

Calcium Polystyrene Sulfonate 복용으로 유발된 급성 대장 괴사의 1예

한림대학교 의과대학 부속 춘천성심병원 내과학교실, 병리학교실*

이성화 · 김성중 · 김고운 · 이우진 · 홍원기 · 백광호 · 최영희* · 김동준

Calcium Polystyrene Sulfonate Induced Colonic Necrosis in Patient with Chronic Kidney Disease

Sung Hoa Lee, M.D., Sung Jung Kim, M.D., Go Eun Kim, M.D., Woo Jin Lee, M.D.,
Won Ki Hong, M.D., Gwang Ho Baik, M.D., Young Hee Choi, M.D.*, and Dong Joon Kim, M.D.

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Chuncheon Sacred Heart Hospital,
Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

A 63-year-old woman was admitted due to right upper quadrant abdominal pain. She was going through hemodialysis due to end stage renal disease and taking calcium polystyrene sulfonate orally and rectally due to hyperkalemia. Colonoscopy showed a circular ulcerative mass on the proximal ascending colon. Biopsy specimen from the mass showed inflammation and necrotic debris. It also revealed basophilic angulated crystals which were adherent to the ulcer bed and normal mucosa. These crystals were morphologically consistent with calcium polystyrene sulfonate. She was diagnosed with calcium polystyrene phosphate induced colonic necrosis and improved with conservative treatment. (*Korean J Gastroenterol* 2010;55:261-265)

Key Words: Calcium polystyrene sulfonate; Colon; Necrosis; Hyperkalemia

서 론

Calcium Polystyrene Sulfonate (CPS)는 양이온 교환 수지(cation exchange resin)로 고칼륨혈증에 대한 주요 치료제이다. 국외에서는 양이온 교환 수지로 Sodium Polystyrene Sulfate (SPS)가 주로 사용되나, 국내에서는 CPS만이 생산, 사용되고 있다. CPS를 복용할 때 배변 곤란이 흔히 동반되며, 이를 완화시키기 위해 일반적으로 sorbitol, lactulose 등의 고삼투성 용액과 함께, 경구, 관장의 경로를 통해 투여된다. CPS의 부작용으로 식욕부진, 구토가 발생할 수 있고, 드물게 심한 합병증으로 대장 괴사가 발생할 수 있다.¹ SPS와

관련된 대장괴사에 대한 증례보고는 국외에서는 다수 있었으나, 국내에서의 보고는 없었다. 또한 SPS의 유사체인 CPS에 대한 보고는 드물다. 저자들은 CPS 복용 후 발생한 대장 괴사 1예를 경험하였기에, 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

63세 여자가 우상복부 통증을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 13년 전 악성 고혈압으로 진단받았고, 이후 만성 신부전으로 진행되었다. 환자는 10년 전부터 5년 간 복막투석을 받았으나, 반복되는 복막염때문에 5년 전 혈액 투석으

접수: 2009년 3월 30일, 승인: 2010년 1월 16일
연락처: 김성중, 200-704, 강원도 춘천시 교동 153번지
한림대학교 부속 춘천성심병원 내과
Tel: (033) 240-5821, Fax: (033) 241-8064
E-mail: ksjungdr@hallym.or.kr

Correspondence to: Sung Jung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Chuncheon Sacred Heart
Hospital, 153, Gyo-dong, Chuncheon 200-704, Korea
Tel: +82-33-240-5821, Fax: +82-33-241-8064
E-mail: ksjungdr@hallym.or.kr

로 투석 경로를 변경하였고, 이후 주 3회의 혈액 투석을 유지해왔다. 고혈압 이외의 부정맥과 심혈관계 질환은 확인되지 않았다. 환자는 고칼륨혈증으로 인해 CPS를 경구로 지속 투여받고 있었다.

환자는 내원 4일 전 우측 상복부 통증이 발생하였다. 통증의 양상은 식사와 무관하였으며 2-3시간 간격으로 발생하여, 1-2시간 동안 유지된 후 호전되었다. 뚜렷한 호전 요인과 악화 요인은 없었다.

내원 당시 혈압 140/80 mmHg, 맥박수 분당 96회, 호흡수 분당 22회, 체온은 37.7°C였다. 복부검진에서 장음은 감소되어 있었으나 잡음은 들리지 않았다. 우상복부에 압통과 반발압통이 있었으나 덩어리는 촉진되지 않았다. 하지 파행의 병력은 없었고, 말초 동맥의 맥박은 정상으로 확인되어 혈류장애를 시사하는 소견은 없었다.

내원 때 시행한 혈액 검사의 결과, 백혈구 $13,980/\text{mm}^3$, 헤모글로빈 12.8 g/dL, 헤마토크릿 38.1%, 동맥혈 가스 분석 pH 7.34, PaCO_2 40.1 mmHg, PaO_2 106.6 mmHg, HCO_3^- 22.0 mmol/L, 크레아티닌 6.0 mg/dL, 칼륨 6.7 mmol/L, 총 빌리루빈 0.44 mg/dL, AST 12 IU/L, ALT 12 IU/L로 확인되었다.

복부 전산화단층촬영에서 상행 결장의 일부가 동심성 두께 증가(concentric wall thickening)를 보였고, 결장 주위 지방층(pericolic fat)에 침윤이 확인되었다. 이상의 소견을 종합하여 감염성 대장염과 대장암, 아밀로이드증 등을 감별하여야 할 것으로 판단하였고, 감염증의 소견(발열, 복부 통증, 호중구 증가증)에 대해 금식과 수액 보충, 항생제 치료(시프로플록사신과 메트로니다졸 정주)를 시행하였다. 환자에게 대장암의 감별을 위해 대장내시경을 권유하였으나, 원하지 않아 검사를 연기하였다. 입원 후 혈액 투석은 이틀 간격으로 시행되었고, 투석 도중 혈압 저하, 전해질 불균형 등 이상은 발생하지 않았다.

입원 3일 후, 환자의 복통과 압통은 지속되었으나 강도는 호전되었다. 입원 6일째 대장내시경을 시행하였고, 상행 결장의 근위부에 내장을 따라 환상으로 분포한 궤양성 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 종괴에서 여섯 조각의 생검을 시행하였

고, 정상 대장 점막과 괴사 부위에서 호염기성의 다각성 결정(basophilic angulated crystals)이 확인되었다. 이 결정은 그 구조를 고려하였을 때 CPS 결정으로 확인할 수 있었다(Fig. 2). 대장 내시경에서 궤양 이외의 대장 점막은 육안적인 변화를 보이지 않아, 혈관 분포 부위를 따라 점막 변화를 동반하는 허혈성 대장염과는 다른 소견이었다.

환자의 증상은 수액 보충과 금식을 유지하면서 호전되었다. 입원 7일째, 환자는 경구 영양을 시작하였고, 증상 악화는 보이지 않았다.

고 찰

이온 교환 수지는 고칼륨혈증의 주요 치료로 양이온 구성성분에 따라 분류된다(수소, 암모늄, 나트륨 및 칼슘).^{1,2} 교과서에서 주로 접하는 수지는 나트륨 교환 수지이나, 국내에는 칼슘 교환 수지만 생산되고 있다. 칼슘 교환 수지는 나트륨 교환 수지와 비교하여 체액 과다를 일으키지 않고 인산염을 낮출 수 있다는 장점이 있으나, 고칼슘혈증을 동반할 수 있다.³ 그러나 전체적인 기능과 부작용에 차이는 없다.

이번 증례의 대장내시경에서 관찰된 병변은 그 분포가 국소적이고, 혈관 분포의 범위와 무관하였다. 복부 전산화단층촬영에서 대형 혈관의 혈전이나 색전의 증거도 또한 없었다. 환자의 병변이 비폐쇄성 허혈로 인한 궤양일 가능성이 남아있으나, 환자는 평소에 식후 만성적인 복통을 호소하지 않았고, 또한 혈성 설사 등의 동반 증상을 보이지 않았다. 또 투석 기록지를 검토해 보았을 때, 투석 기간 중 저혈압은 발생하지 않았었다. 드물지만, 혈관염으로 인한 혈액 공급 부전의 가능성도 고려해 보았으나, 자반증 또는 발진 등의 피부 병변, 다발성관절염, 체중 감소 등의 임상 양상을 보이지 않았다. 이러한 점들을 종합해 볼 때 허혈로 인한 장괴사의 가능성은 낮을 것으로 판단된다.

감별 진단의 하나로 고려한 감염성 대장염 가능성으로 항생제 치료를 단기간 받았으나, 일시적인 백혈구 증가 이외

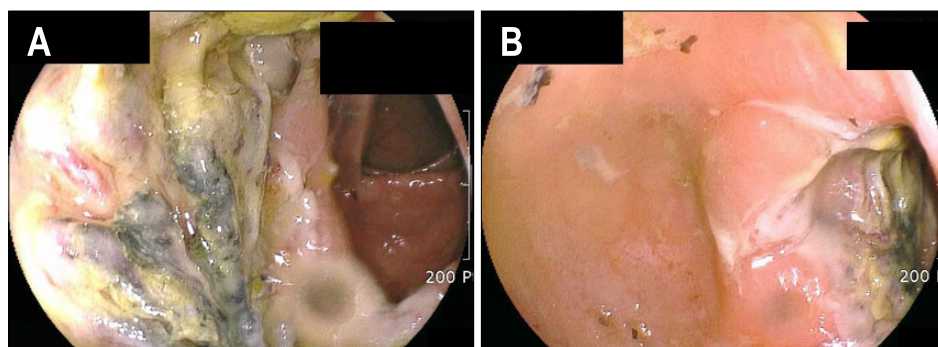


Fig. 1. Colonoscopic findings. (A) A circular ulcerating mass in proximal ascending colon was noted, (B) Areas other than pathologic lesions did not show any abnormalities.

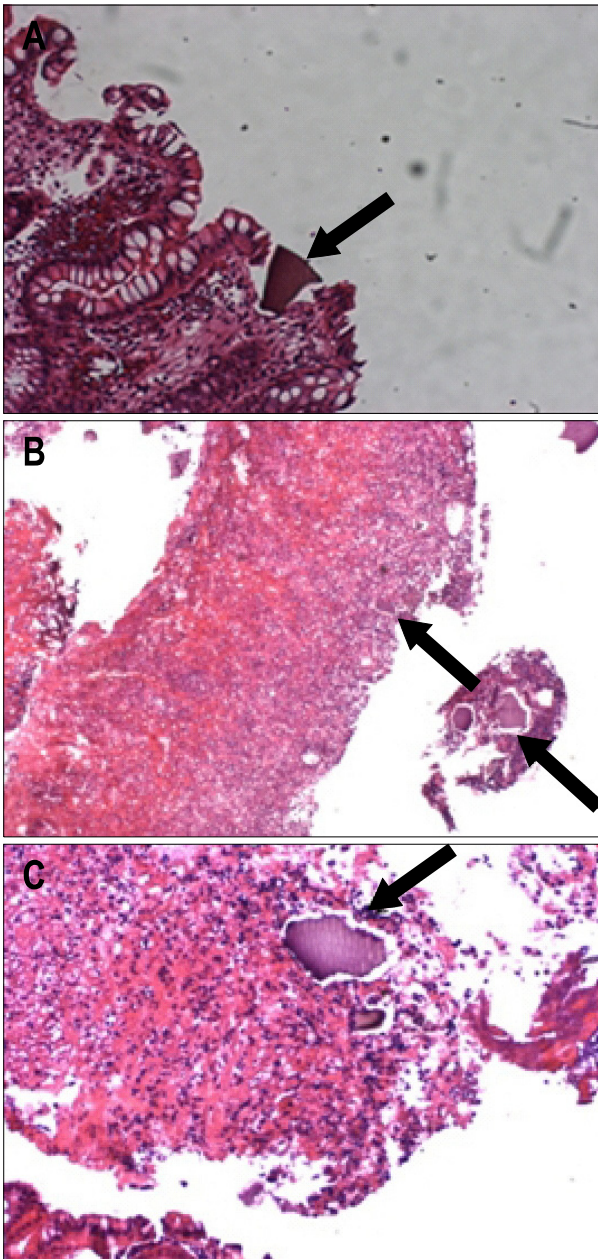


Fig. 2. Microscopic findings. (A) Biopsy specimen of normal mucosa showed basophilic angulated crystals (arrow) (H&E stain, $\times 100$). (B, C) Biopsy specimens of necrotic tissue also showed basophilic angulated crystals (arrows) (H&E, $\times 40$, H&E, $\times 100$).

에 대변과 혈액 배양 검사 양성 등의 감염의 객관적 증거는 없었다. 또한 5년 간 시행했던 복막투석의 병력을 고려하여 소화기에 발생하는 아밀로이드증의 가능성도 고려하였으나, 대장내시경을 통한 조직검사에서 이를 뒷받침하는 소견은 없었다. 또한 이상감각, 실사, 다발성 관절통, 자반증을 비롯한 피부 병변 등의 임상 양상을 동반하지 않아, 아밀로이드증의 가능성은 없을 것으로 판단된다.

환자의 병변에 대한 조직 검사 결과, 궤양 부위에서 다각

성의 CPS 결정을 확인할 수 있었고, 결정의 침착 부위 주변으로 괴사 조직 및 다량의 염증세포 침윤을 확인할 수 있었다. 일부 조직에서는 CPS 결정이 정상적인 대장 점막에 함입되어 있었다. 현재까지 보고되어 온 양이온 교환 수지로 인한 대장 괴사의 조직검사에서 교환 수지 결정은 다각성의 호염기성 또는 호산성 결정을 보였다. 또한 이들은 periodic acid-shiff (PAS)와 acid-fast stain (AFB) 염색에서 적색으로 염색된다. 감별해야 할 결정으로서 콜레스티라민(cholestyramine)이 있으나, 이는 PAS 염색에서 노란색, AFB 염색에서 분홍색으로 염색이 된다.^{4,5} 이번 환자의 경우, 감별을 위해 PAS와 AFB 염색을 시행하지는 않았으나, 병력 청취에서 콜레스티라민 복용은 확인되지 않아, 콜레스티라민 결정은 아님을 확인할 수 있었다. 이 환자는 하루 5-10 g의 CPS를 지속적으로 복용해 왔고, 입원 당일에는 CPS를 20% 포도당 용액 200 cc에 섞어 총 5회의 관장을 시행하였다. 따라서 대장 병변 부위에서 CPS 결정 확인을 통해, 최종적으로 환자의 진단은 CPS로 인한 급성 대장 괴사로 내릴 수 있었다.

SPS를 sorbitol과 함께 관장 경로로 사용한 5명에서 발생한 대장 괴사가 처음으로 보고된 이후 이후 서구에서 지속적인 증례 보고가 있었다.⁷⁻¹² SPS로 인한 대장 괴사의 발생률은 0.27% (수술 후 환자에게서는 1.8%)로 보고되고 있다.⁸ 그러나 CPS로 인한 대장 괴사의 발생률에 대한 보고는 없고, 현재까지 2건의 증례 보고가 있을 뿐이다.^{13,14} SPS로 인한 대장 괴사의 위험인자는 요독증, 탈수, 투석 또는 수술 후 저혈압이 발생한 경우, 말초 혈관 질환, 응고 장애 및 면역억제제로 보고되었다.⁴ 대장 괴사가 발생한 환자가 복용한 SPS의 양은 20-120 g/day로 다양하다.⁴ 대장 괴사의 병리 조직에서는 위막 형성, 점막 궤양, 점막 부종, 점막 및 전층 괴사 등으로 다양한 소견을 보였다.^{4,5} 이온 교환 수지로 인한 점막 괴사는 점막 병변에서 다각성 호산성 또는 호염기성의 이온 수지 결정을 확인함으로써 진단할 수 있다.^{4,5,11,12}

이온 교환 수지로 인한 대장 점막 괴사의 병태 생리는 명확하지 않다. Lillemoe 등은 쥐를 이용한 동물 실험을 통해 SPS와 sorbitol의 복용이 대장 괴사를 유발함을 증명하였다.⁶ 이 실험에서 요독증이 있는 군과 요독증이 없는 군을 비교하였을 때 요독증이 있는 경우, 대장 괴사의 발생률이 더 높다는 것을 확인할 수 있었다. SPS 단독 복용군, SPS와 sorbitol 복용군, sorbitol 단독 복용군을 비교할 때, SPS와 sorbitol 복용군 및 sorbitol 단독 복용군에서 대장 괴사가 유발되었고, SPS 단독 복용군에서는 괴사가 유발되지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 sorbitol을 주된 독성 인자로 추정할 수 있다.¹⁶ 이는 신부전 환자에서는 레닌, 엔지오텐신의 상승으로 창자간막 혈관이 수축되어 있음으로써, 고삼투성 물질(sorbitol, lactulose 등)로 인한 삼투성 점막 손상에 취약한

것으로 기전이 설명되고 있다.^{4,15} 그러나 Cheng, Rugolotto 등은 고삼투성 물질없이 SPS 단독으로도 대장 점막 괴사가 유발될 수 있음을 제시하였다.^{16,17} 이번 환자는 평소 지속적으로 CPS를 복용해 왔으므로 증상 발생이 경구 CPS 복용으로 인한 가능성이 있으나, CPS 결정이 대장내시경 및 조직 검사로 확인된 것은 입원 시, 입원 후 CPS와 고삼투성 용액(20% 포도당 용액)을 관장으로 투여한 후이기 때문에 고삼투성 용액의 영향을 완전히 배제할 수 없다.

이온 교환 수지로 인한 대장 괴사의 정립된 치료는 없다. 제시된 병태 생리를 근거로 할 때, 체액량 유지를 위한 적절한 수액 공급과 전해질 교정이 필요하고, 예방적 항생제 사용을 고려해 볼 수 있다. 그러나, 대장 괴사에서 처음 나타나는 임상 소견으로 대장 천공과 복막염 등의 응급 상황이 더 많으며, 응급 개복술 및 대장 절제술이 요구되는 경우가 많다. 특히 신부전 등으로 혈관 질환이 동반된 경우가 많기 때문에 수술적인 치료에도 불구하고 예후는 불량한 것으로 보고되고 있다.⁴

이번 증례와 기존의 증례를 검토했을 때 CPS 사용과 관련하여 다음과 같은 사항을 주의해야 한다. 첫째, 신부전이 동반된 환자의 경우, 검사를 위한 전처치 및 배변 완화제로서 고삼투성 물질의 사용에 주의해야 한다. 그리고, 환자가 체액 저하 상태에 빠지지 않게 주의해야 한다. 여러 검사 과정에서 체액 저하 상태라면, CPS 사용 후에 발생하는 복통의 감별 진단에 CPS로 인한 대장 괴사를 포함시켜야 한다. 두번째로, 이온 교환 수지로 인한 대장 괴사를 예방하기 위해서 CPS 관장을 할 때 고삼투성 용액을 사용하지 않고 온수와 함께 사용하는 것이 좋다. 이온 수지 관장 시행 전, 후로 온수를 이용한 세척 관장의 방법이 제시되고 있으나, 그 임상적 의미는 아직 명확하지 않다.¹ 세번째로, 이온 교환 수지의 사용으로 고칼륨혈증이 잘 교정되지 않으면, 이온 교환 수지의 용량, 횟수를 증량하는 것보다 초기에 투석치료로 전환해야 한다.

결론으로 이번 증례는 CPS로 인한 심하지 않은 대장 괴사이나 대부분의 대장 괴사의 경우, 장천공, 사망 등의 심각한 경우가 많다. 따라서 CPS 등 이온 교환 수지로 인한 대장 괴사의 발생 가능성을 숙지하고, 신부전 환자에서 CPS를 사용할 때, 고삼투성 물질을 가능한 함께 사용하지 않고 전처치로서 등장성 물질을 사용하며, 적절한 수액 공급으로 체액 저하 상태를 피함으로써 부작용의 발생을 최소화해야 한다.

참고문헌

1. Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2007.
2. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 2008;36:3246-3251.
3. Monzú B, Caramelo C, Traba ML, Garvía R. Effect of potassium-chelating resins on phosphorus absorption. *Nephron* 1994;68:148.
4. Rashid A, Hamilton SR. Necrosis of the gastrointestinal tract in uremic patients as a result of sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol: an underrecognized condition. *Am J Surg Pathol* 1997;21:60-69.
5. Kelsey PB, Chen S, Lauwers GY. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 37-2003. A 79-year-old man with coronary artery disease, peripheral vascular disease, end-stage renal disease, and abdominal pain and distention. *N Engl J Med* 2003;349:2147-2155.
6. Lillemo KD, Romolo JL, Hamilton SR, Pennington LR, Burdick JF, Williams GM. Intestinal necrosis due to sodium polystyrene (Kayexalate) in sorbitol enemas: clinical and experimental support for the hypothesis. *Surgery* 1987;101:267-272.
7. Wootton FT, Rhodes DF, Lee WM, Fitts CT. Colonic necrosis with Kayexalate-sorbitol enemas after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989;111:947-949.
8. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R. Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kidney Dis* 1992;20:159-161.
9. Scott TR, Graham SM, Schweitzer EJ, Bartlett ST. Colonic necrosis following sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate)-sorbitol enema in a renal transplant patient. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1993;36:607-609.
10. Bennett LN, Myers TF, Lambert GH. Cecal perforation associated with sodium polystyrene sulfonate-sorbitol enemas in a 650 gram infant with hyperkalemia. *Am J Perinatol* 1996;13:167-170.
11. Dardik A, Moesinger RC, Efron G, Barbul A, Harrison MG. Acute abdomen with colonic necrosis induced by Kayexalate-sorbitol. *South Med J* 2000;93:511-513.
12. Rogers FB, Li SC. Acute colonic necrosis associated with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) enemas in a critically ill patient: case report and review of the literature. *J Trauma* 2001;51:395-397.
13. Shioya T, Yoshino M, Ogata M, et al. Successful treatment of a colonic ulcer penetrating the urinary bladder caused by the administration of calcium polystyrene sulfonate and sorbitol. *J Nippon Med Sch* 2007;74:359-363.

14. Minford EJ, Hand T, Jones MC. Constipation and colonic perforation complicating calcium resonium therapy. *Postgrad Med J* 1992;68:302.
 15. Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 1993;21(suppl 2):S55-S68.
 16. Cheng ES, Stringer KM, Pegg SP. Colonic necrosis and perforation following oral sodium polystyrene sulfonate (Resonium A/Kayexalate) in a burn patient. *Burns* 2002;28:189-190.
 17. Rugolotto S, Gruber M, Solano PD, et al. Necrotizing enterocolitis in a 850 gram infant receiving sorbitol-free sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate): clinical and histopathologic findings. *J Perinatol* 2007;27:247-249.
-