

극소체중아에서 Furosemide 투여에 의해 발생된 신석회화증 2례

연세대학교 의과대학 소아과학교실

박 미 정 · 박 국 인 · 박 민 수
남 궁 란 · 이 철 · 한 동 관

해부병리학교실

임 현 이 · 정 우 희

서 론

증 례

최근 신생아집중치료술의 발달로 점차 극소체중아의 생존률이 개선되고 있으며, 이러한 환자의 치료를 위하여 많은 종류의 약제들이 사용되어지고 있는데, 그 중 furosemide는 동맥관 개존증과 동반된 심부전증, 호흡 곤란증후군, 기관지폐이형성증, 신부전증, 고혈압 등 여러 신생아질환에서 흔히 이뇨 및 폐기능 개선을 위하여 장기간 사용되고 있으며¹⁻³⁾, 이에 따른 부작용 발생도 보고되고 있다. Furosemide 치료를 받았던 극소체중아에서 신석회화증이 발생하였음을 1982년 Hufnagle 등⁴⁾이 처음으로 보고하였고, 그 후 발생기전 및 영상진단에 대하여 몇몇 보고가 있었는데⁵⁻¹⁰⁾, furosemide 사용에 따른 고칼슘혈증이 신사구체 여과율을 감소시키고 칼슘복합체를 침착시켜 신석회화증을 유발시키는 것으로 생각되고 있다^{5,7,11,12)}.

본 저자들은 재태주령 30주에 출생체중 720 gm으로 임신중독증 산모로부터 제왕절개술로 분만된 환아와 재태주령 32주에 출생체중 1100 gm으로 쌍생아중 2번째로 제왕절개술로 분만된 환아에서 furosemide 치료후 신석회화증이 발생한 2례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 1

환 아 : 정○연 아기, 남아.

출산력 : 재태주령 30주에 출생체중 720 gm으로 중증 임신중독증 산모로부터 제왕절개술로 분만된 남아로, 산모에서 임신중 특이한 병력은 없었고, Apgar 점수는 1분에 6점, 5분에 7점이었다.

이학적 소견 : 출생당시 체온은 36°C, 맥박수 117회/분, 호흡수 60회/분, 혈압 55/28 mmHg였고, 출생체중 720 gm(10 백분위수 미만), 신장 33 cm(10 백분위수 미만), 두위 24 cm(10 백분위수 미만)로 대칭적 자궁내 성장지연 소견을 보였다. 활동도와 울음소리는 약하였고, 전신은 창백해 보였으나, 피부에 반점이나 점상출혈은 없었다. 호흡시 중등도의 흉골하 함몰이 있었고, 청진상 호흡음은 거칠었으며, 양측 폐야에서 수포음이 청진되었다. 심장박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았고, 복부소견상 특별한 장기비대는 없었으며, 상하지도 정상소견이었다.

검사 소견 : 출생 당일 말초혈액 소견은 혈액소 11.6 g/dl, 헤마토크리트 35%, 백혈구 6,600/mm³(다핵구 62%, 임파구 36%), 혈소판 110,000/mm³, reti count 6.4%로 빈혈 및 백혈구 감소증을 보여 농축적혈구를 한 차례 수혈하였으며, CRP는 음성이었고 각종 배양검사상 특별한 균주는 자라지 않았다. 소변검사상 뇨비중은 1.025, pH 5.5, 단백질 30 mg/dl, 적혈구 +/-이었으나 추적검사상 정상으로 되었다. 혈청 전해질 및 혈당치는

접수일자 : 1993년 9월 7일

승인일자 : 1993년 10월 4일

정상이었고, 혈액 생화학검사상 calcium 7.9 mg/dl, phosphorus 6.4 mg/dl, alkaline phosphatase 152 IU/L, total protein 4.9 g/dl, albumin 2.8 g/dl, SGOT/SGPT 32/3 IU/L, BUN/Cr 20/0.5 mg/dl로 정상소견을 보였다. 흉부 X-선 검사상 양측 폐야의 음영이 증가되어 있어 경증의 유리질막증 소견을 보였고, 심장크기는 정상이었고, 생후 1주일째 실시한 뇌초음파 검사상 뇌실주위 초음파음영이 경증으로 증가된 것 이외에는 특별한 이상 소견은 없었다.

치료 및 경과 : 경증의 유리질막증으로 인하여 생후 즉시 기계적 환기 치료를 시작하였고, 생후 3일째 인공호흡기의 이탈이 가능하였으나, 동반된 무호흡으로 인하여 저농도의 산소치료를 계속하였으며, 출생시부터 중증의 빈혈을 보였고, 그 후 계속된 집중치료로 혈액 채취가 빈번히 이루어져 출생 초기에 3차례의 농축 적혈구를 수혈하였다. 생후 8일 경부터 영양관 수유를 시작하였으나 곧 괴사성 장염이 발생하여 2주일 이상 수유가 중단되었으며, 그동안 정맥내 영양법이 계속되었다. 치료도중 무호흡이 자주 나타나고 미숙아 빈혈도 동반되어 잦은 수혈이 이루어졌으며, 생후 20일 경부터는 빈혈과 더불어 혈소판 감소증도 함께 나타나 Coombs test, 항혈소판 항체, 배양검사, TORCH 검사, 소변 CMV 배양검사, 그리고 prothrombin time, partial thrombo-

plastin time, fibrinogen 및 fibrin degradation product 검사 등을 시행하였으나, 모두 음성 및 정상소견이었다. 출생초기에 기계적 환기 치료시 핏뇨로 인하여 두 차례 furosemide 투여를 하였으며, 출생 22일경부터 잦은 무호흡 및 청색증의 발생과 더불어 전신에 부종이 나타나 시행한 검사상 혈청 calcium 9.4 mg/dl, phosphorus 2.2 mg/dl, alkaline phosphatase 391 IU/L, total protein 4.3 g/dl, albumin 2.2 g/dl, SGOT/SGPT 26/4 IU/L로 미숙아 구루병 발생을 의심케 하였고, 계속된

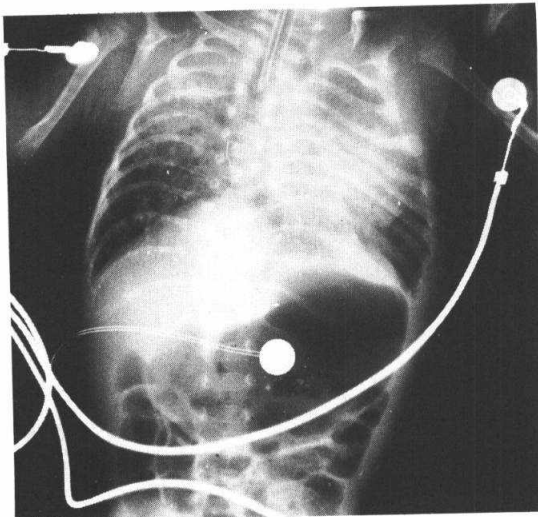


Fig. 1. Case 1. Chest & Abdomen X-ray; severe haziness in both lung fields representing cytomegalovirus pneumonitis and nephrocalcinosis in both kidneys.

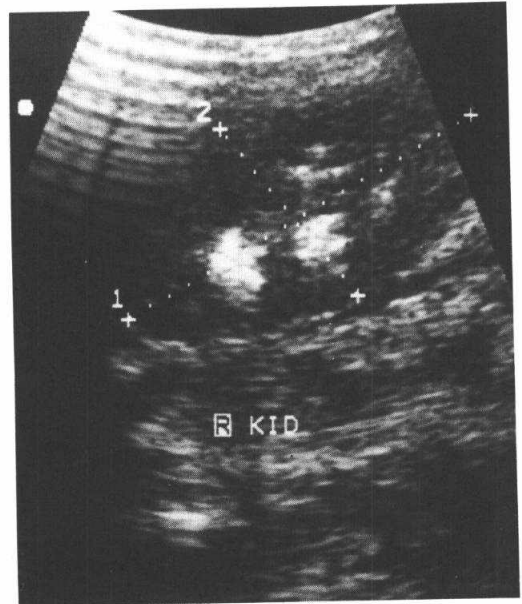


Fig. 2. Case 1. Abdominal ultrasonogram; calculi in Rt. upper pole collecting system.

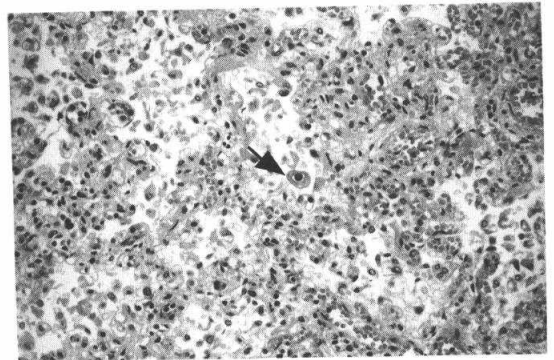


Fig. 3. Case 1. Light microscopic finding; lung reveals organizing pneumonia with CMV inclusion (H & E, ×200).

보였다. 신장에는 급성세뇨관 괴사, 신결석 및 calcium oxalate 원주가 세뇨관에 침착되어 있었다.

증 례 2

환 아 : 유○완 아기, 남아.

출산력 : 재태주령 32주에 출생체중 1100 gm으로 조기 양막파수, 임신유발성 고혈압증 및 둔부태위를 보여 제왕절개술로 분만된 쌍생아중 2번째 남자로 Apgar 점수는 1분에 2점, 5분에 5점, 10분에 7점으로 신생아 가 사상태였다.

이학적 소견 : 출생당시 체온은 36.2 °C, 맥박수 100 회/분, 호흡수 24회/분, 혈압 53/28 mmHg로 서맥, 서 호흡 및 무호흡을 보였고, 출생체중 1100 gm(10 백분위 수 미만), 신장 37 cm, 두위 27 cm로 자궁내 성장지연을 보였다. 활동도와 울음소리는 약하였고, 전신은 창백하였으며, 호흡시 경증의 흉골하 함몰을 보였다. 청진상 호흡음은 거칠었고 양측 폐야에 수포음이 청진되었으며, 심박동수는 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다.

그 외 사지에 특별한 기형 및 운동제한은 보이지 않았다.

검사 소견 : 출생 당일 말초혈액 소견은 혈색소 18.2 gm/dl, 헤마토크리트 56%, 백혈구 9,600/mm(다핵구 37%, 임파구 57%), 혈소판 110,000/mm이었고, 소변 검사상 노비증은 1.025, pH 5.5, RBC 혹은 단백질은 배출되지 않았다. 혈청 전해질은 정상이었으나 혈당은 17 mg/dl로 낮아 포도당을 정주한 후 정상화 되었다. 혈청 생화학 검사상 calcium 6.2 mg/dl, phosphorus 8.1 mg/dl, alkaline phosphatase 212 IU/L, SGOT/PT 30/7 IU/L로 저칼슘혈증을 보여 calcium gluconate를 투여하였으며, 흉부 X-선 검사는 정상이었다.

치료 및 경과 : 출생 직후부터 무호흡이 자주 나타나 aminophylline을 정주하고 산소를 후드로 투여하였으며, 동시에 촉감자극을 반복하였다. 생후 6일째부터 영양관 수유를 시작하였고, 생후 11일경부터 심잡음은 청진되지 않았으나 빈맥, 심전흉부의 과잉활동(hyperactive precordium) 및 도약맥(bounding pulse)이 촉진되어 동맥관개존증 의심하에 수액을 감소시키고 mefenamic acid를 투여하기 시작하였다. 사지에 부종을 보여 이때부터 furosemide를 간헐적으로 투여하였으며, 생후 18일째부터는 흉골 우측상연에 grade III/IV의 수축기 심잡음이 들리고 전신에 부종이 뚜렷하며 꺾뇨가

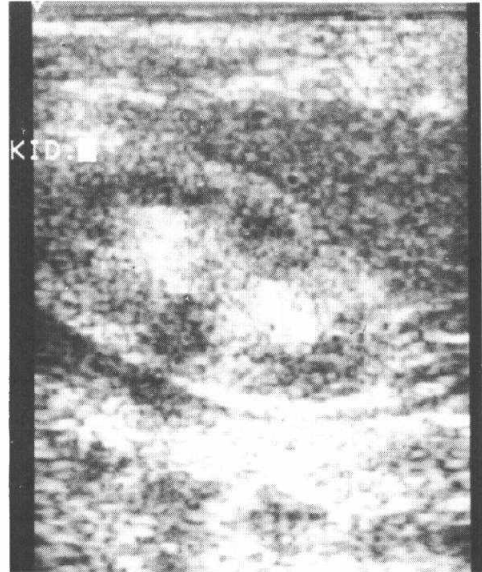


Fig. 7. Case 2. Abdominal ultrasonogram; calculi in Rt. kidney medulla.

나타나 계속 furosemide를 투여하였고, 흉부 X-선 검사상 폐렴 및 심비대를 보이고 과탄산혈증이 나타나 기계적 환기치료를 시작하였다. 심초음파 검사상 혈역학 적상 의의있는 직경이 큰 동맥관개존증과, 크기가 작은 심실중격결손증을 보여 생후 43일째 전신마취하에 동맥관결찰술을 시행하였다. 수술후 심부전증은 호전되었으나 폐렴이 지속되고 흉부방사선 검사상 기관지폐이형성증 소견을 보였으며, 환아는 계속 산소치료에 의존적이었다. 간헐적인 furosemide 투여 외에 심부전증 치료로 생후 36일째부터는 hydrochlorothiazide와 aldactone을 투여하였고, 생후 52일째부터 소변에 다량의 calcium oxalate가 검출되기 시작하였고, 생후 70일째 혈청 calcium/phosphorus 9.6/3.9 mg/dl, alkaline phosphatase 420 IU/L이었고, 24시간 소변을 모아 측정한 calcium 58.5 mg/kg, Ca/cr은 0.7로 고칼슘뇨증을 보였으며, 복부 초음파검사상 양측 신수질에 미세석회화가 발견되었다. 이때까지 사용한 총 furosemide 투여량은 9 mg/kg이었고, 환아는 생후 84일째 체중은 2.1 Kg까지 증가하였으나 폐렴, 무기폐 및 기관지폐이형성증으로 계속 산소치료가 필요하였고, 동반된 패혈증으로 인하여 상태가 악화되자 보호자 자의퇴원하였다.

고 안

Furosemide는 신생아집중치료실에서 동맥관개존증과 동반된 심부전증, 기관지폐이형성증, 신부전증 그리고 유리질막증등에서 흔히 과용량이 장기간 사용되는 데¹⁻³⁾, 미숙아에서 사용시 발생할 수 있는 문제점으로는 탈수, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 고칼슘뇨증 등이 있으며¹¹⁾, 최근 극소체중아의 생존율이 개선되면서 기관지폐이형성증 등과 같은 만성 폐질환의 이환율이 증가하고 furosemide 사용에 따른 신결석증의 발생이 중요한 문제점으로 보고되고 있다⁴⁻¹⁰⁾.

Furosemide는 anthranilic 유도체인데, 신석회화증을 유발하는 기전은 헨레고리의 상행각(thick ascending limb of Henle loop)과 근위세뇨관에서 Na의 능동적 재흡수가 억제되므로 헨레고리 상행각에서는 동시에 칼슘의 수동적 재흡수가 이루어지지 않아 고칼슘뇨증이 발생하며^{12,13)}, 소변내에서는 calcium oxalate와 calcium phosphate의 활성도가 증가하여 calcium oxalate 및 calcium phosphate stone이 생기게 된다¹⁾. 고칼슘뇨증 외에 신결석 형성을 촉진시키는 요인으로는 알칼리성뇨, 만성탈수, 결정 형성 억제제(citrate, inorganic pyrophosphate, magnesium)의 사용등을 들 수가 있고¹⁴⁾, 또 미숙아 및 극소체중아에서는 신사구체여과율은 낮고, furosemide의 체내 반감기는 길므로 칼슘 복합체가 신세뇨관에 침착되는 것이 더욱 용이하게 일어난다¹⁵⁾. Goldsmith 등¹⁶⁾은 calcium gluconate의 보충투여가 소변내 칼슘배설에 미치는 영향을 조사하였는데, 치료를 계속할수록 칼슘뇨증이 증가하고 신석회화증 발생의 위험이 증가한다고 보고하였으며, Ezzedein 등¹⁷⁾은 furosemide를 투여받은 병력, 알칼리성 소변(pH>8.1), 소변량의 감소(<1.5 ml/kg/hr), 만성 corticosteroid 치료, 혈청 칼슘치의 증가(Ca>10.5 mg/dl), 혈청인치의 감소(P<5 mg/dl), 산혈증(pH<7.3) 등이 신석회화증의 유발위험인자라고 하였다.

신석회화증의 발생시기는 furosemide를 적어도 하루 2mg/kg 이상 사용하고, 평균 3주 이상 그리고 최소한 10일 이상 사용한 후 발생한다고 하며⁶⁾, 검사소견상 혈청 칼슘, 인 및 부갑상선호르몬치는 보통 정상범위이고 alkaline phosphatase는 다소 증가하는데, Venkatarman 등¹⁸⁾은 장기간 furosemide 치료를 받아서 고칼슘

뇨증을 보이는 영아에서 명백히 이차성 부갑상선기능항진증이 발생하며, 소변검사상 부정형 결정(amorphous crystal)이 발견되고, 과칼슘뇨증을 보인다고 하였다. 과칼슘뇨증은 하루에 체중 1kg당 4mg 이상의 칼슘이 배설되며, calcium/creatinine 비가 0.25 이상으로 정의하는데, 신결석이 생긴 경우 칼슘배설이 정상에 비해 10~20배까지도 높아진다¹¹⁾.

방사선학적 소견은 복부 X-선 검사상 우연히 신결석이 발견되는 경우가 대부분인데, 신결석의 형태는 작은 반문(small flecks), 단일결석, 녹각결석(staghorn calculi), 신수질결석증 등의 양상으로 올 수 있으며, 복부초음파상 신장크기는 보통 정상이다. 칼슘 침착 초기에는 수질의 주변부에 초음파음영이 증가된 띠모양(echogenic rim)으로 보이고, 중앙부위는 초음파음영이 감소되어 있으나, 진행하면 수질추체(pyramid)에 초음파음영이 증가하고 결석후부 음향음영(post acoustic shadow)이 나타난다^{5,6,8,9)}. 감별질환으로는 신생아기에 췌노와 신수질에 초음파음영의 증가를 보이는 질환축, Tamm-Horsfall glycoprotein 침착으로 인한 일과성 신세뇨관질환¹⁹⁾, 열성다낭포신(recessive polycystic renal disease), juvenile familial nephrophtthisis²⁰⁾, renal cortical necrosis²¹⁾, renal vein thrombosis 등^{22,23)}을 들 수가 있는데 열성다낭포신은 신장이 커져있고, 전반적인 초음파음영의 증가를 보이며, juvenile familial nephrophtthisis는 신수질추체의 말단 부위에 초음파음영이 증가하고 미세낭종을 형성하며²³⁾, 신피질괴사는 신말초부위에 선상으로 신결석이 형성되며²¹⁾, 그외 원발성 고칼슘뇨증²⁴⁾, Bartter 증후군²⁵⁾, 쿠싱증후군²⁶⁾에도 신석회화증이 발생하나 대개 평균 발생연령은 생후 2개월 이상이다²⁷⁾.

병리조직 검사를 보면 사망환아의 부검 소견상 칼슘침착이 신유두부(renal papillae)의 간질조직에 있고, 경증의 부분적 석회화 소견이 신피막하 피질에도 발견되며, 황갈색의 불규칙한 모양의 신결석이 보이고, 이들의 성분은 calcium oxalate나 calcium phosphate로 구성되어 있다.

신석회화증의 치료는 저염식과 이뇨제로써 furosemide 대신 chlorothiazide를 투여하는 것인데, chlorothiazide는 신장의 원위세뇨관에서 칼슘의 재흡수를 촉진해 소변으로 칼슘 배설을 억제시킨다^{27,28)}. 하루에 체중 1kg당 20mg의 chlorothiazide를 투여하면

