

만성신질환의 경과 중 급성 악화를 보인 허탈성 사구체병증의 진단 1예

박정민, 황문주, 정요한, 이한솔, 박종원, 김용진¹

영남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

A Case of Idiopathic Collapsing Glomerulopathy Showing Aggravation on a Chronic Progressive Course

Jung Min Park, Mun Ju Hwang, Yo Han Jeong, Hansol Lee, Jong Won Park, Yong Jin Kim¹

Department of Internal Medicine, ¹Pathology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Collapsing glomerulopathy (CG) has become an important cause of end-stage renal disease (ESRD). First delineated from other proteinuric glomerular lesions in the 1980s, CG is now recognized as a common, distinct pattern of proliferative parenchymal injury that portends a rapid loss of renal function and poor responses to empirical therapy. The first cases in the literature trace back to human-immunodeficiency-virus (HIV)-negative patients who underwent biopsy in 1979. A 45-year-old male patient complained of hematuria and proteinuria eight years ago. He showed an abrupt serum creatinine increase from 1.75 to 2.65 mg/dL in the last preceding months. Afterwards, his serum creatinine progressively increased up to 6.82 mg/dL. Moreover, his 24 h urine protein level was determined to have reached 6,171 mg/day, as opposed to 670 mg/day a year earlier. Consequently, renal biopsy was performed, and its result showed collapsing glomerulopathy, compatible with the diagnosis. He has undergone continuous ambulatory peritoneal dialysis as renal replacement therapy. Thus, it is reported herein that a patient clinically diagnosed with chronic kidney disease eight years ago showed a sudden renal-function decrease and was clinicopathologically diagnosed with collapsing glomerulopathy based on the results of his renal biopsy.

Key Words: Focal segmental glomerulosclerosis

서 론

허탈성 사구체병증(collapsing glomerulopathy, CG)은 주로 흑인에서 호발하며, 임상적으로 심한 단백뇨를 동반한 신증후군과 고혈압을 보이고,¹ 조직학적으로 사구체기저막의 붕괴(collapsing)와 주름, 모세혈관 내강의 폐색, 모세혈관 내피세포와 혈관간 세포의 소실 및 인접 상피세포의 과형성

및 부종, 사구체모세혈관 고리(tuft)의 허탈과 심한 세뇨관-간질의 염증에 동반된 세뇨관의 미세 확장을 특징적인 소견으로 하면서 진단 후 급속히 말기신부전으로 진행되는 질환이다.² 일반적으로 CG는 스테로이드나 다른 면역억제제 치료에 반응이 약하고, 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.²⁻⁵ 이에 저자는 단백뇨와 고혈압을 동반한 만성 신질환 환자에 대한 장기간 치료 중 신기능의 급성 악화 소견을 보이는 CG 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: April 27, 2012, Accepted: June 9, 2012

교신저자: 박종원, 705-717, 대구광역시 남구 현충로 170
영남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (053) 654-8386, Fax: (053) 620-3849
E-mail: jwpark@med.yu.ac.kr

증 례

45세 남자 환자가 내원 1개월 전부터 시작된 전신부종과

전신쇠약을 주소로 입원하였다. 내원 8년 전부터 단백뇨가 있어 임상적으로 사구체 신질환 진단 후 본원에서 약물처방 및 추적 검사를 받아왔다. 과거력으로, 수 년 전부터 발생한 통풍으로 allopurinol, colchicine을 복용해 왔다.

입원 당시, 환자는 만성 병색을 띄었으며, 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 86회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였으며 구강점막은 정상이었다. 심음과 호흡음도 정상이었다. 복부 진찰에서 간 및 비장은 촉진되지 않았으나 복부팽만이 있었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,130/ μ L(중성구 52.7%, 림프구 33%, 단핵구 5.7%, 호산구 5.3%), 혈색소 10.1 g/dL, 헤마토크리트 30.8%, 혈소판 303,000/ μ L였다. 총 호산구는 377/ μ L이고, 적혈구 침강속도는 14 mm/hr였다. 일반화학 검사에서 공복 혈당 94 mg/dL, 혈중 요소 질소 57.69 mg/dL, 크레아티닌 5.79 mg/dL, 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 4.8 mEq/L, aspartate aminotransferase (AST) 47 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 54 IU/L, 총단백 5.94 mg/dL, 알부민 3.14 mg/dL였다. 혈청학적 검사에서 anti-HBs 항체는 양성, anti-HCV 항체는 음성, anti-HIV 항체는 음성이었다. 요 검사에서 단백뇨 3+ 소견을 보였으며, 24시간 요단백량은 6.2 g이었다. C3, C4는 정상이었고 항핵항체는 음성이었다. Rheumatoid arthritis (RA) factor 및 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)는 각각 음성이었다. 8년 동안 추적 검사상 혈청크레아티닌이 1.2-1.7 mg/dL 정도로 정상치를 상회하는 신기능의 감소 소견을 지속적으로 보이다가(Fig. 1), 내원 4개월 전부터 전신 부종을 동반하면서 혈청 크레아티닌 수치가 2.65 mg/dL로 갑자기 상승하여 신초음파 검사 및 신장 조직검사를 시행하였다. 신초음파 검사에서 양측 신장의 크기는 정상이었으며, 좌측신장에 1.3 cm 크기의 cyst가 관찰되었다(Fig. 2).

조직검사 결과, 세계의 사구체가 관찰되었다. 한 개는 정상

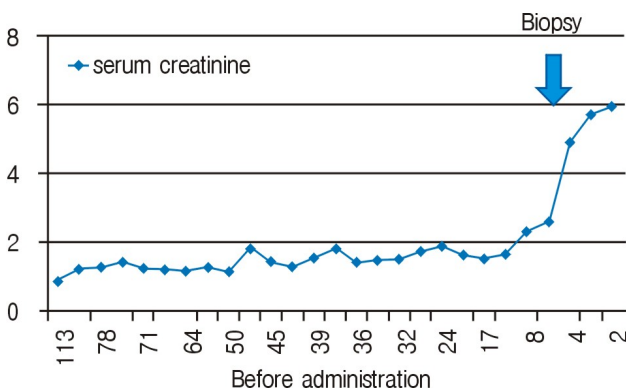


Fig. 1. Serum creatinine level for follow-up duration.

소견을 보였고, 다른 한 개는 구형경화증을 보였다. 나머지 한 개의 사구체는 정상보다 약간 커져있었으며, 모세혈관고리는 쪼그라져서 허혈의 소견을 보였다. 모세혈관고리 위로 발세포의 증식이 심하였으며, 흡사 반월상(crescent)처럼 보였다. 세뇨관-간질 영역은 반 이상에서 세뇨관의 위축, 간질의 섬유화, 림프구의 침윤 등이 있었다. 세동맥의 벽은 두꺼워져 있고, 유리양 변화(hyaline change)를 보였다. 면역형광 현미경 검사에서는 IgM이 부분적으로 약하게 보였으나, 비특이적이었다. 전자현미경 검사용 조직에는 사구체가 포함되지 않아서 관찰하지 못했다(Fig. 3, 4).

이후 연속적으로 시행한 혈액 검사상 혈청 크레아티닌의 상승 소견이 지속되면서 전신 부종이 동반되어 응급 혈액투석을 시행하였다. 이후 지속적 복막투석 치료 위해 복막투석관 삽입술을 시행받고, 현재는 복막투석 치료 중이며 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 만성적 경과를 보이던 사구체신염 환자에서 갑작스런 전신부종과 함께 신기능 악화 소견을 보여 시행한 신장조직 검사 결과, CG를 진단받은 환자에 대한 보고이다. CG는 흔히 심한 단백뇨와 고혈압 발생으로 진단과 동시에 비교적 아주 짧은 시간에 말기 신질환으로 진행되는 양상을 보인다. 본 증례의 경우 만성신질환의 경과 중에 갑작스러운 신기능의 감소를 보인 후 말기 신질환으로 빠르게 진행되어, 기존에 보고된 CG와는 다른 임상 양상을 보여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

CG는 신증후군을 일으키는 주요 사구체신염의 하나로 collapsing focal segmental glomerulosclerosis (cFSGS)와 유사하게 HIV, parvovirus B19, 결핵균 감염, 항간질성 약제 및 인터페론-알파, pamidronate⁶ 등의 약물, 장기간의 리튬 복용, 비만,⁷ 혈액중양 특히 림프종 등의 이차적인 원인에 의해서 발생할 수 있다.⁸⁻¹¹ 정확한 발병기전은 밝혀져 있지 않지만, 유전적, 대사적, 환경적 요인 등에 의한 사구체의

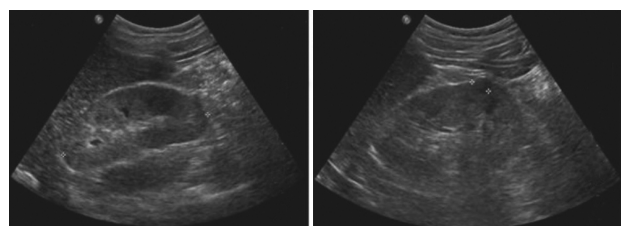


Fig. 2. A simple cyst can be seen on the left kidney.

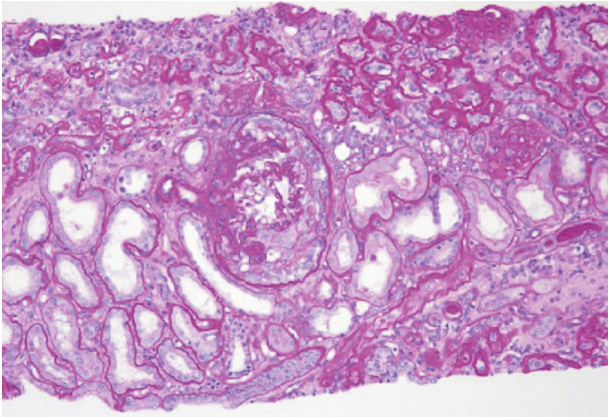


Fig. 3. Central collapsing glomerulus surrounded by atrophic tubules and fibrotic interstitium, in which there is a marked infiltration of lymphocytes (PAS, ×200).

손상과 단백질의 신세뇨관내로의 유출, 이들의 과다한 재흡수를 통한 신세뇨관의 손상과 간질의 섬유화 및 세포들의 증식으로 설명된다.^{12,13}

D'Agati 등¹⁴은 FSGS를 예후와 관련하여 조직학적으로 5가지 아형 즉, collapsing/tip/cellular/perihilar variant, not otherwise specified (NOS)으로 분류하였다. CG는 1986년 Weiss가 보고한 이래, FSGS의 일종으로 collapsing FSGS 혹은 세포증식형 FSGS (cellular FSGS)로 혼동되기도 했다. 이후 세포증식형 FSGS를 모세혈관내 세포의 증식으로 국한하기로 함으로써 발세포가 증식하는 CG와는 구분이 명백해졌다.^{15,18} 그러나, Barisoni 등¹⁶과 Howie 등¹⁷은 CG는 엄밀히 말해서 경화증(sclerosis)이 있는 것은 아니므로 FSGS의 한 형태로 분류하면 안되며, 발세포의 이상으로 생기는 별도의 질환으로 간주해야 한다고 주장하고 있다. 병리 조직학적으로 CG와 cFSGS는 분명히 별개의 질환이며 주변의 세뇨관 확장이 심한 것이 특징이다. 선천성, 유전성에 의한 CG의 경우에는 대부분 diffuse mesangial sclerosis 형태로써, 이는 cFSGS와 구분되는 특징이 된다.¹⁸ 이러한 병리학적인 관점에서 본 증례는 cFSGS와는 구분되는, 경화증이 없는 순수한 CG로 보는 것이 합당하다고 생각한다.

CG로 진단된 환자는 심한 단백뇨를 동반하며, 비교적 빠른 시간에 말기 신부전으로 진행되는 양상을 보이는데, Deltwiler 등에 의하면 CG를 가진 환자의 평균 크레아티닌이 3.5 mg/dL로, 1.2 mg/dL인 전형적인 FSGS 환자에 비해 높게 나타났으며, 1일 요단백량도 높은 것으로 보고되었다.²

CG의 치료는 아직 확립되지 않은 상태다. HIV 감염의 증거가 없이 발생한 경우에는 스테로이드와 싸이클로포스파마이드 등의 단독치료 또는 복합치료가 사용되었다는 보고는

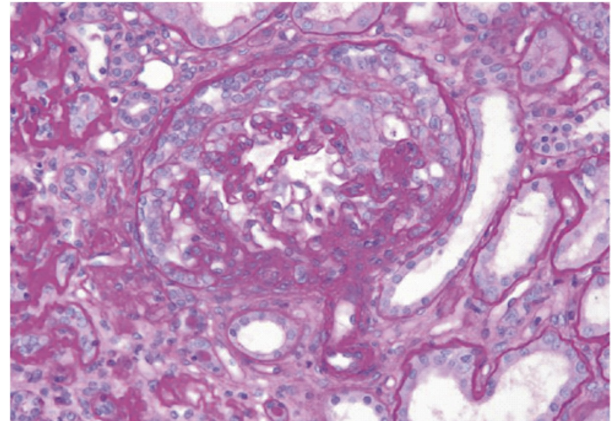


Fig. 4. The glomerulus shows a collapsed capillary tuft and an overlying massive proliferation of podocytes (PAS, ×400).

있지만, 그 용법이나 용량, 사용기간은 보고마다 다르다. Deltwiler 등에 의하면 치료를 시행했던 5명의 환자 중 스테로이드와 싸이클로포스파마이드 병합요법을 시행한 1명이 신부전으로 진행하였으나, 스테로이드 단독요법을 시행한 4명 중 1명은 임상적 관해 상태를 보였고, 1명은 사망했으며, 2명은 15개월이 지날 때까지 신부전으로 진행되지 않은 채 신증후군상태였다고 보고하였다.^{2,3}

본 증례는 8년 동안의 만성적 사구체질환 진행 경과를 보이던 중에 전신 부종 발생과 함께 신기능이 갑자기 악화되어 말기 신질환으로 진행된 환자로, 조직 검사에서 CG에 일치하는 소견을 보였다. 이 증례를 계기로, 만성신질환으로 외래 경과 관찰 중 신 크기는 정상이면서 신기능이 갑자기 악화되는 경우에는 드물지만, CG의 가능성도 있으므로 조기에 신조직 검사를 시행하여 CG를 진단하는 것과, 진단 후 말기 신질환으로 진행하여 투석치료나 신이식 등의 신대체요법이 필요하기 전에 스테로이드나 싸이클로포스파마이드 등의 치료를 시도해 볼 수 있음을 강조하고자 한다.

참고문헌

1. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25:534-42.
2. Deltwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette C. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;45:1416-24.
3. Weiss MA, Daquiaoag E, Margolin EG, Pollak VE. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse": a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney*

- Dis 1986;7:20-8.
4. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati VD. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996;50:1734-6.
 5. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169-77.
 6. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, D'Agati VD. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1164-72.
 7. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974;81:440-7.
 8. Albaqumi M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2854-63.
 9. Albaqumi M, Barisoni L. Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1276-81.
 10. Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: Clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis* 1999;33:652-7.
 11. Haas M. Collapsing glomerulopathy: many means to a similar end. *Kidney International* 2008;73:669-71.
 12. Bolton WK, Abdel-Rahman E. Pathogenesis of focal glomerulosclerosis. *Nephron* 2001;88:6-13.
 13. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920-6.
 14. D'agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
 15. Meyrier AY. Collapsing glomerulopathy: expanding interest in a shrinking tuft. *Am J Kidney Dis* 1999;33:801-3.
 16. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a assessment of the primary nephrotic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:529-42.
 17. Howie JA. Problems with 'focal segmental glomerulosclerosis'. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1197-205.
 18. Kim YJ. Pathology and classification of focal segmental glomerulosclerosis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2012;16:1-11.