

소아기 류마티스 관절염에서 발견된 ANCA 연관 극소면역성 반월상 사구체신염 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 신장질환 연구소, 병리학교실*

황유식 · 이영준 · 안선영 · 김동수 · 이재승 · 정현주*

= Abstract =

A Case of ANCA-associated Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis in Juvenile Rheumatoid Arthritis

You Sik Hwang, M.D., Young Jun Rhie, M.D., Sun Young Ahn, M.D.
Dong Soo Kim, M.D., Jae Seung Lee, M.D. and Hyun Joo Jeong, M.D.*

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

Juvenile rheumatoid arthritis(JRA) is the most common major connective tissue disease in children. Renal involvement in JRA is rare. Among the renal lesions that have been reported in JRA, amyloidosis and drug-induced nephropathy are the most common. Crescentic glomerulonephritis in JRA has rarely been reported. We report a case of ANCA-associated pauci-immune crescentic glomerulonephritis in JRA. The patient was a 15-year old boy with a 3-year history of JRA. He presented with gross hematuria, proteinuria, positive p-ANCA and elevation of BUN and creatinine. Pathologic findings revealed focal necrotizing and crescentic glomerulonephritis. There were no significant immunoglobulin or complement deposits. His renal function recovered after intravenous methylprednisolone pulse therapy and oral steroid use. In Korea, this is the first reported case of pauci-immune crescentic glomerulonephritis in JRA. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:231-236)

Key Words : Juvenile rheumatoid arthritis, ANCA, Crescentic glomerulonephritis

서 론

소아기 류마티스 관절염은 소아의 결체 조직 질환 중, 가장 흔한 빈도로 나타나며 전신형(systemic type), 다 관절형(polyarticular type), 소수 관절형(pauciarticular type)으로 나눌 수 있다. 소아기 류마티스 관절염에서 신 침범은 드문 것으로 알려져 있다. 그 중에서 아밀로이드증과

약물유발성 신병증(drug-induced nephropathy)은 잘 알려진 합병증이며[1] 극소면역성 반월상 사구체신염(pauci-immune crescentic glomerulonephritis)은 매우 드문 합병증으로 국내에서 보고된 예는 없다. 저자들은 소아기 류마티스 관절염 환아에서 발견된 anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody(ANCA) 연관 극소면역성 반월상 사구체신염을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2005년 8월 16일, 승인 : 2005년 9월 30일
책임저자 : 이재승, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : (02)2228-2054 Fax : (02)393-9118
E-mail : jsyonse@yumc.yonsei.ac.kr

증 레

환 자 : 최○○, 15세, 남자

황유식 외 5인 : 소아기 류마티스 관절염에서 발견된 반월상 사구체신염 1례

주 소 : 내원 2일 전부터의 발열 및 육안적 혈뇨, 2주 전부터의 두통, 구토

현병력 : 본 15세 남아는 3년 전에 소아기 류마티스 관절염으로 진단받고 외래에서 치료 중인 환아로 발열 및 육안적 혈뇨, 두통, 구토를 주소로 입원하였다.

과거력 : 만삭 제왕절개로 출생하였으며, 출생체중은 3.0 kg이었고, 주산기에 문제는 없었다. 3년 전에 3주간의 양측 손목, 발목, 무릎 관절의 통증과 종창, 발열을 주소로 내원하여 전신형 소아기 류마티스 관절염으로 진단받고 aspirin, prednisolone, hydroxychloroquine, naproxen, methotrexate 등으로 치료받았으며, 1년 전부터는 naproxen, methotrexate로 치료받고 있었다.

계통적 문진 : 내원시 발열과 오한이 있었으며, 기침, 가래, 콧물은 없었다. 경구섭취가 불량하였으며, 두통을 호소하고 있었고, 오심과 구토가 있었다. 흉통과 호흡곤란은 없었으며 설사와 복통은 호소하지 않았다. 육안적 혈뇨를 보였으나 소변량 감소와 배뇨곤란은 없었다.

진찰 소견 : 입원시 환자의 의식은 명료하였으며 활력징후는 혈압 110/60 mmHg, 심박수 85 회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.2°C이었다. 두경부 진찰에서 결막은 창백하였으며 공막에 황달 소견 없었으며, 약간의 인두 발적이 있었고 입술은 말라 있었으며 경부경직이 있었다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 정상적으로 들렸고, 장기는 만져지지 않았다. 늑골척추각 압통은 없었으며 사지에 함요 부종이나 운동 제한은 없었다.

검사 소견 : 내원 당시 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,830/ μ L(다핵구 77%, 림프구 15%), 혈색소 7.8 g/dL, 혈소판 147,000/ μ L이었다. 생화학 검사상 총단백 6.2 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 혈청 요소 질소 43 mg/dL, 크레아티닌 5.4 mg/dL, 칼슘 6.5 mg/dL, 인 3.8 mg/dL이었고, 혈청 나트륨 133 mEq/L, 혈청 칼륨 3.6 mEq/L, 혈청 염소 97 mEq/L, 총 이산화탄소 22 mol/L이었

다. 뇌척수액 검사상 백혈구 63/ μ L, 단백 24 mg/dL, 포도당 52 mg/dL였으며, 배양검사는 음성이었다. ASO치는 120 IU/mL로 정상이었으며, 혈청 C3는 54.9 mg/dL로 감소되었고, C4는 19.1 mg/dL로 정상이었다. 인후배양검사상 음성이었다. 혈중 IgG/A/M은 각각 1,420/264/158 mg/dL로 정상이었다. 간접형광항체법으로 검사한 p-ANCA는 양성 소견보였으며 c-ANCA는 음성이었다.

효소면역측정법(ELISA)으로 검사한 anti-myeloperoxidase(MPO) 항체는 271 U(정상<150 U)로 양성되었고, anti-proteinase3항체는 15 U(정상<150 U)로 음성이었다. Anti-glomerular basement membrane(GBM) 항체는 음성이었다. 항핵항체는 1:40 양성, 항 DNA항체는 1:10 양성이었으며, 류마티드양양인자는 음성이었다. 요 검사상 pH 5.5, 요비중 1.020, 단백뇨(++), 적혈구 many/HPF 소견이었다. 적혈구 이상형태 검사에서 50%의 유령세포가 보였다. 분획성 나트륨 배설률(fractional sodium excretion)은 0.7%, 신부전지수는 0.97이었으며, 수액 치료 후 3일째 추적검사에서 분획성 나트륨 배설률은 1.6%, 신부전지수는 2.37로 나타났다. 24시간 요단백 배설량은 1,980 mg(46 mg/m²/h)이었으며, 크레아티닌 청소율(CCr)은 13.7 mL/min/1.73m²이었다.

병리학적 소견 : 광학현미경 검사상 12개의 비경화성 사구체가 관찰되었다. 사구체는 메산지음 세포와 내피세포의 증식으로 세포밀도가 증가되어 있었으며 약간의 백혈구 침윤이 관찰되었다(Fig. 1). 4개의 사구체에서 세포성 반월체를 형성하고 있었다(Fig. 2). 4-6개의 사구체에서는 섬유소성괴사와 사구체 모세혈관고리의 유착을 관찰할 수 있었다. 사구체 기저막은 두꺼워지지 않았다. 세뇨관은 경미한 염증소견을 보였다. 간질은 전반적으로 부종에 의해 확장되어 있었으며 중등도의 단핵구 침윤이 있었다. 혈관은 특이소견을 보이지 않았다. 면역 현미경 검사상 뚜렷한 면역글로불린이나 보체의 침착은 없었다(Fig. 3).

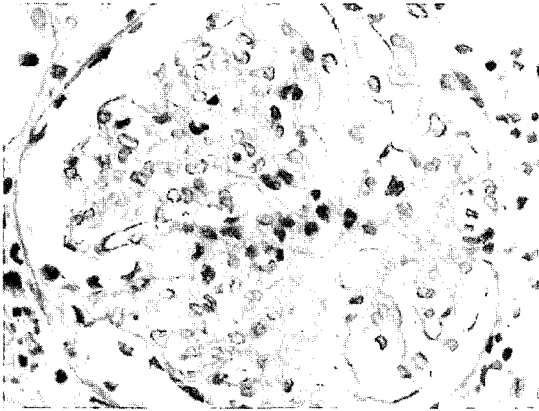


Fig. 1. The glomerulus shows endocapillary proliferation and synechia to Bowman's capsule (PAS, ×400).

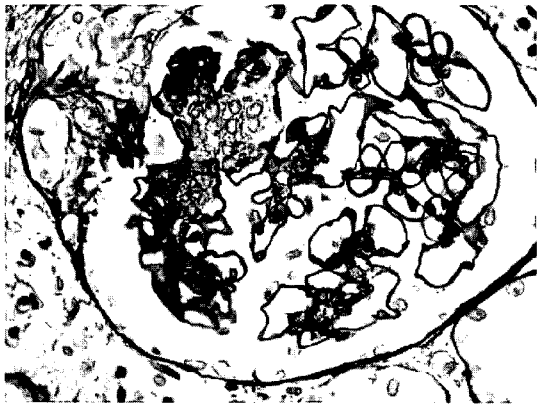


Fig. 2. Cellular crescent is seen in the direction of 9-11 o'clock (methenamine silver, ×400).

전자현미경상 사구체 기저막은 정상이었으며 미만성으로 세포죽돌기 소실이 관찰되었고 족세포의 공포변화를 보였다. 메산지움은 기질의 증가로 인해 부분적으로 확장되어 있었으나 전자고밀도 물질의 침착은 없었다(Fig. 4).

치료 및 경과: 탈수를 동반한 무균성 뇌막염에 대한 치료와 함께 급성 진행성 사구체신염에 대한 치료로 methylprednisolone 1,000 mg을 정주로 하루 1회 3일간 충격요법으로 시행하였으며, 이후 deflazacort 72 mg을 매일요법으로 시행하였다. 이후 혈청 요소 질소, 크레아티닌 수치가 점차 떨어지고, 크레아티닌 청소율은 증가되어 2개월 후에는 혈청 요소 질소 7.3 mg/dL, 혈

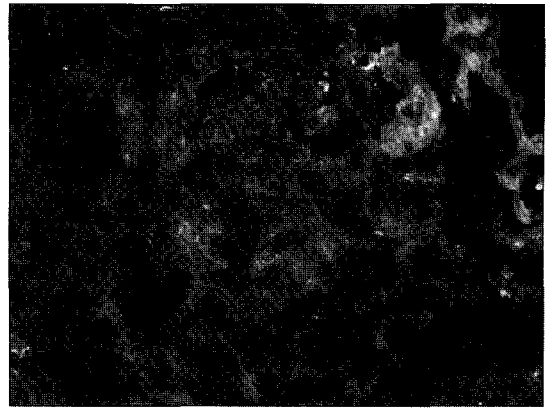


Fig. 3. Immunofluorescence study failed to demonstrate any deposition of immunoglobulins or complements (IgG, ×400).

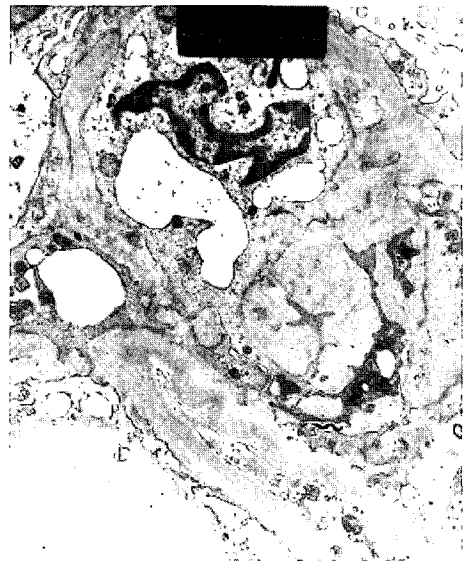


Fig. 4. The glomerular epithelial cell foot processes are diffusely effaced. Mesangium is not expanded and has no electron dense deposit (uranyl acetate and lead citrate, ×8,900).

청 크레아티닌 0.7 mg/dL, 크레아티닌 청소율 104.17 mL/min/1.73m²로 정상화되었다. 1개월 후에 추적관찰한 p-ANCA도 음전되었으며, 2달 후 검사한 혈청 C3도 109 mg/dL로 정상화되었다. 현재 요검사상 단백뇨와 혈뇨는 지속되고 있는 상태이며 deflazacort와 cyclophosphamide를 복용하며 외래 치료 중에 있다. 12주간 사용 후 2차 신조직검사를 시행하여 치료 방향을 결정할

예정이다(Fig. 5).

고 찰

JRA는 소아의 결체 조직 질환에서 가장 흔하게 나타나는 질환으로 정확한 원인은 아직도 명확하게 알려져 있지 않으며 병인론적 기전도 뚜렷하지 않다[2].

소아기 류마티스 관절염에서의 신 침범은 드물기는 하지만, 다양한 신질환이 보고 되어왔다[3]. 이것은 크게 3가지로 생각할 수 있는데, 첫째는 아밀로이드증과 같이 기저 류마티스질환의 합병증으로 발생하는 것이고, 둘째는 세뇨관간질신염(tubulointerstitial nephritis)과 같이 치료약물에

의한 부작용으로 발생하는 것이며, 셋째는 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 연구균 감염 후 급성 사구체신염처럼 다른 신질환이 우연히 함께 나타나는 경우이다[4].

JRA에서의 반월상 사구체신염은 매우 드물다. 현재까지의 문헌 고찰로는 총 5례가 보고되어 있고[4-7](Table 1), 그 중 ANCA 양성인 극소면역성 반월상 사구체신염은 3례에 불과하다. 국내에서 보고된 증례는 없다.

한편, 급성 진행성 사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)은 단백뇨 및 혈뇨와 같은 사구체신염의 징후를 나타내면서 신기능이 수주에서 수개월 사이에 급격히 감소하는 임상증후군으로 병리학적으로는 섬유성괴사와 반월체형성, 세포증식 등을 나타내며 ‘반월상 사구체신염’이라고도 불린다[8]. RPGN은 면역조직병리학적으로 크게 3가지로 나눌 수 있는데 1형은 항사구체기저막 신염(anti-GMB disease), 2형은 면역복합체 질환(immune-complex disease), 3형은 극소면역성 질환(pauci-immune disease)이다[9].

이의 정확한 분류를 위해서 혈청학적 검사가 도움이 되는데, 극소면역성 반월상 사구체신염(pauci-immune crescentic glomerulonephritis)의 경우, 70-80%에서 ANCA 양성 소견을 보인다[4, 10]. ANCA는 1982년 Davies 등[11]에 의해 최초로 보고되었으며, 크게 두 가지로 나눌

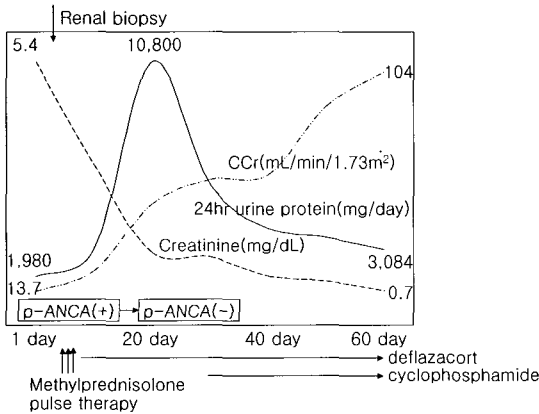


Fig. 5. Changes of serum creatinine, creatinine clearance, 24hr urine protein and p-ANCA in response to treatment.

Table 1. Previously Published Cases of Crescentic Glomerulonephritis in Juvenile Rheumatoid Arthritis

Age/sex	Type of JRA	ANCA, anti-MPO	Pathology	Outcome	Reference (year)
1 ?	?	?	Crescentic GN*, immune deposit(?)	Recovered	[5](1992)
2 12/F	Polyarticular	pANCA(+) anti-MPO(+)	Focal necrotizing crescentic GN*, no immune deposit	ESRD [†]	[6](1996)
3 10/F	Polyarticular	ANCA(+) anti-MPO(+)	Crescentic GN*, no immune deposit	Recovered	[6](1996)
4 6/F	Polyarticular	pANCA(+) anti-MPO(-)	Crescentic GN*, no immune deposit	Recovered	[4](1996)
5 5/F	Systemic	ANCA(-)	Crescentic GN*, IgG, IgA deposit	Recovered	[7](1998)

*GN : glomerulonephritis, [†]ESRD : end stage renal disease

수 있는데 MPO에 특이성을 갖는 perinuclear ANCA(p-ANCA)와 proteinase3에 특이성을 갖는 cytoplasmic ANCA(c-ANCA)이다[10, 12].

Flak와 Jennette[10, 12]는 ANCA가 혈관염이나 사구체신염의 발병기전에 직접적으로 연관되어 있을 가능성에 대하여 말하였는데, ANCA가 호중구를 활성화시키므로써 혈관의 손상을 유발한다고 하였다. ANCA 연관성 질환은 특징적으로 괴사염증과 극소면역침착을 보인다[12]. 극소면역성 반월상 사구체신염중에서 c-ANCA 양성을 보이는 질환은 Wegener 육아종증 등이 있으며, p-ANCA 양성을 보이는 질환은 현미경적 결절성 다발동맥염과 특발성 반월상 사구체신염 등이 있다[6, 13]. 본 증례 환자에서는 p-ANCA와 anti-MPO 항체 양성을 보인 극소면역성 반월상 사구체신염을 나타냈으며 면역억제제 치료 후 p-ANCA는 음전되었다. Walters 등[14]도 ANCA 양성 반월상 사구체신염에서 면역억제제 치료 후 ANCA 음성전환을 보고하였다.

소아기 류마티스 관절염 환자에서는 혈청 보체치가 증가할 수가 있다[15]. 하지만 본 증례에서는 내원 당시 C3 54.9 mg/dL(정상 90-180 mg/dL)로 저하되어 있어 연구군 감염 후 급성 사구체신염에 의한 급성 진행성 사구체신염의 가능성을 생각하였으나, ASO 120 IU/mL로 정상이었으며 인후배양검사상 음성이었으며, 병리소견에서도 연구군 감염 후 급성 사구체신염을 시사하는 소견이 보이지 않아 배제할 수 있었으며, 2달 후 추적관찰한 C3는 109 mg/dL로 정상화되었다. 내원 당시 혈청 보체치의 저하 원인을 뚜렷이 설명할 수는 없으나, 연구군 감염 이외의 가능성도 배제할 수는 없다.

극소면역성 반월상 사구체신염의 치료로는 corticosteroid와 cyclophosphamide, azathioprine 등이 있는데[9] 본 증례에서는 methylprednisolone 충격요법 후에 deflazacort를 사용하였고, 증상 호전에 따라 용량을 점차 감량 중에 있다. 24시간 소변 검사에서 지속적인 단백뇨를 보여

cyclophosphamide를 추가하였고, 이후 단백뇨는 줄어들고 있는 상태이다(Fig. 5).

JRA의 발병기전은 아직도 명확히 밝혀져 있지 않으며 이 질환에서 신 침범이 일어나는 기전도 잘 알려져 있지 않다. 성인의 류마티스 관절염에서 여러 가지 신 질환이 연관되어 있다는 보고가 있고, 고분자와 면역복합체 등의 침착에 의한 메산지움세포의 증식 등으로 발병기전을 설명하고 있지만[16-18], 이것을 JRA에 동일하게 적용하기는 어렵다[7]. JRA 환자에서 고감마글로블린혈증, B세포와 T세포의 미토겐(mitogen) 반응 이상, 억제 T세포 활성화저하, 시토카인(cytokine) 생성 조절 이상 등의 여러 가지 면역학적 이상이 보고되어 왔는데 이러한 기전으로 신 침범을 설명할 수도 있을 것이다[7].

JRA에서의 RPGN 발생은 우연히 동반되었다고 생각할 수도 있지만[3], 두 질환에서 모두 면역학적 기전이 작용할 것으로 생각할 때, 앞으로 RPGN의 발생에 있어서의 JRA의 역할에 대한 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한 글 요약

소아기 류마티스 관절염에서의 극소면역성 반월상 사구체신염은 매우 드문 신질환으로 국내에서는 보고된 바가 없다. 이 신질환의 발병에 소아기 류마티스 관절염이 어떻게 작용하였는지는 명확히 밝혀져 있지 않지만, 여러 가지 면역학적 기전이 작용할 것으로 생각한다. 저자들은 3년 전에 소아기 류마티스 관절염을 진단받고 치료 중인 15세 남아가 혈뇨와 신기능 저하로 내원하여 시행한 신생검소견과 혈청학적 검사를 통해 p-ANCA 양성을 보인 극소면역성 반월상 사구체신염을 진단받고 면역억제제 치료 후 신기능 회복을 보인 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Levy M, Prieur AM, Gubler MC, Hayem F, Manigne P, Cehron G, et al. Renal involvement in juvenile chronic arthritis. *Am J Kidney Dis* 1987;15:138-46.
- 2) Lang BA, Shore A. A review of current concepts on the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1-15.
- 3) Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol* 2001;20:153-6.
- 4) Mertens JCC, Huizinga TWJ, Hagen E, Hollander AAMJ, Peeters AJ, Bruijn JA, et al. Extracapillary glomerulonephritis in a patient with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1633-5.
- 5) Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS, Bhuyan UN, Sundraem KR. Crescentic glomerulonephritis in children: a review of 43 cases. *Am J Nephrol* 1992;12:155-61.
- 6) Dhib M, Prieur AM, Courville S, Niaudet P, Francois A, Godin M, et al. Crescentic glomerulonephritis in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1636-40.
- 7) Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. *Pediatr Nephrol* 1998;12:113-6.
- 8) Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JWC. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994;46:1-15.
- 9) Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In: Brenner BM, editor. *The kidney*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:1344-56.
- 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;318:1651-7.
- 11) Davies DJ, Moran JE, Niall JF. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982;285:606.
- 12) Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis* 1990;15:517-29.
- 13) Mustila A, Korpela M, Mustonen J, Helin H, Huhtala H, Soppi E, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:710-7.
- 14) Walters MDS, Savage COS, Dillon MJ, Lockwood CM, Barratt TM. Antineutrophil cytoplasm antibody in crescentic glomerulonephritis. *Arch Dis Child* 1988;63:814-7.
- 15) Cassidy JT. *Textbook of rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997:1207-24.
- 16) Adu D, Berisa F, Howie AJ, Emery P, Bacon PA, McConkey B, et al. Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:1008-11.
- 17) Breedveld FC, Valentijn RM, Westedt ML, Weening JJ. Rapidly progressive glomerulonephritis with crescent formation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1985;4:353-9.
- 18) Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:57-68.