

Medical Therapy of Nephrolithiasis

포천중문의대 분당차병원 신장내과

김 경 수

신장 또는 요로 결석은 임상에서 비교적 흔히 볼 수 있는 질환으로 혈뇨와 신 산통 (renal colic)이 대표적 증상이며 무증상이거나 복통, 구역, 고환통 등의 증상으로 발현할 수도 있다. 요로 결석은 여자보다 남자에게 흔하며 흑인보다 백인에게 흔하고 동양인은 그 중간 정도의 유병율을 보인다. 요로 결석의 80%는 calcium 결석이며 calcium 결석에는 calcium oxalate 결석이 제일 흔하고 다음으로 calcium phosphate 결석이 흔하다. 이외에도 uric acid, struvite (magnesium ammonium phosphate), cystine 결석 등이 있다. 요로 결석은 포화 (saturation), 과포화 (supersaturation), 핵화 (nucleation), 결정 형성 (crystal formation), 결정 응집 (crystal aggregation), 결정 성장 (crystal retention) 등의 과정을 거쳐 그 크기가 증가하여 형성된다. 요로 결석은 hypercalciuria, hyperuricosuria, hypocitraturia, 고단백 섭취 또는 수분 부족 등의 위험 인자가 있을 경우, 요로 결석의 과거력이나 가족력이 있을 경우, short bowel syndrome 등으로 oxalate의 장 흡수가 증가된 경우, 척추 신경 손상 등으로 인한 재발성 요로 감염이 있는 경우 등에서 잘 형성된다. 인산 (phosphoric acid)이 포함된 청량 음료, 포도 주스나 토마토 주스 등의 섭취는 요로 결석 형성을 증가시키고, 커피, 홍차, 포도주, 오렌지 주스 등의 섭취는 결석 형성을 감소시킨다. 통풍이나 hyperuricosuria가 있는 경우 uric acid 결석이 잘 형성되고, Proteus, Klebsiella 같은 urease 생성 박테리아는 struvite 결석을 잘 형성시킨다. 요로 결석의 진단은 KUB, IVP, ultrasonography, noncontrast helical CT scan 촬영 등으로 이루어진다.

요로 결석은 직경이 5 mm 이하일 경우 충분한 수분 공급과 NSAID나 narcotics, intranasal desmopressin과 같은 통증 완화제를 사용하면서 기다리면 95%의 환자에서 시간이 경과함에 따라 결석이 배출된다. 수분 섭취가 불충분하거나 통증이 심할 경우는

입원 치료한다. 환자는 배뇨 시 소변을 걸러 결석이 빠져 나왔는지 확인하고 결석의 성분을 분석하면 결석 치료의 계획을 수립하는데 도움이 된다. 이상과 같은 보존적 치료를 2-4주간 실시함에도 불구하고 결석이 빠지지 않거나, 결석의 직경이 5 mm 이상인 경우에는 extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), endoscopic lithotripsy, open pyelolithotomy, percutaneous nephrolithotomy 등을 시행한다. 요로 결석이 처음 생긴 환자는 radiopaque 결석일 경우 혈중 calcium 농도를 측정하고, radiolucent 결석일 경우 요산 농도를 측정 후 하루 2 L 이상의 수분을 투여하여 소변 유속을 증가시키고 용질 농도를 감소시켜 요로 결석의 재발을 예방한다. 재발성 요로 결석 환자는 calcium과 요산의 혈중 농도 뿐 아니라, 두 번에 걸친 24시간 소변 채취로 소변량, calcium, uric acid, citrate, oxalate, creatinine, pH, sodium 농도를 측정하여야 한다. 장기적 치료 계획은 향후 요로 결석의 형성을 예방하는 것으로 결석의 성분에 의해 결정된다.

요로 결석의 내과적 치료의 의미는 결석의 재발을 예방하는 것으로 기왕에 요로 결석이 있었던 환자가 결석이 재발하였을 경우나 처음 요로 결석이 생긴 환자라도 helical CT상 결석이 두개 이상일 경우 내과적 치료를 시작하는 것이 원칙이다. 가장 흔한 결석 성분은 calcium oxalate이며, 이의 치료는 크게 식사 요법과 약물요법으로 나눌 수 있다. 식사요법은 첫째, 충분한 수분 섭취이다. 특히 야간에 수분 섭취를 하도록 하며 하루 2 L 이상의 수분을 섭취하여 소변량을 늘려 소변 유속을 증가시키고 용질 농도를 감소시킨다. 수분의 종류는 앞서 기술한 바와 같이 인산 (phosphoric acid)이 포함된 청량 음료는 소변으로 calcium의 배설을 증가시키고 citrate 배설을 감소시켜 결석 형성을 유발하므로 섭취하지 않도록 하고 포도 주스도 피한다. 소량의 맥주는 결석 형성을 억제하는 것으

로 보고되어 있다. 둘째로 단백질의 섭취는 대사 후 sulfur-containing 아미노산의 생성이 약산성의 청량 음료와 같은 기전으로 결석 형성을 조장하므로 단백질 섭취를 줄인다. 셋째로 sodium의 섭취를 제한하면 근위 세뇨관에서 sodium의 재흡수가 증가하고 이와 동시에 calcium의 재흡수가 증가하여 결석 형성이 억제되므로 저 염분식은 결석 예방에 효과적이다. 칼슘의 섭취는 제한하지 않는데 그 이유는 칼슘의 장내 농도 저하는 oxalate의 장내 흡수를 증가시켜 신장에서의 oxalate 배설이 증가하여 결석 형성이 잘 되기 때문이다. 또한 저 칼슘 식이는 idiopathic hypercalciuria 환자에서 negative calcium balance를 일으켜 골 칼슘 밀도를 저하시킨다.

식사요법을 6개월 간 시행하였음에도 불구하고 결석이 새로 생기거나 기존 결석이 커지는 증거가 있으면 약물요법을 시행한다. 24시간 소변을 모아 대사 장에 따른 치료 방법을 선택한다. Hypercalciuria가 있는 환자는 정상 칼슘, 저 단백, 저 염분식을 하면서 thiazide를 하루 12.5 내지 25 mg 투여한다. 이 경우 저 칼륨혈증이 유발되지 않도록 주의해야 하는데 저 칼륨혈증은 소변 내 citrate의 배설을 감소시키기 때문이다. Thiazide는 체내 수분량을 저하시켜 근위 세뇨관에서 sodium 재흡수를 증가시키며 이때 calcium의 재흡수를 증가시키고 또한 원위 세뇨관에서 calcium의 재흡수를 능동적으로 증가시켜 결석 형성을 억제한다.

소변 내 calcium과 sodium의 배설량을 추적하여 hypercalciuria가 지속되면 sodium의 섭취를 더 줄여야 한다. 또한 칼륨 보존 이뇨제인 amiloride를 하루 5 내지 10 mg 추가하여 cortical collecting duct에서 calcium의 재흡수를 증가시킨다. 그럼에도 불구하고 hypercalciuria가 지속되면 potassium bicarbonate나 potassium citrate를 하루 60 내지 80 mEq 추가 투여한다. Citrate는 체내에서 bicarbonate으로 대사되며 체내 bicarbonate 농도의 증가는 신장에서 calcium 재흡수를 증가시킨다. 단 sodium bicarbonate나 sodium citrate는 사용을 피하여야 하는데 sodium의 증가는 bicarbonate의 증가로 인한 신장에서의 calcium 배설 억제 작용을 상쇄시키기 때문이다. Potassium citrate는 소변 내 citrate 농도 증가로 calcium 결석 형성을 억제하므로 potassium bicarbonate보다 효과적이다. 이외의 방법으로는 중성 인 (neutral

phosphate)을 투여함으로써 신장에서의 calcium 배설을 감소시키고 pyrophosphate 같은 결석 억제 물질의 배설을 증가시키면 결석 형성을 억제시킬 수 있다. Hyperuricosuria가 있는 환자는 요산 결정이 칼슘 결석의 핵이 될 수 있으므로 allopurinol을 하루 100 내지 300 mg 투여한다. Potassium citrate로 소변 pH를 6.0 이상 올리면 요산의 용해도가 증가하여 결석 형성을 억제한다. Hypocitraturia 환자는 potassium citrate나 potassium bicarbonate을 하루 30 내지 80 mEq 투여하여 혈중 pH를 알칼리화 시키면 citrate 배설이 증가한다. Potassium chloride 같은 nonalkalinizing salt는 citrate 배설을 증가시키지 않고 오렌지 주스는 potassium citrate는 풍부하나 calcium oxalate 및 ascorbic acid로부터 대사된 oxalate가 많아 결석 형성 억제효과가 작다. 이에 반해 레몬 주스는 oxalate는 적고 citrate는 많이 함유하고 있어 효과적이다. Citrate는 2가 혹은 3가 음이온으로 존재하는데 소변의 pH가 증가하면 2가 음이온이 3가 음이온으로 변환되어 근위 세뇨관에서의 재흡수가 감소함에 따라 소변 농도가 증가한다. 또한 세포 내 pH가 알칼리화하면 세포 내 citrate 대사가 감소되어 그 농도가 증가하며 이에 따라 세뇨관 내강으로부터 세뇨관 세포로의 재흡수가 피동적으로 감소한다. 체내로 투여된 citrate는 bicarbonate으로 대사되기 전에 그 일부가 신장으로 배설되기도 하여 소변 농도는 potassium bicarbonate를 투여하였을 때 보다 높다. 반대로 대사성 산증이나 저 칼륨혈증이 있을 경우 citrate의 소변 농도가 감소하여 결석 형성이 용이해진다. 장 수술 후 short bowel syndrome이 있어 oxalate의 장내 흡수가 증가되어 신장으로 oxalate 배설이 증가한 경우에는 충분한 수분 투여, potassium citrate으로 대사성 산증의 교정, 장내 oxalate와 결합하는 calcium carbonate의 하루 1 내지 4 g 투여로 치료할 수 있다. 저 지방, 저 oxalate 식이는 결석 형성억제에는 도움이 되나 장 흡수기능 저하 환자에서는 영양 결핍을 유발할 수 있고 cholestyramine은 부작용 때문에 사용이 제한된다. 24시간 소변 검사상 정상 소견을 보이는 칼슘 결석 환자도 정상 범위이기는 하나 소변 내 칼슘농도가 증가해있고 citrate 농도는 감소되어 있는 경우가 흔하고, 24시간 소변량도 정상인보다 250 내지 350 mL 정도 적은 경우가 많다. 이런 경우 thiazide로 칼슘 농도를 감소시키는 것은 효

과적으로 알려져 있고 potassium citrate의 효과는 확실치 않다.

Neutral phosphate를 투여하여 칼슘 침착 억제제인 pyrophosphate의 신장 배설을 증가시키고 장내 calcium 흡수를 방해하여 신장으로 calcium 배설을 감소시키면 결석 형성 억제에 효과적이다. Calcium phosphate 결석의 치료는 calcium oxalate 치료와 유사하나 oxalate 섭취를 제한하지 않는 것만이 다른 점이다. Type 1 RTA에서 소변 pH가 6.0 이상인 경우에도 결석 형성이 잘되며 이러한 경우 potassium citrate의 투여가 효과적이다.

Uric acid 결석은 혈중 uric acid 농도가 높거나 소변의 pH가 낮을 경우 잘 형성되는 결석으로 통풍, 골수 증식성 질환, 만성 설사로 인한 bicarbonate 소실과 탈수 등의 경우에 잘 형성된다. Aspirin이나 probenecid 등의 uricosuric 약물 사용 시에는 uric acid 결석이 잘 생성되지 않는데 그 이유는 이러한 약물에 의한 uric acid 배설은 일시적으로, 혈중 uric acid 농도가 감소되면 소변으로의 uric acid 배설도 감소되기 때문이다. Uric acid 결석은 충분한 수분 공급과 소변 pH의 알칼리화로 결석 자체가 녹을 수 있기 때문에 ESWL 등의 중재적 처치가 필요한 경우는 비교적 적다. 하루 2 L 이상의 수분 공급과 소변 pH를 6.5 이상으로 유지하면 소변 내 uric acid는 90%가 더 soluble한 urate salt 형태로 존재하기 때문에 potassium bicarbonate나 potassium citrate를 하루 60 내지 80 mEq 투여하여 소변 pH를 6.5 이상으로 유지시킨다. 이미 기술한 바와 같이 sodium salt는 uric acid 결석은 예방할 수 있으나 calcium 결석이 생성될 수 있어 사용하지 않는다. 이러한 수분 공급과 알칼리 치료에도 반응이 없거나, 하루 uric acid 배출

량이 1,000 mg 이상인 환자는 allopurinol을 추가로 사용한다.

Struvite 결석은 magnesium ammonium phosphate와 calcium carbonate apatite가 혼합되어 형성되는 경우가 많으며, 이 결석은 수주 내지 수개월에 걸쳐 급속히 자라 신우 (pelvis)와 신배 (calyx) 등을 가득 채워 신장기능을 저하시킬 수 있으므로 대부분 외과적 방법으로 결석을 제거해야 한다. Struvite 결석은 Proteus, Klebsiella 등의 균에 의한 요로 감염이 있을 경우 형성되는데, 세균이 생성하는 urease에 의해 소변 내 urea가 ammonia와 이산화탄소로 가수분해되고, 이 중 ammonia가 수소 이온과 결합하여 ammonium으로 변하면서 소변 내 수소 이온이 사용되어 소변이 알칼리화 되어 이 알칼리성 소변이 phosphate, carbonate, magnesium 등의 이온을 침착시켜 struvite 결석을 형성하게 되는 것이다. 이 결석은 소변의 흐름을 막아 소변이 정체되면 세균 번식이 증가하고 소변이 더욱 알칼리화 되는 악순환이 발생한다. 세균들은 결석 안에 숨어 있어 항생제 치료가 쉽지 않으나, 장기적으로 항생제를 투여하면 결석이 자라는 것을 억제한다고 알려져 있다. 결국 이 결석은 점점 커져 신장 기능의 저하와 만성 신부전의 원인이 되므로 결석이 발견되면 percutaneous nephrolithotripsy, ESWL 또는 open surgery 등 외과적 처치가 필수적이다.

선천적으로 아미노산 대사에 장애가 있는 경우 소변에 cystine 농도가 너무 높아 결석이 되므로 cystine을 생성하는 전구 물질인 cysteine에 결합하는 penicillamine이나 tiopronin 등을 사용하면 cystine의 생성이 감소하나 부작용이 심해 임상적 사용이 제한되고 있다.