

Angiotensin II Receptor Blocker를 사용한 산모로부터 출생 후 급성 신부전증을 보인 신생아 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실

라정진·은호선·이순민·박민수·남궁란·이철·박국인

A Case of Neonate with Acute Renal Failure after Maternal Treatment with Angiotensin II Receptor Blocker

Jeong Jin Ra, M.D., Ho Seon Eun, M.D., Soon Min Lee, M.D., Min Soo Park, M.D.,

Ran Namgung, M.D., Chul Lee, M.D., and Kook In Park, M.D.

Division of Neonatology, Severance Children's Hospital,

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hypertension is common medical problem encountered during pregnancy. However medication administered for maternal hypertension may cause fetal or neonatal complications. Angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker are rarely used during pregnancy, and there are few reports about the effect of them, because administration of these drugs during pregnancy may cause oligohydramnios, renal tubular dysplasia, hypocalvaria, pulmonary hypoplasia, intrauterine growth retardation, neonatal anuria and persistent ductus arteriosus. We report a case of neonatal acute renal failure by angiotensin II receptor blocker during pregnancy. In this case, the neonate with meconium aspiration was admitted to neonatal intensive care unit (NICU). During the NICU stay, neonatal anuria occurred, and there was a medical history that his mother took Candesartan Cilexeril (Atacand[®]), one of angiotensin II receptor blockers during pregnancy. The neonate showed intrinsic acute renal failure, so fluid was restricted and diuretics were administered to the neonate, and after 10 days, anuria improved.

Key Words : Angiotensin II receptor blocker, Anuria, Acute renal failure, Maternal exposure, Infant, Newborn

임신 기간 중 산모에게 발생할 수 있는 합병증 중 고혈압은 6-8% 정도로 매우 흔하게 발생하나,^{1,2} 산모에게 사용하는 항고혈압 약제들의 안전성에 대한 자료들은 아직 많지 않다.³ 현재까지의 자료에 의하면 임신 중 사용할 수 있는 항고혈압제로는 methyldopa, nifedipine, labetalol과 그 외 베타 차단제 등을 들 수 있다.⁴ 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme)와 안지오텐신 II

수용체 차단제(angiotensin II receptor antagonist)는 비임산부에게서는 고혈압증 시 일차 항 고혈압 약제로 널리 사용되고 있지만, FDA의 임신부 투여 안전성 지침서에 따르면 본 약제들은 임신 초기에는 카테고리 C, 임신 중기와 후기에는 카테고리 D에 해당되는 약제들로, 임산부 고혈압증에서는 일반적으로 투여가 금지되어 있다. 이들 약제를 산모에 사용한 경우 양수과소증, 신세뇨관 형성 장애, 신생아 무뇨증, 두개관 저형성증(hypocalvaria), 폐형성장애, 자궁내 성장 장애, 동맥관 개존증 등의 부작용을 일으킬 수 있다고 알려져 있어^{5,6} 산모에게 이러한 약제를 사용하는 경우는 드물며, 이에 따른 임상증례 보고 역시 제한

접수 : 2012년 8월 28일, 수정 : 2012년 10월 20일

승인 : 2012년 10월 25일

주관책임자 : 박국인, 120-752 서울시 서대문구 연세로 50

연세대학교 의과대학 소아과학교실

전화 : 02)2228-2059, 전송 : 02)393-9118

E-mail : kipark@yuhs.ac

적이다. 최근에는 임신 초기에 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 수용체 차단제의 사용하는 것이 다른 항고혈압제에 비해 기형발생 정도가 높지 않았다는 보고도 있으나,⁷ 임신 중기 및 후기에 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하면 태아에게 위험함이 확인되었으며, 안지오텐신 II 수용체 차단제 역시 아직까지 많은 자료는 없으나, 비슷한 약리학적 효과로 태아에게 나쁜 영향을 줄 수 있는 것으로 보고 있다.⁸⁻¹⁰

저자들은 태변흡인을 주소로 신생아집중치료실에 입원하여 치료 받던 신생아가 생후 40시간까지 무뇨증을 보이며 급성 신부전증 증상을 보여, 산모의 병력을 조사한 결과 산모가 분만 10일 전부터 항고혈압제로 안지오텐신 II 수용체 차단제인 candesartan cilexetil (Atacand[®])을 복용한 것을 확인하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환아: 김○원 아기, 남아

주소: 태변흡인

출생력 및 가족력 : 환아는 재태기간 36주 6일, 출생체중 2,575 g (25-50 백분위수), 신장 47 cm (25-50 백분위수), 두위 33 cm (50-75 백분위수)로 제왕절개술로 출생하였으나, 출생 시 양수가 태변 착색을 보였고 호흡곤란 증상을 보여 신생아집중치료실로 입원하였다. Apgar 점수는 1분에 6점, 5분에 7점이었고 가족력 상 특이 병력은 없었다.

산모 임신력 : 40세인 산모는 자연유산 1회, 출산 1회 및 25세 때 유방의 섬유선종으로 종괴절제 수술을 받은 과거력이 있고, 금번 임신 중에 임신성 당뇨 및 고혈압증이 발생하여 출산 10일 전부터 항고혈압제를 복용하기 시작하였으며, 진통이 있어 분원 응급실 내원하여 산부인과에서 응급 제왕절개술을 시행 받았다.

이학적 소견 : 환아는 출생 당시 혈압 53/31 (평균 42) mmHg (25-50 백분위수), 심박수 144회/분, 호흡수 55회/분, 체온 36.7°C 였다. 가슴 청진 상 심잡음은 들리지 않았으나 양 폐야에 건성수포음이 들렸으며, 복부 촉진 상 간 비종대 등은 만져지지 않았다. 출생 직후 불규칙 호흡, 코별

링임(ala nasi flaring) 및 흉벽함몰 등의 호흡곤란 증상을 보여 기도내 삽관을 시행하고 태변을 흡인하였으며, 기계적 환기치료를 시작하였다. 24시간 후 호흡이 안정되고 자발 호흡이 원활이 이루어져 기도내 관을 발관하였으며, 생후 40시간 동안 소변을 전혀 보지 않았다.

검사 소견 : 출생 당일 시행한 혈액 검사상 백혈구 15,700/ μ L (중성구 70%, 임파구 17%, 단핵구 9%), 혈색소 16.8 g/dL, 혈소판 179,000/ μ L, CRP 정상(0.5 mg/dL) 소견을 보였고, 혈액, 소변 및 대변에서 세균배양 검사 상 음성 소견 보였다. 혈청 Na 138 mmol/L, K 4.3 mmol/L, blood urea nitrogen (BUN) 12.1 mg/dL, creatinine 1.03 mg/dL 으로 정상 범위를 보였다. 출생 직후 말초 혈액가스분석 검사상 pH 7.22, pCO₂ 67 mmHg, pO₂ 52 mmHg, base excess-1 이었으며, 30분 뒤 추적 검사에서 pH 7.36, pCO₂ 42 mmHg, pO₂ 48 mmHg, base excess-2로 정상 범주를 보였다. 출생 후 무뇨증이 지속되어 생후 28시간에 시행한 혈액검사 상 BUN 15.6 mg/dL, creatinine 3.02 mg/dL로 증가되었다. 흉부 방사선 검사 상 태변 흡인성 폐렴 소견 보였고, 뇌 초음파검사 상 양측 뇌실주변 초음파 음영이 약간 증가된 소견 이외 특이 소견 없었으며, 복부 초음파검사 상 양측 신피질에 초음파 음영이 약간 증가되어 있었다.

고환의 색소침착 의심되어 생후 2일째 시행한 혈청 호르몬검사 상 testosterone은 1,182 ng/dL로 증가되어 있었고, cortisol과 ACTH는 각각 9.8 μ g/dL, 9.16 pg/dL로 정상 범주였고, 17-hydroxy progesterone (17-OHP)는 74.90 ng/mL로 증가되어 있었다. 생후 5일째 다시 시행한 호르몬검사 상 testosterone은 613.3 ng/dL으로 정상 범주를 보였고, human chorionic gonadotropin (hCG)는 < 1.2 mIU/mL로 정상 범주를 보였다.

치료 및 경과 :

① 출생-생후 28시간 : 산전검사 상 특이 소견이 없었던 환아로 출생 시 양수가 태변 착색되어 있고 호흡곤란 증상을 보여 신생아집중치료실에 입원하였으며, 태변 흡인성 폐렴 진단 하에 기계적 환기치료 및 항생제 투여를 시작하였고, 급식하면서 60 mL/kg/hr로 수액 주입을 시작하였다. 출생 후 소변을 보지 않아 전신성 급성 신부전증(acute

renal failure of prerenal origin) 동반을 의심하여, 생후 8 시간 경에 생리식염수 20 mL/kg를 2시간 동안 추가 투여 하였으나 무뇨 상태가 지속되었으며, 생후 12시간 경 furosemide를 0.5 mg/kg로 1회 투여하였다. 계속 무뇨증을 보여 생후 16시간 경 furosemide 1 mg/kg 다시 투여하고, 20 시간 경 furosemide 2 mg/kg을 재 투여하였다.

② 생후 28-40시간 : 무뇨증으로 생후 28시간 경 시행한 혈청검사 상 BUN 15.6 mg/dL, creatinine 3.02 mg/dL로 상승하였고, 산모 과거력을 다시 확인해본 결과 출산 10일 전부터 동네 내과병원에서 고혈압 조절 위해 candesartan 8 mg 복용한 사실을 확인하였다. 신성 신부전증(acute renal failure of renal origin) 발생 가능성을 생각하여, 수액 투여를 시간 당 50 mg/kg로 제한하고, furosemide 0.1 mg/kg/h로 지속적으로 주입하기 시작하였으며, 측정된 혈압이 46/26 (35) mmHg (25백분위수 미만)으로 낮게 확인되어 dopamine을 투여하기 시작하였다.

③ 생후 40-76시간 : 생후 40시간 경 첫 소변을 보았으나 그 후 8시간동안 소변 량이 0.6 mL/kg/h로 췌뇨 상태였으며, 1.0 mL/kg/h 미만의 상태가 생후 76시간까지 지속되었다. 처음 본 소변으로 시행한 검사에서 protein 4+, RBC 3+, WBC +, nitrite -, Na 96 mmol/L, creatinine 5.7 mg/dL 을 보였다. fractional excretion of sodium (FeNa)가 48%, renal failure index (RFI)가 60으로 신성 신부전증이 동반됨을 확인할 수 있었다. Furosemide는 지속적으로 투입량을 점차 늘려 생후 3일째 0.6 mg/kg/h까지 증량하였다.

④ 생후 76시간-생후 10일 : 생후 76시간부터 소변 량은 2.0 ml/kg/h 이상으로 늘어 furosemide 지속 투입량을 줄이기 시작하여 생후 10일째 완전히 중단하였으며, 생후 2일부터 dopamine 10 µg/kg/min, dobutamine 5 µg/kg/min까지 투여하였던 승압제를 줄이기 시작하여 생후 7일째 투여를 완전히 중단 하였다. BUN 및 creatinine 치는 지속적으로 상승하여 BUN은 생후 9일째 56.3 mg/dL까지 오른 후 떨어졌으며, creatinine은 생후 5일째 5.81 mg/dL까지 오른 후 감소하여 생후 10일경 0.81까지 떨어져 정상화되었다. 소변 검사도 첫 소변 이후 이상 소견을 보이지 않았다.

⑤ 기타 소견: 생후 일주일 경 시행한 복부 초음파 및 뇌 초음파 추적검사 상 처음 보였던 신피질의 음영 증가 및 뇌 실주위 백질의 음영 증가 소견도 뚜렷하지 않았으며, 다른 특이 소견 없이 정상 소견임을 확인하였다. 생후 2일째 시행한 검사에서 testosterone과 17-OHP가 증가되어 있었으나 생후 5일째 재검사에서 testosterone 수치는 정상을 보였고, 17-OHP 수치는 확실히 증가되었음을 확인하였다. 비염분소실형(non-salt losing type)의 선천부신과다형성증(congenital adrenal hyperplasia)이 동반되었음을 진단하고 생후 10일째부터 hydrocortisone과 fludrocortisone (Florinef) 투여를 시작하였다. 처음 뇌초음파와 복부초음파를 본 후 일주일 뒤에 각각 시행한 초음파 추적 검사상 특이 소견이 없음을 확인하였다. 환아는 소변 량이 완전히 정상으로 회복되고 BUN 및 creatinine 수치도 감소하는 것을 확인 한 후 퇴원하였고(Fig. 1), 외래에서 경과 관찰 중에 있으며, hydrocortisone과 fludrocortisone (Florinef) 치료를 유지하면서 특이 증상 없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

신생아 무뇨증은 드문 증상으로, 산모가 안지오텐신 수용체 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제를 사용하거나 프로스타글란딘 합성 저해제를 사용했을 때 나타나는 경우가 보고되었다.¹¹⁻¹⁴ β-lactam 항생제는 동물 실험상에서 태아의 신생성 부전을 일으킬 수 있다고 하며, 아미노글리코사이드 계열의 항생제는 태아의 사구체와 신세뇨관에 변화를 주어 신손상을 줄 수 있다고 한다. 이외에 비스테로이드성 항염제나 항진균제도 태아의 신손상을 유발할 수 있다고 알려져 있다.¹⁵ 동물과 사람에서 산모의 안지오텐신 수용체 차단제나 안지오텐신 전환효소 억제제 사용이 태아의 사망과 이환에 영향을 미친다는 것은 잘 알려져 있는데,¹⁶⁻¹⁸ candesartan의 경우 FDA의 임신부 투여 안전성 지침서에서 임신 2분기와 3분기에 사용될 경우에는 category D에 해당되는 임신 중 사용 금기 약제 중 하나로, 본 산모에서의 사용은 적절하지 않았던 것으로 판단된다. 다행히 본 증례에서는 출생 후 무뇨증과 경한 저혈압증 이외

에는 다른 선천성 기형은 보이지 않았고, 비교적 단기간에 신기능도 회복을 보였다. 이는 산모가 출산 직전 단기간에 걸쳐 항고혈압제를 복용하였기에 태아의 발달에 상대적으로 적은 영향을 미친 것으로 생각된다. 산모가 복용한 안지오텐신 수용체 차단제가 태아에게 전달되어 신장의 혈류를 감소시켜 급성 신부전증을 유발한 것으로 생각되며, 이뇨제와 승압제 투여 후 소변 및 담도계로 약제가 배설되면서 증상이 호전된 것으로 보인다. 약제가 배설 되기 전까지 무뇨와 핏뇨가 지속되어 BUN과 Creatinine이 계속 상승하였으며, 신성 신부전의 치료를 위해 수액을 제한하던 수액은 핏뇨가 해소된 시점부터 점차적으로 증량하기 시작하여, 수액 증량 후 24시간째부터 Creatinine 수치가 먼저 떨어지기 시작했고, 수액을 정상 신생아의 요구치까지 늘린 후에야 비로소 BUN이 떨어지기 시작한 것으로 보아 수액의 제한이 BUN, creatinine의 수치가 늦게 떨어지게 된 원인으로 생각된다. 또한 신생아의 경우 성인에 비해 약물이 제거되는 속도가 늦은 것도 한 원인이 될 수 있다. 이러한 가역적 임상 경과를 보인 경우로는 candesartan을

복용하고 있던 산모의 산전 초음파에서 태아 신장의 부종 및 양수과소증이 발견되어 약물을 즉시 중단하고 출산한 경우, 신생아가 출생 후 정상적인 신기능을 보였다고 보고되었다.¹⁹ 하지만 장기적 추적 관찰 상 수년 후에 진행성 신기능 저하가 나타난 경우도 보고되어,²⁰ 가역적으로 신기능이 돌아온 경우에도 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

본 증례에서는 환아가 선천부신과다형성증이 동반된 것으로 진단되었으나, 비염분소실형으로 소변 생성에 영향을 미치지 않는 것으로 사료되고, 현재까지 안지오텐신 II 수용체 차단제와 연관된 보고는 없으며, 본 환자에서도 이에 대한 치료는 무뇨증 증상을 포함한 신부전 증상이 완전히 소실된 후에 시작하였기에, 환자의 경과 및 치료과정에 직접적인 관련은 없는 것으로 보인다. 환자의 경우 비염분소실형 선천부신과다형성증이 무뇨증의 원인으로 작용하지 않은 것으로 생각되나, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 증례는 태변흡입증후군으로 신생아집중치료실에 입

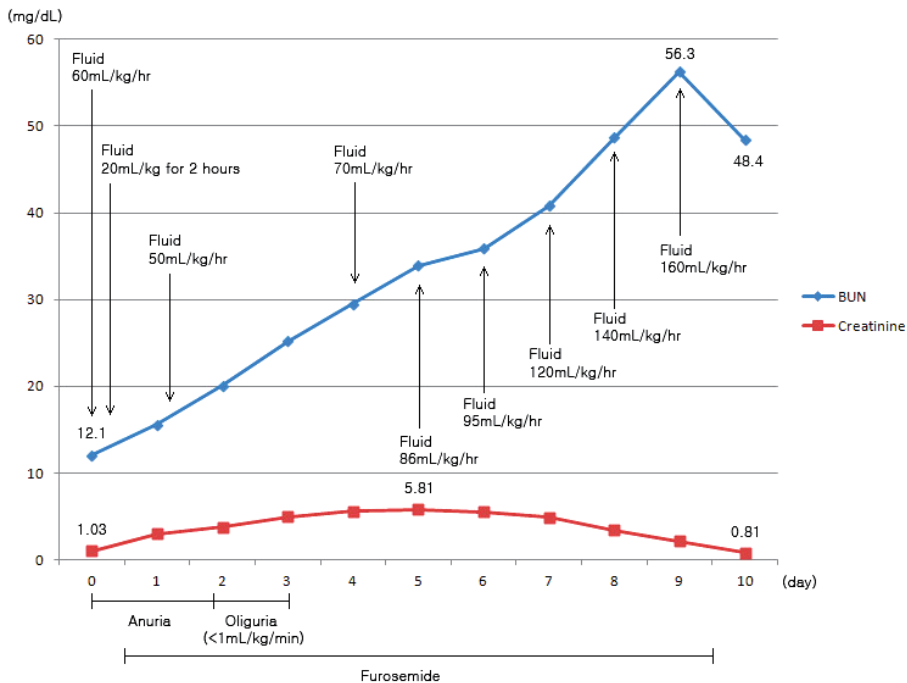


Fig. 1. Change of blood urea nitrogen (BUN) and Creatinine after birth.

원한 환아에게서 발생한 무뇨증에 대한 원인을 찾던 중, 뒤늦게 산모의 약물 복용력 조사로 원인을 알게 된 경우로 출산 전 산모의 단기간 약물 복용으로도 태아와 신생아에 중대한 영향을 미칠 수 있음을 보여준 예이다. 산모에게서 흔히 발생할 수 있는 고혈압증의 조절을 위해 올바른 항고혈압제를 사용하는 것이 매우 중요함을 보여주는 증례였다.

References

- 1) Zamorski MA, Green LA. NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians. *Am Fam Physician* 2001;64:263-70.
- 2) Samadi AR, Mayberry RM, Zaidi AA, Pleasant JC, McGhee N, Jr., Rice RJ. Maternal hypertension and associated pregnancy complications among African-American and other women in the United States. *Obstet Gynecol* 1996;87:557-63.
- 3) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p.614, 1058.
- 4) Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-6.
- 5) Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96:451-6.
- 6) Karthikeyan VJ, Ferner RE, Baghdadi S, Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy: a report of ninety-one pregnancies. *J Hypertens* 2011;29:396-9.
- 7) Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:465-72.
- 8) Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006;82:23-8.
- 9) Cox RM, Anderson JM, Cox P. Defective embryogenesis with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. *BJOG* 2003;110:1038.
- 10) Simonetti GD, Baumann T, Pachlopnik JM, von Vigier RO, Bianchetti MG. Non-lethal fetal toxicity of the angiotensin receptor blocker candesartan. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1329-30.
- 11) Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Milstien JB, Dreis M, Creamer J. Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol* 1989;74:371-4.
- 12) Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P, Cocchi C, Materassi M, Donzelli G, et al. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. *Nephron* 1997;76:235-6.
- 13) van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, Bavoux F, Delezoide AL, Gubler MC. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:617-23.
- 14) Cantor B, Tyler T, Nelson RM, Stein GH. Oligohydramnios and transient neonatal anuria: a possible association with the maternal use of prostaglandin synthetase inhibitors. *J Reprod Med* 1980;24:220-3.
- 15) Zaffanello M, Bassareo PP, Cataldi L, Antonucci R, Biban P, Fanos V. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23 Suppl 3:87-9.
- 16) Kato K, Okuda M, Ishikawa H, Takahashi T, Hirahara F. Oligohydramnios and pulmonary hypoplasia: a case in which involvement of an angiotensin II receptor antagonist was suspected. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:242-6.
- 17) Miura K, Sekine T, Iida A, Takahashi K, Igarashi T. Salt-losing nephrogenic diabetes insipidus caused by fetal exposure to angiotensin receptor blocker. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1235-8.
- 18) Gersak K, Cvijic M, Cerar LK. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a report of five cases. *Reprod Toxicol* 2009;28:109-12.
- 19) Munk PS, von Brandis P, Larsen AI. Reversible fetal renal failure after maternal treatment with Candesartan: a case report. *Reprod Toxicol* 2010;29:381-2.
- 20) Laube GF, Kemper MJ, Schubiger G, Neuhaus TJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy: long-term outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F402-3.

= 국 문 초 록 =

고혈압은 산모에게 흔히 있을 수 있는 질병이다. 하지만 산모에게 투여하는 항고혈압제는 태아에게 치명적인 영향을 줄 수 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체 차단제를 산모에게 사용한 경우 양수과소증, 신세뇨관 형성 장애, 신생아 무뇨증, 두개관 저형성증, 폐형성장애, 자궁내 성장 장애, 동맥관 개존증 등의 부작용을 일으킬 수 있다고 알려져 있어, 산모에게 이러한 약제를 사용하는 경우는 드물며, 이에 따른 임상증례 보고 역시 제한적이다. 본 저자들은 산모가 복용한 안지오텐신 II 수용체 차단제에 의해 나타난 태아의 급성 신부전 1례를 경험하여 보고하는 바이다. 환아는 태변 흡인으로 신생아 집중치료실에 입실하여 치료받던 중 무뇨증이 있어 다시 확인해본 결과 산모의 안지오텐신 II 수용체 차단제 복용 사실을 알게 되었다. 환아는 신성 신부전 소견을 보여, 수액을 제한하고 이뇨제를 투여한 후 생 후 10일만에 호전되었다.

중심 단어 : 안지오텐신 II 수용체 차단제, 무뇨증, 급성 신부전, 임신 중 노출, 영아, 신생아