

막성 사구체신염을 동반한 Sjögren 증후군 1예

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신장내과, 연세대학교 의과대학 병리학교실*

백승석 · 김익성 · 이재성 · 황성준 · 이태희 · 홍순원* · 박형천 · 하성규

서 론

Sjögren 증후군은 누선과 타액선에 림프구의 침윤으로 안구건조증 또는 구강건조증을 일으키는 상대적으로 흔한 만성 자가면역 질환이다¹⁾. Sjögren 증후군은 원발성과 류마티스관절염, 전신성홍반성낭창, 공피증 등과 동반되어 나타나는 이차성으로 나눌 수 있으며, 누선과 타액선 외에 신장, 간, 폐 등을 침범하여 같은 조직학적 변화를 초래할 수 있는데, 원발성 Sjögren 증후군에서는 약 20~40%에서 신장을 침범하는 것으로 알려져 있다^{2,3)}. 병리학적으로 간질성신염이 가장 흔한 형태로 보고되었으며, 드물게 막성식성 사구체신염, 막성사구체신염 등 사구체 질환으로 나타날 수 있는데⁴⁾, 국내에서는 아직 사구체신염이 동반된 Sjögren 증후군이 보고된 바가 없다.

저자들은 Sjögren 증후군에서 병발된 막성사구체신염을 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 김○○, 55세, 여자

주 소: 전신부종, 단백뇨

현병력: 환자는 1달간의 전신부종을 주소로 본원 신장내과에 내원하였다. 환자는 10년 전부터 구강건조 및 안구건조 증상이 있었으며, 내원 6개월 전 안와골절, 상악골절로 수술 후 시행한 Shimer test 상 양성 소견 (우안 4 mm/5 min, 좌안 3 mm/5 min)을 보였고, 면역혈청 및 구순 조직검사상 Sjögren 증후군을 진단받았다. 건조 증상에 대한 보존적 치료 중, 내원

1개월 전부터 전신부종 소견 보여 본원 신장내과에 내원하였다.

과거력: 특이 사항 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 만성병색을 보였으며 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수는 80회/분, 체온은 36.5℃였다. 양측 안구결막에 충혈이 있었으며, 만성적인 구강건조로 인해 균열설을 보였고, 양측 폐야의 호흡음은 정상이었으며, 심음은 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 복부 촉진에서 간이나 비장은 만져지지 않았으며, 늑골척추각의 압통은 없었다. 중등도의 양측 하지부종이 보였고, 피부에 반점이나 발진은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 본원 내원 후 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 6,790/mm³ (호중구 60.3%, 림프구 31.2%), 혈색소 12.2 g/dL, 혈소판 249,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사에서 총단백 5.5 g/dL, 알부민 1.2 g/dL, 혈중소듐 136 mmol/L, 포타슘 3.8 mmol/L, 클로라이드 107 mmol/L, 총이산화탄소 25 mmol/L, 칼슘 7.2 g/dL, 인 4.6 g/dL, 혈중요소질소 13.5 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총콜레스테롤 244 mg/dL, 중성지방 421 mg/dL이었다. 요화학검사상 pH 7.0, 요단백 +++ 이었으며, 현미경검사상 혈뇨나 농뇨는 없었다. 본원 신장내과 내원 1주일 전 시행한 24시간 소변검사상 하루 단백질 배출량 5,245 mg/dL, 하루 알부민 배출량 3,423 mg/dL로 증가되었으며, 크레아티닌 청소율은 74 mL/min/1.73m²이었다. 류마티스 양인자는 576.0 IU/mL, 혈청 IgG 2,560.0 mg/dL, 혈청 IgA 663.0 mg/dL로 증가되었고, 혈청 IgM은 221.0 mg/dL, C3, C4는 각각 125.0 mg/dL, 38.0 mg/dL로 정상범위였다. 항핵항체는 1:40 양성이었고, 항 DNA 항체는 1:10 약양성 소견을 보였으며, 본원 내원 4개월 전 타원에서 시행한 항핵항체 적정검 사상 1:640 양성, 항 DNA 항체 정량검 사상 1.0 IU/mL 미만이었으며, 항 ss-A/Ro 항체는 106.3 Unit로

접수: 2004년 7월 12일, 승인: 2004년 9월 11일
책임저자: 박형천 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대 영동세브란스병원 신장내과
Tel: 02)3497-3306, Fax: 02)3463-3882
E-mail: amp97@yumc.yonsei.ac.kr

양성, 항 ss-B/La 항체는 33.0 Unit로 약양성이었다.

방사선과 및 조직검사 소견 : 의뢰 당시 시행한 흉부 X-선 검사는 특이소견 없었으며, 신장초음파 검사에서 양측 신장의 크기와 에코도는 정상이었다. 내원 4개월 전 타원에서 시행한 타액선 스캔검사상 양측 하악선과 이하선에서 Tc-99m-pertechnetate의 섭취가 거의 보이지 않았으며, 타액선 조직검사상 타액선이 감소되어 있으면서 만성적인 림프구와 형질세포의 침윤을 보였다 (Fig. 1).

본원 신장내과 내원 후 시행한 신장 조직검사상 14개의 사구체가 관찰되었으며, 저배율 소견에서 사구체의 크기는 약간 증가되어 있었고, 모세혈관고리가 미만성으로 비후되어 있었으며, 초점성으로 경미한 세포

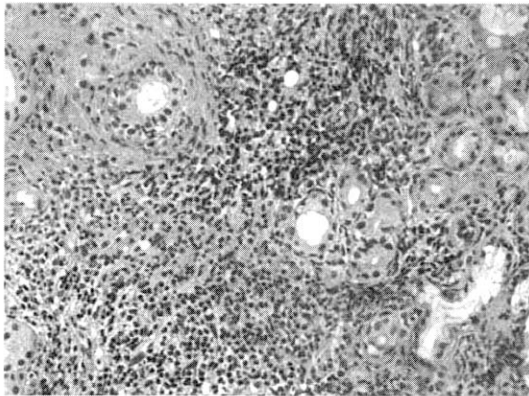


Fig. 1. Histologic findings of lower lip biopsy. Massive lymphocyte and plasma cell infiltration around the minor salivary gland acini and duct are noted.

관 위축과 간질 섬유화 소견이 있었다. (Fig. 2A). Methenamine silver 염색상 모세혈관고리 바깥에 스파이크 (spike)가 관찰되었고 메산지움 부위의 확장은 보이지 않았다 (Fig. 2B). 면역형광염색에서는 IgG와 C3가 모세혈관벽을 따라 미세한 과립상으로 염색되었다 (Fig. 3). 전자현미경검사상 미만성으로 균일하며 작은 크기의 상피하 전자고밀도 물질의 침착과 함께, 초점성의 스파이크 형성과 미만성의 기저막 비후가 관찰되었으며, 미만성의 상피세포 족돌기의 소실이 동반된 소견을 보였다 (Fig. 4).

치료 및 경과 : 환자는 원발성 Sjögren 증후군에 병발된 만성사구체신염, 신증후군으로 진단되었으며, losartan (Cozaar[®])과 simvastatin (Zocor[®])을 투여하였고, 3개월간의 angiotensin receptor blocker을 포함한 보존적 치료에 반응 없어 면역억제제로 스테로이드 (deflazacort/Calcort[®]) 사용을 시작하였다. 치료 5개월 후 24시간 소변에서 하루 단백질 배출량은 408.2 mg으로 감소되었고, 치료 6개월 후부터는 요화학검사상 단백질은 검출되지 않았으며, 혈청 알부민은 3.3 g/dL으로 증가하였고, 총콜레스테롤은 131 mg/dL로 감소되었다. 스테로이드 사용 6개월 후부터 스테로이드 용량을 점차적으로 줄여 치료 9개월 후 스테로이드 투여를 중단하였으며, 현재는 losartan만 유지하면서 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

Sjögren 증후군은 외분비선에 림프구가 침윤됨으

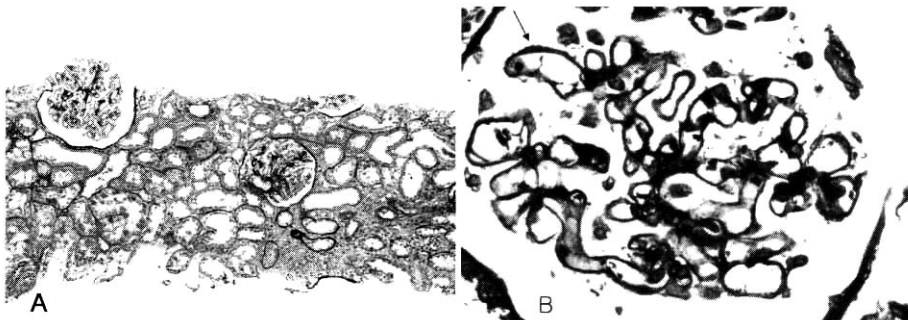


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy. (A) The glomeruli which are slightly enlarged and have normal contour with slight capillary wall thickening, minimal tubular atrophy and interstitial fibrosis are noted, at lower power view. (B) The glomeruli which show diffuse capillary wall thickening with spike formation (arrow) with Methenamine silver stain, at high power view.

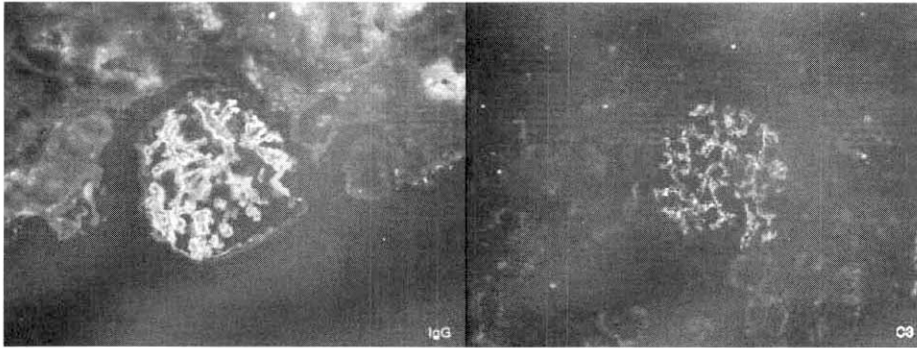


Fig. 3. Immunofluorescent stain for IgG and C3. Fine granular subepithelial IgG and C3 deposit are noted.

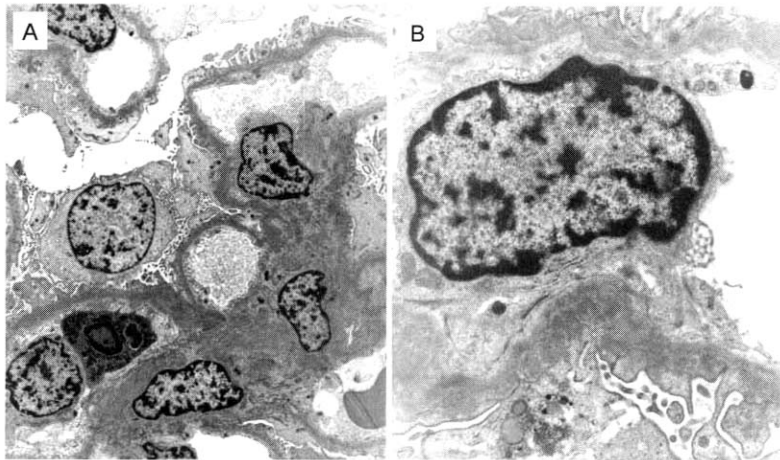


Fig. 4. The electron microscopic photographs show diffuse regular and tiny electron dense deposits along the capillary loops (A). Occasionally spike formation of basement membrane is noted (B).

로써 안구건조와 구강건조를 유발하며, 서서히 진행되는 만성 자가면역질환이다. 이는 원발성 또는 류마티스관절염, 전신성홍반성낭창, 공피증 등과 같은 다른 자가면역질환이나 원발성 담도경변증 등과 연관되어 나타나는 이차성으로 구분할 수 있다⁵⁾. 안구건조증은 이차성 Sjögren 증후군에서 흔한 증상인 반면에, 구강건조증과 다른 임상적 증상들은 드물다고 한다⁵⁾. Sjögren 증후군에서 나타나는 특징적인 병리기전은 외분비선의 림프구 침윤과 다클론 B림프구의 활성화도 증가이며, 외분비선에 침윤된 림프구에는 항apoptotic 성질을 가진 proto-oncogene인 Bcl-2, Bcl-X의 표현이 비정상적으로 증가되어 있다.

Sjögren 증후군에서는 안구건조증과 구강건조증 외에, 고감마글로불린혈증성 자반증과 같은 피부병변

이나, 근육통, 관절통과 같은 근골격계 증상 및 말초 감각신경병증 등이 동반될 수 있고, 레이노이드 현상이 3분의 1 이상에서 나타난다고 한다⁵⁾. 위에서 기술한 바와 같이 원발성 Sjögren 증후군에서는 20-40%에서 신장을 침범한다고 알려져 있는데, 주로는 간질성신염으로 나타나며, 사구체신염으로는 드물게 나타난다¹⁾. 간질성신염은 세뇨관 위축과 섬유화가 동반되어 림프구, 형질세포, 단핵구가 간질에 침윤되는 것을 특징으로 하고 있으며, 침윤세포의 대부분은 CD4+ T림프구이다⁶⁾. 간질성신염은 세뇨관 기능장애로 인해 hyposthenouria, 신세뇨관산증 (RTA type I), Fanconi syndrome (RTA type II), 신성요붕증, 저칼륨혈증과 같은 임상적 양상으로 나타나는데, 신세뇨관산증의 병인은 고감마글로불린혈증과 그로 인한 혈액의

점성도 증가라는 주장도 있는 반면에 세뇨관 주위의 림프구 침윤에 의한 것으로도 보고되고 있다⁷⁾. Sjögren 증후군에서 병발한 신세뇨관산증은 주로 병의 초기에 나타나며, 신부전으로 잘 진행하지 않고, 면역억제제로는 호전되지 않는데, 이 경우 산증의 정도에 따라 중탄산나트륨을 투여하는 것이 원칙이다. 본 증례에서는 신세뇨관산증이나 신성요붕증의 증거는 보이지 않았다.

Sjögren 증후군에서 병발하는 사구체신염은 주로 병의 후기에서 나타나며 (본 증례의 유행기간은 10년), 병인은 주로 면역복합체의 침윤에 기인하는 것으로 생각되어진다⁸⁾. 또한 사구체신염 발생의 주요 예측인자로 한냉글로불린혈증과 낮은 C4 수치가 있는데⁷⁾, 한냉글로불린혈증은 원발성 Sjögren 증후군에서 사구체신염의 주요 원인으로 생각되어진다. 그리고 Sjögren 증후군에서 발견되는 자가항체와 면역복합체의 역할이 뚜렷하지는 않지만, 류마티스인자의 역가가 높고 항Ro 항체가 있는 경우에 다른 환자들에 비해서 면역복합체에 의한 질환의 발생 위험성이 높은 것으로 알려져 있다⁹⁾. 따라서 높은 류마티스인자와 항Ro 항체가 있는 Sjögren 증후군에서는 좀더 철저한 치료가 요구된다. 사구체신염과 건조증후군, 항핵항체 양성인 경우에는 전신성홍반성낭창을 배제할 수 있어야 하는데, 본 증례에서는 전신성홍반성낭창을 의심할 만한 임상적 증상이 없었고 항DNA 항체가 없었으며, 진단기준 중에 사구체신염, 항핵항체 2가지만 있어 전신성홍반성낭창은 배제할 수 있었다. 반면에 1993년 European Community Study Group이 제시한 6가지 항목을 모두 만족하여 Sjögren 증후군이라고 진단할 수 있었다¹⁰⁾.

Sjögren 증후군에 동반된 사구체신염의 주요 세 가지 조직학적 형태는 막증식성, 메산지음증식성, 막성사구체신염이다^{7, 8)}. 사구체신염의 주요 임상증상은 고혈압, 단백뇨, 현미경적 혈뇨이며, 치료는 면역억제제 및 스테로이드인데, 예후는 다양하여 몇몇 환자에서는 말기신부전증으로 이행할 수도 있다.

그동안 국내에서는 Sjögren 증후군에서 신장을 침범한 경우가 보고된 바가 있는데, 원위부 신세뇨관성 산증을 동반한 Sjögren 증후군이 1990년 조 등¹¹⁾이 보고한 이래 몇 차례 보고되었으며¹²⁻¹⁵⁾, 폐 가성립프종과 간질성신염을 동반한 예¹⁶⁾와 신장 가성립프종에 의한 간질성신염을 동반한 예¹⁷⁾가 보고된 바는 있

나, Sjögren 증후군에서 사구체신염이 동반된 증례 보고는 없었다.

국외에서는 막증식성, 막성사구체신염 이외에도 초점성 분절성 사구체경화증이나 IgA 신증이 동반된 경우도 있었으며, 본 예와 같이 Sjögren 증후군에서 막성사구체신염이 동반된 경우는 수 차례 보고되었다^{4, 18-20)}. Sjögren 증후군에 동반된 사구체신염은 조직학적으로 반월체 형성과 벽세포 증식 소견이 있을 때나, 치료에 반응이 미미할 때 만성 신부전으로 더 잘 이행한다고 알려져 있으며¹⁹⁾, 본 증례에서는 반월체 형성과 벽세포 증식의 소견은 없었다. 본 증례에서는 스테로이드 치료로 건조증후군의 증상은 별로 호전이 없었지만 단백뇨는 괄목할 만한 호전을 보였다.

요약하면 Sjögren 증후군에서 사구체신염의 발생은 드물며, 본 저자들은 Sjögren 증후군 환자에서 동반된 막성사구체신염을 진단하고 스테로이드로 신증후군을 치료한 후 경과 관찰 중인 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

= **Abstract** =

Primary Sjögren's Syndrome Associated with Membranous Glomerulonephritis

Seung-Seok Baek, M.D., Ek-Seong Kim, M.D.
Jae-Seong Lee, M.D., Seung-Joon Hwang, M.D.
Tae-Hee Lee, M.D., Soon-Won Hong, M.D.*
Hyeong Cheon Park, M.D.
and Sung-Kyu Ha, M.D.

Department of Internal Medicine and Pathology,
Youngdong Severance Hospital, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea*

Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disorder causing dry eye or dry mouth from the lymphocytic infiltration in the lacrimal gland and the salivary gland. Renal involvement is seen in about 20-40% of patients with primary Sjögren's syndrome. Tubulointerstitial nephritis is the most common renal complication in primary Sjögren's syndrome. However, glomerulonephritis such as membranoproliferative glomerulonephritis, membranous glomerulonephritis rarely may complicate primary Sjögren's syndrome. Sjögren's syndrome associated with glomerulonephritis hasn't been reported yet in Korea. We report nephrotic syndrome associated with membranous glomerulonephritis in a case with primary Sjögren's syndrome. Nephrotic syndrome resolved

after treatment with corticosteroid. (**Korean J Nephrol** 2004;23(6):982-986)

Key Words : Sjögren's syndrome, Membranous glomerulonephritis

참 고 문 헌

- 1) Skopouli FN: Kidney injury in Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 16:63-64, 2001
- 2) Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM: The clinical picture of Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 9:685-690, 1982
- 3) Pokorny G, Sonkodi S, Iványi B, et al.: Renal involvement in patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 18:231-234, 1989
- 4) Tatsumi H, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H, Kobayashi Y: Crescentic glomerulonephritis associated with membranous nephropathy in a case with primary Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 13:2624-2627, 1998
- 5) Habib-ur Rehman: Sjögren's syndrome. *Yonsei Medical Journal* 44:947-954, 2003
- 6) Rosenberg ME, Schendel PB, McCurdy FA, Platt JL: Characterization of immune cells in kidneys from patients with Sjögren syndrome. *Am J Kidney Dis* 11:20-22, 1988
- 7) Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JPA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM: Clinically significant and biopsy documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine* 79:241-249, 2000
- 8) Moutsopoulos HM, Balow J, Lawley T, Stahl N, Antonovych T, Chused T: Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med* 64:955-960, 1978
- 9) Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB: Sjögren's syndrome: Association of Anti-Ro (SSA) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med* 98:155-159, 1983
- 10) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencicelli W, Berstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, Vita S, Drosos AA, Ehrenfeld M, Hatron PY, Hay EM, Isenberg DA, Janin A, Kalden JR, Kater L, Konttinen YT, Maddison PJ, Mani RN, Manthorpe R, Meyer O, Ostunni P, Pennec Y, Prause JU, Richards A, Sauvezie B, Schiodt M, Sciuto M, Scully C, Shoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Snaith mL, Tishler M, Todesco S, Vlesini GU, Venables PJW, Wattiaux MJ, Youniou P: Preliminary criteria for the classification of Sjögren syndrome. *Arthritis Rheum* 36:340-347, 1993
- 11) 조종태, 김근호, 엄재호, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상: 원위부 신세뇨관 산증의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 39:793-802, 1990
- 12) 이준상, 김성일, 양용식, 김무영, 이일두, 김영수, 박임수, 나하연: Sjögren 증후군을 동반한 류마티오이드 관절염환자에서 원위부 신세뇨관성 산증. *대한신장학회지* 12:732-736, 1993
- 13) 김한옥, 신영신, 김지연, 한혁준, 윤성노, 윤건호, 장윤식, 김진, 장은덕, 방병기: 신집합관 수소이온펌프 결손을 보인 원위부 신세뇨관성 산증 동반 Sjögren's syndrome 환자 1예. *대한신장학회지* 15:429-433, 1996
- 14) 서보경, 권형주, 이무열, 유홍선, 황인석, 김미영, 김진관: 원위부 신세뇨관성 산증과 급성 체장염이 동반된 Sjögren 증후군 1예. *대한신장학회지* 19:363-367, 2000
- 15) 이경주, 송준호, 문계혁, 이승우, 김문재, 김태숙, 최원식: 전압 장애성 원위부 신세뇨관성 산증과 신성요붕증으로 발현한 Sjögren 증후군 1예. *대한내과학회지* 60:485-489, 2001
- 16) 강민규, 구영선, 황평주, 김종학, 나기량, 서광선, 이강욱, 신영태: 신부전증과 폐에 Pseudolymphoma를 동반한 원발성 Sjögren 증후군: Cyclophosphamide와 Prednisolone에 의한 성공적인 치료. *대한신장학회지* 19:745-750, 2000
- 17) 여호명, 허우성, 백현정, 임영환, 김정아, 이방현, 강우현, 김범, 이현희, 김윤구, 김대중, 오하영, 고영혜, 김보현: Sjögren 증후군에서 신장 가성립프증에 의한 급성 간질성신염 1예. *대한신장학회지* 22:744-748, 2003
- 18) Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, Darnell A, Ingelmo M: Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis in primary Sjögren syndrome. *Br J Rheumatol* 28:548-540, 1989
- 19) Dabadghao S, Aggarwal A, Arora P, Pandey R, Misra R: Glomerulonephritis leading to endstage renal disease in a patient with primary Sjögren syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 13:509-511, 1995
- 20) Yoshida K, Suzuki J, Kume K, Suzuki S, Isome M, Kato K, Suzuki H: Sjögren syndrome with membranous glomerulonephritis detected by urine screening of schoolchildren. *Acta Paediatrica Japonica* 38:533-536, 1996