

## 막증식성 사구체신염으로 발현된 현미경적 다발혈관염 1예

왈레스기념 침례병원 내과

정민정 · 김태욱 · 임준영 · 정재식 · 박미란 · 김태우 · 이충원

= Abstract =

### Microscopic Polyangiitis Presenting as Membranoproliferative Glomerulonephritis

Min Jeong Jeong, Tae Wook Kim, Jun Young Im, Jae Sick Jeong,  
Mi Ran Park, Tae Woo Kim, Choong Won Lee

*Department of Internal Medicine, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea*

Microscopic polyangiitis (MPA) is characterized by pauci-immune necrotizing small vessel vasculitis without clinical or pathological evidence of necrotizing granulomatous inflammation. The kidney is the most often affected organ in the majority of patients with MPA, and renal manifestations are usually the first symptoms. Glomerular capillaries are affected most often, resulting in necrotizing glomerulonephritis, usually in a crescent formation, with no or few immune deposits able to be demonstrated at the sites of vasculitis and glomerulonephritis. We report a case of microscopic polyangiitis in both legs with pitting edema in a 50-year-old female. Laboratory findings showed hematuria, proteinuria, and a positive peripheral antineutrophil cytoplasmic antibody. A renal biopsy revealed pauci-immune splitting and necrotizing capillary loop walls necrotizing vasculitis and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). With a diagnosis of MPA, she has been managed with high dose steroid and cyclophosphamide. To our knowledge, this is the first reported case of MPA with MPGN.

**Key Words:** Microscopic polyangiitis, Membranoproliferative glomerulonephritis

<접수일 : 2010년 5월 3일, 수정일 (1차 : 2010년 6월 10일, 2차 : 2010년 6월 21일) 심사통과일 : 2010년 6월 21일 >

※통신저자 : 이 충 원

부산시 금정구 남산동 374-75

왈레스기념 침례병원 내과

Tel : 051) 580-1257, Fax : 051) 583-7114, E-mail : choong@wmbh.co.kr

## 서 론

현미경적 다발혈관염(microscopic polyangiitis)은 주로 모세혈관, 세동맥 및 세정맥 등 작은 혈관을 침범하는 전신적 괴사성 혈관염으로 과거에는 결절다발동맥염(polyarteritis nodosa)과 구분되지 않은 경우가 많았으며 급성 진행성 사구체신염과 폐 침범이 많이 발생하는 특징을 가진다. 또한, 항 호중구 세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)가 흔히 양성인 점 등의 차이로 인해 현재는 한 아형으로 구분되고 있다. 신장과 폐 침범 이외에 피부, 근육 또는 관절, 눈, 소화기, 신경계 등을 침범하며 신장을 침범하는 경우 치료하지 않으면 신기능이 급속도로 악화되어 신부전에 이를 수 있다. 특히 국내에는 현미경적 다발혈관염의 신장침범에서 막증식성 사구체신염이 조직학적으로 증명된 보고가 아직 없다. 저자들은 양하지 부종으로 내원하여 신 조직검사에서 막증식성 사구체신염의 소견을 보인 현미경적 다발혈관염을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 50세 여자

**주 소:** 한 달간의 양하지 부종

**현병력:** 약 2년전 폐렴으로 입원한 병력 있으며, 이후 철분제, 여성호르몬 치료받고 있는 환자로, 1달 전부터 식욕부진을 동반한 전신 쇠약감과 상기 증상이 발생하여 외래를 통해 입원하였다.

**과거력:** 2년 전 자궁근종으로 자궁 적출술을 시행 받았다.

**가족력:** 특이사항 없었다.

**사회력:** 특이사항 없었다.

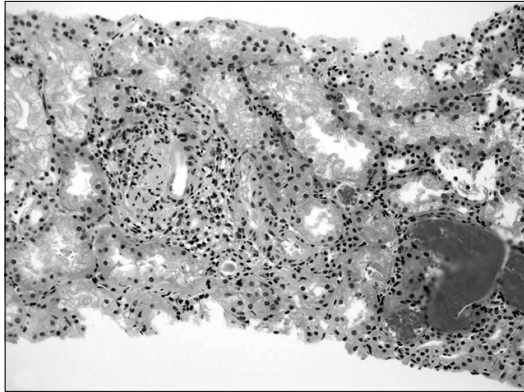
**이학적 소견:** 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 84회/분, 체온 36.4°C, 호흡수 20회/분이었다. 급성 병색 양상을 보이나 의식은 명료하였고, 두경부 및 흉부 및 복부에서 특이소견은 관찰되지 않았으며 양측 하지에 함몰성 압통, 누골척추각에 압통은 없었다. 부종이 관찰되었다.

**방사선 소견:** 흉부 단순 촬영에서 양측 갈비가로

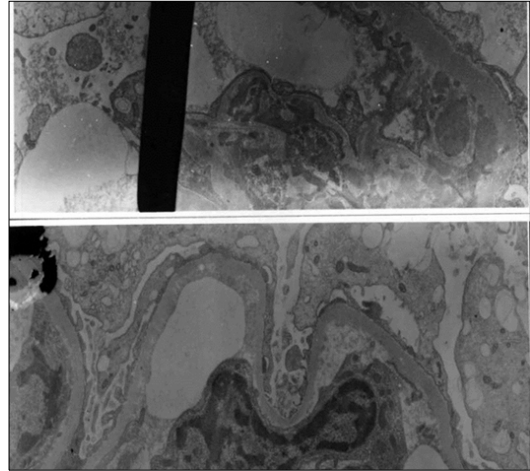
막각이 둔화된 소견을 보였다.

**검사실 소견:** 입원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구수 3,400/mm<sup>3</sup>, 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 105,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 전해질 검사와 혈액 응고 검사는 정상이었으며, 혈청 생화학 검사상 AST 46 IU/L, ALT 20 IU/L, BUN 10.2 mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL, 총 단백질 6.0 g/dL, 알부민 2.4 g/dL, 총 콜레스테롤 123 mg/dL, 중성지방 176 mg/dL, HBsAg 음성, anti-HCV 음성, 면역글로불린G 2,589 mg/dL, 면역글로불린A 427 mg/dL, C3 14 mg/dL, C4 3 mg/dL, 혈청 항핵항체(anti-nuclear antibody, 이하 ANA) 음성, 항사구체기저막 항체(anti-glomerular basement membrane antibody, 이하 anti-GBM Ab) <10 EU/mL, perinuclear ANCA (p-ANCA)가 양성을 보여 시행한 정량검사에서 골수세포형과산화효소 항체(myeloperoxidase, MPO antibody)가 81 u/mL (정상: <5 AAU), cytoplasmic ANCA (c-ANCA) 음성, 일반 소변 검사상 요단백 음성, 요단백 4+, 혈뇨 3+, 현미경 검사 상 적혈구 20~30개/HPF, 백혈구 0~1개/HPF 소견을 보였으며, 24시간 소변의 총 단백량은 1,328 mg, 크레아티닌 제거율은 66 mL/min이었다.

**병리조직학적 소견:** 신생검 조직은 신피질, 신수질로 및 15개의 사구체가 포함되어 있었으며, 전체적 경화를 보이는 것은 없었다. 엽사이 동맥은 단핵 백혈구가 침윤되어 벽이 편축으로 비후되어 있었으며, 1개의 사구체 내 세동맥은 비후된 벽에 핵파편이 보였다. 사구체 간질은 분엽상 항진(accentuation)을 동반한 엽바탕질과 세포가 증가되어 있었으며, 림프구와 다형핵 백혈구가 침윤되어 있었으나, 혈관벽에 spike나 고리모양의 기저막 변화는 관찰되지 않았다. 특이할 만한 점은 사구체 모세혈관벽이 이따금 분리를 보였으며, 벽은 괴사를 보였다(그림 1). 그중 2개의 사구체에서 괴사된 주변에 염증세포와 상피세포가 증식되어 세포성 반월을 형성하였으며 1개는 모세혈관 문치와 유착을 보였다. 그러나 분절성 경화나 유리질증은 관찰되지 않았다. 사이질에는 특히 사구체 주위로 형질세포와 핵 파편이 섞여 림프구의 경한 침윤을 보였으며 10~20%에서는 사이질 섬유화와 부종을 보였다. 면역 형광 현미경검사에서는 4개의 사구체가 포함되었는데 IgM과 C3가 모세혈관 고리주위에서 약하게 양성이었다. 전자현미경 검사



**Fig. 1.** Glomeruli show lobular accentuation of capillary tufts, an increase in the number of mesangial cells and matrix, and occasional splitting of capillary loop walls. Small arteries show vasculitis (light microscopy, hematoxylin and eosin,  $\times 200$ ).



**Fig. 2.** The glomerular basement membranes are thickened with subendothelial immune complex deposits. No subepithelial immune complex deposits are seen. Immunofluorescence revealed C3 deposition (electron microscopy, immunofluorescence,  $\times 100$ ).

에서는 사구체 기저막의 비후와 내피 밑에 면역복합체의 침착을 보였다(그림 2). 이상의 소견으로 혈청에서 MPO항체 양성소견과 소동맥 주위의 혈관염으로 보아 ANCA 관련 혈관염을 진단할 수 있으며, 세동맥 모세혈관 문치로 인해 소엽들이 두드러져 보이고, 사구체 간질세포와 바탕질의 증가, 모세혈관 고리벽의 분리와 면역 형광 현미경검사에서의 내피하 세포에 C3 침착으로 보아 막증식성 사구체신염 1형으로 진단할 수 있었다.

**경과:** 입원 이후 원인 감별을 위해 검사를 시행하였으며 하지 부종, 양측 갈비가각로막각이 둔화된 소견 등으로 보아 심장 문제 감별을 위해 심장 초음파 시행하였으나 특이소견이 보이지 않았으며, 지속적인 오심을 보여 상부 위장관 내시경 시행하였으나 특이소견 보이지 않았다. 입원 이후 2차례 발열을 보여 시행한 흉부 컴퓨터단층촬영에서 여러 개의 작은 간유리 음영들이 관찰되어 경험적 항생제 사용하였으며, 양측 하지 부종, 사구체신염을 시사하는 소변 검사 소견, p-ANCA 양성 등을 미루어 입원 8일째에 신장 조직검사 시행하였으며 ANCA 관련된 혈관염, 막증식성 사구체신염을 보여 전신성 혈관염 특히 현미경적 다발혈관염으로 진단하고 입원 21일째에 프레드니솔론 1 g을 3일간 정주한 후 경구 프레드니솔론을 유지하였으며, 사이클로포스파마이드 1 g을 정주하였다. 이후 양측 하지 부종, 검사 상 알부민 상

승, 소변검사 상 요단백, 혈뇨 감소 소견을 보였으며 사이클로포스파마이드는 매 4주 간격으로 정주하였으며 현재 경구 프레드니솔론을 감량하여 복용하면서 외래에서 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

혈관염은 다양한 기전에 의해 유발되는 혈관세포 및 그 주변조직에 대한 염증 반응이다. 그중 현미경적 다발혈관염은 결절성 다발동맥염의 한 아형으로 1948년 Davson 등에 의해 처음으로 소개되었다 (1). 1994년 Chapel Hill conference에서 현미경적 다발혈관염은 모세혈관, 세정맥 및 세동맥을 침범하는 작은 혈관염에 속하며 면역복합체나 육아종성 염증을 보이지 않는 괴사성 혈관염으로 정의하였다 (2). 이 질환의 발병 연령은 주로 50대이며 남녀의 발생비는 1~1.8 : 1 정도로 알려졌다 (3-5). 흔히 초기에는 발열, 체중 감소, 피로감, 허약감, 두통 등의 증상을 호소하며 대개는 임상 상, 혈청학적 검사 소견과 함께 생검에서 혈관염의 존재를 확인해야 한다. 대부분에서 신장 침범, 근골격계 이상, 위장관 출혈 증상, 폐 증상을 동반하는 것으로 알려져 있다. 흔한 임상 양상은 신장 침범으로 미세혈뇨, 단백뇨, 부종 등을 보

이고 치료하지 않으면 궤뇨와 부종을 나타내면서 급성 진행성 사구체염의 양상을 보인다 (6,7).

또 흔한 임상 양상으로 폐 침범이 있으며 증상이 없는 흉부 X-선의 부분 침윤에서부터 늑막삼출, 폐출혈까지 다양한 소견들을 나타낸다. 검사 소견은 적혈구 침강속도와 C-반응 단백의 증가 및 백혈구 증가 등 전신적인 염증 소견을 나타내는 비특이적인 소견을 보이고, 소수의 환자에서 호산구 증가를 보이며 B형 간염 항원은 거의 모든 환자에서 음성이다. C3와 C4를 포함한 보체는 대개 정상치이거나 다소 증가되어 있으나, 류마티스 인자는 약 반 수에서, 항핵항체는 20~30%에서 양성을 보인다. 75~90%에서 ANCA가 양성으로 대부분의 경우 myeloperoxidase에 대한 항체인 p-ANCA가 양성이나 c-ANCA 양성인 경우도 드물지만 있을 수 있고 이런 경우 비슷한 임상 양상을 보이는 베게너육아종증과의 구별이 힘들어진다 (8,9). 신 조직검사 소견은 국소성 분절성 괴사성 사구체신염(focal segmental necrotizing glomerulonephritis)을 보이고 사구체 내 세포증식은 심하지 않고 섬유소양 괴사와 세포성 반월 형성이 특징적이다. 간질에는 주로 림프구, 조직구, 형질세포들로 구성된 염증세포들이 침윤되어 보이며 드물게 호산구 침윤이 있는 경우가 있으나 육아종성 반응은 안 보인다. 사구체 외의 혈관에 침범하는 혈관염은 쉽게 관찰되지는 않으며 주로 이환되는 혈관은 소엽간 동맥과 세동맥, 세정맥과 모세혈관들이고 혈관벽의 괴사성 염증을 보이며 전형적인 결절성 다발동맥염에서 나타날 수 있는 동맥류형 확장은 대개 없다. 사구체의 면역 형광검사는 대개 음성이며 비특이적인 IgG와 C3 침착을 약하게 보일 수 있다.

본 환자에서는 1달 전부터 전신 쇠약감, 근육통, 피로감 등의 비특이적 증상을 보였으며 검사소견에서 백혈구 증가, 적혈구침강속도와 C-반응 단백의 상승 소견을 보이고 현미경적 혈뇨, 단백뇨의 상승을 보였다. B형 간염 표면 항원, 류마티스인자, 항핵항체가 모두 음성이었고, C3, C4 보체는 다소 감소한 소견을 보였고, MPO항체 양성소견을 보였다. 피부 증상, 위장관 증상, 신경계 증상은 보이지 않았고, 흉부 X-선 상은 특이소견을 보이지 않았으나 흉부 컴퓨터단층촬영에서는 다양한 간유리 음영을 보였지만 폐출혈, 폐부종의 소견은 보이지 않았다. 입

원 후 신 조직검사상 모세혈관 문치로 인해 소엽이 두드러져 보이고, 사구체 간질세포와 바탕질의 증가, 모세혈관 고리벽의 분리, 면역형광검사에서 C3의 내피하 세포의 침착으로 보아 전신적 혈관염 특히 현미경적 다발혈관염에 합당하다고 진단되어 스테로이드와 cyclophosphamide로 치료를 시작하여 단백뇨, 혈뇨와 하지 부종들이 호전되었다.

본 환자에서 특이할 점은 신 조직검사상 막증식성 사구체신염의 소견이 동반되었다는 것이다. 아직 막증식성 사구체신염이 동반된 현미경적 다발혈관염은 국내외에 보고된 바가 없다. 그러나 ANCA 관련 사구체신염에서 급속 진행성 사구체신염, 막증식성 사구체신염이 적지 않은 빈도로 동반됨을 보고하고 있다 (10,11). 따라서 막증식성 사구체신염이 현미경적 다발혈관염과의 연관성을 배제할 수 없다.

Tse 등은 1981년부터 1995년까지 10예의 혈관염 사구체 신염 환자를 분석하였는데 1예에서 막성 신병증이 발생하였고 혈관염 사구체신염이 병발되었을 경우 급격한 신기능의 저하 등 더 위험한 임상 경과를 보였다 (11). 현미경적 다발혈관염에 동반된 급속 진행성 사구체신염의 경우 약 90%에서 부종, 소변감소증, 미세혈뇨증, 단백뇨 등의 소견이 나타나며 치료하지 않으면 신부전이 급속하게 발생하는 것으로 알려져 있다 (12,13). 막증식성 사구체 신염의 일반적 예후는 50%에서 10년 후에 말기 신부전이 발생하며, 90%에서는 신부전이 발생한다고 알려져 있다. 급속진행성 사구체신염의 예후는 부절절한 치료시에 수주에서 수개월이내 말기 신부전으로 진행한다고 알려져 있으며 막증식성 사구체신염보다는 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다 (14,15). 이 증례와 같이 막증식성 사구체신염이 동반된 경우는 급속진행성 사구체신염이 동반된 경우보다 임상적 예후가 양호 할것으로 사료된다.

본 증례에서는 부종, 혈뇨, 단백뇨는 관찰되었으나 초기 증상 나타나던 시점에서 치료시까지 2달여간 BUN/Cr 상승 또는 궤뇨 등의 증상이 없었으며 13개월간 추적관찰중 임상악화가 없는 것으로 보아 현미경적 다발혈관염에 동반된 막증식성 사구체신염은 예후가 좋은 것으로 생각되어진다. 하지만 이는 현재 빈도와 치료, 예후에 대한 연구가 없는 실정이므로 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되어진다.

## 요 약

저자들은 현미경적 혈뇨와 단백뇨, MPO 항체 양성인 현미경적 다발혈관염 환자에서 신조직 검사상 막증식성 사구체신염을 보이고, 사구체신염의 임상양상을 보인 50세 여자 환자 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med* 1948;17:175-92.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- 3) Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998;7:238-58.
- 4) Valente RM, Conn DL. Polyarteritis-Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Kippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. p. 20.1-11, London, Mosby, 1998.
- 5) Gaskin G, Pusey C. Systemic vasculitis. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DM, Ritz E, Winearls CG, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. p. 877-901, Oxford, Oxford University Press, 1998.
- 6) Seo CG, Lee SH, Kim SH, Kim KC, Kim MS, Han SB, et al. A case of microscopic polyangiitis presenting as diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2002;53:202-8.
- 7) Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985;56:467-83.
- 8) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Garyraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical symptoms, laboratory findings and outcome in 89 patients. *Arthritis Rheum* 1997;40 (Suppl):S169.
- 9) Balow JE, Fauci AS. Vasculitic disease of the kidney. In: Schreier RW, Cottsalk CW, eds. *Disease of the kidney*. 6th ed. p. 1851-67, New York, Little Brown & Company, 1997.
- 10) Gaber LW, Wall BM, Cooke CR. Coexistence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis and membranous glomerulopathy. *Am J Clin Pathol* 1993;99:211-5.
- 11) Tse WY, Howie Adu D, Savage COS, Richards NT, Wheeler DC, Michael J. Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy: a report of 10 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 1017-27.
- 12) Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage: update on diagnosis and management. *Chest* 1996;110:1305-16.
- 13) Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2100-5.
- 14) Hogan SL, Nachman PH, Wikman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:23-32.
- 15) Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int* 1998; 53:796-8.