

원발성 옥살산증

- 1 증례보고 -

서울대학교 의과대학 병리학교실, 소아과학교실* 및 외과학교실**

송상용 · 지제근 · 최 용* · 김상준**

Primary Oxalosis

- A case report -

Sang Yong Song, M.D., Je G. Chi, M.D., Yong Choi, M.D.* and Sang Jun Kim, M.D.**

Departments of Pathology, Pediatrics* and Surgery**,
Seoul National University College of Medicine

Primary oxalosis is a rare genetic disorder caused by a deficiency of the peroxisomal enzyme alanine-glyoxylate aminotransferase(type I) and D-glyceric dehydrogenase(type II). It is characterized by the triad of radiopaque urolithiasis, nephrocalcinosis, and altered renal function. We report a case of primary oxalosis in a 10-year-old Korean girl. She presented with chronic renal failure at 9 years of age. Ultrasonographic examination revealed bilateral, multiple renal and ureteral stones. Removed stones were chemically analysed to be composed of calcium oxalate. She underwent renal transplantation after prolonged period of dialysis. Removed kidneys were firm and gritty. Cut sections showed numerous tiny yellow sandy stones and a large staghorn stone. Specimen X-ray also exhibited disseminated fine granular and often coalescent radiopaque materials throughout the cortex and medulla. Microscopically numerous varying-sized crystals were noted in the kidney in globular or rhomboid appearance. The crystals were semitranslucent and doubly refractile under the polarized light. Diffuse interstitial fibrosis and chronic inflammation as well as glomerular obsolescence were also noted. The oxalate deposit was diffuse and marked, and was thought to be intimately related to the parenchymal damage and fibrosis. (**Korean J Pathol 1993; 27: 509~513**)

Key Words: Oxalosis, Hyperoxaluria, Renal failure, Nephrolithiasis

서 론

원발성 옥살산증은 옥살염 결정체가 신, 심근, 동맥, 고환낭, 골, 중추신경계, 흉선, 골격근, 지방조직, 활막 조직, 림프절 및 피부 등에 침착되는¹⁾ 상염색체 열성형의 매우 드문 질환으로서 1925년 Lepoutre에 의해 처음 보고된 이후²⁾ 1950년대에 이미 이 질환의 임

상상, 생화학적 정상 및 병리소견 등이 상세히 설명되었다. 임상적으로는 요석증, 신석회증 및 신기능저하 등의 삼징후를 특징으로 하고 65%에서 5세 이전에 발견되어 20세 이전에 90%가 사망하며³⁾, 생화학적으로는 alanine-glyoxylate aminotransferase(I형)나 D-glyceric dehydrogenase(II형)의 결함에 기인한다²⁾. 최근에 연구자들은 이 질환의 임상적인 이질성, 새로운 진단법 및 추적조사법, 그리고 새 치료법의 개발에 주력하고 있다. 우리나라에서는 1986년에 첫 보고가 있는 후⁴⁾ 아직까지 문헌에 새로 보고된 예가 없는 매우 희귀한 질환으로 저자들은 최근에 경험한 원발성 옥살산증 1예의 병리학적 소견을 기술하고 관계

접 수: 1992년 11월 4일, 게재승인: 1993년 5월 8일
주 소: 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-799
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지제근

된 문헌을 고찰하였다.

증 례

9세 여아가 오심과 구토를 동반한 복통을 주소로 내원하였다. 환아는 이전까지 건강하였고 가족력상 신질환의 병력이 없었다. 발병 2주 후 안면부종 때문에 대학병원을 방문하였다. 진찰 결과 환아는 정상에 비해

체구가 작았고(체중 20.5 kg, 신장 122.5 cm; <3 percentile) 창백하였으며 혈뇨가 있었다. 심잡음은 없었고 안저검사 소견도 정상이었다. 혈액검사상 Hb 7.7 g/dl, Hct 23.4%, WBC 6,700/mm³, platelet 241,000/mm³, protein 4.9 g%, albumin 3 g%, cholesterol 235 mg%, BUN 85 mg/l, creatinine 10 mg/dl이었고, 요검사상 pH 6.0, blood 3+, RBC many, WBC 1-4/HPF 이었다. 24시간 요검사에서는



Fig. 1. Cut surface of the left kidney shows innumerable tiny yellow sandy stones(arrowheads) and a larger staghorn stone(arrow).

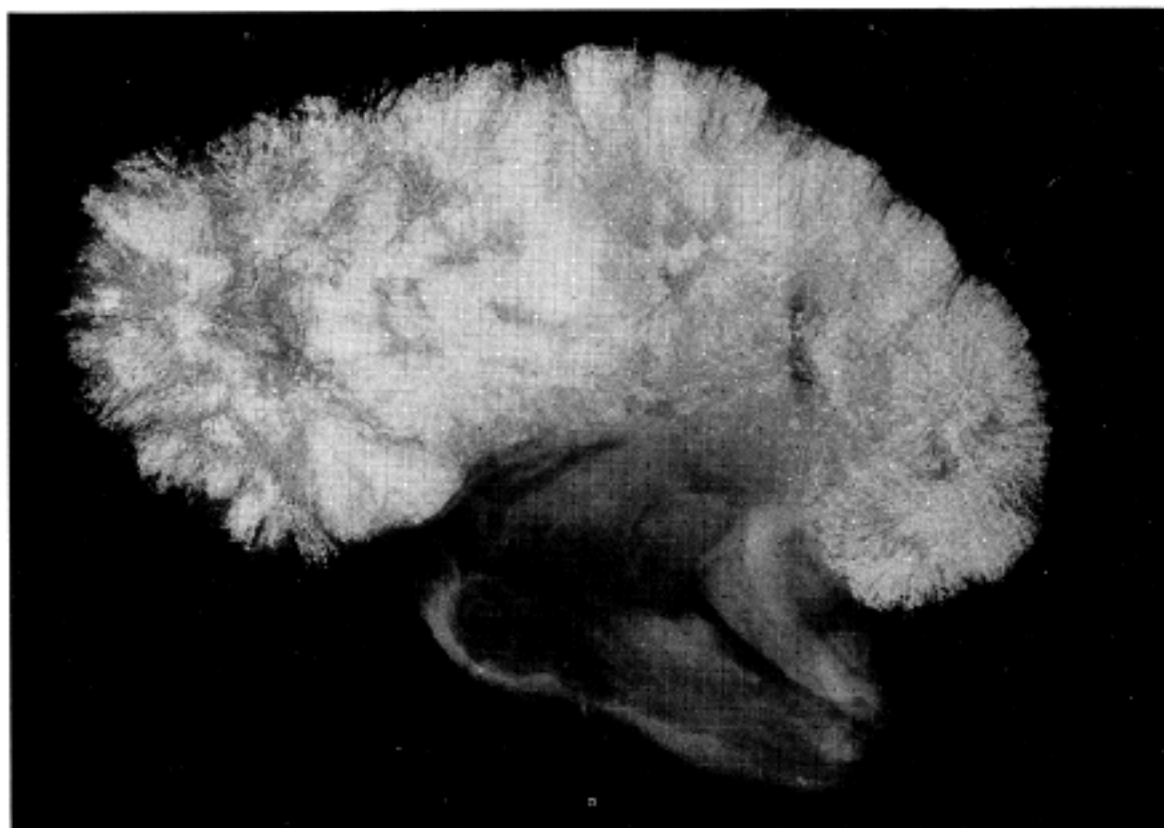


Fig. 2. Specimen X-ray demonstrates disseminated fine granular and often coalescent radiopaque materials throughout cortex and medulla.

calcium oxalate > 100 mg/1.73 m², glyoxylate > 70 mg/1.73 m²이었고 oxalate/creatinine과 glyoxylate/creatinine이 모두 증가해 있었다. 방사선검사상 양쪽 신장 및 하부 요관에 여러개의 결석이 관찰되었고 3등급의 방광요관역류가 있었다. 결석제거술로 적출된 결석들은 생화학적으로 칼슘옥살염 결석이었고, 완전히 제거되지 않아서 몇번의 재수술이 시행되었다. 환아는 혈액투석 및 복막투석 등 여러가지 대증적 치료에도 불구하고 점차 증상이 나빠져서 발병 1년 7개월만에 양쪽 신 적출술 및 신장 이식술이 시행되었다.

적출된 신장의 크기는 우측 6×3.7×1.5 cm, 좌측 7.5×3.5 cm이었고, 무게는 우신 21.7 g, 좌신 64 g이었다. 외견상 양쪽 모두 태아성 소엽상이 경미하게 남아 있었고 절단시 모래알이 쫄리는 느낌이였다. 단면 소견 역시 양쪽이 서로 비슷하여 피질과 수질이 모두 매우 작은 연노랑색의 모래알같은 결석들로 대체되어 있어 정상구조를 알기 어려웠다. 신우와 신배에서는 2~5 mm 정도의 녹색과 황색이 섞인 비교적 둥근 결석들이 다수 발견되었으며 좌신의 신우에 5×4 cm 크기의 녹색결석이 1개 있었다(Fig. 1). 양쪽 모두 수뇨관

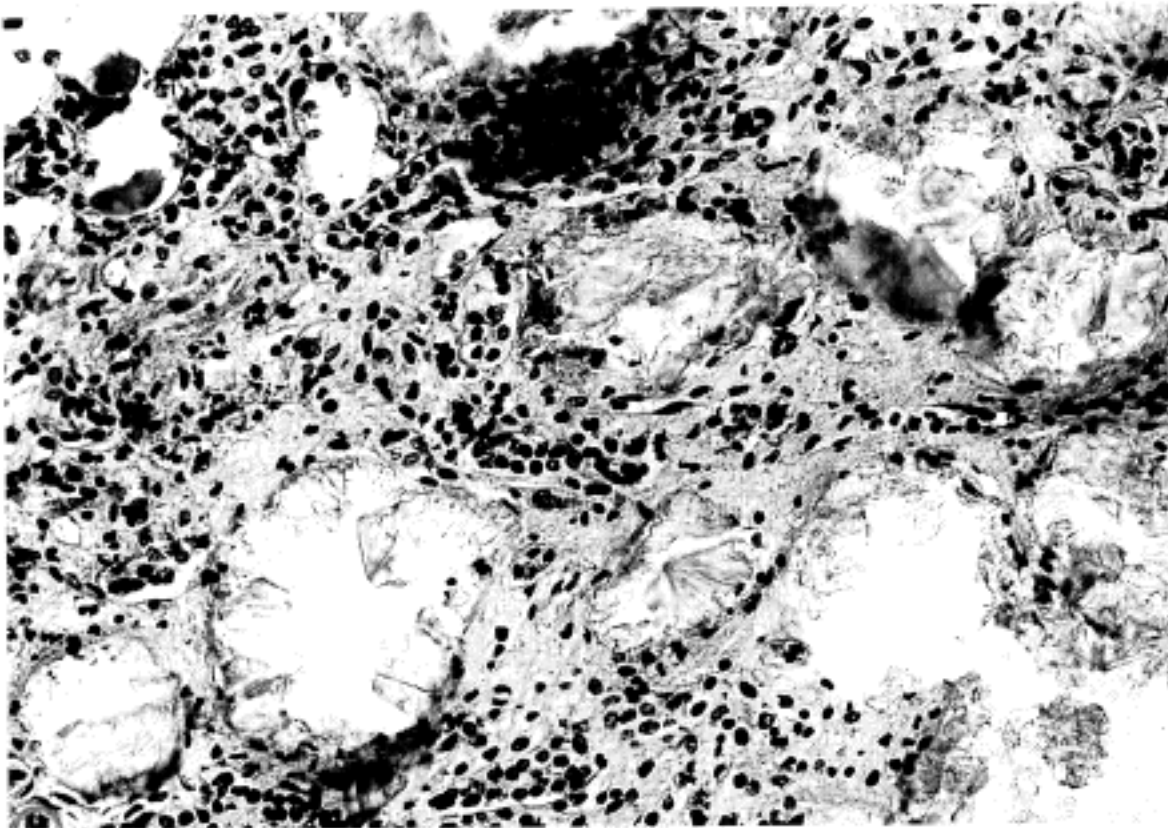


Fig. 3. Low power photomicrograph shows numerous varying sized crystals with globular or rhomboid appearance. Interstitial fibrosis and chronic inflammatory cell infiltration are also noted.

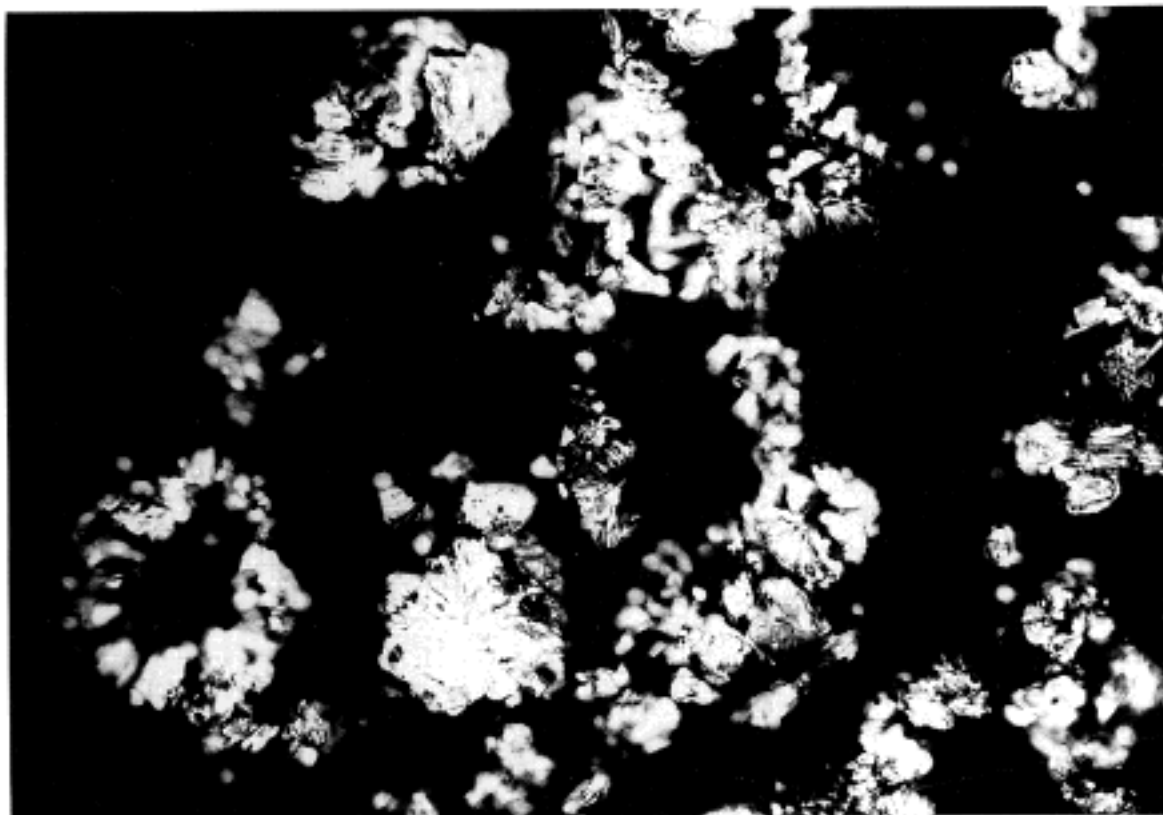


Fig. 4. The crystals are coalescent rhomboid shape and doubly refractile under the polarized light.

중의 소견을 보였다. 적출된 검체의 연부조직 X-ray 사진에서는 특징적인 바늘, 솜털, 혹은 눈결정 모양의 길고 가는 방사선비투과성의 물질들이 보였고 간혹 이들이 뭉쳐서 눈송이 모양을 보이기도 하였다(Fig. 2). 현미경적으로 신 실질과 간질은 거의 모두 다양한 크기의 반투명 결정체들로 대체되어 있었다. 이 결정체들은 길쭉하거나 불규칙한 사각형이었고 확장된 세뇨관내에 주로 위치하였지만, 간질과 사구체내에서도 발견할 수 있었다(Fig. 3). 편광 현미경검사로 이 결정체들은 이중으로 굴절되어 다양한 색깔이 혼재되어 나타났다(Fig. 4). 대개는 백색의 중심부위와 황색 혹은 청록색의 변연부위로 이중 굴절되었으나 드물지 않게 백색, 황색, 녹색, 청색의 여러 색수차를 보이는 굴절면으로 나뉘어 보이기도 하였다. 굴절면들은 평행으로 배열되면서 깨끗한 경계각으로 소멸되는 양상이었다. 결정체들의 배열은 매우 다양했지만 간상체들이 로제트 모양으로 모여 있거나, 삼각형 혹은 사각형의 피라미드 및 다이아몬드 모양으로 보이는 것이 기본형태이었다. 주변 신조직에서는 만성염증과 섬유화 그리고 사구체경화의 소견이 있었고 경미하지만 이물질 반응도 있었다.

고 찰

정의상 옥살산증은 옥살염 결정체가 신장을 비롯한 여러 장기에 침착되는 것을 말하고 과옥살뇨증은 소변으로 배출되는 옥살염이 증가한 것을 가리키기 때문에 일부에서 나누어 취급하기도 하지만, 이 두 용어가 결국에는 한 질환의 다른 면을 설명하는 것이기 때문에 동의어로 사용되고 있다^{1,3)}. 원칙적으로 원발성 과옥살뇨증의 진단은 이를 유발할 만한 다른 상황을 모두 배제한 후, 소변에서의 옥살염치가 높아진 것에 기초를 두고 있다²⁾. 성인의 경우 24시간 뇨검사서 20.5~52 mg의 옥살염이 검출될 때 정상범위로 인정하지만⁵⁾ 아직까지 만족할 만한 검사법이 없는 것으로 알려져 있다^{1,2,6)}. 이론적으로 원발성과 속발성을 감별할 수 있는 방법은 혈장에서 옥살염을 측정하여 이를 크레아틴치와 비교하는 방법이다²⁾. 또한 진단과 예후 평가를 위해 alanine-glyoxylate aminotransferase의 활성도를 평가해야 하는데 이 검사법은 아직까지 우리나라에서 시행되지 않고 있다. 비록 본 증례에서 이러한 검사 결과가 없다 할지라도 원발성 옥살산증을 뒷받침해주는 소견들은 첫째; 만성 신부전을 유발할만한 병력이 없이 갑자기 요석과 만성 신부전 증상이 발현한 점, 둘째; 여러번의 결석제거술에도 불구하고 짧은 기간내에 재발하여 더욱 큰 결석들이 생긴 점, 셋째; 24시간 요검사서 oxalate와 glyoxylate가 모두 증가해 있었고 oxalate/creatinine, 그리고 glyoxylate/creatinine의 상대치가 모두 증가해 있었다는 점, 그리고 넷째; 병리조직 검사상 비록 무게는 가벼웠지만

Table 1. Clinical conditions that may be associated with secondary hyperoxaluria

A. Gastrointestinal overabsorption of oxalate
1. Oxalate overingestion
2. Ileal resection
3. Celiac sprue
4. Pancreatic insufficiency
5. Small-bowel bypass surgery
6. Crohn's disease
7. Cellulose phosphate ingestion
B. Metabolic problems
1. Pyridoxine(vitamin B ₆) deficiency
2. Excess ascorbic acid ingestion
3. Ethylene glycol ingestion
4. Methoxyflurane anesthesia in susceptible individuals
5. Irrigation by glycol solutions in prostatectomy
6. Aspergillosis

옥살산증이 만성 신부전의 특징인 반흔이 있는 작고 위축된 신장이 아니었고, 현미경적으로 특징적인 옥살염 결정체가 신장의 거의 대부분을 차지할 정도로 과다하게 침착되었다는 점 등이다. 본 증례에서 특이했던 점은 양측 신장의 무게 차이인데 이는 크기 차이뿐만 아니라 좌측 신장에 큰 녹각결석이 있었다는 데도 기인하는 것으로 사료된다. 또 한가지는 신사구체내에도 결정체가 있었다는 점으로 이는 지난번 증례에서는 볼 수 없었던 점이었다. 한편 임상적인 검사로 다른 장기에서 옥살산증의 증거를 발견할 수 없었지만 조직생검이 시행되지 않았기 때문에 그 가능성을 완전히 배제할 수는 없었다.

만성 신부전 외에도 이차적으로 옥살산증을 유발할 수 있는 질환들은 여러가지 위장관계 질환과 대사성 질환들이 있으나(Table 1) 본 증례의 경우 이런 상황들을 모두 배제할 수 있었다. 비록 옥살염 결정체의 검출이 진단에 특이적이지 않지만 조직에서 이를 증명하는 것은 간단하고 중요한 검사법으로 알려져 있다¹⁾. 일반적으로 옥살염 결정체들은 신 피질과 수질에 골고루 침착되지만 수질에 더 큰 집괴로 나타난다²⁾. 대개의 옥살염은 불활성이지만 조직 파괴기전에는 아마도 독성이 있는 이온 형태가 관여할 것으로 추측하고 있다¹⁾. 조직 반응은 만성 염증, 섬유화, 국소괴사 등 세 가지로 대별되며 이물질 반응을 보이기도 한다. 옥살염 결정체의 병리조직학적 특징은 네가지로 요약되는데 이들은 다음과 같다¹⁾. 첫째; 간상체들의 로제트 형성, 이중 피라미드 혹은 다이아몬드 구조, 크게 접히는 관상 형태 등의 세가지 기본형, 둘째; 주로 이중이지만 때로는 2~3 색수차의 굴절을 보이고, 셋째; 평행하거나 대칭적인 소멸각을 보이며, 넷째; $\alpha=1.490$, $\beta=$

1.555, $\gamma=1.650$ 등 3개의 굴절률을 갖는다. 일부에서 원발성 과옥살뇨증의 분류를 장흡수형을 제 3형으로 하여 3분류법을 사용하기도 하지만⁷⁾ 일반적으로 2분류법을 사용한다. 제 2형에서는 옥살염의 침착이 없기 때문에 효소검사 결과가 없어도 본 증례를 쉽게 제 1형으로 간주할 수 있었다.

제 1형 원발성 옥살산증은 예후가 매우 나빠서 대개 사춘기 이전에 신부전의 최종단계에까지 도달하기 때문에 임상적 주목을 받고 있다. 음식 중의 옥살염의 제한, glyoxylate의 전구물질인 glycine의 제한, 경쟁적 물질로 작용하는 DL-glutamate, DL-histidine, malonate, valine 등의 사용, 옥살염 생산과정에서 작용하는 효소들의 차단 등 어느것도 효과적이지 않다²⁾. 가장 효과적인 것은 대량의 pyridoxine을 조기에 투여하는 것으로 그 기전은 glyoxylate를 glycine으로 변화시켜 옥살염 합성을 방해하는 것으로 추측하고 있다²⁾. 일반적인 결석방지 치료가 도움을 주지만 일단 신부전에 도달하면 혈액투석에도 불구하고 다른 장기에도 옥살염이 침착되며 악화한다. 복막투석이나 신장이식도 큰 도움을 기대하기 힘들고, 다만 간장과 신장의 동시이식이 성공적인 치료 결과를 보인 보고가 있다²⁾.

본 증례의 경우도 위의 모든 치료에도 불구하고 계속 악화하여 결국 신장이식까지 시행하였지만 기본적인 대사장애는 이 환자의 간장에서 발생하고 있기 때문에 얼마나 버틸런지는 의문이다. 우리나라에서 이 질환의 진단이 용이하지 않은 점은 첫째는 효소 검사 방법의 미비, 둘째는 수술시 환자의 신장을 제거하지 않는다는 점 등에 기인하고 있다. 치료시 조기진단 및 치료가 매우 중요하기 때문에 특이한 과거병력이 없이 요석증이나 만성 신부전으로 발현한 소아에서는 신 생검시 특징적인 결정체가 나타나면 원발성 옥살산증의

가능성을 생각해야 한다. 저자들은 이 질환이 비록 서구문헌에 기술이 잘 되어 있다할지라도 아직까지 우리나라에서는 그 보고가 매우 적기 때문에, 그리고 병리학적인 진단을 위해서는 이 질환에 대한 인식이 선행되어야 하기 때문에 본 증례를 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Chaplin AJ. *Histopathological occurrence and characterization of calcium oxalate: A review. J Clin Pathol* 1977; 30: 800-11.
- 2) Van Acker KJ, Wolff ED. *Hyperoxaluria and oxalosis. In: Edelmann, Jr. CM, Bernstein J, Meadow RS, Spitzer A, Travis LB, eds. Pediatric kidney disease, Vol II, 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1992: 1687-93.*
- 3) Williams HE, Smith LH, Jr. *Primary oxalosis. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederikson DS, eds. The metabolic basis of inherited diseases, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1972: 196-219.*
- 4) Choi Y, Chi JG, Kwon KH, Ko Kw. *Primary oxalosis (An autopsy case). Seoul J Med* 1986; 27: 91-6.
- 5) Gibbs DA, Watts RWE. *The variation of urinary oxalate excretion with age. J Lab Clin Med* 1969; 73: 901-8.
- 6) Zerwekh JE, Drake E, Gregory J, Griffith D, Hofmann AF, Menon M, Park CYC. *Assay of urinary oxalate: Six methodologies compared. Clin Chem* 1983; 29: 1977-80.
- 7) Hill GS. *Calcium and the kidney, nephrolithiasis, and hydronephrosis. In: Heptinstall RH, ed. Pathology of the kidney, Vol III, 4th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1992: 1587.*