 생리적인 용량에 저항성을 갖고 있다. 이들 다양한 신부전을 일으키는 원인 질환으로는 sickle cell disease, SLE, 신이식, 폐쇄성 요로질환, AIDS, 기타 lead nephropathy와 만성 신간질 질환 등이 이에 속한다.

SLE에서의 신세뇨관에서의 칼륨 배설능의 결손에 따른 고칼륨혈증은 가끔 hydrogen 이온의 분비 결핍과 동시에 관찰되기도 한다. 원인은 불확실하지만 면역학적으로 연관된 신세뇨 간질의 변화로 보고있다¹²⁾. 신이식 환자에서는 cyclosporine을 사용하기 전 즉 azathioprine 사용시는 거의 관찰되지 않았던 고칼륨혈증이 cyclosporine을 사용한 시기 이후부터 거부반응, 신부전, 뇨량 감소가 동반되지 않은 환자에서 종종 보고 되었다. 몇몇 환자에서는 HHA에 속하기도 하였지만 정상적인 renin-aldosterone axis의 존재와 함께 fludrocortisone에도 반응하지 않았다¹³⁾. 따라서 이들 질환 환자들은 복합적인 결손, 즉, aldosterone 합성의 이상과 함께 aldosterone에 대한 세뇨관의 감소된 무딘 반응 등이 동시에 존재할 수 있음을 시사하여 주고 있다.

신부전과 동반된 고칼륨혈증의 최근 치료 경향

위에서 열거한 원인 질환에 의한 만성적인 고칼륨혈증의 치료는 절대적으로 필요한 임상 경우나 지속적으로 칼륨 농도가 6.0mEq/L 이상일 경우이다. 또한 치료 방법도 복잡한 방법을 사용하기 전에 고칼륨

혈증 병태생리에 따른 단순하고 적절한 방법을 선택해야 한다. 이들 환자들은 기본적으로 칼륨 배설의 장애가 존재하고 있기 때문에 고칼륨혈증을 유발할 수 있는 약제는 반드시 피하여야 한다. 그 이외에 낮은 칼륨의 식이 요법, 고칼륨혈증과 잘 동반하는 산혈증의 경우 Na-bicarbonate 주입이나 Shohl's 용액에 의한 교정, 그리고, 체액 증가를 유도하여 원위 세뇨관으로의 수분과 Na 전달의 증가에 따른 신세뇨관의 칼륨배설 증가 방법, 또는 높은 염의 섭취와 함께 thiazide나 furosemide 투여 방법 등이 있다. 또한 직접적인 mineralocorticoid인 fludrocortisone의 투여 방법이 있으나 신세뇨관의 무반응을 피하기 위해서는 높은 용량(0.4mg-1.0mg/d)이 요구되며 이때는 고혈압, 심울혈증, 부종 등의 부작용이 우려된다. 그 이외에도 일반적인 방법으로 Na-K 교환 resins를 사용할 수 있으며 이때는 sorbitol과 같은 삼투성 하제를 동시에 사용하여야 한다.

신부전이 동반된 급성의 심한 고칼륨혈증의 치료는 직접적으로 칼륨의 세포막의 효과를 억제하는 calcium gluconate 정맥 주사 방법, 그리고 세포 내로의 칼륨 이동을 촉진하는 insulin, 또는 nebulized beta₂-agonist 투여 방법과 직접적인 체내 칼륨 제거 방법으로서 칼륨 교환 resin인 sodium polystyrene sulfonate 투여, 그리고 가장 효과적인 방법으로서 혈액 투석 방법 등이 있다. 최근 더욱 효과적인 방법으로서 단독 요법보다는 병합 요법으로서 insulin plus beta₂-agonist나 bicarbonate plus insulin, 그리고 beta₂-agonist plus insulin 투여의 방법이 단독 요법보다 훨씬 효과적임이 입증되었다¹⁴⁻¹⁶⁾. 그러나, 기존의 치료 방법으로 알려진 bicarbonate 단독 투여는 실제 효과가 신부전 환자에서 미미한 것으로 나타나 있으며 고혈압이나 급성 심울혈증을 유발시킬 수 있으므로 진행된 신부전 환자에서는 권하지 않는 경향이 있다¹⁵⁻¹⁷⁾.

참 고 문 헌

- 1) Kahn T, et al. Factors related to potassium transport in stable chronic renal disease. *Clin Sci Mol Med* 54:661, 1978
- 2) DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 17:118, 1980
- 3) Battle DC, et al. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uro-

- pathy. *NEJM* 304:373, 1981
- 4) Arruda JAL, et al. Hyperkalemia and renal insufficiency: Role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone. *Am J Nephrol* 1:160, 1981
 - 5) Oh M, et al. A mechanism for hyporeninemic hypoaldosteronism in chronic renal disease. *Metabolism* 23:1157, 1974
 - 6) Don BR, and Schambelan M. Hyperkalemia in acute glomerulonephritis due to transient hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 38:1159, 1990
 - 7) Tuck MI, et al. Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus. Studies of the autonomic nervous system's control of rennin release. *Diabetes* 28:237, 1978
 - 8) Fernandez-Cruz A, et al. Low plasma activity in normotensive patients with diabetes mellitus: Relationship to neuropathy. *Hypertension* 3:87, 1981
 - 9) Tan SY, et al. Inactive renin and impaired prostaglandin production in hyporeninemic hypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 51:849, 1980
 - 10) Schambelan M, et al. Prevalence, pathogenesis and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemia patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 17:89, 1980
 - 11) DeFronzo RA, et al. Nonuremic hypokalemia: A possible role for insulin deficiency. *Arch Intern Med* 137:842, 1979
 - 12) DeFronzo RA, et al. Impaired renal tubular potassium secretion in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 86:268, 1977
 - 13) DeFronzo RA, et al. Investigation into the mechanisms of hyperkalemia following renal transplantation. *Kidney Int* 11:359, 1977
 - 14) Allon M, and Copkney C. Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 38:869, 1990
 - 15) Kim HJ. Combined effect of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. *Nephron* 72:476, 1996
 - 16) 김병훈, 양석철, 김호중. 혈액투석 환자의 고칼륨혈증 치료에 대한 칼륨의 세포내 이동 방법에 의한 단일 및 병합 치료 요법. *대한내과학회지* 54:210, 1998.
 - 17) Blumberg A, et al. Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med* 85:507, 1988