

요로 상피 세포 암이 합병된 진통제성 신증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

박정탁 · 김형종 · 장태익 · 이정은 · 이승철 · 임종근
강신욱 · 한대석 · 이호영 · 정현주* · 최규현

서 론

진통제성 신증 (analgesic nephropathy)은 해열제와 codein 또는 caffeine 등 두 가지 이상의 진통제 혼합물을 장기간 복용했을 경우 발생하는 신질환이다. 이 신질환은 특징적으로 신유두괴사와 만성 간질성신염을 나타내며, 점진적으로 신부전으로 진행할 수 있고, 경우에 따라서 요로 상피에 악성 종양을 동반할 수 있다¹⁻³⁾.

진통제성 신증 환자의 8-10%에서 요로 상피 세포 암이 동반될 수 있는 것으로 보고되고 있으며⁴⁾, 신우와 방광에 있어서의 요로 상피 세포 암의 발생에 대한 비교위험도는 진통제의 사용 정도에 비례하는 것으로 밝혀져 있다^{5, 6)}.

진통제성 신증에 동반된 요로 상피 세포 암은 1965년 Hultengren 등에 의하여 처음 보고된 이후 100예 이상이 보고되었으며⁷⁾, Bengtsson 등이 신우 종양과 진통제 사용의 연관성을 전향적 연구로 밝힌 바 있으나⁸⁾, 국내에서는 아직 문헌에 보고된 예가 없다.

저자들은 육안적 혈뇨를 주소로 내원한 진통제성 신증 환자에서 요관 생검상 요로 상피 세포 암을 확진한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 성○웅, 남, 58세

주소: 육안적 혈뇨

접수: 2004년 5월 11일, 송인: 2004년 6월 24일
책임저자: 최규현 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)361-5437, Fax: 02)393-6884
E-mail: khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

과거력: 환자는 13년 전 류마티스 관절염을 진단받은 후 지속적으로 진통제 (계보린; acetaminophen 300 mg + isopropylphenazone 150 mg + caffeine 50 mg)를 복용하였다. 그동안 복용한 총량은 acetaminophen 2.1 kg, isopropylphenazone 1.0 kg, 그리고 caffeine 0.3 kg이었다. 8년 전 만성신부전, 2년 전 고혈압을 진단 받은 후 치료 중이었다. 폐결핵이나 당뇨, 간염의 병력은 없었고 흡연력과 음주력은 없었다.

가족력: 특이 소견 없음.

현병력: 환자는 내원 1개월 전부터 시작된 기침, 객담을 주소로 본원 내원 하여 폐렴에 대한 치료를 받던 중 육안적 혈뇨를 보여 이에 대한 검사를 위하여 입원하였다.

진찰 소견: 입원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박은 70회/분 체온은 36°C, 호흡은 20회/분이었다. 의식은 명료하였고 공막에 황달은 없었으며, 결막은 창백하지 않았다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이었으며 심장음은 청진되지 않았다. 복부 측진상 간 및 비장은 촉지 되지 않았으며, 측복부 압통은 없었다. 사지에 함요 부종은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 12.2 g/dL, 혜마토크로트 35.4%, 백혈구 9,300/mm³, 혈소판 230,000/mm³이고, 혈청 생화학 검사에서 protein 7.0 g/dL, albumin 3.6 g/dL, AST 15 IU/L, ALT 13 IU/L, alkaline phosphatase 79 IU/L, bilirubin 0.5 mg/dL, cholesterol 120 mg/dL, glucose 82 mg/dL이었으며, BUN 66 mg/dL, creatinine 5.0 mg/dL이었다. 전해질 검사에서 Na⁺ 138 mmol/L, K⁺ 4.8 mmol/L, Cl⁻ 110 mmol/L이었으며, calcium 9.1 mg/dL, inorganic phosphate 3.6 mg/dL이었다. PT 100%, PTT 35.0초 (정상치 28-45초)이었다. 간염 표식자 검사에서 HBsAg 음성, Anti-HBc 음성, Anti-HBs 양성, Anti-HCV 음성이

었다. 면역학 검사에서 ANA 음성, Anti-DNA 음성 이었고, PSA 0.72 ng/mL (정상치 <5 ng/mL), 류마티스 인자 (rheumatic factor)는 38.4 IU/mL (정상치 <20 IU/mL)이었다. 소변 검사상 specific gravity 1.015, PH 5.0, protein 음성, WBC 음성, RBC 2+ (10~20/HPF) 소견을 보였으며, RBC dysmorphism은 정상이었다. 24시간 소변 검사상 protein 1,245.2 mg/24 hr, albumin 237 mg/24 hr, creatinine 1,227.6 mg/24 hr, creatinine clearance 15.48 mL/m²/1.7m²이었다.

방사선학적 소견 : 복부 초음파 검사상 우측 신장은 6.4 cm로 작아져 있었으며, 피질의 음영 증가 소견을 보였고, 좌측 신장은 8.6 cm였고, 정상 피질 음영을 보였다. 방광은 정상 소견을 보였다 (Fig. 1). 입원 8 일째 시행한 자기공명 요관 촬영술 결과상 양측 신장의 크기가 감소되어 있었으며 우측요관 근위부와 요관방광 접합부위에 요관이 경도의 비후를 보였으며 근위부에 경도의 요관 확장 소견이 관찰되었다 (Fig. 2).

병리조직학적 소견 : 내원 당시 시행한 방광경 검사상 우측 요관구에 출혈소견이 있어 우측요관 선택적 세포진단학검사, 방광 세척 세포진단학 검사 및 우측 요관 조직생검을 시행하였다. 우측 요관과 방광의 세

포진 검사상 일부 비전형적인 요로 상피 세포 이외에 악성 세포는 관찰되지 않았으며, 우측 요관 조직 검사상 요관의 요로 상피 세포 암 소견을 보였다. 요관 요로 상피 세포 암은 침윤의 소견을 보이지 않았으며, 신장은 유두 괴사를 동반한 만성 간질성 신염의 소견을 보였고, 신우의 석회화 소견을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3).

치료 및 입상 경과 : 우측 요관 생검상 요로 상피 세포 암 소견을 보여 내원 17일째 우측 신 적출술, 요관 및 요관 방광 접합부 절제술을 시행 받았으며, 수술 후 3개월째 시행한 복부전산화 단층촬영상 종양의 재발소견 보이지 않았다. 수술 후 5개월째 시행한 혈액 검사상 BUN 87.5 mg/dL, creatinine 11.2 mg/dL로 증가 소견을 보였고 식욕 부진의 증상 보여 혈액 투석을 시행하였으며 현재 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

진통제성 신증의 진단은 혼합 진통제의 형태로 aspirin이나 phenacetin을 최소한 1-2 kg 이상 장기간 복용한 병력과 전산화 단층 촬영 등의 방사선학

Fig. 1. Abdomen pelvic ultrasound finding shows decrease size (6.4 cm) with cortical thinning and increased cortical echogenicity of right kidney and, decrease size (8.4 cm) with relatively normal cortical echogenicity with mild cortical thinning of left kidney.

Fig. 2. MRI urography findings show decreased size of both kidneys, and ureteral thickening on right proximal and distal ureter with mild ureter dilatation.

검사상 신장 크기의 감소, 신장의 불규칙한 윤곽, 그리고 유두 석회화 (papillary calcification)의 소견이 있을 때 가능하며⁹⁾, 필요한 경우 신생검을 시행하여 만성 간질성 신염을 확인함으로서 진단에 도움을 줄 수 있다.

본 증례의 경우에는 내원 당시 신기능 저하와 함께 방사선학적 검사상 양쪽 신장의 크기는 감소되어 있었으나, 불규칙한 윤곽이나 유두 석회화의 소견은 보이지 않았다. 그러나, 종양을 진단 받은 후 시행한 신적체술상의 조직학적 검사에서 만성 간질성 신염 및 유두 괴사의 소견을 보였으며, 신우의 신석회화 (nerophrocalcinosis)와 골화 (ossification)의 소견이 관찰되었다. 이러한 병리학적 소견은 진통제성 신증의 특징적인 소견으로 당뇨, 폐쇄성 요로병증이 없었던 본 환자의 신부전이 진통제성 신증에 의한 것으로 생각된다.

진통제성 신증과 요로 상피 세포 암의 관계는 1965년 Hultengren 등⁷⁾이 처음 보고하였으며, 이후 Bengtsson 등⁸⁾은 104명의 진통제성 신증 환자를 5년간 추적 관찰한 결과 9명에서 신우 종양이, 5명에서 방광암이 발생했음을 기술하는 등, 연관성을 뒷받침해주는 많은 연구가 보고되었다.

복합성 진통제에 주로 첨가되었던 phenacetin은 요로 상피 세포 암과의 연관성이 증명되었으며, 1982년 발암물질로 분류되어 더 이상 복합성 진통제로 판매되지 않는다. 그러나, acetaminophen, caffeine 등의 물질은 아직 그 발암성에 대하여 연구가 진행 중이며, 이들과 연관된 요로 상피 세포 암의 예가 보고되었다¹⁰⁾.

요로의 악성 종양은 진통제성 신증 환자의 8-10%에 동반되는 것으로 보고되고 있으며^{11, 12)}, 50세 이하의 여성에 있어서는 진통제의 남용이 방광암의 가장 큰 원인으로 밝혀져 있다¹³⁾. 또한, 신우종양의 경우 남성에서 더 혼한 질환으로 밝혀져 있는데, 진통제 남용환자에 있어서의 신우 종양은 1:2.5의 남녀성비를 보여, 여성에서 더 호발 하는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 이러한 사실은 진통제의 남용이 여성에 있어서 더 빈번하다는 점에서 진통제의 남용과 신우 종양과의 연관성을 시사하고 있다.

요로 상피의 악성 종양은 보통 진통제를 15-25년간 사용한 후 발생하며, 진통제 사용을 중단 한 이후에도 발생할 수 있는 것으로 보고되었다¹¹⁾. 악성 종양의 동반 시 가장 혼란 증상은 혈뇨이며, 대부분의 경우에서 신기능의 저하가 동반되어 있다고 밝혀졌는데¹⁴⁾, Bengtsson 등¹⁵⁾은 75%에서 육안적 혈뇨가 동반

Fig. 3. Pathologic findings of kidney and ureter: (A) this photomicrograph from distal ureter depicts a high grade, non-invasive papillary transitional cell carcinoma (B) Renal cortex reveals extensive glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, and widespread tubular atrophy. (C) Renal papillary necrosis with hemorrhage (arrow heads indicate hemorrhage) and (D) fibrosis and ossification of renal pelvis are seen (arrows indicate ossification) (A: H&E stain $\times 200$, B: PAS stain $\times 200$, C: H&E stain $\times 40$, D: H&E stain $\times 40$).

되었으며, 14%에 있어서 현미경적 혈뇨가 발견되는 것으로 보고하였다. 따라서 본 증례에서와 같이 진통제성 신증 환자에 있어서는 혈뇨의 유무에 대한 정기적인 검사가 필요하며, 혈뇨가 발견된 경우에는 악성 종양에 대한 의심 하에 소변 세포검사, 방광경 검사, 요로조영검사 등이 필요하다.

진통제의 남용에 의한 요로 상피 세포암의 발생기전은 크게 두 가지로 설명되고 있다. 첫째는 진통제의 대사 물질이 발암 작용을 한다는 것인데, 이는 phenacetin의 경우로 설명 할 수 있다. 둘째 가설은, 진통제성 신증에 동반되는 신 유두 피사가 요로 상피 암이 호발 하는 전암 병변으로 작용할 수 있다는 것인데, 이는 80-92%의 신우종양이 유두 피사가 동반된 병변에 발견되는 것으로 설명하고 있다^[16].

Phenacetin은 acetaminophen으로 대사를 하여 진통 작용을 나타내지만, 이와 더불어 N-hydroxylation에 의한 대사물이 발생하게 된다. N-hydroxylation 된

phenacetin의 aromatic amide는 이미 밝혀진 발암성 물질들과 유사한 구조를 나타내는데, 이로 인하여 phenacetin 사용시 종양이 발생하는 것으로 되어있다^[15].

Isopropylantipyrine은 복합성 진통제에 해열작용을 위하여 첨가되는 pyrazolone 계 NSAID인데, 이 경우는 대사 물질의 발암성이 밝혀지지 않았다. 그러나, isopropylantipyrine의 대사에 대해서는 아직 확실히 알려져 있지 않기 때문에 그 발암성의 유무를 단정지 을 수는 없다.

Acetaminophen은 phenacetin의 발암성이 증명된 후 복합성 진통제에 phenacetin을 대체하여 첨가되고 있다. 동물을 대상으로 한 연구에서는 acetaminophen의 사용이 방광암과 연관된 것으로 밝혀져 있다^[17]. 또한, McCredie 등^[18, 19]은 acetaminophen의 사용과 요관의 요로 상피 세포 암과의 비교위험도를 2.5 (1.1-5.9)로 밝힌바 있고, acetaminophen 첨가 진통제와 신우 종양 사이의 비교위험도를 3.4 (1.4-8.3)로 밝혀

acetaminophen의 발암성을 시시한 바 있다. 그러나, acetaminophen의 사용과 신우 종양의 비교위험도를 1.3 (0.6-2.7), acetaminophen 사용과 방광암의 비교위험도를 1.4 (0.4-7.2)로 밝히고 있는 보고도 있어^{6, 13)}, 아직 발암성의 여부를 확실히 알 수 없는 상태이다.

Caffeine 또한 복합성 진통제에 주로 첨가되는 물질인데, 이는 초파리 등에서는 변이를 일으키는 것으로 밝혀진바 있으나, 사람에 있어서는 아직 발암성이 규명되지 않았다.

본 증례의 경우 acetaminophen, isopropylantipyrine, caffeine의 복합성 진통제를 2 kg 이상 복용한 경우로 요관의 요로 상피 세포암의 발생은 acetaminophen의 남용과 연관을 추정할 수 있다.

진통제성 신증과 동반된 요로 상피 세포 암은 진통제성 신증과 동반되지 않았을 경우에 비하여 그 예후가 나쁜 것으로 되어있다. 진통제성 신증과 동반된 요로 상피 세포 암은 조직 분화도가 더 낮은 것으로 밝혀져 있으며, 동반된 신증으로 인하여 치료 시에도 환자의 사망률이 두 배 이상 높다는 보고도 있다⁸⁾. 또한, 진통제 사용과 연관 없이 발견되는 요로 상피 세포 암에 비하여 치료 시 재발의 경우가 많으며, 신우, 요관, 방광에 다발성으로 나타나는 빈도가 높다. 실제로 Johansson 등²⁰⁾의 보고에 의하면 진통제성 신증과 연관되어 발견된 요로 상피 세포 암 환자 94명 중 47명에서 다발성으로 종양이 발견된 것으로 되어있다. 따라서, 진통제 사용과 연관되어 발견된 요로 상피 세포 암은 본 증례에서와 같이 신적체술 및 요관 방광 접합부를 포함한 요관 절제술의 보다 광범위한 수술적 치료를 하는 것이 권장된다.

본 증례에서 저자들은 10년 이상 진통제를 다량 복용한 병력과 더불어 신장 조직 병리 결과에서 유두괴사를 비롯한 전형적인 만성 간질성 신염 소견을 보여 진통제성 신증으로 진단된 환자에서 발생한 요관 상피 세포 암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

A Case of Analgesic Nephropathy Complicated by Transitional Cell Carcinoma of the Ureter

Jung Tak Park, M.D., Hyung Jong Kim, M.D.
Taeik Chang, M.D., Jung Eun Lee, M.D.
Seung Chul Lee, M.D., Jong-Keun Lim, M.D.
Shin-Wook Kang, M.D., Dae Suk Han, M.D.
Ho Yung Lee, M.D., Hyeon Joo Chung, M.D.*
and Kyu Hun Choi, M.D.

Department of Internal Medicine and Pathology,
College of Medicine, Yonsei University,
Seoul, Korea*

Following a report by Hultengren et al. (Acta Chir Scand, 1965), it has been suggested that analgesic abuse predisposes to urothelial neoplasia. Urinary tract malignancy is combined in 8-10% of patients with analgesic nephropathy. Microscopic or gross hematuria can be the first sign leading to the diagnosis of uroepithelial malignancy in analgesic abusers. Since uroepithelial malignancies found in analgesic abusers tend to be multiple and have a worse prognosis, continued monitoring is essential, and new hematuria should be evaluated with urinary cytology, and cystoscopy with retrograde pyelography. Phenacetin found to be the chief cause of malignancies in analgesic abusers, it has been anticipated to be a human carcinogen and was banned as an OTC drug since 1987. But still there remains a debate whether acetaminophen and other compound analgesic components are carcinogenic. We report the case of a 58-year-old man with a history of analgesic abuse who was diagnosed with transitional cell carcinoma combined with analgesic nephropathy. We also review the literature. (**Korean J Nephrol** 2004;23(4):638-643)

Key Words : Analgesics, Nephropathy, Uroepithelial carcinoma, Papillary necrosis, Interstitial nephritis

참 고 문 헌

- 1) Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, Bennett WM, Blantz RC, Buckalew VM Jr, D'Agati VD, DeBroe ME, Duggin GG, Eknoyan G : Analgesics and the kidney : summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National

- Kidney Foundation from An ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* **27**:162-165, 1996
- 2) De Broe ME, Elseviers MM, Bengtsson U, Mihatsch MJ, Molzahn M, Pommer W, Ritz E, Schwarz A : Analgesic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **11**:2407-2408, 1996
 - 3) Duggin GG : Combination analgesic-induced kidney disease: the Australian experience. *Am J Kidney Dis* **28**(1 Suppl 1):S39-S47, 1996
 - 4) Brunner FP, Richtmann L, Thiel G, Dubach UC : Tumors of the efferent parts of the urinary tract and abuse of analgesics. *Schweiz Med Wochenschr* **108**:1013-1019, 1978
 - 5) McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA : Phenacetin containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* **55**:220-224, 1983
 - 6) McCredie M, Stewart JH, Day NE : Different roles for phenacetin and paracetamol in cancer of the kidney and renal pelvis. *Int J Cancer* **53**: 245-249, 1993
 - 7) Hultengren N, Lagergren C, Ljungqvist A : Carcinoma of the renal pelvis in renal papillary necrosis. *Acta Chir Scand* **130**:314-320, 1965
 - 8) Bengtsson U, Angervall L, Ekman H, Lehmann L : Transitional cell tumors of the renal pelvis in analgesic abusers. *Scand J Urol Nephrol* **2**: 145-150, 1968
 - 9) Elseviers MM, Waller I, Nenoy D, Levora J, Matousov K, Tanquerel T, Pommer W, Schwarz A, Keller E, Thieler H : Evaluation of diagnostic criteria for analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. Analgesic Nephropathy Network of Europe. *Nephrol Dial Transplant* **10**:808-814, 1995
 - 10) Derby LE, Jick H : Acetaminophen and renal and bladder cancer. *Epidemiology* **7**:358-362, 1996
 - 11) Blohme I, Johansson S : Renal pelvic neoplasms and atypical urothelium in patients with end stage analgesic nephropathy. *Kidney Int* **20**:671-675, 1981
 - 12) McCredie M, Stewart JH, Carter JJ, Turner J, Mahony JF : Phenacetin and papillary necrosis: independent risk factors for renal pelvic cancer. *Kidney Int* **30**:81-84, 1986
 - 13) Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM : Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* **313**(5):292-295, 1985
 - 14) Johansson S, Angervall L, Bengtsson U, Wahlgren L : Uroepithelial tumors of the renal pelvis associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. *Cancer* **33**(3):743-753, 1974
 - 15) Bengtsson U, Johansson S, Angervall L : Malignancies of the urinary tract and their relation to analgesic abuse. *Kidney Int* **13**:107-113, 1978
 - 16) Mahony JF, Storey BG, Ibanez RC, Stewart JH : Analgesic abuse, renal parenchymal disease and carcinoma of the kidney or ureter. *Aust N Z J Med* **7**:463-469, 1977
 - 17) Johansson SL : Carcinogenicity of analgesics: long-term treatment of Sprague-Dawley rats with phenacetin, phenazone, caffeine and paracetamol (acetaminophen). *Int J Cancer* **27**(4):521-529, 1981
 - 18) McCredie M, Stewart JH : Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis? *Nephron* **49**:296-300, 1988
 - 19) McCredie M, Ford JM, Taylor JS, Stewart JH : Analgesics and cancer of the renal pelvis in New South Wales. *Cancer* **49**:2617-2625, 1982
 - 20) Johansson S, Angervall L, Bengtsson U, Wahlgren L : A clinicopathologic and prognostic study of epithelial tumors of the renal pelvis. *Cancer* **37**:1376-1383, 1976