

폐출혈과 급속 진행성 사구체신염을 동반한 현미경적 다발성 동맥염 (Microscopic Polyangiitis) 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*, 신장질환연구소
권혜식, 이영목, 김지홍, 김병길, 강혜윤*, 홍순원*, 정현주*

= Abstract=

A Case of Microscopic Polyangiitis with Pulmonary Hemorrhage and Rapidly Progressive Glomerulonephritis

Hae Sik Kwon, M.D., Young-Mock Lee, M.D., Ji Hong Kim, M.D., Pyung-Kil Kim, M.D.,
Hae Youn Kang*, M.D., Soon Won Hong*, M.D., Hyeon Joo Jeong*, M.D.

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

Microscopic Polyangiitis(MPA) belongs to a spectrum of systemic vasculitis, and particularly antineutrophil cytoplasmic autoantibodies(ANCA)-associated small-vessel vasculitis which is characterized by involvement of the lung and kidney. The diagnosis of MPA is often difficult to make, and delayed because of the variability of the clinical presentation. Renal biopsies have a very important diagnostic and prognostic value in MPA. We experienced a case of microscopic polyangiitis which was confirmed by renal biopsy and positive serum perinuclear ANCA, associated with alveolar hemorrhage and gastrointestinal bleeding. We began methylprednisolone pulse therapy, combined with a low dose of cyclophosphamide and plasmapheresis therapy. ACE inhibitor and Ca channel blocker were used when proteinuria and hypertension developed. On admission, the patient's lab findings showed BUN 117 mg/dL, Cr 2.3 mg/dL, while on the 60th hospital day BUN/Cr values fell to 20.8 mg/dL / 1.6 mg/dL and though proteinuria persisted, the patient's condition was tolerable and is currently under observation on an out-patient basis. The last lab values were BUN 26 mg/dL / Cr 1.6 mg/dL.

(J. Korean Soc Pediatr Nephrol 2001 ; 5 : 213-18)

Key Words : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, Systemic vasculitis, Renal biopsy, Alveolar hemorrhage, Gastrointestinal bleeding.

서 론

현미경적 다발성 동맥염(Microscopic Polyangiitis)은 결절없이 소혈관을 침범하는 전신성 혈관염의 일종으로 전통적인 다발성 동맥염(Polyarteritis nodosa)과는 구별되며, 주로 폐와 신장의 병변을 특징으로 한다. 이 질환은 항호중구 세포질 항체(Antineutrophil cytoplasmic antibody)에 양성 반응을 보이며 주로 소혈관에 병변을 나타내는데, 임상 증상이 다양하여 진단이 어렵고 지연되는 경우가 흔하다. 대부분의 환자들은 입원시 신장기능이 감소되어 있고 치료하지 않으면 급속히 악화되는 급속 진행성 사구체신염 양상을 보이며, 진단과 예후 판정을 위해 신장조직검사가 반드시 필요하다. 이 질환의 발생빈도는 흔하지 않으나, 주로 40-60세의 성인에서 발생하고, 소아에서는 매우 드문 질환으로 국내에서는 이 등²⁾이 1례를 보고하였을 뿐이다. 저자들은 폐출혈과 장출혈 및 급성 신부전을 동반한 7년 11개월된 여아에서 신장조직검사에서 급속 진행성 사구체신염(반월체 50%) 소견을 보이고, perinuclear ANCA 양성 소견을 보여 진단된 현미경적 다발성 동맥염 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환아 : 김 O O, 7년 9개월, 여아

주소 : 하루 3-4회씩 3일간의 객혈, 창백한 안색

현병력 : 평소 별다른 증상 없이 건강히 지내던 중 하루 3-4회 정도의 객혈이 3일간 지속되어 외부병원에 내원하여 시행한 방사선학적 검사와 혈액 검사상 폐출혈과 급성 신부전 소견 보여 정확한 진단과 치료 위해 본원으로 전원되었다.

과거력 : 출생 체중은 3.5kg으로 정상 질식분만 하였

고, 세 자매중 둘째 아이로 5세때 급성중이염으로 수술받은 것 이외에 특이소견 없었다.

가족력 : 유전성 질환, 고혈압, 당뇨병, 결핵, 간염 등의 특기할 만한 사항은 없었다.

이학적소견 : 내원 당시 체중 24 kg(50-75 백분위수), 키 121 cm(25-50 백분위수), 혈압은 105/50 mmHg, 맥박은 92회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C로 정상이었다.

의식은 명료하였으며, 외견상 급성 병색이었다. 결막은 창백해 보였고, 청진 소견상 호흡음은 깨끗하였고, 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 유연하고 팽만은 없었으며, 간, 비장 및 신장은 촉진되지 않았고, 장음이 약간 항진되어 있었고, 부종은 없었다.

검사소견 : 처음 외부 병원 내원 당시 혈액 검사상 혈색소 6.0 gm/dL, 백혈구 5,300/mm³, 혈소판 418,000/mm³였으며 2차례의 수혈후 본원 내원시 시행한 검사상 혈색소 12.0 gm/dL, 백혈구 8010/mm³, 혈소판 537,000/mm³이었고, 전해질은 정상이었다. 일반화학검사상 BUN 117 mg/dL, Cr 2.3 mg이었고, SGOT/SGPT 17/11 IU/L, 혈청 총 단백질과 알부민은 각각 6.4 g/dL, 3.6 g/dL, 콜레스테롤 303 mg/dL, HBsAg, Anti-HBs는 모두 음성이었고, PT/aPTT는 100 %/ 32sec이었다. 혈청 C3 110 mg/dL, C4 23 mg/dL이었고, IgG 915 mg/dL, IgA 110 mg/dL, IgM 270 mg/dL, ASO 90.8 IU/mL, ESR 50 mm/hr, CRP 0.14 mg/dL, ANA, Anti-DNA는 음성소견 보였다. 요검사의 고배율 현미경 시야상 적혈구가 다수 보였고 단백뇨는 3+이었다. 사구체 여과율은 20.3 mL/min/ 1.73 m²이었고 24시간 요검사상 단백질은 2142 mg 나왔고, 요량은 2.3 cc/kg/hr이었고, renal failure index 1.33, FENa 1.1%이었다. 랩토스피라, 쭈쭈가무시, 한탄바이러스에 대한 항체와 항기적막항체(Anti-GBM), circulating immune complex는 모두 음성이었으며 P-ANCA는 1:640 양성 소견 보였다.

방사선 소견 : 본원 내원하여 시행한 단순 흉부 X-선 촬영상 양쪽 폐에 부분적인 침윤소견 보였으며 외부병원에서 시행한 것보다 호전되는 양상 보였다(Fig 1). 고해상도 컴퓨터 단층촬영상 양측 폐의 상엽과 하

접수 : 2001년 8월 12일, 승인 : 2001년 9월 12일
 책임저자 : 김병길
 연세의대 소아과학교실
 전화: 02) 361-5532 FAX : 02) 393-9118
 E-mail : ped@yumc.yonsei.ac.kr

엽에 다발성 침윤이 관찰되며 산재된 폐출혈소견과 일치하였다. (Fig.2) 그 이후에 시행한 흉부 X-선 소견상 폐침윤 없이 정상 소견으로 회복되었다. 복부초음파 검사상 간은 정상크기였으며 양쪽 신장의 크기는 정상이었으나 피질수질의 정상적인 분화가 보이지 않아 신장실질내의 미만성 병변이 의심되었다. 이노신장동위원소조영술(Diuretic Renogram)상 양쪽 신장에서 동위원소의 배출이 지연되는 소견 보였으며 DMSA 핵의학검사상 양쪽 신장에서 동위원소의 활성도가 떨어져 있어 신장기능의 감소가 의심되었다.

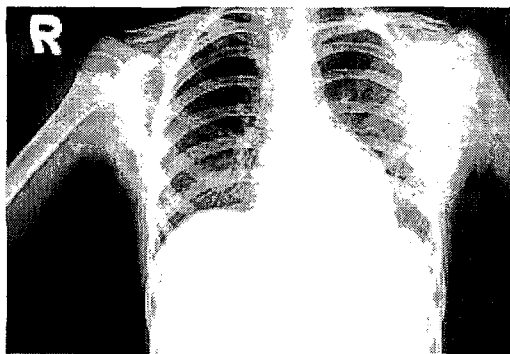


Fig 1. Chest X-ray: Focal air space consolidation involving both lung

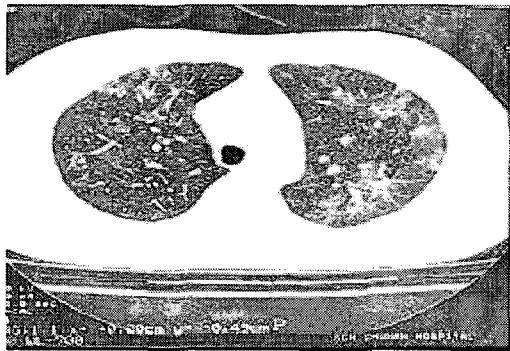


Fig 2. Chest CT: Multiple air space consolidation, interlobular septal thickening and ground glass opacity were observed in both the upper & lower lobes. These lesions showed no special predilection site and were patchily distributed in both lungs.

신생검 소견: 생검된 신장 조직에서 36개의 사구체 중 약 50%의 사구체에서 반월체(crescent) 형성을 보였다. 사구체 내 모세혈관은 증식성 상피세포와 섬유성 반월체에 의해 사구체 모세혈관 고리 내강이 좁아져 있었다. 한 개의 사구체에서 Bowman 피막이 피사되어 있었고, 주변 간질 조직 내에 호중구가 관찰되었다. 육아종은 관찰되지 않았다. 5개의 사구체에서 국소성 섬유소양 피사(fibrinoid necrosis)와 섬유화가 관찰되었다. 세뇨관은 여러 곳에 위축성 변화와 함께 간질 조직에 단핵구와 호중구의 침윤이 있었다(Figure 3). 혈관염은 관찰되지 않았다. 면역 형광 염색상 사구체간질(mesangium)에 경도의 IgG와 C3 침착이 있었다. 전자 현미경 검사상 특이할 전자고밀도 침착(electron dense deposit)은 없었다(Figure 4).

치료 및 경과: 환아는 하루 3-4회 정도의 객혈이 3일정도 지속되어 외부병원 내원하였으며 본원으로 전원된 이후로는 객혈은 보이지 않았다. 환아 내원 당시 단백뇨, 혈뇨 소견 계속 되면서 혈중 콜레스테롤 수치 상승되어 있었다. 입원 제 2병일에 초음파를 이용한 신장조직검사 시행하였고, 입원 제 3병일째부터 methylprednisolone pulse therapy 시작하였

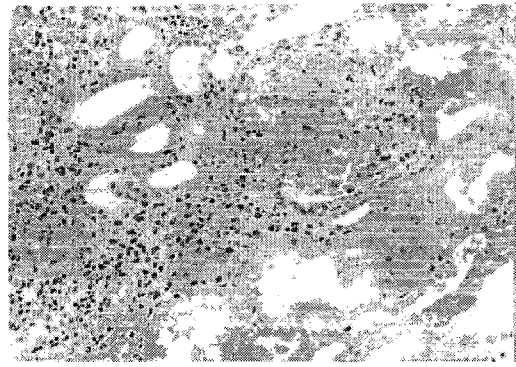


Fig 3.(a) Renal biopsy(LM): A glomerulus shows fibrinoid necrosis of glomerular capillary wall with adhesion to Bowman's capsule. There are multifocal mild tubular atrophy and interstitial fibrosis with mononuclear cell infiltration. (HE, X200)

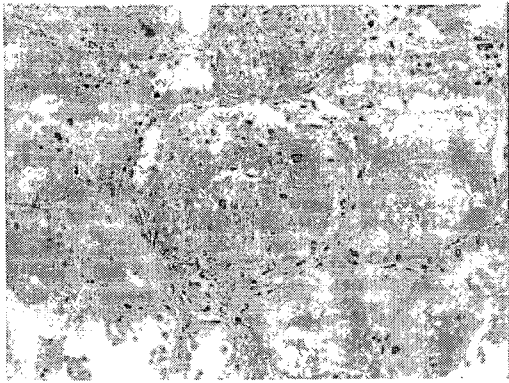


Fig 3.(b) Renal biopsy(LM): Intraglomerular fibrin and a cellular crescent is seen.(AFOG, X200)

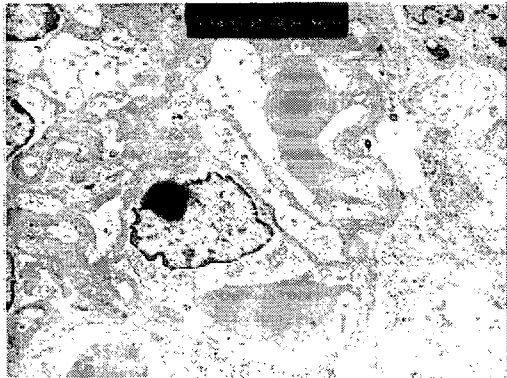


Fig 4. Renal biopsy(EM): Definite electro dense deposit is not present.(X5900)

으며, 입원 제 9병일째 혈압이 95백분위 이상으로 증가하여 ACE inhibitor와 calcium channel blocker 를 증량하였고 cyclophosphamide 치료 병행하였다. 입원 제 13일부터 4회의 혈장 교환 치료 시행하였고 입원 제 22병일째 혈중 K+ 6.0 이상으로 증가하여 sodium bicarbonate, kalimate® 추가하였다. 이후 환아 혈뇨, 단백뇨는 계속 되었으나, 전신상태 비교적 양호하였으며 고칼륨혈증은 교정되었고, 입원 제 60병일에 시행한 BUN 20.8 mg/dL, Cr 1.6 mg/dL로 신장 기능 호전되어 입원 제 64병일째 퇴원하여 현재 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

현미경적 다발성 동맥염은 결절없이 임상적, 조직학적으로 소혈관(모세혈관, 세정맥, 세동맥)을 침범하는 전신성 괴사성 혈관염으로, 국소성 분절성 괴사성 사구체 신염을 동반한다.¹⁾ 임상적으로는 다발성 결절성 동맥염(polyarteritis nodosa)과 비슷하여 같은 그룹으로 여겨지다가 1948년 Davson 등에 의하여 분리되어 명명되었다.²⁾ 이 둘을 감별하는데는 조직학적인 소견만으로는 불가능하며³⁾ 여러 가지 임상적 소견과 검사실 소견을 종합해 보아야 한다. 현미경적 다발성 동맥염은 다발성 결절동맥염에 비하여 급속 진행성 사구체 신염과 폐출혈 소견이 흔하며 보고하는 학자마다 다소 차이는 있으나 ANCA의 양성률은 50-80%로 20%미만의 다발성 결절동맥염보다 높으며 재발하는 경우가 상대적으로 높다. 이에 반해 다발성 결절성 동맥염은 현미경적 다발성 동맥염에 비해 혈관조영술상 장간막의 미세동맥류가 흔하며 B형간염과 연관되어 있다고 알려져 있으며, 신장 혈관을 침범하여 고혈압을 일으키는 경우가 많은 것으로 되어 있다.¹⁾

흔히 폐출혈과 급속 진행성 사구체신염이 동반된 경우에서 Goodpasture증후군이 대표적인 질환으로 알려져 있지만 Wegener 육아종증, 현미경적 다발성 동맥염, 전신성 홍반성 낭창, 혼합성 결합조직 질환 등도 비슷한 임상증상을 나타낼 수 있다.⁴⁾ 이런 여러 질환을 감별하기 위해 Anti-GBM이나 ANCA 등의 여러 면역학적 검사법이 이용되어진다.

항기저막 항체가 양성으로 나오는 대표적인 질환이 Goodpasture증후군이며, ANCA가 증명되는 경우에 특발성 겸상형 사구체신염(idiopathic or pauci-immune crescentic glomerulonephritis), Wegener 육아종증, 현미경적 다발성 동맥염 등을 고려해 볼 수 있다.⁶⁾

ANCA는 1985년 van der Woede등에 의하여 발견 되었으며⁵⁾ 이후 지속적인 연구에 의하여 ANCA가 현미경적 다발성 동맥염과 Wegener 육아종에서 혈관염의 내피손상을 유발하는 요인으로 작용하며⁸⁾ 이들 질병의 활성도에도 어느정도 상관관계가 있음이 밝혀지고 있다.⁷⁾ Falk¹⁰⁾ 등은 ethanol로 고정된 항백혈구에

서 두 종류의 다른 염색정도를 갖는 자가항체가 있음을 발견하였고 myeloperoxidase와 반응을 하지 않고, 세포질 염색을 보이는 경우 c-ANCA라 하였으며, myeloperoxidase에 반응하여 인위적으로 핵부위에 염색을 보이는 경우 p-ANCA라 하였다. p-ANCA는 특발성 검사형사구체신염, 현미경적 다발성 동맥염 환자에서 관찰되었고, c-ANCA는 Wegener 육아종증환자에서 관찰되었다.

본 증례에서는 폐출혈과 신기능의 감소가 주된 소견으로 상기 질환들을 의심하였으나, 신생검 검사에서 사구체의 50%에서 반월체형성(crescent)을 보이는 급속 진행성 사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) 소견을 보이면서, p-ANCA 양성 소견 보이고, 다른 혈청학적 특수 검사들에서 특이 소견이 보이지 않아 현미경적 다발성 동맥염으로 진단하였다.

현미경적 다발성 동맥염의 치료는 아직 확립되어 있는 것은 없지만 corticosteroid와 cyclophosphamide요법, 혈장교환수혈 그 외 정맥내 면역글로불린의 투여가 알려져 있으며, 단일클론 항체를 이용한 치료법이 시도되어지고 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ Corticosteroid는 cyclophosphamide의 골수억제효과를 어느 정도 보호하는 것으로 알려져 있으며, 15 mg/kg의 고용량의 methylprednisolone 충격요법과, 1 mg/kg/day 용량을 투여하고 1개월 뒤 alternative dose regimen으로 점차 감량하여 재발이 없을 경우 9개월에서 12개월 사이에 끊는 방법이 있다. Cyclophosphamide와 병행하는 경우 감염에 의한 합병증을 줄이기 위해 조금 더 빨리 감량하여야 한다.

본 증례에서는 입원 제 3병일째부터 methylprednisolone pulse therapy 시작하였으며 입원 제 9병일째부터 cyclophosphamide 투여하였고 입원 제 13일째부터 4회의 혈장 교환 치료를 병행하였다. 환아 내원 당시 BUN 117 mg/dL, Cr 2.3 mg였으나 입원 제 60병일 제 BUN 20.8 mg/dL, Cr 1.6 mg 으로 감소하고 혈뇨, 단백뇨는 지속되었으나 전신상태 양호하여 현재 외래 추적 관찰 중에 있다.

폐출혈 증상은 대부분 치료 시작과 함께 소실되지만

치료가 없이도 소실 될 수 있다. 환자의 12%에서 치료 시작후 면역억제효과가 최고도에 도달하기 전에 호흡부전으로 보통 14일내 사망한다는 보고가 있기 때문에 폐출혈에 대해서는 조기치료가 강조되고 있다¹⁸⁾

현미경적 다발성 동맥염의 예후는 보고자마다 다르나, 다발성 결절 동맥염보다 불량하며 Savage¹⁹⁾등에 의하면 5년 생존율은 65%이고, 신장의 5년 생존율은 55%로 알려져 있으며, 국내에서의 장기 예후에 대한 보고는 없는 상태로 본 질환에 대한 정확한 진단과 더불어 치료 성적과 예후에 대한 추적관찰 조사가 필요하리라 사료된다.

한 글 요 약

현미경적 다발성 동맥염은 폐출혈과 급속 진행성 사구체신염을 특징으로 하는 전신성 혈관염의 일종으로 소아에서 매우 드문 질환이다. 저자들은 폐출혈과 급성 신부전을 동반한 7년 9개월된 여자 환아에서 신장조직 검사와 p-ANCA(perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies) 검사로 현미경적 다발성 동맥염을 진단할 수 있었으며 이후 methylprednisolone pulse therapy와 cyclophosphamide, 4회의 혈장 교환 치료를 병행하였다. 환아 내원 당시 BUN 117 mg/dL, Cr 2.3 mg였으나 입원 제 60병일 제 BUN 20.8 mg/dL, Cr 1.6 mg 으로 감소하고 혈뇨, 단백뇨는 지속되었으나 폐출혈 소견 호전되고 전신상태 양호하여 현재 외래 추적 관찰 중에 있다. 이에 국내외의 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Haworth SJ, Savage COS, Carr D, Hughes JMB, Ree AJ. Pulmonary hemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. Br Med J 1985 ; 290 : 1775-1781
2. Jenette JC, Falk RJ. Diagnosis and

- management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. *Med Clin North Am* 1990; 74 : 893-901
3. Leatherman JW, Davises SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndrome. *Medicine* 1984; 63 : 343-348
 4. Bradley JD. The pulmonary hemorrhage syndromes. *Clin Chest Med* 1982; 3 : 592-602
 5. Van der Woode FJ, Lobatto S, Permin H, van der Giessen M. Autoantibodies against neutrophils and monocytes; tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1 : 425-439
 6. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 1989; 320 : 1677-1689
 7. J. Charles Jennette and Ronald J. Falk. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis, *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 : (suppl 1):16-20
 8. Davis DJ, Moran JE, Nial JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with anti neutrophil antibody. possible arbovirus etiology? *BMJ* 1982; 285 : 606-621
 9. Kallenberg CGM : Autoantibodies in vasculitis : current perspective. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11 : 355-60
 10. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318 : 1615-1631
 11. F Lhote, P Cohen, L Guillevin. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998; 7 : 238-258,
 12. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med* 1948; 17 : 175-202
 13. Guillevin L, Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7 : 20-24
 14. Bron KM, Strott CA, Shapiro AP. The diagnostic value of angiographic observation in polyarteritis nodosa. A case of multiple aneurysms in the visceral organs. *Arch Intern Med* 1965; 116 : 450-454
 15. Gulillevin L, Lhote F. Treatment of polyarterit[is] nodosa and microscopic polyarteritis, *American college of Rheumatology*, 1998; 41 : 2100-2105
 16. Leib E, Restivo C, Paulus H. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1967; 48 : 8-14
 17. Fauci A, Kats P, Haynes B, Wolff S. Cyclophosphamide therapy of severe necrotizing vasculitis. *N Eng J Med* 1979; 301 : 235-8
 18. Hawarth SJ, Savage COS, Carr D, Hudghes JMB, Rees AJ. Pulmonary hemorrhage complicating Wegwener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J* 1985; 290 : 1775-1792
 19. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56 : 467-483
 20. 이재은, 채영숙, 이오경, 이대열. 폐출혈과 급속 진행성사구체 신염을 동반한 현미경적 다발성 동맥염 1례. *소아과*: 1999; 42 : 274-278