

류마티스관절염에 동반된 ANCA 관련 불충분-면역성 사구체신염 2예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 류마티스내과학교실

구본산 · 김용길 · 최종기 · 안용철 · 이성근 · 이창근 · 유 빈

= Abstract =

Two Cases of ANCA-associated Pauci-immune Glomerulonephritis with Rheumatoid Arthritis

Bon San Koo, Yong-Gil Kim, Jong Gi Choi, Yong Chul Ahn,
Seung Geun Lee, Chang-Keun Lee, Bin Yoo

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Renal involvement is one of the extra-articular manifestations found in patients with rheumatoid arthritis (RA). Membranous glomerulonephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, secondary amyloidosis, and focal segmental glomerulosclerosis are reported as pathologic diagnoses of renal involvement. However, reports of renal involvement in patients with RA and antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated pauci-immune glomerulonephritis are rare. Recently, we experienced two patients with RA who developed azotemia and were finally diagnosed with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. Because of the rarity of these cases, we report two cases in patients with RA with a literature review.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Antineutrophilic cytoplasmic antibody, Glomerulonephritis

서론

류마티스관절염은 만성 전신성 자가면역 질환으로

주로 관절을 침범하는 질환이다. 하지만 관절 외 침범 역시 류마티스관절염 환자의 50%에서 관찰되고 있으며 신장 침범은 극소수에서 관찰된다 (1). 신장 침범의 유형으로 막 신병증(membranous glomerulo-

<접수일 : 2010년 4월 3일, 수정일 (1차 : 2010년 5월 20일, 2차 : 2010년 5월 26일) 심사통과일 : 2010년 5월 26일 >

※통신저자 : 김 용 길

서울시 송파구 풍납동 388-1

울산대학교 의과대학 서울아산병원 류마티스내과학교실

Tel : 02) 3010-3279, Fax : 02) 3010-6969, E-mail : bestmd2000@amc.seoul.kr

nephritis), 이차성 아밀로이드증(secondary amyloidosis), 메산지움 증식성 사구체신염(mesangial proliferative glomerulonephritis), 국소 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis), 혈관염(vasculitis), 진통제에 의한 신증후군 등이 있다 (2). 또한 전신성 류마티스 혈관염의 한 형태로 피사성 초승달 사구체신염(necrotizing crescentic glomerulonephritis)이 동반되고 이중 perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (P-ANCA)에 양성인 환자들이 소수 보고되어 있다 (3). 저자들은 류마티스관절염 환자에서 신장을 침범한 ANCA 관련 불충분-면역성 사구체신염(ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis)의 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

환 자: 64세 남자

주 소: 양 발의 부종

현병력: 내원 2주 전부터 발생한 양 발의 부종 및 따끔거림, 전신쇠약과 식욕부진으로 내원하였다.

과거력: 4년 전 조기위암으로 위부분절제술을 시행 후 간질성 폐질환으로 호흡기내과에서 경과 관찰 중이었다. 2년 전 양측 근위지 관절의 통증과 부종으로 내원하였으며 당시 방사선학적 검사에서 손가락 및 손목관절에 이상소견은 보이지 않았고 ESR 57 mm/hr, CRP 0.64 mg/dL이었다. 항 CCP 항체 23.6 U/mL (참고치 0~7.0 u/mL) 및 류마티스인자 86.1 IU/mL으로 증가되어 류마티스관절염을 진단 받았다. 내원 직전까지 매일 hydroxychloroquine 200 mg과 sulfasalazine 2,000 mg, meloxicam 7.5 mg 투약 중이었으며 creatinine 1.2 mg/dL이었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 체온 36.4°C, 맥박은 분당 76회, 호흡수는 분당 20회였다. 경정맥의 확장 소견은 보이지 않았으며 흉부에서 양측 아래 폐의 거친 호흡음이 들렸고 심음은 정상이었다. 손가락 관절의 압통, 부종은 없었고 양측 발등의 함요부종이 관찰되었다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 11,900/mm³, 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 343,000/mm³, ESR 115 mm/hr, CRP 5.86 mg/dL이었다. 생화학 검사에서 blood

urea nitrogen (BUN) 27 mg/dL, creatinine 1.7 mg/dL, sodium 138 mmol/L, potassium 5.1 mmol/L이었다. 면역학적 검사에서 항핵항체(antinuclear antibody) 음성, ANCA는 chemical luminescence immunoassay (CLIA) 방법으로 측정하여 MPO-ANCA 166 U/ mL으로 양성(참고치 0~7 U/mL)이었고 PR3-ANCA는 음성이었다. 소변검사에서 albumin 2+, occult blood 4+, white blood cell 2+, dysmorphic RBC 58%, albumin/creatinine ratio 1,081.3 mg/g이었다.

흉부 단순 방사선 사진에서 양측 폐야 하엽에 망상형 음영을 보이고 있었으며 6개월 전과 차이가 없었다. 양 발의 신경전도검사를 시행하였고 다발혼신경염이 관찰되었고 신장 초음파에서 정상 크기의 신장과 에코를 보였다. 단백뇨와 혈뇨에 대한 진단과 치료방법의 결정을 위하여 신장 조직검사를 시행하였다.

병리 소견: 광학현미경 검사 표본에서 5개의 사구체와 3개의 동맥이 포함되었다. 사구체의 크기는 정상이었으며 몇 개의 사구체는 분절성 괴사(segmental necrosis) 소견을, 한 개의 사구체에서 초승달 형태를 보여줬다. 간질의 염증세포가 부분적으로 보이고 있고 염증세포는 단핵구와 중성구로 이루어져 있었다 (그림 1). 면역 형광현미경 검사에서 메산지움에 미만성으로 C3, IgM, C1q에 약하게 양성 반응을 보였으며 IgG, C4, fibrinogen은 음성이었다. 전자현미경 검사에서 메산지움 기질의 증가, 국소적인 메산지움의 세포증가, 족돌기의 미만성 소실을 보였다. 상기 병리소견을 바탕으로 불충분-면역성 사구체신염(pauci-immune glomerulonephritis)을 진단하게 되었다.

치료 및 경과: 환자는 고용량의 methylprednisolone (60 mg/day) 및 cyclophosphamide 500 mg/m² 충격 요법을 시행 후 퇴원하였다. 1개월 후 albumin/creatinine ratio는 3,276.8 mg/g로 증가 소견 보였으나 총 6회의 매달 cyclophosphamide 충격 요법을 시행하였고 prednisolone은 점차 줄여 충격요법 동안 10 mg으로 서서히 줄인 상태에서 ESR 41 mm/hr, CRP 0.1 mg/dL, creatinine 1.4 mg/dL, 소변 albumin/creatinine ratio 1,296.4 mg/g으로 감소하였다. 이어서 유지 요법으로 azathioprine 치료 6개월과 prednisolone 7.5 mg 투여하여 ESR 21 mm/hr, CRP 0.1 mg/dL, creatinine 1.2 mg/dL, 소변 albumin/creatinine ratio 651.3 mg/g으로 감소하였

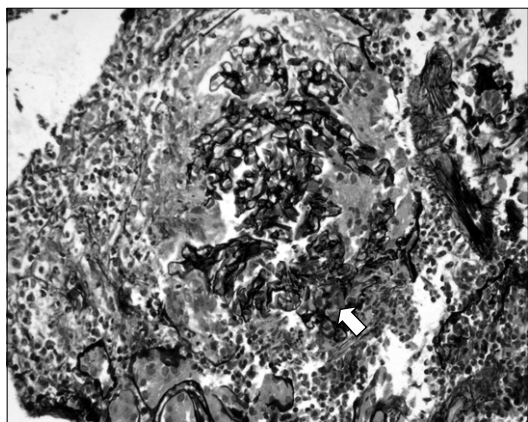


Fig. 1. The glomerulus reveals a crescent formation (white arrow). The mesangium is expanded due to an increase of matrix with segmental hypercellularity and focal neutrophilic infiltration. (silver stain, $\times 400$).

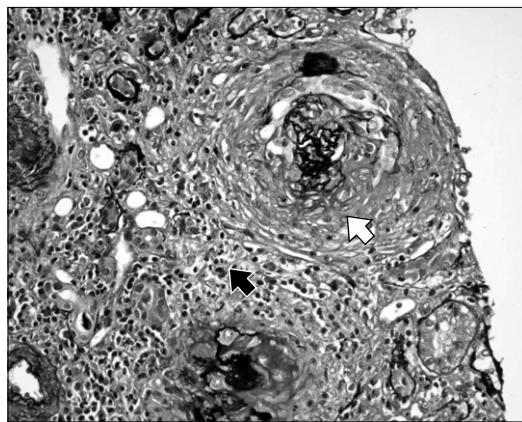


Fig. 2. The glomerulus is globally sclerotic (white arrow). Diffuse interstitial inflammatory cell infiltration (mostly lymphoplasmic cells and occasional neutrophils) is seen, with severe interstitial fibrosis and tubular atrophy (black arrow) (silver stain, $\times 400$).

다. 기존에 류마티스관절염으로 투약하던 hydroxy-chloroquine, sulfasalazine, meloxicam은 투약하지 않았다.

2. 증례 2

환 자: 55세 여자

주 소: 식욕부진

현병력: 내원 전 식욕부진 및 생화학 검사에서 creatinine 증가로 추가적 검사를 위하여 입원하였다.

과거력: 26년 전 기관지 확장증으로 타원에서 폐의 왼쪽 하엽절제술을 시행하였다. 3개월 전 양측 손목, 어깨 통증으로 내원하여 혈액검사서 creatinine 1.9 mg/dL, ESR 102 mm/hr, CRP 2.14 mg/dL, 류마티스 인자 71.8 IU/mL, anti-CCP Ab 1.6 U/mL이었고 방사선 검사상 양측 손의 전체적인 골감소증 소견을 보였고 근위부 손가락 관절 및 손목 관절강이 좁아져 류마티스관절염으로 진단하였고 내원 전까지 관절통은 호전된 상태로 prednisolone 10 mg, sulfasalazine 1,000 mg으로 치료 중이었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 130/80 mmHg, 체온 36.9°C, 맥박 분당 94회, 호흡수 분당 20회였다. 경정맥의 확장소견은 보이지 않았으며 흉부 청진상 왼쪽 아래 폐에서 거친 호흡음이 들렸고 심음은 정상이었다. 관절의 압통, 부종 및 양 하지의 함요부종은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 15,000/mm³, 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판 506,000/mm³, ESR 77 mm/hr, CRP 7.69 mg/dL이었다. 생화학 검사에서 BUN 57 mg/dL, creatinine 3.7 mg/dL, sodium 135 mmol/L, potassium 4.7 mmol/L이었다. 면역학적 검사에서 항핵항체 음성, ANCA는 immunofluorescence assay에 의하여 P type, enzyme immunoassay를 이용하여 MPO-ANCA가 sample/control ratio 5.6으로 양성, PR3-ANCA 음성이었다. 소변검사서 albumin 2+, occult blood 4+, White blood cell 2+, albumin/creatinine ratio 575.8 mg/g, 24시간 소변 단백 753.8 mg/day이었다.

흉부 단순방사선 사진에서 왼쪽 아래엽의 부피감소 및 망상음영이 보였으며 왼쪽 횡경막 상승이 보였다. 신장초음파에서 신장은 정상크기로 국소적 병변 소견은 없었으며 양쪽 신장의 피질에 에코 증가를 보였다. 질소혈증, 단백뇨에 대한 진단 및 치료를 위하여 신장조직검사를 시행하였다.

병리소견: 광학현미경 검사표본에 27개의 사구체가 포함되었다. 1개의 사구체에서 전체적인 경화가 형성되었고 22개의 사구체에서는 초승달 변화를 관찰할 수 있었다. 심한 만성 세관간질신염(severe chronic tubulointerstitial changes)을 보이며 동맥은 특별한 변화를 보이지 않았다(그림 2). 면역 형광현미경 검사에서 C3에 대하여 사구체와 혈관의 반응을

관찰할 수 있었으며 IgM은 사구체의 메산지움에 약한 미만성 반응을 볼 수 있었으나 IgG, IgA, C4, C1q, fibrinogen은 음성 반응을 보였다. 전자현미경 검사에서 섬유 세포성 초승달 변형(fibrocellular crescents), 메산지움에 전자고밀도 침착물(electron dense deposit), 국소적인 죽돌기의 소실이 관찰되었다. 따라서 불충분-면역성 사구체신염으로 진단하였다.

치료 및 경과: 이미 신장에 만성적인 변화를 보여 면역억제 치료는 시행하지 않고 prednisolone 15 mg/day 투여 후 퇴원하였다. 하지만 퇴원 2개월 후 albuminuria 및 azotemia 악화되어 cyclophosphamide 충격 요법으로 500 mg/m²을 매달 1회씩 6개월간 투약하여 creatinine은 1.5 mg/dL로 회복되었다. 이후 3개월마다 cyclophosphamide 충격 요법 3회 시행하였으며 methylprednisolone 8~12 mg으로 유지하였다. 퇴원 13개월 뒤 척추압박골절로 수술한 이후부터 식욕 부진이 시작되어 2개월 뒤 육안적 혈뇨와 함께 질소혈증(creatinine 6.0 mg/dL)이 다시 악화되었고 복막투석을 시작하게 되었다.

고 찰

류마티스관절염은 전신의 염증 질환으로 관절 외 다른 장기에 영향을 미칠 수 있다. Turesson 등은 609명의 환자 중에서 관절 외 질환이 있는 247명의 환자를 보고하였고 이중 4명의 사구체 신염 환자를 보고하였다 (1). Hein 등은 임상적으로 신장질환이 있는 110명의 류마티스관절염 환자의 신장 조직검사 결과 메산지움 사구체신염이 40명으로 가장 많았고 그 외 아밀로이드증과 막성 사구체 신염 등을 관찰할 수 있었다. 이중 2명의 환자에서 류마티스 혈관염에 의한 급속 진행성 사구체신염(rapid progressive glomerulonephritis)을 보여줬다 (2). Harper 등은 신장질환으로 조직검사를 시행한 112명의 류마티스관절염 환자 중에서 10명은 괴사성 사구체신염(necrotizing glomerulonephritis)이었으며 이중 5명은 피부 궤양 등의 전신성 류마티스 혈관염의 증거가 있었다고 보고하였다 (4). 비록 Scott 등이 조사한 50명의 류마티스 혈관염 환자에서 25%의 환자가 신장의 침범이 있다고 했지만 (5) Genta 등의 보고에서 다른 보고와 마찬가지로 신장 침범은 다른 장기에 비하여 매우 드

물게 침범하며 특정한 조직병리학적 소견이 없고 아주 드물게 혈관염의 사구체의 발현 형태인 국소 분절 괴사성 사구체신염으로 나타난다고 보고하고 있다 (6).

류마티스관절염이 있는 환자들에서 P-ANCA 양성률은 보고마다 차이가 있지만 일반인의 양성률보다 높은 것은 사실이다 (7-9). 비슷하게 류마티스관절염이 있는 환자에서 발생한 사구체신염의 P-ANCA 양성률은 사구체신염이 없는 환자에서보다 높다고 보고하고 있다 (10). Harper 등은 괴사성 사구체신염이 있는 10명의 류마티스관절염 환자 중 5명에 대하여 ANCA 검사를 시행하여 4명이 MPO-ANCA 양성 결과를 보여줬다 (4). 또한 Bosch 등은 신장침범이 없는 47명의 류마티스관절염 환자에서도 23명(49%)에서 P-ANCA가 확인됨을 보고하였다. Mustila 등은 MPO-ANCA가 류마티스관절염 환자의 염증 활성도(inflammatory activity)와 관련이 있으며 특히 신병증이 있는 류마티스관절염 환자의 높은 MPO-ANCA 양성률은 활성 류마티스관절염에서 증가되어 있는 혈중 싸이토카인들에 의해 신장조직에서 MPO-ANCA의 병원성이 증가할 수도 있다는 가설을 제시하였다 (10).

본 증례들에서는 기저 폐질환이 동반되어 입원 전까지 저용량의 스테로이드와 함께 sulfasalazine을 사용하고 있었으며 류마티스관절염의 악화 징후는 보이지 않았다. 하지만 두 환자 모두 MPO-ANCA 양성 소견과 현재까지 보고된 류마티스 혈관염에서 볼 수 있는 조직학적 소견이 아닌 불충분-면역성 사구체신염이 확인되었고 증례 1에서는 신경전도검사에서 다발신경염이 동반되었다. 이러한 소견들은 본 증례가 류마티스관절염에 동반되어 발생한 ANCA 관련 전신성 혈관염을 시사하며 실제로 류마티스관절염과 현미경적 다발 혈관염이 동시에 병발된 예도 보고되고 있다 (11-14). 본 증례와 같이 류마티스관절염에 동반된 전신성 혈관염의 경우 일반적으로 현미경적 다발 혈관염과 같은 ANCA 관련 전신성 혈관염에 준한 치료를 시행하는 경우가 대부분이다 (6,15). 하지만 Goto 등은 스테로이드나 면역억제 치료를 하지 않았는데도 불구하고 류마티스관절염 치료로서 methotrexate를 투여하여 증상의 호전을 가져온 증례를 보고하였다 (11). 본 증례는 ANCA 관련

전신성 혈관염에 준한 면역억제제 치료를 시행하였고 증례 1의 경우 효과적인 치료 반응을 얻었지만 증례 2의 경우 결국 신 대체 요법을 시행하였다. 이러한 차이는 조직검사 당시의 만성적 변화가 주된 요인으로 판단된다.

따라서 ANCA 양성인 류마티스관절염 환자에서 신장 침범이 의심된다면 즉시 신장 조직검사를 시행해야 하며 만성도가 높지 않은 불충분-면역성 사구체신염 소견이 관찰되면 ANCA 양성 소혈관염에 준한 치료가 신기능 회복에 효과적일 것으로 생각된다 (3).

요 약

류마티스관절염 환자에서 ANCA 관련 불충분-면역성 사구체신염 2예의 예후의 차이를 비교하였으며 신장침범에 대한 즉각적인 검사 및 치료를 시행하여 신장기능을 유지하는 것이 중요하다.

참고문헌

- 1) Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
- 2) Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:242-7.
- 3) Qarni MU, Kohan DE. Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis complicating rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 2000;54:54-8.
- 4) Harper L, Cockwell P, Howie AJ, Michael J, Richards NT, Savage CO, et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *QJM* 1997;90:125-32.
- 5) Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:288-97.
- 6) Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36: 88-98.
- 7) Bosch X, Llena J, Collado A, Font J, Mirapeix E, Ingelmo M, et al. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic and antineutrophil (peri) nuclear antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:2038-45.
- 8) Cambridge G, Williams M, Leaker B, Corbett M, Smith CR. Anti-myeloperoxidase antibodies in patients with rheumatoid arthritis: prevalence, clinical correlates, and IgG subclass. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:24-9.
- 9) Mulder AH, Horst G, van Leeuwen MA, Limburg PC, Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. Characterization and clinical correlations. *Arthritis Rheum* 1993;36: 1054-60.
- 10) Mustila A, Korpela M, Mustonen J, Helin H, Huhtala H, Soppi E, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum* 1997;40:710-7.
- 11) Goto A, Mukai M, Notoya A, Kohno M. Rheumatoid arthritis complicated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: a case report. *Mod Rheumatol* 2005;15: 118-22.
- 12) Palomar R, Castaneda O, Rodrigo E, Ruiz San-Millan JC, Martin Gago J, Morales P, et al. Microscopic polyangiitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Nefrologia* 2005;25:438-41.
- 13) Sugimoto T, Koyama T, Kanasaki K, Morita Y, Yokomaku Y, Deji N, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-related necrotising crescentic glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:478.
- 14) Yorioka N, Taniguchi Y, Amimoto D, Miyata H, Yamakido M, Taguchi T. Chronic rheumatoid arthritis complicated by myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated nephritis. *Am J Nephrol* 1999;19:527-9.
- 15) Langford CA. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:3-4.