

대장내시경 전 처치 약제 Solin[®] 투여 후 발생한 고인산혈증 및 급성신부전 1예

연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원 내과

박종원 · 송재천 · 임현철 · 강병승 · 배기선 · 박효진 · 하성규

A case of hyperphosphatemia and acute renal failure following the administration of solin[®] (oral sodium phosphate)

Jong Won Park, M.D., Jae Chun Song, M.D., Hyun Chul Lim, M.D.,
Byeung Seung Kang, M.D., Ki Sun Bae, M.D., Hyo Jin Park, M.D. and Sung Kyu Ha, M.D.

Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Solin[®] (oral sodium phosphate) is a commonly used osmotic laxative solution that has replaced polyethylene glycol in bowel preparation for colonoscopy as it has equal or greater efficacy and patient compliance. However, its use has been associated with several cases of acute renal failure and electrolyte imbalance, especially hyperphosphatemia and hypocalcemia. Those at higher risk of complications are patients who are older and have intestinal obstruction, inflammatory bowel disease, renal failure, or congestive heart failure. We report the case of a 61-year-old woman presenting with paresthesia in both hands after using Solin[®] for bowel preparation for colonoscopy. The patient had hypocalcemia and hyperphosphatemia combined with acute renal failure. She recovered from the renal failure and electrolyte imbalance with intravenous hydration and treatment with phosphate-binding agents. (Korean J Med 75:689-693, 2008)

Key Words: Oral sodium phosphate; Acute renal failure; Hyperphosphatemia

서 론

대장내시경은 현재 대장 질환을 평가하는데 표준이 되는 검사 방법으로, 대장내시경의 진단적 정확성과 치료적 안전성은 장 정화를 포함한 전 처치에 달려 있다. 또한 선택 대장 절제술에서 수술 후 문합부 파열 및 누출 등의 합병증을 줄이기 위해서 적절한 장 세척은 필수적인 요소라고 하겠다¹⁾. 이상적인 정결 관장의 요건은 장점막 손상과 심각한 탈수를 초래하지 않고, 환자가 복부 불편감을 호소하지 않으면서도 분변이 모두 제거되는 것이다. 현재 널리 사용되고 있는 대

장내시경 전 처치 제제인 Solin[®]은 일반적으로는 안전하나 몇 가지 부작용을 유발할 수 있는 것으로 보고되고 있다^{2,5)}. Solin[®]은 삼투성 하제로 기존에 사용되고 있던 polyethylene glycol (이하 PEG)과 동등 이상의 효과와 환자 순응도를 보여²⁾ 대장내시경 전 처치로 임상에서 널리 쓰이고 있다. 그러나 Solin[®]을 사용한 이후에 체액 또는 전해질의 불균형, 특히 고인산혈증, 저칼슘혈증, 고나트륨혈증, 산혈증 등이 일어날 수 있고, 급성 신부전을 유발할 수 있는 것으로 보고되었다³⁾. 현재까지 국내에서는 1예⁴⁾에서 Solin[®] 사용 후 급성신부전이 보고되었다. 저자들은 대장 정결을 위해 Solin[®]

• Received: 2007. 6. 16

• Accepted: 2007. 12. 3

• Correspondence to: Sung Kyu Ha, M.D., Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-720, Korea E-mail: Hask1951@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. Patient's laboratory data following oral sodium phosphate

	Day-25	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10	Day 14	Day 26
BUN (mg/dL)	10.3	22.0	23.1	25.0	21.8	23.1	20.6	30.2	21.1
Creatinine (mg/dL)	0.9	1.7	2.4	4.3	4.0	3.6	3.0	1.5	1.4
Calcium (mg/dL)	10.0		8.2	8.5	8.5	8.6	8.7	9.7	9.6
Phosphorus (mg/dL)	3.7		6.2	3.5	3.8	3.9	4.0	3.6	4.0
Sodium (mmol/L)		142	142	141	141	142	139	140	141
Potassium (mmol/L)		3.3	3.9	3.6	3.4	3.0	3.9	4.0	4.5
Total CO ₂ (mmol/L)		24	22	21	23	26	24	26	24

BUN, blood urea nitrogen

을 복용한 후에 고인산혈증 및 저칼슘혈증을 동반한 급성 신부전 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중 례

환 자: 여자, 61세

주 소: 대장내시경 후 생긴 양손의 저린 증상

현병력: 내원 전일 저녁 8시 및 당일 오전 7시에 대장내시경 검사 위해 Solin® 용액 90 mL (Dibasic sodium phosphate 16.2 g, Monobasic sodium phosphate 43.2 g)을 2회로 나누어 복용한 상태로, 대장내시경 검사 시행 두 시간 후부터 양쪽 상지의 저린 증상이 발생하여 응급실로 내원하였다.

과거력: 6년 전 열공경색증(Lacunar infaction)과 고혈압을 진단받고 약물 치료(Amlodipine 5 mg, aspirin 100 mg) 중이었으며, 3년 전 질벽의 봉입낭(inclusion cyst)으로 낭종제거술을 받은 병력이 있었다.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 내원 당시 의식은 명료하였고, 생체 징후는 혈압 118/80 mmHg, 맥박수 84회/분, 체온 36.2℃였고, 외관상 급성 병색을 보였으며, 혀는 건조하지 않았고, 피부긴장도는 정상이었다. 복부청진상 특이소견 없었으며, 하지의 함요 부종 및 소변량 감소는 없었다. Chvostek's sign과 Trousseau's sign은 음성이었다. 양측 상지의 감각 이상 외에 다른 신경학적 이상소견은 보이지 않았다.

검사실 소견: 내원 1달 전 외래에서 시행한 혈청생화학 검사에서 BUN 10.3 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, calcium 10.0 mg/dL, phosphorus 3.7 mg/dL로 정상소견을 보였다. 대장내시경을 시행한 이후, 입원 당시 시행한 말초 혈액 검사는 백혈구 11,700/mm³, 혈색소 13.8 mg/dL, 혈소판 281,000/mm³였으며, 혈청생화학 및 전해질 검사상 BUN 22.0 mg/dL,

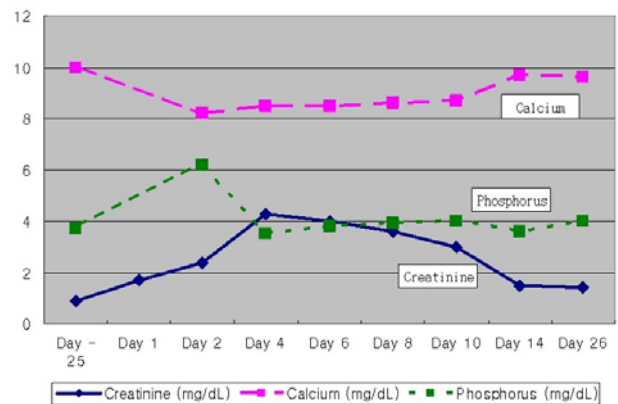


Figure 1. Follow-up of serum calcium, phosphorus and creatinine

creatinine 1.7 mg/dL, calcium 8.2 mg/dL, phosphorus 6.2 mg/dL, sodium 142 mmol/L, potassium 3.3 mmol/L, chloride 102 mmol/L, total CO₂ 24 mmol/L, AST 21 IU/L, ALT 16 IU/L, total-bilirubin 0.6 mg/dL로 고인산혈증, 저칼슘혈증, 저칼륨혈증을 동반한 급성 신부전 소견을 보였다. 소변검사는 pH 5.0, S.G. 1.015, glucose (-), ketone (-), occult blood (-), protein (-), bilirubin (-), urobilinogen (±)이었다.

방사선학적 소견: 내원 1달 전 외래에서 시행한 신장 초음파 검사에서 정상 소견을 보였다. 응급실 내원 당시 흉부 X-선은 정상이었고, 조영제 투여 없이 시행한 뇌전산화단층촬영과 뇌자기 공명영상에서도 특이소견은 보이지 않았다.

치료 및 경과: 인 결합제(calcium acetate) 및 지속적인 경정맥 수액을 투여하면서 치료 시작 2일째부터 양측 상지의 저린 증상은 완화되었고, 입원 4일째 calcium과 phosphorus는 각각 8.5 mg/dL, 3.5 mg/dL로 호전되었다. 혈청 creatinine은 입원 4일째 4.3 mg/dL로 최고치를 보였으며, 이후 감소하기 시작하였다. 입원 14일째 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL로

감소하였고, calcium 9.7 mg/dL, phosphorus 3.6 mg/dL로 정상 소견보여 퇴원하였으며, 퇴원 후 마지막 외래에서 추적관찰한 혈청 creatinine은 1.4 mg/dL로 감소되었다(표 1, 그림 1).

고 찰

최근 대장내시경의 전 처치 약제로 PEG와 Solin[®]이 임상에서 가장 많이 사용되고 있다. PEG는 소화, 흡수되지 않고 안정된 삼투압을 유지하면서 수분과 체내 이온에 변화를 주지 않는 용액으로 대장내시경 전 처치에 많이 사용되어 왔으나, 적절한 장 세척을 위해서는 많은 양의 제제를 복용하여야 함으로 오심, 구토, 복부 불편감 등을 유발할 수 있는 단점이 있으며⁵⁾ 특히 노인들에게 많은 부담이 되고 있다. 최근에 도입된 Solin[®]은 상대적으로 적은 양의 제제를 복용하여도 PEG와 비교시 동등 이상의 임상적 효과를 보이며, 환자의 불편감도 적어 대장내시경의 전 처치 제제로 최근 많이 사용되고 있으며 PEG에 비해 환자들이 높은 순응도를 보이고 있다⁶⁾. 그러나 Solin[®]은 높은 삼투압을 이용하여 혈액 내의 수분과 전해질을 장 내강으로 이동시켜 장을 세척하기 때문에 이에 동반하여 탈수를 유발하거나, 고인산혈증, 저칼슘혈증 등으로 대표되는 전해질 불균형과 신기능 저하를 일으킬 수 있다. Vanner 등⁷⁾은 Solin[®] 복용 후 처음 24시간 혈청 전해질 수치를 조사해 본 결과 인, 나트륨, 염소, 적혈구용적률, 혈청삼투압이 뚜렷이 증가하였다가 신속히 호전되는 것을 관찰하였다. 또한 Solin[®]을 복용한 143명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 혈청 인, 칼슘 수치가 각각 3 mg/dL 증가, 0.3 mg/dL 감소하였음이 보고되었다⁸⁾. 특히 기존의 신기능 장애로 인산염 배출에 이상이 있거나⁹⁾, 무력성 대장, 변비 등으로 Solin[®]이 대장 내에 오랜 시간 저류되면¹⁰⁾ 치명적인 고인산혈증이 생길 수 있다. Shaoul 등¹¹⁾은 Solin[®] 복용 후 사지의 얼얼한 감각, 강직, 통증 등의 임상적 증상을 보인 환자에서 저칼슘혈증을 포함한 전해질 이상을 보고하였다.

Solin[®]은 대장내시경 전 처치로 일반적으로는 안전하다고 여겨지나, 신부전, 적절한 수분 섭취가 불가능한 경우, 기존의 전해질 불균형이 있는 경우, 복수, 증상을 동반한 울혈성 심부전, 장 누공, 장폐색 환자의 경우 등에서는 사용에 주의하여야 한다¹²⁾. 또한 2006년 FDA (the Food and Drug Administration)¹³⁾에서 발표한 안전성에 대한 보고를 보면 고령인 경우, 이노제, 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 사용하는 경우 등에서도 추가의 위험인자가 될 수 있음을 보고하였다. Solin[®]은 대장내시경 전

처치 제제로 사용할 경우, 삼투성 설사에 의한 체액 결핍상태를 만들기 때문에 적절한 수분 공급이 중요하며, 체액 용적 감소 시에는 근위 세뇨관에서 수분과 나트륨 재흡수가 향진되므로, 이차적으로 세뇨관 내 칼슘, 인산 농도를 높여서 침전물 발생이 용이하게 되어 신기능 이상을 초래할 수 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 사용하고 있는 경우에는 체액 결핍 시 한층 더 신관류 장애를 악화시키며, 소변으로의 중탄산염 배출을 증가시켜 요 알칼리화 환경에서의 칼슘-인 침전을 유발할 수 있다. Solin[®] 복용 후 발생하는 신기능 저하의 병태생리학 및 조직학적 병변에 대한 근거는 아직은 불명확한 상태이나, 일부 저자들은 신기능 저하가 고인산혈증에 의한 칼슘-인의 결정 형성으로 세뇨관 내에 생긴 신장 석회화증에 그 원인이 있다고 주장하였다. 중앙용해증후군에 동반된 고인산혈증으로 급성 신기능 저하를 보인 환자의 신 조직 검사에서 신장 내 칼슘-인 침착물이 보고되었으며¹⁴⁾, 대장내시경을 위해서 Solin[®]을 복용한 후 유발된 고인산혈증을 동반한 신부전증에서도 신세뇨관과 간질조직에 칼슘-인 결정체가 침착되었음이 보고된 바 있다⁵⁾. Desmeules 등¹⁶⁾은 인산염을 포함한 설사제를 복용하고 고인산혈증과 신부전이 발생한 71세 여자 환자의 신 조직에서 미세 석회화를 발견하였고, 엑스선 분산스펙트럼에서 석회증의 성분이 칼슘-인 침전물임을 밝혀 이들의 주장을 뒷받침하고 있다. 다른 한편에서는 고인산혈증에 의한 급성 신부전증의 원인으로 인산의 직접적인 세뇨관 독성 효과와 신 혈류역학적 장애를 제시하였는데, McConnell 등¹⁷⁾은 고인산혈증을 동반하였던 환자의 부검시 신 조직에서 칼슘-인 침전물이 발견되지 않았고, 대신 세뇨관 세포의 공포화(vacuolization) 현상이 나타났음을 보고하였으며, Zager 등¹⁸⁾은 인산을 정맥으로 투여 받고 급성 신부전이 유발된 쥐의 신장에서 같은 결과를 얻을 수 있다고 하였고, 이러한 보고들은 후자의 이론을 지지하는 결과들이라 하겠다. 이러한 두 가지 주장을 종합해 볼 때 고인산혈증이 신기능 저하의 강력한 유발인자임을 확인할 수 있겠으나 병태생리학적 원인에 대하여는 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Calcium-phosphate product (이하 CPP)는 일반적으로 신장 내 칼슘-인 침전의 위험성을 나타내는 지표이며, CPP의 정상 범위는 21에서 45.9이고, Solin[®] 사용 후 일시적으로 상승되는 CPP의 최고치의 평균값은 71.28로 보고된 바 있다⁷⁾. 본 증례에서 CPP의 최고치는 입원 2일째 50.84로 정상 범위를 초과하는 수치를 보였지만, 양쪽 상지의 저린 증상을 보

Table 2. Risk factors for nephrotoxicity with oral sodium phosphate

Renal insufficiency
Inability to maintain adequate fluid intake
Decreased intravascular volume (to CHF, cirrhosis, or nephrotic syndrome)
Pre-existing electrolyte disturbances
Ascites
Symptomatic congestive heart failure
Recent (<6month) symptomatic ischemic heart disease (unstable angina or MI)
Enteric fistulas
Bowel obstruction
Extremes of age
Active inflammatory bowel disease
Parathyroidectomy
Delayed bowel transit
Medication that affect renal perfusion or renal function such as diuretics, ACEi, ARBs, and possibly NSAIDS

일 당시에 혈청 calcium, phosphorous 수치를 바로 확인한 것이 아니기 때문에 본 환자에서의 CPP 최고치를 정확히 알 수는 없었다.

현재로서는 급성 인산염 신증이 발생한 후 신기능이 Solin® 제제 복용하기 이전 수준으로 회복될 수 있는가에 대해서는 확실히 정립되어 있지 않다. Markowitz 등³⁾의 보고에서는 평균 16.7개월 추적관찰한 결과 21명의 환자(검사 이전 평균 혈청 creatinine 1.0 mg/dL) 중에 4명은 지속적인 혈액투석 치료가 필요하였고, 나머지 17명의 환자들도 만성 신기능 저하를 보였다고 한다 (평균 혈청 creatinine 2.4 mg/dL). 반면 Orias 등¹⁹⁾이 보고한 증례에서는 인산염 제제로 관장 시행 후 고인산혈증과 신기능 저하를 보인 76세 남자 환자에서 혈청 creatinine 수치가 검사 시행 전 1.1 mg/dL에서 검사 7일 후 최고 3.7 mg/dL까지 상승하였다가 1개월 후 1.3 mg/dL로 회복되었다. 급성 신부전에서 회복되는 데에는 여러 가지 인자들이 관여하겠으나, 신기능 부전에 동반된 전해질 불균형, 특히 고인산혈증과 저칼슘혈증의 빠른 교정이 회복 후 잔여 신기능에 영향을 주는 것으로 보인다²⁰⁾. 본 증례에서도 phosphorus는 입원 2일째 6.2 mg/dL로 최고치를 보이다가 보존적 치료 후 4일째 3.5 mg/dL로 호전되었으며, 이에 따라 혈청 creatinine도 입원 3일째 최고 4.3 mg/dL까지 증가하였다가 이후 줄곧 감소 양상을 보였다. 퇴원 후 외래에서 시행한 혈액 검사에서(Solin® 복용 26일째) 혈청 crea-

tinine은 1.4 mg/dL까지 감소되었고, 앞으로도 혈청 creatinine 수치의 호전 여부를 지속적으로 추적관찰하여야 할 것이다.

현재 Solin®을 전 처치 약제로 사용하는 대장내시경 검사가 널리 사용되면서 검사 시행 후 무증상의 급성 신기능 저하 환자들이 발생할 것으로 예측이 되지만 신기능 추적검사를 시행하지 않아 신부전 발생이 얼마나 되는지는 정확히 알 수가 없다. 본원에서 Solin®을 사용하여 대장내시경을 시행한 4,832명의 환자를 조사해 본 결과 대장내시경 시행 후 신기능과 전해질과 관련한 혈액 검사를 시행하지 않아 본 증례의 환자를 제외하고는 실제 전해질 불균형이나 신기능 장애가 얼마나 발생하였는지 여부를 확인할 수 없었다. 본 증례에서처럼 기저 신기능이 정상이며 전해질 불균형이 없었던 환자에서도 Solin® 복용 후에 고인산혈증과 급성 신기능 저하가 발생하였기 때문에 앞에서 언급하였던 신기능 저하의 위험인자를 가진 환자에게 대해서는 대장내시경 전 처치 약물 선택에 주의를 기울이는 것이 좋겠다. 또한 뛰어난 전 처치 효과와 높은 환자 순응도로 인해 앞으로도 Solin®의 사용이 계속 증가될 것으로 예상되기 때문에 신 기능 저하의 위험인자(표 2)^{12, 13)}가 동반되어 있는 환자들의 경우에는 Solin® 사용에 따른 전해질 이상과 신기능 저하에 대해 더 많은 주의를 기울여야 할 것이다.

요 약

Solin® (Oral sodium phosphate)은 삼투성 하제로 기존에 사용되고 있던 PEG와 동등 이상의 효과와 환자 순응도를 보여 대장내시경 전처치로 임상에서 널리 쓰이고 있으나, 이에 동반하여 고인산혈증, 저칼슘혈증 등으로 대표되는 전해질 불균형과 급성 신부전을 유발할 수 있다. 저자들은 기저 신기능이 정상이며 전해질 불균형이 없었던 61세 여자 환자에서 Solin® 복용 후에 고인산혈증과 급성 신부전이 발생하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 인산나트륨 완화제; 급성 신부전; 고인산혈증

REFERENCES

- 1) Yun SH, Kang JG. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a prospective randomized study comparing polyethylene glycol and sodium phosphate oral lavage solutions. *J Korean Soc Coloproctol* 20:27-31, 2004
- 2) Hsu CW, Imperiale TF. Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 48:276-282,

- 1998
- 3) Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. *Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol* 16:3389-3396, 2005
 - 4) Kim IK, Park JY, Song JH, Lee SW, Kim MS. *A case of acute renal failure after sodium phosphate administration. Korean J Nephrol* 20:1098-1101, 2001
 - 5) Chun YJ, Park MK, Kim JS, Kim HK, Cho YS, Chae HS, Han SW, Choi KY, Lee HK. *Acute renal failure caused by oral polyethylene glycol ingestion. Korean J Gastrointest Endosc* 34:161-163, 2007
 - 6) Nelson BD, Barkun AN, Block KP, Burdick JS, Ginsberg GG, Greenwald DA, Kelsey PB, Nakao NL, Slivka A, Smith P, Vakil N. *Technology status evaluation report: colonoscopy preparations. Gastrointest Endosc* 54:829-832, 2001
 - 7) Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, DaCost LR, Beck IT. *A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. Am J Gastroenterol* 85:422-427, 1990
 - 8) Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, Noguera JJ, Daniel N, Ehrenpreis ED, Jensen J, Bonner GF, Ruderman WB. *Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. Dis Colon Rectum* 37:689-696, 1994
 - 9) Fine A, Patterson J. *Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: 2 cases and a review of the literature. Am J Kidney Dis* 29:103-105, 1997
 - 10) Korzets A, Dricker D, Chaimoff C, Zevin D. *Life-threatening hyperphosphatemia and hypocalcemic tetany following the use of fleet enemas. J Am Geriatr Soc* 40:620-621, 1992
 - 11) Shaoul R, Wolff R, Seligmann H, Tal Y, Jaffe M. *Symptoms of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hypomagnesemia in an adolescent after the oral administration of sodium phosphate in preparation for a colonoscopy. Gastrointest Endosc* 53:650-652, 2001
 - 12) Hookey LC, Vanner S. *Recognizing the clinical contraindications to the use of oral sodium phosphate for colon cleansing: a case study. Can J Gastroenterol* 18:455-458, 2004
 - 13) Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. *Oral Sodium Phosphate (OSP) products for bowel cleansing. Washington DC, U.S. Govt. Printing Office, 2006*
 - 14) Boles JM, Dutel JL, Briere J, Mialon P, Robaszkiewicz M, Garre M, Briere J. *Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. Cancer* 53:2425-2429, 1984
 - 15) Herbert LA, Lemann J Jr, Peterson JR, Lennon EJ. *Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. J Clin Invest* 45:1886-1894, 1966
 - 16) Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. *Acute phosphate nephropathy and renal failure. N Engl J Med* 349:1006-1007, 2003
 - 17) Zager R. *Hyperphosphatemia: a factor that provokes severe experimental acute renal failure. J Lab Clin Med* 100:230-239, 1982
 - 18) McConnell TH. *Fatal hypocalcemia from phosphate absorption from laxative preparation. JAMA* 216:147-148, 1971
 - 19) Orias M, Mahnensmith RL, Perazella MA. *Extreme hyperphosphatemia and acute renal failure after a phosphorus-containing bowel regimen. Am J Nephrol* 19:60-63, 1999
 - 20) Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. *Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing. Arch Pathol Lab Med* 130:101-106, 2006