

Hypokalemia due to Defective Renal Transporters

서울대학교 의과대학 내과학교실

한진석

근위세관 장애(Proximal tubular disorder)

1. Fanconi 증후군

1) 병인

- (1) 소아에서는 대부분 유전성 (상염색체 열성) 대사이상이거나 항암화학요법의 합병증으로 발생한다.
- (2) 성인에서는 다발성 골수종 등 이상단백혈증 (dysproteinemia), 중금속 (Cd, Pb) 중독, 혹은 면역장애 (SLE, Sjögren syndrome)가 원인이다. 광방기 (Aristolochic acid)에 의한 Chinese herbal nephropathy도 원인이다.

2) 임상소견

- 심한 저칼륨혈증 혹은 저인산혈증으로 발현하고, 칼륨 결핍에 의해 다뇨와 근쇠약이 발생할 수 있다. 또한, 무기질 및 비타민 D 대사장애에 의한 대사성 골질환으로서 골연화증이 흔하다.

3) 진단

- (1) 근위세관의 전반적인 기능장애를 발견하면 진단할 수 있다.
- (2) 근위세관에서 재흡수 되는 물질들이 요 중으로 소실: 아미노산뇨, 신성 당뇨, 염분 소실, 고칼슘뇨, 저칼륨혈증, 저인산혈증, 근위 신세관성 산증, 저요산혈증, 세관성 단백뇨
- (3) 요의 beta-2-microglobulin의 측정이나 전기영동검사

4) 치료

칼슘, 인, 칼륨, 알칼리의 보충이 필요하며, 아미노산, 요산, 당에 대하여는 특별한 치료가 필요하지 않다.

근위 신세관성 산증 (proximal renal tubular acidosis)

1. 병인

근위세관 세포에서 중탄산염을 재흡수하는 과정에 관여하는 운반체 및 효소의 결손

- 내강막의 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger type 3 (NHE3)와 $\text{H}^+ - \text{ATPase}$ 의 결손이나 기저외측막의 $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ cotransporter (NBC-1), 세포내 탄산탈수효소 (carbonic anhydrase, CA) II 및 내강막에 의한 탄산탈수효소 IV 중 1-CA II는 원위 세관 세포 내에도 존재하므로 근위 및 원위 신세관성 산증의 혼합형으로 발현한다.

2. 임상소견

- 1) 근위 신세관성 산증은 유전성 (상염색체 우성, 상염색체 열성, X염색체-관련)으로 드물게 발생하기도 하지만 대개 Fanconi 증후군 등 다른 질환에 동반하거나 탄산탈수효소를 저해하는 약제에 의해 발생한다.
- 2) 산증과 관련된 증상
 - 성장부진, 식욕부진, 영양결핍 및 체액 결핍
- 3) 저칼륨혈증에 따른 증상
 - 근쇠약, 다뇨, 야뇨
- 4) 골 무기질이 소실되고 활성화 비타민 D의 생성이 저하되어 구루병, 골연화증 등 골 질환이 합병
- 5) 고칼슘뇨가 발생하지만, 근위세관에서 구연산 재흡수가 감소하여 요중 구연산 배설이 낮지 않으므로 요로 결석은 드물다.

3. 진단

- 1) 검사에서 경증의 과염소혈증성 대사성산증을 나타내고, 요 pH는 다양하다.
- 2) 산부하검사(NH₄Cl loading test)를 시행하면 요 pH가 5.5 미만으로 감소하는 정상적인 반응이 관찰된다.
- 3) 진단은 알칼리부하검사 (HCO₃⁻ loading test)를 통해 중탄산염을 정맥 투여하면 요중 중탄산염 배설이 크게 증가한다 [중탄산염분획배설률 (FEHCO₃⁻) >15%].

4. 치료

- 1) 산증을 교정하면 정상적인 성장과 리케츠 또는 골연화증의 호전을 기대할 수 있다. 인산염의 소실이 있으면 인산염과 비타민 D의 보충이 필요할 수 있다.
- 2) 알칼리 투여
알칼리를 보충하여 중탄산염의 혈중 농도가 높아지면 중탄산염의 여과량이 늘어 중탄산염 이뇨가 발생하므로 원위 신세관성 산증에 비해서 많은 양의 알칼리 (10-20 mmol/Kg) 투여가 필요하다.

굵은 오름가지 (비후상행각) 장애 (Disorder of TAL)

1. Bartter 증후군

1) 병인

- (1) 제 1형: 내강 막의 bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter (BSC1 혹은 NKCC2)의 결함: *SCL12A1* 유전자 결함
- (2) 제 2형: K channel (ROMK)의 결함: *KCNJ1* 유전자 결함
- (3) 제 3형: 기저외측막 Cl channel (CICNKB)의 결함: *CLCNKB* 유전자 결함
- (4) 제 4형 : Ca receptor와 연관된 기저외측막 Cl channel의 β subunit(Barttin)의 결함

2) 임상소견

- (1) 혈중 renin 활성도와 알도스테론 농도가 증가함에도 불구하고 혈압이 정상이거나 낮다.
- (2) 요중 칼륨 배설이 증가한다.
- (3) angiotensin II를 투여하여도 혈압의 상승 반응이 없고 juxtaglomerular apparatus의 과잉증식이 있다.

(4) 환자는 유아기나 소아기에 진단이 되고 종족, 인종 또는 성별에 관계없이 발생한다.

(5) 다뇨, 다음, 성장장애, 탈수, 저혈압, 근무력, 경련, 테타니, 감각이상 등의 증상과 신석회화 (nephrocalcinosis)와 신부전이 나타나기도 한다.

3) 감별진단

장기간 loop 이뇨제 (furosemide, bumetanide 등)를 사용한 환자에서도 Bartter 증후군과 똑같은 소견을 보이므로 사춘기 이후의 환자에서는 반드시 요중 loop 이뇨제의 농도를 측정하여 감별하여야 한다. Gitelman 증후군과의 감별도 필요하다

4) 치료

(1) 포타시움의 공급 및 spironolactone : 주된 치료

(2) 비스테로이드성 소염제 (예; indomethacin)를 병용

(3) angiotensin converting enzyme 억제제나 angiotensin receptor blocker의 병용요법

(4) 저마그네슘혈증이 있으면 반드시 마그네슘을 공급하여야 저칼륨혈증이 교정된다.

원위세관 장애 (Disorders of distal tubule)

1. Gitelman 증후군

1) 병인

(1) 원위세관 내강 막의 thiazide sensitive $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ cotransporter (TSC 혹은 NCCT)의 결함 : *SCL12A3* 유전자 결함

- 원위세관의 NaCl의 재흡수 장애로 여과된 NaCl 중 7-10%가 집합관으로 유입되며 이에 따라 renin-angiotensin-aldosterone 계가 활성화하여 집합관 주세포에서 K^+ 을 사이세포에서 H^+ 의 배설을 증가시키게 되어 경도의 저칼륨혈증성 대사성 알칼리증을 초래한다.

(2) 체액량 감소, vasopressin과 renin-angiotensin-aldosterone 계의 활성화는 Bartter 증후군에 비하여 경미하고 요 중 PGE2의 생성도 정상이다.

(3) 저칼슘뇨증

NaCl의 원위세관의 재흡수 장애는 세포 내 Na^+ 농도가 낮아지고 내강 막의 Ca^{++} channel을 활성화하여 칼슘의 재흡수를 증가시키고, 이에 따라 저칼슘뇨증 (hypocalciuria)이 나타나며 Bartter 증후군과 감별진단에 있어 유용한 지표가 된다. 재흡수된 칼슘이 증가하여 관절이나 안저 (choroid)에 석회화를 초래한다.

(4) 저마그네슘혈증

Gitelman 증후군의 대부분에서는 요 중 마그네슘의 배설이 증가하고 현저한 저마그네슘혈증이 있으나, Bartter 증후군 환자는 저마그네슘혈증이 흔하지 않고, 있더라도 경하다.

2) 임상소견

기존의 Bartter 증후군의 보다 증상이 경하며 저마그네슘혈증과 저칼슘뇨증이 있는 저칼륨혈증성 대사성 알칼리증을 보인다. 상염색체 열성으로 유전하는 질환으로 증상이 경하여 성인에서 우연히 진단되는 예가 많다. Chondrocalcinosis에 의한 관절통이 있지만 신석회화는 발생하지 않는다.

3) 감별 진단

고혈압 등 thiazide 이뇨제를 장기간 복용한 환자, 만성 구토, 변비치료제 등을 사용한 환자와 감별이 필요하며, 병력, 요 중 클로라이드 및 이뇨제 농도의 측정이 도움이 된다.

Bartter 증후군과의 감별 진단은 특히 요 칼슘배설과 furosemide 부하검사 후 NaCl 배설의 증가 여부가 도움이 된다.

4) 치료

- (1) 포타시움의 공급과 spironolactone이나 amiloride가 주된 치료이다.
- (2) 저마그네슘혈증이 있으면 반드시 마그네슘을 공급하여야 저칼륨혈증이 교정된다.

집합관 장애

1. Liddle 증후군

1) 병인

(1) 알도스테론에 의하여 활성화되는 집합관 주세포의 epithelial Na⁺ channel (ENaC)의 β -subunit의 돌연변이에 의해 구조적으로 활성화 (constitutive activation)이 증가

(2) 소듐 (나트륨) 저류로 체액량이 증가하여 저레닌 저알도스테론성 (hyporeninemic hypoaldosterone) 고혈압이 나타난다. 한편으로는 세포내 전기적 평형 (electroneutrality)을 이루기 위하여 K⁺ channel로 포타시움 (칼륨)을 배설하여 저칼륨혈증을 초래한다.

2) 임상소견

저레닌성 고혈압이지만 알도스테론증과는 달리 알도스테론 분비율이 낮고 spironolactone이나 dexamethasone에는 반응하지 않으며, triamterene이나 amiloride와 염분 제한이 고혈압, 저칼륨혈증이나 renin, aldosterone을 모두 정상화하는 효과가 있다.

3) 진단

저레닌 저알도스테론혈증과 더불어 여러 부신 호르몬들 (혈장 및 요 cortisol, DHEA-s, 요중 17-hydroxycorticosterone, 17-ketosteroid 및 혈장 11-deoxycorticosterone, 11-deoxycortisol 등)이 정상임을 밝혀야 한다.

4) 치료

염분제한과 triamterene 혹은 amiloride로 치료한다. 이에 의하여 고혈압과 저칼륨혈증이 모두 개선된다.

2. 원위부 신세관성 산증 (distal renal tubular acidosis)

1) 병인

원위 신세관성 산증에서는 암모늄 배설이 감소하는데, 그 병태생리학적 기전에 따라 다음과 같이 4가지로 구분한다.

(1) 분비 장애 (secretory defect)

-H⁺ 혹은 H⁺-K⁺ ATPase 결손, AE1 결손, CA 결손

(2) 전압 장애 (voltage defect)

-알도스테론의 저하나 spironolactone과 같은 차단제 사용, amiloride이나 triamterene과 같은 epithelial Na channel 차단제를 투여할 때 발생한다.

(3) 투과성 혹은 농도경사 장애 (permeability or gradient defect)

-Amphotericin B 독성 등 산의 투과성에 장애가 발생하여 산의 역류

(4) 암모니아 장애 (NH₃ defect)

-사구체 여과율이 20-30 ml/min 정도로 심하게 저하된 신부전, 심한 고칼륨혈증, 신우신염 혹은 진통소염제 신독성과 같이

수질 간질 질환

2) 임상소견

- 환자는 저칼륨혈증, 산증, 혹은 결석과 관련한 증상으로 발현한다.
- 근쇠약, 위장장애, 다뇨가 저칼륨혈증의 대표적인 증상이다.
- 골연화증
- 요로결석: 산증과 저칼륨혈증은 근위세관의 구연산염 재흡수를 자극해서 요 중 구연산염 배설을 감소시킨다. 고칼슘뇨, 알칼리요 및 요 중 구연산염의 감소는 칼슘의 결정화를 촉진해서 칼슘인산염 결석과 신석회증을 일으킨다.
- 전압 장애에 의한 경우는 내강-음전위가 충분히 형성되지 못하여 칼륨 분비가 저해되므로 고칼륨혈증이 특징적.
- 요 pH는 분비 장애, 전압 장애 및 투과성 장애에서 모두 5.5 이상으로 높게 측정된다.

3) 진단

- (1) 산혈증 상태에서 요 pH가 5.5 이상으로 높다
- (2) 산부하 검사 (NH_4Cl loading test)
 - 산혈증이 뚜렷하지 않다면($\text{HCO}_3^- > 18 \text{ mmol/L}$; incomplete RTA) 시행하고 요 pH가 5.5 이상이면 진단.
- (3) 알칼리 (alkali; NaHCO_3) 부하 검사
 - 알칼리를 부하하여 알칼리요 (중탄산염뇨)가 되었을 때 요중 이산화탄소분압과 혈중 이산화탄소분압의 차를 구하면, 분비 장애와 전압 장애에서는 30 mmHg 미만으로 낮다.

4) 치료

알칼리 투여

알칼리 치료의 목표는 정상적인 중탄산염 농도를 유지하는 것이다 (22 mmol/L). 성인에서는 sodium bicarbonate 또는 sodium citrate로 1-2 mmol/kg/day를 투여한다. 지속적인 저칼륨혈증이 있는 환자에서는 potassium citrate를 단독 또는 sodium bicarbonate와 함께 투여한다.

REFERENCES

- 1) Asplin JR, Coe FL. Tubular disorders. in Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th eds, McGraw-Hill 2004;1694-1702.
- 2) 한진석, 주권욱. 신장물질을 운반체 결손에 의한 정상혈압의 저칼륨혈증. 대한내과학회지, 69:1-8, 2005
- 3) 주권욱, 한진석. 요세관기능장애. 전정판 신장요로학, 서울대학교출판부. 2005;33-49.