

# 상대적 저용량 furosemide 복용력이 있는 성인에서 발생한 신수질 석회화 1예

아주대학교 의과대학 신장내과학교실

송영수 · 신규태 · 정희선 · 김현아 · 박지은 · 정혁준 · 김흥수

## =Abstract=

### A case of medullary nephrocalcinosis developed in relatively low dose furosemide abuser in adult

Young-Soo Song, M.D., Gyu-Tae Shin, M.D., Heesun Jung, M.D.,  
Hyounah Kim, M.D., Ji-Eun Park, M.D.,  
Hyuckjoon Chung, M.D. and Heungsoo Kim, M.D.

*Department of Nephrology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

The long-term use of high dose furosemide is associated with medullary nephrocalcinosis in adults. The recent reports reveals that the development of medullary nephrocalcinosis is more associated with the daily dose of furosemide than the duration of medication. However, dose of furosemide that initiate medullary nephrocalcinosis is not known. We report a case of medullary nephrocalcinosis developed in adult patient taken relatively low dose furosemide.

A 28 year-old woman showed hypokalemia, metabolic alkalosis, and medullary nephrocalcinosis on ultrasonographic evaluation. We discovered that she had taken the furosemide since 44 months ago. The average dose of furosemide taken by the patient was 0.26~1.15 mg/kg/day, and this dose was much smaller than recently reported dose of furosemide associated with medullary nephrocalcinosis in adults. Thus one should be alert for the development of medullary nephrocalcinosis in therapeutic dose of long-term furosemide use and educate the possible abuser for the development of medullary nephrocalcinosis.(Korean J Med 69:S919-S923, 2005)

**Key Words** : Medullary nephrocalcinosis, Furosemide

## 서 론

Furosemide가 신수질 석회화와 연관이 있다는 보고는 1982년 Hufnagle 등에 의해 처음으로 보고된 이래<sup>1)</sup>, 여러 연구에서 저체중 미숙아와 만기 신생아에서 치료와 관련된 furosemide의 사용이 신수질 석회화 발생의

위험을 높인다고 보고하였다<sup>2-6)</sup>. Furosemide는 성인 환자에서 심부전이나 신부전, 간질환 환자에서의 부종 조절을 목적으로 사용되고 있으나 의학적 목적 외에 미용이나 체중조절을 목적으로 오용될 수 있다. 국내외에서 furosemide 사용과 관련된 신수질 석회화는 여러보고가 있으며<sup>7-10)</sup>, 특히 최근 연구에서는 furosemide와

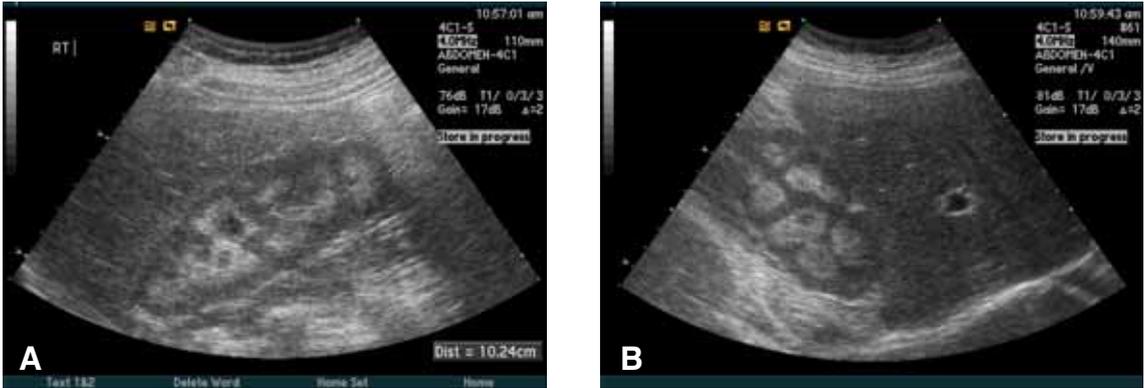
• 접수 : 2004년 12월 30일

• 통과 : 2005년 3월 14일

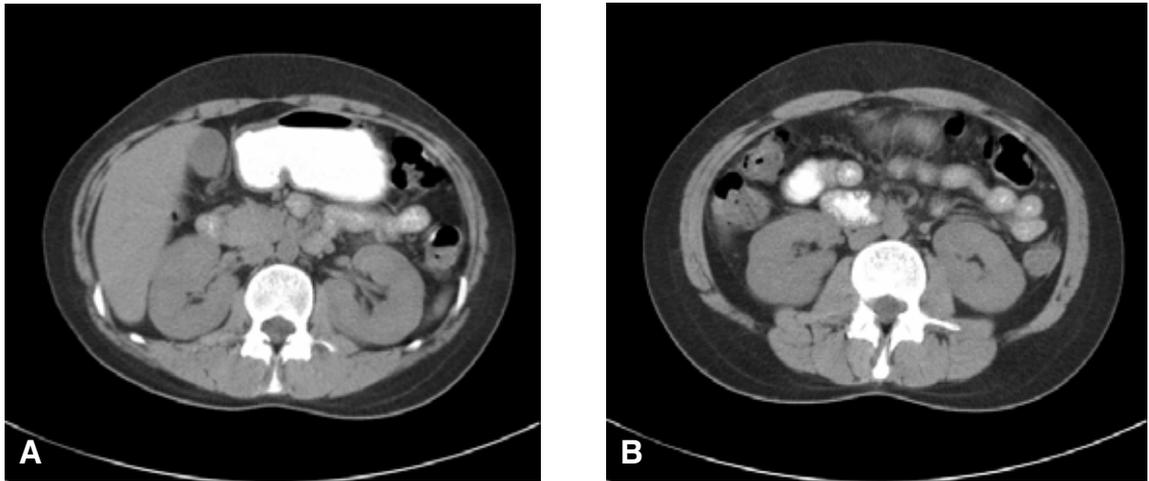
• 교신저자 : 김흥수, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5, 아주대학교 신장내과(443-721)

E-mail : nephrohs@ajou.ac.kr

\*본 논문의 요지는 2004년 대한내과학회 제 55차 추계 학술대회에서 포스터로 발표되었음.



**Figure 1.** Ultrasonographic findings (A: right kidney, B: left kidney). Both kidney show the finding increased medullary echogenicity.



**Figure 2.** Computer tomographic findings (A: hilar level of both kidney, B: low pole level of both kidney). Each level of computed tomographic images does not show any remarkable findings.

관련된 신수질 석회화의 발생이 복용기간보다는 일일 용량과 관련이 있다고 보고되었다<sup>9, 10)</sup>. 그러나 임상에서 사용하는 일반용량의 furosemide 복용시 발생한 신수질 석회화는 알려져 있지 않다. 이에 저자는 상대적 저용량의 furosemide 복용력이 있는 환자에서 발생한 신수질 석회화를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

### 증 례

**환 자 :** 강○아, 여자 28세

**주 소 :** 소변검사상 우연히 발견된 단백뇨

**현병력 :** 평소에 건강히 지내던 환자는 내원 1개월 전부터 목이 쉬어 본원 이비인후과에 내원, 성대결절을

진단받고 수술을 위해 검사 중 소변검사상에서 우연히 발견된 정도의 단백뇨를 주소로 신장내과로 협진되게 되었다.

**과거력 :** 특이사항 없음.

**가족력 :** 특이사항 없음.

**직업력 :** 교사

**이학적 소견 :** 내원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.8℃였다. 의식은 명료하였고, 병색을 보이지 않았으며 피부, 공막 및 결막에 이상소견을 보이지 않았고, 안검부종이나 안면 부종은 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 특이소견 없었으며 복부의 압통이나 반발통은 관찰되지 않았다. 늑골척추각의

압통 없었으며 하지의 부종 소견보이지 않았다.

**검사실 소견 :** 내원시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구  $7,010/\text{mm}^3$ , 중성구 62.5%, 림프구 29.6%, 단핵구 4.0%, 호산구 1.5%, 혈색소 13.8 g/dL, 헤마토크릿 40.1%, 혈소판  $380,000/\text{mm}^3$ 이었으며 생화학적 검사에서 Na 140 mEq/L, K 2.9 mEq/L, Cl 98 mEq/L, total  $\text{CO}_2$  28 mM/L였으며 혈중 요소질소 8.4 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 요산 5.0 mg/dL였다. 통상 뇨검사서 비중은 1.016, pH 6.0, 요단백 2+, 요잠혈 음성, 요당 음성 소견을 보였다. 항핵 항체 음성, C3 100 (90-180) mg/dL, C4 28 (9-37) mg/dL, 면역 글로블린 A 161 (93-365) mg/dL, HBs Ag 음성, IgG anti-HBs 양성, anti-HCV 음성 소견을 보였으며 단회뇨 검사에서 단백 8.0 mg/dL, 크레아티닌 52.7 mg/dL 소견을 보였다. 24시간 소변검사서 크레아티닌 655 mg, 요단백은 측정치 이하로 검출되었으며, Na 229 mEq, K 42 mEq, calcium 212 mg, magnesium 7 mEq, uric acid 131 mg의 결과를 보여 전반적으로 전해질 배설이 증가된 양상을 보였고, 크레아티닌 제거율은  $89.1 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 였다. 혈중 레닌과 알도스테론치는 각각 12.19 (0.2-3.9) ng/mL와 118.8 (40-310) pg/mL이었다.

**방사선 소견 :** Acuson Sequoia 512 ultrasound system (Acuson, Mountain view, USA)의 4 MHz 볼록 탐촉자를 사용하여 시행한 초음파 검사에서 양측 신장 수질 부위에 두드러지게 증가된 에코 소견을 보이는 신수질 석회화 소견이 있었으며 오른쪽 신장의 상극 부위에 약 1 cm 크기의 단순 낭종이 동반 관찰되었다(그림 1). GE High Speed Advantage (GE Medical System, Milwaukee, USA) 기기를 이용하여 시행한 전산화 단층 촬영에서는 특이소견을 보이지 않았다(그림 2).

**경 과 :** 환자는 신장 초음파상 신수질 석회화와 함께 저칼륨혈증과 대사성 알칼리혈증 등 바터씨 증후군과 유사한 소견을 보였으나, 문진상 경구 furosemide 복용력을 확인하였다. 환자는 안면 부종을 이유로 개인 내과 의원에서 1차례 경구 furosemide를 복용한 이후 약국을 통하여 2~3일에 1번씩 1회 용량 40~120 mg을 44개월간 비교적 규칙적으로 자가 복용하여 0.26~1.15 mg/kg/일의 복용력을 보였다.

Furosemide를 끊도록 한 후 시행한 추적 생화학적 검사에서 Na 140 mEq/L, K 3.3 mEq/L, Cl 105 mEq/L, total  $\text{CO}_2$  24 mM/L 소견을 보였으며 혈중 요소질소 8.2

mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 요산치 3.7 mg/dL 소견을 보였다. 24시간 소변검사서 크레아티닌 831 mg, Na 10 mEq, K 26 mEq, calcium 3 mg, magnesium 1 mEq, uric acid 77 mg의 결과를 보여 이전의 검사와 비교하여 전해질 배설의 전반적인 감소 소견을 보였다. Furosemide 중단 후 환자는 부종으로 인한 이뇨제 요구는 없으며 현재 외래에서 추적관찰 중이다.

## 고 찰

바터 증후군(Bartter syndrome)은 1962년 Bartter에 의해 처음으로 기술된 질환<sup>11)</sup>으로 저칼륨혈증과 대사성 알칼리혈증, 정상혈압, 신수질 석회화를 특징으로 하며 성인에서는 매우 드문 질환이다. 바터 증후군과 유사한 임상양상을 보이나 일시적이거나 유발원인이 있는 경우는 유사 바터 증후군이라 하며, 가장 흔한 원인은 대개 구도와 이뇨제를 사용한 경우이다. 임상에서는 저칼륨혈증과 대사성 알칼리혈증, 정상 혈압 및 신수질 석회화 소견을 보이는 경우 원인의 빈도상 우선적으로 유사 바터 증후군을 의심하여 이뇨제 사용여부를 확인해야겠다. 이뇨제를 장기간 복용한 환자들은 정신질환이 동반된 경우가 많고 사실대로 말하지 않는 경우가 있어 진술을 객관화 하기에는 한계가 있다. 또한 이뇨제 복용을 강력히 부인하여 요 이뇨제 도핑 검사에서 이뇨제 복용여부가 밝혀지는 예들도 보고되고 있으므로<sup>7, 9)</sup> 환자가 복용을 부인하는 경우는 furosemide의 요중 검출도 고려해 볼 수 있다.

Furosemide의 사용은 요중 칼슘 배설을 증가시켜 신수질 석회화 발생을 촉진하며 이 과정은 신세뇨관내 furosemide 작용부위에서 나트륨-염기의 재흡수를 억제하는 과정에서 칼슘의 재흡수를 감소시키는 기전으로 인한다. 이러한 칼슘 배설 효과 외에 furosemide는 요중 인산 배설도 증가시킬 수 있으며 그 외 여러 인자에 의하여 신세뇨관과 간질 내에 칼슘-인 결합을 촉진시켜 신수질 석회화를 유발한다고 알려져 있으며, 미숙아나 만기 신생아에서 신장기능이 미숙하여 고칼슘뇨증과 알칼리뇨, 요중 citrate 배설 감소가 발생하기 쉬운 신수질 석회화 발생이 쉬운 것으로 알려져 있다<sup>12-14)</sup>.

신수질에 증가된 에코 소견은 통풍성 신병증이나 일차성 알도스테론증에서도 관찰되나<sup>15)</sup> 본 증례의 환자에서 24시간 요산 배설치, 혈중 요산치 정상소견을 보이며 통풍의 병력 없고, 혈중 알도스테론치가 정상소견을 보여

이들의 원인에 의한 신수질의 에코 증가 소견은 배제할 수 있었으며 혈청 칼슘 증가 소견도 본 환자에서는 관찰되지 않았다. 또한, 본 환자의 신수질 석회화는 초음파에서 관찰되었고, 컴퓨터 전산화 단층촬영에서는 관찰되지 않아 초음파 검사가 현재 가장 민감한 신수질 석회화의 진단 방법이라는 기존의 연구결과와 부합하였다<sup>9, 10, 16</sup>.

신생아에서 furosemide 사용과 관련되어 발생한 신수질 석회화증을 연구한 Robinson과 Cox에 의하면<sup>17</sup>, furosemide 사용기간이 더 길었던 환자들에서 신수질 석회화가 더 자주 발생하였다고 보고하였으며, 다른 보고에서는 사용된 furosemide 총량과 신수질 석회화의 발생이 관계가 있다고 하였다<sup>10</sup>. 최근 연구에서는 신수질 석회화의 위험성과 일일 furosemide 사용량이 연관성을 보이며 복용기간과의 관련성은 뚜렷하지 않다고 하였다<sup>9</sup>. 장기간 furosemide 남용력을 가진 환자들을 대상으로 한 이 연구에서는 신수질 석회화가 발견된 환자의 하루 최고 furosemide 복용 용량은 약 120~2,800 mg (평균 538 mg, 12.5 mg/kg/일)으로 통상적 하루 사용량보다 매우 많았다고 보고하였다. 본 증례의 환자는 신수질 석회화의 알려져 있는 다른 원인들을 배제할 수 있었으며, 비교적 정확하게 복용량을 기억하며 0.26~1.15 mg/kg/일의 복용력으로 앞서 보고된 12.5 mg/kg/일에 비하여 상대적 저용량 furosemide 복용 후 신수질 석회화가 발생하였음을 강력히 의심할 수 있었다. 또한 비록 복용량을 환자의 진술에 의존하여야 함은 본 증례의 큰 한계이나, 환자가 젊고 교사이며 정신 질환력이 없으며, 비교적 규칙적으로 furosemide를 복용하였고, 의사와의 면담에서 약물 복용과 관련된 신장의 부작용에 대한 염려와 향후 치료에 적극적인 자세를 보여 환자의 복용력은 신뢰할 만하다고 판단되었다. 환자는 furosemide 복용 중지 후 칼슘배설이 감소한 소견을 보였고, 대사성 알칼리혈증과 저칼륨혈증이 호전하는 양상을 보여 바터씨 증후군에 의한 신수질 석회화 역시 감별할 수 있었다. 한편 본 환자는 우연히 발견된 정도의 단백뇨를 주소로 협진 의뢰되었으나 단백뇨의 반복적 정량 검사에서 의미있는 단백뇨 소견은 보이지 않았다.

Furosemide의 장기 복용시 점진적인 신기능 부전과 만성 세뇨관과 간질의 변화를 일으킨다고 보고되었는데 이는 신기능의 부전으로 이어진다고 추정된다<sup>17</sup>. 국내의 보고에서도 신수질 석회화 유무에 관계없이 다양한 정도의 신기능 부전이 관찰되었으나<sup>9, 10</sup> 본 증례에서는

신수질 석회화는 관찰되나 신기능은 비교적 보존되어 초기에 신수질 석회화를 발견함으로써 신기능의 저하를 막을 수 있음이 시사되었다. Furosemide 복용과 연관된 신수질 석회화의 임상경과는 미숙아나 신생아인 경우 대개 약물을 사용하지 않은 뒤 5~7개월 뒤 사라졌다는 보고가 있으나<sup>19, 20</sup> 성인에서의 임상경과는 확실하지 않아 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 보이며 본 증례에서는 추적기간이 짧아 평가 할 수 없었다.

비록 furosemide 사용과 관련된 신수질 석회화가 성인에서 합병증으로 인정되지 않으나 장기간 사용하는 환자에서 신수질 석회화의 발생 가능성을 염두에 두어야 하겠으며, 특히 오남용 가능성이 있는 환자에서 처방시 적극적인 교육이 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

Furosemide의 장기간 고용량 사용은 성인에서 신수질 석회화 발생의 위험인자이며 최근 국내외의 보고에서는 복용 기간보다는 일일 복용 용량과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 그러나 임상에서 사용되는 일반 용량의 furosemide 복용시 발생한 신수질 석회화는 아직까지 알려져 있지 않다. 저자들은 상대적 저용량의 furosemide 복용력이 있는 환자에서 발생한 신수질 석회화를 경험하였기에 보고하고자 한다. 교사인 28세 여환이 성대결절 수술 전 기본검사서 발견된 정도의 단백뇨를 주소로 본원 신장내과에 내원, 정상 혈압과 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 초음파에서 신수질 석회화 소견을 보여 유사 바터씨 증후군을 의심하였으며 문진에서 furosemide 복용력을 확인하였다. 환자는 안면부종으로 내과의원에서 처방받은 furosemide를 복용한 이후, 2~3일에 한번 일회용량 40~120 mg의 furosemide를 4개월간 규칙적으로 자가 복용하여 0.26~1.15 mg/kg/day의 복용력을 보였다. 혈청 칼슘, 요산, 알도스테론과 24시간 요산 배설량은 정상범주로서 신수질 에코 증가의 다른 원인은 배제할 수 있었다. 이상의 증례를 통하여 furosemide를 일반적인 치료 용량으로 장기간 사용시 신수질 석회화의 발생 가능성을 염두에 두어야 하겠으며 오남용 가능성이 있는 환자에게 처방시 교육이 필요할 것으로 판단된다.

**색인 단어 :** 신수질 석회화, Furosemide

## REFERENCES

- 1) Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P. *Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants. Pediatrics* 70:360-363, 1982
- 2) Ezzedein F, Adelman RD, Ahlfors CE. *Renal calcification in preterm infants: pathophysiology and long-term sequelae. J Pediatr* 113:532-539, 1988
- 3) Gilsanz V, Fernal W, Reid BS, Stanley P, Ramos A. *Nephrolithiasis in premature infants. Radiology* 154:107-110, 1985
- 4) Jacinto JS, Modanlou HD, Crade M, Strauss AA, Bosu SK. *Renal calcification incidence in very low birth weight infants. Pediatrics* 81:31-35, 1988
- 5) Adams ND, Rowe JC. *Nephrocalcinosis. Clin Perinatol* 19:179-195, 1992
- 6) Katz ME, Karlowicz MG, Adelman RD, Werner AL, Solhaug MJ. *Nephrocalcinosis in very low birth weight neonates: sonographic patterns, histologic characteristics, and clinical risk factors. J Ultrasound Med* 13:777-782, 1994
- 7) 조윤숙, 윤여학, 채봉남, 최진용, 이가희, 김윤구, 박성훈, 박경주, 박성수, 박송자. 장기간 Furosemide의 복용으로 발생한 신수질 석회화가 동반된 가서 Bartter씨 증후군. *대한내과학회지* 45:255-260, 1993
- 8) 임국희, 김영옥, 홍순화, 박재명, 윤선애, 김용수, 정은선, 천경아, 방병기. 장기간 Furosemide를 복용한 환자에서 신석회화를 동반한 급성 간질성 신염 1예. *대한신장학회지* 17:973-977, 1998
- 9) 최성철, 김윤구, 김정아, 도정호, 한혁준, 이현희, 윤수진, 이영기, 허우성, 김대중, 오하영, 김보현, 김미경. 성인에서 장기간 Furosemide 오용과 연관된 신수질 석회화. *대한신장학회지* 20:1014-1020, 2001
- 10) Kim YG, Kim BH, Kim MK, Chung SJ, Han HJ, Ryu JA, Lee YH, Lee KB, Lee JY, Huh W, Oh HY. *Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. Nephrol Dial Transplant* 16:2303-2309, 2001
- 11) Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCradle RC. *Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. Am J Med* 33:811-828, 1962
- 12) Adams ND, Rowe JC. *Nephrocalcinosis. Clin Perinatol* 19:179-195, 1992
- 13) Itami N, Kawaguti M, Akutsu Y, Mizutani K, Tochimaru H, Takekoshi Y. *Renal calcifications in preterm infants. J Pediatr* 114:1068, 1989
- 14) Sikora P, Roth B, Kribs A, Michalk DV, Hesse A, Hoppe B. *Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low girth weight (VLBW) infants. Kidney Int* 63:2194-2199, 2003
- 15) Toyota K, Miyamoto Y, Ida M, Tada S, Utsunomiya M. *Hyperechoic medulla of the kidneys. Radiology* 173:431-434, 1989
- 16) Cramer B, Husa L, Pushpanathan C. *Nephrocalcinosis in rabbits: correlation of ultrasound, computed tomography, pathology and renal function. Pediatr Radiol* 28:9-13, 1998
- 17) Robinson CM, Cox MA. *The incidence of renal calcifications in low birth weight (LBW) infants on Lasix for bronchopulmonary dysplasia (BPD). Pediatr Res* 20:359A, 1986
- 18) Shichiri M, Shiigai T, Takeuchi J. *Long-term furosemide treatment in idiopathic edema. Arch Intern Med* 144:2161-2164, 1984
- 19) Downing GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas MK, Alon U. *Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. J Pediatr* 120:599-604, 1992
- 20) Pope JC 4th, Trusler LA, Klein AM, Walsh WF, Yared A, Brock JW 3rd. *The natural history of nephrocalcinosis in premature infants treated with loop diuretics. J Urol* 156:709-712, 1996