

학교신체검사에서 발견된 항인지질 항체 양성 낭창성 신염 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*, 신장질환연구소
이택진, 최민숙, 이영목, 김지홍, 김병길, 정현주*

= Abstract =

A Case of Lupus Nephritis with Positive Antiphospholipid Antibodies, Initially Detected Through Analysis of Urinary Mass Screening

Tack-Jin Lee, M.D., Min Sook Choi, M.D., Young-Mock Lee, M.D.,
Ji-Hong Kim, M.D., Pyung-Kil Kim, M.D., Hyeon-Joo Jeong*, M.D.,

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

Antiphospholipid syndrome is a thrombotic disorder characterized by the association of arterial and venous thrombosis with the antibodies directed toward phospholipids. The presence of these antibodies in systemic lupus erythematosus(SLE) has been shown to be related to several clinical and analytical alterations.

We experienced one case of lupus nephritis with positive antiphospholipid antibodies in a 10-year-old girl whose chief complaint was persistent microscopic hematuria. We report this case with a brief review of related literatures. (*J. Korean Soc Pediatr Nephrol* 2001 ; 5 : 219-24)

Key Words : Antiphospholipid syndrome, Systemic lupus erythematosus, Microscopic hematuria

서 론

전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)은 자가면역질환으로 침범하는 장기에 따라 발열, 신경계 이상, 혈액계 이상, 관절염, 심장 질환, 늑막삼

출, 신염 등으로 나타날 수 있으며 신염의 경우 낭창 환자의 35-90%에서 동반될 수 있고 경도의 혈뇨 및 단백뇨, 신증후군, 신부전 등의 다양한 증상이 관찰된다.

1952년 Conley와 Hartmann은 전신성 홍반성 낭창 환자에서 응고인자의 감소 없이 혈액응고 시간이 연장되는 특징적인 현상을 일으키는 응고억제 인자를 처음 보고한¹⁾ 이후 Feinsein과 Rapaport는 이러한 순환성 항응고인자를 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant, LA)라고 명명하였다²⁾ 1983년 Harris 등이 고형상방사

접수 : 2001년 8월 7일, 승인 : 2001년 9월 12일
책임저자 : 김병길
연세대학교 의과대학 소아과학교실
전화: 02) 361-5532 FAX : 02) 393-9118
E-mail : ped@yumc.yonsei.ac.kr

성면역측정법을 이용해서 cardiolipin에 대한 항체(anticardiolipin antibody, aCL)를 정량적으로 측정하는 방법을 개발한 뒤 점차 항인지질 항체(antiphospholipid antibody)에 대한 연구와 관심이 증가되었고³⁾, 1987년 Harris 등은 혈전증과 유산의 병력이 있으면서 항인지질 항체가 증가된 경우를 항인지질증후군(antiphospholipid syndrome)이라 하였다⁴⁾ 발표된 보고마다 차이는 있으나 전신성 홍반성 낭창 환자에서 LA는 30-40%에서 양성 반응을 보이며, aCL는 40-60%에서 양성율을 보이고 있다^{6,8)}.

저자들은 전신성 홍반성 낭창의 특이적인 증상 없이 학교 신체검사에서 우연히 발견된 현미경적 혈뇨를 주소로 내원하여 혈액응고검사(prothrombin time, partial thromboplastin time)에서 연장 소견을 보이고, LA와 aCL가 양성 결과 보여 항인지질증후군으로 진단된 10세 여자 환아에서 신조직 검사를 시행하여 확진한 낭창성 신염 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환아 : 이OO, 10세 여자 환아

주소 : 내원 3개월 전 학교신체검사에서 우연히 발견된 현미경적 혈뇨

현병력 : 평소 건강하게 지내던 중 내원 3개월 전 학교신체검사에서 우연히 발견된 현미경적 혈뇨가 계속 지속되어 정확한 진단과 치료를 위해 본원으로 전원되었다.

과거력 : 출생 체중 3.2 kg으로 정상질식분만 되었고, 그 외 특이소견 없었다.

가족력 : 특이할 만한 사항은 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 체중은 33 kg(>97 p), 신장은 137 cm(90-97p)이었고, 활력 증후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 85회/분, 호흡수 22회/분 및 체온 36.5℃로 정상이었다. 환아의 의식은 명료하였으며 급성 병색을 보이지는 않았다. 피부소견은 따뜻하고 건조하였고 발진, 점상 출혈이나 자반은 관찰되지 않았다. 결막은 창백하지 않았고, 공막의 황달 소견은 보이지 않았다. 입술은 건조하지 않았고 인두 발적이나 편도 비

대 소견은 없었으며, 경부 림프절 비대는 없었다. 호흡음과 심박동은 정상이었고, 복부는 유연하고 팽만은 없었으며 간 및 비장 비대 소견은 없었다. 사지 검사상 함요 부종 및 운동 제한은 없었다.

검사소견 : 입원 당시 일반혈액검사에서 혈색소 11.0 g/dL, 적혈구용적률 31.2%, 백혈구 4,080/mm³, 혈소판 265,000/mm³이었고 혈액화학검사에서 간기능, 신기능 및 전해질은 정상이었다. 소변검사에서 적혈구 10-20/HPF 보였으나 단백뇨, 농뇨 등은 없었다. 혈액응고검사에서 prothrombin time(PT) 13.5초(78%, 1.15INR), activated partial thromboplastin time (aPTT) 84.3초, 출혈 시간(bleeding time)은 7분 40초로 연장되어 있었고 mixing PT/aPTT test에서 PTT는 교정되지 않았으며, fibrinogen 254 mg/dL, FDP 음성, D-dimer 음성이었다. 항핵 항체(antinuclear antibody) 1:640 양성, 항DNA 항체 1:40 양성, 항Sm 항체 음성, 항Ro 항체 음성, 항La 항체는 음성이었고, 혈청 보체는 C3 32.2 mg/dL, C4 8.4 mg/dL로 감소되어 있었다. LA와 aCL IgM는 모두 양성이었고 4개월 후 검사한 LA 역시 양성 소견 보였다.

방사선소견 : 복부 초음파 검사에서 우측 신장은 정상이었고 좌측 신장에는 경도의 신우의 확장(지름 0.7 cm)과 신우벽의 비후가 관찰되었다.

신생검소견 : 입원 제 12병일째 시행한 신조직 검사에서 낭창성 신염의 WHO V군인 막성 사구체 신염에 해당하는 소견을 보였고 활성도는 2/24, 만성도는 0/12였다. 광학 현미경 검사에서 23개의 사구체가 포함되었고 사구체 기저막의 경도의 비후와 사구체 간질의 부분적 확장이 관찰되었으며, 세뇨관과 모세혈관의 이상소견은 발견되지 않았고(Fig 1), 은염색에서는 epimembranous spikes가 관찰되었다(Fig 2). 면역형광 현미경 검사에서 17개의 사구체가 관찰되었는데 사구체 기저막에 경도의 IgG와 IgA의 침착이 관찰되었고(Fig 3) 사구체 간질에 경도의 IgM의 침착이 관찰되었다. 전자 현미경 검사에서 사구체 기저막의 두께가 약간 불규칙하였으나 전자밀도 물질의 침착은 확실치 않았고 사구체 간질의 확장은 없었으며 전자밀도 물질이 조금 침착되어 있었다(Fig 4, 5).

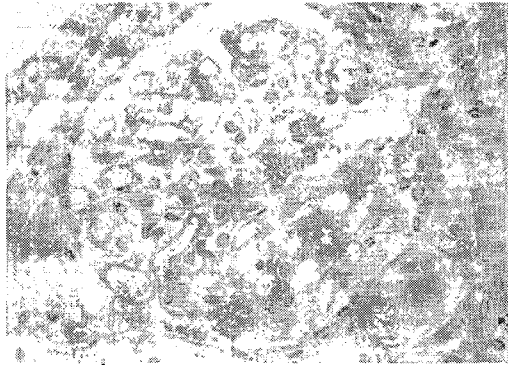


Fig 1. Diffuse mild thickening and rigidity of the glomerular basement membranes is seen. (PAS, ×400)



Fig 2. The silver stain shows epimembranous spikes. (Periodic acid methenamine silver, PAMS, ×400)



Fig 3. This microscopic finding shows granular and pseudoliner deposits of IgG along the glomerular basement membranes.

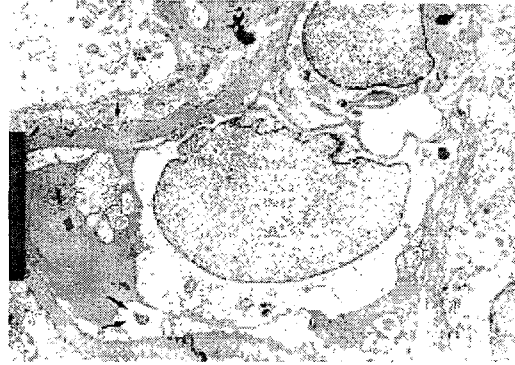


Fig 4. The glomerular basement membrane shows notching on the the subepithelial side(→) with questionable electron densities(→). The endothelial cell contains tubuloreticular structure (→). (×10400)

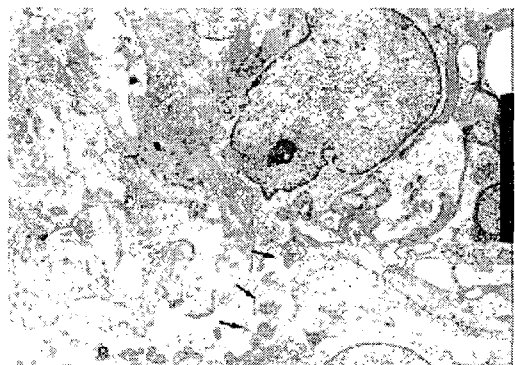


Fig 5. The mesangium is not enlarged but has small mesangial electron-dense deposits (→). (×10400)

치료 및 경과 : 환이는 지속적인 현미경적 혈뇨를 보 이면서 검사소견에서 낭창성 신염 의심되어 스테로이 드와 면역억제제인 azathioprine의 병합치료를 시작하 였고 현미경적 혈뇨는 간헐적으로 관찰되었으나, 이후 단백뇨는 보이지 않았고, 임상양상의 악화없이 전신상 태 양호하여 치료 시작 5개월 후부터 azathioprine 투 여 중지하고 경구 스테로이드만 투여 중이다.

고 찰

소아 연령에서의 전신성 홍반성 낭창은 발병률이 10만 명 중 0.4명으로 보고되고 있어 흔하지는 않은 질환이지만, 성인에 비해 증상이 심하고 빨리 진행하며 장기적인 예후를 좌우하는 신장과 신경계의 침범이 흔하다. 특히 신장은 전신성 홍반성 낭창에서 가장 흔하게 침범하는 장기이며, 가장 심각한 합병증 가운데 하나로서 장기적 예후에 영향을 주는 주요 인자이다. 전신성 홍반성 낭창으로 진단된 환자의 약 3분의 2에서 신장 침범을 보이는데⁵⁾, 낭창성 신염의 흔한 임상양상으로는 혈뇨, 단백뇨, 고혈압 등이 있다. 소아에서는 흔히 전신성 홍반성 낭창으로 진단되기 전에 우연히 발견된 혈뇨나 단백뇨를 주소로 내원하기도 한다. 사구체염, 국소성 분절성 사구체신염, 미만성 증식성 사구체신염, 막성 사구체신염 등 조직양상에 따라 예후와 치료 방법이 차이를 보이기 때문에 낭창성 신염의 조직학적 분류는 필수적이다. 근래에 적극적인 면역억제제 치료가 도입된 이후 낭창성 신염의 장기적인 예후는 향상되고 있지만 아직까지 이에 대한 소아 연령에서의 구체적 연구는 많지 않은 실정이다.

전신성 홍반성 낭창 환자에서 항인지질 항체 양성율은 보고자마다 다양하여 Shergy 등⁶⁾은 32명의 환자 중 50%의 환자에서, Seaman 등⁷⁾은 29명의 환자 중 약 65%에 해당하는 19명의 환자에서, 그리고 Ravelli 등⁸⁾은 30명의 환자 중 약 87%의 환자에서 aCL이 양성이었었는데 이러한 차이는 검사방법의 민감도나 환자군의 선택의 차이에서 기인할 수 있다. 항인지질 항체와 낭창성 신염의 발생 사이에는 상관관계가 없고⁹⁾, 낭창성 신염 환자에서 LA 양성이 혈청 크레아티닌, 요단백량, 신조직의 병리학적 소견, 활성도와 만성도 등에 미치는 영향은 없으며 단지 신장내 혈전증의 증가와 연관된다고 알려져 있다¹⁰⁾.

항인지질증후군은 반복적인 동맥 또는 정맥 혈전증, 반복적인 유산, 혈소판 감소증 등의 임상양상들이 LA와 aCL를 포함한 항인지질 항체의 존재와 동반되는 질환이다. 그러나, 이들 항인지질 항체들이 이 질환의 원인으로 작용하는지, 병리기전의 산출물인지, 아니면

아무런 연관 없이 단순히 동반되는 것인지는 아직까지 확실하게 증명되지 않았다. 시험관 안에서 응고 시간을 연장시키는 항인지질 항체들이 임상적으로는 혈관내 혈전증과 관련된다는 사실이 아직은 불확실한 이들 항인지질 항체들의 병리적 작용을 보여주는 대표적인 예일 것이다. 최근에 이르러 동물실험들과 전향적인 임상연구들을 통해 항인지질증후군에서 항인지질 항체들의 병인론적 역할을 제기하고 있다¹¹⁻¹³⁾.

Blank 등¹¹⁾과 Branch 등¹²⁾은 각각 쥐를 이용한 동물 실험에서 항인지질 항체의 복강내와 정맥내 수동적 전달을 통해 항인지질증후군의 임상양상을 유발시키는데 성공하였으며 1992년 Bakimer 등¹³⁾은 aCL의 능동면역에 의하여 항인지질증후군을 유발하여 항인지질 항체들이 단순히 부가적인 산물이 아니라 병리기전에 직접 작용할 것이라는 증거를 제시하였다. 500명의 전신성 홍반성 낭창 환자를 대상으로 한 전향적인 연구에 의하면 항인지질 항체와 관련된 임상양상들에는 반복되는 유산, 정맥 혈전증, 혈소판 감소증, 용혈성 빈혈, 망상 피반(livedo reticularis), 동맥 폐쇄, 하지 궤양 등이 있다. 항인지질증후군의 진단 기준은 이러한 임상양상 중 두가지 이상 보이고 항인지질 항체의 증가가 동반될 경우이며, 한가지 임상양상과 항인지질 항체의 증가를 보이거나 또는 두가지 이상의 임상양상과 낮은 항인지질 항체의 증가를 보일 경우에도 항인지질증후군을 의심해볼 수 있다¹⁴⁾. 항인지질증후군과 항인지질 항체와의 관계를 살펴보면 항인지질 항체가 지속적으로 양성을 보이는 경우가 간헐적으로 양성을 보이는 경우보다 항인지질 항체와 관련된 임상양상들이 나타나는 빈도가 더 높으며 항인지질 항체가 음성인 경우보다는 그 빈도가 훨씬 더 높게 나타난다. 또한 항인지질증후군의 치료후 항인지질 항체의 발현률이 낮게 나타나며 항체 역가도 낮아지는데 이러한 사실은 이 질환의 활성도에 미치는 항인지질 항체 역가의 영향력을 반영한다고 볼 수 있다¹⁵⁾.

역사적으로 항인지질증후군이 기원된 전신성 홍반성 낭창에서의 면역결합체 침착에 의한 사구체 병변이 우세하여 항인지질 항체와 관련된 신혈관의 병변은 상대적으로 주목받지 못한 것이 사실이다. 그러나 항인지

질증후군에서의 신장은 혈전증으로 손상받는 대표적인 표적 장기이며 항인지질 항체와 관련된 신 혈관의 병변들에는 사구체 모세혈관의 혈전 형성, 신동맥의 협착, 신장 경색, 신정맥 혈전증 등이 있다^{16,18}.

서울지역에서는 1981년부터 신질환과 소아당뇨의 조기진단을 위해 서울특별시 학교보건원을 중심으로 초·중·고생을 대상으로 집단뇨검사를 실시하여 왔다. 처음에는 중·고등학생 중 약 25만 명을 대상으로 했지만 1984년에는 초등학교생 일부를 포함하기 시작했으며 1985년부터는 서울 시내 초등학교 5년(11세), 중학교 2년(14세), 고등학교 2년(17세) 전부를 대상으로 매년 검사하였다. 무증상 신질환의 조기진단에 대한 관심이 높아지고 있는 가운데 무증상 신질환의 발생율은 1만 명당 2.8명으로 보고되고 있다¹⁹. 1990년 Ito 등²⁰은 증상없는 소아의 집단뇨검사서 질환을 찾기는 쉽지 않지만 진행되는 사구체 신염을 조기에 진단하여 적절한 관리를 한다면 질병의 예후에 영향을 줄 수 있다고 하였다.

본 증례에서는 학교신체검사에서 우연히 발견된 지속적인 현미경적 혈뇨를 주소로 내원한 환자에서 항인지질 항체 양성을 보인 낭창성 신염 1례를 보고하면서, 향후 환아에서 나타날 수 있는 전신성 홍반성 낭창 뿐만 아니라 항인지질증후군의 여러 합병증들에 대해 조기진단에 따른 예방 및 적절한 관리의 가능성을 보여 주었다는 데 그 의의를 찾아볼 수 있겠다.

한 글 요약

저자들은 전신성 홍반성 낭창의 특이적인 증상 없이 학교 신체검사에서 우연히 발견된 현미경적 혈뇨를 주소로 내원하여 시행한 혈액응고검사(prothrombin time, partial thromboplastin time)와 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant, LA), cardiolipin에 대한 항체(anticardiolipin antibody, aCL) 검사에서 항인지질증후군으로 진단된 10세 여자 환아에서 신조직 검사를 시행하여 확진한 낭창성 신염 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952 ; 31 : 621-2
2. Feinstein DI, Rappaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemostas Thromb* 1972 ; 1 : 75-95
3. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983 ; 2 : 1211-4
4. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). *Br J Rheumatol* 1987 ; 26(2 Suppl) : 19
5. Meislin AG, Rothfield N. Systemic lupus erythematosus in childhood. Analysis of 42 cases with comparative data on 200 adult cases followed concurrently. *Pediatrics* 1968 ; 42 : 37-49
6. Shergy WJ, Kredich DW, Pisetsky DS. The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988 ; 15 : 1389-94
7. Seaman DE, Londino AV, Manzi S, Medsger TA. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36(5 Suppl) : R15
8. Ravelli A, Caporali R, Di Fuccia G, Zouta L, Montecucco C, Martini A. Anticardiolipin antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr Adolesc Med*

- 1994 ; 148 : 398-402
9. Le Thi Huong Du, Wechsler B, Piette JC et al. Lupus nephritis(abstract). *Lupus* 1995 ; 4(2 Suppl) : 143
 10. Farrugia E, Torres VE, Gastineau D, Michet CJ, Holley KE. Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a clinical and renal pathological study. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 463-71
 11. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. Induction of antiphospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 3069-73
 12. Branch DW, Dudley DJ, Phil MDM, Creighton KA, Bbott TM, Hammond EE, et al. Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipids antibodies cause fetal death in BALB/c mice: a model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 163 : 210-6
 13. Bakimer R, Fishman P, Blank M, Sredni B, Djaldetti M, Shoenfeld Y. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody(H-3). *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1558-63
 14. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992 ; 21 : 275-86
 15. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria C, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989 ; 68 : 362-7
 16. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA, Coots M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 1985 ; 145 : 1389-95
 17. Sonpal GM, Sharma A, Miller A. Primary antiphospholipid antibody syndrome, renal infarction and hypertension. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1221-3
 18. Asherson RA, Buchanan N, Baguley E, Hughes GRV. Postpartum bilateral renal vein thrombosis in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 874-6
 19. 이창성, 이동환, 양세원, 차성원, 홍창호, 최용목 등. 서울지역 초·중·고 학생들에 실시된 8년 동안의 집단뇨검사 결과 분석. *소아과* 1997 ; 40 : 1347-69
 20. Ito K, Kawguchi H, Hattori M. Screening for proteinuria and hematuria in school children-Is it possible to reduce the incidence of chronic renal failure in children and adolescents? *Acta Pediatr Jpn* 1990 ; 32 : 710-5