대한내과학회지: 제 92 권 제 3 호 2017 https://doi.org/10.3904/kjm.2017.92.3.295

완전 관해 20년 후에 재발한 막성신병증 1예

인제대학교 의과대학 상계백병원 내과

박 문 · 성준민 · 김형영 · 김동환 · 김상현 · 박원도

Membranous Nephropathy Relapsed after 20-year of Complete Remission

Moon Park, June Min Sung, Hung Young Kim, Dong Hwan Kim, Sang Hyun Kim, and Won Do Park

Departments of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Membranous nephropathy is the most common pathologic lesion in adult patients with nephrotic syndrome. The cause is idiopathic, and the pathogenesis is believed to involve the deposition of immune complexes in the subepithelial tissue of the glomerular capillaries. After a period of 5 to 10 years, one-third of patients with membranous nephropathy will develop spontaneous remission, one-third will develop sustained proteinuria, and one-third will experience progression to chronic renal disease. Proteinuria may recur in patients who are in complete remission; this has been reported in approximately 26% of patients during an average of 89 months. To date, however, recurrence of membranous nephropathy has not been reported in patients who have been in complete remission for ≥ 20 years. We report herein such a case. Membranous nephropathy may recur in adult patients who are currently in the remission stage. Ongoing follow-up is therefore required, even after several years of complete remission.
(Korean J Med 2017;92:295-299)

Keywords: Glomerulonephritis; Membranous; Recurrence; Proteinuria

서 론

막성신병증은 성인의 신증후군 중 가장 흔한 병리학적 병변으로, 특발성이 흔한 원인으로 알려져 있으며, 병인은 알려져 있지는 않으나 사구체모세혈관의 상피하 조직에 면역복합체의 침착에 의해 발생되는 것으로 알려져 있다[1]. 막성신병증의 자연 경과는 자연 관해, 신증후군의 지속, 만성신부전 진행까지 다양한 결과를 보이고 있다. 자연 경과는 각 보고에서 차이가 있으나, 대개 5-10년 경과 후 환자의 1/3에서 자연 관해, 1/3은 단백뇨의 지속상태, 1/3은 만성 신질환으로 진행하는 것으로 알려져 있다[2]. 비신증후군 환자는 약 5% 이하가 신부전으로 진행하나, 신증후군 환자에서는 약 50%까지 말기 신부전으로 진행하는 것으로 보고되었으며[1], 따라서 신증후군과 단백뇨 발생은 나쁜 예후와 밀접

Received: 2015. 11. 4
Revised: 2016. 4. 4
Accepted: 2016. 6. 17

Correspondence to Won Do Park, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel: +82-2-950-1460, Fax: +82-2-938-1464, E-mail: wondoful1958@paik.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

한 관계를 보이고 있다[3]. 막성신병증 환자에서 단백뇨의 완전 관해 후 평균 89개월 동안 약 26%에서 단백뇨의 재발이 보고된 바 있으나[4], 본 예의 환자와 같이 완전 관해 이후, 20년간의 장기 추적 중 재발한 사례에 대한 국내외 사례 보고는 되어있지 않다. 이에 저자들은 56세에 발생하여 치료 후 단백뇨 소실과 함께 완전 관해되었던 막성신병증 환자에서, 치료 20년 후 막성신병증이 재발한 환자 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 76세 여자

주 소: 2개월간의 양측 하지부종

현병력: 환자는 20년 전 양측 하지의 부종로 입원하여, 신생검으로 막성신병증으로 진단받았다. 당시 경구 프레드니솔론과 싸이클로포스파미드를 사용하는 Ponticelli 요법을 9개월간 유지하여 하지부종과 단백뇨가 소실되었고 혈중 크레아티닌 0.87 mg/dL로 유지되며, 완전 관해 상태로 20년간 외래에서 고혈압에 대한 치료를 유지하며 추적 관찰하던 중, 내원 2개월 전부터 양측 하지부종이 발생하였고, 외래에서 시행한 요 검사에서 단백뇨가 관찰되어 정밀검사 및 치료를 위해 입원하였다.

과거력: 20년 전 고혈압을 진단받아, 항고혈압제를 복용중이다.

가족력: 특이 사항 없음

진찰 소견: 하지부종으로 다시 내원하여 측정한 당시 신장 154 cm, 체중 65.4 kg, 혈압 110/60 mmHg, 맥박 85회/분, 호흡 18회/분, 체온 36.6℃였다. 신체 검사에서 양측 하지의 피부색의 변화는 없었으며, 간과 비장의 비대 소견은 없었으며, 양측 하지의 통증이 없는 함요부종이 관찰되었으며, 양측 경골동맥은 모두 촉진되었다.

검사 소견: 말초혈액 검사는 혈색소 14.5 g/dL, 백혈구 10,420/mm³였고, 혈청 생화학 검사에서 단백질 5.3 g/dL, 알부민 2.4 g/dL, 혈액요소질소 18.2 mg/dL, 크레아티닌 0.69 mg/dL, 칼슘 8.7 mg/dL, 인 3.8 mg/dL, 나트륨 134 mmol/L, 칼륨 4.4 mmol/L였다. 요 검사는 요 비중 1.033, 요단백 4+, 적혈구 3-4개/고배율 시야, 백혈구 5-9/고배율 시야였으며 24시간 소변 단백량은 6,134 mg, 크레아티닌청소율은 87.92 mL/min였다. 혈청 총 콜레스테롤 235 mg/dL, 중성지방 198 mg/dL, 고밀도 지질단백질-콜레스테롤 55 mg/dL, 저밀도 지질단백질-콜레스테롤 160 mg/dL였다. 혈청 검사에서는 B형 간염 s 항원 (-). B형 간염 s 항체 (+), C형 간염 항체 (-), anti HIV (-), C-반응성단백 0.3 mg/dL, ASO 100 IU/mL 미만, 류마티스인자와 항핵항체는 음성이었다. C_3 105 mg/dL, C_4 38 mg/dL, CH50 46 mg/dL였다. 알파태아단백 3.2 ng/dL, 암배아 항원 1.82 ng/dL, CA-125 29.4 U/mL였다. 단순 흉부 및 복부 X선 검사는 정상이었으며, 복부 초음파 검사에서는 경도의 지방간 소견이 관찰되었으며, 양측 신장의 에코가 증가된 소

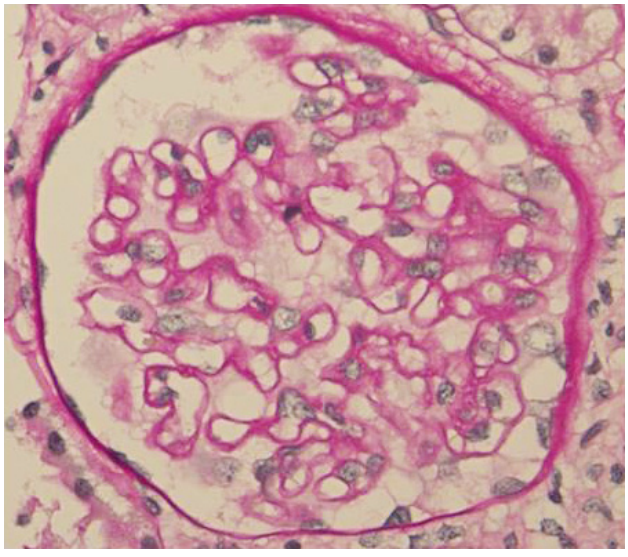

Figure 1. The glomerulus is not so enlarged with no increased cellularity. The capillary lumens are patent with rigid glomerular basement membrane. (Periodic acid-Schiff stain, ×400).

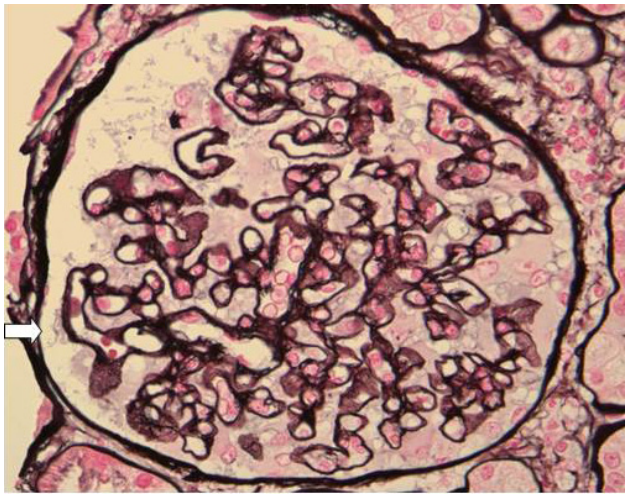

Figure 2. The glomerular basement membrane shows spikes and intramembranous vacuolar changes (JMS, ×400).

견과 우측 신장에 3.5 cm 크기의 낭종이 관찰되었다.

광학 현미경 소견: 광학 현미경 검사에서 관찰된 신조직 소견에서는 사구체의 세포 증식은 관찰되지 않았으며, 모세혈관 기저막의 비후가 관찰되고, 상피하 고밀도 침착이 일부에서 관찰되는 막성신병증에 합당한 소견이었다(Figs. 1-3).

형광 현미경에서는 IgG (+), IgA (-), IgM (-), C3 (-) 소견을 보였다(Fig. 4). 전자 현미경에서 상피하 부위의 매우 작은 전자 고밀도 침착물이 관찰되었다(Fig. 5). 상기 소견을 종합하여 막성신병증을 진단하였다.

치료 및 경과: 신조직 검사를 바탕으로 하여 경구 프레드니솔론 10 mg을 2일 간격으로 투여하였으며 경구 사이클로스포린 100 mg 하루 2회로 투여를 시작하였다. 대증적 치료로서 퓨로세마이드 20 mg 하루 2회 복용하였다. 환자는 치료 재시작 18일째, 부종 감소와 함께 혈중 알부민 2.0 g/dL에서 2.3 g/dL까지 호전되었다. 부종 감소 후에는 이뇨제 치료는 종료하였으며, 사이클로스포린과 프레드니솔론은 18개월까지 용량을 유지하였으며, 총 24개월의 치료 기간 중 마지막 6개월간은 점차 감량하여 프레드니솔론은 7.5 mg으로 감량하였고, 사이클로스포린은 75 mg에서 50 mg으로 감량하고, 재치료 시작 24개월 이후부터 요단백 관찰되지 않아, 약물 복용을 중단하였다. 재치료 시작 당시 소변 단백/크레아티닌 비는 9.09로 측정되었으나, 24개월간의 치료 후 소변 단백/크레아티닌 비는 0.12까지 감소하였으며, 이후 3년이 지난 현재까지 외래에서 추적 관찰 중 단백뇨의 재발 없이, 혈중 크레아티닌 0.90 mg/dL로 유지되며, 증상 없이 양호한 경과를 보이고 있다.

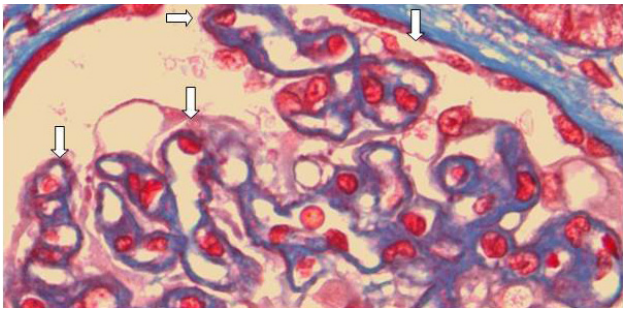

Figure 3. Fuchsinophilicsubepithelial granular deposits (arrows) are seen around the capillary wall. (MT, ×400).

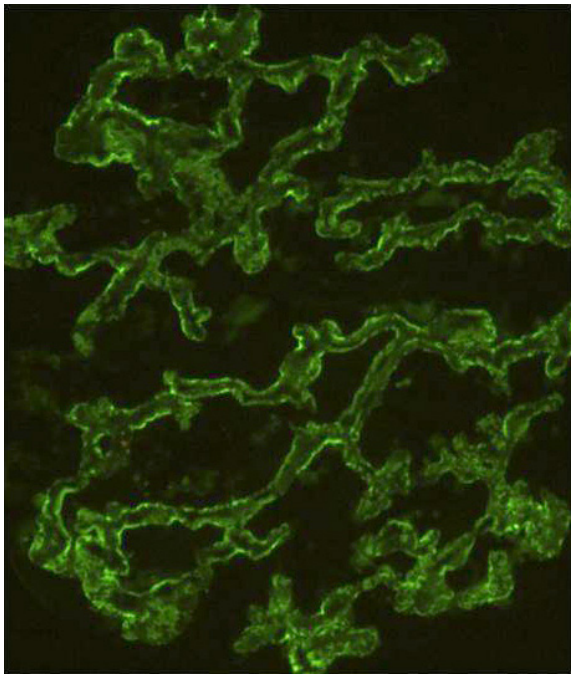

Figure 4. IgG immunofluorescence finding shows diffusely pure peripheral pattern (2+).

고 찰

막성신병증의 원인은 주로 특발성이 가장 많으며, 2차성 원인으로 B형간염 등의 감염, 당뇨, 약물, 각종 면역 질환, 악성 종양에 의한 것으로 알려져 있다[5]. 본 증례의 환자에서는 악성 종양에 의한 막성신병증을 감별하기 위하여 시행

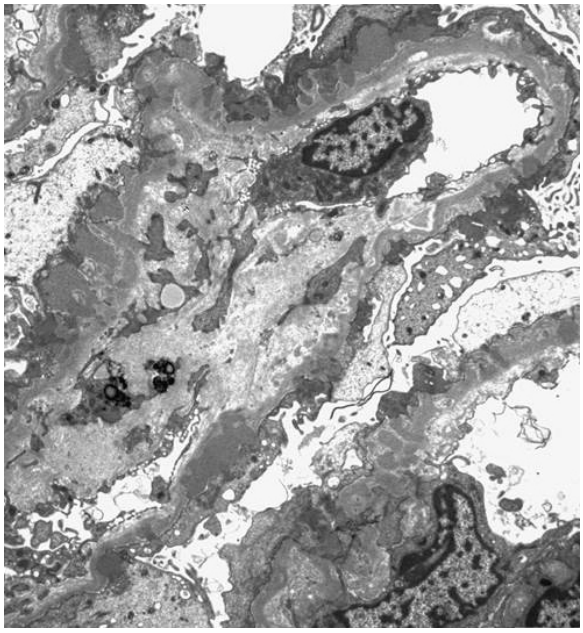

Figure 5. Ultrastructurally electron-dense deposits are diffusely present at subepithelial and focal intramembranous sublocations (uranyl acetate and lead citrate stain, magnification, ×4,000).

한 종양 표지자 검사에서 음성이었고, 시행한 영상학적 검사에도 악성 종양의 증거는 없었다. 또한 환자는 항고혈압제인 안지오텐신 II 수용체 길항제만을 복용하고 있어, 약물에 의한 이차성 원인의 막성신병증을 배제할 수 있었다. 서양에서는 막성신병증이 성인에서 발생하는 특발성 신증후군의 30-50%를 차지한다고 보고되었고 국내에서는 20%의 비율을 차지하여 국내에서 단백뇨의 발생은 서양에서보다는 적게 보고되었다[6,7]. 막성신병증 환자에서 단백뇨의 완전 관해가 있는 경우, 장기 예후는 좋은 것으로 알려져 있는데[8], Laluck과 Cattran [9]은 단백뇨의 완전 관해 발생 후에는, 재발이 있더라도, 장기 예후는 여전히 좋다고 보고한 적이 있으며, 단백뇨의 완전 관해가 일어난 환자에서의 관해 유지율은 Passerini 등[10]은 5년 및 10년 관해 유지율이 각각 66% 및 32%로, 국내에서는 5년 및 10년 관해 유지율은 73% 및 60%로 보고되었다[3].

위의 결과와 같이 막성신병증 환자에서 단백뇨의 완전 관해 여부가 만성 신부전으로의 진행 및 장기 예후에 중요한 인자라는 사실을 확인할 수 있으며, 따라서 단백뇨의 관해는 본 질환의 가장 중요한 치료 목표가 된다[4]. 단백뇨의 완전 관해를 얻는데 가장 유요한 예후 인자로써, 1년 이내의 최초 치료에 반응이 있는 군에서 높은 완전 관해율을 보였으며[3], 본 환자의 경우에서도, 20년 전 초기 치료 당시 9개월간의 스테로이드, 싸이클로포스파미드의 치료 후 단백뇨의 관해가 있었으므로 좋은 장기 예후를 기대할 수 있는 환자였음에도, 장기간의 추적 관찰 결과 막성신병증이 재발한 환자였다.

Passerini 등[10]은 환자의 연령, 성별, 사구체 병변 및 신간질병변 유무, 고혈압 치료 여부는 관해 유지 여부와 유의한 상관이 없다고 하였으나, Kang 등[4]의 연구에서는, 관해 유지군에서 재발군에 비해 혈청 크레아티닌 수치 및 혈청 콜레스테롤 수치가 유의하게 낮게 나타남을 보고한 바 있다. 이러한 결과는 재발군에 비해, 관해 유지군에서 관해시 각종 생화학 수치가 보다 완전하게 정상화됨을 시사하는 소견이나, 현재까지는 이에 대한 문헌보고가 드물어 명확한 인과관계를 설명하기는 어렵다.

Ponticelli 등[8]은 스테로이드 치료에 반응하지 않는 막성신병증 환자의 치료에 저용량 스테로이드 0.15 mg/kg과 사이클로스포린과의 병합요법으로 대조군에 비해 단백뇨 재발이 현저하게 낮아짐을 보고하였다. 본 증례의 환자에서도 재발된 막성신병증 치료를 위하여, 스테로이드와 사이클로스포린으로 24개월 동안 치료를 유지한 후 종료하였으며, 치료 이후 다시 단백뇨의 관해가 발생하였고, 3년이 지난 현재까지 단백뇨의 재발은 발생하지 않았다.

재발한 막성신병증의 치료에 있어서 상반된 보고가 있는데, Ponticelli 등[8]은 재발시 스테로이드나 세포독성 약제의 사용으로 재관해가 더 잘 일어난다고 보고 하였으나, Laluck과 Cattran [9]은 재발률 및 장기 생존율은 치료받지 않은 군과 차이가 없으므로, 약제에 의한 치료 효과가 유의하지 않다고 보고하였으며[4], 따라서 재발된 막성신병증의 치료 결과에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다. Ponticelli 등[8]은 스테로이드와 싸이클로포스파미드 이용하여 완전 관해된 막성신병증 환자에 대해 평균 42개월의 추적 관찰 결과, 약 24%에서 막성신병증이 재발하였다고 보고한 바 있다. 국내에서 막성신병증 환자들에 대한 장기 예후에 대한 연구는 Kang 등[4]에 의해 보고된 적이 있으나, 본 환자에서와 같이 20년간의 장기 추적 후 재발에 대한 국내 연구는 아직 많이 이루어지지 않은 상태이다. 본 환자 이외에도 20년 이상의 장기 관해 후 막성신병증이 재발한 환자가 존재할 가능성이 있으므로, 현재 관해 상태에 있는 성인 환자들을 추적 관찰할 때에도 수년 후 재발할 가능성을 고려해야 하며, 따라서 막성신병증의 완전 관해 후에도 지속적인 추적 관찰이 요구되고, 장기 관해 후 재발을 일으키는 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

요 약

저자들은 20년 전 단백뇨 발생과 함께 신조직검사에서 막성신병증이 진단되었던 환자가, 치료 이후 단백뇨가 소실되고 완전 관해되었으며, 치료 20년 후에 다시 단백뇨의 발생과 막성신병증이 재발된 환자 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 막성신병증; 재발; 단백뇨

REFERENCES

1. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1997;8:664-674.
2. Yoon SY, Lee EJ, Huh JH, et al. Clinical courses of the adult patients with idiopathic membranous nephropathy. Korean J Med 2004;66:175-185.
3. Shin HP, Lee SH, Lee TW, Kim MJ, Ihm CG. Treatment outcomes and predictors in patients with idiopathic mem-

branous nephropathy. Korean J Med 2004;66:267-274.
4. Kang MJ, Jin KB, Sung JH, et al. Prognosis of idiopathic membranous nephropathy after complete remission of proteinuria. Korean J Nephrol 2004;23:412-418.
5. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendations. Kidney Int Suppl 1999;70:S47-S55.
6. Kim HC, Choi CO, Chung TH, et al. Clinical studies on the adult idiopathic nephrotic syndrome in Korea. Korean J Intern Med 1991;40:516-525.
7. Oh KH, Ahn CR, Yang JS, et al. Clinicopathological study on adult nephrotic syndrome. Korean J Nephrol 1997;16: 254-265.
8. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 1995;48:1600-1604.
9. Laluck BJ Jr, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 1999;33:1026-1032.
10. Passerini P, Pasquali S, Cesana B, Zucchelli P, Ponticelli C. Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria. Nephrol Dial Transplant 1989;4:525-529.