

지속적인 주황색 소변을 보인 URAT1 유전자 변이 신성 저요산혈증 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 충남대학교병원 소아과*, 울산대학교병원 소아과†

이주훈 · 최진호* · 박영서 · 유한욱 · 정진영†

= Abstract =

A Case of Idiopathic Renal Hypouricemia with URAT1 Gene Mutation who Showed Persistent Orange-colored Urine

Joo Hoon Lee, M.D., Jin Ho Choi, M.D.*, Young Seo Park, M.D.
Han Wook Yoo, M.D. and Jin Young Jeong, M.D.†

Department of Pediatrics, Asan Medical Center,
University of Ulsan, College of Medicine, Seoul,
Department of Pediatrics*, Chungnam National University Hospital, Daejeon,
Department of Pediatrics†, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea

Idiopathic renal hypouricemia is a disorder characterized by impaired urate handling in the renal tubules. Most patients with hypouricemia are asymptomatic and are found incidentally, but the condition is known to be at high risk for exercise-induced acute renal failure or urolithiasis. URAT1 protein encoded by *SLC22A12* gene has been identified recently as a urate/anion exchanger in the human kidney. Inactivation mutations in *SLC22A12* gene have been shown to cause renal idiopathic hypouricemia. We experienced a 3-year-old boy who presented with persistent orange-colored urine since infancy. His urine contained many uric acid crystals, while the serum showed hypouricemia(0.7 mg/dL). The fractional excretion of uric acid was increased to 41.7%. *SLC22a12* gene analysis revealed W258X homozygote alleles. Renal hypouricemia must be included in the differential diagnosis of red-urine and *SLC22A12* gene analysis is recommended in idiopathic renal hypouricemia. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:65-71)

Key Words : Hypouricemia, URAT1, *SLC22A12*, Orange-colored urine

서 론

요산은 다른 포유류에서보다 사람에서 더 높은 혈중 농도로 유지되고 있는데 그 이유는 진화 과정의 돌연변이에 의한 간 요산분해효소의 상실에도 불구하고 매우 효과적인 신 요소 재흡수계를

갖고 있기 때문이다[1]. 특발성 신성 저요산혈증은 이러한 신 세뇨관에서 요산을 다루는 과정에 문제가 생겨서 발생한다. 대부분의 저요산혈증 환자들은 증상이 없으며 우연히 발견되지만 운동 유발성 급성 신부전[2]이나 요로 결석[3]이 생길 위험성이 높은 것으로 알려져 있다.

최근에 사람의 신장에서 *SLC22A12* 유전자에 의해 부호화(encode) 되어 있는 요산/음이온 교환기(urate/anion exchanger)인 URAT1이 발견되었으며, *SLC22A12* 유전자의 불활성화 돌연변

접수 : 2006년 3월 21일, 승인 : 2006년 4월 18일
책임저자 : 박영서, 서울시 송파구 풍납2동 338-1
울산의대 서울아산병원 소아과
Tel : 02)3010-3376 Fax : 02)3010-6978
E-mail : yspark@amc.seoul.kr

이주훈 외 4인 : 지속적인 주황색 소변을 보인 URAT1 유전자 변이 신성 저요산혈증 1례

이가 있을 경우 특발성 신성 저요산혈증이 유발되는 것으로 밝혀졌다[4]. *SLC22A12* 유전자의 다형태(polymorphism)에 대한 연구에서 R90H, R477H, W258X 대립유전자(allele)들이 저요산혈증과 관련이 있었으며, 일본에서의 일반인 중 2.37%의 빈도로 W258X 대립유전자가 발견되었다[5].

저자들은 영아기부터 지속되는 주황색 소변을 보인 3세 남아에서 저요산혈증이 있었고 *SLC22A12* 유전자 검사를 시행한 결과 W258X 동형접합자(homozygote) 변이를 발견하였기에 보고한다.

증 례

환 아 : 고○○, 3세, 남아

주 소 : 주황색 소변

현병력 : 이전에 건강하던 환아로 생후 3개월

이후 지속되는 주황색 소변을 주소로 내원하였다.

과거력 : 만삭 질식분만으로 태어났으며, 출생 체중은 3.0 kg이었고, 출생 후 서혜부 탈장으로 수술 받았다. 위식도 역류로 치료받은 병력이 있었다.

계통적 문진 : 주황색 소변을 보는 이외에 특이 소견은 없었다.

진찰 소견 : 입원시 환아는 아파 보이지 않았고 의식은 명료하였으며 활력징후는 혈압 101/64 mmHg, 심박수 110회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.5℃이었다. 두경부 진찰에서 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달 소견은 없었으며 인두 발적도 없었다. 흉부 청진상 호흡음은 정상적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으며 압통이나 반발압통은 없었고, 장음은 정상적으로 들렸으며 장기는 만져지지 않았다. 늑골척추각 압통은 없었고 사지에 함요 부종이나

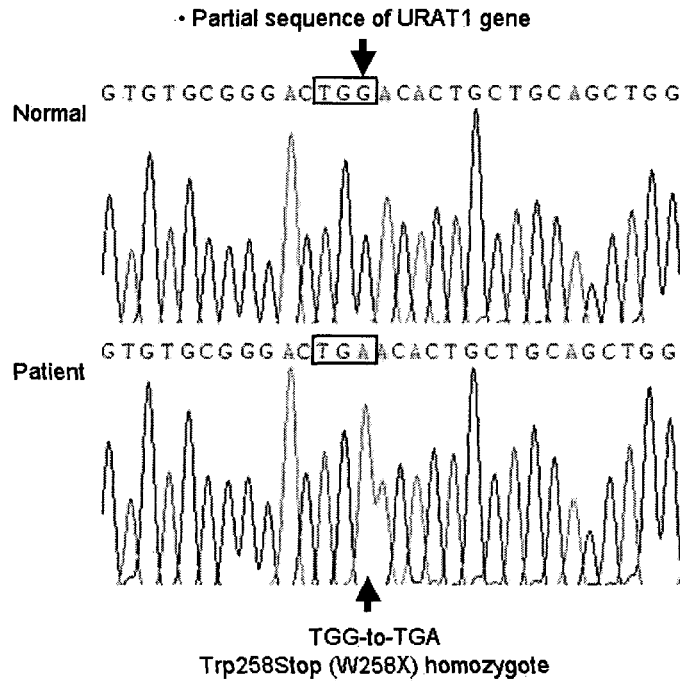


Fig. 1. DNA sequence analysis of *SLC22A12* from the patient indicates homozygous G to A transition at nucleotide 774 within exon 4 of *SLC22A12*, which replaces tryptophan 258(TGG) with a stop codon(TGA).

운동 제한은 없었다.

검사 소견 : 혈색소 11.7 g/dL, 백혈구 5,800/mm³, 혈소판 250,000/mm³이었으며, 칼슘 9.1 mg/dL, 인 5.1 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 286 IU/L, 혈중요소질소 7 mg/dL, 크레아티닌 0.3 mg/dL, 요산 0.7 mg/dL, 나트륨 139 mmol/L, 칼륨 4.1 mmol/L, 염소 110 mmol/L였다. 요 검사상 비중 1.025, pH 5.0이었으며 단백뇨나 혈뇨는 없었으나 요산 결정이 관찰되었다. 요산 분획배설(fractional excretion of uric acid)은 41.7%였다.

가족력 : 환아 부모의 요산 수치는 정상이었다. 환아 누나의 요산 수치는 2.4 mg/dL으로 저요산 혈증이 있었으나 유전자 검사는 시행하지 못했다.

방사선 소견 : 콩팥요관광장단순촬영(KUB)과 신장 초음파 소견은 정상이었다.

유전자 검사 : 환아의 백혈구로부터 게놈 DNA를 추출하여 시발체(primer)를 이용하여 SLC22A12 유전자의 10개의 엑손, 엑손-인트론 경계부위에 대한 중합연쇄반응(PCR) 증폭과 DNA 염기서열을 분석하였다. 엑손 4 내의 뉴클레오티드 774에서 동형접합자 G가 A로 변이된 것을 발견하였으며(Fig. 1) 이는 트립토판이 정지 코돈으로 바뀌었음을 의미한다.

치료 및 경과 : 가족에 대한 유전자 검사를 거부하였으며 별다른 치료 없이 경과 관찰 중 자의로 외래 추적이 중단된 상태이다.

고 찰

신장에서 요산을 다루는 방법은 종에 따라서 차이가 있다[1, 6]. 사람과 침팬지에서는 신장에서 최종적으로 요산 재흡수가 일어나지만 토끼, 돼지, 그리고 염소에서는 최종적으로 요산 분비가 일어난다. 이러한 차이는 어떤 종에서는 요산을 좀 더 수용성의 대사 산물인 알란토인으로 변환시키는 요산분해효소를 갖고 있지만 사람을 포함한 다른 종에서는 갖고 있지 않다는 사실과 관련

이 있어 보인다. 이와 같은 종에 따른 차이로 인해서 설치류 등에서의 요산 운반에 대한 동물 실험은 사람에게 적용하기 힘들었으며, 오랜 기간 동안 신장에서의 정확한 요산 운반 기전에 대해서는 가설적 추론으로 남아 있었다.

이전의 생리학적, 약리학적 실험들에 의하면 요산은 근위 신세뇨관에서 양방향성으로 운반되는 것으로 추정되었으며 이에 따른 4 성분 이론(4 component theory)이 제시되어 오랫동안 사용되었다[7]. 이 이론에 의하면 요산은 자유롭게 사구체를 통하여 여과되며, 이렇게 여과된 요산의 거의 대부분이 초기 근위세뇨관에서 흡수되었다(분비 전 재흡수), 재흡수된 요산의 50%가 다시 분비되고, 이렇게 분비된 요산 중 일부가 후기 근위세뇨관에서 다시 흡수되어(분비 후 재흡수) 결국 6-10%만 소변으로 배출된다. 이러한 요산 운반 기전에 장애가 있을 경우 신성 저요산 혈증이 생길 수 있다.

신성 저요산혈증은 요산 재흡수 억제 약물인 프로베네시드(probenecid)와 요산 분비 억제 약물인 피라진아마이드(pyrazinamide)에 대한 반응에 따라서 분류하기도 하는데[7], 피라진아마이드의 요산 분비 억제 기능은 요산/음이온 교환기와 관계가 있음이 알려졌다[8, 9]. 피라진아마이드의 활성형 대사물인 피라진 카르복시 산(pyrazine carboxylic acid)이 나트륨/음이온 공동수송(sodium/anion-cotransport)에 의해서 근위세뇨관강에서 근위세뇨관 세포 내로 이동하였다가 다시 요산/음이온 교환기를 통하여 요산과 교환되기 때문에 요산 재흡수를 촉진하게 되어 결과적으로 분비를 억제하는 것처럼 보이는 것이다. 프로베네시드나 벤즈브로마론 등의 요산 재흡수 억제 약물들도 요산/음이온 교환기에 작용하여 기능을 억제하여 요산 재흡수를 방해하는 것으로 보인다 [10].

최근에 Enomoto 등[4]은 사람의 신장에서 요산 수송체인 URAT1을 발견하였다. URAT1은 유기 음이온 수송체(organic anion transporter,

이주훈 외 4인 : 지속적인 주황색 소변을 보인 URAT1 유전자 변이 신성 저요산혈증 1례

OAT) 과(family)에 속하는 막 단백질로[11] 12개의 막을 지나는 영역(membrane-spanning domain)을 포함하는 553 아미노산기로 이루어져 있다. URAT1은 염색체 11q13에 위치하고 있는 *SLC22A12* 유전자에 의해서 부호화되어 있으며 근위세뇨관의 꼭대기쪽 막에 위치하고 있다.

SLC22A12 유전자의 기능 상실 돌연변이(loss-of-function mutation)가 있을 경우 신성 저요산혈증이 생길 수 있다. 일본에서의 보고[10, 12]에 의하면 신성 저요산혈증 환자의 86-94%에서 *SLC22A12* 유전자의 돌연변이가 발견되었는데 이와 같이 *SLC22A12* 유전자의 돌연변이가 특발성 저요산혈증의 주요 요인이 된다는 것을 알 수 있다. 현재까지 11건의 과오돌연변이(missense mutations; R90H, V138M, G164S, T217M, A226V, R228E, E298D, Q312L, Q382L, M430T, R477H), 2건의 무의미돌연변이(nonsense mutations; W258X, Q297X), 2건의 단결손(short deletions; 1639-1643delGTCCT, del313D-333P), 1건의 짜집기돌연변이(splicing mutation; IVS2+1G>A) 등 16건의 서로 다른 돌연변이가 보고되었다[4, 5, 10, 12, 13]. 이 중 A226V, R228E, Q312L, R477H 돌연변이의 기능적 의미는 확인되지 않았으며 다른 중립적인 돌연변이도 있을 수 있다. W258X 돌연변이가 가장 주된 돌연변이로 전체 단백질의 절반이 결손 되어 기능을 상실한 단백질이 만들어지게 된다. Ichida 등[10]의 연구에서 54개의 *SLC22A12* 돌연변이 유전자 중 40개의 W258X 돌연변이(74.1%)가 발견되어 *SLC22A12* 유전자 돌연변이의 대부분이 W258X 돌연변이임을 알 수 있다. 또한 Iwai 등[5]의 연구에서 일본의 일반인 중 2.37%에서 W258X 돌연변이가 발견되어 유병률 역시 높다는 것을 알 수 있다. *SLC22A12* 유전자 돌연변이의 절반은 동형접합체(homozygote)이고 3분의 1은 복합 이형접합체(compound heterozygote)이며 나머지는 이형접합체였다[4, 10, 12, 13]. 만성 신부전이 동반되어 있는 환자들을

제외하면 모든 동형접합체와 복합 이형접합체에서는 혈청 요산이 1.0 mg/dL 이하로 떨어져 있었다. 본 증례에서도 혈청 요산이 1.0 mg/dL 이하로 떨어져 있었으며, W258X 동형접합체 돌연변이가 발견되었다.

한편 저요산혈증 환자의 가족들 중 이형접합체 돌연변이인 경우를 살펴보면 혈청 요산이 1.0 mg/dL 이상이지만 정상치보다는 떨어져있으면서 요산 분획배설이 10% 이상인 경우를 많이 발견할 수 있다[12, 14]. 본 증례에서도 누나에서 *SLC22A12* 유전자 검사를 시행하지는 못했지만 혈청 요산이 2.4 mg/dL로 감소되어 있어서 W258X 이형접합자 돌연변이일 가능성이 높을 것으로 생각된다.

Ichida 등[10]의 연구에서 URAT1의 동형접합체 또는 복합 이형접합체 돌연변이가 있을 때 프로벤에시드나 피라진아마이드의 효과가 나타나지 않는 것으로 보아 이들 약물의 목표 단백질 URAT1임을 알 수 있었다. 그러나 프로벤에시드를 투여 후에 약간이지만 의미 있는 요산 여과율의 증가가 관찰되어 URAT1 이외의 요산 운반체가 있을 가능성을 암시하였다. 이와 같이 다른 요산 운반체의 존재 가능성은 다른 연구에서도 살펴볼 수 있는데, *SLC22A12* 유전자 돌연변이가 없는 환자에서도 신성 저요산혈증이 생기는 경우가 있고[14], 분비 후 재흡수 장애가 있는 환자들에서 프로벤에시드에는 반응하지 않으면서 피라진아마이드에 의해서 요산 여과율이 감소되는 경우도 있으며[15, 16], *SLC22A12* 유전자 돌연변이가 있는 환자에서 분비 과정에 장애가 없음에도 불구하고 요산 여과율이 100%가 넘지 않는 점 등은 다른 요산 재흡수 운반체의 존재를 시사한다고 볼 수 있다.

저요산혈증이 있는 환자들은 대부분 별다른 증상 없이 지내지만, 운동 유발성 급성 신부전[2, 4, 10, 13, 17]이나 혈뇨[18], 요로 결석[3] 등이 동반될 수 있다. 신성 저요산혈증 환자의 대부분이 운동 유발성 급성 신부전이나 요로 결석 등의 증

상으로 인해 진단되지만, 이들에서의 급성 신부전이나 요로 결석의 정확한 발병률은 알려져 있지 않다. 급성 신부전 환자의 많은 경우에서 혈청 요산 농도가 정상으로 오를 수 있기 때문에 실제보다 적게 보고될 수 있다. Ichida 등[10]은 저요산혈증 환자의 약 10%에서 운동 유발성 급성 신부전이 동반되었고, 12.5%에서 요로 결석이 동반되었다고 보고하였다. 급성 신부전이 생기는 경우는 90% 이상이 젊은 남자이다[17]. 급성 신부전은 급격한 무산소 운동을 할 경우 횡문근 용해증의 소견 없이 심한 허리 통증과 함께 발생하는 경우가 흔하다. 급성 신부전이 젊은 남자에서 호발하는 이유는 아마도 급성 신부전을 일으킬 수 있는 역치 이상의 무산소 운동을 할 가능성이 젊은 남자에서 더 높고 여자에서는 드물기 때문인 것으로 보인다[14]. 그러나 성 호르몬이나 다른 유전적 요인에 대하여도 고려해야 할 것으로 생각된다. 운동 유발성 급성 신부전이 생기는 이유는 확실하지 않지만 다음과 같은 2가지 기전이 제시되고 있다: 첫째 운동 중 탈수와 함께 요산 생성이 증가되어 요산 신병증이 생기는 경우[19], 둘째 유리기 청소부(free radical scavenger) 역할을 하는 요산이 부족한 상태에서 운동에 의해 생성된 산소 유리기가 국소적 신혈관 수축이나 신허혈 후의 재관류 과정에서 신조직 손상을 일으키는 경우[20]. 그러나 급성 신부전 환자의 신조직 검사 소견에서 요산 침착이 드물게 발견되는 점[21, 22]과 잔틴뇨증(xanthinuria) 등의 다른 저요산혈증 질환에서 급성 신부전이 보고되지 않은 점 등은 위의 기전으로 설명하기 어려워 급성 신부전이 생기는 원인이 다른 기전일 가능성도 있다. 요로 결석이 생기는 원인은 요산의 신배설이 증가되어 소변내 요산 농도가 높게 유지되기 때문인 것으로 생각되고 있다[23]. 본 증례에서는 다른 보고와는 달리 비교적 어린 영아기부터 지속되는 오렌지색 소변으로 내원하였다. 이와 같이 URAT1 돌연변이를 조기에 진단할 수 있다면 앞으로 생길 수 있는 운동 유발성 급성 신부

전이나 요로 결석의 위험성을 경고하고 예방할 수 있을 것으로 보인다.

현재까지 *SLC22A12* 유전자 돌연변이에 대한 보고는 대부분 일본에서 발표되었다. 우리나라에서의 발표를 살펴보면 Cheong 등[14]이 5명의 특발성 신성 저요산혈증 환자와 그 가족에 대하여 보고하였으며, 2명은 혈뇨, 1명은 요로 결석, 1명은 운동 유발성 급성 신부전, 1명은 무증상 환자였다. 네 가족에서 *SLC22A12* 유전자 돌연변이(W258X, R90H, R477H)가 발견되었으나 한 가족에서는 *SLC22A12* 유전자 돌연변이가 발견되지 않았다. 또한 동일 저자에 의하여 우리나라 일반인 중의 W258X 유전자 돌연변이 빈도가 1.7%라고 발표하여 우리나라에서도 드물지 않음을 알 수 있었다[24]. 이와 같은 소견은 적어도 일부에서는 이러한 돌연변이가 사람에게 해롭지 않음을 시사한다고 볼 수 있다. 즉 불활성화 된 *SLC22A12* 유전자가 고요산혈증에 의해서 생길 수 있는 심혈관계 질환 등에 대한 방어효과와 관련이 있을 수도 있다. 또한 우리나라와 일본의 유사성은 공통의 유전적 근원을 암시하는 것으로 볼 수도 있다.

저자들은 붉은 색 소변의 감별 진단에 신성 저요산혈증이 포함되어야 하며, 신성 저요산혈증이 있을 경우 *SLC22A12* 유전자의 기능 상실 돌연변이 여부를 확인하여야 할 것으로 생각한다.

한 글 요 약

저자들은 영아기부터 지속되는 주황색 소변을 보인 3세 남아에서 저요산혈증이 있었고 *SLC22A12* 유전자 검사를 시행한 결과 URAT1 유전자의 W258X 동형접합자(homozygote) 변이를 발견하였기에 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Wu X, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the

- loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992;34:78-84.
- 2) Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T. Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1447-53.
 - 3) Hirasaki S, Koide N, Fujita K, Ogawa H, Tsuji T. Two cases of renal hypouricemia with nephrolithiasis. *Intern Med* 1997;36:201-5.
 - 4) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447-52.
 - 5) Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, Tago N, Kokubo Y, Endou H. A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* 2004;66:935-44.
 - 6) Pritchard JB, Miller DS. Mechanisms mediating renal secretion of organic anions and cations. *Physiol Rev* 1993;73:765-96.
 - 7) Sperling O. Renal hypouricemia: classification, tubular defect and clinical consequences. *Contrib Nephrol* 1992;100:1-14.
 - 8) Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brushborder membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:839-45.
 - 9) Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999;14:80-4.
 - 10) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:164-73.
 - 11) Sekine T, Cha SH, Endou H. The multispecific organic anion transporter(OAT) family. *Pflügers Arch* 2000;440:337-50.
 - 12) Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, et al. The W258X mutation in SLC22A12 is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 2004;19:728-33.
 - 13) Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Wakita N, Adachi M, et al. Two male siblings with hereditary renal hypouricemia and exercise-induced ARF. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1287-1292.
 - 14) Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, et al. Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol* 2005;20:886-90.
 - 15) Sorensen LB, Levinson DJ. Isolated defect in postsecretory reabsorption of uric acid. *Ann Rheum Dis* 1980;39:180-3.
 - 16) Tofuku Y, Kuroda M, Takeda R. Hypouricemia due to renal urate wasting. Two types of tubular transport defect. *Nephron* 1982;30:39-44.
 - 17) Ishikawa I, Nakagawa M, Hayama S, Yoshida S, Date T. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischaemia after anaerobic exercise(ALPE)(exercise-induced acute renal failure) in a father and child with URAT1 mutations beyond the W258X mutation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1015.
 - 18) Hisatome I, Tanaka Y, Ogino K, Shimoyama M, Hiroe K, Tsuboi M, et al. Hematuria in patients with renal hypouricemia. *Intern Med* 1998;37:40-6.
 - 19) Yuen JY, Hasbargen JA. Renal hypouricemia: prevention of exercise-induced acute renal failure and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1995;25:937-46.
 - 20) Murakami T, Kawakami H, Fukuda M, Shiigi H. Recurrence of acute renal failure and renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 1993;7:772-3.
 - 21) Kihara M, Ikeda Y, Shibata K, Masumori S, Ikegami T, Kitamura H, et al. Acute renal failure after a mild physical exercise in idiopathic renal hypouricaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1384-6.
 - 22) Watanabe T, Abe T, Oda Y. Exercise-induced acute renal failure in a patient with renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 2000;14:

- 851-2.
- 23) Grover PK, Ryall RL, Marshall VR. Effect of urate on calcium oxalate crystallization in human urine: evidence for a promotory role of hyperuricosuria in urolithiasis. Clin Sci 1990;79:9-15.
- 24) Cheong HI, Kang JH, Jin HJ, Yun HJ, Ha IS, Kim SK, et al. The prevalence of hypouricemia and SLC22A12 gene mutation in Korea. Program and Abstract, the 25th Annual Spring Meeting of the Korean Society of Nephrology; 2005 May 20-21; Seoul. Seoul: The Korean society of nephrology, 2005:S167.