

기립성 단백뇨를 동반한 Nutcracker 증후군 환아에서의 메산지움 증식성 병리소견 1례

충북대학교 의과대학 소아과학교실

이 은 주 · 하 태 선

= Abstract =

Mesangial Hypercellularity in a Patient with Nutcracker Syndrome and Orthostatic Proteinuria

Eun-Ju Lee, M.D. and Tae-Sun Ha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine,
Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Orthostatic or postural proteinuria is a benign condition characterized by the presence of protein in urine samples collected in the upright position during the day and its absence in the supine position. Recently, nutcracker phenomenon has been documented as the source of postural proteinuria. The nutcracker phenomenon refers to compression of the left renal vein between the aorta and superior mesenteric artery, resulting in elevation of pressure in the left renal vein, leading to congestion of the left kidney and occasionally to collateral veins formation. Entrapment of the left renal vein is a cause of left-sided gross hematuria, ureteral and peripelvic varices, unexplained left flank pain and variable degrees of orthostatic proteinuria. We report the case of a 14-year-old girl with orthostatic proteinuria, diagnosed as having nutcracker syndrome by doppler sonography and MR angiography. Because daily protein excretion was more than 1.5 grams over 3 years of follow up, we decided to perform a renal biopsy which revealed moderate mesangial cell proliferation in all glomeruli. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2006;10:83-88)

Key Words : Nutcracker syndrome, Orthostatic proteinuria, Mesangial hypercellularity

서 론

기립성 단백뇨(orthostatic or postural proteinuria)는 비교적 좋은 예후를 보이는 양성질환으로, 안정시 누운 상태에는 요단백이 검출되지 않고 활동시에만 검출되는 것을 말한다[1, 2]. 아직까지 정확한 병인은 확립되지 않았으나 최근

일부에서는 기립성 단백뇨의 한 원인으로써 nutcracker 현상을 보고한 바 있다[3-7].

Nutcracker 증후군은 좌측 신정맥이 대동맥과 상장간막동맥 사이에서 압박되어 부분 폐쇄 현상으로 정맥압이 증가하면서 신장내 세정맥이 파열되거나 측부 혈관이 생겨나는 것을 말한다[8, 9]. 임상 증상으로 편측성(좌측) 혈뇨, 정맥류, 요통, 복통 등이 주로 관찰되나 기립성 단백뇨를 보이기도 한다[8-10]. 비침습적인 방법으로 주로 도플러 초음파를 사용하여 진단하고 확진을 위해서는 정맥조영술 등을 시행하여 신정맥이 압박되는 것을 확인하며[6, 8-11], 지속적인 단백뇨를 보이

접수 : 2006년 3월 28일, 승인 : 2006년 4월 10일
책임저자 : 하태선, 충북 청주시 흥덕구 개신동 62
충북대학교병원 소아과
Tel : 043)269-6374 Fax : 043)264-6620
E-mail : tsha@chungbuk.ac.kr

는 경우에는 신조직의 병변을 알기 위하여 신생검을 시행하기도 한다[8-10, 12]. 치료는 임상 양상에 따라 결정하는데 비교적 좋은 예후를 가지므로 대부분 관찰만 하거나 고식적인 치료를 시행한다[8-10].

저자들은 기립성 단백뇨를 주소로 내원한 14세 여아에서 도플러 초음파와 자기공명 혈관조영술에 의해 nutcracker 증후군을 진단하고, 지속적인 단백뇨를 보여 시행한 신생검상 메산지움 증식성 신병리소견을 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 이 ○○, 14세, 여자

주 소 : 3년 전 학교검진에서 발견된 단백뇨가 지속

과거력 및 가족력 : 과거력 및 가족력상 특이 소견은 없었음.

현병력 : 평소 건강히 지내던 중 3년 전 학교검진에서 우연히 발견된 단백뇨를 주소로 외래에 내원한 후 3년 동안 단백뇨가 지속되어 신생검을 위하여 입원함.

계통적 병력 : 신생검을 위해 입원하였을 당시 발열, 두통 및 어지럼증은 없었고 기침, 콧물, 코막힘, 인후통이나 발한 등은 보이지 않았다. 처음 외래 방문 후 신생검을 위해 입원할 때까지 전신 쇠약감 및 피로감은 호소하지 않았고 체중의 변화는 없었으며 흉통 및 복통은 없었다. 부종이나 육안적 혈뇨는 보이지 않았으며 배뇨장애, 소변량의 감소도 관찰할 수 없었다. 전반적인 활동력은 정상적이었다.

진찰 소견 : 처음 외래 방문 당시 혈압은 110/70 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 90회/분, 체온은 36.4°C이었다. 외관상 전신적으로 아파보이지 않았으며 의식은 명료하였고 전신부종 및 피부발진은 없었다. 두정부 소견상 공막 황달소견은 보이지 않았고 안구돌출, 인두발적, 편도비대,

갑상선 종대 및 경부림프절 종대는 보이지 않았다. 흉부 진찰상 특이한 소견은 없었다. 복부의 압통이나 반발통은 없었고 부드러웠으며 장음은 정상적이었고 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 척추늑골각 압통 및 경골부 함요부종은 없었다. 신경학적 검사에서도 이상소견은 보이지 않았다. 이와 같은 진찰 소견은 3년 전 외래 방문 당시부터 최근까지 모두 정상 소견이었다.

검사 소견 : 처음 외래 방문 당시 시행한 혈청생화학검사는 BUN 7 mg/dL, Creatinine(Cr) 0.5 mg/dL, 단백질 7.1 mg/dL, 알부민 4.5 mg/dL, 칼슘 9.2 mg/dL, 총콜레스테롤 204 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 12 IU/L이었고, 12개월 후 추적한 검사에서도 BUN 10 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, 단백질 6.8 mg/dL, 알부민 3.9 mg/dL으로 모두 정상소견이었다. 혈청보체와 면역글로불린, HBs 항원, FANA 등을 포함한 면역혈청검사 소견도 모두 정상이었다. 신생검을 위해 입원했을 당시 시행한 말초혈액검사에서 혈색소 11.5 g/mm³, 백혈구 9,900/mm³, 혈소판 329,000/ μ L이었고, 혈청 전해질소견은 sodium 140 mEq/L, potassium 3.9 mEq/L, chloride 105 mEq/L, 총 CO₂ 24 mEq/L였으며, 혈청생화학검사는 BUN 8 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, 단백질 6.8 mg/dL, 알부민 3.8 mg/dL, CRP 0.03 mg/dL(정상: <0.3)이었다.

처음 방문 당시 소변검사는 비중 1.010, pH 6.5, 백혈구 2-3/고배율시야, 적혈구는 관찰되지 않았고, 아침 첫 소변에서는 단백이 검출되지 않았으나 활동 후에는 요단백이 4+로 나타났다. 소변의 전기영동검사에서는 알부민이 56.5%로 주된 분획을 차지하였고 24시간 소변 단백/Cr은 각각 1,064/600(mg/day)으로 1.7의 비율을 보였다. 이후 3년간 추적한 검사에서도 요단백의 양은 줄어들지 않았고, 최고 1,754 mg/day에 비율은 2.7이었으며, 신생검 당시의 24시간 소변 단백/Cr은 1,113/800(mg/day), 비율은 1.4이었다 (Table 1).

Table 1. Changes of Proteinuria in 3 Years

Urine albumin	Age(yr/mo)										
	10/11	11/2	11/5	11/8	11/11	12/1	12/8	13	13/2	13/6	13/9
First morning	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
After exercise	4+	2+	3+	1+	3+	2+	1+	3+	2+	3+	4+
24-hour protein/Cr	1.7	0.8	1.7	2.7	1.5			1.4	2.2	1.5	0.7

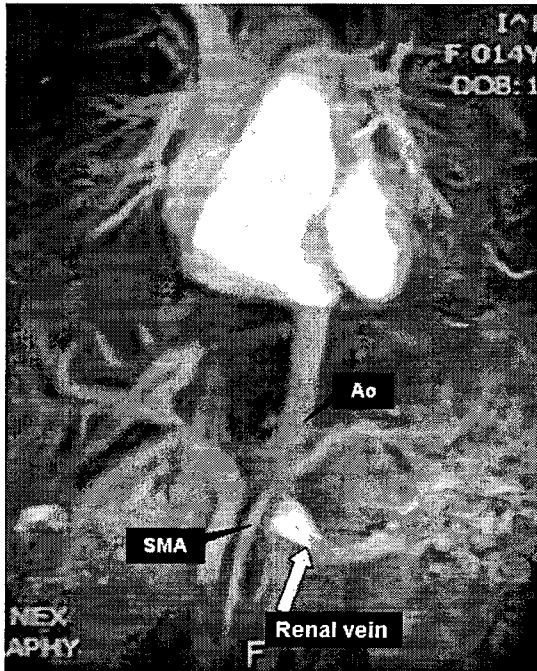


Fig. 1. Left renal vein is compressed between the aorta(Ao) and superior mesenteric artery (SMA) in MR angiography. Diameter of left renal vein measured about 1.5 cm.

방사선 소견 : 흉부 방사선 소견과 단순 복부 촬영 소견은 정상이었다. 복부 도플러 초음파검사에서는 우측 신정맥이 0.5 cm, 좌측 신정맥이 0.9 cm 이었고, 자기공명 혈관조영검사에서는 좌측 신정맥이 장경 1.5 cm 가량으로 늘어나 있으며 전방으로 상장간막동맥이 위치하고 있었다 (Fig. 1).

병리조직학적 소견 : 신생검 소견상 광학현미경에서 메산지움의 증식을 볼 수 있었으나 모세혈관벽의 비후나 사구체경화, 세뇨관 간질부의 이상 등의 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 전자현

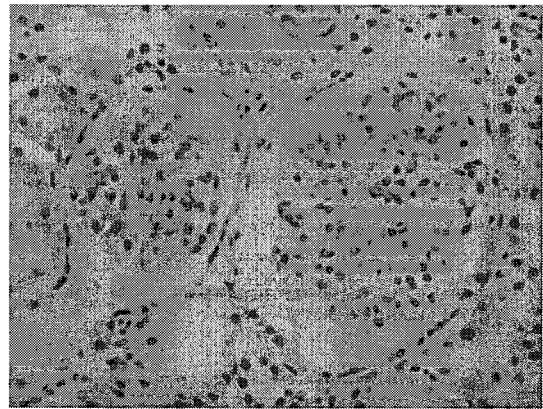


Fig. 2. All glomeruli show moderate mesangial cell proliferation. Crescents or segmental sclerosis are not observed(H&E, ×400).

미경 검사에서 메산지움 세포의 증식과 메산지움 부위에서 약간의 전자고밀도 침착물을 관찰할 수 있었고, 면역형광현미경 검사에서 면역글로불린이나 보체 등의 침착은 보이지 않았다.

치료 및 경과 : 약 3년간 외래에서 추적 관찰 하였으나 요단백의 양이 감소하지 않고 지속적으로 나타나 신생검을 시행하였고 메산지움 세포의 증식 소견을 보여 사구체 병변과 단백뇨의 감소를 위한 적극적인 치료를 고려 중이다.

고 찰

기립성 단백뇨는 무증상 단백뇨의 가장 흔한 원인으로, 정확한 병인은 확립되어 있지 않지만 비교적 좋은 예후를 보이는 양성 질환으로 알려져 있다[1-3]. Robinson 등[13, 14]은 기립성 단백뇨를 일과성 기립성 단백뇨와 고정성 재현성 기립성 단백뇨로 분류하였는데 이중 후자는 일부

에서 지속성 단백뇨로 바뀌면서 심각한 신질환의 가능성을 보이므로 주의 깊은 관찰을 요하며, 우연히 발견되는 무증상 단백뇨의 70-75%를 일과성 기립성 단백뇨가 차지한다고 보고하였다. 국내에서는 Lee 등[2]이 무증상 단백뇨의 61%를 고정성 기립성 단백뇨가 차지한다고 보고한 바 있으며, Thomson 등[15]은 고정성 기립성 단백뇨 환자들 중에서 5%가 10년 후에 지속성 단백뇨로 변화한다고 보고하였다.

Nutcracker 증후군은 1972년 De Schepper [16]에 의해 처음 소개된 이후로 국내외에도 많은 증례보고와 임상적 고찰이 보고되어 왔다. 최근 10여년 동안 기립성 단백뇨가 nutcracker 증후군의 한 증상임이 제기되어 왔는데[3-7], Shintaku 등[3]은 15명의 환아를 대상으로 한 연구에서 기립성 단백뇨의 원인으로 좌측 신정맥의 압박을 보고하였고, Lee 등[17]은 두 명의 환아들에서 심한 기립성 단백뇨의 한 원인으로 신정맥의 울혈을 유발시키는 nutcracker 현상이 작용한다고 보고하였다.

기립성 단백뇨의 기전은 아직 명확하지는 않으나 기립시 흉곽내 혈류량이 저하되면서 반사적으로 신혈관의 수축이 일어나 신 혈류량이 감소하고 사구체 여과율이 떨어지면서 일시적으로 신장에 허혈현상이 일어나게 되는데, 사구체 기저막의 변화와 혈액학적 변화가 복합적으로 작용하여 사구체를 여과하는 단백량을 증가시킨다[12, 14]. 또한, 좌측 신정맥의 부분적 폐쇄가 있으면서 이로 인해 사구체 여과율이 감소하면서 angiotensin II 등과 같은 체액성 물질에 의해 수출 세동맥의 혈관저항이 증가하고 사구체 모세혈관 내의 정수압차가 증가하면서 소변으로 단백질의 배출이 증가할 수 있다[12].

Nutcracker 증후군의 진단은 임상증상과 함께 요검사 및 방사선학적인 방법을 사용한다. 비침습적인 방법으로 복부 도플러 초음파를 이용하여 압박 부위와 혈류 속도, 확장부위의 지름 및 분지의 각도 등을 알 수 있어 많이 행해지고 있으

나, 소아에서는 좌측 신정맥 전후의 직경비나 혈류 속도 등에 관한 진단 기준이 아직 모호한 실정이다[5-7, 11]. 확진을 위한 검사 방법으로는 신정맥 조영술을 시행하여 좌측 신정맥이 대동맥 및 상장간막동맥에 의해 압박되는 것을 확인하였으나 최근에는 자기공명 혈관조영검사를 사용함으로써 비침습적으로 주위 혈관 구조물에 관한 상세한 정보를 얻을 수 있게 되었다[6, 9, 11].

Trachtman 등[12]은 단백뇨가 1년 이상 지속되는 경우에는 추적 관찰 중에 저절로 소실되기 어려우며 심한 병리소견을 보일 수 있으므로 신생검을 실시하여 신조직의 병변을 알 필요가 있다고 하였고, Yoshikawa 등[18]은 무증상 지속성 단백뇨의 환아들을 대상으로 실시한 신조직 검사상 사구체병변이 심할수록 단백뇨의 지속정도가 비례한다고 보고하였다. 그러나 nutcracker 증후군 환아의 경우, Takemura 등[19]과 Di Palma 등[20]은 정상적인 신조직을 보이는 증례들을 보고하였고, Ozono 등[21]은 신생검상 IgA 신증을 동반한 nutcracker 증후군 환아들과 병리조직에 이상이 없는 nutcracker 증후군 환아들을 비교하여 비정상적인 병리 소견을 보이는 환아들이 좀더 지속적인 단백뇨 또는 상기도 감염 후의 혈뇨의 악화 등을 보여 진단에 있어서 신조직 검사의 중요성을 설명하였다. 본 증례의 경우 자기공명 혈관조영검사를 통하여 nutcracker 현상을 관찰하였고, 24시간 소변의 단백질이 최고 1.8 g/dL까지 검출되면서 그 기간이 3년 이상 지속되어 신생검을 시행하였다. 그 결과 면역글로불린이나 보체 등의 침착은 관찰되지 않았으나 광학현미경 검사에서 메산지움의 증식을 보였다. 따라서 IgA 신증의 동반 가능성을 배제할 수 있으며, 본 증례의 경우는 신정맥의 울혈로 인해 사구체의 여과압이 증가하고 거대분자들에 대한 부하의 증가로 메산지움의 탐식작용이 생기며 이에 대한 반응으로 메산지움의 증식을 보였을 것으로 추론할 수 있다. 또한, 심한 단백뇨에 장기간 노출되면 신병리소견이 진행되어 사구체경화를 비

롯한 세뇨관의 위축과 간질의 섬유화로 인해 신장 기능의 저하를 예측할 수 있다[22].

Nutcracker 증후군은 양성 질환으로 임상 증상에 따라서 치료를 정하게 된다[8-10]. 대부분의 경우 특별한 치료를 요하지는 않지만, 기립 자세나 누운 자세에서는 소장의 무게가 전해져 상장간막동맥이 좌측 신정맥을 더욱 압박하게 되므로 엎드린 자세를 취하는 것이 증상 완화에 도움이 될 수 있다[8, 23]. 특이한 증상 없이 현미경적 혈뇨만 지속되는 경우에는 임상관찰만 하거나 지혈제 투여 등의 보존적인 치료를 할 수 있으나 반복적인 혈뇨로 인하여 빈혈이 생긴 경우나 심한 복부동통 등의 경우에는 수술의 적응증이 된다[24]. 그러나 nutcracker 증후군에 의한 단백뇨의 경우 치료방법은 아직 확립되지 않았으며, 신혈관 수축에 의한 단백뇨의 발생기전으로 angiotensin II 역할의 가능성이 제시됨으로써[25] 이에 대한 약물 치료의 가능성을 고려해 볼 수 있다. 본 증례에서는 1.5 g/일 이상의 많은 양의 요단백이 3년 이상의 장기간동안 검출되어 조직 변화의 가능성을 알아보고자 신생검을 시행하였고 그 결과 메산지움의 증식소견을 볼 수 있었다. 비정상적인 병리소견 및 장기간 배출되는 다량의 요단백 소견을 종합하여 볼 때, 신장기능 이상의 진행가능성을 충분히 생각할 수 있어 약물 치료-angiotensin 억제 등-를 포함한 보다 적극적인 치료를 고려 중이다.

한 글 요 약

기립성 단백뇨는 안정시에는 요단백이 검출되지 않고 활동시에만 검출되는 양성질환으로, 정확한 병인은 확립되어 있지 않으나 최근 그 원인으로써 nutcracker 현상을 보고한 바 있다. 대부분 방사선학적 검사를 통하여 진단하고 추적관찰 동안에 저절로 단백뇨의 소실을 보이나, 본 증례의 경우, 24시간 소변의 단백이 1.5 g/일 이상 검출되고 3년 이상 지속되어 신조직의 병변을 알고자

신생검을 실시하여 메산지움 증식성 병리소견을 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Rytand DA, Spreiter S. Prognosis in postural(orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. *N Engl J Med* 1981; 305:618-21.
- 2) Lee CS, Lee CG, Kim SW. The clinical evaluation for children with orthostatic proteinuria. *J Korean Pediatr Soc* 1989;32:1520-5.
- 3) Shintaku N, Takahashi Y, Akaishi K, Sano A, Kuroda Y. Entrapment of left renal vein in children with orthostatic proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1990;4:324-7.
- 4) Kim YB, Baek SC, Yoo HJ, Kim CH, Lee HH, Kim PK, et al. A case of nutcracker syndrome presenting with orthostatic proteinuria. *J Korean Pediatr Soc* 2004;8:74-9.
- 5) Park NH, Song SY, Lee EJ, Kim MS, Kim BG. Orthostatic proteinuria with nutcracker phenomenon. *J Korean Radiol Soc* 2004;51: 99-102.
- 6) Ekim M, Bakkaloglu SA, Tumer N, Sanlidilek U, Salih M. Orthostatic proteinuria as a result of venous compression(nutcracker phenomenon): a hypothesis testable with modern imaging techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:826-7.
- 7) Barbey F, Venetz JP, Calderari B, Nguyen QV, Meuwly JY. Orthostatic proteinuria and compression of the left renal vein(nutcracker syndrome). *Presse Med* 2003;32:883-5.
- 8) Wolfish NM, McLaine PN, Martin D. Renal vein entrapment syndrome: frequency and diagnosis. A lesson in conservatism. *Clin Nephrol* 1986;26:96-100.
- 9) Hohenfellner M, Steinbach F, Schultz-Lampel D, Schantzen W, Walter K, Cramer BM, et al. The nutcracker syndrome: new aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1991;146:685-8.
- 10) Shokeir AA, el-Diasty TA, Ghoneim MA.

- The nutcracker syndrome: new methods of diagnosis and treatment. *Br J Urol* 1994;74: 139-43.
- 11) Cho BS, Choi YM, Kang HH, Park SJ, Lim JW, Yoon TY. Diagnosis of nut-cracker phenomenon using renal Doppler ultrasound in orthostatic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1620-5.
 - 12) Trachtman H, Bergwerk A, Gauthier B. Isolated proteinuria in children. Natural history and indications for renal biopsy. *Clin Pediatr(Phila)* 1994;33:468-72.
 - 13) Robinson RR, Ashworth CT, Glover SN, Phillippi PJ, Lecocq FR, Langlier PR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: I. Light microscopic studies of the kidney. *Am J Pathol* 1961;39:291-301.
 - 14) Robinson RR, Ashworth CT, Glover SN, Phillippi PJ, Lecocq FR, Langlier PR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: II. Electron microscopy of renal biopsy specimens from five cases. *Am J Pathol* 1961;39: 405-11.
 - 15) Thompson AL, Durrett RR, Robinson RR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: VI. Results of a 10-year follow-up evaluation. *Ann Intern Med* 1970;73:235-44.
 - 16) De Schepper A. "Nutcracker" phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol* 1972;55:507-11.
 - 17) Lee SJ, You ES, Lee JE, Chung EC. Left renal vein entrapment syndrome in two girls with orthostatic proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:218-20.
 - 18) Yoshikawa N, Uehara S, Yamana K, Ikeuchi H, Hiraumi M, Matsuo T, et al. Clinicopathological correlations of persistent asymptomatic proteinuria in children. *Nephron* 1980;25:127-33.
 - 19) Takemura T, Iwasa H, Yamamoto S, Hino S, Fukushima K, Isokawa S, et al. Clinical and radiological features in four adolescents with nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1002-5.
 - 20) Di Palma AM, Netti GS, Papagno F, Antonica G, Ettorre GC, Prisco T, et al. Nutcracker syndrome: a difficult case of recurrent gross hematuria. *G Ital Nefrol* 2004;21: 288-92.
 - 21) Ozono Y, Harada T, Namie S, Ichinose H, Shimamine R, Nishimawa Y, et al. The "nutcracker" phenomenon in combination with IgA nephropathy. *J Int Med Res* 1995; 23:126-31.
 - 22) Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448-56.
 - 23) Tanaka H, Waga S. Spontaneous remission of persistent severe hematuria in an adolescent with nutcracker syndrome: seven years observation. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:68-70.
 - 24) Park YB, Lim SH, Ahn JH, Kang E, Myung SC, Shim HJ, et al. Nutcracker syndrome: intravascular stenting approach. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:99-101.
 - 25) Yoshioka T, Mitarai T, Kon V, Deen WM, Rennke HG, Ichikawa I. Role of angiotensin II in an overt functional proteinuria. *Kidney Int* 1986;30:538-45.