

Uremic Pruritus

한림대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

이 영 기 · 노 정 우

서 론

요독 가려움증 (uremic pruritus, renal itch)은 만성신부전 환자에서 흔히 나타나는 증상으로, 아직까지 정확한 원인이나 병리 기전이 밝혀져 있지 않다. 또한 말기신질환과는 달리 급성신부전에서는 요독 가려움증이 나타나지 않으므로, 단순히 혈청 요소 수치가 증가한다고 하여 가려움증이 발생한다고 보기 어렵다. 투석을 시작하는 환자의 약 40%가 가려움증을 호소하고 있으며, 유지 투석 환자의 60% 정도에서 요독 가려움증이 발생한다. 최근에는 요독 가려움증의 발생 빈도가 약간 감소하는 것으로 보고되고 있는데, 이는 아마도 과거에 비해 biocompatible membrane의 사용 증가와 Kt/V에 따른 투석 적절도의 향상 때문인 것으로 생각된다. 그러나 요독 가려움증을 치료하기 위한 여러 가지 방법들이 시도되고 있으나 효과적 치료법이 확립되어 있지 않으며, 신이식만이 요독 가려움증의 확실한 치료이다.

근래에 들어 요독 가려움증의 발생 기전에 대한 몇 가지 새로운 가설들이 제시되고 있는데, opioid system과 비만세포 (mast cell), nitric oxide (NO), 면역 기전 등이 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 여기에서는 요독 가려움증의 병리 기전과 함께 진단 및 치료에 있어 고려해야 할 점들을 기술하고자 한다.

임상 양상

요독 가려움증의 발생 빈도는 혈액투석과 복막투석 간에 차이가 없으며, 환자의 나이, 성별, 인종, 원인 신질환, 투석기간과도 관련이 없는 것으로 보고되고 있다. 또한 신기능의 악화에 따라 가려움증의 발생 빈도가 증가하는 하지만, 투석 치료에 의해 가려움증이 완전히 호전되지도 않는다. 증상은 전신적 혹은 국

소적으로 나타나며, 등과 팔이 가려움증을 가장 많이 호소하는 부위이다. 일부 환자들은 혈액투석 동안 혹은 투석 직후에 증상의 악화를 경험하며, 가려움증이 심할 경우에는 수면 장애를 동반하기도 한다. 피부는 정상 소견을 보이는 경우도 있으나 피부를 긁음으로써 생기는 비늘 (scale)과 비후로 인해 태선화 (lichenification), 다발성 갈색 결절, 구진 (papule) 등이 나타나기도 한다.

병리 기전

요독 가려움증의 병리 기전은 아직까지 분명하지 않다. 여러 가지 가설이 제시되고 있는데, 피부 건조증, 신경학적 기전, opioid system, 비만세포, 이가 (divalent) 이온, 부갑상샘 기능항진증, 면역학적 기전, nitric oxide 등이다.

피부 건조증은 만성신부전 환자에서 흔히 나타나며, 미세혈관의 변화와 피지샘과 땀샘의 위축, 표피 (epidermis)의 위축이 관찰된다. 또한 피부연화제 (emollient)의 사용이 건조증에 의한 가려움증의 발생을 감소시키는데 효과가 있다. 그러나 건조증은 요독 가려움증의 직접적인 원인이라기 보다는 악화 인자로 작용하는 것으로 보인다.

많은 투석 환자에서 표피에 있는 신경 말단의 변화가 발생하며, 이로 인한 말초신경병증이 가려움증을 일으킨다는 보고들이 있다. Capsaicin cream은 C형 감각신경 말단에서 substance P의 축적을 차단하여 통증을 조절하는데, 요독 가려움증 환자에서도 capsaicin cream을 사용하여 가려움증이 완화되었다. Capsaicin cream이 요독 가려움증에 효과가 있는 것으로 보아 신경학적 기전이 가려움증의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

또한 endogenous opioid가 요독 가려움증을 일으키는 원인 인자로 주목받고 있는데, μ -opioid sys-

tem은 가려움증을 일으키고 κ -opioid system은 가려움증을 억제한다. 따라서 μ -Opioid agonist인 morphine을 사용할 경우 가려움증이 유발되고 μ -opioid antagonist인 naltrexone을 사용하면 가려움증이 줄어든다. 만성신부전 환자에서는 μ -receptor 발현이 κ -receptor에 비해 증가되며, 이러한 opioid system의 변화가 요독 가려움증의 발생 기전에 관여할 것으로 알려지고 있다.

가려움증을 일으키는 일반적인 기전은 피부에 있는 비만세포에서 히스타민이 분비되는 것이며, 만성신부전 환자의 피부에서도 비만세포의 수가 증가되어 있다. 그러나 가려움증이 있는 환자와 없는 환자를 비교하였을 때 비만세포의 수와 혈중 히스타민 수치는 차이가 없는 것으로 보고되었다. 따라서 가려움증에 가장 많이 사용하는 약물인 항히스타민 제제도 만성신부전 환자에서는 효과를 보지 못하는 경우가 많다. 그러나 세로토닌 (5-hydroxytryptamine)은 5-HT₃ receptor에 작용하여 가려움증을 유발하며, 만성신부전 환자에서 혈중 세로토닌 수치가 크게 증가되어 있는 것이 관찰되었다. 또 세로토닌의 억제제인 ondansetron이 요독 가려움증에 효과가 있는 것으로 보고되었다.

여러 연구에서 마그네슘, 인, 칼슘과 같은 이가 이온의 혈중 농도가 요독 가려움증과 관련이 있을 것으로 제시되었다. 피부에서 이가 이온의 농도가 증가하면 이들이 피부에 침착되어 가려움증이 발생한다는 것이다. 그러나 이들의 직접적인 인과 관계는 아직까지 명확하지 않다.

또한 만성신부전 환자에서 부갑상샘 절제술 후에 가려움증이 일시적으로 호전되는 것으로 보아 이차성 부갑상샘 기능항진증이 요독 가려움증의 원인 인자로 작용할 것으로 생각되었다. 그러나 부갑상샘 호르몬 수치도 가려움증과 직접적인 관련이 없는 것으로 나타났다.

혈액투석 동안에 발생하는 면역학적 변화도 요독 가려움증을 일으키는 하나의 원인으로 생각되고 있다. 혈액과 투석막의 접촉으로 인하여 여러 가지 사이토카인들이 분비되며, Th-1과 Th-2 림프구의 상호 작용이 요독 가려움증의 병리 기전으로 작용한다. Thalidomide와 ultraviolet B (UVB)는 Th-1 림프구를 억제하고 Th-2 림프구의 분화를 유도하여 가려움증의 호전을 가져온다.

NO는 세포독성 작용을 가지고 있으며, 염증성 피부 질환 뿐만 아니라 요독 가려움증을 일으키는 것으로 알려지고 있다. UVB는 iNOS 발현과 NO 생산을 감소시키며, 이것으로 인해 가려움증의 개선 효과가 나타나는 것으로 생각된다.

그 이외에 부적절한 투석 치료, 빈혈, 고알부민혈증, 비타민 A 등의 관련성도 연구되었으나, 이것들이 만성신부전 환자에서 요독 가려움증의 직접적인 원인으로 작용하는지는 분명하지 않다.

치 료

요독 가려움증의 치료를 위해 여러 가지 방법들이 시도되고 있다. 치료 방법은 크게 국소치료, 광선치료, 전신 약물치료의 세 가지로 나눌 수 있다.

1. 국소치료

건조한 피부에 대해 피부연화제를 사용하는 것이 가려움증을 개선하는 효과가 있다. 피부연화제는 보습 효과와 차단 효과를 모두 가지고 있다. 만성 신부전 환자에서도 피부연화제의 사용이 증상의 호전을 가져오는 것으로 보고되었다.

Capsaicin cream은 대상포진 후 신경통, 군발두통 (cluster headache), 당뇨병성 신경병증, 골관절염, 환상사지 (phantom limb) 등에 사용되고 있는데, 요독 가려움증 환자에서도 0.025% cream을 사용하였을 때 증상이 완화되었으며 특별한 부작용은 관찰되지 않았다. 언급한 바와 같이 당뇨병성 만성신부전 환자에서는 당뇨병성 신경병증 및 요독 가려움증, 당뇨병성 방광병증 (diabetic cystopathy)이 이미 같이 동반되어 있는 경우도 많다. 또한 신경병증의 치료를 위하여 amitriptylin 같이 anticholinergic 작용이 강한 약제를 투여하면 당뇨병성 방광병증이 악화되어 배뇨 곤란을 심하게 호소하는 환자들도 적지 않다. 따라서 당뇨병성 신경병증 및 요독 가려움증이 같이 동반된 경우, 양 질환에 대한 치료 효과가 인정되어 있고 심각한 부작용이 없는 저농도 (0.025%)의 capsaicin cream을 먼저 시도하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

2. 광선치료

UVB (파장 280-315 nm) 광선 치료가 요독 가려움증에 효과적인 것으로 보고되었다. UVB를 두 달

동안 일주일에 3회 노출시켰을 때 약 30%의 환자에서 가려움증이 개선되었다. 그러나 UVA의 경우에는 큰 효과가 없었다. UVB의 작용 기전은 분명하지 않으나, 아마도 가려움증을 일으키는 혈중 물질들을 비활성화시키고 피부 신경을 변성시키는 것으로 생각된다. 광선 치료의 경우에는 잠재적인 발암 인자로 작용할 수 있으므로 신이식을 준비하고 있는 환자에서는 주의해야 한다.

3. 전신 약물치료

항히스타민 제제는 가려움증 치료로서 가장 널리 사용하는 약물로서, 비만세포를 안정화시켜 가려움증을 느끼는 정도를 감소시킨다. 그러나 만성신부전 환자의 가려움증에 있어서 항히스타민 제제의 효과는 제한적이라고 할 수 있다.

Erythropoietin은 만성 신부전 환자의 혈중 히스타민 농도를 낮추고 가려움증을 개선하는 효과를 보이는 것으로 알려져 왔다. 8주간 erythropoietin을 투여한 결과 80%의 환자에서 가려움증이 감소하였고, erythropoietin 투여를 중지하였을 때 증상이 재발하였다. 그러나 최근의 대규모 임상 연구에서는 큰 효과가 없는 것으로 보고되었다.

적절한 투석을 받지 못하는 환자에서 일반적으로 가려움증이 심하며, 이 경우 투석량을 증가시켜 증상의 호전을 볼 수 있다. 그러나 적절한 유지 투석을 받고 있는 환자에서는 투석 적절도를 증가시키는 것만으로 일반적으로 가려움증을 호전시키지는 못한다.

Opioid antagonist인 naloxone이 요독 가려움증에 효과가 있다는 연구 결과가 있으며, 만성신부전 환자에게 naltrexone 50 mg을 일주일 동안 투여하였을 때 가려움증이 개선되었다. 그러나 opioid antagonist는 여러 가지 부작용을 가져올 수 있으므로 가끔씩 다른 약물에 반응하지 않는 심한 가려움증 환자에게 사용해야 한다.

Ondansetron은 제 3형 세로토닌 수용체의 차단제로서 복막투석 환자에서 가려움증을 감소시키는 것으로 보고되었다. 하루 8 mg씩 석달간 투여하였을 때 증상의 강도가 개선되었으며 특별한 부작용도 관찰되지 않았다.

저단백질 식이 (low protein diet)는 가려움증을 일으킬 수 있는 여러 가지 물질의 축적을 줄일 수 있으므로 이론적으로는 요독 가려움증의 치료에 이용될

수 있다. 실제로 저단백 식이로 가려움증의 증상이 완화되었다는 보고도 있으나, 영양실조의 위험이 있어 일반적으로 사용되는 방법은 아니다.

Oral activated charcoal은 가려움증을 일으키는 물질들을 흡착할 수 있다. 또한 부작용이 적고 값도 비싸지 않아 만성 신부전 환자에서도 치료 효과를 기대할 수 있다. Cholestyramine은 폐쇄성 황달이나 진성 적혈구증가증 환자에서 가려움증 치료에 사용하는 약물로, 만성 신부전 효과에서는 아직까지 효과가 증명되지 않았다. 또한 소화기계 부작용과 대사성 산증을 일으킬 수 있으므로 요독 가려움증의 치료 약물로는 사용하기 어렵다.

사우나는 가려움증을 감소시키는 효과가 있지만, 수분 소실로 인한 탈수가 나타날 수 있으므로 만성신부전 환자에는 적용하기 어렵다. 그 밖에 lidocaine, heparin, thalidomide 등도 요독 가려움증에 어느 정도 효과가 있는 것으로 보고되었으나, 부작용으로 인해 일반적으로 사용되지 않는다.

최근에는 long chain fatty acid의 사용이 가려움증을 감소시키는 것으로 나타나고 있다. 혈액투석 환자에서 essential fatty acid의 조성의 변화가 가려움증 발생과 관련이 있는 것으로 알려지면서 fish oil, olive oil, safflower oil 등이 치료제로서 시도되었다. 투석 환자에서 gamma-linoleic acid가 함유된 primrose oil 2 g을 6주간 투여하였을 때 가려움증이 개선된 것으로 보고된 바 있다.

맺음말

요독 가려움증에 대한 병리 기전과 여러 가지 치료 방법들이 제시되고 있으나, 아직까지 정확한 발병 원인과 그에 입각한 치료법이 정립되어 있지 않다. 만성신부전 환자가 가려움증을 호소할 경우 먼저 가려움증이 요독증에 의한 것인지 혹은 다른 원인에 의한 것인지 감별해야 한다. 정확한 진단을 위해 피부과 전문의의 협진이 필요할 수 있다. 또한 적절한 투석을 받고 있는지, 부갑상샘 호르몬과 혈중 칼슘, 인 수치 등을 확인해야 한다. 그리고 한 가지 방법으로 증상을 치료하기는 어려운 경우 UVB, 항히스타민 제제, capsaicin cream, primrose oil 등의 병합 치료를 시도하고, 증상의 호전이 없는 경우 naltrexone과 같은 opioid antagonist의 투여를 고려해야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Murphy M, Carmichael AJ: Renal itch. *Clin Exp Dermatol* **25**:103-106, 2000
- 2) Schwartz IF, Iaina A: Management of uremic pruritus. *Semin Dial* **13**:177-180, 2000
- 3) Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC: Uremic pruritus - An update. *Am J Nephrol* **21**: 343-350, 2001
- 4) Ponticelli C, Bencini PL: Pruritus in dialysis patients: a neglected problem. *Nephrol Dial Transplant* **10**:2174-2176, 1995
- 5) De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Sepiacchi G, Santini G, Bartoli E: Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* **326**:969-974, 1992
- 6) Cohen EP, Russell TJ, Garancis JC: Mast cells and calcium in severe uremic itching. *Am J Med Sci* **303**:360-365, 1992
- 7) Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Iaina A: Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* **348**:1552-1554, 1996
- 8) Balaskas EV, Uldall RP: Erythropoietin treatment does not improve uremic pruritus. *Perit Dial Int* **12**:330-331, 1992
- 9) Pauli-Magnus C, Mikus G, Alschner DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, Risler T, Berger ED, Kuhlmann U, Mettang T: Naltrexone does not relieve uremic pruritus: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* **11**:514-519, 2000
- 10) Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tarng DC: Uremic pruritus: Role of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* **36**:538-543, 1997
- 11) Yoshimoto-Furuie K, Yoshimoto K, Tanaka T, Saima S, Kikuchi Y, Shay J, Horrobin DF, Echizen H: Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron* **81**:151-159, 1999
- 12) Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Melchior S, Thuroff JW: Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Urologe A* **42**: 1556-1563, 2003
- 13) Hunter KF, Moore KN: Diabetes-associated bladder dysfunction in the older adult. *Geriatr Nurs* **24**:138-145, 2003