

p-ANCA 연관 신염의 임상적 고찰: 단일 임상기관 연구

경북대학교 의과대학 내과학교실¹, 동국대학교 의과대학 내과학교실²

강혁주² · 박선희¹ · 박자용¹ · 신용봉¹ · 김찬덕¹ · 탁우택² · 이정호² · 김용림¹

Clinical characteristics of p-ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)-related nephritis: a single center experience

Hyeock-Joo Kang, M.D.², Sun-Hee Park, M.D.¹, Ja-Yong Park, M.D.¹, Yong-Bong Shin, M.D.¹, Chan-Duck Kim, M.D.¹,
Woo-Taek Tak, M.D.², Jeong-Ho Lee, M.D.² and Yong-Lim Kim, M.D.¹

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea¹;

Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Kyongju, Korea²

Background/Aims : We evaluated the clinical characteristics and prognostic value of the clinical, laboratory, pathologic features, at time of diagnosis, and the renal survival of patients with ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)-related nephritis.

Method : We retrospectively analyzed 17 patients who were diagnosed with ANCA-related nephritis at a single center. The risks of progression to ESRD or death according to the clinical parameters, the ANCA pattern and the renal pathologic findings were evaluated.

Results : The major symptoms were hematuria (100%), proteinuria (100%), uremic symptoms (41.2%), edema (35.5%), upper respiratory symptoms (29.4%) and oliguria (23.5%), which were not correlated with renal survival. All the patients showed a p-ANCA pattern. The BUN level ($p=0.032$) and GFR ($p=0.023$) at the time of diagnosis were different between the improved and the progressed patients in terms of renal function. The pathology indices were not predictive factors of both renal and patient survival. Eight patients (47.1%) were treated with steroid IV pulse, 4 (23.5%) with steroid IV pulse and cyclophosphamide IV pulse, 2 (11.8%) with steroid IV pulse, cyclophosphamide IV pulse and plasma exchange, and 2 (11.8%) with steroid IV pulse and plasma exchange. Fourteen patients (82.4%) needed hemodialysis. There were 3 (17.6%) disease-related deaths, 13 patients (76.5%) reached ESRD and 4 (23.5%) showed recovery of renal function. The mean percent of patients who survived was 80.2% and the mean percent of renal survival was 33.3% at the 1st and 3rd year, respectively.

Conclusions : Poor renal function at presentation was associated with a high risk for disease progression, but age, gender, the clinical patterns of presentation and the pathologic findings were not associated with the prognosis. Early diagnosis and treatment seems to be essential to improve the renal outcomes. (Korean J Med 74:523-530, 2008)

Key Words : ANCA; Nephritis

• Received : 2007. 10. 16

• Accepted : 2008. 1. 24

• Correspondence to : Yong-Lim Kim, M.D., Division of Nephrology, Department of Internal Medicine Kyungpook University Hospital, 50 Samduck-dong, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea E-mail : ylkim@knu.ac.kr

서 론

급속 진행성 사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)은 요독증, 핏뇨 등의 임상상이 빠르게 진행되는 사구체신염으로 일반적으로 신장기능의 감소가 회복되지 않고 진행하여 발병 후 수주 또는 수개월 내에 요독증에 빠지게 된다¹⁾. 신생검에서 사구체들의 50~70% 이상에서 반월(crescent) 형성이 확인되는 경우 반월상 사구체신염(crescentic glomerulonephritis, Crescentic GN)으로 진단할 수 있다. 반월상 사구체신염의 병리 소견을 보이는 대부분의 경우에 원인 질환에 관계없이 RPGN의 임상양상을 보이는 것으로 알려져 있다²⁾.

반월상 사구체신염의 원인 질환은 면역학적 병인에 따라 항-사구체기저막 반월상 사구체신염(anti GBM crescentic GN), 면역복합체 반월상 사구체신염(immune-complex crescentic GN) 그리고 무면역침착 반월상 사구체신염(pauci-immune crescentic GN)으로 분류될 수 있다. 무면역침착 반월상 사구체신염은 약 80%의 환자에서 항-중성구 세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 양성을 보이므로 ANCA 연관 반월상 사구체신염이라고도 하며 Wegener 씨 육아종증(Wegener's granulomatosis, WG), 미세다발성 혈관염(Microscopic polyangitis, MPA), Churg-Strauss 증후군 등과 같은 전신적 소혈관 혈관염에 병발하여 발생할 수도 있다^{3, 4)}. 조기진단에 의해 초기에 적극적인 치료를 시작하면 약 70%에서 신기능이 호전된다^{5, 6)}. 그러나 본 질환의 발생 빈도는 매우 낮아서 국내에서는 RPGN에 대한 소수의 증례 또는 임상적 경험 등만 보고되어 있고 ANCA연관 반월상 사구체신염에 대한 보고는 없다^{7, 8)}. 이에 연구자들은 ANCA 연관 신염(ANCA-related nephritis)에 대한 한국인에서의 국내 임상경험과 예후와 관련있으리라 생각되는 인자들을 분석 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2006년 7월까지 경북대학교병원 내과에 입원하여 후향적 조사에서 ANCA-related nephritis로 진단된 17명의 환자의 임상소견 및 검사실 소견을 분석하였다. 급격한 신기능 저하, 혈청 ANCA 양성 소견을 보이고 신장 조직검사에서 Crescentic GN의 양상이나 면역형광현미경 검사에서는 면역글로불린, 보체의 침착이 경미 또는 관찰

할 수 없는 환자들을 ANCA-related nephritis로 진단하였다¹⁾.

2. 검사실 검사

모든 환자들은 신조직 검사시 말초혈액검사, 일반 뇨검사, 간기능검사, BUN, 혈청 크레아티닌, 혈청 총콜레스테롤, 24시간 요단백량, estimated GFR (by MDRD equation), anti-nuclear antibody, anti-DNA antibody, ANCA, ASO, CRP, rheumatoid factor, VDRL, cryoglobulin, 혈청 IgG, IgA, C3, C4 등을 실시 또는 측정하였다. ANCA 측정은 indirect immunofluorescence assay 원리를 이용하여 환자의 혈청 또는 희석된 혈청을 slide well과 반응시켜 검체 내에 존재하는 ANCA와 slide에 ethanol 고정된 human granulocytes가 결합되면 이를 세척한 후 anti-human IgG conjugated to fluorescein isothiocyanate를 넣고 incubation한 뒤 결합되지 않은 conjugates를 세척 후 현광현미경을 이용하여 c-ANCA 혹은 p-ANCA로 판독하였으며, 이배수 희석을 하여 역가산출을 하였다. ANCA의 titer와 anti-MPO 항체는 일부의 환자에서 확인되지 않아 기술하지 않았다.

3. 신생검

신생검은 초음파 유도하에 실시하였으며 신조직은 광학현미경, 면역현광현미경 및 전자현미경으로 관찰하였다. Crescentic GN의 진단기준은 광학현미경 표본에서 8개 이상의 사구체가 관찰 가능하고 관찰된 사구체의 50% 이상에서 반월체(crescent)가 관찰되는 것으로 하였다. 각 환자에서 반월상, 사구체 경화(glomerular sclerosis)를 동반하는 비율을 평가하였으며, 간질성 염증세포 침윤(interstitial inflammatory cell infiltration)과 섬유화(interstitial fibrosis)는 정도에 따라 반정량적 scoring system으로 나누어 평가하였다(0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe).

4. 치료 방법

각 환자들에게 임상 소견에 따른 대증요법을 실시하였고 면역 억제요법으로는 cyclophosphamide 2~3 mg/kg/day와 prednisone 1 mg/kg/day를 매일 경구로 투여하였으며, 신장 외 장기의 침범이 있는 경우 methylprednisone 충격 요법(1 g/day, 3일)이나 혈장교환법을 추가로 시행하였다⁹⁾.

5. 통계

신생존에 영향을 미치는 인자를 알아보려고 신기능이 회복되어 장기적인 유지 투석이 필요하지 않았던 호전된 환

Table 1. Age and gender distribution

age (year)	male	female	Total (%)
10-19	0	1	1 (5.9)
20-29	0	0	0 (0)
30-39	2	0	2 (11.8)
40-49	1	0	1 (5.9)
50-59	1	1	2 (11.8)
60-69	4	1	5 (29.4)
70-79	1	5	6 (35.3)
Total	9	8	17 (100)

Table 2. Clinical findings

	Number of patients		Total (%)	p value
	progressed (n=13)	improved (n=4)		
hypertension	10 (76.9)	3 (75)	13 (76.5)	1.000
uremic symptoms	6 (46.2)	1 (25)	7 (41.2)	0.603
Edema	5 (38.5)	1 (25)	6 (35.3)	1.000
URI symptoms	3 (23.1)	2 (50)	5 (29.4)	0.583
Oliguria	3 (23.1)	1 (25)	4 (23.5)	1.000
hemoptysis	3 (23.1)	1 (25)	4 (23.5)	1.000
proteinuria	13 (100)	4 (100)	17 (100)	-
hematuria	13 (100)	4 (100)	17 (100)	-

URI, Upper Respiratory Infection

자(improved group, n=4)와 최종적으로 장기적인 유지 투석이 필요했던 악화된 환자(progressed group, n=13)로 나누어 Fisher's exact test, Mann-Whitney U test를 사용하여 비교 분석하였으며, 신생존율과 환자생존율을 보기 위하여 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다.

신생존율 분석시 치료 중 질환과 관계되어 환자가 사망한 경우 'event case'로, 질환과 관계없이 환자가 사망한 경우는 'censored case'로 간주하여 생존율을 분석하였다. 결과치는 SPSS for Windows 13.0을 이용하여 통계 처리하였다. *p* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의의가 있다고 판단하였다.

결 과

RPGN으로 진단된 39예 중 ANCA 연관 신염으로 분류된 경우는 17예로 43.6%를 차지하였으며, 1예가 microscopic polyarteritis의 소견을 보였고, 나머지 16예에서는 전신혈관염 소견을 보이지 않고 신장에만 국한된 소견을 보였다. 환

자의 평균연령은 60.5±18.0세(15~79세)였고, 성별분포는 남자가 9예, 여자가 8예 였으며 연령별 분포는 60~79세 사이가 11예로 전체 환자의 65%를 차지하였다(표 1). 호전된 환자군과 악화된 환자군에서 나이, 성별에 따른 생존율 및 신생존율의 차이는 없었다(표 3).

내원 당시의 중요 임상증상은 혈뇨, 단백뇨가 모든 환자(17예, 100%)에서 관찰되었으며 고혈압 13예(76.5%), 요독 증상 7예(41.2%), 부종 6예(35.3%), 상기도 감염 증상 5예(29.4%), 핏뇨 4예(23.5%), 객혈 3예(23.5%)의 소견을 보였으나, 두 군 사이에 빈도의 차이는 없었다(표 2).

진단 당시의 면역혈청학적 소견은 17예 모두에서 p-ANCA 양성이었으며, anti-nuclear antibody, anti-DNA antibody는 모든 환자에서 음성 소견을 보였다. 중요 검사실 소견은 혈색소 8.0±1.7 g/dL, 24시간 뇨단백량 2.24±2.2 g/day, 혈중요소질소 72.6±30.3 mg/dL, 혈청 크레아티닌 8.2±3.8 mg/dL, 혈청 알부민 2.94±0.46 g/dL, 혈청 총콜레스

Table 3. Patients characteristics and laboratory findings

	Number of patients			p value
	progressed (n=13)	improved (n=4)	Total (n=17)	
Gender (male/female)	7/6	2/2	9/8	1.000
Age (year)	61.92±18.85	56.00±16.75	60.52±18.05	0.394
Hemoglobin (g/dL)	7.69±1.7	9.17±1.0	8.0±1.7	0.102
24hr urine protein (g/day)	2.23±2.5	2.27±1.2	2.24±2.2	0.549
BUN (mg/dL)	81.1±28.6	44.9±17.6	72.6±30.3	0.032*
creatinine (mg/dL)	9.20±3.58	4.79±2.64	8.2±3.8	0.060
albumin (mg/dL)	2.93±0.47	2.98±0.47	2.94±0.46	0.956
total cholesterol	159.2±34.1	165.3±62.2	160.7±40.1	0.871
C3	104.6±26.3	140.3±50.2	113.0±35.1	0.202
C4	36.3±19.4	39.3±13.1	37.0±17.8	0.549
estimated GFR (MDRD, mL/min per 1.73M ²)	6.21±2.37	14.41±7.89	8.14±5.36	0.023*

BUN, Blood Urea Nitrogen; GFR, Glomerular Filtration Rate

Table 4. Pathologic findings

	progressed (n=13)	improved (n=4)	Total (n=17)	p value
crescent (%)	44.62±32.4	62.43±23.3	48.81±30.9	0.245
glomerular sclerosis (%)	32.2±32.5	33.88±34.0	32.6±31.8	0.703
interstitial infiltration*	1.85±0.8	2.0±0.8	1.88±0.8	0.871
interstitial fibrosis*	1.31±0.8	1.25±0.5	1.29±0.7	0.785

*the scoring of interstitial infiltration and interstitial fibrosis; 0=none, 1= mild, 2=moderate, 3=severe

Table 5. Modality of therapy

	Number of patients (%)
SP	8 (47.1)
SP + CP	4 (23.5)
SP + CP + plasma exchange	2 (11.8)
SP + plasma exchange	2 (11.8)
no treatment	1 (5.9)
Hemodialysis	14 (82.4%)

SP, steroid pulse; CP, cyclophosphamide pulse

테를 160.7±40.1 mg/dL, estimated GFR (MDRD, mL/min per 1.73M²) 8.14±5.36 이었다. 신생존과 관련하여 호전된 환자군과 악화된 환자군에서 의미있는 차이점을 보인 인자는 진단 당시의 혈중요소질소($p=0.032$)와 사구체여과율(estimated GFR) ($p=0.023$)로 확인되었다(표 3).

진단시의 신생검 소견은 전 예의 면역형광현미경 검사에서 사구체내에 면역글로불린과 보체의 침착이 경미하거나

관찰할 수 없었고, 반월상의 동반율은 48.8±30.9%, 사구체 경화의 동반율은 32.6±31.8%였다. 실제로 17명의 환자 중 crescent의 개수로만 50%를 넘는 환자는 10명이었고, 나머지는 33%, 16%, 14.3%, 16.7%, 0%, 3.8%, 33.3%로 확인되었으며, glomerulo-sclerosis를 crescent로 포함하였을 때는 1 환자(상기의 microscopic polyangitis 환자)를 제외하고는 모두 50% 이상을 넘었다. 간질성 염증세포 침윤과 섬유화 정도는 scoring system에 따라 각각 1.88±0.8과 1.29±0.7 소견을 보여 mild에서 moderate의 소견을 보였다. 이 중 신생존과 관련하여 호전된 환자군과 악화된 환자군에서 의미있는 차이점을 보인 인자는 없었다(표 4).

환자들에 대한 치료는 14예(82.4%)에서 내원 당시 투석 치료가 필요하였으며, 스테로이드 충격요법이 8예(47.1%), 스테로이드 충격요법과 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 병합요법을 시행한 예가 4예(23.5%), 스테로이드 충격요법과 사이클로포스파마이드 및 혈장교환술을 시행한 예가 2예(11.8%), 스테로이드 충격요법과 혈장교환술을 시

Table 6. Outcomes

	Number of patients (%)
recovery	4 (23.5)
ESRD	13 (76.5)
expired	3 (17.6)
Total	17 (100)

ESRD, end-stage renal disease

행한 예가 2예(11.8%)였다(표 5).

평균 15개월의 추적기간 동안 13예(76.5%)에서 말기신부전으로 진행하여 유지 신대치요법이 필요하였고, 4예(23.5%)에서 신기능이 회복되었으며 경과 중 사망한 경우는 3예(17.6%)였다(표 6). 사망한 환자들은 모두 악화된 군에 속했으며 질환과 관련하여 사망하였다. 환자생존율은 1년 및 3년에서 80.2%였고, 신생존율은 1년 및 3년에서 33.3% 였다(그림1, 2).

고 찰

WG, MPA, 그리고 신장 국한성 혈관염(renal limited vasculitis) 등은 ANCA와 관련된 자가면역질환으로 여러 장기들을 침범하여 열, 체중감소, 빈혈, 기력감소 등 비특이적 전신적 염증소견들을 보인다. 고령의 환자(65~74세)에서 대부분 발생하고, WG와 MPA의 경우 신장에서도 공통된 조직학적 소견을 관찰할 수 있어 ANCA 연관 신염(ANCA related nephritis)라고 통칭한다^{10, 11)}.

ANCA 연관 신염은 병세가 급격히 진행하고 예후도 좋지 않으며 치료방법들도 본질적으로 위험하기 때문에 의료진들은 ANCA 특이성, 나이, 신장기능, 신장 병리소견, 신장이외 장기에서의 혈관염 등 예후에 관련 있으리라 생각되는 여러 인자들에 관심을 가져왔다¹²⁻¹⁵⁾.

ANCA 연관 신염에서는 ANCA가 중요한 병인으로 기여한다. 호중구의 serin protease (proteinase-3)에 대한 항체인 cytoplasmic ANCA (c-ANCA)는 주로 WG와 관련이 크고, 호중구의 myeloperoxidase에 대한 항체인 perinuclear-ANCA (p-ANCA)는 주로 일차성 crescentic GN과 MPA와 관련 있다. c-ANCA와 관련이 된 경우 신병변이 더 심하고 신기능의 감소가 더 빠르게 나타나며 p-ANCA와 관련이 있는 경우는 이와 대조적으로 만성 병변을 보이는 경우가 많다는 보고가 있어, 두 ANCA type에 따른 기전의 차이가 있을 것으로 생각되나 아직 확실하지 않다¹⁶⁾.

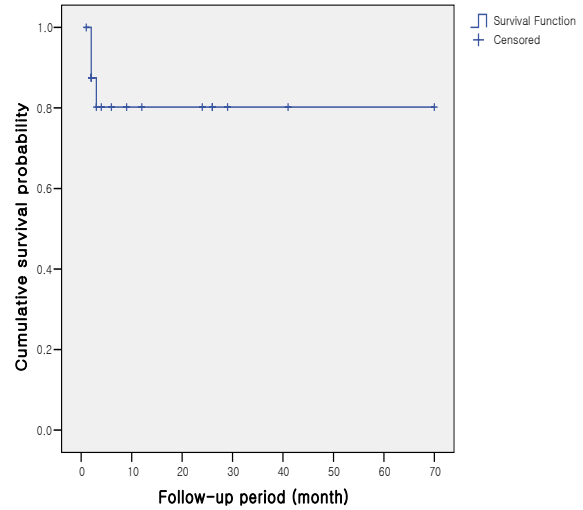


Figure 1. Patient survival: There were 3 (17.6%) disease-related deaths and the patient survival rate were 80.2% at the 1st and 3rd year.

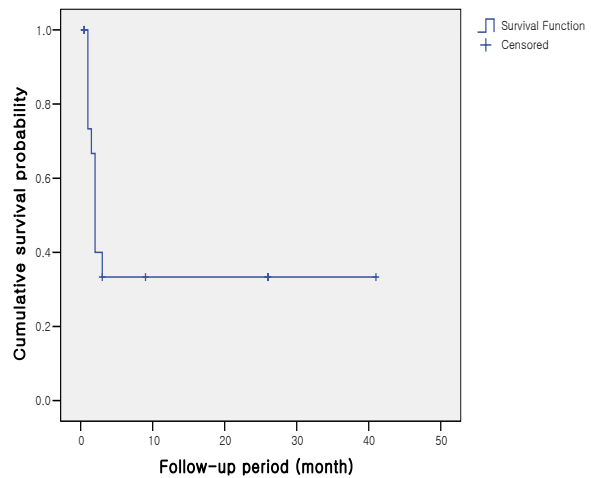


Figure 2. Renal survival: There were 13 patients (76.5%) who reached ESRD and 4 (23.5%) showed recovery of renal function and the renal survival rate were 33.3% at the 1st and 3rd year.

ANCA 연관 신염은 고령(65~74세)의 환자에서 대부분 발생하며, c-ANCA는 남자, p-ANCA는 여자에서 더 흔히 관찰되는 것으로 보고되었으나¹⁷⁾, 본 연구에서는 61세 이상(64.7%)의 고령 환자에서 대부분 발생하였으며 남녀차이 없이 모든 환자에서 p-ANCA 양성소견을 보였기 때문에 ANCA type에 따른 경과나 예후의 차이는 확인할 수 없었다. 또한 고령일수록 나쁜 예후를 보인다는 보고가 있었

나^{4,6)} 본 연구에서는 성별, 나이에 따른 신생존률 또는 사망률의 차이가 없었다.

RPGN의 임상양상은 원인 신질환을 감별하기에는 비전형적이거나 선행하는 상기도 감염이 반수 정도에서 보이고 폐뇨, 부종, 호흡곤란 등이 갑작스럽게 진행된다. 또한 육안적 혈뇨와 노검사에서 전형적인 이형적혈구 및 적혈구원주 혹은 다양한 원주들을 볼 수 있다^{7, 18)}. 본 연구에서는 혈뇨와 단백뇨가 모든 환자에서 관찰되었고, 고혈압이 13예(76.5%), 요독증상(41.2%), 부종(35.3%) 상기도 감염 증상(29.4%), 폐뇨(23.5%)의 순서로 관찰되었다. 급격한 신기능의 감소로 인한 신증후군의 발생, 수분조절 부진으로 인한 폐뇨와 부종, 사구체 모세혈관 파열에 의한 혈뇨 등이 임상양상의 원인으로 생각된다. 진단 당시 폐뇨, 기관지 증상이 있는 경우 예후가 불량하다는 연구들이 있으나^{6, 19)} 본 연구에서는 임상양상들과 신생존률은 관련이 없었다.

ANCA 연관 신염에서 예후를 예측할 수 있는 인자로는 진단 또는 치료 시작시의 신장기능 감소정도라는 연구들이 다수 있다^{9, 20-22)}. Hogan 등⁶⁾은 ANCA 연관 신염에서 장기간의 신생존에 관여하는 강력한 예후인자의 하나로 진단 당시의 혈청 크레아티닌을 들고 있다. Morgan 등¹¹⁾은 진단 당시 신부전이 심할수록 예후가 나쁘다고 보고하였고, Hauer 등²³⁾도 ANCA 연관 신염에서 18개월 후의 GFR을 예측할 수 있는 가장 좋은 인자는 치료시작시의 GFR 수치라고 보고하였다. 본 연구에서는 신생존과 관련하여 악화된 환자군에 비해 호전된 환자군에서 의미있는 차이를 보인 인자는 진단 당시의 혈중요소질소($p=0.032$)와 사구체여과율($p=0.023$)로 나타나 상기 연구들과 유사한 결과를 보였다.

진단 당시의 신생검 소견과 예후와의 연관성을 보고하는 연구도 다수 있었다. Hauer 등²³⁾은 18개월 후의 GFR과 관련있는 인자들로 interstitial fibrosis, glomerulosclerosis, tubular atrophy, crescents, fibrinoid necrosis를 언급하였으나 이들 인자들과 재발 또는 사망과의 연관성은 증명할 수 없었다고 보고하였다. Hogan 등⁶⁾은 장기간의 신생존과 arterial sclerosis의 연관성을 보고하였고, Gans 등¹³⁾은 신생검 성적으로 면역억제치료에 대한 반응을 예측할 수 있었다고 보고하였다. 또한 만성적인 병변, 특히 interstitial fibrosis가 있는 경우 불량한 신생존율과 연관성이 있다는 보고들도 있다^{9, 24)}. 본 연구에서 저자들은 사구체경화나 간질염증세포 침윤, 반월상 등을 예후인자로 기대하였으나 신생존과 관련하여 호전된 환자군과 악화된 환자군에서 의미있는 차이점을 보인 인자는 없었으며, 이는 대부분의 환자들에서 이

미 심한 사구체 손상이 진행되어 예후를 결정지을 정도의 손상의 차이를 볼 수 없었기 때문이라고 생각된다.

ANCA 연관 신염의 치료는 스테로이드, 퓨린 대사길항제(purine anti-metabolites), 알킬화제(alkylating agents)를 이용한 광범위한 면역억제에 기초를 두고 있다. 치료 초기에는 적극적인 면역억제를 통한 염증 조절을 통해 더 진행되는 장기의 손상을 막음으로써 관해를 유도한다. 초기 치료 후 치료제의 부작용을 줄일 수 있는 범위의 덜 집중적인 면역억제를 통하여 관해 유지요법을 시행한다. 치료하지 않을 경우 80% 이상에서 사망하거나 말기신부전으로 진행하며, 잦은 재발 때문에 면역억제치료는 저용량으로 12~24개월 동안 지속한다. 사이클로포스파마이드와 스테로이드를 사용함으로써 재발을 줄이고 생존율을 크게 향상시켰으나, 약제의 독성, 치료자체와 관련된 유병률, 사망률을 고려해야 한다. 최근에는 사이클로포스파마이드 대신에 관해유도나 유지요법으로 아자시오프린(azathioprine)이나 mycophenolate mofetil을 사용하기도 한다^{9, 22)}.

혈장교환술은 치료 당시 투석의존성이 있는 환자에서만 예후에 부가적인 도움이 된다는 보고가 있다²⁵⁾. 혈청 크레아티닌 수치가 5.6 mg/dL 이상인 환자에서는 부가적으로 혈장교환술을 사용하는 것이 메틸프레드니솔론을 사용하는 것보다 신장기능의 회복에 더 좋다는 보고도 있다²⁶⁾.

본 연구에서는 진단 후 강력한 면역억제치료, 혈장교환술, 투석치료에도 불구하고 말기신부전으로의 진행이 76.5%로 많았으며, 이는 진단 시 이미 신사구체 손상이 심한 신부전 상태에서 치료가 시작되었기 때문이라고 생각된다. 증례의 부족으로 치료 방법의 차이에 따른 통계학적 분석은 불가능하였다.

결론적으로 ANCA 연관 신염은 진단 당시 이미 신기능의 감소가 심한 경우 신생존율의 악화를 보이므로 진단과 치료는 가능한 빨리 시작하여 사구체 염증과 신부전을 감소시키는 것이 중요하겠으며, ANCA 연관 신염의 임상양상을 보이면서 ANCA 양성소견을 보이면 신생검으로 확진되기 이전이라도 초기에 스테로이드 충격요법과 같은 강력한 면역억제제 치료를 시작해 보는 것이 신생존율 향상에 도움을 줄 수도 있을 것으로 판단되다.

요 약

목적 : 급속진행성 사구체신염은 전체 사구체신염의 약 2~10%를 차지하며, 그 중에서 무면역침착 질환(pauci-immune disease)은 항호중구 세포질 항체(ANCA)와 연관있

는 염증 질환으로, 본원에서 ANCA 연관 신염(ANCA associated nephritis)으로 진단된 예를 대상으로 한 임상경험과 예후와 관련이 있으리라 생각되는 인자들을 분석 보고하고자 한다.

방법 : 2000년 1월부터 2006년 7월까지 경북대학교 병원 내과에 입원하여 후향적 조사에서 RPGN, crescentic GN으로 진단된 39예 중 혈청ANCA 양성인 17예를 대상으로 하였다.

결과 : 환자의 평균연령은 60.5±18.0세(15~79세)였으며 성별분포는 남자가 9예, 여자가 8예로 남녀 성별비는 1.13:1였으며, 61세 이상의 환자가 전체의 64.7%를 차지하였다.

중요 임상증상은 혈뇨, 단백뇨가 모든 환자(17예, 100%)에서 관찰되었으며 고혈압, 요독 증상, 부종, 상기도 감염 증상, 폐노, 객혈의 순이었으며, 이 중 신생존과 연관을 보이는 인자는 없었다.

면역혈청학적 소견은 17예 모두에서 p-ANCA 양성이었으며, 중요 검사실 소견에서 신생존과 관련하여 호전된 환자군과 악화된 환자군에서 의미있는 차이점을 보인 인자는 진단 당시의 혈중요소질소($p=0.032$)와 사구체여과율(estimated GFR) ($p=0.023$)이었다.

진단시의 신생검 소견은 환자 모두에서 사구체내에 면역글로불린과 보체의 침착이 경미하거나 관찰할 수 없었고 반월상의 동반율은 48.81±30.9%, 사구체경화의 동반율은 32.6±31.8%였으며, 간질성침윤과 섬유화 정도는 경증에서 중등증의 소견을 보였으며 이 중 신생존과 관련하여 두 군 사이에 의미있는 차이점을 보인 인자는 없었다.

치료는 14예(82.4%)에서 내원 당시 투석치료가 필요하였으며, 스테로이드 충격요법이 8예(47.1%), 스테로이드 충격요법과 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 병합요법을 시행한 예가 4예(23.5%), 스테로이드 충격요법과 사이클로포스파마이드 및 혈장교환술을 시행한 예가 2예(11.8%), 스테로이드 충격요법과 혈장교환술을 시행한 예가 2예(11.8%)였다. 평균 15개월의 추적기간 동안 13예(76.5%)에서 말기신부전으로 진행하여 유지 신대치요법이 필요하였고, 4예(23.5%)에서 신기능이 회복되었으며 경과 중 사망한 경우는 3예(17.6%)였다. 환자생존율은 1년 및 3년에서 80.2%였고, 신생존율은 1년 및 3년에서 33.3%였다.

결론 : 진단 당시 신기능이 예후와 가장 관계가 있었으며 환자의 나이, 성별, 임상양상이나 병리학적 소견은 신생존과 관계가 없었다. 따라서 조기 진단과 치료가 신생존율 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

중심 단어 : ANCA; 신염

REFERENCES

- 1) 대한신장학회. 임상신장학. 초판. p. 210-220, 광문출판사, 2001
- 2) Couser WG. *Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy.* Am J Kidney Dis 11:449-464, 1988
- 3) Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. *Crescentic glomerulonephritis.* In: *Heptinstall's pathology of the kidney. 5th ed. p. 625-656, Philadelphia, Lippincott-Raven press, 1998*
- 4) Jennette J, Falk R. *Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases.* Am J Kidney Dis 15:517-529, 1990
- 5) Booth A, Almond M, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild G, Plaisance M, Pusey C, Jayne D. *Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study.* Am J Kidney Dis 41:776-784, 2003
- 6) 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 7:23-32, 1996
- 7) 권진경, 이상수, 서상혁, 박성배, 김현철, 박관규. 급속 진행성 사구체신염의 임상적 고찰. 대한신장학회지 18:400-408, 1999
- 8) 김구, 남현경, 고병성, 허정훈, 주희린, 손승현, 안원석, 김성은, 김기현. 급속진행성 사구체신염의 임상상. 대한내과학회지 67:176-184, 2004
- 9) Jayne D. *Update on the European Vasculitis Study Group trials.* Curr Opin Rheumatol 13:48-55, 2001
- 10) Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. *Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom.* Arthritis Rheum 43:414-419, 2000
- 11) Morgan MD, Haper L, Williams J, Savage C. *Anti-neutrophil cytoplasm-associated glomerulonephritis.* J Am Soc Nephrol 17:1224-1234, 2006
- 12) Keller F, Oehlenberg B, Kunzendorf U, Schwartz A, Offermann G. *Long-term treatment and prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis.* Clin Nephrol 31:190-197, 1989
- 13) Gans RO, Kuizinga MC, Goldschmeding R, Assmann K, Huysmans FT, Gerlag PG, Donkey AJ, Hoorntje SJ. *Clinical features and outcome in patients with glomerulonephritis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies.* Nephron 64:182-188, 1993
- 14) Andrassy K, Kuster S, Waldherr R, Ritz E. *Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course.* Nephron 59:206-212, 1991
- 15) Briedigkeit L, Kettritz R, Gobel U, Natusch R. *Prognostic factors in Wegener's granulomatosis.* Postgrad Med J

- 69:856-861, 1993
- 16) 노정우. 반월상 사구체신염의 발생과정 및 발생기전. 대한신장학회지 20:749-754, 2001
- 17) Geffriaud-Ricouard C, Noel L, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld J, Lesavre P. *Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. Clin Nephrol 39:125-136, 1993*
- 18) Morrin P, Hinglais N, Nabarra B, Kreis H. *Rapidly progressive glomerulonephritis: a clinical and pathologic study. Am J Med 65:446-460, 1978*
- 19) Heilman R, Offord K, Holley K, Velosa J. *Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 9:98-107, 1987*
- 20) Savage CO. *ANCA-associated renal vasculitis. Kidney Int 60:1614-1627, 2001*
- 21) Hamidou MA, Derenne S, Audrain MA, Berthelot JM, Boumalassa A, Grolleau JY. *Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies: a prospective study. Rheumatology 39:417-420, 2000*
- 22) 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*
- 23) Hauer H, Bajema I, Houwelingen H, Ferrario F, Noel L, Waldherr R, Jayne DR, Rasmussen N, Bruijn JA, Hagen EC. *Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. Kidney Int 62:1732-1742, 2002*
- 24) Vergunst C, van Gurp E, Hagen E, van Houwelingen H, Hauer H, Noel L, Waldherr R, Ferrario F, van der Woude F, Bruijn J, Bajema I. *An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 41:532-538, 2003*
- 25) Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. *Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. Kidney Int 40:757-763, 1991*
- 26) Gaskin G, Jayne D, Group EV. *Adjunctive plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to ANCA-associated glomerulonephritis [Abstract]. J Am Soc Nephrol 13:2A, 2002*