

막증식성 사구체신염 제 II 형 (Dense-Deposit Disease) 1례

인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과, 병리과*

이숙진 · 문재훈 · 강미선* · 송민섭 · 정우영

= Abstract =

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

Suk Jin Lee, M.D., Jae Hoon Moon, M.D., Mi Seon Kang, M.D.*
Min Seob Song, M.D. and Woo Yeong Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Pathology, Inje University, College of Medicine,
Busan Paik Hospital, Busan, Korea*

Membranoproliferative glomerulonephritis type II(MPGN II), also called dense deposit disease, was first described by Berger and Galle in 1963. The diagnosis of MPGN II is based on electron-microscopic finding of an intensely electron-dense substance which replaces the lamina densa of the glomerular basement membrane. Although the etiology and pathogenesis of MPGN II are unknown, it frequently progresses to end-stage renal failure. Typically in MPGN II, hypocomplementemia due to activation of the alternative complement pathway is present. In addition, the association of MPGN II with partial lipodystrophy and complement abnormalities is well documented. The relationship between these associated features and the patient's renal functional outcome is not clear. With respect to the therapy for MPGN II, an alternate-day prednisolone regimen was shown to be effective. Various treatment modalities, including immunosuppression with corticosteroids, cytotoxic drugs and cyclosporin A, anti-coagulants and antiplatelet therapies are used, either alone or in combination, with varying degrees of success. The purpose of this paper is to present a case of MPGN II from a 7 years old girl with paroxysmal supraventricular tachycardia(PSVT). (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2003;7:204-210**)

Key Words : Membranoproliferative glomerulonephritis II, Dense deposit disease, Children

서 론

막증식성 사구체 신염은 조직 병리학적으로 내피 세포하 또는 기저막 내 전자 고밀도 물질에 의한 모세 혈관 비후, 매산지움 세포와 기질의

증가 및 모세혈관 고리 내로의 삼입에 의한 기저막의 비후와 이중 윤곽 모양 형성을 특징으로 하는 질환이며, 세 가지 아형으로 구분한다[1, 2]. 제 1형은 전자현미경상에서 진하게 염색되는 전자 고밀도 물질이 내피 세포하에서 발견되며, 제 2형은 사구체 기저막의 치밀층에서 발견된다. 제 3형은 상피하와 내피하에서 동시에 존재하고, 기저막에 여러 겹으로 물질 침착이 일어나 증상화가 나타난다[3, 4]. 3형에서의 변화는 methena-

접수 : 2003년 9월 25일, 승인 : 2003년 10월 21일
책임저자 : 정우영, 부산광역시 진구 개금동 633-165
인제의대 부산백병원 소아과
Tel : 051)890-6290 Fax : 051)895-7785
E-mail : chungwy@chollian.net

mine-silver staining에 의해 관찰할 수 있기 때문에 염색 기법이 발전되기 전에는 제 1형과 혼동되기도 했다.

제 2형 막증식성 사구체 신염은 1963년 Berger과 Galle에[5] 의해 처음 기술되었으며, 빈도는 낮지만 임상적으로 말기 신부전으로 진행되는 비율이 높아 중요하다. 그러나 이 질환의 발병원인이나 병리학적 기전에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀진 것이 없다.

이 질환은 주로 연장아와 젊은 성인에서 발생하며, 소아 연령에서는 드물게 나타나는데 국내에서는 소수의 증례 만이 보고되어 있다[6-8]. 저자들은 내원 3년 전부터 단백뇨와 혈뇨, 지속적인 보체 감소증이 있었고, 신장 조직 검사상 제 2형 막증식성 사구체신염으로 진단된 7세 여아를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 황○진, 7세, 여아

주 소 : 혈뇨 및 단백뇨

현병력 : 환아는 3년 전 육안적 혈뇨가 관찰되어 인근 병원에서 입원 치료 후 본원으로 전원되었다. 외래 추적 관찰 중에도 지속되는 반복적인 육안적 혈뇨, 단백뇨 그리고 혈청 C₃, C₄치의 감소가 있었다.

과거력 : 환아는 2년 전 빈맥이 나타나 본원에서 상실성 빈맥(supraventricular tachycardia)으로 진단받고 adenosine 정주 후 증상이 호전되었으며 외래에서 digoxin을 복용 중에 있었다.

출생력 : 첫번째 아이로 출생시 체중은 3.65 kg였으며, 만삭 정상 질식 분만되었고 주산기 문제는 없었다.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 90/60 mmHg, 맥박은 120회/분, 호흡수는 26회/분, 체온은 36.6℃(A)으로 정상이었다. 의식은 명료하였으며 외

견상 병색소견은 보이지 않았고, 두부는 정상적이었으며 결막은 창백하지 않았고 공막의 황달소견은 없었다. 후두의 발적이나 편도의 비대 소견은 없었다. 흉곽은 대칭적으로 팽창하였으며, 흉벽의 함몰은 관찰되지 않았고, 호흡음은 깨끗하였으며 심음은 잡음없이 규칙적으로 들렸다. 복부는 부드러웠으며 장음은 정상이었고, 간, 비장, 신장의 비대는 없었고 촉진되는 종괴도 없었다. 양측 늑골 척추각에 압통은 없었고 치골상부의 압통도 없었으며 양측하지에 부종도 없었다.

검사 소견 : 신장 조직검사를 시행하기 위한 입원 당시 시행한 혈액검사상 혈색소 10.7 g/dL, 백혈구 9,950/mm³, 혈소판 317,000/mm³였으며, 요검사상 비중 1.010, pH 7.5, 요단백 음성, RBC 10-15/HPF, WBC 0-2/HPF였다. 일반 화학검사상 총단백 6.3 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, 총콜레스테롤 220 mg/dL, AST 19 IU/L, ALT 10 IU/L, BUN 11 mg/dL, Cr 0.5 mg/dL였다. HBs Ag은 음성이었고, 흉부단순 X-선 소견은 정상이었다.

신장 조직검사 : 광학현미경 검사의 PAS염색에서 중등도의 메산지움 세포 증식과 기질 증가가 관찰되었고(Fig. 1A), 은염색에서 사구체 모세혈관벽이 침착물질에 의해 양분되는 소견이 관찰되었다(Fig. 1B). 전자현미경 검사에서 메산지움 세포와 기질의 증가가 관찰되었고(Fig. 2A) 사구체 기저막이 불규칙적으로 두꺼워져 있었으며 전자 고밀도 물질이 기저막의 치밀판을 따라 침착되어 있었다(Fig. 2B).

치료 및 경과 : 3년 전 내원 당시의 요검사상 비중 1.010, pH 7.5, 요단백 1+, RBC many/HPF, WBC 1-4/HPF였고, 일반화학 검사상 총단백 7.0 g/dL, 알부민 4.0 g/dL 총콜레스테롤 132 mg/dL였고, 혈청학적 검사상 cryoglobulin, ANA, anti-DNA antibody 모두 음성이었으며, C₃ 13.2 mg/dL(55-120 mg/dL), C₄ 21.3 mg/dL(20-50 mg/dL)였다. 24시간 채집뇨 검사상 하루 단백질 총량은 130 mg이었다. 크레아티닌

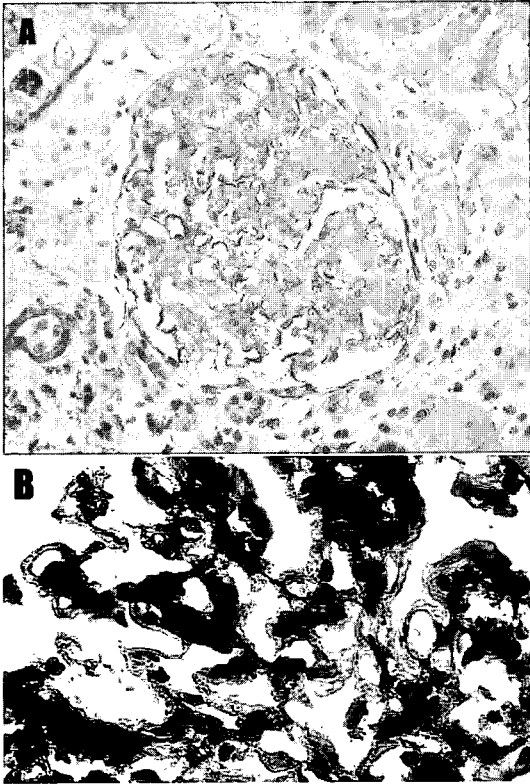


Fig. 1. The glomerulus shows moderate, segmentally accentuated intracapillary hypercellularity with mesangial matrix expansion(A, PAS, $\times 400$) and splitting of the glomerular capillary wall by nonaglyphic intramembranous deposit (B, Methenamine silver, $\times 1,000$).

청소율은 103.3 mL/1.73mm²/min이었다. 환아는 deflazacort, enalapril을 복용하면서 외래로 추적 검사를 실시하였는데, 현미경적 혈뇨 및 단백뇨가 지속되었으며, 혈청 C₃, C₄치도 여전히 감소되어 있었다. 본원 추적 검사 시작한 1년 후 전신 부종이 발생하였으며, 당시 실시한 혈액 검사상 혈색소 9.3 g/dL, 백혈구 9,970/mm³, 혈소판 334,000/mm³이었다. 요검사상 비중 1.015, pH 8.0, 요단백 3+, RBC many /HPF, WBC 5-9/HPF였고, 일반화학 검사상 총단백 4.0 g/dL, 알부민 2.7 g/dL, C₃ 7.5 m/dL, C₄ 15.1 mg/dL였다. 24시간 채집뇨 검사상 하루 단백질 총량은 9,675 mg이었다. 크레아티닌 청소율은 125 mL/1.73mm²/min이었다. 이후 보전적 치료 및 defla-

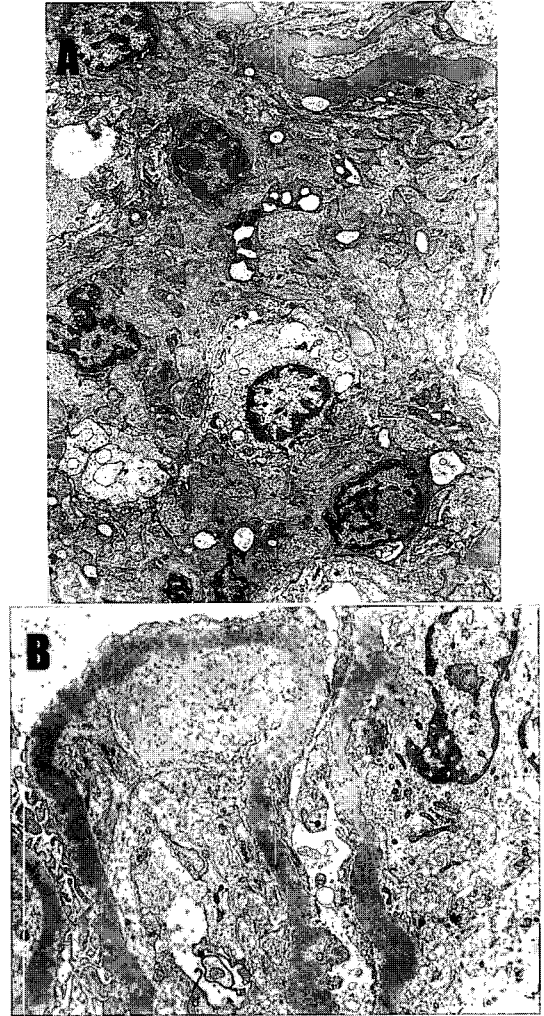


Fig. 2. Electron micrograph reveals increased mesangial cells and matrix expansion(A). Electron-dense transformation of the lamina densa of the glomerular capillary basement membrane is seen(B).

zacort, enalapril, cyclosporin을 사용하여 전신 부종은 호전되어 퇴원하였으나, 퇴원 7일 후 빈맥이 관찰되어 재입원하였고, 상실성 빈맥으로 진단받아 adenosine 정주 후 증상이 호전되어 경구용 digoxin의 복용을 시작한 뒤 퇴원하였다. digoxin 복용을 시작하지 2년 정도 지나, 상실성 빈맥의 재발없이 안정화되어 2002년 8월 신장 조직검사를 시행하였다.

환아는 현재도 deflazacort, enalapril, cyclo-

sporin 등을 복용하면서 본원 외래로 추적 관찰 중인데, 단백뇨는 소실되었으며 비교적 건강하게 잘 지내고 있으나, 현미경적 혈뇨와 혈청 C₃, C₄ 등은 여전히 저하되어 있다.

고 찰

제 2형 막증식성 사구체 신염은 1963년 Berger과 Galle에 의해 처음 기술되어진 이래[5], 증례들의 계속적인 보고가 이어졌으나 별다른 주목을 받지 못해 오던 중, 1971년 Mathew와 Kincaid-Smith에 의해 다시 거론되어지면서 활발한 연구가 진행되었으나, 아직까지 이 질환의 원인 및 병리학적 기전에 대해서는 명확하게 밝혀진 것이 없다. Cameron 등은[9] 신증후군이 있던 15세 이하 환자의 33%, 급성 신염이 있던 환자의 29%, 반복 혈뇨가 있던 환자의 18%, 소변 검사상 단백뇨를 보인 환자의 20%가 막증식성 사구체신염이었다고 보고하였다. 제 2형 막증식성 사구체신염은 전체 막증식성 사구체신염의 15-35%, 원발성 사구체 질환의 2% 미만을 차지하지만, 다른 신염에 비해 말기 신부전으로 진행되는 비율이 높은 것으로 알려져 있다.

주로 연장아와 젊은 성인에서 발생하며[1,9] 5세 이전이나 40세 이후에 발생하는 것은 드물다. 발병율에서 성비의 차이는 없다고 알려져 있으나 Bennett 등의[10] 연구에서는 여자에서 발병률이 높은(2.86:1) 것으로 나타났다. 증상 발현의 평균연령은 16세(4-55세)이고[10] 흔히 발현되는 첫 증상은 부종과 혈뇨로, 환자의 30-35%에서는 고혈압이 동반되며, 50%에서는 신기능의 장애가 인지되는데 거의 대부분 환자에서 현미경적 혈뇨 및 단백뇨가 나타난다. 환자의 약 1/3에서는 선행되는 상기도 감염의 과거력이 있으며[1], 몇몇 연구에서는 ASO 역가의 증가가 있었다고 하였다[1]. 일반 소변 검사상 우연히 혈뇨나 단백뇨로 처음 발견되는 경우도 30% 정도에 이른다[10].

제 2형 막증식성 사구체신염 대부분에서 보이

는 가장 특징적인 면역학적 검사소견은 혈청 보체 C₃치의 감소이며[1,9,11] 첫 진단된 환자의 75% 이상에서 볼 수 있지만, 환자의 10-15%에서는 지속적으로 혈청 C₃치가 정상 범위를 유지하기도 한다[12]. 반면 C₁, C₂, C₄치는 다양한 결과를 보인다.

본 증례의 경우는 선행하는 상기도 감염의 과거력 없이 우연히 관찰된 육안적 혈뇨와 혈청 C₃ 감소 소견을 보였던 4세 환아로, 흔히 발현되는 연령에 비해 어린 나이에 시작되었으나, 고혈압이나 부종, 신기능 감소 등과 같은 동반 증상은 나타나지 않았다.

제 2형 막증식성 사구체신염의 형태학적 특징은 이미 여러 연구자들에 의해 보고되어 있다[13,14]. 대부분의 증례에서 사구체의 크기가 증가되어 있으며, 광학현미경 검사상 소방(tuft)의 증식과 메산지움 기질과 세포의 증가, 모세혈관벽의 비후, 모세혈관 고리들의 폐색 등을 관찰할 수 있다. 소엽들은 두드러져 보이고, 메산지움의 경화를 볼 수 있으며 기저막은 두꺼워져 있다. 몇몇에서 사구체 모세혈관내에서 비정상적인 중성구의 증가가 관찰되기도 한다. 모세혈관의 비후는 실제적으로 사구체 기저막에 미만성의 고밀도 침착에 기인하는데, 리본과 같은 모양으로 보인다. 전자현미경 검사상 모든 예에서 기저막의 치밀층에서 전자 고밀도 물질의 침착이 관찰됨으로써 dense-deposit disease라고 명명되기도 한다[1,9]. Uanyl lead나 silver-methenamine으로 염색했을 때도 전자현미경에서와 같이 침착되는 물질들이 정상 치밀층보다 훨씬 더 고밀도로 보이며 균일하게 나타난다[13]. 이러한 고밀도 침착 부위의 분포나 정도는 다양해서 기저막의 넓이는 대략 5,000-15,000 Å로, 40,000 Å까지 되는 것도 있다.

환자의 50%에서는 메산지움 세포와 기질의 증식이 메산지움 주변으로도 진행하여 사구체 기저막의 특이한 균열인 초점성 중복상(segmental double contour, 이중 윤곽 모양)으로 나타나기

도 한다. 이런 경우 메산지움의 증식은 거의 나타나지 않거나 중등도 정도로, 과도한 증식이 상쇄되어진다. 때때로 비정상적인 고밀도 침착물들은 보우만씨 피막이나 근위 세뇨관의 기저막에서도 국소적으로 관찰되며 세관 위축과 간질 섬유화가 일어나 경화로 진행되면, 사구체 여과율도 감소한다. 또한 다량의 상피하침착(hump)이 나타날 수도 있다[13].

면역형광현미경 검사상에서는 C₃의 사구체내의 광범위한 침착을 볼 수 있다[1, 2, 9]. C₃는 모세혈관벽을 따라서 선상으로 침착되고, 메산지움에서 조잡한 과립상 침착을 하기도 한다. 말초 모세혈관 고리에 Ig G, Ig M, Ig A가 침착되기도 한다[14].

본 저자들의 경우에도, 메산지움의 세포 증식과 기질 증가가 관찰되었으며, 특히 사구체 기저막에 전자 고밀도 물질의 침착으로 불규칙한 비후가 동반되어 초점성 증복상이 관찰되었다.

신기능은 서서히 감소하여 증상 발현부터 말기 신부전에 이르는 평균 기간은 16년 정도이다[10]. Bennett 등은[10] 제 2형 막증식성 사구체신염 환자에서 첫 발현시 말기 신부전으로의 진행속도를 결정하는 주요 증상으로 반복적 재발적 육안적 혈뇨, 심한 단백뇨, 신증후군의 발현, 무균성 농뇨 등을 언급하였으며, 치료가 필요할 정도의 고혈압이나 증상 발현 당시의 증가된 크레아티닌치 등은 영향을 미치지 않는다고 주장하였다. C₃ nephritic factor의 존재여부가 말기 신부전으로의 진행여부와 연관이 있다고 하였으며, 지방이 영양증과는 뚜렷한 관계가 밝혀지지 않았다. Marks 등은[15] 고혈압, GFR의 감소, 신증후군의 발현, 저보체혈증 그리고 C nephritic factor의 존재 등이 예후와 밀접한 관련이 있다고 주장하였다. Habib 등도[13] 유의한 예후 인자로서 신증후군의 발현, 육안적 혈뇨, 진단 당시 감소된 신기능 등을 지적했다. 그러나 Southwest pediatric nephrology group에서는[14] 첫 진단시 임상양상이나 검사실 소견은 예후에 영향을 미치지

못한다고 보고하였다.

Bennett 등은[10] 환자에 대한 조직검사를 바탕으로 첫 증상 발생 당시 50% 이상 반월체 형성이 있었던 경우에서 제 2형 막증식성 사구체신염의 진행이 훨씬 빨리 일어난다고 하였으며, Miller 등도[9, 13, 16] 최초 조직 검사에서 사구체 반월체의 존재 여부가 중요하다고 하였다. Southwest pediatric nephrology group에서도[14] 조직학적인 변화-사구체 소엽의 용기, 과도한 메산지움내 세포증식과 경화, 사구체 소엽의 폐색과 메산지움 치밀층 침착으로 인한 변질-등이 심할수록 예후가 좋지 않다고 했으며, Marks 등도[15] 과도한 조직학적 변화를 불량한 예후인자로 보고하였다.

환아의 경우, 현미경적 혈뇨와 저보체혈증은 지속되나, 최초진단시 반월체의 부재, 부종과 신기능 감소, 고혈압 등의 임상 증상의 결핍 등으로 미루어 예후는 그다지 나쁘지 않을 것으로 생각된다.

제 2형 막증식성 사구체신염의 치료는 아직까지 정립된 것이 없다. 막증식성 사구체신염을 가진 환아에서 corticosteroid를 사용하는 것이 고혈압이나 신기능 악화 등의 진행성 경과를 저하시키는데 도움이 된다고 알려져 있다. McEnery와 McAdams는[18] 후향적 연구에서 격일 prednisolone을 사용한 환자 27명에서 긍정적인 치료 효과를 발표했는데, 조직학적 병변의 호전을 보인 경우도 있다고 보고하였다. Cyclophosphamide나 azathioprine 등과 같은 cytotoxic 제제의 효과에 대해서는 부정적인 견해가 있다[9]. Habib 등도[1] chlorambucil로 치료시 유의한 치료 결과가 없었음을 보고하였다. 그러나 Singh 등은[3] 스테로이드 저항성 환아에서 cyclosporin A로 효과적으로 치료한 연구 결과를 보고했으며, Kiyomasu 등도[19] 스테로이드 저항성인 환자를 cyclosporin A로 치료에 성공한 예를 발표하였다. Kincaid-Smith는[17] Dipyridamole, anti-coagulants, cyclophosphamide와의 병합요법으

로 생존율을 증가시켰으며, Chapman 등은[20] prednisone, azathioprine, dipyridamole, heparin의 4가지 병합요법으로 치료해서 신기능의 호전을 보인 예를 보고하였다. Marks 등은[15] 면역억제제 등의 치료 없이 자연적으로 관해에 도달한 증례를 보고하였다.

저자들의 경우에서도, deflazacort, enalapril, cyclosporin 등을 사용하여 단백뇨는 소실되었으나 현미경적 혈뇨와 혈청보체치의 감소는 아직까지 지속되고 있다.

한 글 요 약

막증식성 사구체 신염은 Berger와 Galle에 의해 처음 기술되어졌고, 전자 현미경상 고밀도로 보이는 물질들이 치밀층에 침착된 것을 특징으로 하므로, dense deposit disease라고 명명하기도 한다. 비록 원인과 병리기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만, 보체의 대체경로를 활성화시켜 저보체혈증이 일어나는 임상양상으로 미루어 볼 때 이와 연관된 병의 발생기전이 보고되어 있다. 이 질환은 다른 신염에 비해 말기 신부전으로 진행되는 비율이 높아 그 중요성이 있으나 정립된 치료법이 없어 다양한 노력이 시도 중이며 그 효과에 대해서는 아직까지 논란이 있다. 저자들은 내원 3년 전부터 나타난 지속적 반복적 육안적 혈뇨와 단백뇨, 지속적인 보체 감소증이 있었으나 상실성 빈맥증(paroxysmal supraventricular tachycardia) 때문에 신조직 검사를 지연시켜오던 환아에서 2년 정도의 digoxin 복용 후 실시한 7세 여아의 조직검사에서 제 2형 막증식성 사구체신염으로 진단된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105

cases. Clin Nephrol 1973;1:194-214.
 2) West CD. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood. Pediatr Nephrol 1992;6:96-103.
 3) Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 1999;13:26-32.
 4) Strife CF, Jackson EC, McAdams AJ. Type III membranoproliferative glomerulonephritis; long-term clinical and morphological evaluation. Clin Nephrol 1984;21:323-34.
 5) Berger J, Galle P. Depot denses au sein des basales du rein. Presse Med 1963;71:2351-4.
 6) 김용일, 고평옥, 김우효. 고밀도 침착성 신병변. 대한신장학회지 1986;3:72-81.
 7) 손호선, 구동혁, 김 향, 이만호, 정을순, 이상중. 고밀도 막내침착을 동반한 막증식성 사구체신염 1례. 대한내과학회지 1989;3:433-9.
 8) 권해식, 오승진, 이영목, 김지홍, 김병길, 강혜윤 등. 막증식성 사구체신염 제 II형(Dense Deposit Disease, DDD) 1례. 대한소아신장학회지 2001;5:188-95.
 9) Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis; comparison of Types I and II in children and adults and long-term prognosis. Am J Med 1983;74:175.
 10) Bennett WM, Fassett RG, Walker RG, Fairley KF, d'Apice AJ, Kincaid-Smith P. Mesangiocapillary glomerulonephritis Type II; clinical features of progressive disease. Am J Kidney Dis 1989;13:469-76.
 11) West CD, McAdams AJ. Paramesangial glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type II correlate with hypocomplementemia. Am J Kidney Dis 1995;25:853-61.
 12) Cameron JS, Ogg CS, White RH, Glasgow EF. The clinical features and prognosis of patients with normocomplementemic mesangiocapillary glomerulonephritis. Clin Nephrol 1973;1:8-13.
 13) Habib R, Gubler MC, Loirat C, Maiz HB, Levy M. Dense deposit disease; a variant of membranoproliferative glomerulonephritis.

- Kidney Int 1975;7:204-15.
- 14) The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Dense deposit disease in children; prognostic value of clinical and pathologic indicators. Am J Kidney Dis 1985;6:161-9.
 - 15) Marks SD, Rees L. Spontaneous clinical improvement in dense deposit disease. Pediatr Nephrol 2000;14:322-4.
 - 16) Miller MN, Baumel R, Poucell S, Steele BT. Incidence and prognostic importance of glomerular crescents in renal diseases of childhood. Am J Nephrol 1984;4:244-7.
 - 17) Kincaid-Smith P. The treatment of chronic mesangiocapillary(membranoproliferative) glomerulonephritis with impaired function. Med J Aust 1972;11:587-92.
 - 18) McEnery PT, McAdams AJ. Regression of membranoproliferative glomerulonephritis type II(dense deposit disease); observation in six children. Am J Kidney Dis 1988;12:138-46.
 - 19) Kiyomasu T, Shibata M, Kurosu H, Shirai-shi K, Hashimoto H, Hayashidera T, et al. Cyclosporin A treatment for membranoproliferative glomerulonephritis type II. Nephron 2002;91:509-11.
 - 20) Kher KK, Makker SP, Aikawa M, Kirson IJ. Regression of dense deposits in type II membranoproliferative glomerulonephritis; case report of clinical course in a child. Clin Nephrol 1982;17:100.