

신결석 환자에서 저구연산뇨증의 임상적 의미

Clinical Significance of Hypocitraturia in Patients with Nephrolithiasis

Shin Young Lee, Young Tae Moon

From the Department of Urology, Chung-Ang University Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Hypocitraturia is cited as one of the risk factors promoting stone formation or recurrence of nephrolithiasis. We estimated the relationship between hypocitraturia and other metabolic abnormalities, such as hypercalciuria, hyperuricosuria and hyperoxaluria. The effects of potassium citrate medication were also investigated.

Materials and Methods: We selected 706 renal stone patients with hypocitraturia (<320mg/day), who had received extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) treatment, and examined the relationship between hypocitraturia and other metabolic abnormalities according to sex and age. We also examined the increment effect of urinary citrate and stone-free rate following potassium citrate (Urocitra[®]) medication.

Results: Complicated hypocitraturia (coexistence with other metabolic abnormalities) was found in 332 of the 706 patients (47.0%). Of the 706 patients, 242 (34.3%), 112 (15.9%) and 33 (4.7%) had hyperoxaluria, hyperuricosuria and hypercalciuria, respectively. Complicated hypocitraturia was higher in the male than female subjects, and was statistically significant (50.4% vs. 39.8%). In 287 (77%) of the 373 patients who received potassium citrate treatment, the urinary citrate level was increased. The mean urinary citrate level was significantly increased (142.5 vs. 336.2 mg/day) ($p < 0.01$), but the stone free rate was not following the citrate treatment.

Conclusions: Potassium citrate was effective in increasing the urinary citrate level. However, prophylactic effects of potassium citrate against recurrent nephrolithiasis must be proved by appropriate comparative studies. (Korean J Urol 2006;47:631-634)

Key Words: Hypocitraturia, Potassium citrate (Urocitra[®]), Nephrolithiasis

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 6 호 2006

중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이신영 · 문영태

접수일자 : 2006년 2월 3일
채택일자 : 2006년 5월 6일

교신저자: 문영태
중앙대학교병원 비뇨기과
서울시 동작구 흑석동 224-1
☎ 156-861
TEL: 02-6299-1809, 1785
FAX: 02-6294-1406
E-mail: moon13579@hanafos.com

서 론

요로결석은 체외충격파쇄석술과 내비뇨기학의 급진적 발달로 치료성적의 놀랄 만한 향상을 가져왔지만 재발방지를 위한 요석의 내과적 치료 또한 중요하다. 요석성분의 70-80%를 차지하는 칼슘수산염은 결정체 형성, 유핵화 및 성장, 융합을 거치는데 이때 피로인산염, 마그네슘, 구연산, glycosaminoglycan, nephrocalcin, RNA fragment, Tamm-Horsfall glycoprotein, uropontin 등의 결석형성 방해인자가 큰 역할을 한다.¹ 이 중 1930년대 이후로 칼슘요석의 재발에

관여하는 인자로 요석생성을 억제하는 구연산의 중요성이 강조되었으며,¹ 저구연산뇨증이 다른 대사이상들과 어떠한 관련성이 있는지, 그리고 이를 교정하는 것이 어떠한 의미가 있는지 알아보는 것은 가치 있는 일이다.

이에 본 연구에서는 신결석 환자에서 저구연산뇨증의 다른 대사이상들과의 연관성을 살펴보고 저구연산뇨증을 교정하기 위한 구연산 칼륨 (Urocitra[®]) 복용 후의 요중 구연산 수치와 결석제거율에 미치는 영향을 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2004년 5월까지 본원에서 신결석을 진단 받고 체외충격파쇄석술 (EDAP-LT02)을 1회 이상 받은 환자들 중 최초 24시간 요대사 검사에서 저구연산뇨증 (<320 mg/day)을 가진 706명의 환자를 대상으로 하였으며, 이 중 남자는 480명, 여자는 226명이었다. 모든 조사대상 환자는 평상식을 시행하였고 요배양검사상 음성이고 혈중 blood urea nitrogen (BUN), creatinine치가 정상이었다. 이들은 성별, 나이별로 분류하여 다른 대사이상 (고칼슘뇨증, 고요산뇨증, 고수산뇨증)과의 관련된 정도를 조사하였다. 대사이상의 진단기준은 결석연구자들 대부분에서 받아들여지는 기준에 따랐으며 Table 1과 같다.² 구연산 복용을 원치 않거나 (178명), 1달 미만으로 복용한 155명을 제외하고 구연산을 1달 이상 복용한 환자들의 총수는 373명으로 전체의 52.8%였으며 평균 복용기간은 44.7일 (1달-1년)이었다. 구연산의 복용은 구연산칼륨과 구연산의 구성으로 상품화된 유로시트라 케이 (Urocitra-K[®]) 서방정을 1-2정씩 3회 복용 (15-30mEq)하였거나 유로시트라액 15ml를 4회 복용 (60mEq)하였고, 투여 1개월 후 24시간 요중 구연산 수치를 추적관찰

Table 1. Diagnostic criteria of various metabolic aberrations

Hypercalciuria : urinary calcium : male > 300mg/day, female > 250mg/day
 Hyperoxaluria : urinary oxalate > 50mg/day
 Hyperuricosuria : urinary uric acid : male > 800mg/day, female > 750mg/day
 Hypocitraturia : urinary citrate < 320mg/day

Table 2. Characteristics of hypocitraturia according to gender

Sex	Complicated hypocitraturia (%)			
	Total	Hypercalciuria	Hyperuricosuria	Hyperoxaluria
Male	242/480 (50.4)*	26/480 (5.4)	90/480 (18.8)	172/480 (35.8)
Female	90/226 (39.8)*	7/226 (3.0)	22/226 (9.7)	70/226 (31.0)
Total	332/706 (47.0)	33/706 (4.7)	112/706 (15.9)	242/706 (34.3)

*p < 0.05

하였고 이들의 결석제거율을 조사하였다. 통계적 검정은 Student's t-test와 chi-square test를 시행하였다.

결 과

저구연산뇨증이 다른 대사이상과 동반되는 비율은 남성 (50.4%)에서 여성 (39.8%)에 비해 통계적으로 의미있게 높았으며 (p < 0.05)(Table 2), 연령별로는 나이가 들수록 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다 (Table 3). 가장 흔히 동반되는 대사이상은 고수산뇨증으로 나타났으며 전체의 34.3%에서 동반되었고 고요산뇨증 (15.9%)과 고칼슘뇨증 (4.7%) 순으로 나타났다 (Table 2).

복용한 373명 중 287명에서 복용 1달 후 요중 구연산 증가 효과가 나타나 77%의 증가율을 나타냈으며 이 중 320 mg/day 이상으로 된 환자수는 207명 (56%)이었다. 요중 구연산 수치 증가범위는 3-690mg/day이었는데 복용 전 142.5 mg/day에서 복용 1달 후 336.2mg/day로 통계학적으로 유의한 증가가 있었고 (p < 0.01) (Table 4), 결석제거율은 1달 이상 구연산 복용 환자 373명에서 75.9%로, 미복용 환자에서 80.1%로 나타나 통계학적 유의성이 없었다 (p > 0.05). 부작용으로 가장 흔한 것을 위장관 증상으로 경증의 소화불량을 포함한 위장장애는 373명 중 101명 (27.1%)에서 호소하였고, 이외의 정신착란, 마비감, 저혈압, 심부정맥, 심차단, 사지의 감각이상 등의 부작용은 나타나지 않았으며, 다른

Table 3. Characteristics of hypocitraturia according to age

Age (yrs)	Uncomplicated hypocitraturia (%)	Complicated hypocitraturia (%)	Total (%)
<20	7/11 (63.6)	4/11 (36.4)	11/706 (1.6)
21-30	37/61 (60.7)	24/61 (39.3)	61/706 (8.6)
31-40	73/131 (55.7)	58/131 (44.3)	131/706 (18.6)
41-50	77/143 (53.8)	66/143 (46.2)	143/706 (20.3)
51-60	92/185 (49.7)	93/185 (50.3)	185/706 (26.2)
≥61	88/175 (50.3)	87/175 (49.7)	175/706 (24.8)

Data did not have statistically significance.

Table 4. Comparison of 24hr urine citrate before and after Urocitra[®] medication (more than 1 month)

	Before medication	After medication	p-value
24hr citrate in urine (mg/day)	142.5±77.3	336.2±229.4	0.0036

함 및 쇠약을 호소한 환자는 13명 (3.5%)였으며, 부작용으로 인한 복약 중단은 54명 (14.5%)이었다.

고 찰

요석 환자에서 저구연산뇨증은 흔히 동반되는 대사이상으로 15-63%로 보고되고 있다.^{1,3} 구연산의 기본적인 작용은 칼슘과 복합체를 형성하는 것이며 구연산 칼슘 복합체는 수산칼슘보다 잘 용해된다. 그리고 이미 형성된 수산칼슘, 인산칼슘 결정에서도 구연산은 결정의 성장과 응집을 억제한다.⁴ 구연산은 Tamm-Horsfall protein의 결정예방효과를 복원시키며,⁵ 이질화 핵형성에 의한 수산칼슘석 형성의 또 다른 위험인자로 알려져 있는 monosodium urate 결정을 억제한다.¹ 따라서 저구연산뇨증은 수산칼슘염 및 인산칼슘염의 상대적 과포화도를 증가시키고 결정을 억제하지 못하여 요석형성을 용이하게 한다.

저구연산뇨증을 동반한 칼슘결석의 원인으로는 원위성 신세뇨관 산증, 만성 설사 증후군, Thiazide 유발성 저구연산뇨증, 동물성 단백질의 섭취, 심한 육체적 운동, 과도한 염분섭취, 활동성 요로감염, 구연산의 장흡수장애 등이 있다.¹

Welshman 등⁶은 요중 구연산 배설량이 정상인보다 결석 환자에서 감소되어 있었고 결석환자 및 정상인에서도 남성보다 여성에서 요중 구연산 배설량이 높았다고 하였으며 그 이유는 estrogen 분비와 월경주기에 따른 구연산 배설량의 변화 때문이라고 하였다. 또한 testosterone이 신장에서 수산의 침착과 소변에서의 배출을 증가시키고,⁷ 부분적으로 고수산뇨증을 악화시킨다는 보고가 있었으나 아직까지 논란이 있는 상태이다.¹ 본 연구에서는 통계적으로 유의하게 남성에서 다른 대사이상과 관련성이 더 높았는데 Yagisawa 등⁸이 재발성 요석환자에서 연령과 성별에 따른 대사 이상에 대해 조사한 보고에서는 고요산뇨증만 남성에서 여성에 비해 높게 나타났고, 고수산뇨증과 고칼슘뇨증은 성별에 따른 차이를 보이지 않았다.

Pak 등^{9,10}은 10%의 환자에서는 저구연산뇨증이 단독으로 발생하지만 나머지에서는 다른 대사 이상과 동반된다고 보고하였으나, Matsushita 등¹¹은 62명의 신결석 환자를 대상으로 37명 (59.7%)이 저구연산뇨증 단독으로 발생함을 보고하여 본 연구의 53%와 비슷한 결과를 보였다. 그러나 다른 대사이상과의 동반 비율에서 Matsushita 등¹¹이 고칼슘뇨증을 11% (7/62), 고요산뇨증을 24% (15/62), 고마그네슘뇨증을 24% (15/62), 고수산뇨증을 5% (3/62)로 보고한 것과는 다르게 고수산뇨증 (34.3%)과의 병합 발생률이 가장 높았고 고요산뇨증 (15.9%), 고칼슘뇨증 (4.7%) 순이었다. 일반적으로

로 수산칼슘석의 30-60%에서 고칼슘뇨증이 발견되고, 24%에서 고요산뇨증이 발견된다고 알려져 있으며,¹ 신석환자에서 고수산뇨증이 40.2%로 가장 흔하게 발견되는 대사이상이라는 보고도 있어,¹² 저구연산뇨증을 가진 신석 환자에서도 고수산뇨증이 가장 흔하게 동반된 것으로 생각할 수 있다. Nicar 등¹³은 요중 구연산 수치가 요중 칼슘, 마그네슘, 수산의 양과는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었고, 요산의 수치는 상관관계를 보이나 통계학적으로 유의하지는 않음을 보고한 바 있다. 요중 구연산과 수산과의 관계에 대한 여러 상반된 결과들이 있는데 Schuille 등¹⁴은 양의 상관관계를 보고하였으나 Rudman 등¹⁵은 위장관의 흡수장애에 따른 음의 상관관계를 주장하였다. 요산과의 관계에 대하여는 Schuille 등¹⁴은 신장의 유기산 운반 기전의 장애에 의한 양의 상관관계를 제시하였다. 칼슘에 대하여는 여러 논문들에서 칼슘이 구연산과 복합체를 형성하여 재흡수를 저해함으로써 구연산 배설을 증가시켜 구연산과 칼슘이 양의 상관관계를 가진다고 하였으나 많은 흡수성, 신성 과칼슘뇨증에서 실제로는 구연산 수치가 많이 감소되어 있다. Welshman 등⁶도 정상인뿐 아니라 결석환자에서도 칼슘이 증가할수록 구연산도 증가한다고 하였으나 Hodgkinson 등¹⁶은 정상인에서 요중 칼슘과 구연산은 연관성이 없다고 하였고 Hong 등¹⁷은 결석환자군에서 24시간 요중 칼슘 배설량이 증가할수록 구연산 배설량도 증가함을 보였다.

이렇게 여러 대사이상들이 함께 동반되는 이유로 대부분의 결석환자들이 결정형성에 관여하는 대사물질들을 장과 신장에서 처리하는 기전에 비특이적 이상을 갖고 있을 가능성을 생각할 수 있고,¹⁸ Baggio 등¹⁹은 신석이 칼슘, 나트륨, 수산, 요산 등의 세포내 이동에 이상이 생긴 전신적 질환이기 때문이라고 하였다.

Potassium citrate의 생리화학적 효과는 소변 내 구연산의 증가이다.²⁰ 본 연구에서도 복용한 373명 중 287명에서 복용 1달 후 구연산 증가 효과가 나타나 77%의 증가율을 나타냈으며, 이 중 320mg/day 이상으로 된 환자는 56%였다. 요중 구연산 수치는 복용 전 142.5mg/day에서 336.2mg/day로 통계학적으로 유의한 증가가 있었으나 potassium citrate의 권장용량인 30-60mEq/day 이하로 복용한 경우도 포함되어 권장용량 이상 복용 시에는 증가효과가 더 커질 것으로 생각된다. 결석제거율은 1달 이상 복용한 군에서 미복용군과 차이가 없었다. 이상의 결과로 구연산 복용은 당시의 결석제거율에는 영향을 미치지 않음을 알 수 있었으며, 구연산 복용의 재발방지 효과는 본 연구에서는 명확히 밝혀내지는 못하였다. Ettinger 등²¹은 64명의 재발성 칼슘 수산석 환자를 대상으로 potassium-magnesium citrate를 이용하여 3년간의 전향적 이중맹검법 검사를 시행하였는데 대조군에서

는 63.6%의 요석 재발이 있었는데 비하여 복용군에서는 12.9%의 낮은 요석재발을 보고하였으며 이를 구연산, 마그네슘에 의한 작용과 알칼리 부하 (alkali load)에 의한 것으로 설명하였다. 따라서 추후 potassium citrate의 재발방지 효과에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

구연산 복용으로 인한 심한 부작용은 나타나지 않았으며 오심, 소화장애 등의 경미한 부작용이 27.1%, 나른함 및 쇠약감이 3.5%였으며, 이로 인한 약물 중단율은 본 연구에서 14.5%였는데 이는 2002년 우리나라에서 보고된²² 6.3%보다는 다소 높은 수치이나, 약물중단 후 환자들에게 오랜지쥬스, 포도주스,²³ 레몬주스²⁴ 등의 식이요법을 권장하였다.

결 론

신장결석 환자에서 저구연산뇨증은 다른 대사이상과 흔히 동반되며 특히 남성고 연령이 증가할수록 다른 대사이상과의 동반율은 높아진다. 저구연산뇨증 환자에서 구연산의 복용은 당시의 결석제거율에는 영향을 미치지 않으나, 구연산 수치의 증가를 가져와 결석의 재발을 줄일 것으로 생각되므로 추후 이에 대한 전향적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002;3229-305
2. Begun FP, Foley WD, Peterson A, White B. Patient evaluation. Laboratory and imaging studies. Urol Clin North Am 1997;24: 97-116
3. Pak CY. Citrate and renal calculi. Miner Electrolyte Metab 1987;13:257-66
4. Tiselius HG, Berg C, Fornander AM, Nilsson MA. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. Scanning Microsc 1993;7:381-90
5. Hess B, Zipperle L, Jaeger P. Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. Am J Physiol 1993;265:F784-91
6. Welshman SG, McGeown MG. Urinary citrate excretion in stone-formers and normal controls. Br J Urol 1976;48:7-11
7. Bell NH, Stern PH, Pantzer E, Sinha TK, DeLuca HF. Evidence that increased circulating 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. J Clin Invest 1979;64:218-25
8. Yagisawa T, Hayashi T, Yoshida A, Kobayashi C, Okuda H, Ishikawa N, et al. Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age

- and gender. Eur Urol 2000;38:297-301
9. Pak CY, Fuller CJ, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. J Urol 1985;134:11-9
10. Pak CY, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. Am J Med 1980;69:19-30
11. Matsushita K, Tanikawa K, Masuda A, Matsuzaki S. Clinical significance of hypocitraturia in kidney stone patients. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1993;35:1253-7
12. Serra A, Domingos F, Salgueiro C, Prata MM. Metabolic evaluation of recurrent idiopathic calcium stone disease in Portugal. Acta Med Port 2004;17:27-34
13. Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K, Pak CY. Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology 1983;21:8-14
14. Schwille PO, Scholz D, Paulus M, Engelhardt W, Sigel A. Citrate in daily and fasting urine: results of controls, patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis, and primary hyperparathyroidism. Invest Urol 1979;16:457-62
15. Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, Chandler JB, Gerron GG, Fleming GA, et al. Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. N Engl J Med 1980;303:657-61
16. Hodgkinson A. Citric acid excretion in normal adults and in patients with renal calculus. Clin Sci 1962;23:203-12
17. Hong JW, Choi SH. Excretion of urinary citric acid in stone patients. Korean J Urol 1992;33:837-40
18. Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1362-8
19. Baggio B, Gambaro G. Abnormal arachidonic acid content of membrane phospholipids - the unifying hypothesis for the genesis of hypercalciuria and hyperoxaluria in idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant 1999;14:553-5
20. Pak CY, Sakhaee K, Fuller CJ. Physiological and physiochemical correction and prevention of calcium stone formation by potassium citrate therapy. Trans Assoc Am Physicians 1983; 96:294-305
21. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol 1997;158:2069-73
22. Jeong YB, Kim YG, Hwang TK, Kim DS, Lee JZ, Kim HH, et al. The physiologic effects of the Urocitra[®] in patients with urolithiasis. Korean J Urol 2002;43:468-73
23. Yoon SH, Moon YT. Biochemical effect of dietary natural fruit juice in the patients with hypocitraturic calcium urolithiasis. Korean J Urol 1999;40:677-82
24. Park NJ, Kim TK. Change of 24-hour urinary citrate level after dietary manipulation with lemon juice in urolithiasis patients. Korean J Urol 1999;40:147-51