

폐출혈을 동반하지 않은 항사구체 기저막 항체질환 1예

아주대학교 의과대학 신장내과학교실, 해부병리학교실*

임선교 · 김정은 · 이종우 · 이동훈 · 임승관 · 박인휘
조현경 · 김홍수 · 신규태 · 임현이*

서 론

항사구체 기저막 항체에 의한 급속 진행성 사구체 신염은 항사구체 기저막 항체에 의한 염증반응이 사구체 손상을 유발하여 병리조직학적으로 광범위한 사구체 반월상 형성을 보이고 수일 또는 수주내에 급속도로 신부전으로 진행되는 질환이다¹⁾. 폐포내 폐출혈, 사구체신염 및 circulating glomerular basement membrane (GBM) antibody의 존재로 특징지어지는 Goodpasture 증후군이 이 질환군에 속하며 외국에서는 다수의 증례보고 및 치료방법 등에 대한 연구가 있어 왔으나 우리나라에서는 매우 드물게 발견되는 질환으로 폐침윤이 없는 항사구체 기저막 항체 (anti-GBM antibody)에 의한 급속 진행성 사구체신염은 현재까지 3예 정도만이 보고되고 있을 뿐이다²⁻⁴⁾.

저자들은 신기능의 급속한 악화 및 광학 현미경상 반월상 사구체신염, 면역형광 현미경에서 사구체 기저막에 IgG의 선상침착 소견을 보이고 circulating anti-GBM Antibody 양성을 보이며 폐의 침윤이 동반되지 않은 항사구체 기저막 항체에 의한 사구체신염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 64세, 남자

주 소: 입원 2개월 전부터의 혈뇨 및 입원 1주 전부터의 전신부종

현병력: 입원 2개월 전부터 피로감 및 육안적 혈뇨 보여 개인병원 진찰 받았으나 별다른 치료 없이 지내다가 혈뇨 지속되어 입원 13일 전 본원 외래 방문하여 검사 진행하던 중 전신 부종 및 호흡곤란 심해져서 개인병원 내원하여 시행한 일반화학 검사상 serum creatinine 20.0 mg/dL로 상승되어 응급실 통하여 본원 신장내과에 입원하였다.

과거력: 전립선 비대증 2002년 5월 경직장 초음파로 진단, 그 외 특이 사항 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 입원시 혈압은 150/80 mmHg, 호흡수 24회/분, 맥박수 88회/분, 체온 36.2℃였다. 전신쇠약감 및 전신부종이 있었고 한달간 약 4 kg의 체중증가가 있었으며, 입원 1주 전에 발열이 있었다. 움직일 때 호흡곤란을 호소하였고, 폐음, 혈뇨 및 배뇨곤란이 있었다. 급성병색 소견을 보였고 결막은 창백하지 않았으며 공막에 황달은 없었다. 피부는 건조하고 따뜻했으며 심청진상 이상소견은 없었으나 폐청진상 양쪽 하부에 거친 수포음이 청진되었다. 복부는 정상 장음에 부드럽고 편평했으며 요골척추각 압통은 없었고 양측 하지부종이 관찰되었다.

검사 소견: 입원시 말초혈액 검사에서 Hb 10.2 g/dL, Hct 30.1%, WBC 10,690/ μ L, platelet 248,000/ μ L였으며 적혈구 침강속도는 93 mm/hr였다. 요검사상 비중 1.020, 요 pH 5.5, 요단백 3+, 요빌리루빈 3+였고 요침사 소견에서 적혈구 many/HPF, 백혈구 9/HPF였으며 적혈구 원주 (cast)는 관찰되지 않았다. 혈청 생화학 검사에서 blood urea nitrogen 118 mg/dL, creatinine 19.6 mg/dL, Na⁺ 136 mmol/L, K⁺ 5.8 mmol/L, Cl⁻ 105 mmol/L, total CO₂ 7 mmol/L, total calcium 6.0 mg/dL, inorganic phosphorus 11.9 md/dL, total protein 6.3 g/dL, albumin 2.9 g/dL, uric acid 8.5 mg/dL, cholesterol 114 mg/dL,

접수: 2002년 10월 7일, 승인: 2002년 12월 18일
책임저자: 김홍수 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 신장내과학교실
Tel: 031)219-5132, Fax: 031)219-5109
E-mail: nephrohs@ajou.ac.kr

Glucose 94 mg/dL, AST/ALT 26/14 U/L, ALP 61 U/L였다. 24 hour urine 검사상 volume 150 mL/day, protein 1,536 mg/day, creatinine 104 mg/day, Na⁺ 6 mmol/dL, K⁺ 6 mmol/dL, creatinine clearance 0.4 mL/min, microalbumin 526.1 µg/min (정상 <20 µg/min)였다. HBs Ag 음성, HBs-Ab 음성, anti-HBc 양성, anti-HCV 음성이었고, VDRL 음성, CRP 8.4 mg/dL, ASO 35 U/mL, rheumatoid factor 30.8 U/mL, C3/C4 115/27 mg/dL, ANA 음성, ANCA 음성이었고 혈청 IgA 455 mg/dL (96-365)였으며 cryoglobulin 음성이었다. Anti-GBM Ab 123.0 EU (정상 <10 EU)로 상승되어 있었다. 입원 전에

시행한 경직장 초음파상 다수의 작은 낭종과 신실질 에코 증가 소견 및 좌신에 종괴가 의심되었고 골반 초음파상 전립선 크기가 4.1×3.6×3.0 cm으로 정도의 전립선 비대가 보였으며 방광경 검사상 방광벽 비후 소견이 관찰되었다. 입원시에 흉부 X선상 폐부종 소견을 보였고 비조영 복부 컴퓨터 단층촬영에서 양측 신장 크기가 약간 커져 있었고 우신 중간 및 좌신 하부에 작은 수종의에 초음파상 의심되었던 종괴는 관찰되지 않았다.

병리조직 소견 :

광학현미경 소견 (Fig. 3) : 8개의 사구체가 관찰되었으며, 8개 모두가 활동성 세포성 반월상 소견을 보였다. 이는 외측 상피세포의 증식 및 단핵성 염증세포 및 다핵성 백혈구와 섬유질의 침윤으로 구성되어 있었다. 반월상 모두 활성화된 소견이었고 반월상에 의해 사구체는 대부분 눌러있었다. 사구체 총관 (tuft)은 초점성 분절성 괴사병변을 보였으며 부분적으로 세포성 반월과 유착되어 있었다. 혈관사이 기질 확장, 세포성 비후 및 모세 혈관벽 비후는 관찰되지 않았다. 사구체 일부는 피낭 파열을 보였다. 간질은 부종 및 심한 염증성 침윤으로 확장되어 있었고 대부분 림프구로 구성되었고 드물게 중성구도 보였다. 경계가 불분명한 육아종성 염증소견도 일부 관찰되었고 일부 세뇨관은 평평한 (flattening) 소견 및 퇴행성 변화를 보였고 내강에 일부 과립상 원주도 관찰되었다. 일부 세동맥에서는 정도의 비후 소견이 관찰되었다.

면역형광 현미경 소견 (Fig. 4) : 4개의 사구체에서 사구체 기저막에 선상으로 주로 IgG, 그리고 일부 C3

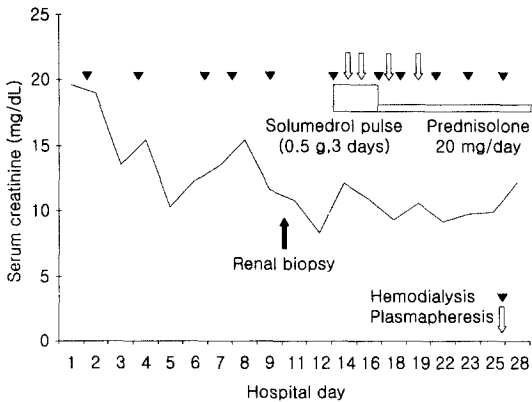


Fig. 1. Progress of the patient. The initial serum creatinine was 19.6 mg/dL. Hemodialysis was started on 2nd hospital day. Despite steroid pulse therapy and plasmapheresis, the renal function was not recovered.

Fig. 2. Chest X-ray findings of the patient. On admission, chest X-ray (A) reveals costophrenic angle (CPA) blunting and increased interstitial marking suggesting the pulmonary edema. After hemodialysis on 10th hospital day, the pulmonary edema disappeared on chest X-ray (B).

prednisolone 500 mg/day로 3일간 투여하였고 이후로는 prednisolone을 20 mg/day로 경구투여 하였다. 입원 15일부터 2,800-3,100 cc의 혈장교환을 1-4일간격으로 4회 시행하였고, 이후로는 환자가 거부하여 더 이상의 혈장교환을 시행하지 못했다. 입원 이후 신기능은 회복되지 않아 퇴원할 때까지 주 3회 혈액투석 시행하였고, 입원 16일에 보낸 anti-GBM antibody titer 129.0 EU로 여전히 증가되어 있었고 요량은 퇴원할 때까지 100-200 cc 이상 나오지 않았다. 입원 26일에 보낸 anti-GBM antibody titer 119.0 EU로 유의있는 변화는 없었다. 퇴원한지 2개월이 지난 현재도 주 3회 혈액투석을 시행하고 있으며 현재 외래 추적 관찰 중이다.

Fig. 3. The light microscopic finding shows active cellular crescent formation with mononuclear inflammatory cells and occasional polymorphonuclear leukocytes. The glomerular tuft shows focal segmental collapse with necrotizing lesion (periodic acid schiff stain, $\times 400$).

고 찰

항사구체 기저막 항체 매개 사구체신염은 항사구체 기저막 항체에 의한 자가면역 질환의 일종으로 외국 의 경우 매년 2백만명당 한명꼴로 발생하며, 급속 진행형 사구체신염의 20%를 차지하고 신생검시 1-2%에서 발견되는 것으로 보고되고 있다⁵⁻⁷⁾. 우리나라에서는 이규환 등²⁾, 이승원 등³⁾, 이성미 등⁴⁾에 의해 3예만이 보고되고 있을 정도로 매우 드문 질환으로 알려져 있다.

임상양상은 발병초기에는 혈뇨 (71%), 단백뇨 (71%), 혈당 (51%), 빈호흡과 청색증 (14%), 빈혈 (77%), 발열 (28%), 혈청 크레아티닌 상승 (77%) 등의 소견을 보이며⁶⁾, 증상이 일단 발생하면 급속도로 병이 진행하여 진단 후 평균 3.5개월만에 말기 신부전에 이르며 면역억제제 및 혈장교환술과 스테로이드 병합치료를 시행할 경우 60-80% 정도에서 말기 신부전으로 이행하는 것으로 알려져 있다^{6, 9-11)}. 폐출혈이 사구체신염에 동반될 경우 Goodpasture 증후군이라고 하며 혈당은 사구체신염에 앞서거나 같이 발생한다⁶⁾.

항사구체 기저막 항체에 의한 사구체신염은 드문 질환이고 초기선별 검사 시에 항사구체 기저막 항체를 측정하지 않으면 조기진단이 어려우므로 각별한 주의가 필요하다. 특히 초기에 혈청 크레아티닌 수치가 정상인 항사구체 기저막 사구체신염이 15-35% 정도로 보고되고 있으므로¹¹⁾ 혈뇨, 단백뇨가 보이고 폐출혈이 동반된 경우에는 항사구체 기저막 항체 측정 및 신생검을 시행해야 한다. 급속 진행형 사구체신염

Fig. 4. The immunofluorescent finding shows strong IgG deposit along the glomerular capillary walls in continuous linear pattern (anti-IgG antibody stain, $\times 400$).

및 C1q 침착 소견이 관찰되었다. IgM 침착이 부분적으로 소량 mesangium에 침착을 보였고, 세뇨관막으로는 어떤 면역침착도 보이지 않았다.

치료 및 경과 (Fig. 1): 입원 당시 Blood urea nitrogen/creatinine 118/19.6 mg/dL이고 호흡곤란 있어 입원 2일부터 혈액투석 치료를 시작하였고 이후 흉부 X선상 폐부종이 사라지고 호흡곤란도 호전되었다 (Fig. 2). 입원 2일에 보낸 Anti-GBM antibody titer 123.0 enzyme unit (EU)으로 증가되어 있었고 입원 11일에 신생검을 하였다. 입원 14일에 methyl-

에서 항사구체 기저막 항체는 항사구체 기저막 항체에 의한 사구체 신염의 90% 이상에서 양성을 보이고¹⁾ 임상 증상이 발현할 때 가장 높게 나타나며 이후 점차 감소하게 된다. 그러나 항체의 역가와 사구체신염이나 폐출혈의 경중도는 상관관계가 없어 예후인자로 사용되지 않는다^{1, 6, 7)}.

진단에 결정적인 것으로 병리소견, 특히 면역형광 현미경 소견이라고 할 수 있으며, 사구체 기저막을 따라 면역글로불린이 선상으로 염색된 것을 관찰할 수 있다. 면역글로불린은 주로 IgG 이며 이중 IgG1이 가장 많고 다음으로 IgG4가 많이 침착되며^{2, 7, 13)}, C3도 부분적인 선상침착이 70-80%에서 발견된다^{2, 7)}. 광학 현미경상에서는 대부분 반월상 사구체신염으로 나타나며, 신기능이 정상이거나 약간 저하된 경우에는 정상 사구체나 초점성 분절성 사구체 증식도 발견될 수 있다²⁾.

병리소견과 함께 항사구체 기저막 항체의 측정이 진단에 필수적이다. 예전에는 간접 면역형광법으로 60-70%에서 항체를 검출할 수 있었으나^{14, 15)} 방사 면역 측정법 (radioimmunoassay)으로 검사할 경우 발병초기에 95% 이상에서 혈액에서 검출할 수 있으며, 효소 면역 측정법도 검출율이 90% 이상으로 좋으나 방사면역 측정법보다는 예민도가 낮다^{1, 15)}. 항사구체 기저막 항체가 생기는 원인에 대해서는 지금까지 정설은 없으며 hydrocarbon, 인플루엔자 감염, 흡연, 코카인, 바이러스 등의 환경적 요인과 유전적인 요인이 함께 항체의 생성에 관련이 있을 것으로 생각되고 있으나 모든 경우를 설명할 수 있는 것은 아니다^{2, 7, 16)}.

현재까지 이 질환의 예후는 60% 정도에서 말기 신부전으로 진행하여 좋지 않다^{2, 6)}. 예후와 관련된 중요한 인자는 증상발현 초기에 serum creatinine 수치와 신생검상 내상피 증식 및 반월상 사구체신염의 정도이다^{6, 9)}. 초기 serum creatinine이 6 mg/dL 이상이거나 신생검상 내상피 증식 및 반월상 사구체신염이 50% 이상 보이고 세뇨관간질 질환 (tubulo-interstitial disease)이 보일 때는 거의 말기 신부전으로 진행하여 예후가 불량하다. 2001년에 Levy 등⁹⁾이 보고한 바에 의하면 10곳에서 항사구체 기저막 항체에 의한 사구체신염 환자에 대하여 혈장치환술 및 혈액투석으로 치료한 결과 serum creatinine이 6 mg/dL 이상일 때 3곳의 연구 외에는 신기능 회복이 보고되지 않았다 (각각 3%⁶⁾, 18%¹⁷⁾, 7%¹⁸⁾). 이외에 항사구

체 기저막 항체의 역가나 나이, 성별, 흡연은 예후와 관련이 없는 것으로 알려져 있다^{6, 19)}.

이 질환의 치료를 위해 스테로이드, 면역억제제, 그리고 혈장교환술의 방법이 사용되어 왔다²⁰⁾. 스테로이드는 prednisolone (1 mg/kg)을 최소 한달간 유지한 후 감량하며 스테로이드 충격요법은 효과가 입증되지 않았으나 급속한 병의 진행을 막기 위해 methylprednisolone (7 mg/kg)을 3일간 사용하는 경우도 있다. 면역억제제는 cyclophosphamide를 경구 또는 정주하여 시작하며 3-4개월 지나 azathioprine으로 바꾸기도 한다. 최근에 LF15-0195라는 면역억제제를 항사구체 기저막 질환을 가진 쥐에게 투여하여 효과가 있었다는 보고가 있으나 아직 인간에게 투여하여 효과가 입증된 연구는 없는 상태이다²¹⁾. 혈장교환술은 여러 저자의 보고에서 스테로이드 및 면역억제제와 함께 병용하여 치료할 때 말기 신부전으로의 이행을 지연시키며, 1회에 2-4 L를 혈장교환하고 혈중에 항사구체 기저막 항체가 측정되지 않을 때까지 시행하는 것이 원칙이다^{1, 5, 6, 10)}. 그러나 신생검상 광범위한 사구체신염을 보이거나 serum creatinine 수치가 6 mg/dL 이상이면 면역억제제를 사용해도 신기능 회복을 기대하기 어렵다²⁰⁾.

본 증례의 환자는 내원 당시 호흡곤란, 폐부종, 꾀뇨를 보여 응급 혈액투석을 시행했으나 내원시 serum creatinine 19.6 mg/dL로 매우 높아 신기능 회복이 어려울 것으로 예상되었으며 실제로도 신기능은 회복되지 않아 입원한지 3달이 지난 현재까지도 주 3회 혈액투석을 시행하고 있다. 진단과정에서 초기에 항사구체 기저막 항체 검사를 시행했으나 검사 결과가 2주가 지나서야 나왔고 내원 후 발열 및 혈압저하로 인해 신생검을 입원 11일째에야 시행하여 입원 14일부터 스테로이드가 투여되어 좀더 진단이 일찍 내려졌다면 하는 아쉬움은 있으나 그렇다 해도 초기에 이미 신기능이 매우 악화된 상태여서 환자의 예후는 크게 변하지 않았으리라 사료된다. 면역억제제도 이러한 이유로 투여로 인한 이점보다는 합병증의 발생 위험이 높을 것으로 생각하여 투여하지 않았다.

결론적으로 말하면 급속 진행성 사구체신염의 임상 소견을 보일 경우 사구체신염의 원인에 대한 조기진단이 치료 성과에 매우 중요하며 이를 위해서는 신생검이 필수적이라 할 수 있겠다. Ang 등의 보고에 의하면 14명의 항사구체 기저막 질환을 가진 환자 중 5

명의 환자가 정상 혈청 크레아티닌 수치를 보였는데 이중 4명은 신기능이 악화되지 않고 유지되었다²²⁾. 따라서 빈도는 적으나 항사구체 기저막 항체에 의한 사구체신염의 가능성을 늘 염두해 두고 조기진단 및 조속한 치료를 진행하는 것이 치료성적 향상에 필수적이다.

= Abstract =

A Case of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease without Pulmonary Hemorrhage

Sun-Gyo Lim, M.D., Jeong-Eun Kim, M.D.
Jong-Woo Lee, M.D., Dong-Hun Lee, M.D.
Seung-Kwan Lim, M.D. In-Whee Park, M.D.
Hyeon-Kyeong Cho, M.D., Heungsoo Kim, M.D.
Gyu-Tae Shin, M.D. and Hyun-Ee Lim, M.D.*

Department of Nephrology and Anatomical Pathology*, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Anti-glomerular basement membrane antibody mediated rapidly progressive glomerulonephritis is a rare autoimmune disease. It is characterized by acute renal failure and crescentic glomeruli with linear immune deposits along glomerular basement membrane mediated by anti-GBM antibodies. We report a case of a sixty-years-old man with generalized edema and hematuria. On admission, BUN/Creatinine was 118/19.6 mg/dL, Hb was 10.2 g/dL. On urinalysis, protein was 3+, and many RBCs were found. Renal biopsy specimen which contained 8 glomeruli showed active cellular crescent formation in all glomeruli. On immunofluorescent staining specimen, there were 4 glomeruli which showed strong IgG linear staining along the glomerular basement membrane and mild C3 & C1q deposit along the capillary walls. The titer of anti-GBM antibody was 123 EU by ELISA (normal: <10 EU). We treated with high dose of corticosteroid and plasmapheresis, but renal function was not recovered even after 3 months of hemodialysis (**Korean J Nephrol 2003;22(1):142-147**)

Key Words : Anti-glomerular basement membrane antibody disease, Crescent, Plasmapheresis, Corticosteroid

참 고 문 헌

1) Bolton WK : Rapidly progressive glomerulonephri-

2) 이승원, 박문향, 정연실, 김필운, 최지호, 김태성, 차미경, 이종호, 하승연 : 항사구체 기저막 항체에 의한 급속 진행성 사구체신염. *대한신장학회지* 17: 151-156, 1998

3) 이성미, 김태진, 엄재화, 정재성, 공진민, 문성수, 최태룡, 주중은 : 특발성 반월상 사구체신염 제 1형 1예. *대한내과학회지* 46:565-569, 1994

4) 이규환, 이동렬, 김강희, 조진훈, 김대영, 정재성, 공진민, 김병창, 윤선희 : 항사구체 기저막 항체 및 c-ANCA 양성인 급속 진행성 사구체신염 1예. *대한신장학회지* 18:656-659, 1999

5) Couser WG : Rapidly progressive glomerulonephritis : Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 11:449-464, 1988

6) Merkel F, Pullig O, Marx M, Netzer KO, Weber M : Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab) mediated disease; Report of 35 cases. *Nephrol Dial Transplant* 9: 372-376, 1994

7) Kelly PT, Haponik EF : Goodpasture syndrome : Molecular and clinical advances. *Medicine* 73: 171-185, 1994

8) Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM : Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-1984. *Br Med J* 292:301-304, 1986

9) Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD : Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 134:1033-1042, 2001

10) Herody M, Bobrie G, Gouarin C, Grunfeld JP, Noel LH : Anti-GBM disease: predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 40:249-255, 1993

11) Daly C, Conlon PJ, Medwar W, Walshe JJ : Characteristics and outcome of anti-glomerular basement membrane disease : a single-center experience. *Ren Fail* 18:105-112, 1996

12) McPhaul JJ Jr, Mullins JD : Glomerulonephritis mediated by antibody to glomerular basement membrane. Immunological, clinical, and histopathological characteristics. *J Clin Invest* 57: 351-361, 1976

13) Segelmark M, Butkowski R, Wieslander J : Antigen restriction and IgG subclasses among anti-GBM autoantibodies. *Nephrol Dial Transplant* 5: 991-996, 1990

14) Mahieu P, Lambert PH, Miescher PA : Detection of anti-glomerular basement membrane antibodies by a radioimmunological technique. *Clini-*

- cal application in human nephropathies. *J Clin Invest* **54**:128-137, 1974
- 15) 정석호, 김경희, 김영수, 홍천수, 이호영 : Goodpasture's 증후군 1예. *대한신장학회지* **1**:51-56, 1976
 - 16) Bombassei GJ, Kaplan AA : The association between hydrocarbon exposure and anti-GBM antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med* **21**:141-153, 1992
 - 17) Bouget J, Le Pogamp P, Perrier G, Ramee MP, Rivalan J, Camus C : Anti-basement-membrane antibody mediated, rapid progressive, glomerulonephritis. Diagnostic and therapeutic strategy based on a retrospective study of 14 cases. *Ann Med Interne (Paris)* **141**:409-415, 1990
 - 18) Andrews PA, Sheerin NS, Hicks JA, Williams DG, Sacks SH : Unusual presentations of anti-glomerular basement membrane antibody mediated disease are associated with delayed diagnosis and poor outcome. *Clin Nephrol* **44**:262-265, 1995
 - 19) Donaghy M, Rees AJ : Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* **2**:1390-1393, 1983
 - 20) Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH : Primary Glomerular disease, in *The Kidney* (vol 2), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, p1317-1321
 - 21) Tesch GH, Hill PA, Wei M, Nikolic-Paterson DJ, Dutartre P, Atkins RC : LF15-0915 prevents the induction and inhibits the progression of rat anti-GBM disease. *Kidney Int* **60**:1365, 2001
 - 22) Ang C, Savige J, Dawborn J, Miach P, Heale W, Clarke B, Sinclair RS : Anti-glomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* **13**:935-939, 1998
-