

혈뇨 환아에서 고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군의 혈액 및 소변화학검사와 신기능 지표들의 비교

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이진희 · 이현승 · 이근영 · 장필상 · 이경일 · 김동언

= Abstract =

Comparison of Blood and Urine Renal Indices Between Hypercalciuric and Non-hypercalciuric Hematuria Patients

Jin-Hee Lee, M.D., Hyun-Seung Lee, M.D., Keun Young Lee, M.D.
Pil Sang Jang, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D. and Dong-Un Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : The purpose of this study was to investigate whether hypercalciuria patients with hematuria show different renal indices compared to non-hypercalciuria patients with hematuria.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of patients with gross or microscopic hematuria whose blood chemistry and 24 hour urine chemistry were examined. After excluding the patients with more than 4 mg/m²/day proteinuria or the patients with urinary calcium excretion between 3 and 4 mg/kg/day, we divided the patients into two groups: a hypercalciuria group whose calcium excretion was more than 4 mg/kg/day(n=30) and a non-hypercalciuria group whose calcium excretion was less than 3 mg/kg/day(n=41). The urinary excretion, clearance, and fractional excretion(FE) of Na, K, Cl, Ca, P, urea, and creatinine were calculated and compared between the two groups.

Results : The hypercalciuria group had more calcium excretion(6.1±2.9 vs 1.5±0.9 mg/kg/day), more urea excretion(341±102 vs 233±123 mg/kg/day), greater glomerular filtration rate(GFR) (93.7±31.1 vs 79.5±32.0 mL/min) but lower FENa(1.0±0.4% vs 1.3±0.6%) than the nonhypercalciuria group, although the urinary sodium excretion was similar between the two groups.

Conclusion : The greater urea excretion and GFR in hypercalciuric patients suggest that they might be on a higher protein diet than the non-hypercalciuria group. The increased glomerular filtration of sodium and calcium induced by the higher GFR in hypercalciuria would have increased their delivery to the distal tubule, where sodium is effectively reabsorbed but calcium is not, which is suggested by the lower FENa but higher FECa in hypercalciuria. It is recommended that the diet of hematuria patients be reviewed in detail at initial presentation and during treatment. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;11:168-177)

Key Words : Hypercalciuria, Hematuria, Urine chemistry, High protein diet

서 론

접수 : 2007년 9월 19일, 승인 : 2007년 10월 3일

책임저자 : 김동언, 경기도 의정부시 금오동 65-1
가톨릭의대 의정부 성모병원 소아과학교실
Tel : 031)820-3107 Fax : 031)821-3108
E-mail : dukim@catholic.ac.kr

고칼슘뇨증(hypercalciuria)은 하루(24시간) 소변의 칼슘 배설량이 4 mg/kg 이상인 경우를 말하

며, 특발성 고칼슘뇨증(idiopathic hypercalciuria)은 혈청 칼슘, 인, alkaline phosphatase, BUN 및 크레아티닌의 농도가 정상이고 대사성 산혈증이 없어서 혈뇨의 다른 원인을 찾지 못할 때 진단할 수 있다[1, 2]. 고칼슘뇨증에서 혈뇨의 발생기전은 몇 가지 가설로 설명되는데, Roy 등에 의하면 간질성 염증, 현미경적 크기의 신결석 형성 및 결정뇨로 인한 부분적인 신세뇨관의 손상에 의한다고 한다[3]. 고칼슘뇨는 혈뇨와 신결석을 일으키고 신결석은 다시 요로감염, 신수종, 신부전 등의 원인이 될 수 있으며 성장 장애, 요의 농축능력 감소, 뼈 무기분 감소를 초래할 수도 있고[4], 소아기부터 시작되므로 조기 진단과 적절한 치료를 통해 각종 합병증 발생을 예방할 수 있다는 점에서 임상적 중요성이 증가하고 있다

혈중 칼슘의 약 40-50%는 알부민 등의 단백질과 결합한 상태로 존재하고, 나머지 50-60%는 단독 이온 상태 또는 인산(phosphate), 구연산(citrate), 황산(sulfate) 등과 복합체로서 존재하는데 단독 이온 상태 또는 복합체 형태의 칼슘은 사구체에서 자유롭게 여과된 후 세뇨관을 거치면서 99%가 재흡수되고 약 1%만 소변으로 배설된다. 이는 나트륨의 여과 및 재흡수 과정과 유사하며 나트륨과 칼슘의 배설은 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 고염식은 나트륨의 배설 증가뿐만 아니라 칼슘의 배설 증가가 동반되기 때문에 고칼슘뇨증 환자에게 저염식이 권장되기도 한다[5-7]. 또한 굵은상행각(thick ascending limb)과 원위곱슬세뇨관(distal convoluted tubule)에서 나트륨이 재흡수되는 과정은 칼슘 재흡수에 영향을 주어 furosemide 등의 고리 이뇨제를 사용하여 굵은상행각의 Na-K-2Cl cotransporter를 차단할 경우 칼슘의 재흡수가 감소하여 고칼슘뇨증을 일으키고[8], 반면에 thiazide 계열의 이뇨제로 원위곱슬세뇨관의 Na-Cl cotransporter를 차단하면 반대로 칼슘 재흡수가 오히려 증가하여 고칼슘뇨증의 치료에 이용되기도 한다[9].

이에 저자들은 고칼슘뇨증 환자들의 소변에서

다른 소변 용질들의 변화가 동반되는지 알아보고 자 육안 및 현미경적 혈뇨를 주소로 24시간 소변 화학검사를 시행하였던 환아들의 진료기록을 후향적으로 검토하여 그 중 24시간 소변 배설량이 4 mg/kg/일 이상이었던 고칼슘뇨증 환아들과 24시간 소변 칼슘배설량이 3 mg/kg/일 미만이었던 환아들의 혈액 및 소변화학검사와 그로부터 각종 소변 용질의 배설량, 청소율(clearance), 분획배설(fractional excretion) 등을 구하여 두 군간에 차이점이 있는지를 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1998년 2월부터 2007년 까지 2월까지 10년간 가톨릭의대 의정부성모병원 소아과에서 무증상의 육안적 또는 현미경적 혈뇨를 주소로 혈액화학검사와 24시간 소변화학검사를 시행하였던 135명 환아들의 의무기록을 후향적으로 조사분석하였다. 모든 24시간 소변의 수집은 육안적 혈뇨가 없는 상태에서 이루어졌다. 즉, 육안적 혈뇨가 주소였던 환아들은 2-3일을 기다려서 육안적 혈뇨가 없어진 상태에서 24시간 소변을 수집하였다.

총 135명 중 단백질의 배설이 4 mg/m²/시간 이상으로 단백뇨를 동반한 경우는 대상에서 제외하였고, 소변량이 너무 적어서 24시간 소변이 정확히 수집되지 않았다고 판단되는 경우도 대상에서 제외하였다. 사구체신염이 의심되거나 조직검사를 통하여 사구체신염으로 진단받은 경우도 대상에서 제외하였다. 또한 신요로계 초음파검사나 정맥내 신우조영술(intravenous pyelography) 등의 검사를 통하여 요로계 기형으로 진단 받은 환아는 모두 대상에서 제외하였다. 나머지 79명의 환아를 고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군으로 나누어 비교하였는데, 24시간 소변 칼슘 배설량이 4 mg/kg/일 이상인 30명을 고칼슘뇨군으로 하였고, 24시간 소변의 칼슘 배설량이 3-4 mg/kg/일 인 8명은 연구 대상에서 제외하고 24시간 소변 칼슘 배설량이 3 mg/kg/일 미만인 41명을 비고칼슘뇨군으로 하였다.

이진희 외 5인 : 고칼슘뇨증 환자의 소변화학검사와 신기능 지표

두 군간에 차이점이 있는지 혈액화학검사에서 Na, K, Cl, Ca, P, BUN, 크레아티닌, 알부민, alkaline phosphatase, creatinine phosphokinase, 24 시간 소변화학 검사에서 소변량, Na, K, Cl, Ca, P, 요소, 크레아티닌, 단백질, 삼투질농도 (osmality), 그리고 이로부터 구한 각 용질의 24 시간 배설량, 청소율(clearance), 분획배설(fractional excretion)을 비교 검토하였다. 또한 24시간 소변을 받는 중간에 채취한 한번의 무작위 소변으로 칼슘과 크레아티닌 농도를 측정하여 칼슘/크레아티닌 비(Ca/Cr)를 비교하였다.

통계 분석은 unpaired t-test 및 상관분석으로 하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

환자들의 의무기록지에 적혀있는 진단명은 고칼슘뇨군은 모두 특발성 고칼슘뇨증(idiopathic hypercalciuria)이었고, 비고칼슘뇨군은 출혈성 방광염 13명(의증 포함), 나머지는 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 무증상 혈뇨였다. 신장 초음파 검사상

요로결석을 보인 경우는 고칼슘뇨군에서만 30명 중 2명(6.7%)으로 일반적으로 알려진 10-20% 보다 적었다. 고칼슘뇨군중 육안적 혈뇨가 24명, 현미경학적 혈뇨가 6명으로 육안적 혈뇨가 현저히 많았고, 비고칼슘뇨군에서는 육안적 혈뇨가 17명, 현미경적 혈뇨가 24명으로 현미경적 혈뇨가 많았다. 고칼슘뇨군 30명 중 남아가 23명, 여아가 7명, 비고칼슘뇨군 41명 중 남아가 25명, 여아가 16명으로 두 군 모두 남아가 많았다. 고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군의 평균연령은 각각 6.6±2.5세, 7.0±3.4세로 두 군 간에 유의한 차이는 없었고, 신장은 각각 119±13 cm, 121±22 cm, 체중은 각각 23.9±6.7 kg, 27.9±12.2 kg, 체표면적은 각각 0.88±0.16 m², 0.96±0.29 m², 신체용적지수(Body Mass Index)는 각각 16.6±2.1, 18.1±4.0으로 신장, 체중, 체표면적, 신체용적지수 모두 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 칼슘/크레아티닌 비

고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군의 임의채취뇨로 구한 Ca/Cr 비는 각각 0.34±0.15, 0.15±0.13이었고, 24시간 소변으로 구한 Ca/Cr 비는 각각 0.45±0.19, 0.12±0.10이었다(Table 2). 고칼슘뇨군 30

Table 1. Clinical Characteristics in Study Patients

	Hypercalciuria(n=30)	Non-hypercalciuria(n=41)	P-value
Sex(Male : Female)	23:7	25:16	-
Hematuria(Gross : Micro)	24:6	17:24	-
Age(years)	6.6±2.5	7.0±3.4	0.337
Body Weight(kg)	23.9±6.7	27.9±12.2	0.108
Height(cm)	119±13	121±22	0.613
Body surface area(m ²)	0.88±0.16	0.96±0.29	0.113
Body Mass Index(kg/m ²)	16.6±2.1	18.1±4.0	0.075

Values are expressed as Mean±Standard deviation

Table 2. Comparison of Spot and 24 hr Urine Calcium/Creatinine Ratio between Hypercalciuria and Non-hypercalciuria group

	Hypercalciuria(n=30)	Non-hypercalciuria(n=41)	P-value
Spot urine	0.34±0.15	0.15±0.13	<0.001
24 hr urine	0.45±0.19	0.12±0.10	<0.001

명중 2명을 제외한 28명의 임의채취뇨 Ca/Cr 비가 0.2이상이었으며, 비교칼슘뇨군 41명 중 36명의 임의채취뇨 Ca/Cr 비가 0.2 이하였다. 임의채취뇨 Ca/Cr 비와 24시간뇨의 Ca/Cr 비는 유의한 상관관계($r=0.452$, $P=0.015$)를 보였으며(Fig. 1A), 또한 임의채취뇨의 Ca/Cr 비와 24시간뇨의 칼슘 배설량도 유의한 상관관계($r=0.408$, $P=0.039$)를 보였다(Fig. 1B).

3. 혈액화학검사

혈액화학검사에서 고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군의 혈중 칼슘은 9.8 ± 0.5 mg/dL, 9.5 ± 0.5 mg/dL로 큰 차이가 없는 듯이 보이나 통계학적으로는 고칼슘뇨군이 유의하게 높았다($P=0.033$). 그 외

Na, K, Cl, P, 등의 전해질과 BUN, 크레아티닌, 알부민, 그리고 alkaline phosphatase, creatinine phosphokinase는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

4. 24시간 소변화학검사

고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군의 소변량은 각각 50 ± 23 mL/kg, 54 ± 25 mL/kg로 차이가 없었으나 소변의 삼투질농도(osmolality)는 각각 393 ± 103 mOsm/kgH₂O, 304 ± 96 mOsm/kgH₂O로 고칼슘뇨군이 더 농축된 소변을 보였다($P=0.003$). 24시간 소변에서 각 소변 용질의 농도는 Na, K, Cl, P에서는 두 군간에 차이가 없었으나, 칼슘은 각각 14.7 ± 7.7 mg/dL, 3.3 ± 2.2 mg/dL로 고칼슘

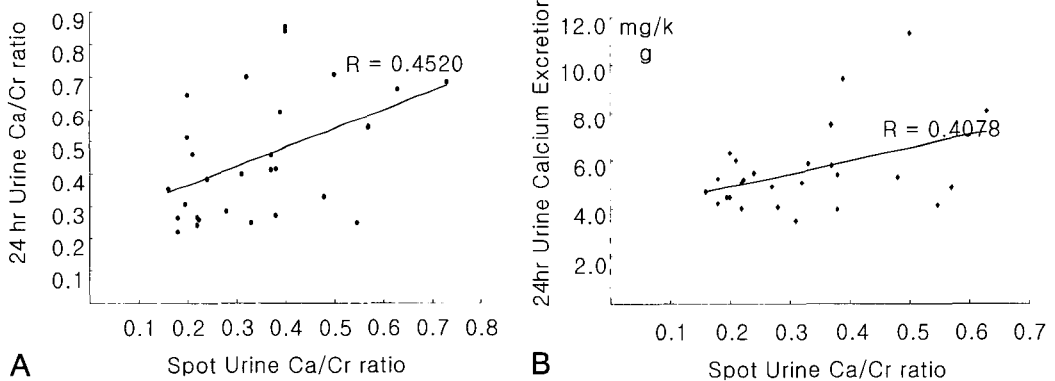


Fig. 1. Correlation between spot urine Ca/Cr ratio and other variables. Spot urine Ca/Cr ratio had a positive correlation between 24 hr urine Ca/Cr ratio (A) or 24 hr urinary calcium excretion (B).

Table 3. Comparison of Blood Chemistry Data between Hypercalciuria and Non-hypercalciuria group

	Hypercalciuria(n=30)	Non-hypercalciuria(n=41)	P-value
Na(mEq/L)	140.5 ± 2.2	140.6 ± 2.6	0.944
K(mEq/L)	4.0 ± 0.3	4.0 ± 0.3	0.847
Cl(mEq/L)	106.8 ± 3.3	107.0 ± 3.8	0.887
Ca(mg/dL)	9.8 ± 0.5	9.5 ± 0.5	0.033
P(mg/dL)	4.6 ± 0.5	4.5 ± 0.7	0.354
BUN(mg/dL)	10.9 ± 2.4	10.4 ± 3.2	0.483
Cr(mg/dL)	0.52 ± 0.12	0.56 ± 0.12	0.224
Albumin(g/dL)	4.5 ± 0.3	4.4 ± 0.4	0.796
ALP(IU/L)	588 ± 157	533 ± 197	0.274
CPK(IU/L)	141 ± 62	141 ± 51	0.997

Abbreviations : ALP, alkaline phosphatase; CPK, creatinine phosphokinase

Table 4. Comparison of 24 hr Urine Chemistry Data between Hypercalciuria and Non-hypercalciuria group

	Hypercalciuria(n=30)	Non-hypercalciuria(n=41)	P-value
Urine volume(mL/kg)	50±23	54±25	0.552
Osmolality(mOsm/kgH ₂ O)	393±103	304±96	0.003
Na(mEq/L)	89.1±29.6	80.0±27.2	0.226
K(mEq/L)	17.6±8.2	15.5±8.0	0.360
Cl(mEq/L)	92.5±28.7	87.0±33.4	0.565
Ca(mg/dL)	14.7±7.7	3.3±2.2	<0.001
P(mg/dL)	23.5±12.6	21.0±10.0	0.517
Urea(mg/dL)	797±316	569±329	0.015
Cr(mg/dL)	35.0±18.6	30.3±17.3	0.272

Table 5. Comparison of 24 hr Urinary Solute Excretion per Body Weight between Hypercalciuria and Non-hypercalciuria group

	Hypercalciuria(n=30)	Non-hypercalciuria(n=41)	P-value
Na(mEq/kg)	4.2±2.3	3.9±1.8	0.622
K(mEq/kg)	0.8±0.4	0.7±0.4	0.776
Cl(mEq/kg)	4.3±2.2	4.3±1.6	0.962
Ca(mg/kg)	6.1±2.9	1.5±0.9	<0.001
P(mg/kg)	10.7±5.6	9.7±5.2	0.545
Urea(mg/kg)	341±102	233±123	0.002
Cr(mg/kg)	14.3±5.1	13.3±4.8	0.422
Total Solute(mmol/kg)	18.8±6.4	14.8±6.2	0.026

뇨균이 유의하게 높았다($P<0.001$). 단백질 대사의 최종 대사물인 요소(urea)는 797 ± 316 mg/dL, 569 ± 329 mg/dL로 고칼슘뇨균이 유의하게 높았으나($P=0.015$), 크레아티닌은 35.0 ± 18.6 mg/dL, 30.3 ± 17.3 mg/dL으로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

5. 24시간 소변 용질의 배설량

고칼슘뇨균과 비고칼슘뇨균의 24시간 칼슘배설량은 각각 6.1 ± 2.9 mg/kg, 1.5 ± 0.9 mg/kg로 고칼슘뇨균이 유의하게 많았다($P<0.001$). Na, K, Cl, P 등 다른 전해질의 배설량은 유의한 차이가 없었다. 요소 배설량은 각각 341 ± 102 mg/kg, 233 ± 123 mg/kg로 고칼슘뇨균이 유의하게 많았으나($P=0.002$), 근육량과 관계가 있는 크레아티닌의 배설량은 두 군간에 차이가 없었다. 총소변용질의 배설량은 각각 18.8 ± 6.4 mmol/kg, 14.8 ± 6.2

mmol/kg로 고칼슘뇨균에서 유의하게 많았다($P=0.026$)(Table 5).

6. 소변 용질의 청소율

사구체 여과율(glomerular filtration rate)을 의미하는 크레아티닌 청소율 CCr(mL/min/1.73m²)은 고칼슘뇨균과 비고칼슘뇨균에서 각각 93.7 ± 31.1 , 79.53 ± 32.0 으로 고칼슘뇨균이 통계학적으로 유의하게 높았다($P=0.048$). 칼슘청소율(CCa)은 각각 2.08 ± 1.03 mL/min/1.73m², 0.54 ± 0.32 mL/min/1.73m²로 고칼슘뇨균이 유의하게 높았다($P<0.001$). 요소청소율(Curea)도 각각 50.4 ± 18.2 mL/min/1.73m², 37.57 ± 21.58 mL/min/1.73m²로 고칼슘뇨균이 유의하게 높았다($P=0.028$). 나트륨 청소율(CNa), 칼륨 청소율(CK), 염소 청소율(CCl), 인 청소율(CP)은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 6).

Table 6. Comparison of Renal Clearance of Urinary Solutes between Hypercalciuria and Non-hypercalciuria group.

	Hypercalciuria(n=30)	Non-hypercalciuria(n=41)	P-value
CCr(mL/min/1.73m ²)	93.7±31.1	79.5±32.0	0.048
CNa(mL/min/1.73m ²)	0.99±0.55	0.95±0.43	0.762
CK(mL/min/1.73m ²)	6.23±3.27	5.82±2.49	0.615
CCl(mL/min/1.73m ²)	1.33±0.70	1.35±0.58	0.875
CCa(mL/min/1.73m ²)	2.08±1.03	0.54±0.32	<0.001
CP(mL/min/1.73m ²)	8.03±4.86	7.66±4.74	0.712
Curea(mL/min/1.73m ²)	50.4±18.2	37.6±21.6	0.028

Abbreviation : C, clearance

Table 7. Comparison of Fractional Excretion of Urinary Solutes between Hypercalciuria and Non-hypercalciuria group

	Hypercalciuria(n=30)	Non-hypercalciuria(n=41)	P-value
FENa(%)	1.0±0.4	1.3±0.6	0.029
FEK(%)	6.6±3.6	7.4±3.5	0.458
FECI (%)	1.3±0.5	1.8±0.5	<0.001
FECa(%)	2.2±0.7	0.7±0.5	<0.001
FEP(%)	10.2±6.8	12.7±5.6	0.232
FEurea(%)	53.5±13.0	42.9±18.7	0.035

Abbreviation : FE, fractional excretion

7. 소변 용질의 분획 배설

고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군의 FENa는 각각 1.0±0.4%, 1.3±0.6%로 고칼슘뇨군이 유의하게 낮았다($P=0.029$). FECI도 각각 1.3±0.5%, 1.8±0.5%로 고칼슘뇨군이 유의하게 낮았다($P<0.001$). FEK, FEP는 두 군간의 유의한 차이가 없었으며, FECa는 2.2±0.7%, 0.7±0.5%로 고칼슘뇨군이 유의하게 높았다($P<0.001$). FEurea도 각각 53.5±13.0%, 42.9±18.7%로 고칼슘뇨군이 유의하게 높았다($P=0.035$)(Table 7).

8. 육안적 혈뇨와 현미경적 혈뇨 비교

고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군을 각각 육안적 혈뇨와 현미경적 혈뇨 환아로 나누어 혈액화학검사, 24시간 소변화학검사와 그로부터 계산한 각 용질의 배설량, 청소율, 분획배설 등을 비교했으나 통계적으로 모두 유의한 차이가 없었다.

고 찰

고칼슘뇨증은 반복되는 육안적 혈뇨를 일으키는 질환 중 하나로, 임의채취뇨의 칼슘/크레아티닌 비가 0.2보다 높으면 고칼슘뇨증을 의심할 수 있으며 24시간 소변에서 칼슘 배설량이 영아와 아동에서 4 mg/kg보다 높으면 고칼슘뇨증이라 정의한다[1, 2]. 고칼슘뇨증은 부갑상선기능항진증이나 비타민 D 중독증, 거동제한(immobilization), 사르코이드증(sarcoidosis) 등의 고칼슘혈증을 일으킬 수 있는 질환에서 발생할 수 있으며, 또한 쿠싱 증후군이나 부신피질호르몬 치료, Fanconi 증후군, 원위형 신세뇨관산증, Bartter 증후군, Williams 증후군, Dent 증후군과 연관되어 나타날 수 있으나 이러한 원인이 없이 칼슘 배설량이 증가되어 있는 경우 특발성 고칼슘뇨증(idiopathic hypercalciuria)이라고 하며 고칼슘뇨증의 원인 중 가장

빈도가 높다[10-12]. 특발성 고칼슘뇨증을 임상적으로 공복시와 칼슘부하 후의 칼슘/크레아티닌 비를 구하여 장관 흡수형과 신장 누출형으로 구별하고 있지만, 시간이 경과되면서 다른 유형으로 변화되는 경우를 흔히 경험할 수 있어[13, 14], 이러한 구분이 큰 의의가 있는지는 의문이다. 그러나 임의 채취뇨의 칼슘/크레아티닌 비는 본 연구에서도 상당히 유효한 것으로 생각되며 외래 차원에서 혈뇨환자를 진료함에 있어서 선별 검사로 반드시 시행되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 가장 특징적인 결과는 고칼슘뇨증을 보이는 환아들에서 소변의 요소(urea) 배설의 증가로 인해 총 소변 용질의 배설량이 증가되어 있다는 것과 사구체여과율은 증가되었으나 나트륨의 분획배설(fractional excretion of sodium, FENa)은 감소되었다는 것이다.

요소는 단백질 대사의 최종산물로서 인체 내에서 다시 분해되어 질소의 공급원으로 재활용될 수 없으므로 단백질 대사로 생겨난 요소는 100% 신장을 통하여 배설되며 소변 용질 중 가장 많은 부분(30-40%)을 차지한다. 포유류 신장의 속수질(inner medulla)에서 요소는 수동적 반류증폭기전에 관여하여 소변의 농축에 중요한 역할을 하는데 [15, 16] 고칼슘뇨군에서 총 소변 용질의 배설량이 유의하게 증가하였음에도 소변이 잘 농축되어 소변량에서는 유의한 증가가 없었다. 이는 총 소변 용질의 증가가 주로 요소에 의한 것이고 요소가 소변 농축에 중요한 역할을 하는 것을 시사한다.

고칼슘뇨군의 요소 배설량이 비고칼슘뇨군에 비하여 유의하게 많은 이유로서, 혈중요소질소(BUN) 농도는 차이가 없었으므로 생산된 요소는 모두 배설되었으며 따라서 근육의 이화(catabolism)를 일으키는 기아 상태나 부신 피질 호르몬 치료 등의 특별한 원인이 없다면 단백질 섭취가 많았다고 생각할 수 있다. 즉, 고칼슘뇨군은 비고칼슘뇨군 보다 고단백식을 하고 있었을 가능성을 시사한다. 본 연구의 결과와 같은 맥락에서 고단백 식이가 소변 칼슘 배설을 증가시킨다는 여러

보고가 있다[17-22]. 이 기전에 대해서 아직 정확히 밝혀지지는 않았으나, 고단백 식이로 황산이온(sulfate) 등의 음이온 배설이 증가하여 세뇨관 강 안에서 칼슘 재흡수에 필요한 전기 경사도를 낮추거나 또는 칼슘 이온과 복합체를 이루어 칼슘의 재흡수를 감소시킨다는 등 여러 가설이 있다[23].

한편 고단백식은 사구체여과율을 증가시키는 것이 알려져 있다[24-27]. 따라서 고단백 식이가 칼슘 배설을 증가시키는 기전으로서 사구체여과율 증가에 의한 나트륨 및 칼슘 여과량의 증가를 생각해 볼 수 있다. 서론에서 언급하였듯이 나트륨과 칼슘의 여과 및 재흡수 과정은 매우 비슷하여[5-7] 같은 양의 나트륨과 칼슘을 섭취했다고 하더라도 사구체여과율이 증가한 고칼슘뇨군에서 원위곱슬세뇨관(distal convoluted tubule)에 도달하는 나트륨과 칼슘의 양이 증가되었을 것을 생각할 수 있다. 원위곱슬세뇨관은 그 곳에 도달하는 나트륨의 증가와 알도스테론 활성화 두 가지 기전에 의해 세포의 비후와 꼭대기쪽막의 Na-Cl cotransporter의 양이 증가한다[28-30]. 한편 thiazide 계열의 이뇨제로 원위곱슬세뇨관 꼭대기쪽막의 Na-Cl cotransporter를 차단하면 기저외측막의 Na-Ca exchanger가 활성화되어 칼슘 재흡수가 증가한다. 이런 이유로 thiazide 계열의 이뇨제는 고칼슘뇨증의 치료에 이용되며, 선천적으로 Na-Cl cotransporter에 기능상실 돌연변이(loss of function mutation)가 있는 Gitelman 증후군 환자들은 저칼슘뇨증을 보이기도 한다[31]. 따라서 원위곱슬세뇨관에 도달하는 나트륨과 칼슘의 증가는 원위곱슬세뇨관 세포를 활성화시켜 나트륨의 재흡수는 증가시키지만 칼슘의 재흡수와는 큰 관련이 없으며 오히려 재흡수를 감소시켰을 가능성도 있다.

나트륨의 배설량은 매우 미세하게 조절되며 최종 배설량을 결정하는 곳은 집합관으로서[32, 33] 고칼슘뇨증 환아들에서 원위곱슬세뇨관에서 나트륨의 재흡수가 증가한다고 하여도 결국 집합관에 도달하는 나트륨의 양도 증가하였을 것이다. 집합관에 도달하는 나트륨의 양이 증가한 이유가 나트

륨의 과잉섭취에 의한 것이 아니고 사구체여과율 증가에 의한 것이라면 결국 집합관에서 모두 재흡수되므로 본 연구에서 고칼슘뇨군의 나트륨 분획 배설(FENa)이 감소한 것을 설명할 수 있을 것이다. 반면에 칼슘은 사구체여과율의 증가로 인해 원위곱슬세뇨관이나 집합관에 도달하는 양이 증가할 경우 마지막 칼슘 재흡수 조절 기전이 나트륨의 그것과 같이 정교하지 못하여 결국 칼슘의 허비가 일어나서 음성 칼슘 평형을 일으키는 것으로 생각된다. 이상 고단백 식이가 고칼슘뇨증을 일으키는 기전에 대하여 최근 분자 생물학적 연구를 참고로 고찰해 보았으나 정확한 기전을 알기 위해서는 고단백식에 의한 고칼슘뇨증의 동물 모델을 만들어 각 전해질 운반체들의 변화를 관찰하여 확인할 필요가 있다.

고염식도 나트륨 배설의 증가와 함께 칼슘 배설의 증가를 동반하는 것이 잘 알려져 있으나[5-7], 본 연구에서 고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군 간에 나트륨 배설량의 차이가 없었으므로 본 연구의 고칼슘뇨군이 비고칼슘뇨군에 비하여 고염식을 하고 있었다고 볼 수는 없다.

결론적으로 여러 연구에서 단백질 섭취가 증가 되면 칼슘 배설이 증가된다고 보고된 바와 같이, 본 병원에서 10년 동안 육안 또는 현미경적 혈뇨를 주소로 혈액화학검사 및 24시간 소변화학검사를 시행한 환자들을 고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군으로 나누어 비교해본 결과 고칼슘뇨군의 요소 배설 및 크레아티닌 청소율이 유의하게 증가되어 있어 우리나라 소아에 있어서 특발성 고칼슘뇨증이 단백질 섭취량과 관련이 있을 가능성을 시사한다. 이에 대한 좀 더 확실한 근거를 얻기 위해 전향적인 연구가 필요하며 임상적으로도 고칼슘뇨군의 진단 시 평소의 식이상태에 대한 정확한 평가 및 분석과 이에 따른 식습관 조절 후 결과의 추적 또한 중요할 것으로 여겨진다.

한 글 요약

목적 : 육안적 또는 현미경적 혈뇨를 주소로 24시간 소변화학검사를 시행한 환아들의 의무 기록을 후향적으로 조사하여 고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군으로 나누어 두 군의 혈액 및 소변화학검사와 그로부터 계산된 각 용질의 배설량, 청소율, 분획 배설 등에 있어서 두 군간에 차이점이 있는지 비교하였다.

방법 : 1997년 2월부터 2007년 2월까지 10년간 가톨릭의대 의정부성모병원 소아과에서 육안 또는 현미경적 혈뇨를 주소로 24시간 소변검사를 시행한 환아 중, 단백질 배설량이 4 mg/m²/시간 이상으로 단백뇨가 동반된 경우는 제외하고, 소변 칼슘 배설량이 4 mg/kg/일 이상으로 특발성 고칼슘뇨증으로 진단 받은 30명과 소변 칼슘배설량이 3 mg/kg/일 미만인 비고칼슘뇨군 환아 41명을 대상으로 하여 혈액화학검사, 기본 소변검사, 24시간 소변화학검사로부터 각종 소변 용질의 배설량, 청소율, 분획배설 등을 구하여 두 군간에 차이점이 있는지를 비교 분석하였다.

결과 : 고칼슘뇨군(30명)과 비고칼슘뇨군(41명)에서 육안적 혈뇨는 각각 24명(80%), 17명(42%)으로 고칼슘뇨군에서 육안적 혈뇨의 비가 높았다. 임의채취뇨의 Ca/Cr 비는 각각 0.34±0.15, 0.15±0.13이었으며 고칼슘뇨군 30명 중 28명의 임의채취뇨 Ca/Cr 비는 0.2 이상이었고, 비고칼슘뇨군 41명 중 36명의 임의채취뇨 Ca/Cr 비가 0.2 미만이었다. 혈액화학검사에서 고칼슘뇨군과 비고칼슘뇨군의 혈청 칼슘은 각각 9.8±0.5 mg/dL, 9.5±0.5 mg/dL로 고칼슘뇨군이 통계학적으로 유의하게 높았다(P=0.033). 24시간 소변의 칼슘농도는 각각 14.7±7.7 mg/dL, 3.3±2.2 mg/dL로 고칼슘뇨군이 유의하게 높았고(P<0.001), 칼슘배설량도 각각 6.1±2.9 mg/kg/일, 1.5±0.9 mg/kg/일로 고칼슘뇨군에서 유의하게 높았다(P<0.001). 크레아티닌 청소율로 구한 사구체여과율은 각각 93.7±

31 mL/min, 79.5 ± 32.0 mL/min로 고칼슘뇨군이 유의하게 높았다($P=0.048$). 24시간 소변의 요소농도는 각각 797 ± 316 mg/dL, 569 ± 329 mg/dL로 고칼슘뇨군에서 유의하게 높았고($P=0.015$), 요소배설량도 각각 341 ± 102 mg/kg/일, 233 ± 123 mg/kg/일로 고칼슘뇨군에서 유의하게 높았다($P=0.002$). 나트륨 배설량은 두 군간에 차이가 없었으나 나트륨 분획배설(FENa)은 각각 $1.0 \pm 0.4\%$, $1.3 \pm 0.6\%$ 로 고칼슘뇨군에서 유의하게 낮았다($P=0.029$). 소변배설량은 두 군간에 차이가 없었으나 소변의 삼투질농도는 각각 393 ± 103 mOsm/kg H₂O, 304 ± 96 mOsm/kgH₂O로 고칼슘뇨군에서 더 농축된 소변을 보았다($P=0.003$).

결론 : 고칼슘뇨군의 소변화학검사의 가장 특징적인 소견은 요소 배설과 사구체여과율의 증가로서 이는 고칼슘뇨군이 비고칼슘뇨군에 비하여 고단백식이물 하고 있을 가능성을 시사한다. 나트륨과 칼슘은 사구체 여과가 증가함에 따라 원위세뇨관 및 집합관에 도달하는 양도 증가하고 그곳에서 나트륨의 재흡수 기전이 매우 정교하게 이루어지는데 비하여 칼슘의 그 것은 그렇지 못하여 고칼슘뇨증을 일으켰을 가능성이 있다. 향후 고칼슘뇨 환자를 진료함에 있어서 단백질 섭취 등 식습관의 문진과 함께 식이요법도 고려해 보아야 할 것으로 생각된다.

참고 문헌

- 1) Polito C, LaManna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000;15:211-4.
- 2) So NP, Osorio AB, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:133-9.
- 3) Roy S III, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 1981;99:712-5.
- 4) Langman CB, Moore ES. Hypercalciuria in clinical pediatrics. A review. *Clin Pediatr* 1984;23:135-7.
- 5) Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997;100:675-81.
- 6) Breslau NA, McGiore JL, Zerwekh JE, Pak CY. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1982;55:369-73.
- 7) Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kid Int* 1982;22:292-6.
- 8) Greger R. Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. *Physiol Rev* 1985;65:760-97.
- 9) Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, Lee JW, Brown D, Poch E, et al. Localization of the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1, in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 50:174-83.
- 10) Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974;49:97-101.
- 11) Koo KY, Lee JH, Ko CW, Koo JH. Idiopathic hypercalciuria in children with hematuria. *Korean J Nephrol* 1992;11:248-52.
- 12) Lee YS, Shin WH, Ko CW, Koo JH. Long-term follow-up of children with idiopathic hypercalciuria. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1998;2:34-40.
- 13) Garcia CD, Miller LA, Stapleton FB. Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. *Am J Dis Child* 1991; 145:1204-7.
- 14) Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996;97:216-9.
- 15) Kokko JP, Rector FC Jr. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kid Int* 1972;2:214-23.
- 16) Stephenson JL. Concentration of urine in a

- central core model of the renal counterflow system. *Kid Int* 1972;2:85-94.
- 17) Allen LH, Oddoye EA, Margen S. Protein-induced hypercalciuria: a longer term study. *Am J Clin Nutr* 1979;32:741-9.
 - 18) Schuette SA, Zemel MB, Linkswiler HM. Studies on the mechanism of protein-induced hypercalciuria in older men and women. *J Nutr* 1980;110:305-15.
 - 19) Hegsted M, Schuette SA, Zemel MB, Linkswiler HM. Urinary calcium and calcium balance in young men as affected by level of protein and phosphorus intake. *J Nutr* 1981; 111:553-62.
 - 20) Hegsted M, Linkswiler HM. Long-term effects of level of protein intake on calcium metabolism in young adult women. *J Nutr* 1981;111:244-51.
 - 21) Kim Y, Linkswiler HM. Effect of level of protein intake on calcium metabolism and on parathyroid and renal function in the adult human male. *J Nutr* 1979;109:1399-404.
 - 22) Hostetter TH. Human renal response to a meat meal. *Am J Physiol* 1986;250:F613-8.
 - 23) Zemel MB, Schuette SA, Hegsted M, Linkswiler HM. Role of the sulfur-containing amino acids in protein-induced hypercalciuria in men. *J Ntr* 1981;111:545-52.
 - 24) Nakano M, Alon U, Jennings SS, Chan JC. Protein intake and renal function in children. *Am J Dis Child* 1989;143:160-3.
 - 25) Jones R, Dalton N, Turner C, Start K, Haycock G, Chantler C. Oral essential aminoacid and ketoacid supplements in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1983; 24:95-103.
 - 26) Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans, effects of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983;75:943-50.
 - 27) Rosman JB, Ter Wee PM, Meijer S, Piers-Becht TP, Sluiter WJ, Donker AJ. Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984;2:1291-6.
 - 28) Kaissling B, Stanton BA. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure. *Am J Physiol* 1988;255:F1256-68.
 - 29) Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol* 1985;248:F374-81.
 - 30) Abdallah JG, Schrier RW, Edelstein C, Jennings SD, Wyse B, Ellison DH. Loop diuretic infusion increases thiazide-sensitive Na⁺/Cl⁻-cotransporter abundance: Role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1335-41.
 - 31) Lemmink HH, van den Heuvel LP, van Dijk HA, Merckx GF, Smilde TJ, Taschner PE, et al. Linkage of Gitelman syndrome to the human thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter gene with identification of mutations in three Dutch families. *Pediatr Nephrol* 1996;10:403-7.
 - 32) Hager H, Kwon TH, Vinnikova AK, Masilamani S, Brooks HL, Frøkiær J, et al. Immunocytochemical and immunoelectron microscopic localization of α -, β -, and γ -ENaC in rat kidney. *Am J Physiol* 2001;280:F1093-106.
 - 33) Nielsen J, Kwon TH, Frøkiær J, Knepper MA, Nielsen S. Maintained ENaC trafficking in aldosterone-infused rats during mineralocorticoid and glucocorticoid receptor blockade. *Am J Physiol* 2007;292:F382-94.