

막증식성 사구체신염 제 II형 (Dense Deposit Disease, DDD) 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*
권혜식, 오승진, 이영목, 김지홍, 김병길, 강혜윤*, 정현주*, 최인준*

= Abstract =

A Case of Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II (Dense Deposit Disease, DDD)

Hae Sik Kwon, M.D., Seung-Jin Oh, M.D., Young-Mock Lee, M.D., Ji Hong Kim, M.D.,
Pyung-Kil Kim, M.D., Hae Youn Kang*, M.D., Hyeon Joo Jeong*, M.D., In Joon Choi*, M.D.

Departments of Pediatrics and Pathology, The Institute of Kidney Disease,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Type II membranoproliferative glomerulonephritis (Dense deposit disease) is an acquired primary glomerular disease characterized by electron microscopic evidence of a continuous dense membrane deposition replacing the lamina densa. It is a subtype of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis, and was described as a separate entity by Berger and Galle in 1963.

It frequently occurs in older children and young adults and the clinical course is variable, but is generally progressive. The presenting feature is nephrotic syndrome in many patients, and proteinuria and hematuria are also seen frequently.

The purpose of this paper is to present a case of DDD (Dense deposit disease) from a 10 year old boy who was diagnosed as a acute poststreptococcal glomerulonephritis with proteinuria, hematuria, and facial edema by renal biopsy 4 years ago.

(J. Korean Soc Pediatr Nephrol 2001 ; 5 : 188-95)

Key Words : Acquired primary glomerular disease, Dense deposit disease, Membranoproliferative glomerulonephritis, Proteinuria, Hematuria, Acute poststreptococcal glomerulonephritis.

서 론

접수 : 2001년 7월 5일, 승인 : 2001년 9월 12일
책임저자 : 김병길
연세대의 소아과학교실
전화: 02) 361-5532 FAX : 02) 393-9118
E-mail: ped@yumc.yonsei.ac.kr

제 2형 막증식성 사구체 신염은 전자현미경상 사구체의 기저막 내에 고밀도의 침착을 보이는 원발성 사구체질환으로 1963년 Berger와 Galle에 의하여 특별

성 막증식성 사구체신염의 아형으로 분리되어 명명되어졌다. 이 질환은 소아 후기나 성인초기에서 주로 발생되며 소아기에는 드문 질환으로 국내에서는 1986년 김등¹⁾이 보고한, 신증후군과 지속적 저보체혈증을 동반한 12세 여자에서의 1례 및, 1989 손등²⁾이 보고한 전신부종, 혈뇨 및 단백뇨를 동반한 14세 남자에서의 1례가 있을 뿐이다. 저자들은 내원 4년전에 단백뇨와 혈뇨, 부종을 주소로 시행한 신장 조직검사상 연쇄상구균 감염후 급성사구체신염을 진단 받은 후 지속적인 혈뇨와 C3 감소 소견 보여 재차 시행한 신장조직검사상 진단받은 제 2형 막증식성 사구체 신염을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환아 : 강 O O, 10년 6개월, 남아

주소 : 혈뇨, 지속적인 C3 감소

현병력 : 환아는 4년전 육안적 혈뇨소견 보여 입원하여 시행한 신장조직검사 상 연쇄상구균감염 후 급성사구체신염(APSGN) 진단받았고, 그 2개월 뒤 열갈 부종을 주소로 입원하여 연쇄상구균감염 후 급성사구체신염에 신증후군이 동반된 것으로 진단받았던 환아로 육안적 혈뇨 계속되고 지속적인 C3 감소소견 보여 두 번째 신장조직검사시행을 위하여 내원함.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 환아의 혈청 검사상 지속적인 C3감소 소견 보여 환아의 가족들(아버지, 어머니, 누나, 동생)에게서 모두 C3, C4를 검사하였으며 그 결과 어머니를 제외한 모든 가족에게서 C3감소 소견을 보여 환아의 두 번째 조직검사 7개월 후 가족들 중 아버지의 신장조직검사를 시행하였으며 그 결과 면역형광현미경검사상 미약한 면역글로불린과 보체의 침착이 있었으나 비특이적인 소견으로 생각하였고 4개월후 다시 시행한 혈청 C3, C4 검사에서 환자와 아버지를 제외한 형제들은 모두 정상 수치로 회복되었다(Table 1).

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 105/65 mmHg, 맥박은 80/분, 체온은 36.5°C로 정상이었다. 의식은 명료하였으며, 외견상 병색은 없어보였으며 결막은 창백하지 않았고, 콩팥의 황달소견은 없었다. 후두의 발적이

나 편도의 비대는 없었고 경부 임파선 비대도 없었다. 흉부 청진 소견상 호흡음은 깨끗하였으며 간비대나 비장비대, 신장비대는 없었고 촉진되는 종괴도 없었으며 복부청진상 장음은 정상이었다. 양측 늑골척추각에 압통은 없었고 양측하지에 부종도 없었다.

Table 1. Serum complement level of the family members

	May,2000 C3/C4(mg/dL)	Mar,2001 C3/C4(mg/dL)
Father	64, 26	69, 31
Mother	111, 36	
1st daughter	78, 21	103, 37
Patient	43, 26	58, 22
3rd daughter	74, 24	100, 46

검사 소견 : 4년 전 육안적혈뇨를 주소로 내원하여 첫 번째 신장조직검사를 시행하였을 때 당시 혈액검사상 혈색소 8.4 gm/dL, 백혈구 8500/mm³, 혈소판 411,000/mm³, 요검사상 비중 1.015, pH 5.3, 요단백 1+, 혈뇨 20-30 RBC/HFP, 백혈구 (-) 였고 24시간 요검사상 단백질은 931 mg 나왔고 요량은 2.7 cc/kg/hr이었다. ASO titer 416 IU/ml, C3 26 mg/dL, C4 48 mg/dL였다. 그 후 2개월 뒤 안면부종을 주소로 두 번째 입원하였을 때 혈액검사상 혈색소 9.5 gm/dL, 백혈구 12360/mm³, 혈소판 329,000/mm³, 요검사상 비중 1.020, pH 7.0, 요단백 3+, 적혈구 many, 백혈구 many 였고 요세균배양 검사 상에서는 음성소견 보였다. 24 시간 요검사상 단백질은 6600 mg 나왔고 요량은 2.4 cc/kg/hr이었다. ASO titer 227 IU/ml, C3 12 mg/dL, C4 28 mg/dL이었다. 이후 지속적인 C3, C4감소 소견을 보여 2000년 3월 2번째 신장조직검사를 위하여 입원하여 시행한 혈액검사상 혈색소 12.0 gm/dL, 혈구 용적 35%, 백혈구 6300/mm³, 혈소판 227,000/mm³, 적혈구 침강속도 14 mm/hr, 요검사상 비중 1.015, pH 6.0, 요단백 (-), 혈뇨 3-5 RBC/HFP, 백혈구 (-)였다. 일반 화학검사상 Calcium 9.8 mg/dL, Phosphorus 5.7 mg/dL, uric acid 2.9 mg/dL, Total protein 6.7 mg/dL, albumin 4.5 mg/dL, SGOT 34 IU/L, SGPT

15 IU/L, total cholesterol 171 mg/dL, triglyceride 69 mg/dL이었고 24시간 요검사상 단백질은 88 mg 나왔고 요량은 2.9 cc/kg/hr이었다. ASO titer 287 IU/mL, C3 38 mg/dL, C4 27 mg/dL, creatine 제거율 141 ml/min이었다. 혈청 면역글로불린 전기영동 검사상 IgG 809 mg/dL, IgA 158 mg/dL, IgM 99 mg/dL이었으며, PT/PTT 94 % / 37.5sec였다. HBS Ag은 음성이었고, CRP, RA factor 및 ANA는 음성이었다. 심전도는 정상이었고 흉부단순 X-선 촬영상 정상소견이었다.

신조직소견: 4년전 신생검 조직 검사상 몇 개의 사구체가 관찰되었고 이들은 전반적으로 커져 있었고 사구체 모세혈관 증식 및 백혈구 침윤으로 인해 세포 밀도가 증가되어 있었다. AFOG 염색상 상피하 부위에 선홍색 혈장 단백질 침착 (supepithelial hump)을 보였다(Fig 2). 면역 형광 염색상 사구체 모세혈관 벽을 따라 과립상 C3 침착이 관찰되었다(Fig 3). 2차 신생검 조직 검사상 28개의 사구체가 관찰되었고 이들은 대부분 커져 있었고, 사구체간질 세포의 증식이 미만성으로 관찰되었으나 1차 생검시에 비해 세포밀도는 감소된 편이었다. 사구체 모세혈관 벽이 호산성 초자양 비후를 보이고, (Fig 5) 일부 Bowman 피막도 초자양 비후를 보였다. 소수의 사구체는 전반적 경화(global sclerosis)를 보였다. AFOG 염색상 fuschsin 친화성 물질이 사구체 기저막내와 사구체간질에 존재하였고(Fig 6), 면역 형광 염색상 사구체간질과 사구체 모세혈관벽을 따라 경도에서 중등도의 C3 침착을 보였다 (Fig 7). 전자현미경 검사상 사구체 기저막이 불규칙하게 두꺼워져 있고 사구체 기저막의 치밀판내에 전자고밀도 물질이 띠모양으로 축적 (electron

dense deposit)되어 있는 소견이었다. (Fig 8) 사구체간질, Bowman 피막과 세뇨관 기저막내에도 같은 물질이 관찰되었다. 2차 생검시에 1차 생검 당시의 전자현미경 검사용 신조직을 꺼내어 여러 차례 반복 시행한 전자현미경 검사상 둥근 지붕모양의 상피하 전자고밀도 침착(subepithelial hump)과 함께 사구체 기저막내 전자고밀도물질 침착이 국소적으로 발견되었다. 1차 생검 조직과 비교해보면, 2차 생검 조직은 보다 전형적인 제 2형 막성증식성 사구체신염의 소견을 보였고, 상피하 전자고밀도물질 침착(supepithelial hump)은 1차 생검에 비해 감소되어 있었다.

치료 및 경과: 환아 1996년 11월 내원 당시, 혈뇨, 단백뇨, ASO titer 증가와 함께 신장 조직검사상 hump모양의 상피하침착이 관찰되어 연쇄상구균감염 후 급성 사구체 신염으로 진단 받은 이후 다시 2개월 후에 안면 부종을 동반하면서 혈뇨, 단백뇨가 재발되었고 이후 증세 호전되어 외래추적관찰 없이 지내왔다. 2000년 3월 다시 현미경적 혈뇨가 우연히 발견되어 시행한 보체 검사상 C3 C4의 지속적인 감소가 발견되어 재차 신장 조직검사를 시행하여 제 2형 막성증식성 사구체 신염을 진단 받았으나 진단 당시에 현미경적 혈뇨가 3-5개/HPF 정도로 미약하게 관찰되었을 뿐 단백뇨는 보이지 않았다. 이후 아무런 투약없이 외래추적관찰하던 중에 2000년 7월 현미경적 혈뇨의 양이 증가하여 steroid 치료 시작하면서 다시 혈뇨 사라져 현재는 steroid양을 줄이면서 정기적인 보체 검사를 시행하고 있으나 지속적인 감소상태를 유지하고 있다.

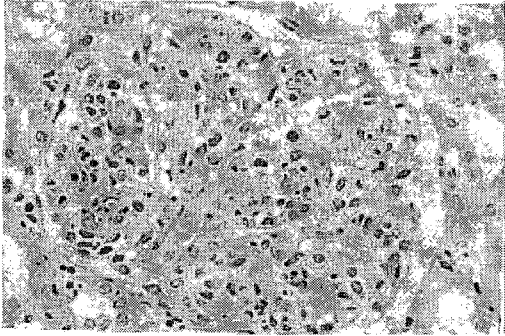


Fig 1. LM : A glomerulus is enlarged & hypercellular due to endocapillary proliferation and leukocytic infiltration. (H-E, x400)

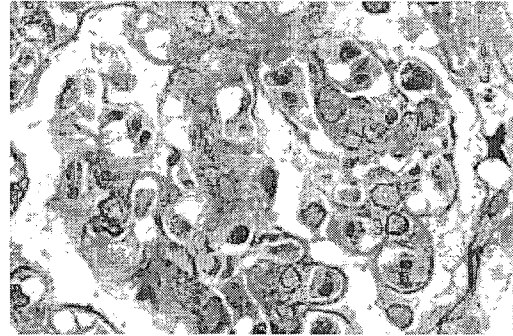


Fig 2. LM : A few subepithelial fuchsinophilic material (humps) is seen on AFOG stain. (x400)

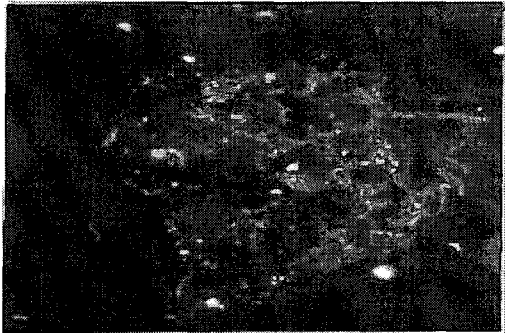


Fig 3. IF : Mild granular deposition of C3 is present along the glomerular capillary wall. (x400)

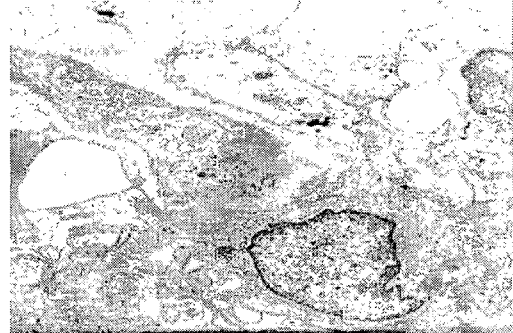


Fig 4. EM : This photomicrograph depicts subepithelial hump and a few small intramembranous & subendothelial electron dense deposits. (x10400)

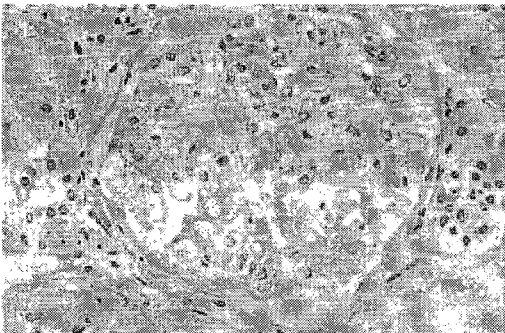


Fig 5. LM : The glomerular cellularity is decreased compared to the 1st Bx, whereas the capillary loops are irregularly thickened and splitted. (HE, x400)

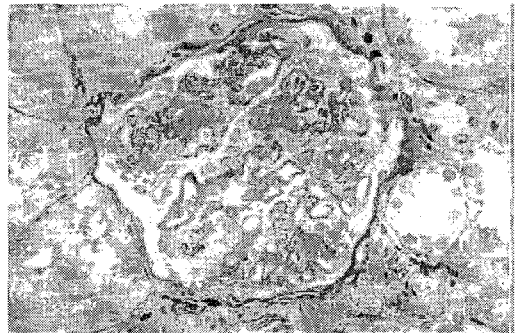


Fig 6. LM : Fuchsinophilic material is present in the intramembranous portion of the thickened glomerular basement membrane & also in the mesangium. (x400)

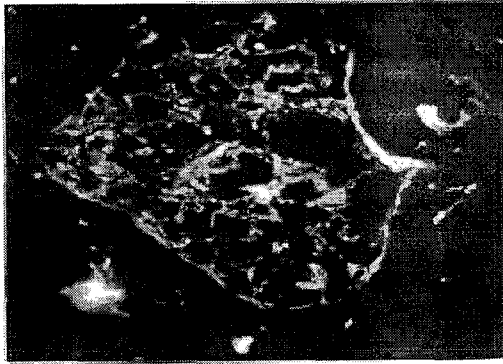


Fig 7. IF : The section demonstrates 26 glomeruli showing mild to moderate deposition of C3 is present along the capillary loops in the mesangium, and Bowman's capsule. (x400)

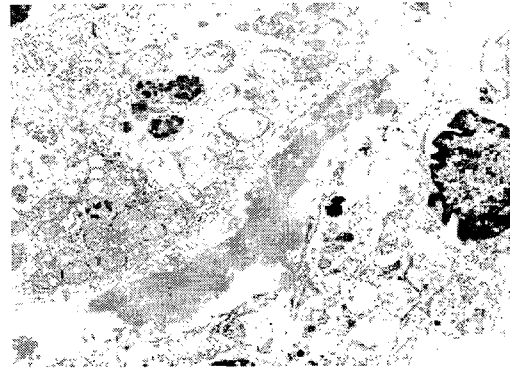


Fig 8. EM : The glomerular basement membrane is irregularly thickened with intramembranous band-like electron dense deposits. Electron dense deposits are also present along the tubular basement membrane. (x7800)

고 찰

막증식성 사구체 신염(Membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)은 외국의 경우에서도 원발성 사구체질환의 신조직 검사상 10%³⁾를 차지하는 드문 질환으로 사구체간질 모세혈관성 사구체신염(mesangiocapillary glomerulonephritis), 소엽성 사구체신염(lobular glomerulonephritis), 만성 저보체성 사구체신염(chronic hypocomplementemic glomerulonephritis)등 다양하게 불려져 왔다.⁴⁾ 호발연령은 소아와 젊은 성인, 5세에서 30세 사이이며⁵⁾ 그 원인이나 병인기전이 확실히 밝혀져 있지 않고 병의 경과도 다양하며 치료방법 역시 정립되어 있지 않은 대개 진행적인 질병이다.

병리조직학적으로 MPGN 은 세가지의 아형으로 분류되고 있는데 미만성 막증식성 사구체신염으로서 사구체간질과 내피하에 면역복합체 침착(subendothelial deposit)을 나타내는 제 1형, 사구체, 세뇨관, Bowman 씨낭, 기저막내에 면역복합체 침착을 보이는 제 2형, 내피하, 상피하, 기저막내, 사구체간질 모두에 면역복합체 침착을 보이는 제 3형등이 있다.

병리 기전은 불분명하며 MPGN의 아형에 따라 다

를 것으로 생각되어지고 있다.

제 1형은 순환면역복합체가 (circulating immune complex)가 사구체에 걸려서 발생하는 면역복합체 매개성 질환으로 생각 되어진다.^{7,8)} 사구체 간질(mesangium)과 모세혈관벽에 IgG와 C3의 과립형 염색을 볼 수 있으며 C1q 와 C4의 혈청치 저하, 혈청내의 순환면역복합체 등이 이를 증명하며 면역복합체의 가설은 Shunt nephritis나 B형 간염 같은 만성 감염으로 인한 사구체 질환이 자주 제 1형 MPGN이라는 점에서^{9,11)} 더 유력하다.

제 2형의 병리기전은 불명이다. 사구체 기저막내의 전자고밀도 물질의 성질은 불명이며 이러한 물질은 신이식편에서 자주 재발하고 대부분의 환자에서 C3가 지속적으로 감소되어 있으며 C3NF(C3 nephritic factor-C3)를 분해시키는 circulating IgG)가 대부분의 환자에서 발견되며 C1q 및 C4는 대개 정상 수준으로 유지된다.

제 3형은 병리기전은 불명이나 사구체의 면역형광 현미경조건 상 면역복합체 매개성질환의 가능성이 가장 유력하다. ^{12,13)}

발병시 임상적 양상으로는 신증후군이 1/3 이상에서 나타나고 신장염의 소견이 동반되기도 하며 단백

뇨 및 혈뇨와 지속적인 저보체혈증이 나타나며 β₂ 미글리신 연쇄상구균에 의한 상기도 감염^{14,16}이 특히 막증식성 사구체 신염 제 2형에 선행하는 경우가 많은 것으로 되어 있다. 막증식성 사구체신염 제 2형과 연쇄상구균감염후 급성 사구체신염은 상기도 감염병력, 육안적 혈뇨, 저 C3혈중, ASO 치의 증가등의 소견이 같이 나타날 수 있으며 더군다나 신장조직검사상 두 질환에서 모두 Hump모양의 상피하 침착이 산재되어 관찰될수 있으므로 감별이 요구된다. 저자들의 경우에도 내원 4년전 상기도감염의 병력과 함께 발현된 육안적 혈뇨와 단백뇨를 주소로 내원하여 시행한 1차 신장조직검사상 Hump모양의 상피하 침착이 보여 연쇄상구균감염후 급성사구체신염으로 진단하였으나 2개월 뒤 다시 육안적 혈뇨와 단백뇨, 전신부종이 재발하였고 이후 지속적인 추적관찰은 없었으나, 4년 뒤에 현미경적 혈뇨 지속되고, 지속적인 C3감소 소견보여 재차 시행한 신장조직검사상에서 사구체 기저막내에 전자고밀도 물질의 사구체 기저막내침착을 찾아내어 막증식성 사구체신염 제 2형으로 진단 내릴수 있었다. 면역형광현미경소견은 대개 homogenous하고 가끔 IgM의 침착이 나타난다고 하나¹⁷ 본 증례에서는 특이한 면역글로불린의 침착은 볼 수 없으며 특징적으로 C3가 모세혈관 기저막에 선상으로 침착되어 있으며 Bowman 피막, 세뇨관 기저막 등에서도 C3의 침착을 볼 수 있다. 저자들의 예에서도 사구체기질과 Bowman 피막의 모세혈관을 따라 C3가 침착되어있는 것을 관찰할 수 있었다.

질병의 경과를 보면 질병 발생시부터 대개 10-15년 내에 말기 신부전증으로 진행되며 병 경과중 현미경적 혈뇨, 단백뇨등이 관찰된다. 임상증상이 완전히 관해되는 경우는 10%미만으로 극히 소수이고 3년 생존율 50%정도¹⁸부터 10년 생존율 50-70%¹⁹정도까지 넓은 범위의 예후가 보고되고 있다.

질병발생시 신기능 감소, 고혈압, 지속적 신증후군, 조직학적 검사상 광범위한 반월상병변이 보일때는 예후가 좋지 않으며 제 2형이 일반적으로 제 1형보다 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.

아직 정립되어진 치료방법은 없으나 Steroid나 면역

억제제에 별로 반응하지 않는 것으로 알려져 있으며 Kinciad-Smith등이 보고한 바에 의하면 cyclophosphamide와 dipyridamole로 치료한 성인에서 3년간 생존율이 82%인 반면 치료하지 않았을 경우 생존자가 없었다. McAdams⁶는 steroid격일 요법으로 3.5-10년간 치료한 결과 혈뇨, 단백뇨등 임상증상의 소실 및 신기능, 사구체 구조의 회복이 있지만 전자고밀도물질의 막내침착은 없어지지 않는 것으로 보고하였다.

저자들이 경험한 예에서는 1996년 11월 육안적 혈뇨와 단백뇨를 주소로 연쇄상구균감염후 급성 사구체신염을 진단 받고 증상 사라져 퇴원한 이후 2개월 후에 다시 전신 부종과 함께 재발한 후에 약 3년간 아무런 외래 추적, 투약없이 잘 지내왔으며 우연히 발견된 현미경적 혈뇨와 지속적인 C3로 다시 신장조직검사를 하여 진단 된 경우로 퇴원이후로도 아무런 증상 보이지 않아 투약없이 외래추적 관찰해오던 중 2차 생검 2개월 후 다시 현미경적 혈뇨소견 보여 steroid제제를 투여하며 외래추적관찰 중에 있다. 현재 외래에서 시행하고있는 요검사상 혈뇨, 단백뇨 보이지 않아 steroid제제는 줄여가는 중에 있다. .

Stephen D²⁰등이 아무런 면역억제제 치료없이 관해가 되었던 막증식성 제2형을 보고한 바가 있으며 현재 저자들의 예에서도 문헌에 보고되어진 병의 경과에 비하여 현재 단백뇨와 혈뇨가 모두 관해되어 좋은 경과를 보이고 있으나 아직 장기적인 추적관찰과 정기적인 보체검사와 요 검사가 요구되고 있는 상황이다.

한 글 요 약

제2형 막증식성 사구체 신염은 전자현미경 검사 상 기저막 내에 리본과 같은 형태의 전자고밀도물질이 침착되어 지속적인 보체의 감소와 혈뇨, 단백뇨등을 나타내는 원발성 사구체 질환이다. 저자들은 내원 4년 전에 신장조직검사상 연쇄상구균 감염 후 급성사구체신염을 진단 받은 후 4년 이상 지속되는 혈뇨와 보체의 감소로 재차 시행한 신장조직검사상 확진된 제 2형 막증식성 사구체신염 1례를 경험하였기에 국내의 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 김용일, 고광옥, 김우효. 고밀도 침착성 신병변, 대한 신장학회지 1986; 3 : 72- 81
2. 손호선, 고동혁, 김 향, 이만호, 정을순, 이상중. 고밀도 막내침착을 동반한 막증식성 사구체신염 1례, 대한내과학회지. 1989; 3 : 433-439
3. Burton David Rose. Pathophysiology of renal disease 1st ed. new york: McGraw Hill 1981; 165- 178
4. Daniel C cattran. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Textbook of nephrology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1989; 644- 648
5. West CD, McAdams AJ, McConville JM, Davis NC, Holland NH. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent glomerulonephritis. Clinical and pathologic characteristics. J Pediatr 1965; 67 : 1089- 1112
6. Lamb V, Tisher CC, McCoy RC, Robinson RR. Membranoproliferative glomerulonephritis with dense intramembranous alterations. A clinicopathologic study. Lab Invest 1977; 36 : 607- 617
7. Cameron JS, Turner DR, Heateon J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hide J. Idiopathic Mesangiocapillary Glomerulonephritis. Comparison of type I and II in Children and adults. Am J Med, 1983; 74 : 175- 192
8. Habib R, Gubler MC, Loirat C, Maiz HB, Levy M. Dense Deposit Disease; A Variant of Membrano-Proliferatives Glomerulonephritis. Kidney Int 1975; 7 : 204- 215
9. Williams DG, Peter DK, Fallows J, Petrie A, Kourilsky O, Morel-Maroger L, Cameron JS. Studies of serum Complement in the Hypocomplementemic nephritides. Clin Exp Immunol, 1974; 18 : 391- 405
10. West CD and McAdams AJ. The Chronic Glomerulonephritides of childhood. Part II. J Pediatr, 1978; 93 : 167- 176
11. Peters DK. Complement and Membrano-proliferative Glomerulonephritis. In Progress in Glomerulonephritis. Edited by Kincaid-Smith, P. et al., New York, A Wiley Medical Publication, 1979; 77- 89
12. Strife CF, Jackson EC, McAdams AJ. Type III Membranous proliferative Glomerulonephritis; Long-Term Clinical and Morphologic Evaluation. Clin Nephrol, 1984; 21 : 323- 334
13. Anders D and Thoenes W. Basement Membrane Changes in Membranoproliferative Glomerulonephritis. A Light and Electron Microscopic Study. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 1975; 369 : 87- 109
14. Jenis EH, Sandler P, Hill GS, Knieser MR, Jensen GE, Rokes SD. Glomerulonephritis with basement dense deposits. Arch Pathol 1974; 97 : 84- 91
15. Antoine B, Faye C. The clinical course associated with dense deposits in the kidney basement membrane. Kidney Int 1972; 1 : 410- 427
16. Galle P, Mahieu P. Electron dense alteration of kidney basement membrane: A renal lesion specific of a systemic disease. Am J Med 1975; 58 : 749- 764
17. Scully RE, Galdabini JJ, McNeely B. Case records of the Massachusetts general hospital. The New England Journal of medicine. Jan 1977; 20 : 160- 167
18. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M. Idiopathic membranoproliferative glo-

- merulonephritis in children. Report of 105 cases. *Clinical Nephrology* 1973 ; 1 : 194-213
19. Barbiano D, Belgrojjoso. The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN) : Report of 112 Cases. *Nephron* 1977 ; 19 : 250-258
20. Marks SD, Rees L. Spontaneous clinical improvement in dense deposit disease: *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 322-324