

A Case of Oliguric Mannitol Induced Acute Kidney Injury Early Treated by Continuous Renal Replacement Therapy

Kyungo Hwang¹, Yeo-Jin Kang¹, Eun Jin Bae¹, Se-Ho Chang^{1,2}, Dong Jun Park^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Institute of Health Science², School of Medicine, Gyeongsang National University, Gyeongnam, Korea

지속적인 신대체 요법으로 조기 치료된 만니톨 유도 췌뇨성 급성신부전 1예

황경오¹ · 강여진¹ · 배은진¹ · 장세호^{1,2} · 박동준^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 건강과학연구원²

We report oliguric mannitol-induced acute kidney injury (AKI) early treated by continuous renal replacement therapy. A 70-year-old woman was admitted to the Department of Neurology with diagnosis of acute intracranial hemorrhage. Mannitol was infused for intracranial pressure control. At admission third day, urine output was abruptly decreased to 57 ml during first 6 hours and blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine was increased to 54.2 mg/dL and 5.3 mg/dL respectively. Plasma osmolality was 340 mOsm/kg and osmolar gap was 70. Mannitol was immediately withdrawn and continuous renal replacement therapy (CRRT) was performed to remove mannitol rapidly. Urine output was increased 6 hours later after continuous veno-veno hemodiafiltration (CVVHDF) start. BUN and creatinine was decreased to 21.4 and 1.2 mg/dL at admission ninth day. Mannitol can develop oliguric AKI and CRRT may be of more benefit than conventional hemodialysis in the case of increased intracranial pressure.

Key Words: Acute Kidney Injury, Mannitol, Oliguria, Renal Replacement Therapy

만니톨은 뇌압이나 안압을 감소시키거나 미오글로빈이나 시스플라틴과 같은 신 독성 물질에 의한 급성 신부전을 예방하기 위해 흔히 사용되는 약물이다.^{1,2} 하지만 다량으로 주입되었을 경우에는 혈청 농도가 증가할 뿐만 아니라 신체 내에 축적될 수 있고, 이로 인하여 정신 혼미, 체액량 과다, 고 삼투압성 희석성 저 나트륨 혈증이 발생할 수 있다. 만니톨은 분자량이 약 180 kDa이고 세포 내로의 이동 없이 대부분 세포외액에 머물고, 대사되지 않은 채로 사구체를 통과하여 80% 이상 소변으로 배출되고, 7%만 신 세뇨관에서 재흡수된다. 이러한 특성 때문에

신기능의 감소된 환자에게는 조심스럽게 사용해야 한다.³

만니톨 주입으로 인한 급성 신부전은 임상적으로 흔하지 않은 질환이다.⁴⁻⁷ 다량의 또는 반복적인 만니톨 주입을 하거나 신기능이 감소되어 있는 경우, 다른 신 독성 물질을 동시에 사용하는 발생 빈도는 증가한다.^{6,7} 임상적으로 의심만 하게 되면 진단은 비교적 쉽다. 치료는 대개 만니톨 투여를 중지하고, 만니톨 제거를 위해서 혈액 투석을 시행하게 되면 소변량의 증가와 함께 신기능이 회복되는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁷ 오직 한 보고에서 만니톨 유도 급성 신부전 치료를 위해서 지속적인 신대체 요법을 사용

Corresponding Author: Dong Jun Park, Department of Internal Medicine, Institute of Health Science, School of Medicine, Gyeongsang National University, Chiram-dong, Jinju-si, Gyeongsangnam-do, Korea
TEL: +82-55-750-8739 FAX: +82-55-758-9122 E-mail: drpdj@korea.com

Received: August 28, 2012
Revised: November 23, 2012
Accepted: January 2, 2013

했다.⁵ 만니톨 유도 급성 신부전은 국내 성인 환자에 대한 보고는 드물고^{8,9} 이의 치료를 위해서 지속성 신대체 요법을 사용한 보고가 없어 저자 등은 만니톨 유도 급성 신부전 환자를 지속성 정맥-정맥 혈액 여과 투석으로 치료한 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 여자, 70세

주소: 소변량 감소, 신기능 악화

과거력: 4년 전 당뇨와 고혈압, 만성 뇌출혈을 진단 받았고 신경과에서 고혈압 약제와 경구용 혈당 강하제, 항 혈소판제를 복용

가족력: 특이 사항 없음

사회력: 특이 사항 없음

현병력: 입원 하루 전부터 시작된 전신 쇠약감, 좌측 상, 하지의 마비, 발음의 어눌함을 주소로 본원 응급실 내원하여 뇌출혈로 진단 받고 신경과 입원하여 치료를 받던 중 입원 3일째 소변량 감소와 고 질소혈증으로 신장내과에 자문 의뢰되었다.

진찰 및 검사실 소견: 자문 당시 환자는 급성 병색이었고 의식은 혼동 상태였다. 신경과 검사에서 통증 자극에는 반응이 있었고, 왼쪽 상, 하지의 근력이 감소되어 있었다. 동공 반사는 정상이었으며, National Institute of Health (NIH) stroke scale (NIHSS)는 4점이었다. 혈압은 160/100 mmHg, 심박동수 94회/분, 체온 37.2 °C, 호흡수는 20회/분이었다. 입원 당시 혈액 검사에서 혈색소 12.1 g/dL, 헤마토크리트 37%, 백혈구 7,760/mm³, 혈소판 354,000/mm³, PT 13.3초, aPTT 28.6초였다. 혈청 생화학 검사에서 총단백질 6.7 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, 총 콜레스테롤 217 mg/dL, AST 25 U/L, ALT 12 U/L, ALP 131 U/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, LDH 227 IU/L, 혈중요소질소 28.4 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.31 mg/dL, glucose 257 mg/dL, 전해질 검사에서 Na 137 mmol/L, K 4.5 mmol/L, Cl 98 mmol/L였다. 요 검사에서 단백뇨는 ++, 잠혈은 ++이었다. 요 현미경 검사에서 RBC가 10-29/

HPF로 관찰되었다. HbA1C는 8.9 % (4.2-5.9)였다. 면역 혈청검사에서 HBs Ag, anti-HCV, anti-HIV는 음성이었고, anti-HBs는 양성이었고 VDRL 음성이었다. 비 조영 뇌 컴퓨터 촬영에서 오른쪽 시상과 기저핵, 왼쪽 뇌교에 출혈이 있었고, 뇌실내 출혈이 관찰되었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 환자는 신경 집중 치료실에서 치료를 받고 있었고, 뇌압 조절을 위해서 만니톨을 매일 225 g을 0.15/kg/hour의 속도로 사용하고 있었다. 생리식염수가 하루에 2 L 사용되고 있었으며, 만니톨 사용에 따른 소변량의 증가만큼 생리식염수로 주입되고 있었다. 자문 당일 시행한 혈액 검사에서 혈중 요소질소 54.2 mg/dL, 혈청 크레아티닌 5.23 mg/dL, glucose 181 mg/dL, 전해질 검사에서 Na 118.5 mmol/L, K 5.6 mmol/L, Cl 89 mmol/L 이었고 혈청 삼투질 농도는 348 mOsm/kg로 상승되어 있었고 측정 삼투질 농도와 계산된 삼투질 농도의 차이인 Osmolar gap은 70이었다. 소변 전해질 검사에서 sodium은 10 mmol/L였고, potassium은 22.5 mmol/L였고, chloride는 17.2 mmol/L였다. 소변의 삼투질 농도는 357 mOsm/kg였다. 혈청 만니톨 농도는 1260 mg/dL (Osmolar gap (70) x 만니톨 분자량(180) x 0.1)^{6,7}였다. 신장내과로 자문되었을 당시 소변량은 당일 6시간 동안 57 cc로 급격히 감소되어 있었고 160 mg의 furosemide 정주에도 소변량의 증가는 없었다. 입원 기간 3일 동안의 총 주입량과 배설량은 각각 12,770 ml와 7,400 ml였다.



Fig. 1. Brain CT shows hemorrhage in thalamus extending into ventricle.

Table 1. Changes of serum laboratory findings during admission

	Adm day	3rd day [†]	4th day	5th day	9th day
BUN (mg/dL)	28.4	54.2	40.8	38.7	21.4
Cr (mg/dL)	1.31	5.23	3.52	2.6	1.2
Serum glucose (mg/dL)	257	181	225	280	201
Serum Osm (mosm/kg)	NA	348	318	323	304
Serum sodium (mEq/L)	137	118.5	132	133	133
Serum potassium (mEq/L)	NA	5.4	3.8	3.9	3.6
Serum chloride (mEq/L)	NA	90.9	98	97.8	98.8
Urine Osm (mosm/kg)	NA	357	354	NA	465
Urine sodium (mEq/L)	NA	<10	69.9	NA	55
Urine potassium (mEq/L)	NA	22.5	16.1	NA	8.9
Urine chloride (mEq/L)	NA	17.2	78.1	NA	57.6

*BUN; Blood urea nitrogen, Cr; Creatinine, Adm; Admission, Osm; Osmolality, [†]3rd day after admission, NA; non-applicable.

자문 당일 날 체액 과다로 인한 호흡부전으로 인공호흡기 치료가 시작되었고, 신체 검사에서 양쪽 폐야에 호흡음이 감소되어 있었다. 단순 흉부 촬영에서 양쪽 아래쪽 폐야에 음영이 증가되었다. 전신 부종 소견이 관찰되었으며 급성 신부전을 유발할 수 있는 신 독성 물질(NSAIDs를 포함한 약제 및 방사선 조영제 등)은 사용된 적이 없었다. 심에코 검사에서는 특이 소견 없었다. 신장 초음파에서 양쪽 신수종의 소견은 관찰되지 않았고 크기는 정상이었다. 만니톨 유도 급성신부전을 의심하고 만니톨 제거를 위해 중환자실에서 지속성 정맥-정맥 혈액 여과 투석(Prisma®, Gambro, Blood flow; 100 ml/min, Dialysate flow rate; 1000 ml/hour, Replacement flow rate; 1000 ml/min, Effluent flow rate; 1110 ml/min)을 시작하였다. 구토로 인하여 식이는 금식이었고, 5% 텍스트로스 수액이 시간당 80 cc/hour로 하였다. 지속성 정맥-정맥 혈액 여과 투석을 시행한 6시간 뒤에 환자의 소변량이 증가하여 혈액 여과 투석을 중지하였다. 입원 4일째 혈청 크레아티닌은 3.52 mg/dL로 감소하였고, 소변량은 유지되었으며, 호흡곤란 좋아져 인공호흡기와 인공 삽관을 제거하였다. 뇌압 조절을 위해 추가적인 만니톨 사용이 필요해서 용량을 반으로 줄이고 주입 속도도 줄여 4일 동안 사용에도 더 이상의 신기능의 악화나 소변량의 감소는 관찰되지 않았다. 입원 8일째 만니톨을 완전히 사용 중지하였고, 입원 9일째 신기능이 입원 당시만큼 회복되었다(Table 1).

고찰

저자들은 다른 원인 없이 고 용량의 만니톨을 빠른 속도로 주입하여 생긴 만니톨 유도 급성 신부전을 조기에 지속성 정맥-정맥 혈액 여과 투석을 이용하여 치료를 한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

만니톨 유도 급성 신부전은 임상에서 아주 특징적으로 나타난다. 횡뇨성인 경우가 많고, 하루에 200 g 이상의 용량을 주입할 경우, 그리고, 48시간 내에 축적 용량이 400 g 이상인 경우에 잘 발생한다고 알려져 있다.⁵⁻⁷ 하지만, 아주 드물게 이보다 적은 용량에서도 발생한 경우도 있다.⁴ 한 보고에서는 만니톨 주입량 보다는 몸무게로 환산한 주입 속도가 더 중요하다고 주장했다.⁴ 저자들의 경우에도 48시간 이후에 발생하였으며, 횡뇨성이었고, 주입량은 하루 225 g/day였고, 계산된 만니톨의 혈청 농도는 1260 mg/dL, 그리고, 몸무게로 환산한 주입 속도는 0.15/kg/hour였다.

만니톨 유도 급성 신부전을 일으키는 기전은 잘 알려져 있지 않다. 지금까지 알려진 바로는 적은 용량의 만니톨 주입 시에는 혈관확장의 기능으로 오히려 급성 신부전을 예방하는 물질이지만, 고용량일 때에는 오히려 혈관수축을 유발하는 것으로 알려져 있다. 특히 혈중 농도가 1000 mg/dL 이상인 경우에는 혈관에 직접적으로 작용하거나, 세뇨관-사구체 되먹이기 기전(tubulo-glomerular feedback)에 의해 혈관이 오히려 수축하고 이것이 신혈류의 흐름을 줄여 급성 신부전을 일으킨다. 다른 기전으로는 만니톨이 세뇨관

액포화 현상(tubular vacuolization)을 일으켜 세뇨관 내 소변의 흐름을 막아 신 기능을 감소시킨다고 한다.^{6,7} 저자들의 경우에는 계산된 만니톨의 혈청 농도는 1,260 mg/dL였고, 환자의 전체적인 체액량이 증가되어 있음에도 불구하고, 소변의 나트륨 농도는 10 mEq/L로 매우 감소되어 있어서 고 용량의 만니톨이 직접적으로 혈관수축을 일으켜 신 기능의 감소를 가져왔다고 생각된다. 다른 기전으로 사구체를 통과한 여과액의 삼투압 농도보다 혈장 삼투압의 농도가 더 커 전체적으로 사구체 압력의 정도와 사구체 투과율을 떨어뜨려 신기능의 감소를 가져와 발생한다고 한다. 하지만 이는 다량의 만니톨을 투여했을 때만 적용되는 기전이라 알려져 있다.⁶

만니톨 유도 급성 신부전의 예후는 좋은 편이다. 의심되는 경우 우선 만니톨을 사용 중지해야 하고, 보존적인 요법만으로도 10일 내에 완전히 회복되는 것으로 되어 있다.^{6,10} 만니톨의 반감기는 정상 신기능의 경우 1.2시간이지만, 신기능이 떨어지면 36시간으로 늘어난다. 투석을 시행하게 되면 빠르게 제거될 수 있는데 혈액 투석이 복막 투석보다 만니톨의 제거능은 3.5배 우수하다고 알려져 있다.¹¹ 대개의 경우 투석을 시행할 경우 빠른 시간 내에 소변량의 증가를 관찰할 수 있고, 고 삼투압 혈증으로 인한 증상 및 증후가 있어 빠른 교정이 필요한 경우에는 조기에 투석이 필요하고,^{4-7,10} 문헌에서 한 증례의 경우 지속성 투석 요법으로 만니톨 유도 급성신부전 치료로 사용되었다.⁵ 저자들의 경우에는 지속성 정맥-정맥 혈액 여과 투석을 사용했는데 이는 환자가 뇌출혈로 인한 뇌압의 적절한 조절을 위해서였다. 비록 지속성 정맥-정맥 혈액 여과 투석이 일상적인 혈액 투석보다 만니톨 유도 급성신부전의 치료보다 낫다는 보고는 없지만, 만니톨 제거능은 지속성 정맥-정맥 혈액 여과 투석 요법이 일상적인 혈액투석 보다 우수할 것으로 예상된다. 따라서, 저자들의 증례의 경우 빠른 시간 내에 소변량의 증가를 관찰할 수 있었던 것도 조기에 이 질환을 의심하여 만니톨을 사용 중지 했었고 지속성 정맥-정맥 혈액 여과 투석 요법이 만니톨을 빠른 시간 내에 제거할 수 있었기 때문이라 생각한다.

결론적으로 위험인자가 있는 경우에는 만니톨의 용량 및 속도를 조심스럽게 결정해야 하며, 모니터링을 철저히 해야 하고, 만니톨을 사용하고 있는 환자에게서 빠른 시간 내에 신 기능의 저하 소견이 관찰되면 다른 원인을 배제하고, 이에 의한 급성 신부전의 경우에는 신 대체 요법으로 만니톨을 빨리 제거해야 한다고 생각한다.

참고문헌

1. Warren SE, Blantz RC. Mannitol. Arch Intern Med 1981;141:493-7.
2. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer 1977;39:1372-81.
3. Cloyd JC, Synder BD, Cleeremans B, Bundlie SR, Blomquist CH, Lakatua DJ. Mannitol pharmacokinetics and serum osmolality in dogs and humans. J Pharmacol Exp Ther 1986;236:301-6.
4. Pérez-Pérez AJ, Pazos B, Sobrado J, Gonzalez L, Gándara A. Acute renal failure following massive mannitol infusion. Am J Nephrol 2002;22:573-5.
5. Sakemi T, Ikeda Y, Ohtsuka N, Ohtsuka Y, Tomiyoshi Y, Baba N. Acute renal failure associated with mannitol infusion and reversal with ultrafiltration and hemodialysis. Nephron 1996;73:733-4.
6. Lin SL, Hung KY, Wu FL, Wei SC, Wu KD. Mannitol-induced acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 1995;10:120-2.
7. Tsai SF, Shu KH. Mannitol-induced acute renal failure. Clin Nephrol 2010;74:70-3.
8. Chang GJ, Kang JW, Choi CO, Kim HC. A case of mannitol intoxication accompanied by acute renal failure. The Korean Journal of Internal Medicine 1985;29:831-6.
9. Kim MY, Park YG, Park CW, Chang YS, Bang BK. A case of mannitol-induced acute renal failure. The Korean Journal of Nephrology 1995;14:491-5.
10. Dorman HR, Sodheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol induced acute renal failure. Medicine (Baltimore) 1990;69:153-9.
11. Borges HF, Hocks J, Kjellstrand CM. Mannitol intoxication in patients with renal failure. Arch Intern Med 1982;142:63-6.