

SCL22A12 유전자의 R90H 돌연변이를 동반한 신성 저요산혈증과 반복적인 운동유발성 급성 신부전 1예

김애진, 박수용, 정지용, 장제현, 이현희, 정우경, 노 한

가천의과대학교 길병원 내과

A Case of Recurrent Exercise-Induced Acute Renal Failure and Renal Hypouricemia with R90H Mutation in a SCL22A12 Gene

Ae Jin Kim, Soo Yong Park, Ji Yong Jung, Jae Hyun Chang,
Hyun Hee Lee, Wook Yung Chung, Han Ro

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center,
Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise (ALPE) is a rare cause of exercise-induced acute kidney injury. Some ALPE patients also have renal hypouricemia. Mutations in the SCL22A12 gene are among the major factors of hypouricemia. Education for the prevention of relapse and genetic counseling should be recommended to ALPE patients with renal hypouricemia. This paper reports a 25-year-old man who showed recurrent exercise-induced ARF and renal hypouricemia with R90H mutation in his SCL22A12 gene.

Key Words: Acute kidney injury, Renal hypouricemia, Genetic analysis

서 론

운동유발성 급성 신부전은 두 종류로 구분된다. 하나는 마라톤과 등산 같은 장시간의 운동 뒤에 심한 횡문근 용해증을 동반하는 마이오글로빈뇨성 급성 신부전이다. 나머지는 비마이오글로빈뇨성 급성 신부전으로 단기간의 고강도 운동에 의해서 발생할 수 있으며 경도의 횡문근용해증을 동반할 수 있으나 마이오글로빈뇨를 동반하지 않는다. 최근 이러한 형태의 급성 신부전을 가리켜 acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise (ALPE)로 부르고 있다.¹ 이러한 환자의 일부는 신성 저요산

혈증을 동반하는 것으로 보고되고 있으며 이러한 신성 저요산혈증은 신장의 요산 운반체인 URAT1을 코딩 하는 SCL22A12 유전자의 변이에 의해 주로 발생한다.² 따라서 운동유발성 급성 신부전 환자에서 저요산혈증을 확인하고 저요산혈증을 동반한 환자에서 유전 상담을 시행하는 것은 재발을 막기 위해 반드시 필요하다. 본 증례에서는 최초의 운동유발성 급성 신부전 시에 이러한 검사 및 상담이 이루어지지 못한 상태에서 운동유발성 급성 신부전의 재발을 겪은 환자에서 신성 저요산혈증을 진단하고 유전자 분석을 통하여 SCL22A12 유전자의 돌연변이를 확인하여 이에 보고하고자 한다.

증 례

환자는 25세 남자로 내원 4일 전에 근육통으로 비스테로이드성 항염제를 복용한 후 무거운 짐을 수 시간 가량 날랐고 옆구리 통증이 발생하였다. 이후 내원 1일 전부터 시작된

Received: September 3, 2012, Accepted: October 5, 2012

교신저자: 노 한, 405-760, 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의과대학교 길병원 내과
Tel: (032) 460-8507, Fax: (032) 460-3431
E-mail: godad@gilhospital.com

양측 하복부 통증과 소변량 감소를 주소로 외래에 내원하였다. 상환은 5년 전에도 운동 후에 발생한 통증으로 타 병원에 내원하여 급성 신부전으로 진단받고 혈액투석을 시행받은 과거력이 있었다.

입원 시점에 측정된 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수는 분당 80회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.5°C였고 급성 병색 소견을 보였다. 흉복부 및 사지 신체 검사에서 이상 소견은 없었으며, 양측 늑골 천추각 부위에 압통은 관찰되지 않았다. 말초 혈액 검사에서 혈색소 14.0 g/dL, 헤마토크리트 38.7%, 백혈구 7,830/μL, 혈소판 179,000/μL였다. 혈청 생화학 검사에서 혈중 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 염소 102 mEq/L, 혈중 요소 질소 43.2 mg/dL, 크레아티닌 5.1 mg/dL, 크레아티닌 인산활성효소(CPK) 75 U/L, 젖산 탈수소 효소(LDH) 305 U/L, 총 단백 6.9 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, AST 7 U/L, ALT 9 U/L, 총 빌리루빈 2.0 mg/dL였고 FeNa 0.8%였다. 소변검사서 PH 5.0, 요비 중 1.007, protein 1+, blood +-, RBC <2/HPF, WBC 3-5/HPF였다.

수액요법 등 급성 신부전에 대한 보존적 치료를 시작하였으나, 제 4병일에 증상 호전이 없고 혈청 크레아티닌이 8.5 mg/dL까지 상승되어 혈액투석을 3회 시행하였다. 제 10병일에 혈청 크레아티닌이 3.5 mg/dL로 감소되고 소변량이 증가되어 혈액투석을 중단하였고 제 13병일에 혈청 크레아티닌이 1.7 mg/dL인 상태로 퇴원하였고 퇴원 시에 혈중 요산 농도는 1.8 mg/dL였다. 퇴원 13일 후 외래에서 시행한 혈청 크레아티닌은 0.9 mg/dL로 정상으로 감소하였고, 혈청 요산 농도는 0.9 mg/dL로 저요산혈증 소견을 보였다. 저요산혈증의 원인을 감별하기 위하여 시행한 24시간 소변 전해질 검사에서 요산 691.9 mg/day, 칼슘 202.3 mg/day, 인 0.7 g/day, 크레아티닌 1.6 g/day로 측정되었다. 신성 저요산혈증의 원인을 확인하기 위하여 URAT1 유전자의 변이열점(hot spot)인 엑손 1,3,4에 대해 DNA 염기 서열 분석을 시행하였다. 유전자 분석 결과에서 SLC22A12 (URAT1) 유전자의 엑손 1 위치의 동형접합 돌연변이(R90H)가 확인되었다(Fig. 1).

고 찰

신성 저요산혈증은 다양한 유전질환으로서 병태생리는 명확하지 않으나 신장 세뇨관의 요산 운반의 장애와, 재흡수 장애, 또는 분비 과다가 특징이며, 진단은 생화학적 지표로서 저요산혈증 및 증가된 분획성 요산 배설률로 하게 된다. 합병증으로 신석증 및 급성 신부전을 일으킬 수 있다. 저요산혈증

환자에서 신장의 요산 배설의 증가로 인하여 요산의 침착이 일어 날 수 있으며 매우 다량의 요산 배설이 있는 경우 급성 요산성신증의 발생으로 급성 신부전을 유발할 수 있다. 또 다른 가설은 요산의 활성 산소를 청소하는 강한 산화 방제제로서의 역할에 대한 것이다.^{3,4} 운동 중 활성 산소의 생성이 증가하고 근육으로 혈류가 증가하면서 신장 혈류의 감소를 야기하게 되는데 운동 후 다시 신장으로의 혈류가 증가하게 되면서 허혈 재관류 손상이 일어나게 되며 이때 발생하는 활성 산소가 조직손상을 유발하며 급성 신부전을 유발할 수 있다. 특히 신성 저요산혈증 환자에서는 활성 산소를 제거하는 항산화제인 요산이 부족하기 때문에 운동 중 신장 조직 손상의 위험성이 증가한다고 하였다.

특발성 신성 저요산혈증에 동반된 운동유발성 급성 신부전은 1989년 보고된 이래 여러 증례들이 보고되어 왔다.^{1,5} 초기 증상은 운동 후 수 시간 이내에 심한 허리 통증이나 복통을 동반한 구역, 구토가 나타날 수 있고 소변량은 정상이거나 감소하나 무뇨증은 드물다. 2002년 Enomoto⁶에 의해 신장의 요산 운반체인 URAT1이 밝혀졌으며, 유전자인 SLC22A12는 11번 염색체에 위치한다. 이 SLC22A12 유전자의 결손은 특발성 신성 저요산혈증의 주요 원인으로 알려져 있다. SLC22A12의 여러 돌연변이가 보고되었으며, 한국과 일본에서는 W258X (p.Trp258Stop)가 가장 흔한 돌연변이다.^{7,8} 909명의 무증상 한국인을 대상으로 한 SLC22A12 유전자 분석에서 W258X와 R90H 두 가지 돌연변이가 확인되었으며 대립 유전자 빈도는 각각 1.1%와 0.6%였다.⁸ 909명의 환자 중에서 저요산혈증을 보이는 30명에서의 대립유전자 빈도는 각각 11.7%와 6.7%였다. 우리나라에서도 최근에 가장 흔한 돌연변이인 W258X의 동형접합에 의한 신성저요산혈증과 운동유발성 급성 신부전 한 예가 보고된 바 있다.⁹ 본 증례에서는 우리나라에서는 최초로 보다 드문 R90H (p.Arg90His)

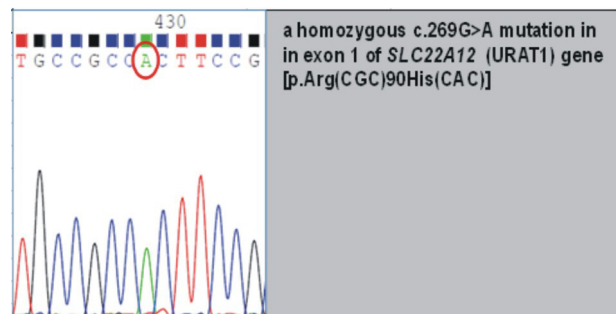


Fig. 1. Genetic analysis in the patient. The results showed a homozygous mutation (c.269G>A, p.Arg90His) in exon 1 of SLC22A (URAT1) gene.

동형접합 돌연변이가 확인되었다. 기존 외국의 연구에서 두 가지 돌연변이에 따른 혈중요산수치 감소는 큰 차이를 보이지 않는 것으로 보고되었으나,¹⁰ 본 증례에서는 기존의 W258X에 의한 증례에 비해 심한 신부전이 유발되었고 혈액투석을 시행하였다.

신성 저요산혈증 환자의 거의 대부분에서 급성 신부전 동안 혈청 요산 농도와 요산 청소률은 정상 소견을 보인다. 따라서, 본 증례의 환자가 5년 전 급성 신부전으로 혈액 투석을 시행받았을 당시에도 역시 정상 또는 상승된 요산 농도를 보여 추가적인 검사 및 진단을 받지 못하였을 가능성도 생각해 볼 수 있다. 본 증례의 환자는 최초의 운동유발성 급성 신부전 당시 저요산혈증에 대한 검사 및 유전자 검사를 받지 못하였고 운동 전에 탈수를 주의하거나 비스테로이드성 항염제 복용을 피해야 한다는 교육을 받지 못하였고 반복적인 급성 신부전을 겪었다. 따라서 급성 신부전 시기에 혈중 요산 농도가 정상이라 하여도 급성 신부전 호전 후 혈청 요산 농도의 측정이 반드시 필요하며, 저요산혈증이 확인되면 유전자 검사의 시행 및 재발 방지를 위한 교육이 필요하다. 탈수 또는 감기에 걸린 상태에서 운동을 하거나, 운동 전에 비스테로이드성 항염제를 복용하는 것이 운동유발성 급성 신부전의 다른 위험인자들이므로 신성 저요산혈증 환자에서는 더욱 주의하여 상기와 같은 상황을 피해야 한다.

참고문헌

1. Ishikawa I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* 2002;91:559-70.

2. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:164-73.

3. Murakami T, Kawakami H, Fukuda M, Furukawa S. Patients with renal hypouricemia are prone to develop acute renal failure--why? *Clin Nephrol* 1995;43:207-8.

4. Watanabe T, Abe T, Oda Y. Exercise-induced acute renal failure in a patient with renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 2000;14:851-2.

5. Erley CM, Hirschberg RR, Hoefler W, Schaefer K. Acute renal failure due to uric acid nephropathy in a patient with renal hypouricemia. *Klin Wochenschr* 1989;67:308-12.

6. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447-52.

7. Takahashi T, Tsuchida S, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, Saito S, et al. Recurrent URAT1 gene mutations and prevalence of renal hypouricemia in Japanese. *Pediatr Nephrol* 2005;20:576-8.

8. Lee JH, Choi HJ, Lee BH, Kang HK, Chin HJ, Yoon HJ, et al. Prevalence of hypouricaemia and SLC22A12 mutations in healthy Korean subjects. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:661-6.

9. Kim YH, Cho JT. A case of exercise-induced acute renal failure with G774A mutation in SCL22A12 causing renal hypouricemia. *J Korean Med Sci* 2011;26:1238-40.

10. Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, Tago N, Kokubo Y, Endou H. A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* 2004;66:935-44.