

## Non-Hodgkin's Lymphoma와 동반된 IgA 신병증 1예

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 병리학교실\*

정연수 · 이형준 · 김진수 · 이은영  
최승옥 · 이종인 · 심영학 · 홍순원\*

서 론

신사구체 질환과 악성 종양의 관계는 현재 넓은 의미의 방종양성 증후군(paraneoplastic syndrome)의 하나로 간주되기도 하는데 이러한 관계는 많은 예에서 신질환의 활동성이 종양의 활동성과 일치한다는 점으로 뒷받침되고 있다<sup>1, 2)</sup>. 흔히 동반되는 암종(carcinoma)으로는 폐암 및 위장관의 선암이 대표적으로 이들의 신조직 소견은 대개 막성 신증이었다. 혈액학적인 종양에 있어서도 신사구체 질환과의 관련성이 보고되고 있는데 Hodgkin's disease와 동반된 미세변화 신질환이 대표적이다. 국내에서도 황 등<sup>3)</sup>에 의하여 Hodgkin's disease와 동반된 IgA 신병증이 보고된 바 있다. 그러나 non-Hodgkin's lymphoma나 백혈병에 있어서는 신사구체 질환과의 병발이 흔하지 않을 뿐더러 동반된 조직 소견 또한 다양한 양상을 보이고 있다. 특히 IgA 신병증과 병발된 증례는 저자들의 고찰로는 Ramirez 등과 Moe 등이 각각 균상 식육종(mycosis fungoides)환자에서 보고한 3예 뿐이었다<sup>4)</sup>. 최근에 저자들은 non-Hodgkin's lymphoma와 동반된 IgA 신병증 1예를 경험하였고 항암 요법 치료 중 림프종의 호전과 함께 신기능의 호전도 관찰하였기 때문에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증례

환자 : 김○자, 여자, 53세

**주 소**: 1개월 전부터의 육안적 혈뇨 및 2주 전부터의 발열, 오한

책임자자 : 최승옥 강원도 원주시 일산동 162  
연세대학교 원주의과대학 내과학교실  
Tel : 0371)741-0509 Fax : 0371)731-5884

**현병력** : 1개월 전부터 발견된 육안적 혈뇨 및 왼쪽  
옆구리의 불쾌감이 있어 개인 의원에서 요로 결석의  
심하에 본원으로 전원된 환자로 외래에서 시행한 복부  
초음파 및 경정맥 요로 조영술상 요로 결석의 가능성  
은 배제되었으나 혈뇨가 지속되면서 발열, 오한이 있  
어 추가 검사 위해 입원하였다.

**과거력 및 가족력** : 14년 전 위의 용종이 발견되어 본원에서 내시경적 용종 제거술을 시행 받았고 약 1년 전 보건소에서 고혈압 진단받고 간헐적으로 항고혈압제를 복용중이며 그외의 특기할만한 병력이나 가족력은 없었다.

**진찰 소견** : 내원 당시 혈압은 120/90mmHg, 맥박 84/분, 호흡수 18/분, 체온 38.3°C였다. 환자는 만성 병색이었고 좌측 전경부의 아래쪽으로 약 1cm 크기의 유동성이고 압통이 없는 럼프절 종대가 촉진되었다.

검사 소견 : 내원 당시의 일반 혈액 검사상 백혈구  $3,920/\text{mm}^3$ , 혈색소  $9.4\text{g/dL}$ , 혈소판  $174,000/\text{mm}^3$ 이었다. 일반 소변 검사상 뇨단백  $2+$ , 적혈구  $>30\text{개}/\text{HPF}$ 이면서 50%의 dysmorphism을 보였다. 24시간 소변 검사상 단백질  $379\text{mg}$ , 알부민  $296\text{mg}$ , 사구체 여과율은  $53.9\text{ml/min}$ 였다. 혈청 생화학 검사상 총 단백  $8.0\text{g/dL}$ , 알부민  $3.6\text{g/dL}$ , BUN  $29.7\text{mg/dL}$ , creatinine  $1.3\text{mg/dL}$ 이었으며 AST와 ALT는  $135\text{U/L}$  및  $73\text{U/L}$ , alkaline phosphatase는  $299\text{U/L}$ ,  $\gamma$ -GT는  $142\text{U/L}$ 로 약간 증가되어 있었다.  $C_3$   $174\text{mg/dL}$ (88-201),  $C_4$   $49\text{mg/dL}$ (16-47), CH<sub>50</sub>  $36\text{U/ml}$ (25-50)으로 정상 범위였으며, 혈청 IgG, IgM, IgA는 각각  $1890\text{mg/dL}$ (694-1618),  $177\text{mg/dL}$ (63-277),  $502\text{mg/dL}$ (68-378)이었다. 혈침속도는  $129\text{mm/hr}$ , CRP는  $16.0\text{mg/dL}$ 로 증가되어 있었고 ANA, rheumatoid factor, cryoglobulin은 음성이었다. 혈

액 및 소변 배양에서 자라는 균주는 없었다.

**신조직 소견 :** 신장 조직 검사시 광학 현미경 소견 상 일부의 사구체 간질 세포의 증식과 기질의 증가를 보이고 면역 형광 현미경 상 사구체 간질내 IgA의 침착이 관찰되었으며 전자 현미경 상 사구체 간질내 전자 고밀도 물질의 침착이 확인 되어 IgA 신병증으로 진단하였다(Fig. 1-A, 1-B, 1-C).

**림프절 조직 소견 :** 이후 시행한 림프절 조직 검사에서 미만성으로 큰 종양 세포가 침윤되었고 이 종양 세포가 CD30에 대한 면역조직화학적 염색에 양성이어서 Ki-1 positive anaplastic lymphoma, null cell type으로 진단하였다(Fig. 2-A, 2-B).

**방사선 소견 :** 치료전 시행하였던 복부 전산화 단층 촬영상 2cm 이하의 균일한 음영을 보이는 림프절 종

대들이 복부 대동맥, 주로 신문 주위로 관찰되었다.

**결과 :** 혈뇨의 원인 규명을 위해 시행한 신 생검상 IgA 신병증을 진단하였다. 환자는 내원 후 불명열이 지속되어 경부 림프절 조직 검사와 골수 조직 검사 및 배양까지 시행하였으나 발열의 원인 규명에는 실패하여 일단 경험적 항생제를 쓰면서 경과 관찰 하던중 잠시 크기가 줄었던 경부 림프절의 크기가 다시 증가하여 재생검을 시행하였고 non-Hodgkin's lymphoma로 진단되었다. 이에 환자는 CHOP regimen(Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisolone)으로 3차례에 걸쳐 화학요법을 받은 후 경부 림프절은 거의 촉진 되지 않았고, 재시행한 복부 전산화 단층 촬영상 이전에 관찰되던 림프절 종대의 크기가 현저히 줄어 non-Hodgkin's lymphoma의

**Fig. 1. Microscopic findings of renal tissue.**

- A) A glomerulus shows nearly normal appearance with slight proliferation of mesangial cells. Interstitium is infiltrated by mononuclear cells and tubules are atrophic(H & E  $\times 200$ ).
- B) IgA deposits on the mesangial area(immunofluorescent stain, magnification  $\times 200$ ).
- C) Numerous varisized mesangial electron-dense deposits(EM,  $\times 3000$ ).

**Fig. 2. Microscopic findings of lymph node.**

- A) Diffuse infiltration of bizarre, multinucleated, and hyperchromatic large cells and necrosis is present(H & E  $\times 200$ ).  
B) Immunohistochemical stain for CD30 is positive in the large cells(  $\times 400$ ).

임상적, 방사선학적인 호전을 보이고 있었다. 일반 소변 검사상 뇨단백(-), 적혈구 0/HPF이었고 24시간 소변검사상 단백질 27mg, 알부민 15mg, 사구체 여과율 80.4ml/min로 호전되는 양상을 보이고 있다. 환자는 현재 4차 항암 요법 위하여 외래 추적 관찰중이다.

## 고 찰

여러 종류의 신사구체 손상들이 악성 종양환자에게 발현됨이 다수에서 보고되어 왔고 현재는 하나의 방종 양성 증후군으로 여겨지고 있다<sup>1, 2)</sup>. 가장 대표적인 예는 암종 환자들에서 동반된 막성신증과 Hodgkin's disease에서의 미세변화 신질환이다<sup>1)</sup>. 비록 몇몇 연구에서는 이들 종양과 신사구체 질환의 연관성을 최소화 하려는 경향도 있었지만<sup>5)</sup> 많은 예에서 신질환의 활동성이 종양의 활동성과 일치한다는 점이 종양의 치료나 절제 등을 통해서 나타나고 있는 점으로 보아 신사구체 질환과 악성 종양과는 어떤 연관이 있을 것으로 생각되고 있다. 실제로 1922년 Galloway 등이 악성 종양환자에서 발생한 신증후군 환자를 처음 발견하고, Cornig 등이 1939년 Hodgkin's disease 환자에서의 신증후군을 처음 보고한 이래로 다수의 보고가 있어왔다<sup>6)</sup>. Eagen 등은 신증후군과 연관된 암종 환자 67예의 문현고찰에서 신조직을 얻을 수 있었던 48예중 33예에서 그 신질환이 막성 신증임을 관찰하였다<sup>1)</sup>. 이들 막성 신증과 연관된 암종은 각기 다른 원발 병소와 다양한 병리 조직소견을 보였는데 가장 많은 부분이 폐

암과 소화기계의 선암이었다<sup>1, 2)</sup>. Lee 등은 특발성 신증후군 환자 101명중 11명에서 악성종양과 연관되어 있음을 보고하였으며 가장 흔한 관계는 역시 암종과 막성신증이었다<sup>7)</sup>. 이러한 연구들은 모든 성인 특발성 신증후군 환자, 특히 막성 신증 환자에 있어서 숨어있는 악성 종양의 조사가 필요함을 지지하는데 자주 인용되어 왔다<sup>8)</sup>.

종양이 제거된 후 신조직의 재 생김상 상피하 침착(subepithelial deposit)이 사라졌음에도 신증후군은 지속된 예들이 있었지만, 성공적인 종양의 치료로서 신증 역시 극적인 호전을 보였던 많은 예들에서 보듯이 종양과 연관된 막성 신증에서의 사구체 손상의 병리기전으로 종양 관련 항원으로 구성된 면역 복합체에 의한 매개가 많이 논의되고 있다<sup>8)</sup>. 그러나 신증을 동반하지 않은 다른 종양환자에서 높은 빈도로 나타나는 혈증 면역 복합체나 종양 환자에서 자주 관찰되는 사구체의 비특이적인 면역반응(즉, 사구체의 비특이적인 면역복합체 침착)들<sup>9)</sup>은 이들 종양 관련항원이 신사구체 손상의 기본 병리임에 의문을 제기하고 있어 여기에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

한편 드물기는 하지만 혈액학적인 종양에 있어어도 신질환과의 관련성이 보고 되고 있는데 대부분은 Hodgkin's disease에서 발견되었다. Zimmerman 등의 보고에 의하면 신증후군을 동반한 Hodgkin's disease 환자 46명중 33명이 미세변화 신증이었고, 이들 환자의 연령이나 성별, 종양의 병기 등은 신증의 발현에 특별한 영향은 미치지 않았다<sup>10, 11)</sup>. 이러한 미

세변화 신증의 병인론으로는 Hodgkin's disease에서 관찰되는 T-cell 기능의 장애<sup>12-14)</sup> 및 여러가지 림포카인의 생성으로 인한 사구체의 투과도의 변화<sup>15, 16)</sup> 등이 거론되고 있다.

한편 Harper 등은 모두 36예의 non-Hodgkin's lymphoma와 동반된 신병변을 고찰하였는데 B-cell 및 T-cell 기원의 림프종 모두에서 신병변이 보고되었고 그들의 조직학적 양상은 미세변화 신질환, 막중식성 신증, 국소 분절성 사구체 경화증, 막성신증, 반월형 사구체신염(crescentic glomerulonephritis), IgA 신병증 등 다양하게 나타남을 관찰하였다<sup>4)</sup>. Hodgkin's disease에서 대부분 미세변화 신질환이 동반되었던 것과는 달리 막중식성 신증이 비교적 자주 보고되었지만 전반적으로는 다양한 조직 소견을 보였다.

이들의 병인은 아직 정립된 것은 없고 각각의 림프종이나 사구체 질환별로 몇 가지 제안 만이 있어왔다. 미세변화 신질환의 경우에는 Hodgkin's disease에서 와 같이 림포카인에 의한 투과도의 변화가 거론되고 있으며 일부의 예, 특히 막중식성 신증의 경우, 한냉글로불린 혈증(cryoglobulinemia)과의 연관성도 거론되고 있다<sup>4)</sup>. IgA 신병증의 경우 보고된 3예 모두에서 피부의 T세포 림프종인 균상 식육종과 연관되어 있었는데 Ramirez 등은 일부 균상 식육종 환자의 피부에서 IgA의 침착이 발견되듯이 신장의 IgA 침착이 단지 이 전신 질환증의 한가지 현상일 뿐<sup>17)</sup>이라는 제안을 하기도 하였지만 아직 정확한 병인 설명은 이루 어지지 않고 있다.

이상의 고찰에서와 같이 non-Hodgkin's lymphoma에 있어서는 사구체 질환의 발생이 매우 드문데다가 신조직학적인 유형 또한 다양함을 볼수 있었다. 물론 non-Hodgkin's lymphoma 환자에서 병발된 사구체 질환에 대한 보고가 이렇게 드문 것은 자체의 희귀성 이외에도 이들 환자들에 있어서 신기능 이상이 주된 임상 증상이 아닐 것이기 때문에 실제보다 낮은 빈도로 보고된 것일 수도 있다<sup>18)</sup>. 본 중례를 비롯하여 림프종의 치료로서 신병변의 극적인 호전을 보인 많은 예들로 인하여 두 질환의 병인적 연관성이 강력히 시사되고는 있지만, 림프종의 치료로 흔히 사용되는 부신 피질 호르몬이나 면역 억제 치료 등에 몇몇 사구체 질환 또한 반응하는 것으로 알려져 있고, non-Hodgkin's lymphoma에서 아직은 드물게 보고되는 사구체 질환을 고려할 때 이러한 임상적인 관찰 만으

로 두 질환의 인과 관계를 설명하기는 어려울 것이다. 따라서 non-Hodgkin's lymphoma에서 다른 암종이나 Hodgkin's disease처럼 신증과 악성 종양과의 어떤 관계를 일반화시키려면 좀더 많은 증례가 모아지고 병인에 대한 보다 정확한 연구가 필요하리라 생각한다.

= Abstract =

**A Case of IgA Nephropathy Associated with Non-Hodgkin's Lymphoma**

Yon Soo Jeong, M.D., Hyoung Joon Lee, M.D.  
Jin Soo Kim, M.D., Eun Young Lee, M.D.  
Seung Ok Choi, M.D., Chong In Lee, M.D.  
Young Hak Shim, M.D.  
and Soon Won Hong, M.D.\*

*Department of Internal Medicine, Pathology\*,  
Wonju College of Medicine, Yonsei University,  
Wonju, Korea*

The development of glomerular injury in patients with malignancy is considered as paraneoplastic syndrome. The most frequently observed renal lesions associated with malignancies are the membranous glomerulonephritis on carcinomas and minimal change nephrotic syndrome on Hodgkin's disease. However, glomerular diseases on non-Hodgkin's lymphoma were only occasionally reported. Here we report a case of IgA nephropathy associated with non-Hodgkin's lymphoma.

A 53-year-old woman who had complained of gross hematuria and fever was admitted to Wonju Christian Hospital. A urinalysis revealed 2+ proteinuria and red blood cells >30/HPF. A 24-hour urinary protein excretion was 379mg. She was diagnosed as IgA nephropathy on renal biopsy. Subsequently, biopsy of her enlarged neck node was performed for evaluation of fever of unknown origin and it revealed non-Hodgkin's lymphoma(Ki-1 positive anaplastic lymphoma null cell type). Combination chemotherapy was instituted with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone. After 3 cycles of chemotherapy, she showed no evidence of proteinuria and hematuria with clinical and radiological improvement of malignant lymphoma. Therefore we suggest of certain association between IgA nephropathy and non-Hodgkin's lymphoma by the observation of corresponding disease activity.

**Key Words :** IgA nephropathy, Non-Hodgkin's lymphoma, Paraneoplastic syndrome

### 참 고 문 헌

- 1) Eagen JW, Lewis EJ : *Glomerulopathies of neoplasia*. *Kidney Int* 11:297-306, 1977
- 2) Fer MF, McKinney TD, Richardson RL, Hande KR, Oldham RK, Greco FA : *Cancer and the kidney : Renal complications of neoplasms*. *Am J Med* 71:704-718, 1981
- 3) 황금만, 김 원, 고정곤, 임창열, 박성광, 강성귀 : *Hodgkin's Disease*에 병발된 IgA Nephropathy 1 예, 대한신장학회지, 12:481-487, 1993
- 4) L. Harper, D. Adu : *Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma*. *Nephrol Dial Transplant*. 12:1520-1525, 1997
- 5) Heneghan W, Rao TKS, Nicastri AD, Friedman EA : *Low incidence of malignancy associated with nephrotic syndrome in the elderly*(abstract). *Am Soc Nephro 13th Annual Mtg, Washington DC, Nov. 1980 p.20A*
- 6) Robert GG, John JC, Gerald AB, Harry ES, John DB : *The nephrotic syndrome associated with neoplasia. An unusual paraneoplastic syndrome*. *Am J Med* 60:1026-1031, 1976
- 7) Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr : *The association of cancer and the nephrotic syndrome*. *Ann Intern Med* 64:41-51, 1960
- 8) Charles EA, Ramzi SC : *Neoplasia and glomerular injury*, *Kidney Int* 30:465-473, 1986
- 9) Pascal RR, Iannaccone PM, Rollwagen FM, Harding TA, Bennett SJ : *Electron microscopy and immunofluorescence of glomerular immune complex deposits in cancer patients*. *Cancer Res* 36:43-47, 1976
- 10) Zimmerman SW, Moorthy AV, Burkholder PM, Jenkins PG : *Glomerulopathies associated with neoplastic disease*, in *Cancer and the Kidney*, Edited by Rieselbach RE, Garnick MB Philadelphia, Lea and Febiger, pp. 306-378, 1982
- 11) Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM : *Nephrotic syndrome in Hodgkin's Disease*. *Am J Med* 61:471-477, 1976
- 12) Couser WG, Badger A, Cooperband S, et al. : *Hodgkin's disease and nephrotic syndrome*(letter). *Lancet* 1:912, 1977
- 13) Schulte-Wissermann H, Lemmel E-M, Reits M, Beck J, Straub E : *Nephrotic syndrome of childhood and disorder of T-cell function*, *Eur J Pediatr* 124:121-128, 1977
- 14) Shalhoub RJ : *Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function*, *Lancet* 2:556-560, 1974
- 15) Trompeter RS, Barratt TM, Layward L : *Vascular permeability factor and nephrotic syndrome*(letter). *Lancet* 2:900, 1978
- 16) Lagrue G, Xheneumont S, Branellie A, Weil B : *Lymphokines and nephrotic syndrome*. *Lancet* 1: 271-272, 1975
- 17) Ramirez G, Stinson JB, Zawada ET, Moatamed F : *IgA nephritis associated with mycosis fungoides*. *Arch Intern Med* 141:1287-1291, 1981
- 18) David JD, Liliane MS, Francoise M, Gary S : *Glomerular lesions in lymphomas and leukemias*. *Am J Med* 80:63-70, 1986