

만성 육아종 질환에 동반된 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염 1례

인제대학교 의과대학 일산백병원 소아과, 진단방사선과*, 해부병리과†

김형태 · 이종국 · 서정욱* · 김한성†

= Abstract =

A Case of Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis Associated with Chronic Granulomatous Disease

Hyung Tae Kim, M.D., Chong Guk Lee, M.D.
Jung Wook Seo, M.D.* and Han Seong Kim, M.D.†

Department of Pediatrics, Department of Diagnostic Radiology* and Diagnostic Pathology†,
College of Medicine, Inje University, Ilsan, Korea

Chronic granulomatous disease(CGD) is a rare inherited disorder of phagocytic cells which results in a susceptibility to infections by catalase-positive bacteria and fungi, as well as granuloma formation. And acute poststreptococcal glomerulonephritis(APSGN) is one of the most common glomerular lesions of gross hematuria in children. We experienced a case of APSGN accompanied with CGD presenting with a liver granuloma. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:217-222)

Key Words : Acute poststreptococcal glomerulonephritis, Chronic granulomatous disease, Liver granuloma

서 론

만성 육아종 질환은 드문 유전성 면역 질환으로 탐식세포의 수나 식균 작용은 정상이지만 탐식세포의 NADPH oxidase 결핍이나 기능 이상으로 인해 세포내 과산화물 생성 능력이 없으므로 탐식된 세균의 살균기능에 이상이 있어 심한 반복적인 감염, 육아종 형성, 고감마글로불린 혈증, 빈혈, 백혈구 과다증 등을 초래한다. 반복적인 감염은 주로 catalase 양성균과 진균에 의하며 catalase 음성균은 드문 것으로 알려져 있다

[1]. 림프절의 병변 등이 주로 나타나는 임상양상이 결핵과 흡사하고 육아종의 병리소견도 결핵에서와 유사해 결핵으로 오인되어 장기간 항결핵화학요법을 받는 경우가 많고 이로 인해 정확한 진단과 적절한 치료가 늦어지는 경우가 흔하므로 감별이 중요하다[2]. APSGN은 소아에서의 가장 흔한 육아종 혈뇨의 원인 중 하나로서 연쇄상 구균 감염 후 1-2주에 발병하며 증상이 없는 경한 현미경적 혈뇨에서 급성 신부전에 이르는 다양한 임상 양상을 나타낸다. 저자들은 육아종 혈뇨를 주소로 내원한 환자에서 우연히 간종괴를 발견하였고 APSGN 진단 후 결핵으로 오인될 수 있었던 간종괴에 대해 외래추적 관찰 중 만성 육아종성 질환의 진단이 가능했던 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수 : 2003년 9월 27일, 승인 : 2003년 10월 17일
책임저자 : 이종국, 고양시 일산구 대화동 2240
인제의대 일산백병원 소아과
Tel : 031)910-7101 Fax : 031)910-7108
E-mail : CHONGLEE@ilsanpaik.ac.kr

증 례

환 아 : 조○○, 남자, 8년 6개월

주 소 : 육안적 혈뇨

현병력 : 내원 3주 전 고열을 동반한 상기도감염의 증상이 있었으나 별다른 치료없이 호전되었다. 내원 10여일 전부터 진한 갈색빛 소변이 나왔으나 환아가 직접 호소하는 증상이 없어 치료 없이 지내오다 내원 3일 전 소아과의원 방문해 시행한 소변검사상 혈뇨가 있다는 이야기를 듣고 큰 병원 권유받아 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 생후 2개월에 복벽에 생긴 원인불명의 종괴로 인해 절제술 시행받았고, 1세 때는 경부림프절염으로 절제술 받았고 그 후 결핵성 림프절염이란 진단하에 1년간 항결핵화학요법을 시행받았다. 2세 때, 원인불명의 고열로 2주간 입원하여 골수검사를 포함한 각종 검사를 시행받았으나 별다른 이상을 찾지 못한 채 퇴원하였으며 이후 잦은 중이염으로 치료받은 과거력이 있다. 부모의 가계에 조기 사망이나 잦은 감염을 경험한 사람은 없었다.

진찰 소견 : 맥박 95/분, 혈압 100/60 mmHg, 호흡수 22/분, 체온 36.2℃였고 신장은 132 cm (75-90 백분위수), 체중은 27.3 kg(50-75 백분위수), 머리둘레는 52 cm(50 분위수)이었다. 두경부 진찰에서 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었으며, 인두 발적이나 편도 비대는 없었고, 입술과 혀는 말라 있지 않았다. 흉부 진찰에서 청진상 호흡음은 깨끗했으며, 천명이나 수포음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 약간 감소되어 있었고, 우상복부의 압통이 있었으나 반발통은 없었고, 간이나 비장이 만져지진 않았다. 장음은 정상적으로 청진되었고 늑척추각 압통은 관찰되지 않았고 하지의 함요부종이나 다른 부위의 부종은 없었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 헤모글로빈 10.6

mg/dL, 백혈구 7,380/μL, 혈소판 266,000/μL였고 전해질 검사는 정상이었다. BUN/Cr 11/0.8 mg/dL, AST/ALT 25/19 IU, 칼슘 9.0 mg/dL, 총단백 6.5 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, 콜레스테롤 176 mg/dL이었다. 혈청 C₃ 82 mg/dL, C₄ 29 mg/dL, ASO 765 IU/mL, CRP 5.4 mg/dL였고. 요검사상 육안적 혈뇨였으며 pH 6.5, 요비중 1.015, 단백뇨 (+++), 혈뇨 (++++)이었다. 24시간 요검사상 단백 1.92 g으로 80 mg/m²/hr였고 칼슘은 0.4 mg/kg/day였다. 혈액과 소변, 인후면봉 배양검사에서 균이 검출되지 않았다. T세포비 검사에서 B-cell : 15%, NK cell : 26%, T4 cell : 33%, T8 cell : 23%, T cell : 64%, HLA-DA+T cell : 14%이었다. 퇴원 후 외래에서 시행한 검사상 혈청 C₃ 131 mg/dL, C₄ 26 mg/dL이었다.

치료 및 경과 : 제 2병일 시행한 복부 초음파 검사상(Fig. 1) 우연히 3.5 cm 크기의 간종괴가 발견되어 제 3병일 복부CT촬영을 시행하였고(Fig. 2) CT상에서 종괴내에서의 조영증강은 보이지 않았다. 제 5병일 간 및 신장의 조직검사를 시행하였다. 신장조직의 광학현미경 검사상(Fig. 3A) 사구체의 비대와 호중구의 침윤이 관찰되었고 면역 형광 검사상 면역 글로블린 및 C₃가 사구체 기저막 및 메산지움에 침착되어 있었으며, 전자현미경 검사상(Fig. 3B) 상피세포하 부위에



Fig. 1. Abdominal ultrasonography shows an 3.5 cm sized ovoid low echoic mass in the right lobe of the liver.

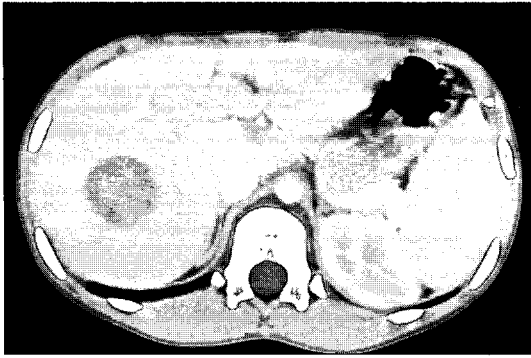


Fig. 2. Abdominal computed tomography shows a well defined low attenuated mass with perilesional enhancement and central high attenuation foci in the right lobe of the liver.

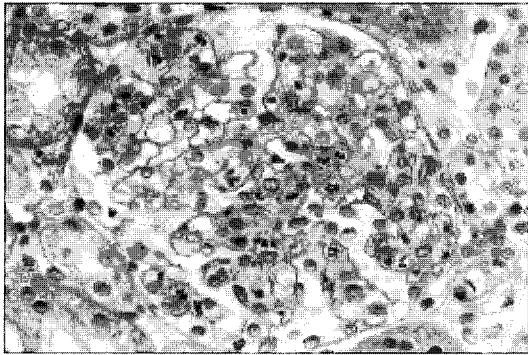


Fig. 3A. Pathologic findings of the kidney. Light microscopic finding shows an enlarged and hypercellular glomerulus. Many neutrophils are found in the glomerular tufts(H&E stain, ×200).

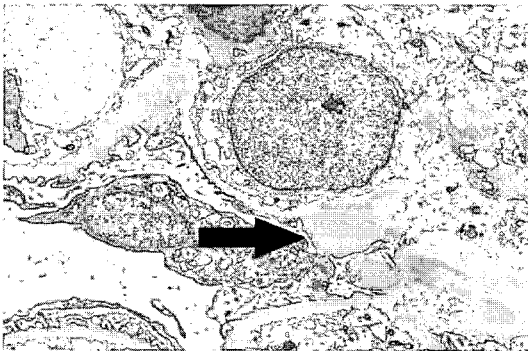


Fig. 3B. Pathologic findings of the kidney. Ultrastructural examination discloses a subepithelial hump(EM, ×2,500).

hump가 관찰되어 연쇄상 구균 감염 후 급성 사구체 신염으로 진단하였다. 환아 제 6병일부터

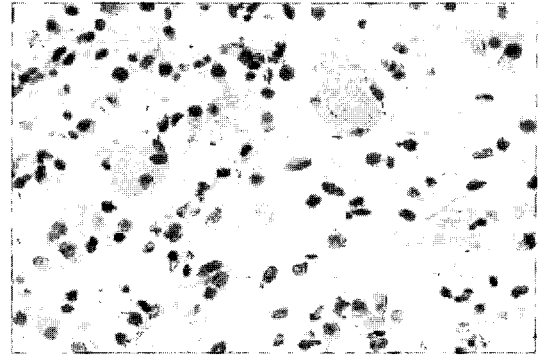


Fig. 4A. Pathologic findings of the liver. Light microscopic finding shows lipofuscin laden macrophages with fibroblasts and lymphoid cells (H&E stain, ×400).

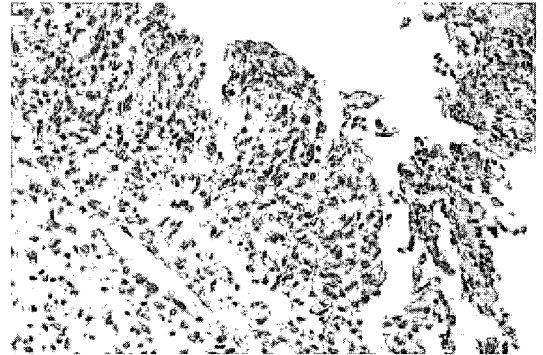


Fig. 4B. Pathologic findings of the liver. Granuloma consisting of epithelioid histiocytes and necrosis is easily found in the liver parenchyma (H&E stain, ×200).

육안적 혈뇨가 없어졌고, 제 9병일 시행한 소변 검사에서 단백뇨가 검출되지 않았다. 간조직의 병리 소견상(Fig. 4A, 4B) 괴사를 동반한 만성 육아종성 염증이 관찰되었다. 결핵피부반응 검사는 음성 소견이었으나 결핵성 육아종의 가능성을 고려해 제 9병일 항결핵화학요법(isoniazid, rifampin, pyrazinamide)을 시작한 후 퇴원하였고 외래를 통해 추적 관찰하였다. 결핵치료 시작 후 한 달이 지날 무렵, 우측 경부 림프절 비대 및 압통소견이 나타났고, 이 무렵 간조직에서 결핵균 중합효소연쇄반응의 음성 결과가 확인되었다. 일주일 후 경부임파선비대는 호전되었으나 환아 원인불명의 고열이 지속되어 퇴원 3개월만에 다

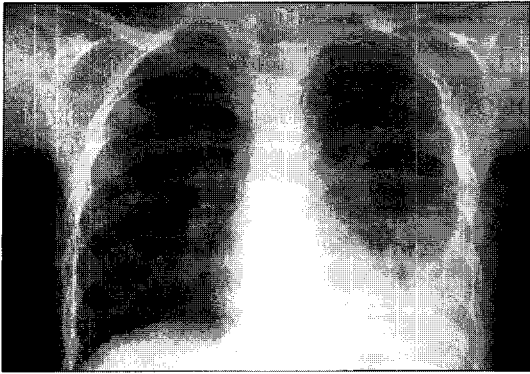


Fig. 5. Radiograph of the chest shows parenchymal consolidation in the left lower lung field with pleural effusion.

시 입원하였다. 환자 호흡기증상의 호소는 뚜렷하지 않았으나 흉부방사선 소견상(Fig. 5) 좌측 폐 침윤 및 늑막 삼출이 관찰되었고 폐병변은 마이코플라스마 항체의 역가가 1:40에서 1:320으로 증가하여 마이코플라스마성 폐렴으로 진단되어 항결핵화학요법을 중단하고 마크롤라이드항균제 투여하며 증세 호전되었다. 이때 흉막천자를 통해 나간 AFB 배양검사는 음성이었다. 간조직 검사의 병리소견에 대해 만성 육아종 질환의 가능성이 재해석되면서 시행한 NBT test에서 호중구 활동성이 현저히 감소되어 있어(NBT 환원성 0%:대조군 65%) 만성 육아종 질환으로 진단하였다. 소변검사상 현미경적 혈뇨(10-29 적혈구/HPF)는 지속되고 있었고 요단백은 음성이었다. 현재 예방적 항균요법으로 박트림을 투여하며 외래를 통해 추적 관찰 중이다.

고 찰

1952년 Bruton에 의해 agammaglobulinemia가 기술되고 gammaglobulin 측정 방법이 개발된 뒤 1957년 Berendes 등은[4] 전반적인 육아종 형성이 동반된 심한 감염증이 있고, 고감파글로불린혈증과 백혈구 증다증이 있으나 정상적인 면역 반응을 가지는 남아들을 기술하였다. 이들

은 대부분 10대 이전에 사망하여 병명을 'fatal granulomatous disease of childhood'라고 하였고 현재에는 만성 육아종 질환이라고 부르게 되었다.

만성 육아종 질환의 가장 큰 특징은 외부 환경과 직접 접촉을 이루는 피부, 폐, 장관의 상피에서 반복적인 감염의 지속과 육아종의 형성이다[2]. 비록 지속되는 증상에도 불구하고 성인이 되기까지 진단되지 않는 경우도 있지만 대부분의 환아들은 2세 이전에 진단된다[3]. 만성 육아종 질환에서의 반복감염은 세균탐식 후 살균에 필요한 과산화물의 형성에 관여하는 NADPH oxidase의 유전적 결함에 의해 나타난다. NADPH oxidase의 5개의 아단위 중 gp91phox는 X-염색체상에 존재하고, p22phox, p67phox, p40phox는 서로 다른 체세포 염색체 상에 존재한다(각각 16번, 7번, 1번)[7]. 따라서 다양한 유전양식을 보이게 되는데[8] 반성유전이 약 60%, 상염색체 열성양식이 약 40%이고 상염색체 열성 중 p47phox 결함이 전체의 33%, p67phox 결함이 전체의 5-9%, 기타 p40phox 결함이 아주 드물게 나타나는 것으로 보고되었다. 과산화물 형성 부전에 의한 기전 외에도 Segal 등은[10] 1980년대 초 만성 육아종 질환 중성구는 세포내 pH조절에 장애를 보이며 이것이 탐식능력에 영향을 미친다고 보고하였고, 자극을 받은 중성구에서 막전위 반응이 나타나지 않으며 이것이 과산화물 생성에 영향을 미친다고도 보고한 바 있다[11]. 반복되는 감염의 주된 원인균은 catalase 양성균이다. Catalase는 H₂O₂를 H₂O와 O₂로 분해하는데 관여하는 효소로 호기성 및 통기성 세균에서는 산소 환경에서 생성되는 H₂O₂로부터 자신을 보호하게 하고 그 균이 감염원이 될 경우에는 식세포에 의해 생성되는 산화제로부터 자신을 보호하는 수단이 된다. 따라서 이론적으로 catalase 양성균인 *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus niduans*, *Salmonella* D group 등이 만성 육아종 질환에서 잦은 감염의 주된 원인

균이 된다[13-15]. 저자들이 경험한 증례는 배양 검사로 증명하지는 못했지만 연쇄구균감염에 의한 APSGN이었다. 연쇄구균은 catalase 음성균으로 이론적으로는 만성 육아종 질환의 흔한 감염원은 아니다. 환아가 APSGN에 이환된 배경에 있어서 기저에 갖고 있던 만성 육아종 질환이 미친 영향에 대해서는 뚜렷한 관계가 설명되지는 않는다. 만성 육아종 질환에서 catalase 음성균의 감염에 대해 조 등이[7] *Enterococcus* 감염을 보고한 바 있지만, 만성 육아종 질환의 병리가 catalase 음성균에 대한 감수성에 미치는 영향에 대해서는 더 연구가 필요하다. 저자들은 만성 육아종 질환으로 진단되기 전 2달간 환아에게 항결핵화학제를 투여하였다. 저자들의 항결핵화학요법 시행은 결핵성 육아종으로 잘못 판단하였기 때문이다. 하지만 문헌 고찰을 통해 후향적으로 판단할 때 항결핵화학요법의 의미가 새롭게 해석된다. Kobayashi 등의[16] 보고에 따르면 10명의 BCG감염으로 진단된 만성 육아종 질환 환아에서 AFB 염색이나 균배양 검사상 6명에서 BCG감염이 확인되었고 4례에서는 병리 소견만이 결핵을 시사하는 소견이었는데 모두 항결핵제를 복용한 바 있다. 만성 육아종 질환과 결핵은 병리 소견만으로는 감별이 어렵기 때문에 AFB 염색이나 균배양 검사 결과 없이는 결핵균 감염의 진단이 어려우나 결핵균이 catalase 양성균으로 만성 육아종 질환 환아에게서 문제가 될 수 있음을 고려한다면[17] 항생제나 항진균제에 반응이 없는 경우에는 항결핵제의 복용도 타당할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 만성 육아종 질환에 동반된 APSGN을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1) 전용훈, 양성원, 김동욱, 이환중, 김중곤. 만성

육아종 질환의 임상적 관찰. 소아과 1994;37:794-803.

2) David Goblatt. Current treatment options for chronic granulomatous disease. Expert Opin Pharmacother 2002;3:857-63.

3) Cale CM, Jones AM. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. Clin Exp Immunol 2000;120:1-6.

4) Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical study of a new syndrome. Minn Med 1957;40:309-12.

5) Roos D. The genetic basis of chronic granulomatous disease. Immunol Rev 1994;138:121-57.

6) 신경수, 박정숙, 김중곤. 만성 육아종 질환에 대한 연구. 대한면역학회지 1999;21:271-83.

7) 조경래, 김정희, 김은정, 유철우, 김천수, 노은석 등. Enterococci가 검출된 만성 육아종성 질환 1례. 소아과 2000;43:846-50.

8) Dirk Roos CM. The molecular basis of chronic granulomatous disease. Springer Semin Immunopathol 1988;19:417-34.

9) Clark RA, Malech HL, Gallin JI, Nunoi H, Volpp BD, Pearson DW, et al. Genetic variants of chronic granulomatous disease. N Engl J Med 1989;321:647-52.

10) Anthony W, Segal BH, Geisow M, Garcia R, Harper A, Miller R. The respiratory burst of phagocytic cells is associated with a rise in vacuolar pH. Nature 1981;290:406-9.

11) Geiszt M, Kapus A, Ligeti E. Chronic granulomatous disease: more than the lack of superoxide? J Leukoc Biol 2001;69:191-6.

12) Chang YC, Segal BH, Holland SM, Miler GF, Kwon-Chung KJ. Virulence of catalase-deficient *Aspergillus nidulans* in p47(phox)^{-/-}mice. Implications for fungal pathogenicity and host defense in chronic granulomatous disease. J Clin Invest 1998;101:1843-50

13) 이소영, 김대철, 오성희, 이 항. 만성 육아종성 질환 1례. 소아과 1992;35:704-12.

14) 이신규, 김종환, 김사영, 오의탁, 강홍자, 김길

김형태 외 3인 : 만성 육아종 질환에 동반된 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염 1례

- 서. 화농성 간농양이 동반된 만성 육아종성 질환 1례. 소아과 1996;39:585-90.
- 15) 배상영, 정지혜, 김경효, 홍영미, 구혜수, 서주영 등. Aspergillus 폐렴으로 발현한 생후 1개월 남아의 만성 육아종 질환. 소아과 2000;43:444-9.
- 16) Kobayashi Y, Komazawa Y, Kobayashi M, Matsumoto T, Sakura N, Ishikawa K, et al. Presumed BCG infection in a boy with chronic granulomatous disease. Clin Pediatr 1984;23:568-9.
- 17) Schopfer K, Matter L, Brunner CH. BCG osteomyelitis; Case report and review. Helv Paediatr Acta 1982;37:73-81.