

악성 종양과 동반된 신증후군의
임상 양상

연세대학교 대학원

의 학 과

박 정 탁

악성 종양과 동반된 신증후군의
임상 양상

지도 강 신 욱 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2004 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 정 탁

박정택의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2004 년 6 월 일

감사의 글

본 논문을 완성하기까지 인내심을 갖고 지도해주신 강신욱 선생님께 진심으로 감사 드립니다. 선생님의 도움으로 인해 의학을 생각하고 표현하는 기술을 조금이나마 배울 수 있었습니다. 선생님의 지도가 앞으로의 저의 의학자로서의 길에 초석이 될 것으로 생각합니다. 또한, 저를 위하여 세심한 조언을 아끼지 않으신 정현주 교수님, 최영득 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 늘 모자란 저에게 격려를 해주신 유태현 선생님, 김형중 선생님, 류동열 선생님, 최훈영 선생님, 김주성 선생님의 도움이 있었기에 본 논문이 완성될 수 있었으며, 항상 곁에서 힘이 되어준 이정은, 이승철, 장태익에게도 고마움을 표현하고 싶습니다. 마지막으로 항상 저를 보살펴 주시는 부모님께 고개 숙여 감사드리며 이 작은 논문을 바칩니다.

저자 씀

<차례>

국문요약	1
I. 서론	4
II. 대상 및 방법	7
1. 연구 대상	7
가. 대상 환자	7
나. 제외 기준	7
2. 연구 방법	8
3. 통계 분석	10
III. 결과	11
1. 대상 환자군의 임상적 특성과 검사 소견	11
2. 악성 종양과 동반된 신증후군 환자의 유병율	12
3. 악성 종양의 원발 병소, 병기 및 조직학적 진단	15
4. 신조직 검사 결과	17
5. 치료 및 추적관찰 결과	17
IV. 고찰	20
V. 결론	26
참고문헌	28
영문요약	32

표 차례

Table 1. Demographic characteristics and laboratory findings of patients.....	12
Table 2. Prevalence of malignancy associated nephrotic syndrome according to calendar year.....	14
Table 3. Prevalence of malignancy associated nephrotic syndrome according to age.	14
Table 4. Primary origin of malignancy.....	16
Table 5. Pathologic diagnosis of malignancy.....	16
Table 6. Pathologic diagnosis of nephrotic syndrome.....	17
Table 7. Outcome of nephrotic syndrome in progression and remission groups.....	19

악성 종양과 동반된 신증후군의 임상 양상

목적: 신증후군은 원발성 사구체 질환과 이차성 사구체 질환에 의해 유발되는데, 연령이 높아짐에 따라 이차성 사구체 질환에 의한 신증후군의 비율이 상대적으로 증가하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 이차성 사구체 질환의 원인으로는 감염, 자가면역 질환, 약제, 그리고 종양 등이 있다. 악성 종양의 경우 호지킨병을 포함한 림프종과 동반된 신증후군에 대한 보고가 가장 많으며, 이외에도 고형 장기의 악성 종양과 동반된 신증후군도 종종 보고되고 있다. 국내에서도 악성 종양과 동반된 신증후군의 증례는 종종 보고되고 있으나, 전체적인 발병과 그 임상 양상에 대한 고찰은 부족한 실정이다. 이에 본 연구자는 악성 종양과 동반된 신증후군의 임상 양상을 알아보기 위해 악성 종양과 동반된 신증후군 환자를 대상으로 임상적 및 병리학적 소견을 분석하였다.

대상 및 방법: 대상은 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 1986년 1월부터 2003년 12월까지 신증후군으로 진단받았던 20세 이상의 성인 환자 중 악성 종양이 동반되었던 환자로 하였으며, 악성 종양과 신증후군의 진단 시기에 6개월 이상의 차이가 있었던 환자는 대상에서 제외하였다.

결과: 연구 기간 중 신증후군으로 진단되었던 환자는 총 2,085명이었으며, 48명 (2.3%)의 환자에서 악성 종양이 동반되었다. 대상 환자의 평균 연령은 57.9 ± 1.6 세 (29-77세)이었으며, 남녀비는 2.4:1이었다. 악성 종양의 원발 병소로는 간과 폐가 각각 8예 (16.7%)로 가장 많았으며, 위 5예 (10.4%), 유방 4예 (8.3%), 그리고 방광, 전립선, 혈액 관련 악성 종양이 각각 3예 (6.3%)이었다. 악성 종양의 조직형으로는 선암이 17예 (35.4%)로 가장 많았으며, 편평상피암 9예 (18.8%), 그리고 간세포암이 8예 (16.7%)이었다. TNM 병기상 병기 I, II, III, IV 환자는 각각 9예 (13%), 11예 (15.9%), 11예 (15.9%), 14예 (20.3%)이었다. 악성 종양의 병기와 24시간 뇨단백 배설량 사이에는 의미있는 상관관계가 없었다. 대상 환자 48명 중 26명 (54.2%)에서 신조직검사가 시행되었다. 사구체 병변으로는 막사구체신염과 최소변화콩팥병증이 각각 9예 (34.6%)로 가장 많았으며, 막중식사구체신염이 6예 (23.1%)이었다. 신증후군에 대한 치료로 스테로이드를 사용한 환자는 1예 (2.1%)이었으며, 안지오텐신 전환 효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 사용한 환자는 2예 (4.1%), 그리고 단순히 이뇨제만을 사용한 환자는 25예 (52.1%)이었다. 악성 종양의 진행 여부에 따른 신증후군의 임상 경과를 분석한 결과, 악성 종양이 치료에 반응을 보인 경우에서

악성 종양이 진행된 경우에 비해 신증후군이 호전된 환자의 비율 (55.0% vs. 0%, $p < 0.05$)이 유의있게 많았다.

결론: 이상의 결과로, 성인에서 발병한 신증후군의 원인 중 하나로 악성 종양을 반드시 고려해야 할 것으로 사료된다. 또한, 이 경우 악성 종양에 대한 적극적인 치료가 신증후군의 임상 경과에 도움이 될 것으로 생각된다.

핵심되는 말: 악성 종양, 신증후군, 신조직 검사

악성 종양과 동반된 신증후군의 임상 양상

<지도교수 강 신 욱>

연세대학교 대학원 의학과

박 정 탁

I. 서론

신증후군은 발병 원인을 알 수 없는 원발성 사구체 질환과 다른 원인에 의해 이차적으로 발생하는 이차성 사구체 질환에 의해 유발되는데, 소아 및 젊은 성인에서는 원발성 사구체 질환이 원인인 경우가 대부분이지만, 연령이 높아짐에 따라 이차성 사구체 질환에 의한 신증후군의 비율이 상대적으로 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 이차성 사구체 질환의 원인으로는 감염, 자가면역 질환, 약제, 그리고 종양 등이 있다¹.

악성 종양과 신증후군 사이의 연관성은 1922년 Galloway 등이 호지킨 림프종 환자에서 신증후군이 동반된 증례를 보고한 후², 1931년 Volhard 등이 소화관의 종양과 연관된 신증후군의 예를

보고함으로써 관심의 대상이 되기 시작하였다³. 이후 1966년 Lee 등은 101명의 신증후군 환자 중 11명에서 악성 종양이 동반됨을 기술하였고, 이후 여러 보고에서 악성 종양과 연관된 신증후군의 임상적 특성에 대한 보고가 발표되었다⁴.

악성 종양 환자에 있어서 사구체 병변이 발생하는 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, 크게 면역 복합체의 사구체내 침착, 파종혈관내응고 (disseminated intravascular coagulation), 그리고 유전분증 (amyloidosis) 등이 관여하는 것으로 이야기 되어지고 있다. 면역 복합체를 이루는 항체로는 종양에 대한 항체, 바이러스 항체 및 자가 면역 항체 등이 알려져 있으며⁵, 일부에서는 종양과 동반된 신증후군 환자에서 시행한 신조직 검사상 사구체 모세혈관 내의 호산성 침착 (eosinophilic deposit)이 발견되는 점으로 미루어 보아 국소적인 파종혈관내응고가 관여할 것으로 설명하고 있다⁶. 또한, 신세포암에서 신증후군이 동반되는 경우에는 유전분증이 흔히 발견되며⁷, 골수종 (myeloma)이나 육종 (sarcoma) 등의 발생에 관여한다고 알려져 있는 IL-6의 발현 이상이 신증후군의 병태생리에도 관여한다는 보고가 있다.

악성 종양과 동반된 신증후군은 연구자에 따라 전체 신증후군의 3-11%로 보고되고 있다^{8,9}. 신증후군을 가장 흔히 동반하는 악성 종양은 호지킨병을 포함한 림프종이며¹⁰, 신조직 검사상 60%에서 최소변화콩팥병증으로 진단된다¹¹. 고형 장기가 원발 병소인 악성

종양의 경우에는 막사구체신염이 약 75%를 차지하는 것으로 알려져 있다¹². 이 외에도 막증식사구체신염, IgA 신병증, 급속 진행사구체신염도 악성 종양과 동반되는 것으로 알려져 있다. 이러한 다수의 외국 보고에 비해 국내에는 악성 종양과 동반된 신증후군에 대한 증례만이 종종 발표되고 있는 실정이다.

이에 본 연구자는 악성 종양과 동반된 신증후군의 빈도를 조사하고, 임상 양상뿐만 아니라 임상 경과도 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

가. 대상 환자

1986년 1월부터 2003년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 신증후군으로 진단되었던 20세 이상의 성인 환자 중 악성 종양이 동반되었던 환자를 대상으로 하였다.

나. 제외 기준

악성 종양과 신증후군의 진단 시기에 6개월 이상 차이가 있는 경우 악성 종양과 신증후군의 관련성을 유추하기에 부적합할 것으로 생각하여 연구 대상에서 제외하였다. 또한, 당뇨, 전신성 홍반성 낭창 등의 자가면역 질환, 유전분증, 신정맥 혈전증, 전신 감염 등 이차성 사구체 질환이 유발될 수 있는 경우, 그리고 신장 종양이 동반되어 있던 환자도 제외하였다. 단, 악성 종양이 진단된 후 6개월 이상이 경과되었으나 악성 종양이 지속된 환자에서 신증후군이 발병한 경우는 대상에 포함하였다.

2. 연구 방법

본 연구는 후향적인 연구로, 대상 환자들의 내원 당시와 추적관찰시의 의무기록을 검토하였다.

가. 악성 종양의 진단은 임상적, 방사선학적, 조직학적 소견을 종합하였으며, 각 종양의 원발 병소, 병기, 그리고 조직학적 진단을 조사하였다.

나. 다음 4가지 조건을 만족하는 경우 신증후군으로 진단하였다. 첫째, 진단시 뇨단백 배설량이 24시간 동안 3.5 g 이상, 둘째, 혈청 알부민 치가 3.0 g/dL 미만, 셋째, 전신 부종, 그리고 넷째, 혈청 콜레스테롤이 200 mg/dL 이상인 경우로 하였다.

다. 악성 종양과 신증후군이 진단된 시점을 기준으로 연령, 성별 등의 인구학적 특성과 혈중 요소질소와 크레아티닌, 혈청 단백질과 알부민, 총 콜레스테롤과 트리글리세라이드, 24시간 뇨단백 배설량, 선택적 뇨단백 지수 (selective proteinuria index), C3/C4, 사구체 여과율 등의 검사 소견을 조사하였다.

라. 일부 환자는 초음파 유도하에 경피적 신조직 검사를

시행받았는데, 복와위 상태에서 신장 부위의 피부를 소독한 후 초음파로 생검 위치를 정하였다. 2% lidocaine으로 국소마취를 시행한 후 생검침 삽입 부위를 작게 절개하고, 초음파 유도하에 생검침을 좌측 신장 하부의 피질에 도달하게 한 후 16G gun biopsy needle을 사용하여 조직을 채취하였다. 최종 병리학적 진단을 위하여 광학 현미경, 면역형광 현미경, 그리고 전자 현미경 검사를 시행하였다.

마. 악성 종양의 진행 정도와 신증후군 사이의 연관성을 규명하기 위하여 악성 종양의 병기에 따른 24시간 뇨단백 배설량을 비교하였다.

바. 종양 치료에 따른 신증후군의 경과를 알아보기 위하여 진단 후 추적관찰이 소실되었던 11명을 제외한 환자를 대상으로 추적 기간 중 종양의 크기에 변화가 없거나 커진 경우는 종양 악화군 (progression), 그리고 종양이 치료에 의해 부분 관해 (partial remission) 또는 완전 관해 (complete remission)된 경우는 종양 호전군 (remission)으로 분류하였다. 신증후군의 호전 여부는 추적관찰 기간 중 24시간 뇨단백 배설량이 3.5 g 이하로 감소된 경우는 호전군 (improved)으로, 24시간 뇨단백 배설량이 감소되지 않았던 경우에는 지속군 (sustained)으로 분류하여 분석을

시행하였다.

3. 통계 분석

모든 기술적 자료 (descriptive data)는 평균±표준오차 또는 백분율 (%)로 나타내었고, 악성 종양의 병기에 따른 24시간 뇨단백 배설량은 Kruskal-Wallis test를 이용하여 분석하였다. 종양 악화군 (progression)과 종양 호전군 (remission)에서 신증후군 호전 (improved)과 지속 (sustained)의 비교에는 Fisher's exact test를 이용하였다. 모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS (Window release Ver. 11.0) Package를 이용하여 수행하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

III. 결과

1. 대상 환자군의 임상적 특성과 검사 소견

본 연구 기간 동안에 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 신증후군으로 진단되었던 환자는 2,085명이었으며, 연구 포함 기준에 합당한 환자는 총 48명 (2.3%)이었다. 성별로는 남자가 34명, 여자가 14명이었으며, 평균 연령은 57.9 ± 1.6 세이었다. 평균 24시간 뇨단백 배설량은 9.0 ± 0.8 g이었으며, 혈청 알부민 수치는 2.3 ± 0.1 g/dL, 총 콜레스테롤 285.3 ± 14.8 mg/dL, 혈중 요소질소 23.6 ± 2.3 mg/dL, 크레아티닌 1.4 ± 0.2 mg/dL, 그리고, 사구체 여과율은 54.8 ± 4.3 ml/min/1.73m²이었다 (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics and laboratory findings of patients

	Patients (N=48)
Age (years)	57.9±1.6
Sex (M:F)	34:14 (2.4:1)
24-hour urinary protein excretion (g)	9.0±0.8
Blood urea nitrogen (mg/dL)	23.6±2.3
Creatinine (mg/dL)	1.4±0.2
Serum albumin (g/dL)	2.3±0.1
Total cholesterol (mg/dL)	285.3±14.8
Triglyceride (mg/dL)	247.6±37.2
C3 (mg/dL)	89.7±5.0
C4 (mg/dL)	37.5±2.9
Selective proteinuria index	0.3±0.1

Data are mean ± S.E.

2. 악성 종양과 동반된 신증후군 환자의 유병율

연도별로 1986년과 1988년 사이에 신증후군으로 진단되었던 환자 216명 중 3명 (1.3%)에서 악성 종양이 동반되어 있었으며, 1989년과 1991년 사이에는 341명 중 7명 (2.1%), 1992년과 1994년 사이에는 369명 중 4명 (1.1%), 1995년과 1997년 사이에는 349명 중 13명 (3.7%), 1998년과 2000년 사이에는 406명 중 6명 (1.5%), 그리고 2001년과 2003년 사이에는 404명 중 15명 (3.7%)에서 악성 종양이 동반되어 있었다 (Table 2). 특히, 1986년과 1994년 사이가 14명으로 동일 기간 신증후군 환자의

1.5%를 차지한 반면, 1995년과 2003년 사이에는 34명으로 동일 기간 신증후군 환자의 2.9%를 차지하여 최근에 대상 환자의 증가가 관찰되었다. 대상 환자의 연령에 따라 분석한 결과, 20대에는 587명의 신증후군 환자 중 1명 (0.2%)에서 악성 종양과 동반된 신증후군이 진단되었으며, 30대에는 489명 중 2명 (0.4%), 40대에는 396명 중 8명 (2.0%), 50대에는 404명 중 18명 (4.5%), 60대에는 158명 중 12명 (7.5%), 그리고, 70세 이상은 51명 중 7명 (13.7%)이 악성 종양과 동반된 신증후군 환자로 진단되어, 연령이 증가할수록 빈도가 증가하였다 (Table 3).

진단 시기를 보면, 신증후군과 악성 종양이 동시에 진단된 경우가 21예 (43.8%)이었으며, 악성 종양과 연관된 증상 및 징후로 내원하여 악성 종양이 먼저 진단된 후, 추적관찰 중에 신증후군이 발병된 경우가 17예 (35.4%)이었고, 부종 등의 증상으로 내원하여 신증후군이 먼저 진단되었던 경우가 10예 (20.8%)이었다.

Table 2. Prevalence of malignancy associated nephrotic syndrome according to calendar year

Year group	Numbers of NS	Numbers of malignancy ass. NS (%)
1986-1988	216	3 (1.3)
1989-1991	341	7 (2.1)
1992-1994	369	4 (1.1)
1995-1997	349	13 (3.7)
1998-2000	406	6 (1.5)
2001-2003	404	15 (3.7)
Total	2,085	48 (2.3)

NS: nephrotic syndrome

Table 3. Prevalence of malignancy associated nephrotic syndrome according to age

Age (years)	Numbers of NS	Number of malignancy ass. NS (%)
20-29	587	1 (0.2)
30-39	489	2 (0.4)
40-49	396	8 (2.0)
50-59	404	18 (4.5)
60-69	158	12 (7.5)
More than 70	51	7 (13.7)
Total	2,085	48 (2.3)

NS: nephrotic syndrome

3. 악성 종양의 원발 병소, 병기 및 조직학적 진단

악성 종양의 원발 병소로는 간과 폐가 각각 8예 (16.7%)로 가장 많았으며, 위 5예 (10.4%), 유방 4예 (8.3%), 방광, 전립선, 혈액 관련 악성 종양이 각각 3예 (6.3%), 그리고 난소, 자궁경부, 대장, 흉선이 각각 2예 (4.2%)이었다 (Table 4). 병기를 TNM 병기에 따라 분류한 결과, 병기 I 환자가 9명 (20%), II 11명 (24.4%), III 11명 (24.4%), 그리고 IV 환자가 14명 (31.1%)이었다. TNM 병기별 24시간 뇨단백 배설량은 병기가 I, II, III, 그리고 IV이었던 경우에서 각각 7339.0 ± 1075.5 g, 9918.6 ± 1816.1 g, 9255.0 ± 1499.3 g, 그리고 8681.3 ± 1605.2 g으로 TNM 병기에 따른 24시간 뇨단백 배설량에는 차이가 없었다.

악성 종양의 조직형으로는 선암이 17예 (35.4%)로 가장 많았으며, 편평상피암 9예 (18.8%), 그리고 간세포암 8예 (16.7%)의 순이었다. 이 외에도 이형상피세포암 3예 (6.3%), 그리고 악성 흉선종이 2예 (4.2%) 있었다 (Table 5).

Table 4. Primary origin of malignancy

Primary origin	Numbers of patients (%)
Liver	8 (16.7)
Lung	8 (16.7)
Stomach	5 (10.4)
Breast	4 (8.3)
Urinary bladder	3 (6.3)
Prostate	3 (6.3)
Hematologic malignancy	3 (6.3)
Ovary	2 (4.2)
Cervix	2 (4.2)
Colon	2 (4.2)
Thymus	2 (4.2)
Others	6 (12.5)
Total	48 (100)

Others: bile duct, esophagus, pancreas, gallbladder, vulva, and unknown

Table 5. Pathologic diagnosis of malignancy

Pathology	Numbers of patients (%)
Adenocarcinoma	17 (35.4)
Squamous cell carcinoma	9 (18.8)
Hepatocellular carcinoma	8 (16.7)
Transitional cell carcinoma	3 (6.3)
Thymoma	2 (4.2)
Others	9 (18.6)
Total	48 (100)

Others: acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, multiple myeloma, and papillary serous cystadenocarcinoma

4. 신조직 검사 결과

대상 환자 48명 중 26명 (54.2%)에서 신조직 검사를 시행하였으며, 신조직 검사상 확진된 사구체 병변으로는 막사구체신염과 최소변화콩팥병증이 각각 9예 (34.6%)로 가장 많았으며, 막증식사구체신염이 6예 (23.1%), 그리고 IgA 신병증이 2예 (7.7%)이었다 (Table 6).

Table 6. Pathologic diagnosis of nephrotic syndrome

Diagnosis	Numbers of patients (%)
Membranous nephropathy	9 (34.6)
Minimal change disease	9 (34.6)
Membranoproliferative glomerulonephritis	6 (23.1)
IgA nephropathy	2 (7.7)
Total	26 (100)

5. 치료 및 추적관찰 결과

악성 종양의 치료로 수술만을 시행한 경우가 10예 (20.8%), 방사선 치료만을 시행한 경우가 3예 (6.3%), 그리고 항암제 치료만을 시행한 경우가 11예 (22.9%)이었다. 수술 후 항암제 치료를 받은 경우는 9예 (19.7%), 수술 후 방사선 치료를 병행한 경우는 1예 (2.1%), 항암제 치료와 방사선 치료를 병행한 경우는 2예 (4.2%)이었으며, 그리고 수술 후 항암제 치료와 방사선 치료를

모두 시행한 경우는 1예 (2.1%)이었다. 나머지 11예 (22.9%)의 환자는 악성 종양 진단 후 더 이상의 처치를 거부하여 특별한 항암 치료를 시행받지 않았다. 신증후군에 대한 치료로 스테로이드를 사용한 환자가 1예 (2.1%)이었으며, 안지오텐신 전환 효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 사용한 환자가 2예 (4.1%), 그리고 단순히 이노제만을 사용한 환자가 25예 (52.1%)이었다.

대상 환자 48명 중 37명 (77.1%)에서 추적관찰이 이루어졌으며, 평균 추적관찰 기간은 3.1 ± 0.7 년이었다. 추적관찰 기간 중 악성 종양이 악화된 경우는 17명 (45.9%)이었으며, 항암 치료 후 부분 관해를 보인 경우는 12명 (32.4%), 그리고 완전 관해를 보인 경우는 8명 (21.6%)이었다.

Progression군 환자 17명 중에서 추적관찰 중에 신증후군이 호전된 환자는 없었다. 이에 반해 remission군 환자 20명 중에서 추적관찰 중에 신증후군이 호전되었던 환자가 11명 (55.0%), 호전되지 않았던 환자가 9명 (45.0%)으로, 악성 종양이 치료에 반응을 보인 경우에서 악성 종양이 진행된 경우에 비해 신증후군이 호전된 환자가 유의있게 많았다 (55.0% vs. 0%, $p < 0.05$) (Table 7).

Table 7. Outcome of nephrotic syndrome in progression and remission groups

Group	Outcome of nephrotic syndrome		Total (%)
	Improved (%)	Sustained (%)	
Progression	0 (0)	17 (100)	17 (100)
Remission	11 (55.0)*	9 (45.0)	20 (100)

*: $p < 0.05$

IV. 고찰

신증후군은 원발성 사구체 질환과 이차성 사구체 질환에 의해 유발되며, 이차성 사구체 질환의 원인으로는 자가면역 질환, 약제, 감염, 그리고 종양 등이 있다¹. 이차성 사구체 질환에 의한 신증후군의 비율은 보고자에 따라 다소 차이는 있으나 전체 신증후군의 20% 정도를 차지하며¹³, 60세 이상의 연령군에서는 악성 종양이 이차성 사구체 질환의 가장 많은 원인으로 알려져 있다¹.

악성 종양과 동반된 신증후군에 대한 종합적인 연구는 Lee 등에 의하여 처음 보고되었는데, 이들은 101명의 성인 신증후군 환자 중 11명 (10.9%)에서 악성 종양이 동반되어 있었으며, 이 중 6명은 남자, 5명은 여자이었고, 모두 신증후군 진단 14개월 이내에 악성 종양을 진단받았다고 하였다⁴. Zech 등은 60세 이상의 신증후군 환자 76명을 조사한 결과 11명 (14.5%)에서 악성 종양이 동반되었다고 하였으며¹⁴, Row 등도 66명의 막사구체신염 환자 중 7명 (10.6%)이 악성 질환을 동반한 환자이었다고 보고하였다⁸. 본 연구에서는 전체 신증후군 환자의 2.3%에서 악성 종양이 동반된 것으로 나타나 외국 문헌의 보고에 비하여 발생 빈도가 적었다. 이는 외국의 보고와 비교해 대상 환자의 인구학적 특성, 특히 연령에 차이가 있었기 때문이라고 생각된다. 본 연구에서도 대상

환자를 60세 이상으로 국한하였을 경우 악성 종양과 동반된 신증후군이 전체 신증후군의 9.1%로 외국의 보고와 비교해 큰 차이가 없었다. 대상 환자의 남녀 비는 2.4:1로 남자 환자가 여자 환자에 비하여 많았는데, 이는 암 발생율이 남성에서 더 높은 것과 관련이 있을 것으로 생각된다. 또한, 최근에 악성 종양과 동반된 신증후군 환자가 증가한 것으로 나타났는데, 이러한 증가는 우리나라 암 등록 통계상 동일 기간 동안내 악성 종양의 발생이 연간 37만명에서 71만명으로 50% 이상 증가한 것과 관련이 있을 것으로 생각된다¹⁵.

Lee 등의 보고에 의하면 신증후군을 동반한 악성 종양의 원발 병소는 폐 2예, 대장 2예, 난소 1예 등 당시 연령대에서 호발하였던 종양군과 큰 차이가 없었다⁴. Eagan 등은 고형 장기에서 발생한 악성 종양과 동반된 신증후군 환자 57명 중 28명 (49.1%)에서 폐암이 동반되었으며, 7명 (12.3%)에서 대장암, 그리고 5명 (8.8%)에서 위암이 동반되었다고 보고하였다⁵. 본 연구에서는 간, 폐, 그리고 위가 종양의 가장 흔한 원발 병소로 나타났는데, 이는 우리나라 장기별 암 발생율이 위 (20.8%), 폐 (12.2%), 그리고 간 (12.2%)의 순인 것과 관련이 있을 것으로 생각된다¹⁵. 이에 반해, 본 연구에서는 외국 문헌상 신증후군을 동반하는 가장 흔한 악성 종양인 림프종과 동반된 신증후군 환자가 없었는데¹⁶, 이 역시 우리나라의 낮은 림프종 발생율에 기인한 것으로 생각된다¹⁵.

따라서, 악성 종양과 동반된 신증후군이 특정 장기의 종양과 관련이 있다고 보기보다는 일반적으로 호발하는 종양과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다.

본 연구 결과상 가장 흔한 사구체 병변은 막사구체신염과 최소변화콩팥병증이었는데, 이는 외국의 보고와는 다소 상이한 결과이었다. 외국의 보고에 의하면 악성 종양과 동반된 신증후군 환자의 신조직 검사상 막사구체신염이 많게는 70%를 차지하는 것으로 되어 있다. 이러한 차이를 정확하게 해석할 수는 없으나, 우리나라 성인 신증후군의 원발성 사구체 질환에서 최소변화콩팥병증이 차지하는 비율이 외국에 비해 상대적으로 높은 것과 관련이 있을 것으로 생각된다¹⁷.

악성 종양과 신증후군의 연관성은 증명하기 어렵기 때문에 보고자마다 두 현상의 관련성에 대한 여러 근거를 제시하고 있다. 먼저, 악성 종양과 신증후군이 동시에 발병한다는 점으로 악성 종양과 신증후군의 연관성을 유추할 수 있다. Keur 등의 보고에 의하면 93명의 악성 종양과 연관된 신증후군 환자 중 악성 종양과 신증후군의 진단 시기가 6개월 이내이었던 환자가 63%이었으며, 동시에 진단된 경우도 40%이었다¹⁸. 둘째로, 악성 종양의 치료 이후 신증후군이 호전되는 현상이 악성 종양과 신증후군 사이의 연관성에 대한 근거로 제시되고 있다. 이러한 현상은 여러 종류의 종양과 관련된 신증후군의 증례를 통해 증명되어졌다^{6,19}. 그러나,

이러한 증례들은 신증후군이 호전된 이후에 신조직 검사를 시행하지 않았기 때문에 사구체 병변 자체의 호전 여부를 알 수 없을 뿐만 아니라 종양의 치료 이후에도 신증후군이 지속되었다는 보고도 있어 절대적인 근거로 사용하기에는 어려움이 있다²⁰. 셋째, 종양이 치료된 후 호전되었던 신증후군이 종양의 재발과 함께 악화되는 경우 두 현상의 연관성을 생각할 수 있다. 그러나, 종양을 수술적으로 치료한 후 감소되었던 뇨단백 배설량이 종양이 재발한 이후에도 증가되지 않았다는 보고도 종종 발표되고 있어 악성 종양과 신증후군 사이의 연관성을 증명하기 위한 근거로는 제한점이 있다²¹. 마지막으로, 신조직 검사상 사구체 내에 종양의 항원이나 악성 종양에 대한 항체가 발견되는 경우이다. Costanza 등은 대장암 환자에서 신조직 검사를 시행한 결과 사구체 내에 침착된 carcinoembryonic antigen (CEA)을 확인하였으며²², 신증후군이 동반된 흑색종 환자의 사구체에서 흑색종 항원-항체 복합체의 침착을 증명한 보고들도 있다^{23,24}. 그러나, 일부 악성 종양 환자에서는 T 세포나 IL-6의 발현 이상 등, 면역 복합체의 침착 이외의 병태생리로 신증후군의 발생을 설명하는 경우도 있다²⁵.

악성 종양과 신증후군 사이의 연관성이 확실하게 규명되어 있지 않기 때문에, 어느 한가지를 확실한 병태생리로 단정하기는 어렵다. 그러나, 동일한 시기에 악성 종양과 신증후군이 발생한다는 점은 병태생리에 관계없이 모든 종류의 종양에 공통적으로 적용될 수

있다는 점에서 두 현상의 연관 가능성을 높일 수 있는 기준으로 사용되고 있다. 이러한 이유로, 본 연구에서도 대상 환자를 악성 종양과 신증후군의 진단 시기가 6개월 이내이었던 경우로 한정하였다.

사구체 병변이 악성 종양에 대한 항체와의 면역 복합체에 의해 발생한 경우 종양 세포가 많아지면 면역 복합체의 양이 많아지고, 그 결과 사구체 병변도 심해지면서 노단백 배설량이 많을 것으로 가정하였다. 그러나, 본 연구에서는 종양의 양을 대변하는 병기에 따른 노단백 배설량에 의미있는 차이가 없었는데, 이는 악성 종양이 동반된 환자에서의 신증후군 발생에 면역 복합체 뿐만 아니라 다른 병태생리 기전도 관여할 것이라는 사실을 시사한다 할 수 있겠다.

악성 종양의 진행 여부에 따른 신증후군의 임상 경과를 분석한 결과, 악성 종양이 치료에 반응을 보인 경우에서 악성 종양이 진행된 경우에 비해 신증후군이 호전된 환자의 비율이 유의하게 많았다. 이는 수술, 방사선 치료, 그리고 항암제 치료 등으로 악성 종양을 적극적으로 치료할 경우 동반된 신증후군의 호전도 기대할 수 있다는 의미로, 수술로 원발 종양을 치료한 후 동반되었던 사구체 병변이 호전되었다는 이전의 증례들과 상통하는 결과이다²⁶. 그러나, 항암제 약물로 사용되는 여러 알킬화제제 (alkylating agent)가 원발성 신증후군의 치료에도 사용되는 약물이기 때문에 신증후군의 호전이 이러한 약물에 기인했을 가능성을 완전히

배제할 수는 없지만, progression군과 remission군 사이에 항암제로 알킬화제제를 사용한 환자의 비율이 유사하였기 때문에 신증후군의 임상 경과의 차이가 약제 자체에 기인한 것은 아닐 것으로 생각된다.

이상의 결과로, 악성 종양과 동반된 신증후군의 빈도가 외국 보고에 비해 다소 적기는 하였지만 성인 신증후군의 원인 중 하나로 악성 종양을 반드시 고려해야 할 것으로 사료되며, 이러한 환자에서 악성 종양에 대한 적극적인 치료가 신증후군의 임상 경과에 도움이 될 것으로 생각된다.

V. 결론

악성 종양과 동반된 신증후군의 임상 양상을 알아보기 위해 1986년 1월부터 2003년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 신증후군으로 진단받았던 20세 이상의 성인 환자 중 악성 종양이 동반되었던 환자를 대상으로 임상적 및 병리학적 소견을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 신증후군으로 진단받았던 성인 환자 2,085명 중 48명 (2.3%)에서 악성 종양이 동반되었다. 대상 환자의 평균 연령은 57.9 ± 1.6 세이었으며, 남녀 비는 2.4:1이었다.
2. 악성 종양의 원발 병소로는 간과 폐가 각각 8예 (16.7%)로 가장 많았으며, 위, 유방의 순이었다.
3. 악성 종양의 조직형으로는 선암이 17예 (35.4%)로 가장 많았으며, 편평상피암, 간세포암의 순이었다.
4. 대상 환자 48명 중 26명 (54.2%)에서 신조직 검사가 시행되었으며, 사구체 병변으로는 막사구체신염과 최소변화콩팥병증이 각각 9예 (34.6%)로 가장 많았으며, 막증식사구체신염이 6예 (23.1%)이었다.
5. 악성 종양의 병기와 24시간 뇨단백 배설량 사이에는 의미있는 상관관계가 없었다.

6. 악성 종양의 진행 여부에 따른 신증후군의 임상 경과를 분석한 결과, 악성 종양이 치료에 반응을 보인 경우에서 악성 종양이 진행된 경우에 비해 신증후군이 호전된 환자의 비율이 유의있게 많았다.

이상의 결과로, 성인 신증후군의 원인 중 하나로 악성 종양을 반드시 고려해야 할 것으로 사료된다. 또한, 이 경우 악성 종양에 대한 적극적인 치료가 신증후군의 임상 경과에 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Markowitz GS. Membranous glomerulopathy: emphasis on secondary forms and disease variants. *Adv Anat Pathol* 2001;8:119-125.
2. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922;2:1201.
3. Volhard F. Protéinurie associé à des manifestations paranéoplastiques au cours d'un cancer bronchogénique. *Lyon Médecine* 1931;212:907-916.
4. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966;64:41-51.
5. Eagen JW. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977;11:297-303.
6. Young RH, Scully RE, McClusky RT. A distinctive glomerular lesion complicating placental site trophoblastic tumor: report of two cases. *Hum Pathol* 1985;16:35-42.
7. Kimball KG. Amyloidosis in association with neoplastic disease, report of an unusual case and clinicopathological experience at Memorial Center for Cancer and Allied Diseases during eleven years(1948-1958). *Ann Intern Med* 1961;55:958-974.

8. Row PG, Cameron JS, Turner DR, Evans DJ, White RH, Ogg CS, et al. Membranous nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975;4:207-239.
9. Morel-Maroger Striker L, Striker GE. Glomerular lesions in malignancies. *Contrib Nephrol* 1985;48:111-124.
10. Plager J, Stutzman L. Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease. *Am J Med* 1971;50:56-66.
11. Ozawa T, Pluss R, Lacher J, Boedecker E, Guggenheim S, Hammond W, et al. Endogenous immune complex nephropathy associated with malignancy I. Studies on the nature and immunopathogenic significance of glomerular bound antigen and antibody and circulating immune complexes. *Q J Med* 1975;44:523-541.
12. Kaplan BS, Klassen J, Gault MH. Glomerular injury in patients with neoplasia. *Annu Rev Med* 1976;27:117-125.
13. Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7 Suppl 1:64-71.
14. Zech P, Colon S, Pointet Ph, Deteix P, Labeeuw M, Leitiene P. The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* 1982;

- 18:232-236.
15. 보건복지부 한국중앙암등록사업 본부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서 (2002.1-2002.12). 2003
 16. Gagliano RG. Costanzi JJ. Beathard GA. Sarles HE, Bell JD. The nephrotic syndrome associated with neoplasia: an unusual paraneoplastic syndrome. Report a case and review of the literature. *Am J Med* 1976;60:1026-1031.
 17. Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, et al. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 2001;42:247-254.
 18. Keur I, Krediet RT, Arisz L. Glomerulopathy as a paraneoplastic phenomenon. *Neth J Med* 1989;34:270-284.
 19. Cantrell EG. Nephrotic syndrome cured by removal of gastric carcinoma. *Br Med J* 1969;2:739-740.
 20. Couser WG. Renal cell cancer with amyloid disease. Case records of the Massachusetts General hospital. *N Engl J Med* 1974;303:985-995.
 21. Cairns SA, Mallick NP, Lawler W, Williams G. Squamous cell carcinoma of bronchus presenting with Henoch-Schönlein purpura. *Br Med J* 1978;2:174-175.
 22. Costanza ME, Pinn V, Schwartz RS, Nathanson L.

- Carcinoembryonic antigen-antibody complex in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1973;289:520-522.
23. Weksler TC, Day N, Susin M, Sherman R, Becker C. Nephrotic syndrome in malignant melanoma: demonstration of melanoma antigen-antibody complexes in kidney [abstract]. *Kidney Int* 1974;6:99.
24. Olson JC, Philips TM, Lewis MG, Solez K. Malignant melanoma with renal dense deposits containing tumor antigens. *Clin Nephrol* 1979;12:74-82.
25. Matsumura N, Shiiki H, Saito N, Uramoto H, Hanatani M, Nonaka H, et al. Interleukin-6-producing squamous cell carcinoma associated with Castleman's disease and nephrotic syndrome. *Intern Med* 2002;41:871-874.
26. Yamauchi H, Linsey MS, Biava CG, Hopper J Jr. Cure of membranous nephropathy after resection of carcinoma. *Arch Intern Med* 1985;145:2061-2063.

Abstract

Clinical characteristics of nephrotic syndrome associated with malignancy

Jung Tak Park

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Shin-Wook Kang)

Objective: Most cases of nephrotic syndrome are idiopathic, but in elderly patients, the proportion of secondary nephrotic syndrome associated with infection, autoimmune disease, drugs and malignancies increases. Since the first case of nephrotic syndrome associated with colon cancer was reported in 1966, various kinds of malignant tumors have been found to be associated with nephrotic syndrome. Even though there have been many case reports on nephrotic syndrome in patients with malignancy, an overall study on malignancy-associated nephrotic syndrome is rare in Korea. The purpose of this study was to

explore the clinical and pathologic findings and clinical course of nephrotic syndrome associated with malignancy.

Methods: From January, 1986 to December, 2003, the medical records of patients with nephrotic syndrome and concomitant malignancy were retrospectively reviewed.

Results: Forty-eight patients (2.3%) out of 2,085 patients with nephrotic syndrome had concomitant malignant disease during the study period. The mean age of patients was 57.9 ± 1.6 years with sex ratio of 2.4:1. The prevalence of malignancy-associated nephrotic syndrome increased with age. The most common primary origin of malignancy was liver (8 patients, 16.7%) and lungs (8 patients, 16.7%), and adenocarcinoma (17 patients, 35.4%) was the leading histologic type of malignancy. There was no significant difference in 24-hour urinary protein excretion among patients grouped by TNM stage. Percutaneous renal biopsy was performed in 26 patients (54.2%), renal pathology revealed membranous nephropathy and minimal change disease in 9 patients (34.6%) each, membranoproliferative glomerulonephritis in 6 (23.1%), and IgA nephropathy in 2 patients (7.7%). When the patients were divided into progression and remission group based on the clinical course of underlying

malignancy, there were significantly more patients with improved nephrotic syndrome in the remission group than the progression group (55.0% vs. 0%, $p<0.05$).

Conclusion: Malignancy should be considered as a cause of nephrotic syndrome in adults, and the treatment of underlying malignancy may affect the outcome of nephrotic syndrome in patients with malignancy.

Key Words: Malignancy, Nephrotic syndrome, Renal biopsy