

Fanconi 증후군으로 발현한 Chinese Herb Nephropathy 1예

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실,* 병리학교실**
원혜성* · 조인정* · 유승현* · 유민아* · 류동열*
김승정* · 강덕희* · 최규복* · 윤건일* · 성순희**

= Abstract =

A Case of Fanconi's Syndrome due to Chinese Herb Nephropathy

Hye-Sung Won* · In-Jeong Cho* · Seung Hyun Yoo* · Mina Yu*
Dong-Ryeol Ryu* · Seung-Jung Kim* · Duk-Hee Kang*
Kyu Bok Choi* · Kyun Il Yoon* · Sun Hee Sung**

Department of Internal Medicine, Pathology,** School of Medicine. Ewha Womans University*

A unique type of rapidly progressive interstitial fibrosis of the kidney, the Chinese Herb Nephropathy (CHN) has been reported in Belgian woman after intake of Chinese herbs. CHN contains several characteristics that include variable clinical features from progressive renal failure to Fanconi's syndrome, histologic finding of extensive interstitial fibrosis, high risk of urothelial malignancy. We are reporting a case of 33 year-old female patient who was diagnosed as CHN. The patient visited our hospital with symptoms of nausea. Laboratory investigation showed metabolic acidosis with normal anion gap, hypokalemia, hypophosphatemia, proteinuria, glycosuria consistent with Fanconi's syndrome. She took Chinese herbs for slimming 4 months before. Renal biopsy showed the features of tubular cell injury with interstitial edema, accompanied by interstitial fibrosis on following biopsy, compatible with Chinese Herb Nephropathy. After 5 months, her renal function was progressed rapidly, therefore peritoneal dialysis was started. This case shows that we should consider Chinese herb as a cause of renal failure.

KEY WORDS : Chinese herb nephropathy · Fanconi's syndrome · ESRD.

서 론

Chinese Herb Nephropathy (CHN)는 한약재 복용 후 간질성 섬유화를 일으켜 비교적 빠르게 말기신부전으로 진행되는 병으로, 1993년 유럽에서 체중 감량 목적으로 한약재를 복용한 여성에서 처음으로 보고되었다¹⁾. 서양에서는 대부분 진행되는 신부전으로 발견되는 반면, 동양에서는 Fanconi 증후군이 동반되면서 비교적 완만한 신

부전 진행을 보여 동양형과 서양형이 차이를 보이며²⁾, 우리나라에서도 한약 복용 후 신부전이 진행된 상태의 1예³⁾와 Fanconi 증후군으로 발현된 2예⁴⁾⁵⁾가 보고된 바 있다. 발병기전은 아직 불분명하여 Aristolochic acid가 세뇨관에 직접 작용하여 세포의 DNA를 변화시킨다는 설명과 초기 CHN의 병리학적 소견이 사구체 모세혈관이 두꺼워지는 것으로 보아 용혈성 요독 증후군이나 혈전성 혈소판 감소성 자반증 같은 내피세포 손상이 관여할 것이라 생각하나 확실치 않다⁶⁾. 저자들은 체중 감량을 위해

한약을 한 달간 복용한 후 Fanconi 증후군으로 발현한 CHN 환자를 경험하여 진단 초기와 신부전이 진행된 후기에 각각 신조직 검사를 시행하였다. 국내에서는 초기와 후기 2차례 신조직 검사를 시행한 적이 없고, 이들의 전자현미경 사진 또한 보고된 바 없어 이를 증례와 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 신○○, 여자 33세.

주소: 3개월간의 오심, 구토.

현병력: 환자는 특이 과거력 없는 자로 내원 4개월 전 한 달간 체중 감량을 목적으로 한약을 복용하였고, 이후 오심, 구토 증세 보여 지역병원에서 위 내시경 시행 후 위염 치료 받았으나, 증세 호전 없어 본원 소화기 내과에 입원하였다. 내원 당시 오심, 구토와 함께 전신 쇠약감 호소하였으며, 야간뇨, 빈뇨 등의 동반 증상이 있었다.

과거력: 특이 병력 없음.

가족력 및 사회력: 가족력에서 특이 사항 없으며, 다른 약물 복용력 없었다.

이학적 소견: 입원 시 혈압은 130/80mmHg, 맥박수 분당 80회, 호흡수 분당 18회, 체온은 37℃였다. 의식은 명료하였고, 입과 혀가 탈수되어 있었다. 호흡음 및 심음은 정상이었고, 복부 촉진에서 종물이나 복부 압통은 촉진되지 않았고, 장음은 정상이었다. 전신 부종은 없었다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사에서 혈색소 11.6g/dL, 헤마토크릿 32.8%, 백혈구 6700/mm³, 혈소판 344,000/

mm³였으며, 혈청 생화학 검사에서 알부민 4.4g/dL, 칼슘 9.9mg/dL, 인산 0.4mg/dL, 혈액요소질소 5mg/dL, 크레아티닌 1.8mg/dL, 혈당 75mg/dL, 요산 1.0mg/dL이었고, 전해질 검사에서 나트륨 135mEq/L, 칼륨 2.5mEq/L, 염화물 105mEq/L, 총이산화탄소 13mEq/L였다. 동맥혈 가스검사서 pH 7.271, 동맥혈탄산가스분압 27.5mmHg, 동맥혈산소분압 102.5mmHg, 혈중탄산기 12.3mEq/L였고, 혈중 음이온 간격은 18로 상승되어 있었으나 다음날 추적 관찰한 혈중 음이온 간격은 10으로 정상 소견 보였으며, 소변 음이온 간격은 22.7이었다. 일반 소변 검사에서 요비중 1.015, pH 5.0, 포도당 4+, 단백질 2+, 백혈구 many/HPF이었다. 24시간 소변 검사에서 단백질 1600mg/day(참고치 <150mg/day), 크레아티닌 800mg/day(참고치 1000~1600mg/day), 요당 29800mg/day(참고치 50~300mg/day), 인산 560mg/day(참고치 400~1300mg/day), 요소 질소 1720mg/day(참고치 6000~17000mg/day), 요산 460mg/day(참고치 250~800mg/day), 나트륨 280mEq/day(참고치 100~260mEq/day), 칼륨 102mEq/day(참고치 25~100mEq/day)이었다. 크레아티닌 청소율은 31mL/min이었고, 혈청과 소변의 단백면역 전기영동검사는 특이소견 없었으며, 당화혈색소는 4.9%였다.

방사선학적 소견: 흉부 X-선, 복부 단순 촬영에서는 이상 소견 관찰되지 않았고, 신장 초음파 검사는 정상이었다.

병리조직학적 소견 1: 상환 Fanconi 증후군 진단 하에 신장내과로 전과되어 신조직 검사 시행하였다.

신조직 검사에서의 광학 현미경 소견에서 사구체는 정상

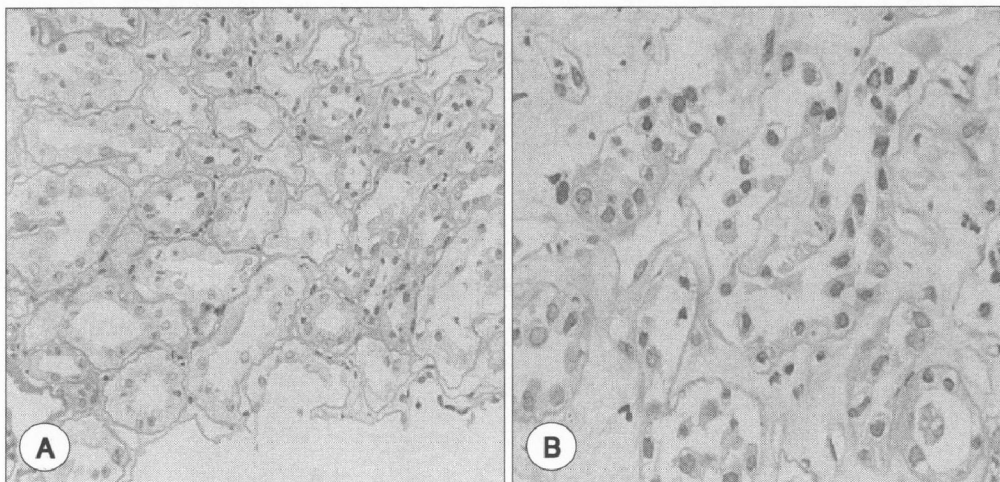


Fig. 1. A : Note the tubular degeneration and detachment(H & E stain, ×400). B : Note the interstitial edema with mild fibrosis and mild interstitial inflammatory infiltration(H & E stain, ×100).

에 가까웠으며, 콩팥사이질의 부종과 세뇨관세포의 손상 및 박리가 동반된 급성 세뇨관사이질질환에 부합된 특징을 보였고, 경미한 염증세포의 침윤이 있었다(Fig. 1). 전자 현미경 검사에서 일부 세뇨관세포의 세포질에 수많은 지방 과립의 축적이 관찰 되었고, 사구체 발세포의 세포질 내에도 일부 지방과립들의 축적과 함께 공포성 변성이 있었다(Fig. 2). 면역형광검사에서는 면역글로부린 G, 면역글로부린 A, 면역글로부린 M, C3, C4, C1q 모두 음성 결과를 보였다.

경과 1 : 환자는 지속적인 저칼륨혈증과 대사성 산증을 교정하기 위해 Potassium citrate를 투여하였고, Prednisolone 30mg/day 복용하면서 퇴원하였다. 퇴원 당시 크레아티닌 1.3mg/dL, 칼륨 4.0mEq/L, 총이산화탄소 14mEq/L, 정상 음이온 간격을 보였다. 환자는 외래 추적 관찰하며 Prednisolone을 30mg/day에서 약 10주에 걸쳐 서서히 감량하여 중단하였으며, 당시 크레아티닌 1.1mg/dL, 칼

륨 3.8mEq/L, 총이산화탄소 15mEq/L였다. 스테로이드를 중단하고 약 2개월 후, 혈중 크레아티닌 2.9mg/dL로 상승하여 2차 신조직 검사를 시행하였다.

병리조직학적 소견 2 : 일차 신생검에 비해 이차 신생검에서는 사이질의 섬유화가 중등도로 더욱 진행 되었으며, 신세뇨관은 세관상피세포의 박리, 탈락과 함께 위축된 만성 신세뇨관 사이질 손상의 소견이 현저하였다(Fig. 3).

경과 2 : 환자는 2차 신조직 검사 이후 보존적 치료하며 경과 관찰 하였고, 내원 8개월째 신부전 진행하면서 혈중 요소질소 34mg/dL, 크레아티닌 7.1mg/dL까지 상승하여 복막투석 시작하였고, 현재 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

CHN는 1993년 벨기에에서 체중감량을 목적으로 Ste-

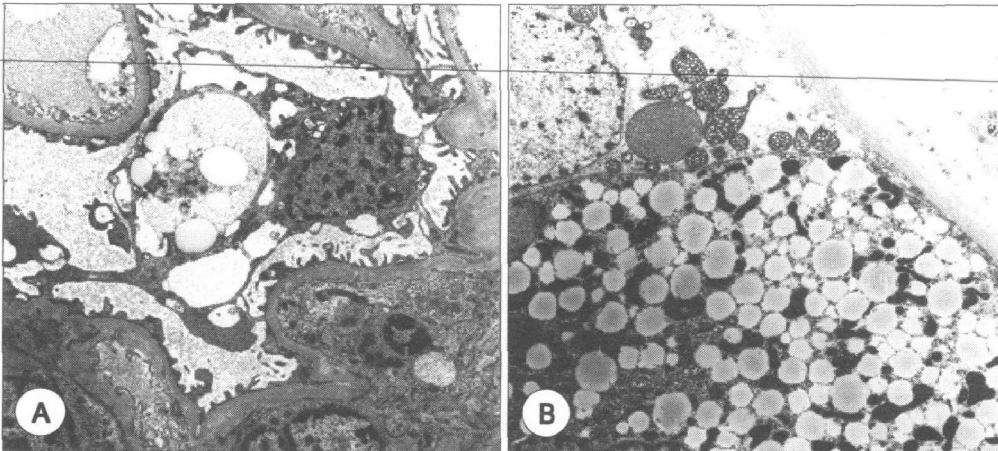


Fig. 2. A : Focal severe accumulation of lipid droplets in the tubular cytoplasm. B : Capillary loops are patent and there is no GBM thickening.

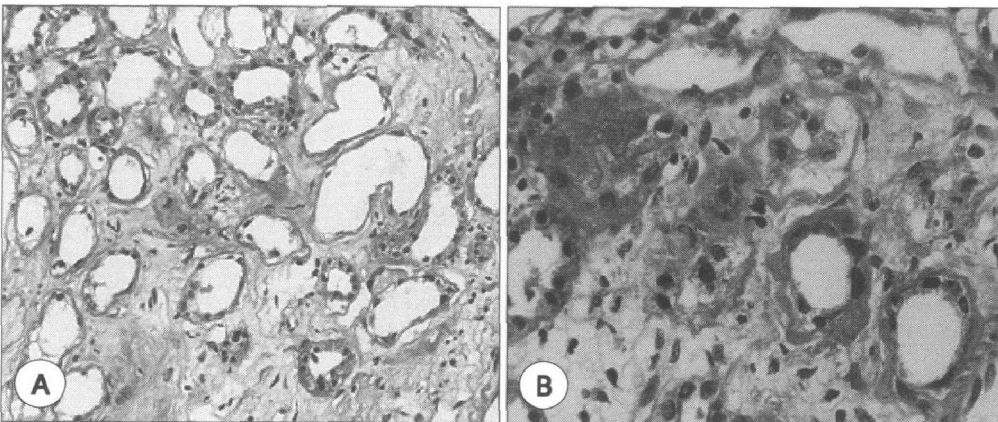


Fig. 3. A : Interstitial fibrosis with atrophy and loss of tubular cells progress(H & E stain, $\times 100$). B : Tubules show focal loss or detachment of tubular epithelium(Trichrome stain, $\times 400$).

phania tetrandra(분방기)와 Magnolia officinalis(당후박) 등이 함유된 한약재를 복용한 여성에서 처음 보고되었다¹⁾. 임상적 특징은 저분자량의 단백뇨, 포도당뇨, 심한 빈혈을 보이고, 1~2년 내에 말기 신부전으로 빠르게 진행하며 일부에서는 암을 유발하는 경우도 보고된 바 있다²⁾. CHN의 임상양상은 동양과 서양에서 차이를 보이는데, 서양의 경우는 주로 심한 간질의 섬유화를 보이면서 약물을 중단한 이후에도 대부분 말기 신부전으로 빠르게 진행되는 반면, 동양의 경우에는 Fanconi 증후군을 주로 나타내며, 경증중도의 비교적 느린 진행을 보이고, 약물 중단 등의 치료 후 일부에서는 가역적 임상 양상을 보이기도 한다³⁻⁷⁾. Fanconi 증후군은 전반적인 근위 세뇨관 기능 부전으로, 세뇨관성 단백뇨, 신성 당뇨, 저인산혈증, 저요산혈증, 정상 음이온 간격의 근위세관 산증 등을 특징으로 한다⁸⁾. 본 증례에서는 초기에 Fanconi 증후군을 나타냈음에도 신부전으로 급속히 진행하여 동서양의 모습이 혼합된 양상을 보였다. 내원 당시 혈액 검사에서 높은 음이온 간격 산증을 보인 것은 오심, 구토로 인해 케톤산증이 동반되어 발생한 것으로 생각되며, 다음날 추적 관찰한 혈액 검사에서는 정상 음이온 간격을 보였다.

병리학적 소견은 세뇨관의 위축과 소실을 동반한 광범위한 간질성 섬유화를 특징으로 하며, 세뇨관 손상은 주로 근위 세뇨관으로 구성된 표면 피질에서 시작하여 심부 피질로 진행되는 양상을 보인다⁹⁾. 초기에는 세뇨관 손상에 비해 사구체는 비교적 보존된 소견을 보이나, 병이 진행하면서 보우만 주머니가 두꺼워지고 사구체경화증을 보이는 것이 특징이다. 본 증례에서는 초기에 시행한 조직 검사에서 사이질 부종 및 경미한 섬유화와 함께 세뇨관 세포의 변성 및 탈락을 관찰할 수 있었고, 4개월 후 신부전이 진행하여 재시행한 조직 검사에서는 광범위하게 진행된 간질성 섬유화와 세뇨관 세포의 위축을 확인할 수 있었다. 또한 컷 생검의 전자 현미경 소견에서 손상된 세뇨관 세포의 세포질 내에 지방과립이 축적된 것을 확인할 수 있었고, 광학 현미경에서 정상으로 보였던 사구체에도 사구체 발세포 내에 지방과립들이 축적되고, 발세포가 손상된 것을 관찰할 수 있었다. 이전까지 국내외에서 CHN의 전자 현미경 소견은 보고된 바 없으며, 본 증례에서 전자 현미경을 통해 확인한 세뇨관 세포내 지방과립의 과도한 축적과 CHN의 발병기전의 관련성에 대해서는, 앞으로 연구가 더 이루어져야 할 것으로 보인다.

CHN를 유발하는 원인이 한약재에 포함된 Aristolochic

acid라는 신독성 물질이라는 것이 알려지면서, Aristolochic acid가 신독성을 유발하는 기전에 관한 많은 연구들이 있었으나, 위에서 언급한 바와 같이 아직 그 기전은 불분명한 상태이다. Aristolochic acid는 강력한 신독성을 가지고 있고, 발암 작용과 변이 유발 작용을 나타내는 물질로서 알려져 있으며, *Stephania tetrandra* 분말에서 검출되었다. CHN환자의 신장에서 Aristolochic acid의 DNA부산물들이 검출되면서, 이 DNA부산물들이 근위세뇨관 세포에 직접적인 손상을 주며, 이를 통한 발암 작용과 변이 유발 가능성이 보고되었다¹⁰⁾. 또한 초기 CHN의 병리학적 소견에서 사구체 모세 혈관이 두꺼워지는 것으로 보아 용혈성 요독 증후군이나 혈전성 혈소판 감소성 자반증에서와 같은 내피 세포 손상이 관여할 것이라 가능성도 제기되었다¹¹⁾. 그 외에 간질성 섬유화를 유발하는 기전과 관련하여, Aristolochic acid가 신세뇨관 상피세포의 apoptosis를 유발하고, Epithelial Growth Factor(EGF)의 발현을 저해하여 재생능력을 저하시키며, Transforming Growth Factor beta(TGF- β)와 Connective Tissue Growth Factor(CTGF)와 같은 사이토카인의 발현을 증가시킨다고 알려져 있다¹²⁾¹³⁾.

CHN의 치료로 가장 중요한 것은 초기 진단과 원인 물질의 복용 중단이다. 또한 혈압을 정상화 시키고, 탈수와 부적절한 영양 상태를 교정하며, 신기능을 악화시킬 수 있는 이차적인 요인들을 교정해 주어야 한다. 신간질의 섬유화를 면역학적인 이유에 의한 것으로 보고 스테로이드 치료를 시도하여 그 결과 신기능 악화를 지연시켰다는 보고들이 있으나 대개의 증례에서는 말기 신부전으로 진행하는 소견을 보였다. 본 증례에서도 한약재 복용 중단과 함께 스테로이드 치료를 시행하였으나, 환자는 급속하게 만성신부전으로 진행하여 복막투석을 시작하였다.

본 증례에서는 환자가 복용한 한약재에 대한 정확한 성분 분석이 이루어 지지 못했다. 그러나 분방기와 당후박 등의 한약재가 체중감량을 목적으로 사용되는데, 환자가 이를 목적으로 한약을 복용한 점과 이전에 보고되었던 CHN의 임상 증상과 조직 검사 결과를 비교하였을 때, 환자의 신부전의 원인으로 Aristolochic acid와 관련된 CHN를 진단할 수 있었다.

CHN의 원인이 되는 Aristolochic acid는 국내에서도 사용이 금지된 상태이나 한약재를 손쉽게 구할 수 있는 국내 실정을 고려할 때, 간질성 신염과 신부전의 원인으로 한약을 항상 고려하여야 하겠다. 또한 앞으로 CHN에서 전

자 현미경 소견을 포함한 병리학적 특징을 바탕으로 Aristolochic acid의 신독성을 유발하는 기전에 관한 더 많은 연구와 급격한 신부전으로의 진행을 막고 예후를 향상시키는 노력이 필요할 것으로 보인다.

중심 단어 : CHN · Fanconi 증후군 · ESRD.

References

- 1) Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, et al : *Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women : association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet 1993 ; 341 : 387-391*
- 2) Krumme B, Endmeir R, Vanhaelen M, Walb D : *Reversible Fanconi syndrome after ingestion of a Chinese herbal 'remedy' containing aristolochic acid. Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 : 400-402*
- 3) Nam KD, Lee TW, Noh JH, Yang MH, Jo BS, Hong SP, et al : *A Case of Chinese Herbs Nephropathy. Korean J Nephrol 2000 ; 19 : 751-755*
- 4) Shin HP, Lee TW, Lee YJ, Lee SH, Ihm CG, Kim MJ : *Aristolochic acid Induced Fanconi's Syndrome. Korean J Nephrol 2004 ; 23 : 147-151*
- 5) Choi CR, Yun YW, Lee DK, Jung JM, Hong TW, Han SW, et al : *A Case of Fanconi's Syndrome Due to Chinese Herb Nephropathy-Differences between European and Asian CHN-. Korean J Nephrol 2003 ; 22 : 118-123*
- 6) Schmeiser HH, Bieler CA, Wiessler M, van Ypersele de Strihou C, Cosyns JP : *Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese Herbs nephropathy. Cancer Res 1996 ; 56 : 2025-2028*
- 7) Nortier JL, Vanherweghem JL : *Renal fibrosis and urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb. Toxicology 2002 ; 181-182 : 577-580*
- 8) Gainza FJ, Minguela JI, Lampreabe I : *Aminoglycoside-associated Fanconi's syndrome an underrecognized entity. Nephron 1997 ; 77 : 205-211*
- 9) Depierreux M, Van Damme B, Vanden Houte K, Vanherweghem JL : *Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese herbs. Am J Kidney Dis 1994 ; 24 : 1172-1180*
- 10) Reginster F, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C : *Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997 ; 12 : 81-86*
- 11) Tanaka A, Nishida R, Maeda K, Sugawara A, Kuwahara T : *Chinese herb nephropathy in Japan presents adult-onset Fanconi syndrome : could different components of aristolochic acids cause a different type of Chinese herb nephropathy? Clin Nephrol 2000 ; 53 : 301-306*
- 12) Kazama I, Matsubara M, Michimata M, Suzuki M, Hatanano R, Sato H, et al : *Adult onset Fanconi syndrome : extensive tubulo-interstitial lesions and glomerulopathy in the early stage of Chinese herbs nephropathy. Clin Exp Nephrol 2004 ; 8 : 283-287*
- 13) Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, Bernard A, van Ypersele de Strihou C : *Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. Kidney Int 1995 ; 48 : 1571-1576*