

급속진행성 사구체 신염이 동반된 막성신증 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실 및 신장질환 연구소

김백남 · 육진원 · 김지홍 · 김병길 · 정현주

서 론

원발성 막성 신증은 혈뇨와 함께 경미한 단백뇨를 보이거나 또는 신증후군의 형태로 나타나는 질환으로 성인에서는 신증후군의 가장 많은 원인을 차지하나 소아에서는 드물다.¹⁾ 이 신질환은 발병후 약 15년에 걸쳐 서서히 진행되어 사망에 이르거나 말기신부전으로 진행되는 경우가 약 반 정도이고 나머지는 자연 회복되거나 신기능의 부분소실을 가져오는 특징이 있다.²⁾ 다른 보고에 의하면 원발성 막성 신증은 다양한 경로의 진행과정을 밟는데 대개의 환자들은 특별한 치료를 필요로 하지 않는다.³⁾ 원발성 막성 신증에 반월형 사구체 신염이 동반된 경우는 매우 드물어 1974년 Klassen등⁴⁾에 의해 처음 보고된 이후 1995년 Sam등⁵⁾에 의한 보고까지 산발적으로 전세계적으로 18례에 불과한 실정이며 아직 국내보고는 없는 상태이다. 이에 본 저자들은 막성 신증을 진단 받은 환아에게서 반월형

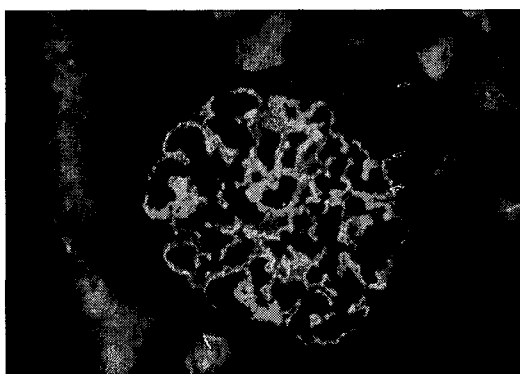


Fig. 2. Immunofluorescent examination shows demonstrated granular deposition of IgG along the peripheral capillary walls at 1st renal biopsy. (IgG, × 200)

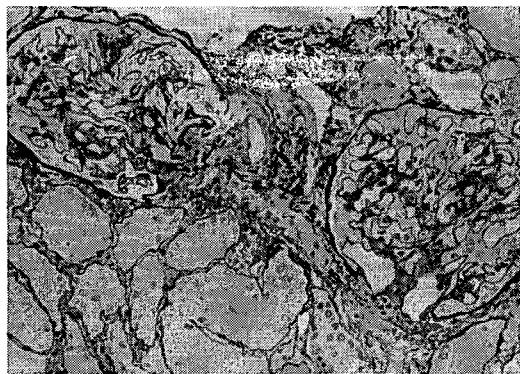


Fig. 1. Light microscopic examination shows two well preserved glomeruli without thickening of basement membrane at 1st renal biopsy. (PAS, × 200)

사구체 신염에 의한 급성신부전이 동반된 1례를 경험 하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 허 ○, 남자, 19세

주 소 : 전신부종, 고혈압, 신장기능감소

과거력 : 평소 건강하던 환아로 12세때 전신부종을 주소로 입원하여 신장조직검사상 막성신증(I)으로 진단받은 후, steroid로 치료하였으나 반응이 없어 cyclosporine A(CsA)로 8개월간 치료하여 부분관해되었다. 이때 시행한 추적 신장조직검사상 CsA 신독성은 없었음이 확인되었다. 그후 미국유학을 떠나 추적이 불가능 하였다. 미국 생활 초기 2년은 건강히 지냈으나 최근 2년전 신증후군이 재발되어 현지 병원에 입원하였고 CsA로 2년간 치료받았으나 내원 1개월 전부터 전신부종, 고혈압, 신장기능 감소 소견보여 귀국후 입원하였다.

접수: 1999년 1월 30일, 승인: 1999년 3월 15일
 책임저자: 김병길, 연세대의대 소아과학교실
 Tel: 02-361-5510 Fax: 02-393-9118

가족력 : 특이사항은 없었다.

이학적 소견 : 입원 당시 환아는 급성병색을 나타내었으며, 내원 당시 혈압 175/110 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37°C, 전신부종, 체중증가(10kg/month)가 있었으며, 흉부 진찰소견상 특이소견은 없었고, 복부 진찰소견상 복수, 복부팽만, 압통 및 반발통은 없었다. 전경골의 함요부종 소견을 보였다.

검사소견 : 입원당시 말초혈액 소견은 혈색소 10.4 g/dL, 적혈구 용적률 31.1%, 백혈구 11,450/mm³, 혈소판 226,000/mm³이었고 전해질은 정상이었다. 혈청화학검사에서 총단백질/알부민 3.2/1.3 g/dL, BUN/Cr, 51/1.8 mg/dL, 콜레스테롤 396 mg/dL이었고, 소변검사에서 pH 6.5, 단백3+(300 mg/dL), 당 trace, 적혈구 many/HPF,



Fig. 3. Electron microscopic examination shows regular subepithelial electron dense deposits with areas of early spike formation at 1st renal biopsy. (Uranyl acetate and lead citrate, × 13000)

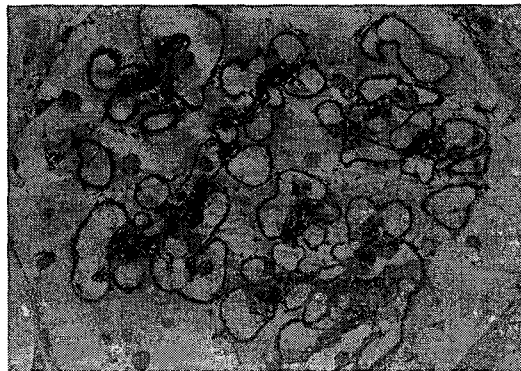


Fig. 4. Light microscopic examination shows apparent thickening of basement membrane with subepithelial spikes at 2nd renal biopsy. (PAS, × 400)



Fig. 5. Electron microscopic examination shows demonstrating subepithelial electron dense deposits surrounded by newly formed basement membranes at 2nd renal biopsy. (Uranyl acetate and lead citrate, × 28750)

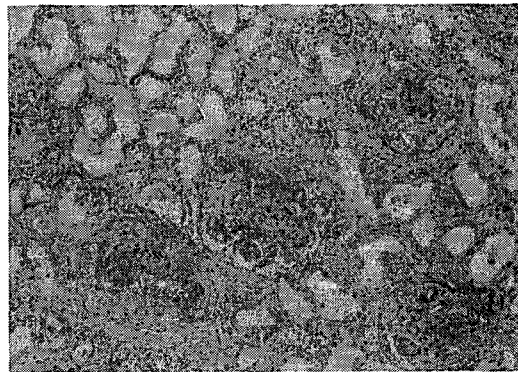


Fig. 6. Light microscopic examination shows diffuse epithelial crescents with collapsing capillary loops and interstitial inflammation at 3rd renal biopsy. (PAS, × 100)

24시간 소변검사에서 총단백은 13,232mg, 크레아티닌 청소율은 48.7 ml/min/1.73m²였다. HBSAg은 음성, anti-HBSAb는 양성, C₃ 54.1 mg/dL, C₄ 33.1mg/dL, p-ANCA는 양성, 항핵항체는 음성이었고, anti-GBM antibody는 음성이었다.

치료 및 경과 : 환아는 입원후 5일째 급격한 신장 기능 감소 소견(BUN/Cr 74.0/2.3 mg/dL)을 보여 세번째 신장조직검사를 시행하였고 광학 현미경소견상 전체 사구체 17개중 9개에서 반월체가 나타나 급속 진행성 사구체 신염에 합당한 소견을 보였고 전자 현미경소견에서도 사구체 기저막이 불규칙적으로 두꺼워져 있었으며, 상피하 침착이 있어 막성 신증에 합당

한 소견을 보였다.(Fig. 6)(Fig. 8) 조직소견에 따라 6회의 스테로이드 충격 요법(methylprednisolone pulse therapy)을 시작하여 이후 신장기능이 정상(BUN/Cr 23.0/1.1 mg/dL)으로 회복되었으며 입원 73일째 단백뇨 3+(300 mg/dL)로 계속 있으나, 저알부민혈증, 부종이 없고 신장기능이 정상으로 유지되는 부분관해상태에서 퇴원하여 외래에서 추적관찰 중이다.

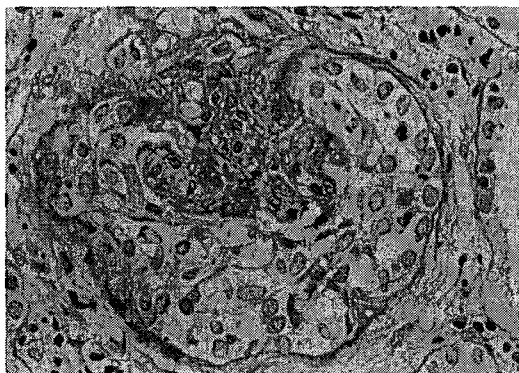


Fig. 7. Immunofluorescent examination shows epithelial crescents with collapsing capillary loops at 3rd renal biopsy. (PAS, × 100)

고 찰

원발성 막성 신증은 잘 알려지지 않은 항원에 의한 항원항체 복합체가 사구체에 침착되어 면역반응이 일어나 발생하는 것으로 알려져 있으며⁶⁾, 임상경과는 다양하여 주로 많은 단백뇨를 보이거나 또는 신증후군의 형태로 나타난다.⁶⁾ 병리학적 특징으로 사구체 기저막 상피세포를 따라 면역글로불린의 침착을 볼수 있는데⁷⁾, 그 형태에 따라, Stage I ; 분절성 또는 미만성 상피하침착(극파가 없거나 분절성으로 조금 있음) Stage II ; 미만성의 극파를 가진 미만성 상피하 침착. Stage III ; 상피하 침착과 혈관벽의 형태학적 변화 3가지로 분류한다.⁸⁾ 그러나 이러한 형태학적 분류가 예후와는 상관관계가 적은 것으로 알려져 있다.

Schieppati등⁹⁾의 보고에 의하면 원발성 막성 신증은, 약 70-92%가 5년동안 신기능을 잘 유지하는 것으로 보아 치료를 받지 않더라도 대부분은 긴 기간동안 신기능을 잘 유지하고 대개 자연 회복되는 경과를 갖는다고 하였으며, 특히 16세미만의 환아는 양성경과를 밟아 자연회복되는 경향이 있다고 하였다. 이들은 원발성 막성 신증의 가장 좋은 치료방법은 대증치료

라고 하였다. Abreo등¹⁰⁾은 고용량의 corticosteroid를 사용하여 신기능을 유지하였지만 단백뇨에는 큰 효과가 없어 결국 이 병의 경과과정을 변화시키지는 못하였다.

원발성 막성 신증에 반월형 사구체 신염이 동반된 경우는 매우 드물어¹¹⁾ 1974년 Klassen등¹²⁾에 의해 처음으로 기술되었고 이후 1995년까지 전세계적으로 약18례만이 보고 되었으며 국내에서는 아직 보고례가 없다. 보고된 18례의 남녀 발병 비율은 2:1(남12명, 여6명)로 남자에게서 더 많은 것으로 볼 수 있고¹³⁾ 본 증례 역시 남자 환자였으며, 원발성 막성 신증을 진단받은 후 반월형 사구체 신염이 동반될 때까지의 기간은 평균 39개월(6개월 - 180개월) 정도 걸리고, 이들의 평균 나이는 43세(16세 - 67세)로 보고되었다¹⁴⁾. 본 증례는 12세에 원발성 막성 신증을 진단 받은 후 약 7년 후인 19세에 반월형 사구체 신염이 동반되어 기존의 보고례에 비하여 반월형 사구체 신염이 발병된 연령은 낮고 원발성 막성 신증을 진단받은 후 반월형 사구체 신염이 동반될 때까지의 경과기간은 긴 것으로 나타났다.

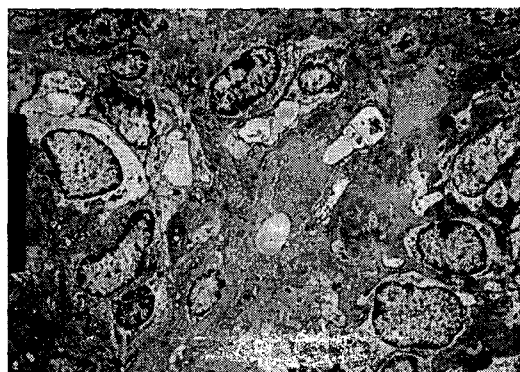


Fig. 8. Electron microscopic examination shows irregularly thickened glomerular basement membranes with remaining intramembrane and a few subepithelial electron dense deposits at 3rd renal biopsy. (Uranyl acetate and lead citrate, × 7375)

원발성 막성 신증에 반월형 사구체 신염이 동반되는 기전으로 항사구체 기저막 항체를 가진 환자에 있어서는 체액성 면역 체계가 관여한다는 보고¹⁵⁾와 항사구체 기저막 항체를 갖지 않은 환자에 있어서는 T세포와 대식세포를 통한 세포성 면역체계에 의해 신손상이 일어난다는 보고¹⁶⁾가 있다. 보고된 18례 중에는 유기성 용매에 노출된 병력(2명), 바이러스질환을 발병전에 경험, 폐 유육종증(pulmonary sarcoidosis), 직장농양(rectal crypt abscess) 등의 기왕력이 있어¹⁷⁾ 이들도 발병

기전에 관여하리라고 생각되나 아직 정확한 병태생리학은 밝혀지지 않고 있다.

원발성 막성신증에 반월형 사구체 신염이 동반된 경우 환자들은 다양한 임상양상과 검사소견을 보인다. 보고된 18명 중 13명에서 혈압이 측정 되었는데 이중 7명이 고혈압 증상을 보였고, 15명 중에서 6명이 항사구체 기저막항체 양성하였고, 18명 중 8명이 신증후군성 단백뇨 소견을 보였다⁹⁾. 그밖에 함요 부종, 혈뇨, 급격한 신기능 감소등을 보이기도한다¹⁰⁾. 본 증례에서도 고혈압, 전신부종, 신증후군성 단백뇨, p-ANCA 양성을 보였다. 스테로이드가 치료에 주로 사용되었는데, 스테로이드 충격 요법, 스테로이드 사용후 투석(혈액, 복막⁴⁾) 또는 장기이식받는 경우¹⁰⁾ 등 여러 가지 치료방법이 시도되었음이 보고되었으나 현재 확실히 정립된 치료방법은 없는 상황이다. 보고된 18례 중 5명은 사망하였고, 4명은 회복되었으며 4명은 투석을 계속 하였고 2명은 장기이식을, 나머지 3명은 만성 신부전으로 진행되는 다양한 예후를 보였으며 항사구체 기저막 항체를 가진 환자보다는 항사구체 기저막 항체를 가지지 않은 환자에서 예후가 좋은 것으로 보고 되었다⁹⁾. 본 증례에서는 항사구체 기저막 항체가 없었고 스테로이드 충격요법을 시행 받아 신기능이 정상으로 회복되어 비교적 양호한 경과를 나타내었다. 저자들은 원발성 막성 신증을 진단 받은 19세 남자 환아에서 반월형 사구체 신염에 의한 급속 진행성 사구체 신염이 동반되어 스테로이드 충격요법으로 치료된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Abreo K, Abreo F, Mitchell B, Schloemer G : Idiopathic crescentic membranous glomerulonephritis. *Am J Kid Dis* 8:257-261, 1986
2. Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C : Longterm prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med* 66:82-90, 1979
3. Schieppati

- A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G : Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329:85-89, 1993
4. Klassen J, Elwood C, Grossberg AL, Milgrom F, Montes M, Sepulveda M : Evolution of membranous nephropathy into anti-glomerular-basement-membrane glomerulonephritis. *N Engl J Med* 290:1340-1344, 1974
5. Sam H, James, Yeong-hau H, Lien, Stephen J, Ruffenach, George E, Wilcox : Acute renal failure in membranous glomerulonephritis : A result of superimposed crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 6:1541-1546, 1995
6. Gerhardt RE, Peskoe ST, Rao RN, Hudson JB : Spontaneous remission in idiopathic membranous glomerulonephritis with crescents. *South Med J* 75:356-359, 1982
7. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL : Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company, 1994, 1949-950
8. Richman AV, Rifkin SI, McAllister CJ : Rapidly progressive glomerulonephritis : Combined antiglomerular basement membrane antibody and immune complex pathogenesis. *Hum Pathol* 12:597-604, 1981
9. Nguyen BP, Reisin E, Rodriguez FH : Idiopathic membranous nephropathy complicated by crescentic glomerulonephritis and renal vein thrombosis. *Am J Kid Dis* 12:326-328, 1988
10. Kurki P, Helve T, von Bonsdorff M, Tornroth T, Pettersson E, Riska H, Miettinen A : Transformation of membranous glomerulonephritis into crescentic glomerulonephritis with glomerular basement membrane antibodies. *Nephron* 38:134-137, 1984

= Abstract =

A case of Crescentic Glomerulonephritis Superimposed on Membranous Glomerulonephropathy

Baek Nam Kim, Jin Won Yook, Ji Hong Kim, Pyung Kil Kim, Hyeun Joo Jung

Departments of Pediatrics, Pathology and The Institute of Kidney Disease,

Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Idiopathic membranous nephropathy is one of the most common causes of nephrotic syndromes in adults but rare in childhood. The occurrence of crescentic glomerulonephritis and membranous nephropathy in a patient is rare. This report describes a patient who initially was diagnosed as a membranous glomerulonephropathy at age 12 years and subsequently developed a crescentic, rapidly progressive glomerulonephritis at age 19 years. The patient responded to methylprednisolone pulse therapy and he maintained with partial remission and normal renal function with residual proteinuria.

Key words : Membranous glomerulonephropathy, Crescentic glomerulonephritis, Methylprednisolone pulse therapy