

## 쇼그렌 증후군에 동반된 1형 신세뇨관 산증 및 골연화증 1예

이호준 · 이성지 · 박성창 · 박동진 · 김태종 · 이신석 · 박용욱

전남대학교 의과대학 류마티스내과학교실

### A Case of Type 1 Renal Tubular Acidosis and Osteomalacia in a Patient with Sjögren's Syndrome

Ho-Jun Lee, Sung-Ji Lee, Seong-Chang Park, Dong-Jin Park,  
Tae-Jong Kim, Shin-Seok Lee, Yong-Wook Park

Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School and Hospital, Gwangju, Korea

Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disease characterized by decreased function of the lacrimal and salivary glands. In addition, many other organs can be involved in patients with Sjögren's syndrome. Overt or latent renal tubular acidosis is an uncommon extraglandular manifestation in Sjögren's syndrome, and osteomalacia is a rare complication of renal tubular acidosis. It has been rarely reported that osteomalacia is associated with distal

renal tubular acidosis in patients with Sjögren's syndrome. We report a case of a 34-year-old female patient who was initially presented with muscle weakness in both lower extremities. The patient was then diagnosed with Sjögren's syndrome complicated by osteomalacia and renal tubular acidosis

**Key Words.** Sjögren's syndrome, Renal tubular acidosis, Osteomalacia

#### 서 론

쇼그렌 증후군의 분비선 외 전신증상은 매우 다양하다 (1). 쇼그렌 증후군에서 임상적으로 의의 있는 신장질환이 동반되는 경우는 드물지만, 1형 신세뇨관 산증이 동반될 수 있다 (2). 또한, 쇼그렌 증후군 환자에서 심한 1형 신세뇨관 산증에 의한 저칼륨혈증과 저칼륨성 주기적 마비 및 근력 저하 등이 발생한 경우도 있다 (3). 그러나, 골연화증은 1형 신세뇨관 산증에서 나타날 수 있는 비교적 드문 합병증 가운데 하나이다 (4). 쇼그렌 증후군의 분비선 외 전신증상은 다양한 양상으로 나타날 수 있으며, 비 특이적인 경우도 흔하므로, 간혹 이에 대한 합병증을 간과하거나 오진하게 될 수도 있다. 저자들은 하지 근력 저하를 주소로

내원한 환자에서 1형 신세뇨관 산증 및 골연화증의 합병증을 동반한 쇼그렌 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

#### 증 례

**환 자:** 34세, 여자

**주 소:** 양하지 근력 저하

**현병력:** 3년 전 양측 신석회화증을 진단 받고 경과 관찰하던 자로 9개월 전 양측 고관절 통증과 구강건조 증상을 인지하였으나 정밀검사나 치료를 시행하지 않았고, 내원 3일 전부터 기상 시에 악화되는 양측 하지의 근력저하와 무기력감을 주소로 응급실로 내원하였다.

<Received : July 21, 2011, Revised : September 21, 2011, Accepted : October 12, 2011>

Corresponding to : Yong-Wook Park, Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School and Hospital, 42, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea. E-mail : parkyw@jnu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**과거력:** 신석회화증으로 경과관찰 중이며 1개월 전 제왕 절개로 출산하였다

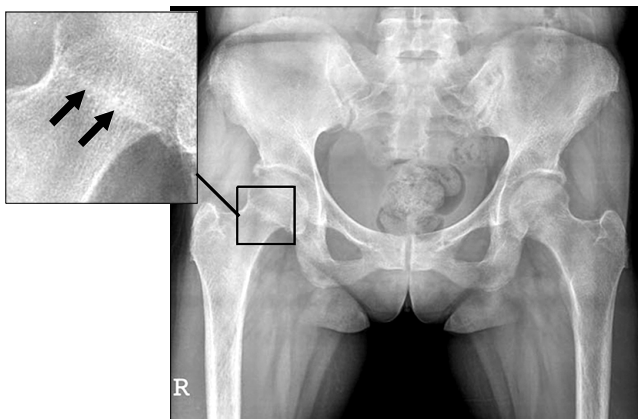
**가족력:** 특이소견 없었다.

**진찰소견:** 내원 당시 측정된 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0°C였으며, 급성병색을 보였고 의식은 명료하였다. 키 163 cm, 체중 55 kg이었다. 피부에 특별한 병변은 없었고, 경부 임파절은 만져지지 않았으며 결막은 창백하지 않았다. 흉부 진찰에서 심음과 호흡음은 정상이었으며 복부에서 간이나 비장은 만져지지 않았고 압통과 반사압통도 없었으며 장음은 정상이었다. 양측에 늑골척추각 압통은 없었고 하지의 함요부종도 없



**Figure 1.** Kidney-ureter-bladder (KUB) radiograph demonstrating multiple calculi in both kidney.

**A**

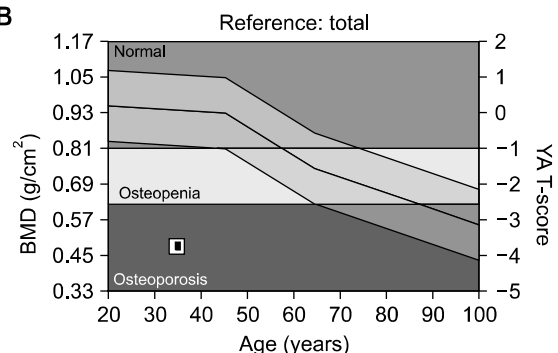


었다. 신경학적 검사상 근력은 비교적 대칭적으로 MRC 척도 3 내지 4 정도의 하지 근력저하 소견을 보였다.

**검사소견:** 말초 혈액 검사 상 백혈구 6,800/mm<sup>3</sup>, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판 250,000/mm<sup>3</sup>이었다. 적혈구 침강속도는 61 mm/hr, C-반응성 단백질은 0.422 mg/dL이었다. 전해질 검사는 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 2.4 mEq/L, 염소 115 mEq/L 이었고, 동맥혈 가스검사에서 pH 7.233, PO<sub>2</sub> 124 mmHg, PCO<sub>2</sub> 25.0 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12.0 mmol/L, 음이온차는 11.1로 정상 음이온차 대사성 산증을 보였다. 생화학검사에서 혈액요소질소 11.3 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 총 단백질과 알부민은 각각 9.5 g/dL, 4.4 g/dL이었고 AST 31 IU/L, ALT 24 IU/L, LDH 152 IU/L이었으며 ALP가 224 IU/L (정상범위 35~129)로 증가되어 있었다. 무기인(inorganic phosphorus)은 1.9 mg/dL (정상범위 2.5~5.5)로 감소하였고, 총 칼슘 8.5 mg/dL (정상범위 8.4~10.2)은 낮은 정상범위에 있었으며, 25-(OH) vitamin D 10.0 ng/mL (정상범위 11~70)와 1.25(OH)<sub>2</sub> vitamin D 15.6 pg/mL (정상범위 25.1~66.1)은 감소 소견을 보였다. Ig G 2,820 mg/dL (정상범위 700~1,600)와 Ig A 700 mg/dL (정상범위 70~400), IgE 428 IU/mL (정상범위 0~100)는 각각 증가되어 있었고, Ig M은 95.80 mg/dL (정상범위 40~230)이었다.

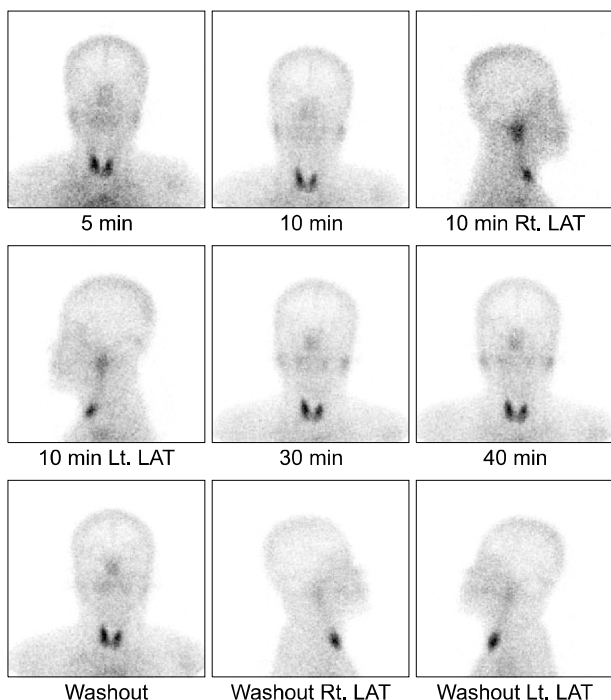
간염표지자 검사는 HBsAg 음성, anti-HBs 음성, anti-HCV 음성이었었고, 갑상선 기능검사에서 혈청 T<sub>3</sub> 102 ng/dL (정상범위 80~220), 유리T<sub>4</sub> 0.81 ng/dL (정상범위 0.7~2), TSH 2.08  $\mu$ IU/mL (정상범위 0.35~5.5)이었다. 소변검사는 비중 1.002, pH 7.5 WBC 500/HPF, RBC 250/HPF이었으며 당과 단백은 검출되지 않았고, 소변의 나트륨 23 mEq/L, 칼륨 5.8 mEq/L, 염소 29 mEq/L으로 요음이온차는 -0.2이었다. 면역혈청검사에서 C3 98.2 mg/dL (정상범위 90~180),

**B**



Region	BMD <sup>1</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Young-adult <sup>2</sup> (%)	T-score	Age-matched <sup>3</sup> (%)	Z-score
Neck	0.487	54	-3.4	54	-3.4
Upper neck	0.407	-	-	-	-
Wards	0.341	39	-4.1	39	-4.1
Troch	0.348	46	-3.7	45	-3.8
Shaft	0.578	-	-	-	-
Total	0.484	52	-3.8	51	-3.8

**Figure 2.** Pseudofracture and decreased bone mineral density in a patient with Sjögren's syndrome and type 1 renal tubular acidosis. (A) Hip X-ray shows insufficiency fracture or pseudofracture of the right femoral neck (black arrows). (B) Bone mineral density examination shows markedly decreased T-score and Z-score in both femoral bones.

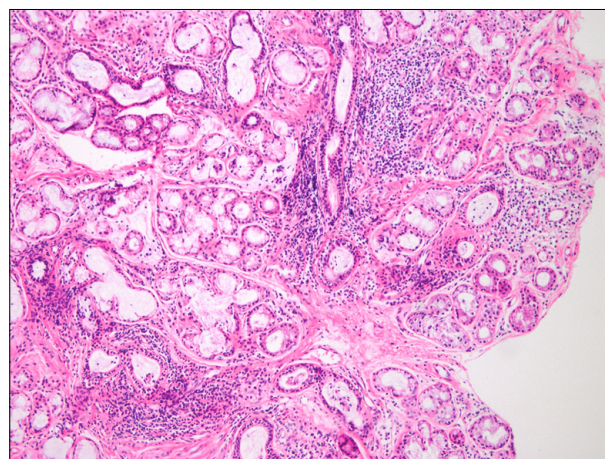


**Figure 3.** Salivary gland scan shows decreased radioisotope uptakes in both parotid and submandibular glands.

C4 23.20 mg/dL (정상범위 10~40)이었으며 intact PTH 수치는 55 pg/mL (정상범위 9~55)로 상위 정상 수준에서 확인되었다. 항핵항체 양성 (titer 1 : 320), 류마티스인자 33.30 IU/mL (정상범위 0~15), 항 SS-A 항체와 SS-B항체는 양성이었으며, 항ds-DNA항체와 ANCA는 음성이었다.

**방사선 및 기타 검사 소견:** 흉부 방사선 상 이상소견은 없었다. 단순 복부 방사선 사진 상 저명한 양측 신장 석회화 소견 관찰되었으며(Figure 1), 양측 골반 방사선 사진 상 양측 대퇴골의 전반적인 골음영의 감소 소견과 함께 우측 대퇴경부에 방사선 비투과선이 미세하게 관찰되어, 부전골절(insufficiency fracture) 혹은 가골절(pseudofracture)이 의심되었다(Figure 2A). Dual energy X-ray absorptiometry를 이용한 골밀도 검사에서 요추부(L1~4)의 T-값 -1.3, Z-값 -1.6으로 정상범위에 있었으나, 대퇴골 경부는 T-값 -3.4, Z-값 -3.4로 심한 골감소 소견이 관찰되었다(Figure 2B). 증상 및 혈청학적 검사 결과 쇼그렌 증후군을 의심되어, 시행한 침샘 스캔 검사상 양측 이하선 및 악하선에 관류가 감소하여 희미하게 관찰되며, 타액분비촉진제 투여 후에도 양측 이하선 내의 방사능이 감소되어 있었고(Figure 3), 침샘조직학적 검사상 림프구 침윤 현상이 관찰되어 쇼그렌 증후군을 진단할 수 있었다(Figure 4).

**치료 및 경과:** 환자는 양측 하지 근력 저하 소견이 있어 시행한 전해질 검사 상 저칼륨혈증과 정상 음이온차 대사성 산증이 있었다. 소변 음이온차가 -0.2로 소변 염소 배설 장애가 있음을 알 수 있어, 콩팥자체 산증의 원인인 신세뇨관 산증을 의심해 볼 수 있었다. 감별진단 위해 시행



**Figure 4.** Salivary gland biopsy shows focal lymphocytic infiltration in minor salivary glands of lower lip (H & E stain, ×100).

한 bicarbonate loading test에서 중탄산염 분획배설율(bicarbonate fractional excretion, FEHco3-)이 15% 미만으로 측정되었고, 저칼륨혈증을 동반한 대사성 산증이 있음에도 소변에서 pH 7.0 이상의 알칼리뇨가 지속되었으며, 단순 방사선 소견상 양측 신석회화가 동반되어 1형 신세뇨관 산증에서 관찰되는 특징적 소견이 동반되어 1형 신세뇨관 산증을 진단할 수 있었다. 저칼륨혈증과 대사성 산증 교정을 위하여 칼륨과 중탄산염 나트륨 투여하여 전해질이 교정되기 시작하면서 하지 근력 저하는 호전을 보였고, 골연화증은 칼슘과 vitamin D 제제로 치료 중이며 쇼그렌 증후군에서 나타나는 전형적인 구강 및 안구건조증 심하게 호소하지는 않아 경과 관찰 중에 있다. 칼륨과 중탄산염 나트륨 보충에 반응을 하지 않는 신세뇨관 산증에서 신 조직 검사 상 림프구 침윤이 저명한 경우에 스테로이드를 투여해 볼 수 있으나 (5), 본 증례의 경우 골연화증을 동반하고 있어서 스테로이드 요법은 고려하지 않고 있다.

## 고 찰

쇼그렌 증후군은 침샘, 눈물샘 등을 침범하는 진행성 염증성 자가면역 질환으로 흔히 폐, 췌장, 피부, 신경계 등의 다른 장기에 염증을 동반하며, 신세뇨관 산증 등의 신장 장애를 일으킬 수 있다 (6).

본 증례에서 환자는 내원 당시 하지 근력 저하 및 마비 증세를 호소하고 있었고 전해질 검사상 정상 음이온차 대사성 산증 및 저칼륨혈증을 보였으며, X-ray 상 저명한 신석회화증이 관찰되었다. 쇼그렌 증후군에서 신장 침범은 67%까지 보고되고 있지만 임상적으로 의미 있는 신장침범은 흔하지 않다. 1형 신세뇨관 산증은 원위세뇨관에서 소변을 산성화 하는 기능에 장애가 생김으로써 고염산 대사성 산혈증과 신장에서 칼륨의 과도한 배출을 조장하는 것으로 알려져 있다 (7). 이러한 대사성 산증과 저칼륨혈증은 근위 세뇨관의 구연산염 재흡수를 자극하여 요중 구연

산염 배설을 감소시키며, 고칼슘뇨와 알칼리뇨, 요중 구연산염 감소로 인해 신장 결석이나 신석회화증이 나타날 수 있다 (8).

유전성이 아닌, 후천적으로 성인에서 발생하는 원위 신세뇨관 산증의 주요 원인은 쇼그렌 증후군이나 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환이 많다 (9). 따라서, 성인에서 우연히 특발성으로 발생하는 신세뇨관 산증의 경우, 반드시 쇼그렌 증후군을 비롯한 자가면역 질환의 동반 여부를 평가해보아야 한다. 이러한 경우 궁극적인 치료는 단순히 산증 교정만으로 해결되는 것이 아니라 자가면역 질환 자체의 치료가 필요하기 때문이다. 쇼그렌 증후군에서 1형 신세뇨관 산증의 발생 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지는 않으나 세뇨관질성 자가면역 신병증에 의한 것으로 생각된다 (10). 저칼륨성 주기성 마비증상은 1형 신세뇨관 산증의 드문 합병증 가운데 하나이며 (11), 쇼그렌 증후군에서 발생한 저칼륨성 주기성 마비증상은 매우 드문 것으로 보고되고 있다 (12). 심한 저칼륨혈증은 드물게 심각한 근육 마비를 일으키기도 하는, 대사성 산증의 가장 치명적인 합병증 중의 하나로 알려져 있다 (13). 본 증례의 경우 환자는 저칼륨혈증과 산혈증은 칼륨과 중탄산염 보충으로 호전되었다.

골연화증은 골 전환부에서 새롭게 생성된 유골의 무기질 침착이 감소됨으로써 발생되며, 저인산혈증, 저칼슘혈증, vitamin D 저하 및 ALP 증가 등의 소견들이 흔히 관찰된다 (14). 반면에 골다공증은 골흡수의 증가와 골형성의 감소로 인해 골량의 감소가 나타나며, 주로 폐경후 여성이나 노인, 장기간 스테로이드 요법을 받은 환자에서 잘 발생하고 칼슘, 인산, ALP가 정상 범위에 있는 것으로 알려져 있다. 본 증례의 경우 젊은 나이의 여자가 특별한 외상의 과거력이 없이 골반 통증을 호소하였고, 쇼그렌 증후군과 함께 신세뇨관 산증을 동반하고 있었으며 저인산혈증, 신석회화증, vitamin D 저하 및 ALP 증가 등과 같이 골연화증을 시사하는 임상 소견들이 관찰되었다. 두 질환의 정확한 감별 진단을 위해서는 골 조직검사가 필요하나 본 증례의 경우 골절의 위험성과 고관절 부위 통증에 따른 환자의 시술 거부로 시행하지 못하였다.

골연화증은 1형 신세뇨관 산증을 동반한 쇼그렌 증후군에서 드문 것으로 알려져 있다 (4). 신세뇨관 산증에 의한 골연화증의 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 지금까지 보고된 쇼그렌 증후군 증례에서 골연화증이 있는 경우에는 신세뇨관 산증이 모두 동반되어 나타났다 (4). 신세뇨관 산증이 골 질환을 유발하는 기전에 대하여는 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 대사성 산혈증, 저인산혈증 및 저칼슘혈증 등이 동반되어 vitamin D의 대사 과정에 장애를 일으키게 되어 골연화증을 초래하는 것으로 알려져 있다 (15).

## 요 약

쇼그렌 증후군에서 발견될 수 있는 증상은 매우 다양하

여, 안구 및 구강건조증 등 특징적인 증상이 주소가 아닌 환자의 경우 쇼그렌 증후군을 의심하고 진단하는 것은 쉽지 않다. 본 저자들은 양하지 근력저하 및 고관절 통증을 주소로 내원한 환자에서 쇼그렌 증후군과 이에 동반된 신세뇨관 산증, 저칼륨성 주기성 마비증상 및 골연화증을 진단할 수 있었다. 쇼그렌 증후군에서 1형 신세뇨관 산증은 흔히 발생하지는 않으나, 동반될 경우 저칼륨성 주기성 마비증상 및 골연화증과 같은 합병증이 발생할 수 있음을 본 증례를 통하여 보고하는 바이다.

## 감사의 글

본 논문은 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2011-0011332).

## 참고문헌

1. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiødt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med* 1996; 239:475-82.
2. Aasarød K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrøm J, Jørstad S. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *QJM* 2000;93:297-304.
3. Poux JM, Peyronnet P, Le Meur Y, Favereau JP, Charnes JP, Leroux-Robert C. Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol* 1992;37:189-91.
4. Fulop M, Mackay M. Renal tubular acidosis, Sjögren syndrome, and bone disease. *Arch Intern Med* 2004;164:905-9.
5. Yamada A. Tubulointerstitial nephropathy secondary to collagen-vascular diseases. *Nihon Rinsho* 1995;53:1969-73.
6. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328-36.
7. Dafnis E, Spohn M, Lonis B, Kurtzman NA, Sabatini S. Vanadate causes hypokalemic distal renal tubular acidosis. *Am J Physiol* 1992;262:F449-53.
8. Buckalew VM Jr. Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J Urol* 1989;141:731-7.
9. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2160-70.
10. Eriksson P, Denneberg T, Larsson L, Lindström F. Biochemical markers of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:383-92.
11. Wrong OM, Feest TG, MacIver AG. Immune-related potassium-losing interstitial nephritis: a comparison with distal renal tubular acidosis. *Q J Med* 1993;86:513-34.
12. Soy M, Pamuk ON, Gerenli M, Celik Y. A primary Sjögren's syndrome patient with distal renal tubular acidosis, who presented with symptoms of hypokalemic periodic paralysis: Report of a case study and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;26:86-9.
13. Caciotti A, Morrone A, Domenici R, Donati MA, Zammarchi E. Severe prognosis in a large family with hy-

- pokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 2003;27:165-9.
14. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med* 1993;95:519-23.
15. Sauveur B, Garabedian M, Fellot C, Mongin P, Balsan S. The effect of induced metabolic acidosis on vitamin D3 metabolism in rachitic chicks. *Calcif Tissue Res* 1977;23:121-4.