

IgA 신병증에 병발한 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염

인제대학교 의과대학 서울백병원 소아과학교실, 서울대학교 의과대학 소아과학교실*

김영균 · 이준호* · 한혜원* · 하일수* · 정해일* · 최 용*

< 한 글 요 약 >

IgA 신병증은 메산지움에 면역글로불린 A가 침착되는 질환으로 소아 연령에서 혈뇨의 흔한 원인 질환이며, 급성 감염후 사구체신염은 IgA 신병증 다음으로 소아 연령에서 흔한 혈뇨의 원인이다.

IgA 신병증과 급성 감염후 사구체신염의 병태생리학적 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 그러므로 이 질환들 간의 병태생리학적 연관관계, 즉 연쇄상구균 감염이 IgA 신병증의 유발 혹은 악화 인자가 될 수 있는지, 또는 임상양상과 예후에도 어떤 영향을 미칠 수 있는지에 대해서는 더욱 알려진 것이 없다.

저자들은 임상적 및 병리학적 소견으로 IgA 신병증에 병발한 급성 연쇄상구균 감염후 사구체 신염으로 진단할 수 있는 증례 2례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

서 론

Berger)가 메산지움에 면역글로불린 A (이하 IgA)가 침착되는 일차성 메산지움 증식성 사구체신염을 발견한 이후 IgA 신병증은 소아연령에서도 비교적 흔한 질환으로 알려져 있다.

과거에는 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염이 소아연령에서 육안적 혈뇨의 가장 많은 원인이었으나 현재는 IgA신병증이 그 자리를 차지했다.

Okada등²⁾은 비교적 양호한 예후를 갖는다고 알려졌던 IgA신병증을 장기간 추적해 본 결과 특히 성인에서는 말기신부전으로 진행되는 경우가 많다고 보고하였다³⁾ 급성 연쇄상구균 감염후 사구체 신염은 연쇄상구균에 감염되고 1~4주 후에 발병하며 혈청 보체치의 감소와 ASO 역가의 증가가 특징적인 소견이다. 임상 증상은 육안적 혈뇨, 부종, 고혈압, 단백뇨 등이다.

Okada등은 한 연구에서 조직학적인 소견은 IgA 신병증이면서 임상 양상은 급성 연쇄상구균 감염후

사구체 신염인 예를 발표하면서 연쇄상구균의 감염이 IgA신병증을 더욱 진행시켰을 가능성을 제시하였다⁴⁾ 그러나 저자들은 IgA신병증과 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염의 병리학적인 소견을 모두 만족시키는 증례에 관한 보고는 찾아볼 수 없었다.

저자들은 IgA신병증에 병발한 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염 2례를 경험하였고 그중 한 증례에서는 조직학적으로 두 가지 질병의 특징을 모두 만족시키는 것을 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 아 : 박 OO, 남자, 6세 8개월

주 소 : 육안적 혈뇨, 단백뇨, 안와 주변부 부종, 전신 부종

현 병력: 환아는 내원 1개월 전 발열을 동반한 상기도 감염 증상이 있어 개인 의원에서 1주일 정도 경구 투약 후 증상이 호전되었다. 내원 3주 전부터 안와 주변부에 부종이 생기고 5일 후에는 육안적 혈뇨와 전신 부종이 동반되었다. 소변검사서 단백뇨가

접수: 2000년 12월 4일, 승인: 2000년 12월 14일
책임저자: 김영균, 인제대 서울백병원 소아과학교실
전화: (02) 2270-0057 FAX: (02) 2270-0264
E-mail: kik4pedi@hanmail.net

검출되어 내원 11일전 신 생검을 시행한 후 단백뇨와 혈뇨 및 저 알부민혈증이 지속되어 전원 되었다.

가족력 : 아버지, 어머니, 누나 모두 특이한 병력은 없었다.

과거력 : 환아는 둘째 아이로 만삭 정상 질식분만으로 태어났으며 출생시 체중은 2.75 kg이었다. 분만력상 특이조건 없었으며 과거력상 야뇨증이 6세까지 2주에 1회 정도 있었으나 특별히 치료받지는 않은 상태이었다. 성장과 발달은 모두 정상이었다.

진찰 소견 : 입원당시 체온은 36.7°C, 맥박수 102회/분, 호흡수 22회/분, 혈압 116/61 mmHg, 체중은 20.8 kg(50~75 백분위수), 신장 114.3 cm(25~50 백분위수), 두위 52cm (50~75 백분위수)였다. 전신적으로 건강해 보였으며 활동성도 좋은 상태였다. 결막이 약간 창백하였고 좌측 안와 주변부에 부종이 있었다. 하지의 함요 부종이나 다른 부위의 부종은 없었다. 외성기는 정상이었으며 신경학적 검사상 이상조건은 없었다.

검사 소견 : 내원 17일 전 타병원에서 시행한 검사상 말초혈액 소견은 혈색소 10.6 g/dL, 적혈구 용적률 33%, 백혈구수 9,780/mm³, 혈소판수 405,000/mm³이었고 혈중 BUN/Cr은 16/0.7 mg/dL 에서 27/1.1 mg/dL로 증가 되었다. 혈중 총 단백량 4.4 g/dL, 알부민 2.1 g/dL, 콜레스테롤 319 mg/dL, AST/ALT 35/16 IU/L였다. 당시 C3/C4는 81.5/16.0 mg/dL였고 혈중 IgA는 279 mg/dL였다. 혈중 ASO치는 499 IU/mL였다.

입원당시 말초혈액소견은 내원 17일 전과 큰 차이는 없었으며 혈중 BUN/Cr는 24/1.0 mg/dL, 혈중 총 단백량 4.8 g/dL, 알부민 2.0 g/dL, 콜레스테롤 335 mg/dL, AST/ALT 30/9 IU/L, Na/K/Cl은 143/5.5/116 mmol/L, totalCO₂ 는 19 mmol/L였다.

요 검사상 알부민 4(+), 적혈구가 고배율 시야당 100개 이상 관찰되었고 Hyaline 원주와 적혈구 원주도 고배율 시야당 1~2개씩 관찰 되었다. 내원시 측정된 C₃ /C₄ 는 123/30 mg/dL였고 혈중 IgA는 300 mg/dL였다. 24시간 요에서 5762 mg의 단백이 배설 되었다.

입원당시 사구체여과율은 44.8 ml/min/1.73 m² .

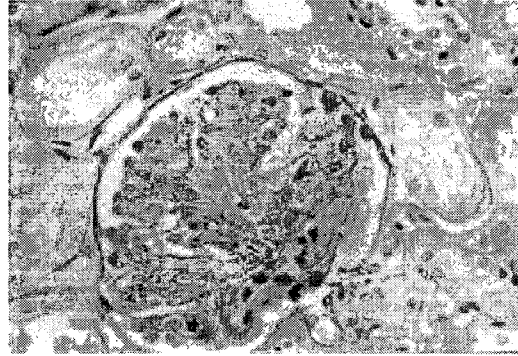


Fig 1. Light microscopic findings of Case 1 showing slightly enlarged glomeruli and markedly increased cellularity mainly involving endothelial and mesangial cells.

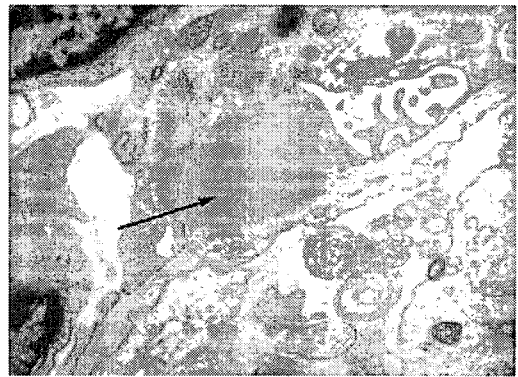


Fig 2. Electron microscopic findings of Case 1 showing a big subepithelial humps (arrow) and epithelial foot processes with focal effacement.

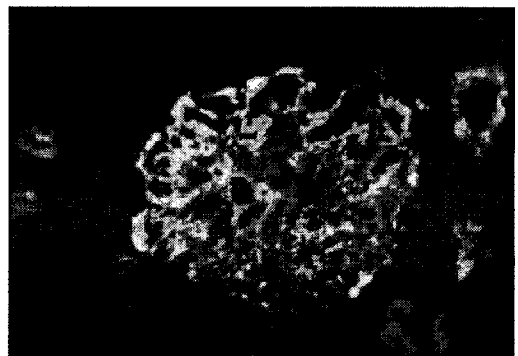


Fig 3. Immunofluorescent microscopic findings of Case 1. IgA was predominantly stained at mesangial areas.

항 ds-DNA는 음성, RF 음성, FANA 음성, HBsAg과 HBsAb도 음성이었다.

복부 초음파소견 : 내원 17일전 타병원에서 시행한 복부 초음파소견상 양측 신장 피질의 echogenicity가 증가하였으며 중심부의 echogenic complex와 피질 사이의 구별이 명확하지 않았다.

신 생검 소견 : 광학현미경 소견상 사구체 크기가 약간 증가하였고 메산지움 세포의 증식이 관찰되었으며 모세혈관 내 다형핵 백혈구의 침윤이 관찰되었다 (Fig.1). 전자현미경 소견상 커다란 subepithelial hump가 관찰되었고 기저막 내에도 밴드모양의 침착이 관찰되었으며, 상피세포 족돌기 (epithelial foot process)가 국소적으로 심하게 소실되어 있었다 (Fig.2). 간질의 부종을 동반한 세뇨관의 위축 또는 소

실이 관찰되었다. 면역형광현미경 소견상 메산지움에 IgA의 침착이 증가되어 나타났다 (Fig.3).

치료 및 임상경과 : 지속적인 단백뇨와 혈뇨가 있어 deflazacort와 이노제, ACE 억제제, 항 혈소판제 등으로 6일간 치료하였으나 단백뇨는 계속 되었으며 사구체여과율은 96ml/min/1.73m² 로 회복되었다. 안와 주변부 부종과 육안적 혈뇨가 호전되고 혈압도 정상 범위여서 외래에서 추적 관찰하기로 하고 퇴원하였다.

증 례 2

환 아 : 김 ○○, 남자, 13세 5개월

주 소 : 육안적 혈뇨

현 병력: 환아는 3년전 (10세 8개월) 학교에서 시행한 정기 요검사상 현미경적 혈뇨가 발견되었다. 당시 소변검사와 초음파검사 등을 하였으나 지속적인

Table 1. Laboratory findings of case 2

	1st. Admission(1998.7.6)	2nd. Admission(2000.1.7)
CBC (Hb-Hct-WBC-Platelet)	11.8-35.1-9740-318,000	13.6-37.8-7240-280,000
ESR	44mm/hr	
Chemistry		
Na/K/Cl/t-CO2	139/4.9/103/26mmol/L	143/4.9/111/26mmol/L
BUN/Cr	62.6/2.3mg/dL	13/0.7mg/dL
T.Protein/albumin	5.8/3.1mg/dL	6.2/3.2mg/dL
T.Cholesterol	236mg/dL	222mg/dL
Ca/P	7.9/5.2mg/dL	9.4/5.6mg/dL
AST/ALT	11/4IU/L	16/12IU/L
Urine analysis		
Specific gravity	1.025	1.020
pH	6.0	6.0
WBC	50~99/HPF	< 1/HPF
RBC	> 100/HPF	20~29/HPF
Albumin	3+	3+
Blood	3+	3+
24hours Urine collection		
Na/Ca/K	48/5/0.29mg/dL	154/1.0/56mg/dL
Protein	3794mg/day	214mg/day
Cr	540mg/day	130mg/day
IgG/A/M	1484/332/232	
C3/C4	< 11/26	109/24
HBsAg/HBsAb	-/+	-/+
ASO	319	not done
FANA	1:40 weakly (+)	1:320 (+) homogenous pattern
anti-ds DNA	not done	2.0 IU/mL (NI: 0~10)
sm-Ab	not done	Negative
LE cell	not done	Negative

HPF : high power fields

현미경적 혈뇨 이외의 특별한 이상이 발견되지 않아 추적 요검사만 해 왔다. 1년 7개월 전 (12세 1개월) 구토, 복통, 설사로 입원하여 치료받던 중 초음파 검사상 양측 신장의 비대, 단백뇨, 혈뇨, 고혈압, 능적추각 압통 등 신염의 증상을 보였다. 당시 본원에 입원 후 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염 진단 하에 치료받고 증상이 호전되었으며 (1차 입원) 퇴원 후 외래에서 추적 관찰하였다. 그 후 간헐적 육안적 혈뇨가 지속되었으며 상기도 감염이 있을 때 악화하는 양상이 있어 신 생검을 위해 다시 입원하였다.

가족력 : 아버지, 어머니, 11세 된 여동생 모두 신장질환은 없었으며 난청의 가족력도 없었다.

과거력 : 환아는 첫째 아이로 만삭 정상 질식분만으로 태어났으며 출생시 체중은 2.5kg이었다. 분만력상 특이사항 없었으며 성장과 발달은 모두 정상이었다.

이학적 소견 (2차 입원시): 체온 37.0°C, 맥박수 96회/분, 호흡수 30회/분, 혈압 130/76 mmHg이었으며 체중 51 kg(50~75백분위수), 신장 154 cm(25~50백분위수)였다. 환아는 전신적으로 건강해 보였다. 결막은 창백하지 않았고 안와 주변의 부종은 없었다. 복수나 하지의 함요부종도 없었다. 외성기는 정상이었으며 신경학적 검사상 이상 소견은 없었다.

검사소견 : Table 1 참조

복부 초음파소견 : 첫 번째 입원 전 다른 병원에서 시행한 복부 초음파검사상 양측 신장의 비대와 신장 실질의 echogenicity의 증가가 관찰되었다.

신 생검 소견 : 광학현미경 소견상 메산지움 세포와 메산지움의 현저한 증식, 분절성 사구체 경화증이란

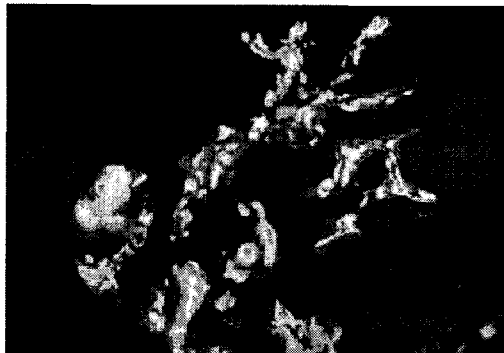


Fig 4. Immunofluorescent microscopic findings of Case 2 showing mesangial IgA deposits.

찰되었고, 전자현미경 소견상 국소적인 내피세포하 침착이 동반된 메산지움 침착, lamina densa의 용해성 이상 그리고 중등도의 족돌기의 소실이 관찰되었다. 면역형광 현미경 소견상 IgA가 메산지움에 주로 침착되는 소견이 관찰되었다. IgA 신병증 grade III로 판독되었다 (Fig. 4).

치료 및 임상경과 : 환아는 신생검 후 ACE억제제를 복용하면서 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

소아 IgA신병증의 가장 큰 특징은 반복적 육안적 혈뇨이다⁹⁾ 육안적 혈뇨는 종종 상기도 감염 또는 빈도는 적지만 축농증이나 설사 등을 일으키는 점막감염과 연관되어 나타난다. 감염후 혈뇨까지의 간격은 보통 1~2일 정도이다. 따라서 연쇄상 구균 감염 후 1~4주에 발생하는 사구체 신염과 구별되어 진다.

IgA 신병증의 초기에 다른 증상이 없이 현미경적 혈뇨가 지속되는 경우가 있으며 이 경우 단백뇨도 잘 동반된다. 그러나 이 때는 정상적인 혈압을 유지하며 신기능도 정상을 유지한다. Yoshizawa등¹⁴⁾은 급성 연쇄상구균 감염후 사구체 신염을 앓았던 환아의 10년 이상 추적 관찰에서 설명되지 않는 지속적 현미경적 혈뇨의 원인으로 IgA 신병증이 될 수 있다고 하였다. IgA 신병증에서 혈청 IgA치가 증가되기도 하는데 Yoshikawa등⁹⁾의 보고에 의하면 성인에 비해 소아에서 IgA치의 증가례가 더 적다고 하였다. 혈청 보체치는 정상을 유지한다.

IgA신병증의 병리학적 특징은 면역형광현미경 소견상 메산지움에 IgA의 주된 침착이다. 물론 C₃ 나 IgG 도 침착되기는 하지만 그 정도가 약하다⁷⁾ 전자현미경상 가장 일관적인 소견은 메산지움에 동질성 또는 미세한 과립상으로 나타나는 전자 고밀도 침착이다⁸⁾ 그 밖에 작고 분산되어있는 침착이 메산지움과 모세혈관 접합부 가까이에서 관찰되고 또한 상피세포 하에도 생길 수 있다. 그러나 침착이 상피세포 아래에 반구 모양의 커다란 hump로 나타나는 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염과 구별된다. 광학 현미경 소견은 메산지움 세포의 증식, 메산지움의 증가, 반월체

형성, 사구체 경화증등 다양하게 나타날 수 있다. D'Amico등³⁾은 IgA신병증의 20~50%가 말기 신부전으로 진행된다고 하였다.

급성 연쇄상구균 감염후 사구체 신염은 감염 1~4주후에 발생되며 특징적인 소견은 일시적인 혈청 보체치 감소, ASO치의 증가, 부종, 고혈압, 육안적 혈뇨 등이다. 급성 연쇄상구균 감염후 사구체 신염의 병리학적 특징은 광학현미경상 사구체에서 미만성으로 세포밀도가 증가되는 것으로 이는 내피세포의 증식과 관련이 깊다⁹⁾ 또 다형핵 백혈구의 침윤이 초기(exudative phase)에 관찰되며 이는 시간이 경과함에 따라 단핵 백혈구로 대체된다. 전자현미경 소견은 사구체 상피세포 하에 국소적으로 많은 양의 전자 고밀도 침착으로 특징적인 hump를 형성하며 내피세포 하, 기저막 및 매산지움에도 침착이 될 수 있다. Kimmelstiel등은 상피세포 하 hump가 빠르면 질병 시작 후 8일 만에 관찰된다고 하였다¹⁰⁾ Herdson등은 상피세포 하 hump가 6주 후면 사라진다고 하였고¹¹⁾ 성인보다 소아에서 질병 발생 초기에 hump의 관찰이 더 쉽다고 보고하였다⁹⁾ 이는 질병의 시기에 따라서 병리학적 소견이 다르게 나타날 수 있음을 의미한다.

본 증례들 중 증례 1의 경우 선행된 상기도 감염이 있었고 약 2주후 발생된 전신부종, 육안적 혈뇨, 단백뇨 등과 ASO치의 증가(499 IU/mL)등 전형적인 급성 연쇄상구균 감염후 사구체 신염의 임상 양상을 보였다. 신 증상 발생 후 10일째에 시행한 신 생검에서도 전자현미경 소견상 커다란 몇 개의 상피세포 하 hump가 관찰되었고 광학 현미경상 매산지움 세포의 증식과 모세혈관 내에 다형핵백혈구의 침윤 등 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염의 전형적인 병리소견을 보였다. 그러나 면역형광현미경 소견상 매산지움에 IgA의 침착이 우세하게 나타나는 IgA신병증의 소견을 동반하였다.

증례 2는 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염의 증상이 나타나기 1년 전부터 현미경적 혈뇨가 있었으며 급성 감염후 사구체 신염의 임상양상이 호전된 뒤 2년이 지나서도 계속 상기도 감염에 의해 악화되는 육안적 혈뇨가 있어 신 생검을 시행하였다. 검사 결과 면역형광현미경 소견상 매산지움에 IgA의 강한 침착

이 있었고 전자현미경과 광학현미경 소견에서 매산지움과 내피세포 하에 침착이 관찰되고 사구체 기저막의 용해도 관찰되는 등 전형적인 IgA신병증의 소견을 보였다. 저자들은 증례 2에서 2년 전에 신생검을 시행했다라면 증례1과 같은 병리학적 소견을 보였을 것이라고 생각하였다.

Kaneko등¹²⁾은 무증상적 혈뇨와 고혈청 IgA치를 가지고 있던 환아가 편도선의 급성 연쇄상구균 감염후에 IgA신병증으로 발전되었고 그 후 편도선 절제술 시행 후 IgA신병증이 호전되어 편도선이 IgA의 중요한 조절 장소라고 했다. 그러나 Harper등¹³⁾은 편도선이 IgA의 생성에 관여하지만 편도선 절제후에도 IgA신병증이 새로 발생될 수 있다고 하였고 골수나 점막에 비하여 그 역할이 크지 않다고 하였다. 많은 연구자들이 체내에서 순환되는 IgA와 그 생성을 조절하는 기전을 밝히기 위해 노력하고 있음에도 불구하고 IgA신병증의 병태생리는 아직 밝혀지지 않고 있다.

본 논문에서 소개한 증례들은 IgA 신병증에 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염이 병발한 것으로 생각된다. 저자들은 이런 증례들이 두 질환의 증상을 함께 혹은 연속해서 보여주므로 진단상 혼란을 줄 수 있다는 점과 두 질환의 병태생리학적 연관성을 시사할 수 있다는 점에서 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc* 1:939-44,1969
- Okada K, Funai M, Kawakami K, Kagami S, Yano I, Kuroda Y. IgA nephropathy in Japanese children and adults; a comparative study of clinicopathologic features. *Am J Nephrol* 10:191-7, 1990
- D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world; IgA nephropathy. *Q J Med* 64:709-27,1987
- Okada K, Saitoh S, Sakaguchi Z, Zhang RJ, Kuhara T, Yasutomo K, Kuroda Y. IgA nephropathy presenting clinicopathological features of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Eur*

- J Pediatr 155:327-30,1996
5. Hogg RJ, Silva F, Walker P, Weinberg AG, Roy S, Travis L. A multicenter study of IgA nephropathy in children. A report of the south west pediatric nephrology study group. *Kidney Int* 22:643-52,1982
 6. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H, IgA nephropathy in children from Japan *Child Nephrol Urol* 9:191-9,1989
 7. Yoshara S, Yoshkawa N, Matsuo T, Immunoelectron microscopic study of childhood IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Virchows Arch(A)* 412: 95-102,1987
 8. Yoshkawa N, White RHR, Cameron AH. Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol* 16:223-9,1981
 9. Lee HS, Choi Y, Oh HY, Koh HI. Abnormalities of glomerular basement membrane in acute postinfectious glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 33:220-6,1990
 10. Kimmelstiel P, Kim OJ, Beres J. Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope; II. Glomerulonephritis and glomerulonephrosis. *Am J Clin Pathol* 38:280-96, 1962
 11. Herdson PB, Jennings RB, Earle DP. Glomerular fine structure in poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Arch Pathol* 81:117- 28,1966
 12. Kaneko K, Suzuki Y, Kiya K, Fukuda Y, Yabuta K. A case report suggesting a common pathogenesis for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatric Nephrol* 8:750-1, 1994
 13. Harper SJ, Allen AC, Pringle JH, Feehally J. Increased dimeric IgA producing B cell in the bone marrow in IgA nephropathy determined by in situ hybridization for J chain mRNA. *J Clin Pathol* 49:38-42,1996
 14. Yoshizawa N, Suzuki Y, Oshima S, Takeuchi A, Kondo S, Ishida A, Nakabayashi I, Nishiyama J, Tazawa K, Sagel I. Asymptomatic acute poststreptococcal glomerulonephritis following upper respiratory tract infections caused by Group A streptococci. *Clin Nephrol* 46:296-301,1996

= Abstract =

Two Cases of Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis Superimposing to IgA Nephropathy

Young Kyoun Kim, Jun Ho Lee*, Hyewon Hahn*, Il Soo Ha*, Hae Il Cheong*, Yong Choi*.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Saoul Paik Hospital,

Department of Pediatrics, College of Medicine, Saoul National University, Saoul, Korea*

The pathogenesis of IgA nephropathy and acute poststreptococcal glomerulonephritis is not fully understood. In the past, acute poststreptococcal glomerulonephritis was the most common cause of gross hematuria in children, but now IgA nephropathy is the most common one. We experienced two cases of acute poststreptococcal glomerulonephritis superimposing to IgA nephropathy in boys. Case 1 had upper respiratory infection before elevation of anti-streptolysin O, generalized edema, gross hematuria and proteinuria. The complement levels were normal. Electron microscopic findings of renal biopsy at ten days after onset showed a few big subepithelial 'humps' and localized heavy subendothelial and mesangial deposits. Immunofluoroscopic findings revealed predominant IgA deposition in the mesangium. The electron microscopic findings were diagnostic of acute poststreptococcal glomerulonephritis. On the other hand, immunofluorescence microscopic findings were compatible to IgA nephropathy. In case 2, the renal biopsy which was done 2 years after onset showed only finding of IgA nephropathy.

To our knowledges, there has been few reports of acute poststreptococcal glomerulonephritis superimposing to IgA nephropathy which was confirmed by renal biopsy.

We report two cases of acute poststreptococcal glomerulonephritis superimposing to IgA nephropathy with a brief review of the literatures.

Key words : Acute poststreptococcal glomerulonephritis, IgA Nephropathy, Superimposing