

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환에서의 신장요로계 질환

김예나, 정연순

고신대학교 의과대학 내과학교실

Renal and Urinary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease

Ye Na Kim and Yeonsoon Jung

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is increasing rapidly and extra-intestinal manifestations in IBD are also increasing. The prevalence of renal and urinary involvement in IBD ranges from 4-23%. Nephrolithiasis is the most common urinary complication in IBD patients. Parenchymal renal disease is rare but has been well documented and presents most commonly as glomerulonephritis or tubulointerstitial nephritis. The overall morbidity of IBD-related renal manifestations is significant. Therefore, a high index of clinical suspicion and optimal monitoring of the renal function are needed for the early diagnosis and prevention of IBD-related renal manifestations and complications. (*Korean J Gastroenterol* 2019;73:260-268)

Key Words: Inflammatory bowel disease; Kidney; Nephrolithiasis; Glomerulopathy; Tubulointerstitial nephritis

서론

염증성 장질환은 장관을 침범하는 만성 질환으로서 장관뿐만 아니라 다양한 장외 증상도 함께 동반한다. 장외 증상의 발생 빈도는 6-46%로 보고되고 있으며,¹⁻³ 신장요로계 증상이 동반되는 경우는 4%에서 23%로 다양하게 보고되고 있다.⁴ 1980년대 중반 이후부터 우리나라에서 궤양성 대장염 환자수는 꾸준히 증가하여 왔으며, 궤양성 대장염과 크론병 두 질환 모두 의미 있게 증가하고 있다.⁵ 우리나라의 염증성 장질환의 증가는 서구화된 식습관과 관련된 인자들과 대기 오염 등이 연관되어 있을 것으로 추정된다.⁶

이러한 염증성 장질환의 발생률의 증가와 함께 이에 동반된 장외 증상도 꾸준히 증가할 것으로 판단된다. 이러한 장외 증상은 크론병과 궤양성 대장염 모두에서 보고되고 있다.^{2,4} 가장 흔한 신장요로계 증상으로는 신장 결석증이 가장 많고,

신장 실질의 병변으로는 간질성 신장염, 사구체 신염과 아밀로이드증 등이 보고되고 있다.⁷ 본고에서는 신장요로계 증상의 발생으로 제기되는 발병 기전과 임상 양상을 살펴보고, 소화기내과 의사로서 알아야 할 신장요로계 증상의 조기 진단을 위한 검사 및 시기에 대하여 살펴보고자 한다.

본론

1. 신장요로계 증상 발생의 기전

염증성 장질환에서 장외 증상으로 신장요로계를 침범하는지에 대한 명확한 기전은 알려지지 않았다. 하지만 이에 대한 여러 가지 가설들은 유전적 요인에 영향 받은 면역 반응의 결과에 집중되어 있다. 대부분의 장외 증상이 염증성 장질환이 진단된 상태에서 발생하거나 염증성 장질환의 질병의 활성도에 영향을 받지만 어떤 경우는 장외 증상이 먼저 나타나기

Received April 10, 2019. Revised May 10, 2019. Accepted May 13, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정연순, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Yeonsoon Jung, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-6360, Fax: +82-51-990-3088, E-mail: kidney@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3657-7082>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

도 한다.⁸ 하나의 장외 증상을 가진 경우가 또 다른 장외 증상을 가지는 경향이 높으며, 환자와 그들의 직계 가족 사이의 장외 증상 일치율이 높은 것으로 알려져 있다.^{9,10}

이러한 현상을 나타내는 데에는 여러 가지 기전이 작용할 것으로 제기되고 있다. 장관의 염증과 병의 활성도가 장외 증상과 직접적으로 연관성을 보이는 경우가 흔하여 염증성 장질환과 장외 증상은 공통된 발병 기전이 관계할 것으로 생각하고 있다.¹¹ 염증성 장질환과는 독립적인 자가면역 질환의 결과로 발생하지만, 두 증상 사이에 공통된 유전적 위험 요소와 이상 자기인식(aberrant self-recognition) 또는 자가항체 생성과 같은 전신 면역 조절 곤란(systemic immune dysregulation)으로 인하여 동시에 질환이 나타난다는 주장도 제기되고 있다.¹² 염증성 장질환에서 동반되는 사구체 신염과 요세관 간질 신장염의 병리 소견이 순환 면역복합체(circulating immune complexes) 또는 제자리 면역복합체(*in situ* immune complex)의 신장 실질 침범이므로 면역복합체 생산이 신장 증상의 기전으로도 이해되고 있다.¹³ 이렇듯 제기된 기전에 반하여 장외 증상이 염증성 장질환의 증상이라기보다는 장질환 자체의 대사적, 해부학적 손상으로 인하여 발생한 일종의 합병증이라는 주장도 받아들여지고 있다.^{9,12}

2. 신장요로계 증상

염증성 장질환 환자에서의 신장요로계 관련 질환은 신장 결석, 사구체 신염, 아밀로이드증, 요세관간질 신장염이 있으며(Table 1), 염증성 장질환의 치료 과정에서 발생하는 약제로 인한 신독성이 있다.

1) 신장 결석 및 요로 결석

염증성 장질환 환자에서 신장 결석은 가장 흔한 요로계의

합병증이며 대표적인 대사적, 해부학적 손상의 직접적인 결과물이다. 대규모 역학 연구는 부족하지만 염증성 장질환 환자에서 신장 결석의 유병률(prevalence)은 9%에서 19%까지 높다고 보고되기도 하는데,^{14,15} 특히 성인보다 소아에서 유병률이 더 높고, 궤양성 대장염보다 크론병에서 더 높으며, 회장 말단부를 포함한 장 절제 수술을 받은 환자에서 높은 신장 결석의 유병률을 보여 28%에 이른다는 보고도 있다.^{4,14-18} 이렇게 높은 유병률은 일반 인구에서의 신장 결석 유병률인 1-15%보다는 뚜렷하게 높다.^{16,19} 신장 결석 또는 요로 결석의 25%는 요로 폐쇄, 수신증 및 감염 등과 같은 합병증을 유발하는 합병 요로 결석(complicated urolithiasis)으로 이어져 신장 손상을 일으킬 수 있다.¹⁹ 또한 결석을 해결하더라도 50-80%에서 재발하여 합병증을 해결하기 위한 수술이나 수술의 횟수가 증가하게 되는데, 이는 염증성 장질환 환자에서 신장 손상을 진행시켜 만성 신장병(만성 콩팥병)의 발생률을 높이게 되는 주요 원인이 된다.¹⁸⁻²⁰

신장 결석은 일차적으로 칼슘 옥살레이트 또는 요산으로 주로 구성되어 있다. 칼슘 옥살레이트 결석은 특히 크론병 환자에서 회결장 부위의 염증으로 담즙산과 지방산의 흡수가 저하되고 장관내의 유리칼슘(free calcium)이 유리지방산(free fatty acid)과 결합하게 된다. 이로 인한 유리칼슘의 부족으로 인하여 옥살레이트가 과도하게 장관으로 흡수되어 고옥살산뇨(enteric hyperoxaluria)가 발생하게 되어 옥살레이트 결석이 발생하게 된다.^{9,21} 또한 대장 점막의 투과성 증가와 함께 옥살레이트를 대사시키는 박테리아(*Oxalobacter formigenes*)의 수적인 감소도 고옥살산뇨의 원인으로 기여한다.^{4,22} 그러나 이러한 요인과 함께 소변량의 감소와 마그네슘, 사이트레이트와 같은 결석 억제 성분의 감소는 고옥살산뇨 자체보다 염증성 장질환에서의 결석 형성의 더 중요한 원인이 될 수 있다.^{16,23} 반면 요산 결석은 잦은 설사 또는 소장의 장루로 인하여 체액과 바이카보네이트가 소실되면서 소변이 농축된 산성뇨로 바뀌면서 주로 발생한다.⁴

염증성 장질환에서 병발할 수 있는 신장 결석을 조기 발견하는 것의 의의는 적절한 식이 요법과 내과적 접근 및 수술적 접근을 함으로써 신장 결석으로 인한 신장기능 감소를 예방하는 것이다. 또한 환자에게 설사로 인한 또는 장루에서의 체수액 소실을 조절하고 적절히 수분 공급을 해야 한다는 것을 교육해야 한다. 또한 옥살레이트와 지방의 섭취를 줄이고 소변을 알칼리화할 수 있는 방법을 교육하고 실천하는 것이 도움이 된다.¹⁸ 결석의 재발을 위하여 약물 치료의 도움을 받을 수 있는데 enteric hyperoxaluria로 인한 옥살레이트 결석의 예방을 위해서는 칼슘과 경구 마그네슘을 사용할 수 있다. 요산 결석을 예방하기 위하여 소변을 알칼리화시키는 알칼린 사이트레이트(alkaline citrates)와 소듐 바이카보네이트(sodium bicarbonates)와

Table 1. Renal and Urinary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease

Nephrolithiasis	Calcium oxalate
	Uric acid
Glomerulopathy	Immunoglobulin A nephropathy
	Membranoproliferative glomerulonephritis
	Minimal change disease
	Membranous glomerulonephritis
	Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis
	C3 glomerulopathy
Amyloidosis	Secondary amyloidosis
Tubulointerstitial disease	Tubulointerstitial nephritis
	Granulomatous tubulointerstitial nephritis

C3, complement 3.

dium bicarbonate)를 사용할 수 있다.¹⁹ 초음파 검사는 결석의 크기가 5 mm 이상일 경우 진단에 매우 도움이 되므로 정기적인 간격으로 신장 초음파 검사를 시행하여 신장 결석의 위치 및 크기를 파악해두는 것이 도움이 된다. 또한 염증성 장질환 환자에서 신장기능의 감소 또는 요로 감염이 발생하였을 경우에 신장 결석의 병발을 의심하여 신장 초음파 검사를 시행하는 것이 필요하다.^{24,25}

2) 사구체 신염

염증성 장질환에서 사구체 병변은 드물지만 몇 가지 종류의 사구체 손상이 병발한 것으로 보고되었다. 면역글로불린 A 신병증(IgA nephropathy),²⁶⁻³¹ 막증식성 사구체 신염(membranoproliferative glomerulonephritis),³² 미세변화형 사구체 신염(minimal change disease),^{33,34} 막성사구체 신염(membranous glomerulonephritis),^{35,36} 항사구체 기저막 사구체 신염(anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis),^{37,38} C3 사구체 신염(C3 glomerulopathy)³⁹ 등과 같은 다양한 사구체 신염이 보고되었다. Ambruzs 등¹³은 염증성 장질환 환자에서 만성 신손상, 급성 신손상, 신증후군이 있을 때에 시행한 일련의 조직 검사 결과에서 면역글로불린 A 신병증의 빈도가 가장 높았다고 보고하였으며, 염증성 장질환이 없는 상태에서 신조직 검사를 시행한 환자보다 그 빈도가 높다고 보고하였다. 염증성 장질환에 동반된 면역글로불린 A 신병증의 많은 경우에 있어서 사구체 신염이 염증성 장질환의 발생 또는 악화 시점에서 발생하였고 장질환이 임상적으로 관해 상태가 되었을 때 신장 조직 소견에서 매산지음 세포의 증식뿐만 아니라 면역글로불린의 침착도 사라지는 것이 보고되었다.²⁶ 이러한 점은 원발성 면역글로불린 A 신병증에서는 병변이 지속되는 것과 차이가 있다.

면역글로불린 A는 점막에서 일어나는 환경적 그리고 미생물의 항원적 노출에 대항하는 방어 역할을 한다는 것을 생각할 때, 염증성 장질환으로 인하여 이차성 면역글로불린 A 신병증이 발생할 수 있다는 것은 어떻게 보면 쉽게 받아들여지지만 정확한 기전은 아직까지 알려지지 않았다. 장점막 염증과 불확실한 복합체와의 상호 작용, 항원배제와 항원관용의 소실(loss of antigenic exclusion and tolerance), 만성 면역 자극(chronic immune stimulation)과 조절되지 않는 면역글로불린 A의 생산과 이동(dysregulated IgA production and transport) 등이 관여할 것으로 제기되고 있다.⁴⁰ Wang 등⁴¹은 T세포의 기능 이상이 T세포 매개 점막 면역의 이상을 유발하여 면역글로불린 A 신병증의 발생을 유도할 수 있다고 보고한 바 있다. 두 질환 사이에 유전적 감수성도 존재함이 연구되기도 하였다. 면역글로불린 A 신병증에서는 human leukocyte antigen (HLA)-DR1이, 염증성 장질환에서는

HLA-DR1/DQw5이 존재하여 유전적 연관성이 있음이 제기되었다. 이러한 증거들은 기존의 제기되었던 염증성 장질환이 일차성 면역글로불린 A 신병증을 악화시킨다는 의견보다는 두 질환 사이에 공통된 면역 기전이 있다는 것을 더욱 지지해 준다.

3) 아밀로이드증

이차성 아밀로이드증은 드물게 나타나지만 만성 신장병에서부터 말기 신장병으로 이어져 환자의 사망률에 기여할 수 있는 가능성이 높은 중요 합병증이다.^{42,43} 염증성 장질환에서는 아밀로이드증의 발병률이 크론병에서의 궤양성 대장염 발병률보다 높으며, 전 세계적으로 아밀로이드증의 네 번째 원인이 크론병이기도 하다.^{43,44} 최근 문헌에 의하면 염증성 장질환에서 아밀로이드증의 전체 예측되는 빈도(estimated frequency)는 0.53%로 보고하고 있다.⁴⁵ 염증성 장질환에서 발생한 아밀로이드증의 위험인자는 크론병과 남성인 경우로 알려져 있으며, 크론병이 광범위하고 활성도가 높을 때, 누공성 항문 주변부 병변을 동반한 경우, 질환의 활성도가 조절되지 않아 장외 합병증을 가진 경우가 아밀로이드증과 연관성이 높다.⁴⁵

염증성 장질환의 발생부터 아밀로이드증이 진단되기까지의 시간은 다양하다. 대부분은 염증성 장질환이 진단된 후 10-15년에 아밀로이드증이 진단된다.⁴⁴ 하지만 염증성 장질환의 진단과 동시에 아밀로이드증이 진단되기도 한다.^{44,46} 아밀로이드증의 가장 흔한 임상 양상은 신장으로서, 90%에서 신장을 침범한다. 단백뇨, 신증후군 만성 콩팥병에 이르기까지 다양하지만 만성 콩팥병으로 이르는 경우가 70%로 높아서 예후가 좋지 않다.^{45,47} 아밀로이드증이 진행되면 치료가 어렵기 때문에 치료보다는 조기 진단이 중요하다.^{43,45} 최근 몇몇 보고에서 항tumor necrosis factor (TNF) 치료제인 infliximab이 효과가 있다고 보고되었다.⁴⁸⁻⁵⁰ 이들 보고에서 infliximab 사용 후 염증성 장질환의 질병 활성도가 감소되면 단백뇨가 효과적으로 감소되었다. 하지만 신기능이 회복되지는 않았다. 최근 interleukin-6 수용체에 대한 인간 단클론항체가 치료제로서의 가능성을 보여주기도 하였으나 현재까지 아밀로이드증에 효과적인 분명한 치료 방법은 없다.⁵¹

4) 요세관간질 신장염

요세관간질 신장염은 신장의 세뇨관과 간질에 염증세포가 침윤하여 발생하는 손상으로 간질 부종과 세뇨관염, 간질의 섬유화 및 세뇨관 위축 등과 같은 병리 소견을 특징으로 한다.²¹ Ambruzs 등¹³은 요세관간질 신장염이 염증성 장질환 환자에서의 면역글로불린 A 신병증에 이어 두 번째로 흔한 신장 실질 병변이었으며, 이들 환자 중 70%가 궤양성 대장염 환자였다고 보고하였다. 염증성 장질환 환자에서 발생한 급만

성 요세관간질 신장염은 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 약물과 연관된 보고가 많다.⁵²⁻⁵⁶ 이들 보고에 따르면 요세관간질 신장염이 염증성 장질환의 장외 증상이기보다는 약물 부작용으로 인하여 발생하였다고 보고하고 있다. Ambruzis 등¹³이 보고한 요세관간질 신장염의 16예 중 9예가 aminosalicylates와 연관성이 있었다. 많은 보고들에서 요세관간질 신장염과 약제 노출과의 연관성, 약제 중지 후 신기능 회복, 약제 재사용 후 신기능 악화 및 재발 등이 보고되었다.⁵⁶⁻⁵⁸ 5-ASA 연관 요세관간질 신장염은 염증성 장질환으로 인한 약제의 사용과 연관된 신독성이므로 염증성 장질환의 치료제와 연관된 신독성 부분에서 상세히 기술하도록 하겠다.

염증성 장질환 진단 당시에 요세관간질 신장염이 진단되거나 약제 노출이 없는 염증성 장질환 환자에서도 요세관간질 신장염이 진단되는 경우 즉, 약제 비연관 요세관간질 신장염이 증가하고 있다.⁵⁹⁻⁶⁴ 또한 크론병에서 육아종성 요세관간질 신장염의 병리 소견이 보고되기는 하였는데, 이 경우도 약제와의 연관성은 없었다.^{60,65,66} 이러한 보고들과 함께 요세관간질 신장염은 염증성 장질환의 활성도가 높을 때 주로 진단된다는 특징은 약제 비연관 요세관간질 신장염이 염증성 장질환의 장외 증상이라는 것을 지지해 준다. 요세관간질 신장염은 염증성 장질환의 초기 치료에 반응이 있음에도 불구하고 지속적으로 3년째에는 30%가 말기 콩팥병을 포함한 만성 콩팥병으로 진행되는 것으로 보고되고 있다.⁶¹ 이에 대한 기전으로 전신 면역 조절 곤란(systemic immune dysregulation), 사이토카인 활성화, 장상피와 신장 세뇨관세포에 공통되는 자가항체 또는 면역복합체의 생산(immunopathogenetic auto-antibodies and immune complexes against organ-specific epitopes shared by colon and extracolonic sites) 등이 원인으로 관여한다는 가설이 제기되고 있다.^{8,61}

5) 신기능 저하

염증성 장질환 환자에서 만성적 손상이 진행하여 신장 기능이 비가역적으로 감소하면 만성 콩팥병이라는 합병증이 발생하게 되는데, 이는 환자의 사망률을 높일 수 있다. 따라서, 염증성 장질환 환자를 관리하는 데 있어서 신장 질환을 조기

에 진단하여 비가역적인 진행 상태가 되지 않도록 관리하는 것이 매우 중요하다. 염증성 장질환 환자에서 신장의 장외 증상이 나타나거나 염증성 장질환에 연관된 치료를 하게 되면 신기능 저하 발생의 위험률이 높아진다. 염증성 장질환과 신장기능 저하의 유병률과 발병률을 조사한 대규모 후향적 연구가 소개되었다.^{20,67} Primas 등²⁰은 775명의 염증성 장질환 환자에서 신기능 저하는 2%로 보고하였는데, 모두 크론병이었으며 크론병의 이환 기간, 절제된 소장 길이, 반복적인 신장 결석과 결석으로 인하여 시행된 치료 시술의 횟수가 신기능 저하의 위험 요인이었다. 신기능 저하의 연간 유병률(annual prevalence)은 염증성 장질환 환자 10만 명당 1.63명으로 보고하였다.²⁰ Lewis 등⁶⁷은 염증성 장질환 입원 환자 251명에서 신기능 저하의 빈도가 15.9%였다고 보고하였으며, 이 중 3분의 2가 비가역적인 상태인 만성 콩팥병 상태였다고 보고하였다. 이 연구에서 신기능 저하의 위험인자는 고령, 염증성 장질환의 이환 기간, 신장 결석의 과거력이었다. 특히 고령은 중요한 위험인자였다.⁶⁷ 상기 연구들에서 보여준 바대로 염증성 장질환 환자에서 만성 콩팥병을 조기에 발견하기 위하여 신장기능의 정기적인 모니터링이 중요하며 고위험군 환자들에 대하여 지속적인 신장기능에 대한 관심이 필요하다.

6) 염증성 장질환의 치료제와 연관된 신독성

5-ASA뿐만 아니라 염증성 장질환의 치료제로서 많이 사용되는 azathioprine, cyclosporine 그리고 항TNF- α 제제 등도 신독성이 보고되고 있다(Table 2).

(1) 5-ASA 연관 요세관간질 신장염

Sulfasalazine과 5-ASA는 궤양성 대장염 환자의 치료에 효과적이어서 비교적 자주 그리고 장기간 사용하는 약제이다. 역학 조사에 따르면 염증성 장질환 환자에서 5-ASA 연관 신독성을 보이는 경우는 비교적 드물게 나타나는데, 사구체 신염과 요세관간질 신장염을 포함하여 0.5% 미만으로 나타나는 것으로 알려져 있다.^{68,69} 5-ASA 연관 요세관간질 신장염의 기전은 정확하게 알려져 있지 않으나 용량 비의존적인 지연 과민 반응의 일종으로 받아들여지고 있다. 요세관간질 신장염으로

Table 2. Drug-associated Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease

Agents	Nephrotoxic effects
5-aminosalicylates	Tubulointerstitial nephritis Glomerulonephritis
Thiopurines (azathioprine)	None, acute kidney injury and nephrotic syndrome due to hematophagocytic syndrome
TNF- α inhibitors	Glomerulonephritis
Cyclosporin, Tacrolimus	Renal vasoconstriction, interstitial fibrosis

TNF- α , tumor necrosis factor- α .

인한 신손상은 전형적으로는 치료 시작 12개월 안에 발생하지만 치료 시작 수년 이후에 발생하기도 한다.^{68,70} 대규모 연구에서 5-ASA 연관 요세관간질 신장염이 임상적으로 발현된 중간 기간은 약물 사용 후 3년이었으며, 30%만이 완전히 회복되었다. 또한 Genome-Wide Association Studies에서 HLA region과 연관성을 보였다.⁷⁰ 5-ASA 연관 요세관간질 신장염의 임상 경과는 만성적이며 진행성이지만 임상에서 소변 검사 또는 혈액 검사와 같은 비침습적인 검사로 조기에 진단하기가 어렵다.⁶⁸

5-ASA 연관 요세관간질 신장염은 진단이 조기에 이루어질수록 치료 반응 가능성이 높으며 스테로이드가 치료에 도움이 될 수 있다.⁷¹⁻⁷³ 임상적으로 5-ASA 연관 요세관간질 신장염을 조기에 발견할 수 있는 민감한 표지자가 없기 때문에 특별히 5-ASA를 사용하는 환자에서 정기적인 신기능 감시와 임상 의사가 요세관간질 신장염의 발생 가능성을 알고 있는 것이 매우 중요하다. 현재 표준화된 감시에 대한 지침은 없으며, 이러한 선별 검사를 통한 감시가 환자의 예후를 실제로 향상시키는지에 대한 증거 또한 부족하다.⁶⁸ 하지만 치료 전에 반드시 신기능 검사를 시행하고, 첫 1년 동안은 1개월, 3개월, 6개월 간격으로 단계적으로 검사 간격을 늘리면서 검사하여 신기능 손상이 발생하는지에 대한 꾸준한 추적 검사가 필요하다. 1년 이후에는 6개월에서 12개월 간격의 검사를 권한다.^{7,71-73}

(2) Azathioprine

Thiopurine은 염증성 장질환의 유지 치료에서 광범위하게

사용되고 있다. 직접적인 신독성은 보고된 바가 없는, 비교적 안전하게 사용하는 약물이다. 하지만 장기적으로 사용하였을 경우 식혈세포성 증후군(hemophagocytic syndrome)의 발생과 동반된 급성 신손상과 신증후군이 보고된 바 있다.⁷⁴ 신기능 저하 환자에게 용량 감량에 대한 가이드라인은 따로 존재하지 않으나 환자의 전신 상태의 중증도에 따라 감량을 고려할 수 있겠다.

(3) Cyclosporine

Cyclosporine A는 칼시뉴린 억제제로서 중증 궤양성 대장염 환자에서 사용되고 있지만 급만성의 신독성으로 인하여 사용이 제한될 때가 있다.⁷⁵ Cyclosporine으로 인한 신독성은 치료 기간과 용량에 의존적이다.^{76,77} 이 약제로 인한 신장 손상은 수입소동맥의 수축으로 인한 신장 혈류의 감소가 특징적인 병리 기전이다. 만성적으로 사용할 경우에는 비가역적으로 신장 간질의 섬유화를 유발시키기도 한다.⁷⁶ 약제를 사용하는 동안 정기적인 약물 농도의 점검 및 신장 기능의 추적 관찰이 필수적이다.

Tacrolimus는 cyclosporine과 유사한 칼시뉴린 억제제로서 치료의 저항성을 보이는 염증성 장질환에서 cyclosporine의 대체약으로 사용할 수 있다. 하지만 tacrolimus 역시 신독성을 보이는 것으로 알려져 있다.⁷⁸

(4) 항TNF-α 제제를 포함한 생물학적 제제

항TNF-α 제제는 앞에서 언급한 대로 아밀로이드증에 긍정적인 효과가 보고된 바가 있지만, 다른 기전적으로 신손상 또

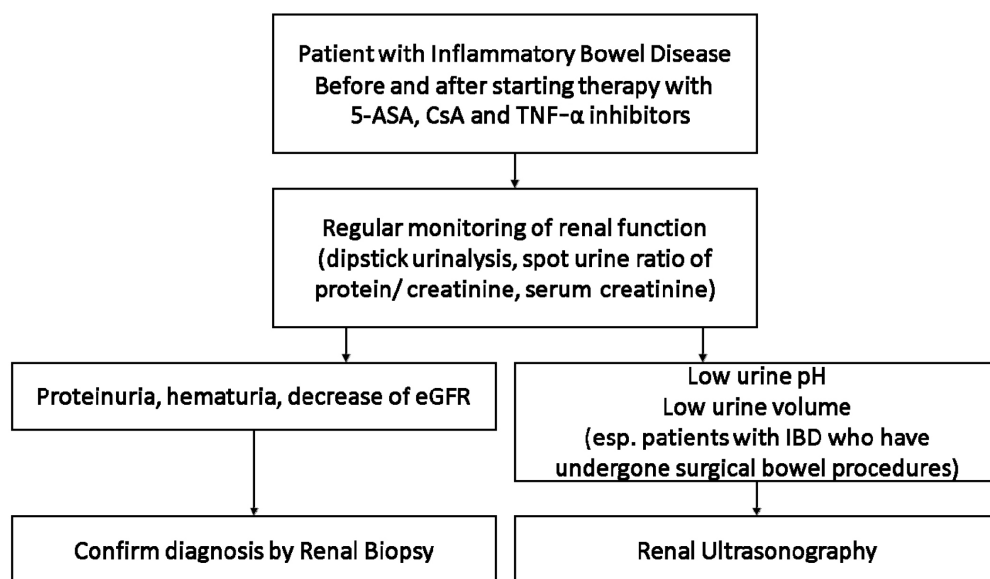


Fig. 1. Diagnostic approach of renal and urinary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. 5-ASA, 5-aminosalicylate; CsA, Cyclosporin A; TNFα, tumor necrosis factor alpha; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IBD, inflammatory bowel disease.

한 보고되고 있다. Infliximab, adalimumab 그리고 etanercept와 같은 약물들은 사구체 신염 또는 루푸스 신염과의 연관성을 보고한 바가 있다.⁷⁹⁻⁸² 최근 vedolizumab 사용 환자에서 육아종성 요세관간질 신장염이 보고된 바 있다.⁸³

3. 임상적 접근 방법

신장 질환은 증상이 발생하여 진단된 경우와 발생 후 진단이 늦어진 경우는 비가역적으로 진행되는 경과를 밟을 수 있으므로 초기에 질환을 인지하고 발생할 수 있는 합병증에 대하여 미리 예방하는 것이 매우 중요하다. 염증성 장질환에서 발생할 수 있는 신장 병변에 대하여 주지하고, 이들을 초기에 발견할 수 있는 검사 방법들을 사용하여 정기적으로 감시하는 것이 필요하다. 또한 신장기능 저하가 발생할 수 있는 고위험군 환자와 신독성과 연관된 약물들을 사용할 때에도 정기적인 모니터링이 중요하다. 현재까지 가장 적절한 검사와 모니터링 시점에 대한 지침이 마련되어 있지는 않지만 환자의 신장 질환을 초기에 진단하기 위한 방법들을 아래와 같이 제시할 수 있다(Fig. 1).

1) 신장기능 선별 검사

소변 검사는 저렴하면서도 많은 정보를 얻을 수 있는 검사 방법이다. 소변 검사에서 3회 중 2회 이상에서 미세혈뇨가 검출되면 혈뇨가 일시적인 것이 아니라 지속적으로 검출되는 것으로 의미를 둔다. 미세혈뇨의 유무와 상관없이 단백뇨가 연속적으로 검출되면 세뇨관과 사구체 질환을 의심할 수 있다. 염증성 장질환에서 발병률이 높은 면역글로불린 A 신병증의 경우에는 소변 선별 검사에서 미세혈뇨와 단백뇨로 나타나는 경우가 흔하다. 또한 소변 검사를 통하여 산도와 농뇨(pyuria)를 파악할 수 있어 신장 결석에 주요 정보로 사용할 수 있다. 소변의 단백량도 매우 중요한 정보를 제공한다. 최근에는 24시간 동안 채뇨하여 소변 내 단백량을 검사하는 방법과 정확도가 거의 유사한 일회뇨에서의 단백/크레아티닌(mg/g)비를 사용하여 검사의 수월성을 높이고 있다.⁸⁴ 통상 사구체 손상의 경우가 세뇨관 손상보다 요단백량이 많으며, 요단백량이 많아 조절되지 않을수록 신장의 예후는 나쁘다고 할 수 있다.

사구체 여과율은 신기능에 대한 신뢰도가 높은 검사이다. 혈청 크레아티닌 수치를 이용하여 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration에 의하여 개발된 CKD-EPI 공식으로 산출된 사구체 여과율은 간편하면서도 정확도가 높다.⁸⁵ 사구체 여과율은 Modification of Diet in Renal Disease study에서 도출된 MDRD 공식 또는 24시간 소변을 이용한 크레아티닌 제거율로도 측정할 수 있다.

소변 검사와 혈청 크레아티닌을 이용한 사구체 여과율 검사는 신독성이 있는 약물들을 사용하기 전후로 검사하는 것을

추천한다. 약제 사용 후에는 1개월, 3개월, 6개월 간격으로 검사 시기를 연장하면서 검사할 것을 추천한다.⁷ 국내 여건에서는 이들 검사가 특별히 쉽고 저렴하게 시행할 수 있는 검사이고, 환자에서 장기간 추적 관찰된 결과는 예후를 예측하고 진단하는데 유용하게 사용될 수 있으므로 약제를 사용하는 동안은 병원의 여건에 따라 지속적으로 3개월에서 6개월 간격으로 지속적으로 검사하는 것을 추천한다.

정기적인 신장 초음파 검사는 신장 실질의 상태를 파악하는데 도움이 되며, 신장 결석의 위치와 크기를 파악하는 일은 요로 폐쇄 또는 수신증과 같은 합병증을 초기에 발견하고 해결하는데 도움이 된다. 신장 결석 고위험 환자에서는 신장 초음파 검사와 복부 단순촬영을 1년마다 시행할 것을 추천한다.⁸⁶

2) 신장 조직 검사

신장 조직 검사는 침습적인 검사로 흔히 시행하는 검사는 아니지만 정확한 진단을 위하여 반드시 필요한 검사이다. 신장기능 저하, 단백뇨가 지속될 때와 신독성 약제를 중독하였는데도 신장기능 저하가 지속될 때 조직 검사를 시행할 수 있다.¹³

결 론

염증성 장질환에서의 신장요로계 이상은 드물지는 않지만 신장 실질 침범은 드물다. 이러한 환자에서 신장 조직 검사의 결과는 주로 면역글로불린 A와 요세관간질 신장염의 양상을 보인다. 염증성 장질환과 연관된 신장 질환은 초기에 발견하지 못할 경우 비가역적인 신장 손상으로 연결되어 만성 신장병과 말기 신장병으로도 연결될 수 있다. 신장 질환은 임상 증상이 뚜렷하지 않고 소변 검사나 신장기능 검사에서 초기 단계의 변화가 현저하지 않을 수 있어서 질환의 가능성을 늘 염두에 두고 환자에게 접근하는 것이 중요하다. 특히 신장기능 저하를 보일 수 있는 고위험군 환자들, 즉 고령, 염증성 장질환의 이환 기간이 긴 경우, 소장 절제술을 시행한 환자, 신장 결석의 과거력이 있는 경우는 정기적인 신장기능 검사 및 소변 검사를 시행하는 것이 중요할 것으로 판단된다. 신독성의 위험이 있는 약물들을 사용할 경우에는 특별히 1년 이내에는 반복적인 신장기능 및 소변 검사를 시행하는 것이 중요하며 검사가 용이한 국내 여건에서는 약제를 사용하는 기간 중 정기적인 신장기능과 소변 검사의 모니터링을 시행하는 것을 권한다.

REFERENCES

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a pop-

- ulation-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-1122.
2. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005;125:297-300.
3. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:307-317.
4. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:504-514.
5. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-549.
6. Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015;64:1063-1071.
7. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2016;10:226-235.
8. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1-13.
9. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-4831.
10. Sato H, Umemura K, Yamamoto T, Sato H. Interstitial nephritis associated with ulcerative colitis in monozygotic twins. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2016218346.
11. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-7236.
12. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1034-1045.
13. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:265-270.
14. Shield DE, Lytton B, Weiss RM, Schiff M Jr. Urologic complications of inflammatory bowel disease. *J Urol* 1976;115:701-706.
15. Andersson H, Bosaeus I, Fasth S, Hellberg R, Hultén L. Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:253-256.
16. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int* 2003;63:255-265.
17. Kane S. Urogenital complications of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12 Suppl):S640-S643.
18. Gkentzis A, Kimuli M, Cartledge J, Traxer O, Biyani CS. Urolithiasis in inflammatory bowel disease and bariatric surgery. *World J Nephrol* 2016;5:538-546.
19. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis—an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:83-91.
20. Primas C, Novacek G, Schweiger K, et al. Renal insufficiency in IBD—prevalence and possible pathogenetic aspects. *J Crohns Colitis* 2013;7:e630-e634.
21. Ambruzs JM, Larsen CP. Renal manifestations of inflammatory bowel disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44:699-714.
22. Allison MJ, Cook HM, Milne DB, Gallagher S, Clayman RV. Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans. *J Nutr* 1986;116:455-460.
23. McConnell N, Campbell S, Gillanders I, Rolton H, Danesh B. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU Int* 2002;89:835-841.
24. Cury DB, Moss AC, Schor N. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013;6:139-142.
25. Varda BK, McNabb-Baltar J, Sood A, et al. Urolithiasis and urinary tract infection among patients with inflammatory bowel disease: a review of US emergency department visits between 2006 and 2009. *Urology* 2015;85:764-770.
26. Hubert D, Beaufils M, Meyrier A. Immunoglobulin A glomerular nephropathy associated with inflammatory colitis. Apropos of 2 cases. *Presse Med* 1984;13:1083-1085.
27. Trimarchi HM, Iotti A, Iotti R, Freixas EA, Peters R. Immunoglobulin A nephropathy and ulcerative colitis. A focus on their pathogenesis. *Am J Nephrol* 2001;21:400-405.
28. Takemura T, Okada M, Yagi K, Kuwajima H, Yanagida H. An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: pathogenetic implications. *Pediatr Nephrol* 2002;17:863-866.
29. Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:463-465.
30. Onime A, Agaba EI, Sun Y, et al. Immunoglobulin A nephropathy complicating ulcerative colitis. *Int Urol Nephrol* 2006;38:349-353.
31. Lee JM, Lee KM, Kim HW, et al. Crohn's disease in association with IgA nephropathy. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:115-119.
32. Moayyedi P, Fletcher S, Harnden P, Axon AT, Brownjohn A. Mesangiocapillary glomerulonephritis associated with ulcerative colitis: case reports of two patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1923-1924.
33. Fornaciari G, Maccari S, Borgatti PP, et al. Nephrotic syndrome from 5-ASA for ulcerative colitis? Complicated by carcinoma of the colon and sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:37-39.
34. Firwana BM, Hasan R, Chalhoub W, et al. Nephrotic syndrome after treatment of Crohn's disease with mesalamine: case report and literature review. *Avicenna J Med* 2012;2:9-11.
35. Casella G, Perego D, Baldini V, Monti C, Crippa S, Buda CA. A rare association between ulcerative colitis (UC), celiac disease (CD), membranous glomerulonephritis, leg venous thrombosis, and heterozygosity for factor V Leiden. *J Gastroenterol* 2002;37:761-762.
36. Warling O, Bovy C, Coimbra C, Noterdaeme T, Delwaide J, Louis E. Overlap syndrome consisting of PSC-AIH with concomitant presence of a membranous glomerulonephritis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:4811-4816.
37. Shaer AJ, Stewart LR, Cheek DE, Hurray D, Self SE. IgA anti-

- glomerular basement membrane nephritis associated with Crohn's disease: a case report and review of glomerulonephritis in inflammatory bowel disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 1097-1109.
38. Plaisier E, Borradori L, Hellmark T, et al. Anti-glomerular basement membrane nephritis and bullous pemphigoid caused by distinct anti- α 3(IV)NC1 and anti-BP180 antibodies in a patient with Crohn's disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:649-654.
 39. Marques da Costa P, Correia L, Correia LA. The complexity of renal involvement in IBD-C3 glomerulopathy in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:e4-e5.
 40. Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:27-37.
 41. Wang J, Anders RA, Wu Q, et al. Dysregulated LIGHT expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy. *J Clin Invest* 2004;113:826-835.
 42. Efstratiadis G, Mainas A, Leontsini M. Renal amyloidosis complicating Crohn's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:308-310.
 43. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:776-787.
 44. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:295-300.
 45. Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, Tejedor Alonso S, Mora De Miguel F, Minguez Perez M. Amyloidosis in inflammatory bowel disease: a systematic review of epidemiology, clinical features, and treatment. *J Crohns Colitis* 2016;10: 1245-1253.
 46. Cabezu JB, Egea JP, Ramos F, Torrella E, Muray S, Alcázar C. Infliximab in the treatment of amyloidosis secondary to Crohn's disease. *Nefrología* 2012;32:385-388.
 47. Iñarrairaegui Bastarrica M, Arín Letamendia A, Zozaya Urmeneta JM, et al. Inflammatory bowel disease and amyloidosis. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:260-263.
 48. Park YK, Han DS, Eun CS. Systemic amyloidosis with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 431-432.
 49. Pukitis A, Zake T, Groma V, Ostrovskis E, Skuja S, Pokrotnieks J. Effect of infliximab induction therapy on secondary systemic amyloidosis associated with Crohn's disease: case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22: 333-336.
 50. Blackmur JP, Chapman FA, Bellamy CO, et al. Anti-TNF- α therapy for renal amyloid as a complication of Crohn's disease. *QJM* 2014;107:57-59.
 51. Itano S, Nagayama I, Yamaguchi Y, et al. A case of drug-induced granulomatous interstitial nephritis during the long course of Crohn's disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2013;55:167-171.
 52. Tadic M, Grgurevic I, Scukanec-Spoljar M, et al. Acute interstitial nephritis due to mesalazine. *Nephrology (Carlton)* 2005;10: 103-105.
 53. Margetts PJ, Churchill DN, Alexopoulou I. Interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease treated with mesalamine. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:176-178.
 54. Agharazii M, Marcotte J, Boucher D, Noël R, Lebel M. Chronic interstitial nephritis due to 5-aminosalicylic acid. *Am J Nephrol* 1999;19:373-376.
 55. De Broe ME, Stolear JC, Nouwen EJ, Elseviers MM. 5-Aminosalicylic acid (5-ASA) and chronic tubulointerstitial nephritis in patients with chronic inflammatory bowel disease: is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1839-1841.
 56. Witte T, Olbricht CJ, Koch KM. Interstitial nephritis associated with 5-aminosalicylic acid. *Nephron* 1994;67:481-482.
 57. Manenti L, De Rosa A, Buzio C. Mesalazine-associated interstitial nephritis: twice in the same patient. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2031.
 58. Bailly E, Von Tokarski F, Beau-Salinas F, et al. Interstitial nephritis secondary to vedolizumab treatment in Crohn disease and safe rechallenge using steroids: a case report. *Am J Kidney Dis* 2018;71:142-145.
 59. Izzedine H, Simon J, Piette AM, et al. Primary chronic interstitial nephritis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123: 1436-1440.
 60. Marcus SB, Brown JB, Melin-Aldana H, Strople JA. Tubulointerstitial nephritis: an extraintestinal manifestation of Crohn disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:338-341.
 61. Waters AM, Zachos M, Herzenberg AM, Harvey E, Rosenblum ND. Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:693-697.
 62. Tokuyama H, Wakino S, Konishi K, Hashiguchi A, Hayashi K, Itoh H. Acute interstitial nephritis associated with ulcerative colitis. *Clin Exp Nephrol* 2010;14:483-486.
 63. Shahrani Muhammad HS, Peters C, Casserly LF, Dorman AM, Watts M. Relapsing tubulointerstitial nephritis in an adolescent with inflammatory bowel disease without aminosalicylate exposure. *Clin Nephrol* 2010;73:250-252.
 64. Tovbin D, Kachko L, Hilzenrat N. Severe interstitial nephritis in a patient with renal amyloidosis and exacerbation of Crohn's disease. *Clin Nephrol* 2000;53:147-151.
 65. Colvin RB, Traum AZ, Taheri D, Jafari M, Dolatkhan S. Granulomatous interstitial nephritis as a manifestation of Crohn disease. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:125-127.
 66. Timmermans SA, Christiaans MH, Abdul-Hamid MA, Stifft F, Damoiseaux JG, van Paassen P. Granulomatous interstitial nephritis and Crohn's disease. *Clin Kidney J* 2016;9:556-559.
 67. Lewis B, Mukewar S, Lopez R, Brzezinski A, Hall P, Shen B. Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease inpatients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19: 1846-1851.
 68. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:629-638.
 69. Elseviers MM, D'Haens G, Lerebours E, et al. Renal impairment in patients with inflammatory bowel disease: association with aminosalicylate therapy? *Clin Nephrol* 2004;61:83-89.
 70. Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical features and HLA association of 5-aminosalicylate (5-ASA)-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:149-158.
 71. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis asso-

- ciated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1-6.
72. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, Rainford DJ. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 614-621.
73. Calviño J, Romero R, Pintos E, et al. Mesalazine-associated tubulo-interstitial nephritis in inflammatory bowel disease. *Clin Nephrol* 1998;49:265-267.
74. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Stefanidis I, Potamianos SP. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c89-c96.
75. Ciarcia R, Damiano S, Florio A, et al. The protective effect of apocynin on cyclosporine a-induced hypertension and nephrotoxicity in rats. *J Cell Biochem* 2015;116:1848-1856.
76. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:465-476.
77. Sereno J, Rodrigues-Santos P, Vala H, et al. Transition from cyclosporine-induced renal dysfunction to nephrotoxicity in an in vivo rat model. *Int J Mol Sci* 2014;15:8979-8997.
78. Baumgart DC, Pintoff JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease—a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1048-1056.
79. den Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, Wetzels JF. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFalpha in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2003;61:137-141.
80. Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2824-2826.
81. Saint Marcoux B, De Bandt M, CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006;73: 710-713.
82. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-251.
83. Kim Y, Matsushita K, Sang Y, et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin T and natriuretic peptide with incident ESRD: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2015;65:550-558.
84. Waugh J, Hooper R, Lamb E, et al. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1-90.
85. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63:713-735.
86. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:316-324.