

1형 당뇨병 소아환자에서 발생한 원발성 국소분절사구체경화증 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실¹, 병리학교실², 소화아동병원³
 백승현¹ · 권아름¹ · 정현주² · 김민주² · 채현욱¹ · 김호성¹ · 김덕희³

A Case of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in an Adolescent Patient with Type 1 Diabetes

Seung Hyon Baek, M.D.¹, Ah Reum Kwon, M.D.¹, Hyeon Joo Jeong, M.D.², Min Ju Kim, M.D.²,
 Hyun Wook Chae, M.D.¹, Ho-Seong Kim, M.D.¹ and Duk Hee Kim, M.D.³

Departments of Pediatrics¹, Pathology², Yonsei University College of Medicine,
 Department of Pediatrics³, Sowha Children's Hospital, Seoul, Korea

Diabetic nephropathy is a common and serious complication in diabetic patients. Renal diseases other than diabetic nephropathy (non-diabetic nephropathy) can occur in diabetic patients with nephrosis. The presence of non-diabetic nephropathy is noted in type 2 diabetes patients, but no data exists for type 1 diabetes. In this report we describe the case of a 15-year-old girl with type 1 diabetes mellitus, who presented with an acute elevation of urinary microalbumin excretion, general edema, and liver enzyme elevation. She had shown microalbuminuria about 3 years earlier, as well as an uncontrolled hemoglobin A1c level, but she had no diabetic retinopathy and neuropathy. A renal biopsy was conducted, and she was diagnosed with primary focal segmental glomerulosclerosis. She was treated with corticosteroids and an angiotensin converting enzyme inhibitor. (**J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2010;15:203-206**)

Key Words: Diabetes mellitus, type 1; Diabetic nephropathy; Glomerulosclerosis focal segmental

서론

당뇨콩팥병증(diabetic nephropathy)은 1형 당뇨병 환자의 30-40%에서 발병하는 것으로 알려져 있는 주요 합병증으로서 미세알부민뇨로 시작하여 사구체 여과율이 감소하고 동맥압이 상승하며 결국 신부전상태에 빠질 수 있는 심각한 합병증이다¹⁾. 따라서 당뇨 환자에서 신기능의 저하가 나타나면 당뇨콩팥병증을 의심하여 치료를 시행하는데 임상소견과 병리소견을 종합하여 확실하게 진단 내릴 수 있다. 1형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 연구들에서 당뇨콩팥병증의 병리 소견으로 사구체증식, 토리사이질(Mesangium) 증식, 사구체 모세혈관의 삼출성 병변을 제시¹⁻³⁾하였고 최근에 당뇨콩팥병

증의 확진을 위한 병리 소견을 통일하려는 노력이 기울여지고 있는 상태이다⁴⁾.

하지만 당뇨병 환자에서 신기능의 저하가 있을 때 이를 전부 당뇨병에 의한 합병증으로 생각할 수는 없고 비당뇨콩팥병증(non-diabetic nephropathy)이 발병할 가능성을 생각해 보아야 한다. 비당뇨성콩팥병증은 당뇨병 환자에서 고혈당이 아닌 다른 기전으로 사구체에 손상을 받는 것으로 2형 당뇨병 환자에서 원발성 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis), 미세변화 신증후군(minimal change nephritic syndrome), 혈관간세포증식 사구체신염(Mesangio-proliferative glomerulonephritis), IgA 신장병(IgA nephropathy) 등이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다^{5, 6)}. 반면 1형 당뇨병에서 합병되는 비당뇨콩팥병증에 대한 연구는 많지 않아 12%의 1형 당뇨병 환자에서 비당뇨콩팥병증이 발견되었다는 보고⁷⁾는 있으나 어떤 신장 질환이 합병되었는지 각각의 유병률이 어느정도인지 추가적인 보고나 다른 연구는 알려져 있지 않다.

Received: 13 October, 2010, Revised: 14 December, 2010
 Accepted: 27 December, 2010
 Address for correspondence: Duk Hee Kim, M.D.
 Department of Pediatrics, Sowha Children's Hospital
 224-32, Seogyedong, Yongsan-gu, Seoul 140-829, Korea
 Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118
 E-mail: dhkim3@yuhs.ac

이에 저자들은 1형 당뇨병 환아에게서 갑작스런 단백뇨의 증가가 있어 시행한 신장생검 상 당뇨콩팥병증이 아닌 원발성 국소분절사구체경화증이 확인된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

1형 당뇨병으로 진단받고 치료 중이던 15년 9개월 된 여아가 전신 부종이 있어 병원을 방문하였다. 재태연령 40주에 2.9 kg으로 출생하였고 출생력과 가족력에서 특이 사항 없었다. 생후 6세에 의식 불명을 주증상으로 내원하여 시행한 동맥혈검사상 pH 7.013, 소변검사상 당뇨와 케톤뇨 양성, 혈당 1,508 mg/dL, 식전 C-펩티드 농도 0.89 ng/mL, 식후 C-펩티드 농도 0.50 ng/mL, 소견 보여 당뇨병케톤산증 및 1형 당뇨병으로 진단하고 인슐린 치료를 시작하였다. 휴물린 70/30 (Humulin 70/30[®], Lilly, Indianapolis, IN, USA) 오전 24단위, 오후 16단위 피하주사로 투여하며 혈당 조절하다가 12년 1개월부터 휴마로그믹스25 퀵펜(Humalog mix 25 quick pen[®], Lilly)으로 제제를 변경하여 투여하였다. 그 후 만 12세 때 두 차례, 만 15세 때 세 차례의 당뇨병케톤산증이 있었다. 15년 2개월부터 인슐린 글라진인 란투스(Lantus[®], Aventis Pharma, Frankfurt, Germany) 25단위와 식사 전 인슐린 리스프로제제인 휴마로그(Humalog[®], Lilly) 15단위로 변경하여 투여하였다. 12년 4개월에 시행한 24시간 소변검사 상 알부민이 54.93 mg/day, urinary albumin excretion rate (UAER)이 38 µg/min으로 미세알부민뇨 소견 보여 라미프릴제제인 트리테이스(Tritace[®], Handok, Seoul, Korea)를 투여 시작하였다. 그 후 약 6개월마다 소변검사를 시행하여 13년 6개월과 14년 6개월 때의 검사 결과 외에는 지속적으로 미세알부민뇨의 소견을 보였다(Table 1).

15년 2개월에 복통, 구토와 황달이 있어 입원하였고 혈청 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST)가 24,200 U/L, 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT)는 11,177 U/L로 증가하였다(Table 1). 혈청 총 빌리루빈은 3.6 mg/dL로 증가하였고 B형 간염바이러스 항원은 음성이었으나 A형 간염바이러스 IgM이 양성이고 보존적 치료 후 간 효소 수치 및 복부 압통 등의 증상 호전되었다. 15년 8개월에 간 효소 수치가 재상승하여 확인한 A형 간염바이러스 항체와 B형 간염바이러스 항원, C형 간염바이러스 항체는 모두 음성이었다. 보존적 치료 후 간 효소 수치는 정상범위로 회복되었다. 15년 7개월에 시행한 안과검사 상 망막병증의 증거는 없는 상태에서 15년 9개월에 전신 부종이 있어 시행한 알부민이 2.7 g/dL로 감소하였고 24시간 소변검사 상 알부민 배출이 4,937.43 mg/day으로 증가하였고 재검에서도 4,261 mg/day로 지속적으로 증가하여 있었으며 당시 혈압은 138/82 mmHg였다. 전신 부종이 지속되어 데프라자코르티제제인 칼코트(Calcort[®], Handok) 48 mg으로 복용 시작하였으나 일주일 후에도 알부민뇨증은 호전을 보이지 않았다. 당시 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN)은 15.3 mg/dL, 혈청 크레아티닌(creatinine, Cr) 0.5 mg/dL 이었으며 hematuria소견은 보이지 않았고 항핵항체(antinuclear antibody)는 1:40으로 음성, C-ANCA와 P-ANCA 결과 음성, 폰 빌레브란트 인자 항원 123.0%, C3 120.1 mg/dL, C4 10.7 mg/dL로 정상범위였다. 알부민뇨증의 원인 확인을 위한 신장생검을 시행하였다. 그 결과 면역형광법상 IgA의 침착은 보이지 않았고 41개의 사구체중 5개의 사구체에서 분절성경화가 보이며 유착(synechia)이 관찰되어 국소분절사구체경화증으로 진단하였다(Fig. 1). 트리테이스과 칼코트 복용 지속하였고 매일 시행한 소변검사에서 알부민뇨는 호전 보이지 않으나 부종 사라지고 혈중 알부민은 정상범위 내에서 유

Table 1. Changes in clinical characteristics and laboratory parameters

Age (yr)	6.3	11.8	12.4	13.5	14.5	15.2	15.5	15.6	15.7	15.7	15.8	16.2
Height (cm)	111	134.2	138.0	141.5	144.0	144	144		144			144
BMI (kg/m ²)	15.69	19.49	21.00	20.23	21.46	23.33	23.20		22.98			24.50
HbA1c (%)	14.5	13.1	12.2	14.3	14.3	13.6	13.6	12.0	11.1			8.7
Albumin (g/dL)	2.8	5.6	5.1	4.2	4.3	3.3	4.3	4.0	3.0	2.7	3.1	3.7
Creatinine (mg/dL)	0.8	0.5	0.7	0.9	0.6	0.53	0.59	0.67	0.57	0.55	0.46	0.7
24 hr urine albumin (mg/day)		8.88	54.93	18.77							4,937.4	
Alb/Cr ratio (mg/g)					422.82	163.2		147.6	138.93		6,356.6	4,588.0
AST (U/L)	26	13	16	16	25	27,300	124	75	241	94	19	21
ALT (U/L)	25	19	19	20	35	11,583	420	79	240	100	20	25
Total bilirubin (mg/dL)	0.2	0.6	0.4	0.6	0.4	3.6	0.5	0.4	0.5	0.4	0.3	0.4
Cholesterol (mg/dL)	139	197	165	220	257	90	212	187	403	301	337	336

Abbreviations: BMI, body mass index; Alb/Cr, albumin/creatinine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

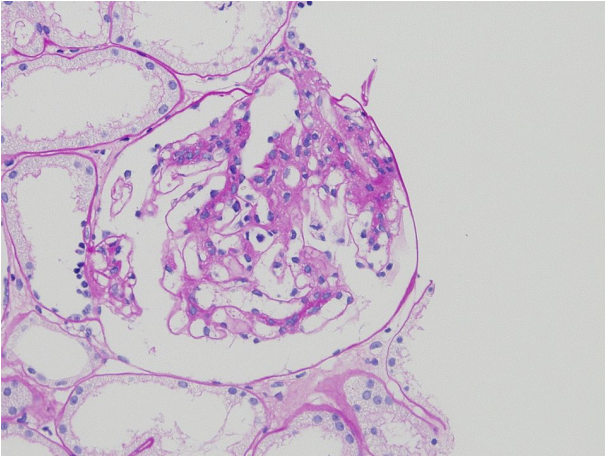


Fig. 1. Glomerulus of the case. Findings of mesangial expansion, segmental mesangial proliferation, and microaneurysmal change. Synechia that was not related to diabetes was observed (Light microscopy, Periodic Acid-Schiff Stain $\times 200$).

지되었다. 칼코트는 점점 줄어가다가 중단하였고 트리테이스만 복용 유지하면서 적극적인 혈당 조절 중이며, 현재 거대알부민뇨증 지속되고 있으나 혈청 알부민 농도는 3.5 g/dL 이상으로 유지되고 있다.

고 찰

당뇨병 환자에서 소변으로 배출되는 알부민 양과 신장 기능의 저하는 서로 밀접한 관계가 있으므로 당뇨콩팥병증의 확인을 위해 소변에서의 알부민 양을 확인하는 선별검사가 필요하다^{8,9)}. 선별검사를 시행하는 시기는 1형 당뇨병의 경우 진단 5년 후부터 시작하지만 혈당 조절이 잘 안되거나 사춘기에 발병한 환자의 경우에는 진단 1년 후에 시작한다. 반면 2형 당뇨병에서는 진단 당시에도 이미 7%의 환자에서는 미세알부민뇨를 보이므로 진단 즉시 시행한다. 미세알부민뇨는 아침 첫 소변이나 임의뇨에서 UAER이 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 인 경우나 알부민/크레아티닌 비가 30-300 mg/g인 경우, 또는 24시간 소변 내 알부민이 30-300 mg/day인 경우로 정의하며, 엄격한 혈당 관리와 함께 당뇨콩팥병증의 진행을 막기 위한 앤지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor) 치료를 시작한다¹⁰⁻¹²⁾. 그럼에도 불구하고 당뇨콩팥병증이 진행하면 사구체 및 간질(interstitium)에 변화가 오게 되는데 최근에 발표된 당뇨콩팥병증의 병리학적 분류에 따르면 사구체의 변화에 따라 4가지 단계(class)로 나눈다⁹⁾. 1 단계는 사구체 기저막의 비후, 2 단계는 토리사이질의 증식, 3 단계는 Kimmelstiel-Wilson nodules이라 불리는 결절경화(nodular sclerosis), 4 단계는 사구체의 50%이상에서 완전사구체경화증(global glomerular sclerosis)이 보인다고 하였다.

본 증례의 경우 당뇨콩팥병증의 확인을 위해 소변검사를 반복적으로 시행하였고 만 12년 4개월에 미세알부민뇨가 확인되어 앤지오텐신전환효소억제제로 치료 중이었으며, 15년 9개월에 전신 부종이 생기고 24시간 소변검사에서 알부민량이 증가하는 갑작스런 신기능이 저하를 보였다. 당뇨병 환자에서 비당뇨콩팥병증을 의심할 수 있는 소견은 신기능의 급속한 저하, 혈뇨, 망막병증이나 신경병증이 동반되지 않은 단백뇨, 고혈압이 있는 경우이며 본 증례에서 미세알부민뇨가 3년 정도 지속되었으나 신기능이 급격히 감소하고, 망막병증이나 신경병증이 동반되지 않아 원인 질환을 확인하기 위해 신장생검이 필요하였다. 신장생검 결과 토리사이질의 증식이 보이면서 유착(synechia)이 관찰되었고 이는 국소분절사구체경화증을 시사하는 소견이었으나 제 2형 당뇨병환자들을 대상으로 한 신장생검 조사에서 국소분절사구체경화증을 보이는 경우가 비당뇨콩팥증의 가장 흔한 원인이라고 보고되었고⁶⁾ 본 증례의 환자는 현재까지 망막병증 및 신경병이 없는 상태이고 갑작스런 신장기능의 저하가 보이며 사구체에서 유착이 관찰되면서 모세혈관에 삼출성 병변이 없는 것에 미루어 병리소견에서 보이는 사구체경화의 소견은 당뇨콩팥병증의 진행이라기 보다는 원발성 국소분절사구체경화증이라고 생각된다는 병리학자의 진단을 받았다.

환자의 임상경과 중 일년 동안 세 차례의 반복되는 간염이 있었고 이 중 앞의 두 차례는 electrofluoroimmunoassay (Vidas, Biomerieux, Lyon, France)에 의한 IgM anti-HAV가 양성으로 확인되어 급성 A형 간염임이 확인되었다. 급성 A형 간염은 일반적으로 어릴수록 무증상인 경우가 많고 몇 주 앓고 나면 특이 후유증이 없이 회복되며 전격성 간염의 가능성이 낮기에 경과가 좋은 편으로 알려져 있는데 본 환아도 보존적 치료만으로 급성 A형 간염이 호전되었다. 세 번째 간염은 보존적 치료로 호전되었으나 앞서와는 달리 급성 A형 간염이 아니었을 뿐만 아니라 간염을 일으킬 수 있는 것으로 알려진 바이러스들에 대한 검사 상 원인을 알 수 없었고 같은 시기에 국소분절사구체경화증이 나타났다. 간염을 일으키는 바이러스들은 여러 방법을 통하여 간염을 일으키는데 바이러스 자체의 세포변성(cytopathic) 효과뿐만 아니라 T세포와 관련된 면역기전에 의해 간세포에 손상을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다¹³⁻¹⁶⁾. 또한 국소분절사구체경화증에서 T세포 관련 면역반응이 관여하는 것이 보고되고 있으며¹⁷⁻¹⁹⁾ 1형 당뇨병에서도 T 세포와 관련된 면역 기전이 일정 역할을 하기 때문에^{20, 21)}, T세포와 관련이 있는 면역반응에 의해 간염과 원발성 국소분절사구체경화증이 동시에 발현되었을 가능성도 배제하기 어렵다.

요 약

당뇨병 환자의 약 30-40%에서 당뇨병발병증이 발생하지만 비당뇨병발병증도 발생할 수 있다고 알려져 있으며 이는 주로 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구결과였다. 본 저자들은 1형 당뇨병 환자에서 신장생검을 통해 비당뇨병발병증인 국소분절사구체경화증이 있는 증례를 확인하였고 급성기에 부신길질호르몬과 엔지오텐신전환효소억제제 치료 후 증상이 호전되었으며, 현재 적극적인 혈당 조절과 엔지오텐신전환효소억제제로 치료 중인 1형 당뇨병을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Osterby R, Gundersen HJ, Nyberg G, Aurell M. Advanced diabetic glomerulopathy. Quantitative structural characterization of nonoccluded glomeruli. *Diabetes* 1987;36:612-9.
- 2) Ellis EN, Steffes MW, Goetz FC, Sutherland DE, Mauer SM. Glomerular filtration surface in type I diabetes mellitus. *Kidney Int* 1986;29:889-94.
- 3) Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984;74:1143-55.
- 4) Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556-63.
- 5) Mou S, Wang Q, Liu J, Che X, Zhang M, Cao L, et al. Prevalence of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:354-9.
- 6) Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA, Liu IL, Kumar VA. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007;27:322-8.
- 7) Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, Sturgill BC, Kaiser DL, Bolton WK. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol* 1988;8:204-11.
- 8) Watkins PJ, Blainey JD, Brewer DB, Fitzgerald MG, Malins JM, O'Sullivan DJ, et al. The natural history of diabetic renal disease. A follow-up study of a series of renal biopsies. *Q J Med* 1972;41:437-56.
- 9) Rossing P. Promotion, prediction and prevention of progression of nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15:900-19.
- 10) Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association and the National Kidney Foundation. *Diabetes Care* 1994;17:1357-61.
- 11) Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995;25:107-12.
- 12) KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
- 13) Khanolkar A, Fulton RB, Epping LL, Pham NL, Tifrea D, Varga SM, et al. T cell epitope specificity and pathogenesis of mouse hepatitis virus-1-induced disease in susceptible and resistant hosts. *J Immunol* 2010;185:1132-41.
- 14) Phillips S, Chokshi S, Riva A, Evans A, Williams R, Naoumov NV. CD8(+) T cell control of hepatitis B virus replication: direct comparison between cytolytic and noncytolytic functions. *J Immunol* 2010;184:287-95.
- 15) Rodrigue-Gervais IG, Rigsby H, Jouan L, Sauvé D, Sékaly RP, Willems B, et al. Dendritic cell inhibition is connected to exhaustion of CD8+ T cell polyfunctionality during chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2010;184:3134-44.
- 16) Vallbracht A, Maier K, Stierhof YD, Wiedmann KH, Flehmig B, Fleischer B. Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 1989;160:209-17.
- 17) Bao L, Haas M, Pippin J, Wang Y, Miwa T, Chang A, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis induced in mice lacking decay-accelerating factor in T cells. *J Clin Invest* 2009;119:1264-74.
- 18) Strehlau J, Schachter AD, Pavlakis M, Singh A, Tejani A, Strom TB. Activated intrarenal transcription of CTL-effectors and TGF-beta1 in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002;61:90-5.
- 19) Wang Y, Wang YP, Tay YC, Harris DC. Role of CD8(+) cells in the progression of murine adriamycin nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:941-9.
- 20) Dosch H, Cheung RK, Karges W, Pietropaolo M, Becker DJ. Persistent T cell anergy in human type 1 diabetes. *J Immunol* 1999;163:6933-40.
- 21) Almawi WY, Tamim H, Azar ST. Clinical review 103: T helper type 1 and 2 cytokines mediate the onset and progression of type I (insulin-dependent) diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1497-502.