

단풍마 복용 후 발생한 세뇨간질성 신염

¹동래봉생병원 신장내과, ²메리놀병원 병리과

전지민¹ · 박용기¹ · 전미영²

Dioscorea Quinqueloba-Induced Tubulointerstitial Nephritis

Ji Min Jeon¹, Yong Ki Park¹, and Mi Young Jeon²

Department of ¹Internal Medicine, Dongrae Bong Seng Hospital, Busan; Department of ²Pathology, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Drug-induced tubulointerstitial nephritis is one cause of acute kidney injury. Although traditional remedies have been widely used in South Korea, *Dioscorea quinqueloba*-induced tubulointerstitial nephritis has not been reported in the general population. A 72-year-old male patient was transferred to our hospital with pulmonary edema, oliguria, decreased mentality, severe generalized edema after taking *D. quinqueloba* 25 days ago. His initial lab findings showed a blood urea nitrogen level of 43.4 mg/dL, a creatinine level of 5.3 mg/dL. Urinalysis revealed SG (1.015), blood (many), protein (++) and WBC (0-3/HPF). Kidney biopsy demonstrated severe mononuclear cell infiltration into the renal interstitium with mild tubular atrophy. Aggressive renal replacement therapy and supportive care resulted in gradual restoration of his renal function. This case implies that *D. quinqueloba* may be one cause that induces tubulointerstitial nephritis in some patients. (Korean J Med 2014;87:219-223)

Keywords: *Dioscorea quinqueloba*; Tubulointerstitial nephritis; Acute kidney injury

서 론

세뇨간질성 신염은 신간질의 염증세포 침윤과 부종을 특징으로 하며 보통 신기능의 급성 악화를 동반한다. 그리고 신장 기능 장애가 지속적으로 진행되면 비가역적으로 진행할 수 있는 다양한 임상 경과를 나타낼 수 있다.

단풍마(*Dioscorea quinqueloba*)는 마과에 속하는 여러해살

이 덩굴 식물로 오래 전부터 민간요법으로 여러 가지 효과에 대한 믿음으로 널리 복용되고 있다. 이전에 저자들은 산수유 복용 이후 발생한 간질성 신염을 원인 물질의 제거와 보존적 치료로 양호한 경과를 보였던 증례를 보고하였다[1]. 하지만 이번 증례에서는 단풍마 복용 이후 신손상이 급격히 진행되어 지속적 신대체 요법과 혈액투석 치료 등의 적극적인 치료가 필요한 심각한 임상경과를 보이는 세뇨간질성 신

Received: 2013. 11. 11

Revised: 2013. 12. 3

Accepted: 2014. 1. 7

Correspondence to Ji Min Jeon, M.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Dongrae Bong Seng Hospital, 27 Annyeong-ro 109beon-gil, Dongnae-gu, Busan 607-829, Korea

Tel: +82-51-520-5622, Fax: +82-51-520-5639, E-mail: 59356815@hanmail.net

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

염을 경험하였다. 지금까지 단풍마를 복용한 후 발생하는 세뇨관질성 신염은 아직 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 단풍마 복용 후 발생한 세뇨관질성 신염 1예를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 72세 남자

주 소: 전신부종, 호흡곤란, 의식저하, 요량감소

현병력: 타 병원에서 상기 소견으로 중환자실에서 인공 호흡기 치료를 받고 있었던 환자로 보호자가 원하여 본원으로 전원되어 왔고 입원치료를 시작하였다. 환자는 내원 25일 전 집에서 1년 전에 단풍마로 스스로 담근 술을 혼자서 처음으로 600 mL 정도 복용하였으며 그 이후로 점차로 오심, 구토 증상과 전신 통증, 소변량 감소, 섬망, 전신 경련 증상으로 내원 23일 전에 병원으로 이송되었다. 이후로 전신부종과 호흡곤란, 요량감소, 의식저하 소견이 악화되어 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 시행 받고 있었다.

과거력: 특이사항은 없었으며 내원 1년 전 타 병원에서 시행한 건강검진 결과 혈청 크레아티닌 1.0 mg/dL, 소변 검사에서 요단백은 관찰되지 않는 등의 특이소견은 없었음을 확인하였고 단풍마 술을 복용한 점 외에는 특이할 만한 생활의 변화는 없었다고 진술하였다. 내원 23일 전 이송된 병원의 초기 혈액 검사에서 혈색소 17.4 g/dL, 헤마토크릿 49.9%, 백혈구 17,230/mm³, 혈소판 156,000/mm³이었고 화학 검사에서는 혈청 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L, 칼슘 7.0 mg/dL,

인 7.7 mg/dL, 혈청요소질소 73.3 mg/dL, 혈청크레아티닌 6.37 mg/dL, 혈청알부민 3.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, AST/ALT 31/30 IU/L, alkaline phosphatase 146 IU/L, LDH 464 IU/L, CRP 17.24 mg/dL로 측정되었다. 소변 검사에서는 요비중 1.011, pH 7.0, 요단백 3+, 적혈구 11-20/HPF, 백혈구 6-10/HPF이었다. 요중 크레아티닌 56.78 mg/dL, 요중 단백질은 223.2 mg/dL로 단백질/크레아티닌 비는 3931.0이었다.

가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 본원 입원 당시 심각한 전신 부종을 보였고 만성 병색 소견을 보였으며 의식은 반혼수(semi-coma) 상태로 관찰되었다. 활력징후는 혈압은 150/90 mmHg, 맥박 분당 108회/분, 호흡수 30회/분, 체온 36.2℃이었다.

흉부 청진 시 심음은 규칙적이며 심잡음은 들리지 않았다. 호흡음은 천명음과 수포음이 관찰되었으며 양측 하지에 함요 부종(+3/+3)이 관찰되었다.

검사 소견: 일반 혈액 검사에서 혈색소 8.7 g/dL, 헤마토크릿 26.1%, 백혈구 9,800/mm³, 혈소판 153,000/mm³이었고 화학 검사에서 혈청 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 3.74 mEq/L, 칼슘 6.6 mg/dL, 인 6.0 mg/dL, 혈청요소질소 43.4 mg/dL, 혈청크레아티닌 5.3 mg/dL, 혈청알부민 2.8 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, AST/ALT 27/13 IU/L, alkaline phosphatase 188 IU/L, LDH 481 IU/L, Intact PTH 5.3 pg/mL으로 측정되었다.

혈청 IgA 428 mg/dL, IgG 1,960 mg/dL, IgM 96.5 mg/dL, ASO 21 U, C3 112 mg/dL, C4 27.6 mg/dL, FANA 음성, anti ds-DNA 음성, CRP 8.7 mg/dL, TSH 5.740 µIU/mL, Free T4 0.55 ng/dL으로 측정되었다. 소변 검사에서 요비중 1.015, pH 5.0,

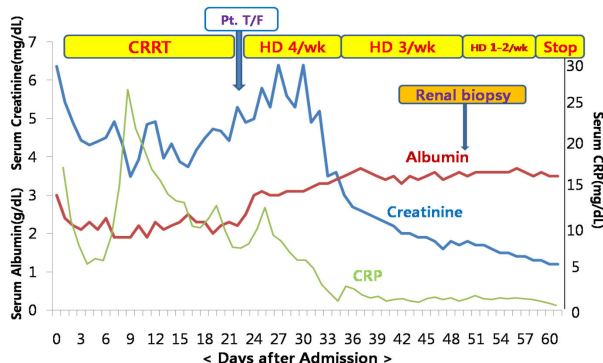


Figure 1. Clinical course. CRRT, continuous renal replacement therapy; HD, hemodialysis; Pt. T/F, patient transferred to our hospital.

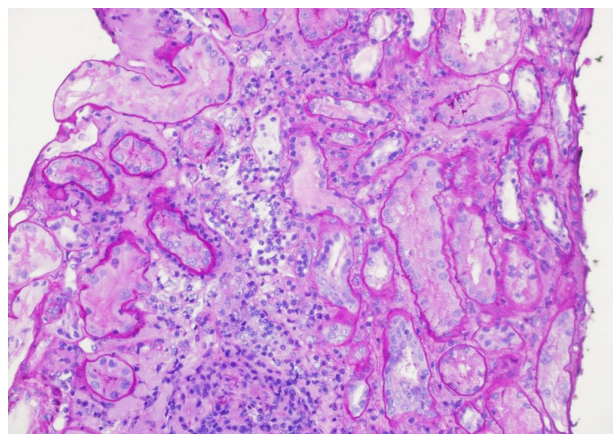


Figure 2. Moderate inflammatory cell infiltration in the interstitium with tubular invasion are seen (PAS stain, × 400).

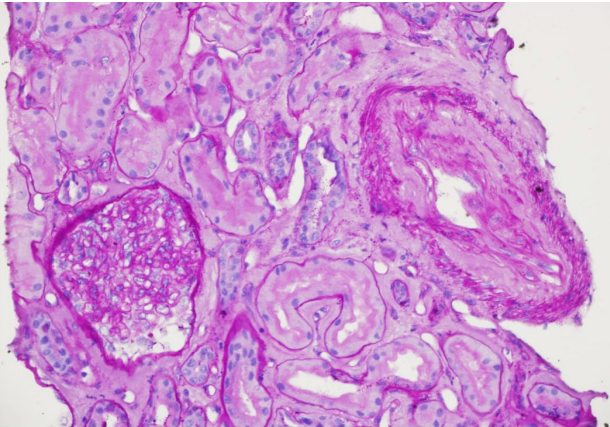


Figure 3. Unremarkable glomerulus and arteriosclerosis of one artery is seen (PAS stain, $\times 400$).

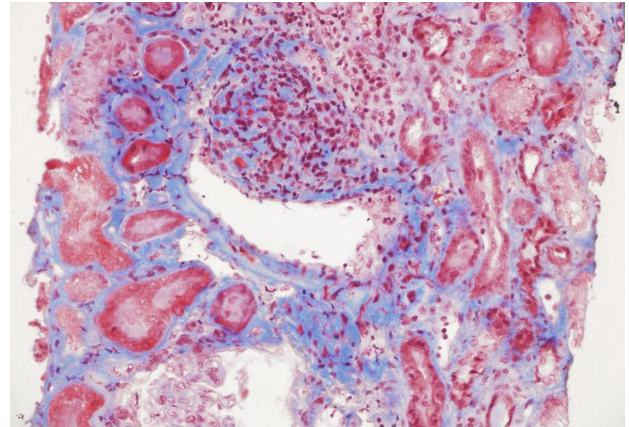


Figure 4. Mild interstitial fibrosis with tubular atrophy is seen (Masson's trichrome stain, $\times 400$).

요단백 2+, 적혈구 many/HPF, 백혈구 0-3/HPF이었다. 혈청 및 소변 단백전기영동 검사에서 monoclonal gammopathy 소견은 관찰되지 않았다. 면역 혈청 검사에서는 HBs Ag 음성, Anti-HBs Ab 음성, Anti-HCV Ab 음성, VDRL 음성이었다. 하루 소변량은 300 mL 정도로 관찰되었다.

흉부 X-선 검사에서 왼쪽 쇄골하 정맥에 중심 정맥관이 관찰되었고 양쪽 폐에 폐부종 소견과 오른쪽 폐에 흉막 삼출 소견과 우상엽 부위에 무기폐 소견이 관찰되었고 타 병원에서 시행한 복부 CT 사진에서 우측 신장은 10.5 cm, 좌측 신장 10.5 cm의 크기를 보였으며 이상소견은 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 환자는 본원 중환자실에서 입원 치료를 시작하였다(Fig. 1). 혈액투석 치료를 주 4회 시행하였고 현재 한 전신부종 소견으로 각각의 혈액투석 치료에서 6-7 kg의 한외여과(ultrafiltration)를 시행하였다. 총정맥 영양 치료와 수분 전해질 균형의 조절과 같은 보존적 치료를 시행하였다. 본원 입원 2주째까지는 주 4회 혈액투석 치료를 시행하였으며 이후로 입원 4주째까지는 주 3회 혈액투석 치료를 시행하였다. 수차례의 저혈압 소견을 보였으나 활력징후는 비교적 안정적으로 유지되었고 전신부종은 점차로 호전되었으며 점진적인 요량의 증가 소견과 의식 호전을 보여 입원 13일째 인공호흡기를 제거하고 일반병실로 전실하였으며 재활치료를 시작하였다. 이후로 입원 23일째 혈액 검사에서는 혈청 크레아티닌 1.9 mg/dL, 혈청알부민 3.4 g/dL, CRP 0.9 mg/dL, 요단백 음성 소견을 보였다. 본원 입원 27일째 신장 조직 검사를 시행하였고 이후로 혈액투석 치료는 주 2회 시행하였

으며 입원 35일째 이후로는 주 1회 혈액투석 치료를 시행한 후 혈액투석 치료를 중지하였다. 입원 40일째 혈청크레아티닌 1.2 mg/dL, 혈청알부민 3.5 g/dL, CRP 0.5 mg/dL, 요단백 음성 소견으로 퇴원하였고 이후로 2개월간 신장내과 추적관찰 중에 있으며 특이소견은 관찰되지 않고 있다.

신생검 소견: 본원 입원 27일째 신장 조직 검사를 시행하였다. 신조직 검사 결과 광학 현미경 검사에서 8-10개의 사구체가 관찰되었고 그 중 1개의 사구체는 전체적으로 경화 소견을 보였으며 나머지 9개의 사구체에서는 특이소견이 관찰되지 않았다. 신간질에 호산구 침윤은 없이 주로 림프구로 이루어진 염증세포의 침윤과 일부 세뇨관에도 염증세포가 관찰되었다. 경미한 간질의 섬유화와 세뇨관의 위축이 관찰되었고 동맥경화증 소견이 한 곳에서 관찰되었다. 면역형광 현미경 검사에서는 면역글로블린이나 보체의 침착은 관찰할 수 없었으며 전자현미경 검사에서도 사구체에 특이소견은 관찰되지 않았다. 이러한 조직 소견으로 약제에 의한 세뇨관 질성 신염으로 판단되었다(Figs. 2-4).

고 찰

세뇨관질은 신장의 80%를 구성하고 있으며 사구체에서 여과된 물질의 선택적 재흡수와 여과 그리고 여러 가지 호르몬의 생산과 분비 기능을 나타낸다. 세뇨관질은 이러한 여러 가지 생리적인 기능에 장애가 발생하면서 임상적인 증상이 나타나게 되는데 이후로 신장 기능 장애가 지속적으로 진행되면 초기 신장 손상이 비가역적으로 진행할 수도 있다.

Kim 등[2]은 단풍마로 인해 발생한 급성 신손상이 보존적 치료로 호전된 증례를 보고 하였는데 신손상의 기전은 아직 알려져 있지 않지만 단풍마에 포함된 dioscorine과 dioscline 성분이 원인일 가능성을 제시하였다. Dioscorine과 dioscline은 경련 작용과 부분 마취 효과 그리고 항이뇨 효과가 알려져 있으며[3] 단풍마를 흐르는 물에 몇 일간 두거나 몇 시간 동안 끓는 물이나 소금물에 노출시키면 독성이 사라지는 것으로 알려져 있는데 이러한 과정이 불완전하거나 체액 소실로 인한 신장 허혈이 동반되면 경련을 일으키거나 신손상을 발생시킬 수도 있다.

세뇨간질성 신염의 병인 기전은 세포 매개성 면역 반응과 체액성 면역반응이 관여하는 것으로 생각되고 있지만 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않다. 즉, 세뇨간질성 신염 유발성 항원이 세뇨관 기저막에 정상적으로 존재하는 항원과 유사하게 작용하여 면역반응을 일으키거나 세뇨관 기저막에 부착되어 hapten으로 작용할 수 있으며, 이후로 신간질에 침착된 후 면역반응을 일으키거나 면역 복합체의 침착을 발생시킬 수 있다고 추정되고 있다[4].

이전에 저자들은 산수유 복용 이후 육안적 혈뇨와 단백뇨를 동반한 간질성 신염이 발생하여 원인 물질의 즉각적인 제거와 보존적 치료로 양호한 경과를 보였던 증례를 보고하였다[1]. 하지만 이번 증례에서는 신손상이 급격히 진행되어 지속적 신대체 요법과 혈액투석 치료 등의 적극적인 치료가 필요한 심각한 임상경과를 보여 주었다.

이번 증례에서 나타난 것과 같은 신장 손상이 만성적으로 진행되는 가설에는 크게 두 가지 모델이 있다[5]. 첫째 "Overload hypothesis"로서 초기 신장 손상이 기능을 하고 있는 사구체의 수를 줄임으로써 남아있는 사구체의 기능이 보상적으로 증가하고 결과적으로 사구체 손상과 유실은 더욱 증가하게 되어 말기신부전으로 진행된다는 가설이다. 둘째는 "Fibrosis hypothesis"로서 초기 신장 손상이 세뇨간질에 손상을 일으키고 연쇄적인 염증반응이 일어남으로서 세뇨간질에 손상을 발생시켜 말기신부전으로 진행된다는 가설이다. 현재 두 가설은 각각 따로 작용한다고 생각할 수는 없고 상호 영향을 미치면서 신손상이 진행된다고 믿어지고 있다.

세뇨간질의 손상은 비정상적 사구체 여과, 염증반응, 조직의 섬유화, 신장 조직의 저산소증 유발, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 항진 등을 유발함으로써 신손상을 지속시키고 만성적으로 진행할 수 있다고 추측된다. 즉, 세뇨

간질의 손상은 간질에 염증세포의 축적을 발생시키고 TGF- β 와 같은 여러 가지 사이토카인들은 신장의 수입 세동맥 혈관 수축을 억제한다. 세포 외 기질 단백질들의 변성이 일어나고 수축성 자극에 대한 혈관 평활근 세포의 반응이 감소하게 된다. 반대로 고혈압성 기전의 활성화는 혈관 수축을 자극하고 간질의 조직 관류압을 감소시킨다[6]. 게다가 세뇨간질의 손상 자체가 조직의 저산소증을 증가시키고 신장 손상을 악화시킨다. 염증 세포 증식과 조직의 섬유화가 증가함으로써 인해 간질에서 세뇨관과 모세혈관의 간격이 증가한다[7]. 그리고 세뇨간질의 산소 공급은 평행한 동맥과 정맥 사이에서 산소의 확산에 의해 이루어지는데 이것이 염증반응으로 더욱 제한된다. 세뇨간질의 섬유화는 세뇨관 주위 모세혈관의 유실과 또한 일치하는데 이러한 신장 손상 기전으로 인해 저산소증이 세뇨간질 손상과 염증 반응을 더욱 유발하며 신장의 저산소증을 악화시킨다[8]. 결과적으로 세뇨관의 손상으로 인해 세뇨관이 유실되며 비 관모양 사구체(atubular glomeruli)를 발생시켜 기능을 하는 네프론의 수를 감소시킨다. 그에 따라 남아있는 단일 네프론으로 혈액 공급이 보상적으로 증가하고 네프론 비대와 증가된 여과 압력에 노출이 지속되어 병적인 변화에 더욱 취약해진다. 세뇨관의 위축은 또한 macula densa로 수액의 이동을 증가시키고 요세관사구체 피드백(tubuloglomerular feedback)을 통해서 사구체 여과율의 감소를 유발한다. 결론적으로 사구체 경화증을 악화시키고 비정상적 여과와 단백뇨를 유발하고 세뇨간질의 손상을 다시금 일으키게 된다. 그럼으로써 사구체의 혈류 자가 조절 기능이 상실되고 저산소증과 허혈이 악화되어 남아있는 네프론의 수가 더욱 감소하게 된다. 이러한 과정으로 인해 신손상의 만성적 진행이 유발된다고 생각되고 있으며 이번 증례에서도 환자와 같은 특징인에서 단풍마와 같은 약제로 신손상이 유발되었고 만성적으로 진행되는 과정에서 적극적인 지속적인 치료 과정 중 다행히 점차로 호전되었던 경과를 나타낸 증례라고 생각된다.

이전에 보고한 증례에서는 육안적인 혈뇨와 단백뇨 외에 신장 외 증상의 발생은 관찰되지 않았고 신장 조직 검사로 간질성 신염을 확인하고 보존적 치료로 양호한 경과를 보였던 반면 이번 증례에서는 전신부종, 호흡곤란, 의식저하, 요량감소 등의 신손상 증상이 급격히 진행되어 지속적 신대체 요법과 혈액투석 치료와 같은 보다 적극적인 치료 방법이 환자의 생존을 유지하기 위해 필수적이었던 임상경과를 보

었다고 할 수 있다. 단지 이전 보고에서는 신조직 검사가 즉시 시행되었었고 이번 증례에서는 임상경과가 점차로 호전된 후인 본원 입원 27일째에 시행된 차이점이 있다. 이로 인해 두 신조직 검사는 비슷한 결과를 확인할 수 있지만 이번 증례에서는 위에서 기술한 기전으로 신손상이 상당히 진행되었다가 이후로 다행히 점차로 회복되는 과정에서 신조직 검사가 시행됨으로서 이러한 결과를 얻었을 것이라 생각된다. 그리고 이번 증례의 치료 과정 중에 간질성 신염이 발생하였을 가능성도 있으나 지속적이며 일관된 치료 과정에서 점차로 호전된 임상 경과를 보인 점으로 미루어 치료 과정 중에 발생한 간질성 신염의 가능성은 낮을 것으로 생각된다.

세뇨간질성 신염의 임상경과는 다양할 수 있으며 발생 기전이 아직은 명확하지 않고 다양한 원인 물질로 발생할 수 있으므로 약물 및 식품의 복용력을 확인하고 반드시 또는 가능한 신조직 검사를 시행하여 확진하는 것이 필요하겠고 포기하지 않는 지속적이고 적극적인 치료가 필요하리라 생각된다.

요 약

환자는 집에서 단풍마로 담근 술을 복용한 이후 전신부종, 호흡곤란, 의식저하, 요량감소를 주소로 본원으로 전원되어 왔다. 혈액 검사에서 혈청크레아티닌은 5.3 mg/dL로 증가되어 있었고 소변 검사에서 요단백 2+, 적혈구 many/HPF, 백혈구 0-3/HPF이었다. 지속적 신대체 요법과 혈액투석 치료가 시행되었고 점차로 양호한 경과를 보여 입원 27일째

시행한 신조직 검사에서 세뇨간질성 신염 소견을 확인하였다. 세뇨간질성 신염의 발생 기전은 아직은 명확하지 않고 다양한 원인으로 인해 발생할 수 있으며 적극적인 치료가 필요하다.

중심 단어: 단풍마; 세뇨간질성 신염; 급성신부전

REFERENCES

1. Jeon JM, Park YK, Jeon MY. Corni fructus-induced acute interstitial nephritis. *Korean J Med* 2013;85:526-529.
2. Kim CS, Kim SM, Choi JS, Bae EH, Kim SW. *Dioscorea quinqueloba* induces acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:80.
3. Broadbent JL, Schnieden H. A comparison of some pharmacological properties of dioscorine and dioscore. *Br J Pharmacol Chemother* 1958;13:213-215.
4. Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1051-1057.
5. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67:404-419.
6. Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur J Clin Invest* 2006;36(Suppl 3):78-88.
7. Rodríguez-Iturbe B, García García G. The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c81-88.
8. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17-75.