

다클론성 감마글로불린병증을 동반한 C-ANCA 양성 급속진행성 사구체신염 1예

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 병리학교실,* 진단검사의학교실**

백은경 · 노선희 · 박진경 · 조정연 · 권성신 · 심은진 · 권경주 · 노영욱
이경중 · 윤정운 · 김인선 · 김소이 · 류동열 · 성순희* · 홍기숙**

= Abstract =

A Case of C-ANCA Positive Rapidly Progressive Glomerulonephritis Associated with Polyclonal Gammopathy

Eun Kyung Baek · Sun Hee Roh · Jin Kyeong Park · Jung Youn Jo · Sung Shin Kwon
Eun Jin Shim · Kyung Joo Kwon · Young Wook Noh · Kyung Jong Lee · Jung Yoon Yoon
In Seon Kim · So I Kim · Dong Ryeol Ryu · Soon Hee Sung* · Ki Sook Hong**

Department of Internal Medicine, Pathology, Laboratory Medicine,** School of Medicine,
Ewha Womans University*

Rapidly progressive glomerulonephritis(RPGN) is one of the most calamitous renal disease which is clinically characterized by sudden and relentless deterioration in renal function within weeks to months and associated with the pathologic finding of extensive extracapillary proliferation. Pauci-immune RPGN is mostly associated with anti neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic vasculitis, but renal-limited RPGN may be found in part. We experienced a case of ANCA positive RPGN associated with polyclonal gammopathy without systemic symptoms. A 64-year-old woman was admitted with gross hematuria and azotemia. Laboratory findings revealed polyclonal gammopathy and severe anemia without definite cause, and she was diagnosed as C-ANCA positive crescentic glomerulonephritis without systemic vasculitis. She was treated with steroid pulse therapy and her renal function and anemia were progressively improved. We report herein a rare case of C-ANCA positive crescentic glomerulonephritis associated with polyclonal gammopathy and severe anemia with the review of literature.

KEY WORDS : Rapidly progressive glomerulonephritis · Polyclonal gammopathy.

서 론

급속진행성 사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)은 신조직검사를 시행한 국내 환자

중 1.4~2.1%를 차지하는 비교적 드문 질환이지만^{1,2)}, 수주에서 수개월에 걸쳐 급속하게 신기능이 악화되며, 병리학적으로는 사구체의 약 50% 이상에서 반월(crescent) 형성이 관찰되므로 반월체 사구체신염(crescentic glomerulonephritis)이라고 부르기도 한다. 반월체

사구체신염은 다양한 감염 질환, 약물, 전신 질환뿐만 아니라 거의 대부분의 일차성 사구체 질환과 관련성이 알려져 있으며, 면역학적 발병 기전에 따라 항 사구체기저막 항체 관련 반월체 사구체신염(anti-GBM antibody associated crescentic glomerulonephritis), 면역복합체 관련 반월체 사구체신염(immune complex associated crescentic glomerulonephritis), 그리고 무면역 반월체 사구체신염(pauci immune crescentic glomerulonephritis)로 분류 된다³⁾.

고감마글로불린병증을 가진 환자에서는 매우 다양한 형태의 신조직 침범소견이 관찰되는데, 단클론성 감마글로불린병증을 보이는 다발성 골수종에서는 골수종 원주신병증(myeloma cast nephropathy), 유전분증(amyloidosis) 또는 경쇄침착 질환(light chain deposition disease) 등을 유발하여, 다발성 골수종 진단 당시 신부전은 약 50% 정도의 환자들에서 동반되는 흔한 임상양상이다¹⁾. 그러나, 다클론성 감마글로불린병증은 모든 염증성, 반응성 과정에 의해서 야기될 수 있으며, 대개 비악성 상태와 관련이 있다. 다클론성 감마글로불린병증의 원인은 주로 감염, 간질환, 결합조직 질환이며 드물게는 악성 질환이나 케양성 대장염, 크론병 같은 소화기 염증질환이 될 수 있으나 신장 질환과의 관련성에 대한 보고는 드문 실정이다⁵⁾⁶⁾.

이에 저자들은 고감마글로불린병증과 심한 빈혈을 동반한 급속진행성 사구체신염 환자에서 특별한 원인을 찾을 수 없는 다클론성 감마글로불린병증이 동반된 반월체 사구체신염이 진단된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 정○연.

주소: 육안적 혈뇨, 체중 감소.

병력: 64세 여자 환자로 4년 전 고혈압과 갑상선 기능항진증 진단 후 치료 중이었으며, 내원 2달 전부터 육안적 혈뇨가 발생하고 2달 동안 체중이 8kg 감소되어 내원하였다.

과거력 및 약물 복용력: 4년 전 오른쪽 고관절 치환술 시행하였으며, 고혈압과 갑상선 기능항진증 진단 후 각각 amlodipine 5mg과 propylthiouracil 50mg으로 조절 중이었다.

가족력 및 사회력: 특이 소견 없음.

진찰 소견: 신장 147.5cm, 체중 65.5kg이었으며, 내원 당시 환자의 의식은 명료하였다. 활력징후는 혈압 130/70mmHg, 맥박 70회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 36.6℃ 이었고, 결막은 창백하였으나 공막의 황달은 없었고, 경부 진찰에서 양쪽 경정맥의 울혈 없었으며, 피부에 반점이나 점출혈 등의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 호흡음은 양쪽에서 깨끗하게 들렸으며, 심음은 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았다. 하지 오목 부종은 없었고 양쪽 엄지발가락의 압통도 없었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 혈색소 7.7g/dL, 적혈구 용적 22.4% 혈소판 216,000/mm³, 백혈구 4,600/mm³(림프구 43.1%, 단핵구 6.8%, 중성구 46.3%, 호산구 2.8%, 호염구 1.0%)이었고, prothrombin time 13.2초(INR 1.09), activated partial thromboplastin time 은 53.4초(25~45)이었다. 말초혈액 도말 검사에서는 소적혈구성 정색소성 빈혈을 보였고, 적혈구의 Rouleaux formation 소견이 관찰되지는 않았다. 대변 잠혈반응은 음성이었으며, 혈청 철 20 µg/dL(80~120), 총 철 결합능(TIBC) 209 µg/dL(290~350), 페리틴 467.5ng/mL(4.63~204.0)이었다.

혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소(BUN) 17mg/dL, 혈청 크레아티닌 2.1mg/dL, 총 단백 9.3g/dL, 알부민 3.4g/dL, 총 콜레스테롤 176mg/dL, 중성지방 198mg/dL, 총 칼슘 9.0mg/dL, 인 4.4mg/dL, AST 18IU/L, ALT 15IU/L, 총 빌리루빈 0.3mg/dL, alkaline phosphatase 175U/L, lactic dehydrogenase 388U/L이었고, 혈청 나트륨 141mEq/L, 칼륨 4.6mEq/L, 염소 107mEq/L, 중탄산염 24mEq/L이었다. 소변검사서 비중 1.010, pH 5.0, 단백(±), 잠혈(++), 백혈구 0-1/HPF, 적혈구 1-4/HPF이었으며, 24시간 소변 검사에서 단백 543mg/day, 크레아티닌은 624mg/day, 크레아티닌 청소율 25.2 mL/min이었다.

외래에서 경과를 관찰하기로 하고 퇴원하였으나 14일 후 혈액요소질소와 혈청 크레아티닌이 증가되어 재입원하였으며, 입원 후 시행한 검사에서 HBs Ag 음성, Anti-HBs Ab 양성, Anti-HCV Ab 음성, CRP 2.56mg/dL 이었다. 면역 혈청 검사에서 Anti nuclear antibody(ANA) 음성, anti-double stranded DNA 음성, anti-GBM Ab 음성이었고, anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 양성이었다. 혈중 글로불린 검사 상 IgG 2.075

mg/dL(870~1,700), IgM 1,237mg/dL(35~220), IgA 190mg/dL(110~410), β_2 microglobulin 0.52 mg/dL (0~0.14)이었고, C3 77mg/dL(65~135), C4 18mg/dL (13~35)이었다. 혈청 단백 전기영동검사서 다클론성 감마글로불린병증의 소견을 보였다(Fig. 1).

심전도 검사는 정상 동율동이었으며 흉부 X-선 소견 정상이었고, 신초음파에서는 양쪽 신장의 크기는 정상이었으나 예코가 증가되어 만성 신장질환이 의심되었다.

조직검사 소견 : 급속진행성 사구체신염이 의심되어 재입원 후 신생검을 시행하였다. 광학현미경에서는 총 15개의 사구체가 관찰되었는데, 이 중 9개의 사구체에서 염증

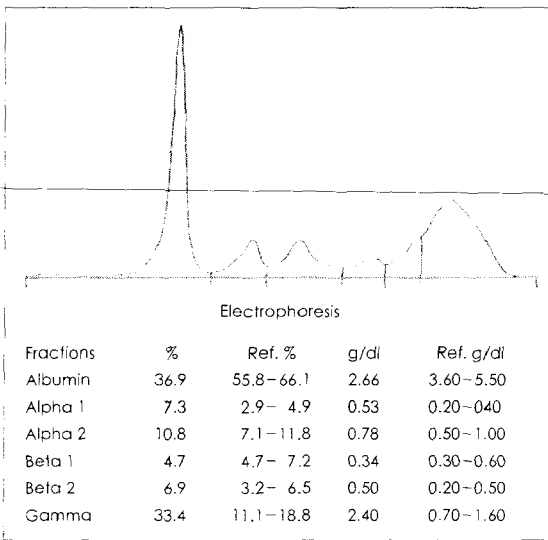


Fig. 1. Serum protein electrophoresis shows decreased albumin and increased gamma fraction without abnormal peak, which are compatible with polyclonal gammopathy.

세포의 침윤을 동반한 세포성 반월체가 관찰되었고, 심한 반월체 형성에 의해 사구체는 한쪽으로 압박되어 있었다 (Fig. 2). 면역형광 염색에서 사구체의 IgG, IgA, IgM, light chain, C3 및 C4의 면역침착은 관찰되지 않았다.

빈혈의 원인 조사를 위해 시행한 골수생검에서는 정세 포성 골수 조직을 보였으며 특이 소견이 관찰되지 않았다.

치료 및 경과 : 전신 쇠약감과 체중 감소 소견 있고 빈혈과 신부전이 점진적으로 진행되며, 혈청 글로불린과 알부민 비가 역전되어 있어, 단클론성 감마글로불린병증을 유발하는 다발성 골수종 의심 하에 혈청 및 소변 단백 전기영동검사를 시행하였으나 M-peak 없이 다클론성 감마글로불린병증에 합당한 소견을 보였으며, 빈혈 원인에 대한 원인 조사에서 실험과 용혈(hemolysis) 소견은 없었고 만성질환과 관련된 빈혈로 판단되었다. 입원 2일째와 3일째 농축 적혈구 수혈 후 전신 쇠약감 호전되고, 혈액요소질소 29mg/dL, 혈청 크레아티닌 2.8mg/dL로 감소되기 시작하여 외래에서 경과관찰하기로 하고 입원 4일째 퇴원하였다.

퇴원 후 14일째 외래에서 시행한 혈액요소질소 48.8mg/dL, 혈청 크레아티닌 4.8mg/dL로 증가되고, 혈색소가 8.6g/dL로 감소하여 다시 입원하였다. 입원 2일째 혈액요소질소 62.5mg/dL, 혈청 크레아티닌 5.3mg/dL로 증가되고 혈색소 6.9g/dL로 감소하여, 신장 및 골수 생검을 시행하였는데, 골수 조직검사에서는 특이 소견 없었으나 신조직 검사에서는 반월체 사구체신염 소견 보였고, 이후 확인된 혈청학적 검사에서 C-ANCA 양성 소견 보였다. 입원 4일째 고용량의 methylprednisolone (500mg×3일) 투여를 시작하였고, 이 후 prednisolone

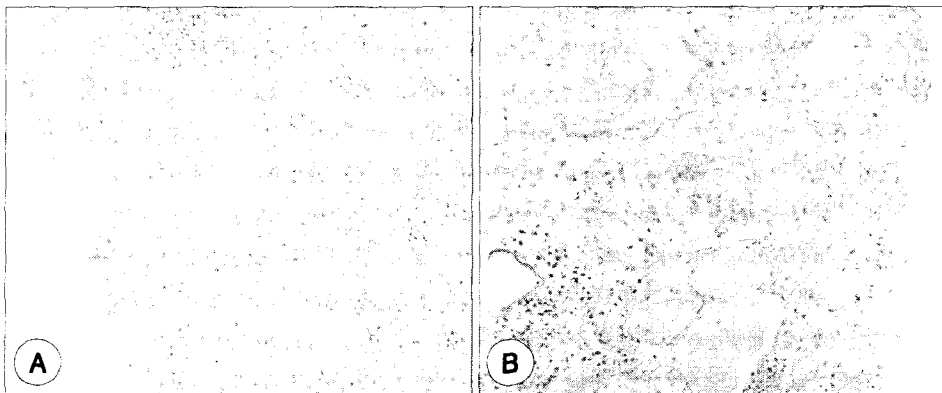


Fig. 2. Renal biopsy findings show exocapillary proliferation with crescent formation in 9 out of 17 glomeruli, and diffuse infiltration of lymphoplasmic cells in tubulointerstitium (A : H&E × 200. B : PAS × 200).

60mg/day (1mg/kg)를 경구로 투여하였다. 입원 14일째 혈액요소질소 86mg/dL, 혈청 크레아티닌 2.6mg/dL로 감소되어 퇴원하였다.

퇴원 80일째 외래에서 시행한 혈액소 8.2g/dL, 혈액요소질소 20mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.9mg/dL이었고, C-ANCA는 정량 검사를 시행한 결과 PR3가 7.49(음성 7.0 미만)로 약간 증가되어 있어서, prednisolone 점차 감량하며 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

급속진행성 사구체신염은 병리학적으로는 50% 이상의 사구체에서 광범위한 반월체가 관찰되며, 임상적으로는 3개월 이내에 사구체 여과율이 50% 이상 급속히 저하되기 때문에 치료하지 않을 경우 수개월 내에 만성 신부전으로 진행할 수 있어 진단과 치료에 응급을 요한다⁷⁾. 따라서, 급속진행성 사구체신염이 의심되는 경우 신속하게 신생검을 실시하는 동시에 면역 복합체, 항사구체 기저막항체 또는 항 중성구 세포질 항체(anti neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)와 연관성에 대해 조사하여 치료 방법을 결정하게 된다³⁾.

ANCA는 단핵구의 라이소좀(lysosome)과 호중구 세포질 내 여러 원발성 과립체의 구성물들에 대해 각기 다른 특이성을 갖는 자가항체인데 간접면역 형광법과 혈청효소항체 면역분석법으로 분석되며, 호중구 과립 내 proteinase3(PR3)에 특이하게 반응하여 세포질에 고른 염색성을 보이는 cytoplasmic ANCA(C-ANCA)와 myeloperoxidase(MPO)에 특이도를 보여 핵 주변에 주로 염색되는 perineuclear ANCA(P-ANCA)로 분류된다. Wegener 육아종증, 결절성 다발성 동맥염, 그리고 면역침착이 관찰되지 않는 특발성 반월체 사구체신염 환자에서 ANCA는 각 질환의 진단에 중요한 단서가 되며, 다소 논란의 여지가 있으나 각 질환의 활성도를 반영하는 지표로도 유용한 것으로 보고 되고 있다⁸⁻¹¹⁾. 본 예의 경우 C-ANCA 양성을 보였으며, 사구체에 면역복합체 및 항사구체 기저막항체와 같은 면역침착을 보이지 않는 무 면역 반월체 사구체신염이 진단되었으나, 임상 경과 중 폐병변이나 혈관염 소견은 관찰되지 않아 신장에 국한된 혈관염으로 인한 반월체 사구체신염으로 생각되었다.

현재까지 ANCA가 실제로 혈관염 발생에 중요한 병리학적 역할을 하는지에 대해서 명확하게 밝혀져 있지는 않

다. 생체와 실험에서는 감염시 증가되는 전구염증성 싸이토카인과 케모카인이 내피세포의 부착물질(adhesion molecule) 발현을 증가시키면서 중성구를 활성화하고 이로 인해 ANCA에 대한 항원이 중성구 표면으로 이동한 후 ANCA와 결합하면 중성구의 혈관벽 부착이 증가되면서 활성 산소종 발생이 증가되어 혈관염이 유발되는 것으로 알려져 있다. 생체내 실험 결과는 다소 상이한데, MPO-ANCA는 중성구와 미세혈관계의 상호작용 증가를 통해 직접적으로 발병에 기여하지만, 혈관염 발병에 대한 PR3-ANCA의 역할에 대해서는 명확하지 않다¹²⁾. 본 예에서는 확인되지 않은 감염으로 인해 다클론성 감마글로불린병증이 발생하고, 여기에서 생성된 ANCA가 신장에 국한된 혈관염을 유발하여 급속진행성 사구체신염이 발생하였을 것으로 추정된다.

ANCA 관련 사구체신염은 스테로이드 충격요법 혹은 면역억제 치료 및 혈장교환법의 병행으로 75%의 환자에서 치료에 대한 반응을 보이지만, 치료하지 않을 경우 80% 이상에서 사망하거나 말기 신부전으로 진행하며, 반응을 보인 후에도 재발이 흔하기 때문에 저용량의 면역치료를 12~24개월 동안 지속 한다¹³⁾. 신증후군 범위의 단백뇨, 고혈압, 혈청 크레아티닌 상승 및 신생검상 반월체의 정도는 신기능의 악화 및 불량한 예후를 예측할 수 있는 인자로 알려져 있으며, 특히 반월체 형성이 80% 이상의 사구체에 존재하거나 사구체 전체를 둘러싸고 있는 경우, 사구체 경화, 세뇨관 괴사 및 간질의 섬유화는 비가역적 손상을 의미하는 소견이다. 또한, 면역형광 염색에서 사구체에 IgG가 선상으로 침착되거나, 항 사구체 기저막 항체가 동반된 경우, 발병 당시의 핏뇨 또는 혈청 크레아티닌 6mg/dL 이상이거나, 질병이 오래 경과된 경우, 그리고 60세 이상인 경우는 예후가 불량하며, 이 중 예후 평가에 가장 중요한 것은 치료 시작시 혈청 크레아티닌 수치이다⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾.

이와 같이 급속진행성 사구체신염은 신속한 치료의 필요성이 강조되고 있으나, 본 증례에서처럼 전신 쇠약감과 같은 비특이적 증상 이외에 감염이나 혈관염 등의 전신 증상 없이 중증 빈혈, 고감마글로불린병증 및 신부전을 보이는 경우 단클론성 감마글로불린병증과 동반된 급성 신부전을 의심하게 되어 진단이 늦어질 수 있어 주의가 필요하다. 본 증례는 특별한 원인 없이 다클론성 감마글로불린병증과 중증 빈혈에 C-ANCA 관련 급속진행성 사구체신염이 동반된 드문 증례로 사료되어 문헌

고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 육안적 혈뇨, 체중 감소를 주소로 입원하여 특별한 원인을 찾을 수 없는 심한 빈혈과 고감마글로불린병증을 보이고 신조직 검사에서 C-ANCA 양성 급속 진행성 사구체신염으로 진단된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어 : 급속진행성 사구체신염 · 다클론성 감마글로불린병증.

References

- 1) 권진경 · 이상수 · 서상혁 · 박성배 · 김현철 · 박관규 : 급속진행성 사구체신염의 임상적 고찰. 대한신장학회지 1999 ; 18 : 400-408
- 2) 김 구 · 남현경 · 고병성 · 허정훈 · 주희린 · 손승현 등 : 급속진행성 사구체신염의 임상상. 대한내과학회지 2004 ; 67 : 176-184
- 3) Couser WG : Rapidly progressive glomerulonephritis : classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 1988 ; 11 : 449-464
- 4) Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E : Renal failure in multiple myeloma : reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol 2000 ; 65 : 175-181
- 5) O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B : Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. Am Fam Physician 2005 ; 71 : 105-112
- 6) 김경선 : 단일 감마글로불린병증 환자의 소변단백 분석. 대한신장학회지 1989 ; 8 : 415-424
- 7) Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD : An overlapping etiology of rapidly progressive glomerulo-

- nephritis. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 388-393
- 8) Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies : current diagnostic and pathophysiological potential. Kidney Int 1994 ; 46 : 1-15
- 9) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ : Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 23-32
- 10) Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al : Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels : a prospective study. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 2025-2033
- 11) Stegeman CA : Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 17 : 2077-2080
- 12) Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA : Mechanisms of Disease : pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. Nat Clin Pract Rheumatol 2006 ; 2 : 661-670
- 13) Ou ZL, Nakayama K, Natori Y, Doi N, Saito T, Natori Y : Effective methylprednisolone dose in experimental crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2001 ; 37 : 411-417
- 14) Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, Lindic J, Vizjak A : Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 Suppl 5 : v5-v7
- 15) Heilman RL, Offord KP, Holley KE, Velosa JA : Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 1987 ; 9 : 98-10