

베체트병과 동반된 IgA 신병증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 피부과학교실², 병리학교실³, 신장질환 연구소

이정은 · 심지영 · 장태익 · 박정탁 · 방동식² · 정현주³ · 최규현

=Abstract=

A case of IgA nephropathy in a patient with Behcet's disease

Jung Eun Lee, M.D., Chi Young Shim, M.D., Taeik Chang, M.D., Jung Tak Park, M.D.,
Dong Sik Bang, M.D.², Hyeon Joo Jeong, M.D.³ and Kyu Hun Choi, M.D.

*Departments of Internal Medicine, Dermatology² and Pathology³,
Yonsei University College of Medicine, The Institute of Kidney Disease, Seoul, Korea*

Behcet's disease is a multisystem disorder characterized by oral and genital ulcers, uveitis, and skin lesions. Renal involvement has rarely been observed in Behcet's disease. However, pathological reports have revealed various lesions, especially, amyloidosis, focal and segmental glomerulonephritis with crescents, and IgA nephropathy. A 49-year old female with Behcet's disease was admitted to evaluate proteinuria and microscopic hematuria, and renal biopsy showed IgA nephropathy (subclass V). Immunohistology revealed mesangial deposits of IgA and staining for C3. We report a case of IgA nephropathy which was diagnosed by renal biopsy in a patient with Behcet's disease. (Korean J Med 68:329-333, 2005)

Key Words : Behcet's disease, IgA nephropathy

서 론

베체트병은 혈관염을 특징으로 하며 눈, 점막, 피부, 관절, 소화기, 신경, 혈관계 등 많은 장기를 다양하게 침범하는 만성적이고, 반복적인 염증성 질환이다. 특징적인 주 증상으로는 반복적으로 발생하는 아프타성 구강궤양과 결절성 홍반 등의 피부병변, 포도막염 등의 눈 병변 그리고 성기궤양 등이 있으며, 명확한 원인에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다¹⁾. 베체트병은 1937년 Hulusi Behcet에 의해 처음 독립된 질환으로 기술된 이후 1990년 국제 연구그룹(International Study Group)에서 새로운 진단 기준을 제시 하였고²⁾, 이 기준은 Japanese 진단 기준³⁾과 함께 베체트병 진단을 위해 가장 널리 사용되고 있다.

베체트병은 많은 장기를 다양하게 침범하나, 신장 침범을 동반하는 경우는 드물게 보고 되고 있는데 유진분증(amyloidosis), 사구체신염(glomerulonephritis), 신혈관 질환(renal vascular disease) 그리고 간질성신염(interstitial nephritis) 등이 동반될 수 있고 아주 드물게는 신부전이 동반되기도 한다^{4,5)}. 베체트병과 동반된 사구체신염의 형태로는 반월형 사구체신염, 증식성 사구체신염 및 IgA 신병증⁶⁻⁹⁾ 등이 보고된 바 있으나, 국내에서는 아직 베체트병에서 IgA 신병증이 동반된 보고는 없는 실정이다. 저자들은 베체트병을 진단 받은 환자에서 IgA 신병증이 동반된 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

• 접수 : 2003년 12월 29일

• 통과 : 2004년 8월 9일

• 교신저자 : 최규현, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)

E-mail : khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

증례

환자 : 여자, 49세

주소 : 2년 전부터 간헐적으로 발생한 단백뇨 및 현미경적 혈뇨

현병력 : 환자는 입원 12년 전부터 1년에 3~5회씩 구강궤양이 나타났고 1년에 1~2회씩 성기궤양과 결절성 홍반이 반복적으로 나타났으며 10년 전 Pathergy test 양성 반응을 나타내어 ISG (International Study Group)²⁾의 진단 기준에 합당한 소견을 보여 베체트병으로 진단되었다. 베체트병을 진단 받은 후 간헐적으로 국소적인 당질코르티코스테로이드 치료를 받았으며 정기적으로 시행한 안과 검사 소견상 포도막염은 관찰되지 않았다. 2년 전부터 육안적 혈뇨는 없었으나 요 검사상 단백뇨 및 현미경적 혈뇨가 발견되어 외래 추적관찰하던 중 요단백량의 증가 소견을 보여 신생검 하기 위해 내원하였다.

과거력 : 10년 전 베체트병과 감상선 기능저하증을 진단받았다. 현재 감상선 기능저하증으로 감상선 호르몬제 복용 중이다.

가족력 : 특이사항 없었다.

진찰 소견 : 입원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 76 회/분, 호흡 15회/분, 체온은 36.5°C였으며, 만성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 이학적 검사상 여러 개의 구강궤양이 관찰되었고, 활동적인 피부 병변이나 성기궤양은 보이지 않았으나 이진의 결절성 홍반과 성기궤양에 의한 것으로 보이는 흉터가 있었다. 호흡음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복

부 청진상 장음은 정상이었으며 사지의 함요부종이나 늑골척추각압통은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 시행한 혈액 검사상 백혈구 6,660/mm³, 혈색소 10.3 g/dL, 헤마토크리트 31.9%, 혈소판 342,000/mm³이었다. 생화학 검사상 AST/ALT 16/9 IU/L, Total protein/albumin 6.0/2.9 g/dL, BUN/Cr 19/1.4 mg/dL, Na/K/Cl/tCO₂ 136.8/4.55/101/28 mEq/L, Ca/P 8.3/3.5 mg/dL, cholesterol 234 mg/dL이었다. 요 검사상 요비중 1.025, pH 5.0, 요단백 2+, 요당 -, 적혈구 2-3/HPF, 백혈구 0/HPF이었으며, 24시간 요 검사에서는 단백 3747.1 mg, 알부민 2916 mg, 크레아티닌 1207.7 mg, 크레아티닌 청소율 68.79 mL/min/1.73m²이었다. ESR 18 mm/h, CRP <0.100 mg/dL이었고, HBs Ag/Anti-HBs Ab(-/+), anti-HCV Ab (-), ASO(-), RA factor(-), VDRL(-), ANA/Anti-dsDNA(-/-), ANCA(-)이었다. 면역글로불린 검사상 IgG 1470 mg/dL (정상치 700 1600 mg/dL), IgA 386 mg/dL (정상치 70 400 mg/dL), IgM 151 mg/dL (정상치 40 230 mg/dL)이었으며, C3, C4는 정상이었다.

복부 초음파검사서 신장의 크기는 정상이었으며 (우측 10.7×3.6 cm, 좌측 10.0×3.5 cm), 신실질의 에코도 정상이었고, 정맥신우조영술 검사상 이상소견 없었다.

병리조직 소견 : 광학현미경 소견상 신생검 조직은 22개의 사구체가 포함되어 있었고, 이 중 10개의 사구체는 전체적인 사구체 경화증 소견을 보였고, 나머지 사구체에는 혈관관 세포의 증식과 함께 분절성 경화 소견을 보였으며, 한 개의 사구체에 만월형성의 소견이 관찰되

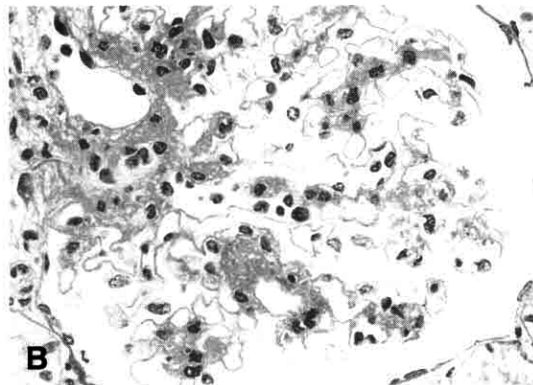
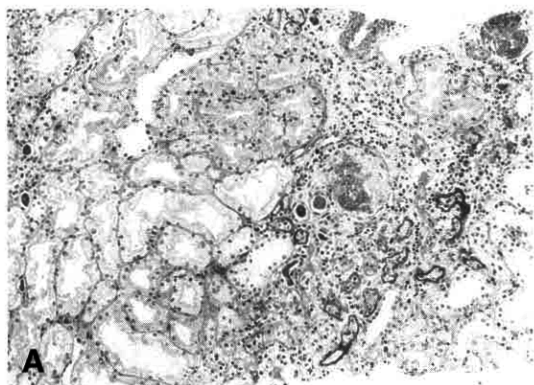


Figure 1. (A) Light microscopy shows glomerulosclerosis, severe tubular atrophy and interstitial fibrosis (H&E, ×40). (B) microscopy shows increased mesangial cellular matrix (H&E, ×400).

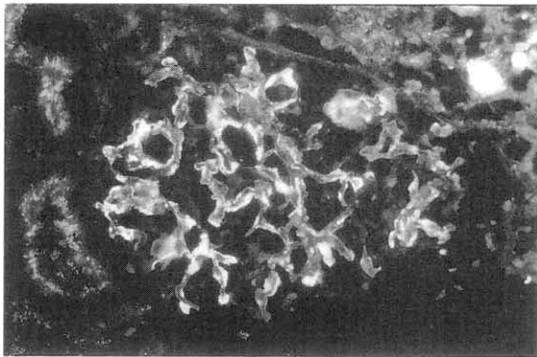


Figure 2. Direct immunofluorescence microscopy shows diffuse mesangial staining with antiserum specific IgA ($\times 200$).

었다. 세뇨관은 심한 위축을 보이며 주위 간질에 섬유화가 동반되어 있었고, 소엽간동맥들과 엽동맥에 부분적인 혈관내피의 비후가 관찰되었다(그림 1). 면역형광현미경 검사상 사구체의 혈관간질에 IgA와 C3에 대하여는 강하게 미만성으로 염색되었고, 사구체에 IgG와 섬유소원(fibrinogen)이 미만성으로 균일하게 염색되었다(그림 2). 전자현미경 소견상 사구체 혈관간질에 많은 전자 고밀도 물질의 침착이 있었고, 사구체 기저막은 정상이었다(그림 3). 병리조직 소견상 IgA 신병증(subclass V)으로 진단되었다.

치료 및 경과 : 환자는 신생검 후 베체트병과 동반된 IgA 신병증으로 진단되었으며, 스테로이드 등의 치료를 권유하였으나 환자 거부하여 치료하지 못하였으며, 지방으로 이사하여 더 이상 추적관찰되지 않았다.

고 찰

베체트병에서의 신장 침범은 드문 것으로 알려져 있으며, 과거 Chajek 등¹⁰⁾은 1975년에 베체트병으로 진단 받은 41명의 환자를 대상으로 조사한 결과 베체트병은 신장을 침범하지 않는다고 주장하였다. 그러나 1978년 Rosenthal 등¹¹⁾은 베체트병 환자 77명 중 25명(32%)에서 혈뇨 또는 단백뇨를 동반하였다고 보고하였으며 2000년 Akpolat 등¹¹⁾이 신생검으로 베체트병이 신장을 침범한 것으로 보고된 159개의 증례를 분석함으로써 과거에 알려진 것보다는 신장 침범이 드물지 않다고 생각되고 있다. 베체트병의 신장 침범은 병리학적으로 유전분증, 사구체 신염, 신혈관 질환, 간질성 신염 등의 다양한 형태



Figure 3. Electron microscopy shows electron-dense deposits within an increased mesangial matrix ($\times 5,000$).

로 나타날 수 있고, 사구체 신염의 형태에는 만월형 사구체 신염, 증식성 사구체 신염 그리고 IgA 신병증 등이 있으며 신혈관 질환으로는 신동맥류, 신동맥 협착, 신정맥 혈전증 등이 보고 되어 있다¹⁾.

베체트병에서 사구체 병변은 드물지만, 나타날 수 있는 신장 질환 중 흔히 보이는 형태이며 면역복합체, IgA 그리고 항핵세포질 항체(antinuclear cytoplasmic antibody) 등의 침착이 연관되어 있는 것으로 알려지고 있으나 그 기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 바는 없다. 주로 무증상적 혈뇨나 단백뇨 등의 비교적 경한 양상을 보이거나, 드물게는 신부전 및 진행성 사구체 신염까지 다양한 형태로 나타날 수 있다. 베체트병과 동반된 IgA 신병증은 과거에는 주로 일본에서 보고 되었고⁸⁾, 최근에는 다른 여러 나라에서도 보고 되고 있으나 국내에서는 아직 보고된 바 없다. 베체트병에서 이차적으로 IgA 신병증이 동반된 경우 증상은 원발성 IgA 신병증의 증상과 차

이가 없으며, 주요 증상으로 혈뇨, 단백뇨가 가장 흔하고 고혈압과 신증후군, 신부전 또한 드물게 보고 되고 있다^{7,9)}. 국내에서도 1993년 양 등⁵⁾이 베체트병을 진단 받은 환자에서 사구체신염이 급속 진행하여 신부전이 동반된 증례를 보고하였다. 광학현미경 검사에서 조직학적 소견은 미세변화 사구체신염에서부터 미만성 증식성 사구체신염까지 다양하게 관찰될 수 있고, 면역형광현미경에서는 IgA, C3 그리고 보다 약한 정도의 IgG 침착이 관찰된다⁴⁾.

원발성 IgA 신병증은 많은 연구에서 혈청 IgA, polymeric IgA 그리고 IgA1 아형이 증가되어 있다고 알려져 있고 면역학적 연구에서도 침착물이 polymeric IgA와 IgA1으로 구성되어 있음을 보여주었다. 한편, Sunakawa 등¹²⁾은 신장침범이 없는 베체트병 환자에서도 혈청 IgA와 secretory IgA가 증가되어 있다고 보고하였고, 이것은 점막염증으로 인해 유발된 결과로 생각하였다. 그리고 IgA 신병증을 동반한 베체트병에 대한 연구에서는 IgA1 아형이 주로 사구체 간질에 침착되어 있음을 보고하였고¹³⁾, 이 IgA1 아형이 IgA의 점막 외 형태여서 외의의 결과라고 보고하였다¹⁴⁾. IgA 신병증의 원인으로 베체트병을 생각할 수도 있지만 이와는 반대로 IgA 신병증이 사구체신염 중 가장 흔하게 나타날 수 있는 질환이어서 단순히 IgA 신병증과 베체트병이 공존하는 경우가 아닌가 하는 주장도 제기되고 있다¹⁵⁾. 이전에 보고된 한 증례의 경우에는 베체트병이 활동적으로 진행된 후 IgA 신병증이 발생하였다는 점, 또한 IgA 신병증에서 나타날 수 있는 인간백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA) B35, DR4, DQ7 등을 가지고 있지 않으나 오히려 베체트병에서 나타날 수 있는 HLA B55를 가지고 있다는 점에서 단순한 병발보다는 이차성 IgA 신병증으로 진단을 내린 경우도 있다⁹⁾. 본 증례에서는 HLA antigen 및 면역화학검사 등을 시행하지 않아 단순한 병발인지 이차성 IgA 신병증인지 감별하기 어려우나, 베체트병에서 신장 침범, 특히 IgA 신병증이 동반된 경우에 대한 국내 보고는 본 증례가 처음이다.

베체트병에서 신장 침범의 기전은 현재 명확하게 밝혀져 있지 않으며, 앞으로 본 증례와 같이 베체트병에서 IgA 신병증의 동반에 대한 연구 뿐만 아니라 베체트병의 신장 침범에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

베체트병은 여러 장기를 침범하는 만성적이고 반복적인 염증성 질환으로 신장 침범은 드물지만, 유전분증, 사구체신염, 신혈관 질환, 간질성신염 등이 간혹 보고 되어 왔다. 저자들은 베체트병을 진단 받은 환자에서 사구체신염 중 IgA 신병증이 동반된 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. *Behcet's disease*. *N Engl J Med* 341:1284-1291, 1999
- 2) International Study Group for Behcet's disease. *Criteria for diagnosis of Behcet's disease*. *Lancet* 335:1078-1080, 1990
- 3) Mizushima Y. *Recent research into Behcet's disease in Japan*. *Int J Tissue React* 10:59-65, 1988
- 4) Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. *Renal Behcet's disease: a cumulative analysis*. *Semin Arthritis Rheum* 31:317-337, 2002
- 5) 양철우, 민도준, 송소향, 김석현, 한제호, 김석영, 방병기. 신부전을 동반한 베셋씨병. *대한내과학회지* 45:261-264, 1993
- 6) Donnelly S, Jothy S, Barre P. *Crescentic glomerulonephritis in Behcet's syndrome: results of therapy and review of the literature*. *Clin Nephrol* 31:213-218, 1989
- 7) Hemmen T, Perez-Canto A, Distler A, Offermann G, Braun J. *IgA nephropathy in a patient with Behcet's syndrome: case report and review of literature*. *Br J Rheumatol* 36:696-699, 1997
- 8) Akutsu Y, Itami N, Tanaka M, Kusunoki Y, Tochimarui H, Takekoshi Y. *IgA nephritis in Behcet's disease: case report and review of the literature*. *Clin Nephrol* 34:52-55, 1990
- 9) Yver L, Blanchier D, Aouragh F, Turpin Y, Chaubert N, Laregue M, Goujon JM, Touchard G. *Renal involvement in Behcet's disease: case report and review of the literature*. *Nephron* 73:689-691, 1996
- 10) Chajek T, Fainaru M. *Behcet's disease: report of 41 cases and a review of the literature*. *Medicine* 54:179-196, 1975
- 11) Rosenthal T, Weiss P, Gafni J. *Renal involvement in Behcet's syndrome*. *Arch Intern Med* 138:1122-1124, 1978
- 12) Sunakawa M, Ohshio G. *Serum secretory IgA levels in patients with Behcet disease*. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 12:110-112, 1989

- 13) Lehner T, Batchelor JR, Challacombe SJ, Kennedy L. *An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behcet's syndrome. Immunology 37:895-900, 1979*
- 14) Mestecky J. *Immunobiology of IgA. Am J Kidney Dis 12:378-383, 1988*
- 15) Kaklamani VG, Nikolopoulou N, Sotsiou F, Billis A, Kaklamani P. *Renal involvement in Adamantiades- Behcet's disease: case report and review of the literature. Clin Exp Rheumatol 19(5 Suppl 24):S55-S58, 2001*