

Pigment Nephropathy

한림대학교 의과대학 내과학교실

전 로 원

Definition

“acute renal failure caused by rhabdomyolysis with myoglobinuria or hemolysis with hemoglobinuria¹⁻⁴⁾.”

신독성 급성세뇨관괴사는 다양한 약물과 독극물 뿐만 아니라, 내인성 물질에 의해 야기될 수 있다. 이러한 신독성물질로는 색소(pigment; hemoglobin, myoglobin, methemoglobin), 결정(crystal; uric acid, calcium, oxalic acid) 등의 내인성 독소와 항생제, 진통소염제, 방사선 조영제 등 외인성 독소가 있다.

횡문근융해증(rhabdomyolysis)이 있는 경우 30%에서 급성세뇨관괴사가 초래되며, 혈색소에 의한 급성세뇨관괴사는 드물지만 수혈 후에 주로 발생한다⁵⁾. 1988년의 Ward 등의 보고에 의하면 157명의 횡문근융해증 환자 중 16.5%에서 급성신부전이 발생하였다⁶⁾.

Causes

1. Hemoglobinemia and hemoglobinuria

심한 혈관내 용혈 발생시에만 나타난다(mechanical or immunological disruption of the red cell).

1) Causes of hemoglobinuria

- (1) Mismatch transfusion
- (2) During the course of malaria
- (3) In patient with G-6-PD(Glucose-6-phosphate dehydrogenase) deficiency
- (4) Mycoplasma infection
- (5) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- (6) Cold hemoglobinuria
- (7) Toxins; such as arsine
- (8) Large burns
- (9) Continuous irrigation for bladder and

prostate operation

2. Methemoglobinuria

1) Inherited form

2) **Acquired form**: ingestion of a strong oxidizing agent(ex, arsine, chlorate)

3. Myoglobinuria

횡문근 파괴로 인하여 근색소가 혈행내로 들어와 발생한다(횡문근 융해증).

1) Classification of rhabdomyolysis

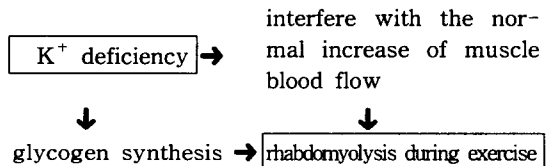
(1) Increased energy consumption

- ① Intense exercise: violent, repetitive activities.
- ② Precipitating factors
 - a. Volume depletion
 - b. Alcoholic myopathy
 - c. Fasting
 - d. Influeza etc.

(2) Decreased energy production: genetic

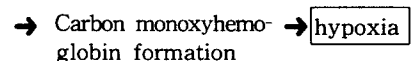
- ① Myophosphorylase deficiency(McAdele's syndrome)
- ② Carnitine palmityl transferase deficiency

(3) Decreased energy production: acquired



(4) Decreased oxygenation

Carbon monoxide poisoning



(5) Drugs

HMG-CoA inhibitors, fibric acid derivatives especially with cyclosporine, nicotinic acid, erythromycin, INAH : decrease glycogen phosphorylase

(6) Special causes; myotoxic substances

- ① Clostridial toxin in gas gangrene
- ② Proteolytic enzymes in snake venom
- ③ Myotoxin
- ④ Hypothyroidism

3) Causes of myoglobinuria

(1) Exertion

- ① Physical
- ② Convulsion
- ③ Heat injury

(2) Trauma

- ① Crush syndrome
- ② Arterial occlusion
- ③ Burns

(3) Infection

- ① Viral
- ② Bacterial
- ③ Septicemia

(4) Drugs

- ① Drugs of abuse; Heroin, Cocaine
- ② Theophyllines
- ③ Clofibrate
- ④ Phencyclidine

(5) Toxins

- ① Alcohol
- ② Carbon monoxide
- ③ Snake bite

(6) Metabolic

- ① Hypokalemia
- ② Malignant heperpyrexia
- ③ Myopathies
- ④ Hypophosphatemia

(7) Others

- ① Polymyositis and dermatomyositis
- ② Genetic muscle disorder
- ③ Idiopathic

Characteristic of Pigment

1. Hemoglobin

Tetramer(분자량 69,000 dalton), Dimer(분자량 34,000 dalton)의 형태로 분자크기가 크고, 합토글로빈과 결합하여 사구체에서 여과되지 않는다. 오직 합토글로빈과 결합하지 않은 dimer만이 여과되므로, 여과된 양이 근위세뇨관의 재흡수능을 증가하기 전까지는 혈색소뇨가 나타나지 않는다. 대개 이때의 총혈청혈색소 농도는 일반적으로 100-150mg/dL 이상이다⁷⁾.

2. Myoglobin

횡문근에 다량 함유되어 있으며, 혈청 단백질과의 결합능이 낮으며, 분자량 17,000 dalton의 monomer로서 사구체에서 자유롭게 여과되므로 횡문근용해시 급성세뇨관괴사가 잘 유발된다. 또 신부전이 근색소의 배설을 제한하지 않는 한 혈청은 정상 색을 유지한다⁸⁾.

Deposition of Heme Pigments in Plasma

1. Free hemoglobin + haptoglobin (약 100mg/dl의 농도)

→ hemoglobin-haptoglobin complex; 분자량이 커서 여과되지 않으므로, 혈색소는 100mg/dL이 넘어야 보이기 시작한다.

2. 근색소는 specific binding protein이 없다

그러므로, 혈청으로 유입된 근색소는 쉽게 여과되므로, 신부전으로 근색소의 배설을 제한하지 않는 한, 착색된 혈장은 혈색소를 의미한다.

Mechanisms of Pigment Nephropathy

1. Classic pathological findings in pigment nephropathy :

Proximal tubular necrosis and distal tubular obstruction by pigmented cast.

1) Proximal tubular necrosis

Myoglobin or hemoglobin filtered by the glomerulus

→ enter proximal tubular fluid

→ enter proximal tubular cell by pinocy-

tosis(hypothesis)

→ lysozyme에 의해 heme pigment는 globin과 ferrihemeate로 분해된다.

→ iron portion of ferrihemeate; toxic superoxide radical production

조직 저산소증이 허혈에 의해 유발되었거나, 세뇨관의 pH가 5.6으로 감소되었다면, 산소 결핍으로 인한 손상은 색소(pigment)를 세포내로 이동시키고 추가 손상을 유발하게 되거나, 유리된 ferrihemeate에 의한 직접적인 손상을 일으키게 될 것이다.

2) Distal tubular obstruction by pigmented cast

2. 황문근용해증, 용혈이 신부전을 일으키는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않고 있으나, 근색소와 혈색소는 신미세순환에 관여하는 혈관확장제인 nitric oxide를 억제함으로써 신혈관 수축을 유발한다고 알려져 있다. 또한 산성뇨에서는 헴단백이 양이온으로 바뀌어 Tamm-Horsfall 당단백이나 손상된 조직에서 유리된 단백질과 응집되고, 자가산화되어 용해도가 낮은 methemoglobin을 형성하며, globin에서 heme분자가 유리되어 세뇨관 이동의 강력한 억제제인 ferrihemeate의 공급원이 된다고 알려졌다. 따라서 혈액량이 감소한 경우나 산혈증 시에는 근색소 또는 혈색소에 의한 급성세뇨관괴사가 발생할 가능성이 매우 높다. 또한 2색소는 제1철 복합체이므로 국소 조직내에 OH- 생성을 촉진하여 세뇨관 손상을 초래할 가능성도 있다.

3. 신부전은 여러 요소들의 복합 작용에 의한다. 이에 관여하는 요소로는 :

- 1) Obstructing intratubular heme pigment casts
- 2) Concurrent volume depletion and renal ischemia

근육의 압제손상이 발생하면, 처음 48시간 동안 손상된 근육내로 약 12L까지 수분이 유입된다⁴⁾. 이로 인한 renal perfusion의 감소는 major endothelium-derived relaxing factor인 nitric oxide의 혈관 확장 효과를 방해하는 근색소, 혈색소의 역할을 악화시키게 될 것이다⁹⁾.

3) Proximal tubular cell injury

이는 혈색소나 근색소보다는 free chelatable iron에 의해 매개된다¹⁰⁾.

Clinical manifestation

전형적인 황문근용해증 환자의 3대 임상상은 ① pigmented casts in urine, ② a red or brown color of the urine supernatant, ③ a marked elevation in the plasma level of creatine phosphokinase(CPK)이다. 다른 세포 요소들에 의해 hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia (due both to calcium phosphate precipitation in damaged cell and calcium entry into the ischemic muscle cells), hyperuricemia 등도 나타난다^{2, 11)}. 다른 급성세뇨관괴사와 달리 sodium 분획 배설률은 종종 1% 이하인데 이는 세뇨관괴사보다는 세뇨관폐색을 반영하는 소견이다¹²⁾.

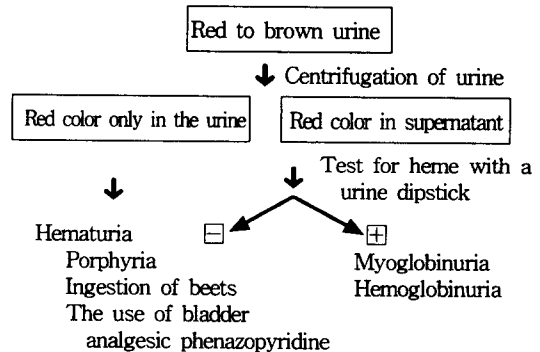
급성세뇨관괴사의 임상경과는 개시기, 유지기, 회복기의 3단계로 나눌 수 있다^{13, 14)}.

① 개시기는 신허혈 또는 신독소에 의해 신손상이 시작되는 시기로 수 시간에서 수 일간 지속되며, 예방이 가능한 시기이다.

② 유지기는 신손상이 확립되어 사구체여과율이 5-10mL/min까지 떨어지고, 요량이 가장 감소하는 시기이다. 유지기는 대개 1-2주 지속되거나 수 개월 동안 지속되는 수도 있다. 요독증이 심하지 않거나 신대체요법을 통하여 고비를 넘긴 경우는 회복기에 들어간다.

③ 회복기는 발병 후 수일 내지 수개월 내에 시작된다. 찢뇨의 정도가 심하거나, 유지기가 긴 경우에는 회복이 느리고 영구적 신손상의 가능성이 높다.

Dignosis



신독성 급성세뇨관괴사는 최근에 신독성 약물이나 방사선 조영제를 투여한 경우 고려해 보아야 한다. 항암화학요법 치료제 치료 후 급성신부전이 생기는 경우는 중앙용해중후군이나, 급성요산신병증의 가능성이 크다. 경련, 과도한 운동, 알코올 또는 약물 남용, 근육 압박, 사지 허혈 등 횡문근용해증을 시사하는 소견이나 수혈에 따른 용혈의 증거가 있는 경우는 혈색소 또는 근색소에 의한 색소뇨성 급성세뇨관괴사를 의심해 보아야 한다¹⁵⁾. 색소뇨성 급성세뇨관괴사는 요잠혈 반응이 강한 양성(3+ 이상)을 보이는 반면에 요침사 검사상 적혈구가 관찰되지 않을 때(<5/HPF) 의심할 수 있다. 소변내 근색소가 검출되면 진단에 도움이 되나, 근색소는 일과성이므로 음성이라 하여도 배제할 수 없다. 근색소뇨에 의한 급성세뇨관 괴사에서는 혈청 CPK(creatine phosphokinase)와 aldolase가 상승되어 있다. 혈청 CPK가 500IU/L이면 의심할 수 있고, 16,000IU/L 이상이면 강력히 시사한다. 혈색소뇨에 의한 급성세뇨관괴사에서는 혈청 합토클로빈 농도가 낮고, 혈청 LDH(lactic acid dehydrogenase), 빌리루빈 농도가 상승하며, 망상세포수가 증가하고, 또한 혈청 유리 합토클로빈이 검출된다¹⁵⁾.

Treatment of Pigment Nephropathy

치료는 유리된 색소의 신독성 잠재능을 감소시키는 데 있다.

급성신부전의 정도를 최소화하거나 예방하기 위해서는 2가지 방법이 있다.

1. Hydration

생리식염수로 중심정맥압 감시 하에서 rehydration을 가능한 한 빨리 시행하여야 한다. 이는 renal perfusion을 증가시켜 허혈성 손상을 최소화하고, urine flow를 증가시켜 obstructing cast들을 세척한다.

2. Forced diuresis : forced alkalinemannitol diuresis

노알칼리화는 헴색소의 용해도를 증가시키고, 혈색소가 더 독성이 강한 methemoglobin으로 전환되는 것을 최소화시킨다. 대사성산증을 교정하여, 근색소의

해리를 막고, toxic ferrihemate의 유리를 막기 위하여 소변의 산도를 pH 7.0(일부에서는 6.5 이상)이 되도록 중탄산을 주입한다^{1,3)}. 그러나 alkaline diuresis가 saline diuresis보다 더 효과적이라는 명백한 임상적인 증거는 없다. 오히려 calcium phosphate의 침전을 증가시키거나, 저칼슘혈증을 유발 또는 악화시킬 수 있다³⁾.

1) Treatment of rhabdomyolysis

심한 근육손상을 입은 경우에, mannitol-bicarbonate solution의 조기 주입은 근색소뇨에 의한 급성세뇨관 괴사의 예방법으로 이용될 수 있다. mannitol-bicarbonate solution은 5% 포도당 용액 800mL에 25% mannitol 100mL와 50mL ample 당 50mEq bicarbonate solution 100mL를 혼합하여 만들면 된다. 이 용액은 포도당이 대사되면 거의 등장성 용액이 된다. 처음에는 혈액량 감소를 보충하기 위하여 0.9% 생리식염수를 주입한다. 정상 혈액량을 회복하였는 데에도 필요가 개선되지 않으면, 상기의 mannitol-bicarbonate solution을 시간당 250 mL 속도로 투여해 볼 수 있다. 4시간 투여에도 불구하고, 소변량이 증가하지 않으면, 필요성 급성 신부전이 확고한 단계로 접어들었으므로, 상기 용액의 투여를 중단하여야 한다¹⁵⁾. 또 다른 방법은 물론 반론도 있으나, 많은 이들이 mannitol의 single IV 용량으로 12.5-25g을 15-30분 동안 투여하는 방법을 권하고 있다. 또 single dose의 furosemide 투여는 신장에서의 sodium transport를 감소시키고, oxygen utilization을 감소시켜서 renal tubular cell의 vital energy store를 보존한다. Furosemide의 diuretic effect는 distal nephron에서 heme protein의 농도를 감소시킨다. heme protein의 solubility 증가의 가능성 때문에 sodium bicarbonate 투여로 소변을 알칼리화 시킨다.

대량 횡문근용해증으로 인한 고칼륨혈증은 치명적이다. hypovolemia, acidosis의 교정과 diuresis가 이루어지면 웬만한 고칼륨혈증은 교정된다. 그러나, 이뇨가 이루어지지 않으면, acute, urgent dialysis를 행한다. 다량의 근손상으로 인한 횡문근용해증의 급성기에서 볼 수 있는 저칼슘혈증은 교정하지 않는다. 그러나, 어느 정도의 고칼륨혈증에서도 칼슘이 많이 낮으면 심독성(cardiotoxicity)을 나타내기도 하기 때문에 급성 신독성은 calcium chloride 주입으로 치료

될 수 있다. 다량의 calcium salts를 투여 받은 환자는 이뇨기에서 손상된 조직으로부터 칼슘이 유리되어 잠재적으로 치명적인 고칼슘혈증을 초래할 수 있다. 그러므로 symptomatic hypocalcemia 또는 심한 고칼슘혈증이 없는 한 신부전 기간 중의 칼슘의 투여는 피해야만 한다.

일부 보고자들은 햄단백을 제거하기 위해 plasma exchange를 권하는 데 이는 확립된 치료 방법이 아니다.

fascial compartment compression syndrome은 주로 lateral thigh에 발생하는 경향이 있으며, 근손상이 발생하면, 근세포의 proteinoous components들이 decompose되어 근세포내로 수분을 유입시키는 osmotic force를 유발하게 된다. 만약 이 근육들이 fascial compartment내에 있다면, 압력이 급상승하여 동맥압을 증가하게 되면 ischemia, necrosis가 발생하여 2차적으로 혈청 creatine phosphokinase가 상승하고, 불가역적인 신경 손상이 발생한다. fasciotomy는 2차적인 조직괴사를 막아줄 수 있다.

혈색소뇨성 급성세뇨관괴사의 경우도 상기의 예방요법을 시행한다.

2) Recommendations by Burton D. Rose

① Initial hydration with isotonic saline at a rate of 1.5 Liter/hour as soon as a trapped limb is freed.

② 혈압이 안정되고 뇨배설량이 적절하면, hydration fluid는 mannitol 10g, sodium bicarbonate 40mEq를 첨가한 half-isotonic saline 같은 수액으로 대체한다. 만약 marked diuresis가 일어나지 않으면 mannitol-bicarbonate는 중단해야만 한다.

③ 초기 치료의 목표는 근색소뇨가 없어질 때까지 뇨배설량을 300mL/hour로 유지하는 것이다. 대부분의 환자에서 fluid balance는 positive가 되는데 이는 손상된 근육으로 fluid가 유입되기 때문이다. 이 방법은 신부전이 이미 확립된 6-12시간 후에 시작되었다면 효과가 떨어지며, symptomatic fluid overload가 발생하게 될 지 모른다^{2,3)}.

참 고 문 헌

- 1) Zager, RA : Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 60:619, 1989
- 2) Better, OS, Stein, JH : Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322: 825, 1990
- 3) Zager, RA : Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 49:314, 1996
- 4) Odeh, M : The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 324:1417, 1991
- 5) 급성신부전증, 신장학, 연세대학교 신장질환연구소 편저, 1999:379
- 6) Ward, M M : Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch of Int Med* 148: 1553-1557, 1988
- 7) Pimstone, NR : Renal degradation of hemoglobin. *Semin Hematol* 9:31, 1972
- 8) Burton D Rose : Red urine; Hematuria; Hemoglobinuria; Myoglobinuria, Uptodate: 1996, Jan
- 9) Luscher, TF, Bock, HA, Yang, Z, Diederich, D : Endothelium-derived relaxing and contracting factors : Perspectives in nephrology. *Kidney Int* 39:575, 1991
- 10) Zager, RA, Burkhardt, KM, Conrad, DS, Gmur, DJ : Iron, heme oxygenase, and glutathione : Effects on myohemoglobinuria proximal tubular injury. *Kidney Int* 48:1624, 1995
- 11) Gabow, PA, Kaehny, WD, Kelleher, SP : The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine(Baltimore)* 61:141, 1992
- 12) Corwin, HL, Schreiber, MJ, Fang, LS : Low fractional excretion of sodium. Occurrence with hemoglobinuric-and myoglobinuric-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 144:981, 1994
- 13) Donald W Selin : Gerhard Giebisc; Acute Renal Failure; The kidney physiology and pathophysiology, 2nd Ed; 3190, Raven Press. NY 1992
- 14) 급성신부전증, 신장학, 연세대학교 신장질환연구소 p 385-386, 1999