

만성 신부전으로 진행된 비만 연관 사구체병증 1례

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과, 서울대학교 의과대학 병리과학교실*

안정희 · 윤정림 · 문경철* · 구자욱

= Abstract =

Obesity Related Glomerulopathy Progressed to Chronic Renal Failure

Jung Hee Ahn, M.D., Jung Rim Yoon, M.D.
Kyung Chul Moon, M.D.* and Ja Wook Koo, M.D.

*Department of Pediatrics, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital
Department of Pathology*, Seoul National University school of Medicine*

Obesity-related glomerulopathy (ORG) is a secondary form of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) manifesting as proteinuria and progressive renal dysfunction that results from maladaptive glomerular response to increasing adiposity. Reports of ORG progressing to end stage renal diseases in rare in the pediatric population. We report a 9-year-old boy with obesity (body mass index 35 kg/m²) who was diagnosed with ORG presenting with proteinuria. He was diagnosed with obesity-related glomerulopathy based on the laboratory, urinary, and kidney biopsy finding. In spite of treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and/or, angiotensin-receptor blocking agent, the degree or amount of proteinuria increased and renal function declined continuously. His BMI did not decrease and eventually progressed to chronic renal failure. Consequently, obese patients should be monitored for proteinuria, which may be the first manifestation of FSGS, a lesion that may be associated with serious renal sequelae. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2010;14:94-99**)

Key Words : Obesity, Glomerulosclerosis, Chronic renal failure

서 론

최근 급속한 사회 경제적 발전 및 식습관의 서구화로 한국 소아청소년의 평균 신장 및 연령별 평균 체중이 증가하고 있으며, 이러한 비만 아동의 증가가 사회의 주요한 문제점으로 대두되고 있다[1, 2].

접수 : 2010년 3월 19일, 수정 : 2010년 3월 31일
승인 : 2010년 4월 12일
책임저자 : 구자욱, 서울특별시노원구상계7동 761-1
인제대학교 상계백병원 소아청소년과
Tel : 02)950-1079 Fax : 02)951-1246
E-mail : koojw9@paik.ac.kr

비만과 과체중은 심혈관 질환, 당뇨병과 같은 만성 질환의 위험인자이며[1-3], 이러한 질환들이 만성적으로 신장에 작용하여 만성 신질환이나 말기 신부전을 유발 할 수 있다고 알려져 있다[3].

Weisinger 등[4]은 비만한 환자에서 단백뇨를 동반한 국소 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 예를 처음 보고하였으며, 1975년 Cohen [5]은 비만 연관 사구체병증(obesity-related glomerulopathy, ORG)이라는 용어를 처음 사용하였다. ORG는 단백뇨를 동반한 이차성 FSGS로 지방(adiposity) 과다에 대한 사구체의 부적절한 반응 결과로, 신부전으로 진행할 수

있는 질환이다[6]. ORG의 유병율은 지난 20년 동안 10배 증가하였으며[4], 이것은 만성 신질환이나 말기 신부전과 연관이 있고, 체중감소를 통해 호전된다고 알려져 있다[4-6]. 그러나 소아 ORG 환자에서 말기 신부전으로 진행된 보고는 드물었다[7].

본 증례의 9세 남아는 단백뇨를 주소로 내원한 비만아로 신조직 검사 및 검사실 소견을 바탕으로 ORG로 진단 하였으며, 이후 지속적인 체질량지수 증가와 단백뇨로 말기 신부전으로 진행되는 경과를 취하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 박○○, 9세 남아

주 소: 비만클리닉에서 우연히 발견된 단백뇨

과거력: 재태기간 40주, 출생 체중 2,900 g, 제왕절개로 출생했고, 출생 후 특이소견은 없었다. 6세에 지능검사에서 지능지수 56으로 중등도의 지능저하를 보였고, 주의력결핍 과다행동장애 진단을 받고 methylphenidate를 복용하면서 특수교육을 받는 중이었다. 당시 읽기와 표현력에서 약간의 장애를 보였다.

가족력: 신장 질환 등 특이 사항 없었다.

현병력: 평소 건강하게 지내던 남아로, 7세에 체중 42 kg (>97 백분위수)이었으며 내원 전 6개월 동안 체중이 6 kg 증가하여 비만클리닉을 방문하였고, 소변검사서서 단백뇨 소견이 보여 전원되었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 130/80 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 23회/분, 체온 36.5°C였다. 신체계측에서 신장 132 cm (25-50백분위수), 체중 61 kg (>97백분위수)으로 체질량지수(body mass index, BMI)는 35 kg/m²였다. 흉부 진찰상 특이소견이 없었으며, 양하지 함요부종 소견은 없었다.

검사 소견: 일반 혈액검사상 혈색소 12.5 g/dL, 적혈구 용적치 36.4%, 백혈구 4140/mm³, 혈소판 285,000/mm³ 였으며 일반 화학검사상 혈중 요소

질소 22.1 mg/dL, 혈청 총 단백 6.3 g/dL, 알부민 3.8 g/dL로 정상이었으며, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 총 콜레스테롤은 250 mg/dL로 증가되어 있었다. 혈청 전해질은 정상이었으며, 요검사서서 요단백 2+, 적혈구 2-4개/HPF, 24시간 소변 단백량은 2,350 mg/day 였다. 크레아티닌 청소율은 45.8 ml/min/1.73m²이었다.

복부초음파 소견: 내원 당시 양측 신장은 우측 9.4 cm, 좌측 8.1 cm으로 정상소견이었다.

병리조직학적 소견: 내원 2개월 후(9세) 시행한 신장조직 검사에서 광학현미경상 14개의 사구체 중 8개에서 분절성 경화를 보였으며, 나머지 사구체는 크기가 커져 있었다(Fig. 1). 기저막은 비후되어있지 않았고 전자현미경 검사에서 중등도의 발 돌기 소실이 관찰되었다. 면역형광 검사에서 면역복합체 및 보체의 침착은 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 임상증상, 소변검사, 그리고 신장조직 검사 결과를 바탕으로 사구체경화증을 동반한 비만연관 사구체병증으로 진단하였다. 체중감량 교육을 시행하였고, angiotensin-converting enzyme (ACE) 억제제와 angiotensin-receptor blocking agent (ARB)를 투여하였으며, 체중증가를 고려하여 면역억제제는 투여하지 않았다. 초기 1년동안

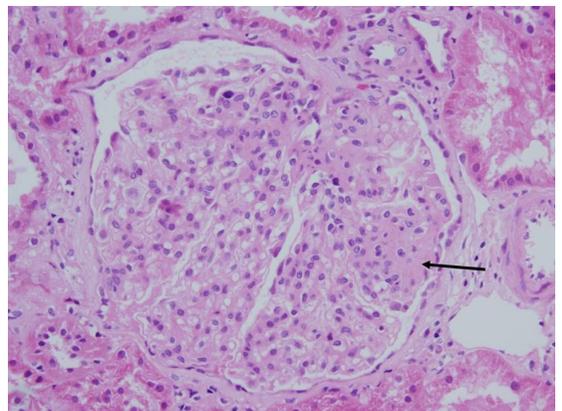


Fig. 1. Renal biopsy (LM): Glomerulomegaly and segmental sclerosis (arrow) (H&E, ×200) is shown.

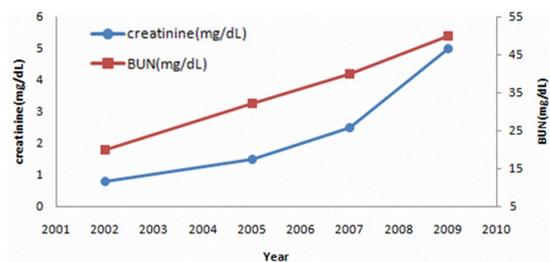


Fig. 2. The BUN and creatinine values increased continuously with time.

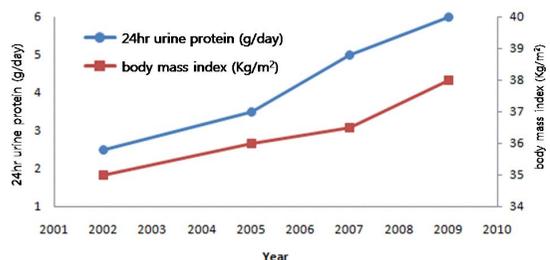


Fig. 3. The 24-hour urine protein and BMI increased continuously with time.

BMI가 감소하였고 크레아티닌도 감소를 보였으며, 단백뇨의 증가도 없었다. 이후 체중감량에 실패하여 BMI가 다시 증가하였고, 혈중 요소질소와 크레아티닌 수치도 지속적인 상승을 보였다(Fig. 2). 추적 검사에서 소변 단백질도 지속적으로 증가하였다(Fig. 3). ORG 진단 2년 후(11세) 엄지발가락 통증으로 응급실 내원하였으며, 혈액검사서 요산이 14.2 mg/dL로 고요산혈증 소견이 보여 allopurinol 투여하였고 호전되었다. 신장초음파 추적관찰 중 진단 2년 후(11세)부터 신장의 크기가 감소되기 시작하여 3년 동안 오른쪽과 왼쪽 신장 크기가 각각 3 cm씩 감소되었다. 혈중 요소질소와 크레아티닌 수치는 52 mg/dL, 5.0 mg/dL 까지 지속적으로 증가하였고, 크레아티닌 청소율은 12.8 ml/min/1.73m²로 감소하여 만성 신부전으로 진행하였다.

고 찰

비만과 관련된 신질환은 1974년 Weisinger 등

[4]이 비만한 환아에서 다량의 단백뇨를 동반한 FSGS 증례를 처음 보고한 이후 이러한 신장 질환의 형태학적인 특징에 대한 많은 증례 보고가 있어 왔다. Kambham 등[8]은 단백뇨를 보인 환자 6,818명의 신장조직 검사를 분석하였으며, 그 중 BMI가 30 kg/m² 이상인 71명의 신장조직 검사를 통해 obesity-associated FSGS with glomerulomegaly, obesity-associated glomerulomegaly alone 을 보이는 경우를 obesity-related glomerulopathy (ORG)로 정의하였고, 특발성 FSGS와는 임상적, 조직학적으로 다른 새로운 질환으로 제시하였다.

ORG는 특발성 FSGS에 비해 신증후군과 부종의 발현 비율이 낮고 혈중 콜레스테롤 수치가 낮으며, 신 손상의 진행 속도가 느리다고 알려져 있다[4, 9]. Kambham 등[8]의 연구에 의하면 ORG가 특발성 FSGS에 비해 나이가 많고(42.9세/32.6세), 정상 혈청 알부민(3.9/2.9 g/dL)을 보이는 것이 특징이라고 보고하였다. 본 증례에서도 내원 당시 시행한 혈청 알부민 수치는 3.8 g/dL로 정상 소견을 보였으며, 부종은 동반되지 않은 신증후군 범위의 단백뇨 소견을 보였다.

ORG의 병태생리는 다인성(multifactorial)으로 설명되며 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만, 신장의 혈액학적 변화(hemodynamic change)가 비후성 사구체 손상(hypertrophic-related glomerular injury)에 영향을 준다고 보고되고 있다[10, 11]. 다른 기전으로는 신 수질에 지질이 침착되어 신장 내부의 압력이 증가하고 세뇨관의 관류가 감소하여 이로 인해 나트륨 재흡수가 증가하게 되고, 이것이 고혈압을 유발함으로써 신장에 영향을 준다는 고지혈증(hyperlipidemia) 기전이 알려져 있다[12]. 또한, 비만으로 인한 대사증후군에서 혈중 요산이 증가하여 신장에 침착 됨으로써 신 혈관을 수축시키고 사구체 비대를 유발하여 신 조직을 손상시키는 기전과 [13], 인슐린 저항성으로 인해 교감신경계와 renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)이 활성화되어 신 손상에 영향을 준다는 기전이 제시되고

있다[14].

ORG의 조직학적 특징 중 가장 중요하고 자주 관찰되는 소견은 FSGS와 사구체 비대(glomerulomagnaly), 그리고, 발 돌기 소실(foot process effacement)이며[3-5], 당뇨병성 신병증의 조직소견이 미만성 간질경화와 세노간질 섬유화를 보이는 것과 구분이 된다[15]. 본 증례의 경우 조직 검사상 14개의 사구체 중 8개에서 분절성 경화와 사구체 비대가 관찰되고 중등도의 발 돌기 소실을 보였으며, 혈중 요산이 증가하였으나 신장에 침착소견은 없었다.

ORG는 단백뇨가 서서히 진행하여 신부전으로 진행되는 경과를 보이며, 성인의 경우 4-33%에서 말기 신부전으로 진행된다는 보고가 있다[6, 9]. Praga 등[9]은 15명의 obesity-associated FSGS의 신장 생존율을 연구한 결과 5년에 77%, 10년에 51%로 예후는 불량한 것으로 보고하였다.

ORG의 치료에서 가장 중요한 것은 기저 질환인 비만을 교정하는 것이다[16]. 보고에 의하면 체중 감소만으로도 단백뇨의 감소를 보이며[6, 16], 체중 증가에 의해 단백뇨가 다시 증가하였다[16]. Adelman 등[7]은 소아에서 ORG를 보고하였으며, 7례 중 1례는 체중 감소로 단백뇨가 호전 되었다고 보고하였다. Susan [6]은 ORG 환자에서 laparoscopic gastric bypass surgery를 통한 체중 감량으로 성공적인 단백뇨의 감소를 보인 경우를 보고하면서 체중감량의 중요성을 강조하기도 하였다. 본 증례의 경우도 초기 BMI 감소로 단백뇨 및 혈중 크레아티닌 상승이 없었다가 이후 체중조절 실패로 인한 지속적인 BMI 증가로 다량의 단백뇨를 보이면서 혈중 크레아티닌도 빠른 속도로 상승함을 볼 수 있었다. 이것은 ORG 환자에서 체중과 신질환 진행과의 연관성을 보여주는 것으로, 체중 감량이 치료의 중요한 부분임을 보여준다고 하겠다. 다른 치료로 ACE 억제제는 비만 환자에서 단백뇨 감소에 효과가 있으나[16, 17], 체중 감소 없이 사용한 경우 6개월 내에서는 단백뇨가 감소하나 12개월에는 다시 증가하였다는 보고도 있다[17]. 본 증례에서도 ACE 억제제

와 ARB 치료를 하였으며 일시적으로 호전을 보였으나, 체중 증가와 함께 단백뇨가 지속되면서 만성 신부전으로 진행되는 경과를 보였다. 이는 체중 감량이 동반되지 않으면 약물치료에도 불구하고 만성 신부전으로 진행할 수 있음을 보여주는 것이라 생각된다. 최근 연구에서 내피세포의 nitric oxide를 활성화 시키는 chloroquine이 효과적이라는 보고도 있으며[18], 중추적으로 작용하여 신경전달 물질의 재흡수를 억제하는 비만 치료제와 lipolysis 효과를 이용한 growth hormone 치료[19] 등이 이용되고 있다. 또한 집단 형태의 치료를 진행시키며, 일지를 쓰게 하고 긍정적 강화를 이용하는 프로그램등은 환자의 순응도를 높이는 데 도움이 될 수 있다고 생각된다. 현재까지 알려진 예후의 가장 중요한 예측 인자는 초기의 크레아티닌 수치로[16], 일부에서 단백뇨 정도와의 관련성을 보고하였으며[9, 10] 관위축(tubular atrophy)과 사이질 섬유증같은 조직소견은 예후가 나쁘다고 보고하였다[9, 16]. 본 증례의 경우 초기 크레아티닌 수치는 0.8 mg/dL로 약간 상승되어 있었으며 추적관찰 기간동안 BMI가 증가하고, 단백뇨가 지속되어 7년 후 크레아티닌 5.0 mg/dL까지 상승하는 소견을 보였다. 초기 크레아티닌 수치가 증가되었던 점과 지속적인 체중증가 및 단백뇨 상승이 짧은 시간내에 빠르게 만성 신부전으로 진행하게 하였고, 이것이 나쁜 예후와 관련이 있다고 생각되어지나 앞으로 예후와 관련된 요인에 관한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

ORG는 체중감소에 의해 단백뇨의 감소를 보일 수 있는 가역적인 질환이다[20]. 그러나 적절한 약물치료에도 체중 조절이 되지 않는다면 진행성 경과를 취하여 만성 신부전으로 진행할 수 있다. 본 증례는 ORG로 진단받은 후 체중조절에 실패하고 꾸준한 BMI 증가로 인해 짧은 기간에 만성 신부전으로 진행한 예로, ORG가 이러한 경과를 취하는 증례는 소아에서는 보고된 바가 거의 없으며, 최근 비만인구의 증가가 사회적 문제로 대두되고 있는 시점에서 본 증례를 통해 비만과 관련된 신질환이 만성 신부전으로

까지 진행 할 수 있음을 보여준다는 점에서 중요한 의미가 있다고 생각된다. 또한 심각한 신 합병증을 줄이기 위해 비만 환아에서 FSGS의 초기 증상인 단백뇨를 주의깊게 관찰해야 하며, 이에 대한 좀 더 적극적인 치료가 필요하겠으며, ORG의 환아에 대한 관리 및 치료에 대한 전향적인 연구가 필요하겠다.

요 약

Obesity-related glomerulopathy (ORG)는 단백뇨를 보이는 비만아에서 신장 조직학적 소견상 사구체 비대, 국소 분절성 사구체 경화 소견이 관찰되고 기저막 비후, 국소 간질조직 증식, 중등도의 발 돌기 소실 등을 보이는 질환으로 정의된다. 특발성 국소분절 사구체경화증과 비교하여 신증후군이 적으며 콜레스테롤 상승이 적고, 병의 진행이 느리다는 점에서 차이가 있다고 알려져 있으며, 체중감소를 통해 신장 기능이 회복될 수 있다고 알려져 있다. 본 증례의 9세된 비만아는 임상증상과 신장 조직검사에서 ORG로 진단되어 치료하였으나, 지속적인 체중 증가와 단백뇨로 말기 신부전으로 진행하여 소아 ORG 환아에서는 드문 경과를 취하여 이를 보고하는 바이다.

References

- 1) Lobstein T, Baur L, Uaut R. Obesity in children and young people : a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5(Suppl 1):4-104.
- 2) Park YS, Lee DH, Choi JM, Kang YJ, Kim CH. Trend of obesity in school age children in Seoul over the Past 23 Years. *Korean J Pediatr* 2004;47:247-57.
- 3) Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 1985;27:442-9.
- 4) Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974;81:440-7.
- 5) Cohen AH. Massive obesity and the kidney: a morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975;81:117-30.
- 6) Susan M, Valentina K, Lijun M, William O, Richards, Agnes B, et al. Obesity-related focal and segmental glomerulosclerosis: normalization of proteinuria in an adolescent after bariatric surgery. *Pediatric Nephrol* 2009;24:851-5.
- 7) Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001;138:481-5.
- 8) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
- 9) Praga M, Hernandez E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martinez. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1790-8.
- 10) Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1211-7.
- 11) Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33.
- 12) Praga M. Obesity: a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1157-9.
- 13) Pietro C, Waichi S, Sirirat R, Marcelo H, Michael G, Yuri S, et al. Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:165-8.
- 14) Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45:356-62.
- 15) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working pro-

- posal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
- 16) Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity : the need for greater attention. *J Ren Nutr* 2006;16:216-23.
- 17) Praga M, Hernandez E, Andres A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995;70:35-41.
- 18) Ghigo D, Aldieri E, Todde R, Costamagna C, Garbarino G, Pescarmona G, et al. Chloroquine stimulates nitric oxide synthesis in murine, porcine, and human endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;102:595-605.
- 19) Nam SY, Son JY, Kim KW, Park UI, Kim JU, Park WH, et al. Effect of GH Treatment with Diet Restriction on GHBP Level in Obese Subjects. *The Korean Journal of Obesity* 2000;9:2
- 20) Tran HA. Reversible obesity-related glomerulopathy following weight reduction. *Med J Aust* 2006;184:367.