

거대세포바이러스와 연관된 IgA 신병증을 Deflazacort와 정맥 면역글로불린으로 치료한 1례

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

윤서희 · 안승희 · 남궁미경

= Abstract =

Treatment of Cytomegalovirus-associated IgA Nephropathy by Deflazacort and Intravenous Immunoglobulin

Seo Hee Yoon, M.D., Seung Hee Ahn, M.D. and Mee Kyung Namgoong, M.D.

Pediatric Department, Yonsei University, Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

It has been suspected that various infections, including cytomegalovirus(CMV) infection, are associated with IgA nephropathy. In case of CMV infection, ganciclovir is known to be a treatment of choice for severe CMV infection in general. But ganciclovir has a lot of severe toxicity, so children with normal immunity are seldom treated by ganciclovir when CMV infection is suspected. On the other hand, intravenous immunoglobulin can also be used to treat CMV infection.

We report a case of CMV-associated IgA nephropathy, who was treated with deflazacort and Intravenous immunoglobulin therapy.

An 11 years old boy suffered from gross hematuria for 3 days. He had proteinuria, thrombocytopenia(104,000/mm³), antiplatelet antibody(+), impaired renal function and low serum albumin. His CMV serology was CMV-IgM/IgG(+/-) and urine CMV-PCR was positive. The renal histological findings revealed IgA nephropathy, WHO class II. His proteinuria persisted despite of deflazacort therapy(2.5 mg/kg/day). Later, intravenous immunoglobulin(1 g/kg) was administered twice. In two years, he showed no gross and microscopic hematuria, and his laboratory findings were also normalized. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2008;12: 233-238**)

Key Words : IgA nephropathy, Cytomegalovirus, Intravenous immunoglobulin therapy, Children

서 론

IgA 신병증은 소아 연령에서 전 세계적으로 가장 흔한 원발성 사구체 신염이다. IgA 신병증의

병리기전은 아직 명확히 밝혀지지는 않았으나, 상기도 감염 같은 점막 감염이 있을 때 육안적 혈뇨가 발생한다는 사실과, 메산지음(Glomerular Mesangium)에 IgA 양성인 면역복합체가 침착되어 있는 것은 IgA 신병증이 감염에 의한 합병증일 가능성도 있다는 것을 시사한다[1]. 현재까지의 보고에 의하면 엡스타인 바 바이러스(Epstein-Barr virus), 거대세포 바이러스(Cytomegalovirus), B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus), 헤모필루스

접수 : 2008년 10월 1일, 승인 : 2008년 10월 6일
책임저자 : 남궁미경, 강원도 원주시 일산동 162
연세대학교 원주의과대학 소아과학교실
Tel : 033)741-1285 Fax : 033)732-6229
E-mail : namgoongmee@hanmail.net

윤서희 외 2인 : 거대세포바이러스와 연관된 IgA 신병증을 Deflazacort와 정맥 면역글로불린으로 치료한 1례

파라인플루엔자(Haemophilus parainfluenza), 황색 포도알균(Staphylococcus aureus)등의 감염이 IgA 신병증과 연관되어 있다고 생각된다. Gregory 등이 1988년 처음으로 IgA 신병증 환자의 신조직에서 거대세포 바이러스 항원을 발견하여 보고한 이래, 거대세포 바이러스의 항원이나 DNA가 IgA 신병증 환자의 신조직에 존재한다는 보고들이 있었으나 IgA 신병증의 병리기전에 거대세포 바이러스가 어떠한 역할을 하는지는 아직 논란의 여지가 있다[2-4].

인간 거대세포 바이러스(Human cytomegalovirus)는 Herpesviridae과에 속하는 바이러스로 전 세계적으로 널리 분포되어 있으며, 대부분은 불현성 감염을 보이거나, 숙주의 나이 및 감염 경로, 면역 정도에 따라 다양한 임상양상을 보일 수 있다. 면역 기능이 정상인 연장아에서 감염을 일으킬 경우 피로, 근육통, 발열, 간비비대, 간효소 증가, 비정형 임파구 증가 등의 단핵구양 증후군을 일으킬 수 있고, 면역이 저하된 상태에서는 폐렴, 맥락 망막염, 중증 중추신경계 감염 및 위장관염 등을 일으키기도 한다. 거대세포바이러스 감염에는 보통 치료가 필요 없으나, 중증 감염에서는 ganciclovir가 흔히 일차적 치료제로 알려져 있다. 그러나 ganciclovir의 독성 때문에 정상 면역을 가진 소아에게 거대세포바이러스 감염으로 ganciclovir를 일차적 치료제로 쓰는 것은 권장되지 않는다[5].

저자들은 거대세포바이러스와 연관된 IgA 신병증 환자에서 부신 길질 호르몬제(deflazacort)와 정맥 면역글로불린을 병용 투여하여 임상적 호전을 보인 1례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김OO, 남아, 11년 6개월

주 소 : 육안적 혈뇨

현병력 : 본 환아는 3일 전부터 지속된 육안적 혈뇨를 주소로 입원함.

과거력 : 특이 과거력 없으며, 최근 상기도 감염력 없음.

가족력 : 신질환, 고혈압, 당뇨병 등의 특이사항 없음.

이학적 소견 : 체중 30 kg(75-90백분위수), 키 143 cm(75-90백분위수), 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 72회/분, 체온은 36.8℃로 정상이었다. 의식은 명료하였으며, 외견상 안면 창백, 발진, 점상 출혈, 부종은 관찰되지 않았고 편도의 발적이나 염증소견, 간비비대 등은 보이지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 일반혈액 검사상 혈색소는 13.6 g/dL, 혈소판 104,000/mm³, 항혈소판항체는 양성이었다. 전해질 검사는 정상이었으며, 혈액요소질소 20.6 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL이었다. 총단백질과 알부민은 각각 5.8 g/dL, 3.2 g/dL이었다. HBsAg, Anti-HBs는 모두 음성이고, PT/aPTT는 100%/34 sec이었다. 혈청 C3와 C4는 각각 144 mg/dL, 45 mg/dL로 정상이었으며, IgG 462 mg/dL, IgM 62 mg/dL, IgA 417 mg/dL이었고, 항핵항체와 항 DNA항체는 음성이었다. 임의 요검사상 요단백 4+(>500 mg/dL), 요침사 적혈구 many/HPF, 칼슘/크레아티닌 비< 0.2였으며, 24시간 요검사상 총단백 3,636 mg/day (138.9 mg/m²/hr), 칼슘 8.2 mg(0.27 mg/kg/day), 크레아티닌 857.7 mg/day, 사구체 여

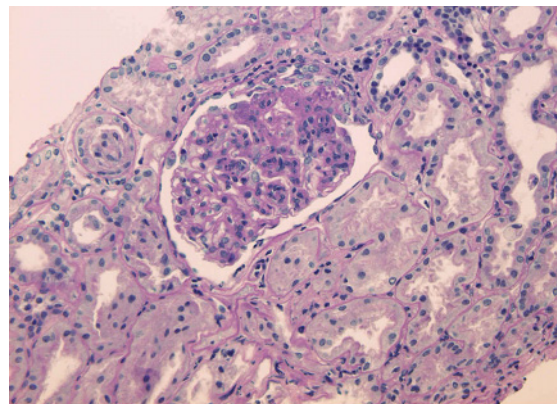


Fig. 1. Renal biopsy(LM): The glomerular mesangium shows widening due to increase of mesangial cells and mesangial matrix. The tubules, interstitium and blood vessels are unremarkable(PAS, × 400).

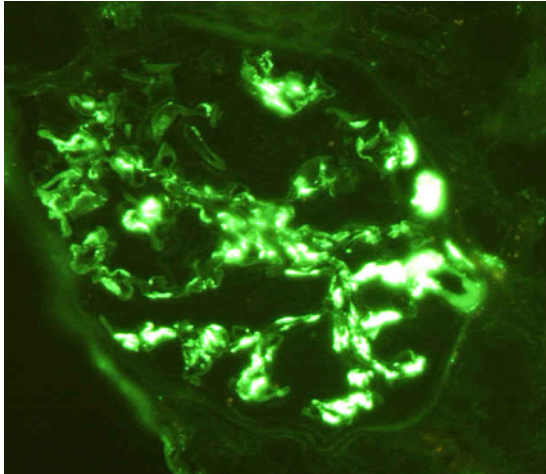


Fig. 2. Renal biopsy(IF, IgA): The glomerular mesangium shows diffuse mesangial IgA(strong intensity)deposits(×400).

과율 72 mL/m²/min였다. 혈청 CMV-IgM 양성, CMV-IgG 음성이었으며, 소변 내 CMV-PCR은 양성이었다.

방사선 소견 : 흉부 방사선과 복부 방사선 소견상 특이 소견 보이지 않았다.

병리 조직학적 소견 : 입원 4일째 신생검을 시행하였다. 광학 현미경 소견상 메산지움 세포증식과 메산지움 확장 소견이 관찰되었으며(Fig. 1), 면역 형광 현미경 소견으로 메산지움과 혈관주위에 미만성 IgA 및 C3 침착이 관찰되었다(WHO class II)(Fig. 2). 전자 현미경 소견상 사구체 기저막은 정상 두께를 보이며, 전자밀도가 높은 소체들(nodular electron dense deposits)이 많이 침착되어 메산지움의 확장 소견이 보였다. 또한 일부에서 족돌기(foot process)의 융합소견이 관찰되었다. 신장 조직에서 시행한 거대세포 바이러스의 PCR은 음성이었다.

치료 및 경과 : 혈소판감소는 내원 3일째 자연적으로 정상화되었으며(156,000/mm³), 내원 4일째 신생검 후, 안지오텐신 전환 효소 억제제(Enalapril[®])와, deflazacort(Calcort[®], 2.5 mg/kg/day)로 치료를 시작하였다.

Deflazacort 사용 중에도 단백뇨의 지속적인 증

가를 보여 내원 13일째 정맥 면역 글로불린(LIV-GAMMA[™], SK-Chemical, South Korea)을 1 g/kg으로 1회 투여하였다. 혈액요소질소 상승(31 mg/dL)으로 안지오텐신 전환 효소 억제제는 내원 20일째 중지하였으며, 환이는 내원 23일째부터 요단백은 2+로 감소하고 육안적 혈뇨 없이 전신상태 호전되어 내원 25일째 퇴원하였다. 그러나 퇴원 후 단백뇨(2+-3+)와 현미경적 혈뇨(요 적혈구>30/HPF) 지속되어 첫 번째 정맥 면역 글로불린 투여 1개월 뒤, 정맥면역글로불린을 같은 용량으로 한 번 더 투여하였다. Deflazacort는 초기 용량 그대로 2개월간 유지하였고, 1개월 간격으로 점차 감량하여 총 6개월 사용 후 중지하였다. 두 번째 정맥 면역 글로불린 투여 1달 후, 요단백은 위양성으로 감소하였고, 이후 2년간 추적 중 육안적 혈뇨는 없었으며, 단백뇨 및 현미경적 혈뇨도 소실되었다. 또한 신기능의 악화소견도 관찰되지 않았으며(정맥 면역 글로불린 투여 2년 후 혈액요소질소:10 mg/dL, 크레아티닌: 0.8 mg/dL), 요 CMV PCR은 음전되었다.

고 찰

IgA 신병증의 발생에 면역계통의 이상이 작용한다는 추측은 흔히 바이러스 감염이나 백신의 접종 후 IgA 신병증이 발생하는 사실과 관련이 있다. 특히 거대세포바이러스의 경우, Hung 등[6]이 성인 IgA 신병증 환자와 정상 대조군의 혈청을 채취하여 일반적으로 흔한 바이러스들의 항체치를 비교한 결과, 거대세포바이러스 항체의 양성율이 IgA 신병증 환자들에게서 정상 대조군보다 높았으나 확실한 통계적 유의성은 없었다고 보고하였다(P=0.059). 또한 Liu[7]는 IgA 신병증 환자와 기타 사구체 질환의 혈청 및 신조직에서 CMV-DNA 검출율을 조사하였고, CMV-DNA가 혈청에서는 다른 사구체 질환의 환자들보다 높게 검출되었으나 신조직에서는 큰 차이가 없어 거대세포 바이러스와 IgA 신병증간에 가까운 연관성은 있

으나 원인 결과 관계는 없다고 보고하였다. 이처럼 거대세포바이러스와 IgA 신병증과의 연관성은 밝혀져 있으나 아직 원인-결과 관계가 뚜렷하지 않아 IgA 신병증 치료에 거대세포바이러스를 치료를 적용한 사례는 세계적으로 드문 편이다. 그러나 Ortmanns 등[8]은 거대세포바이러스 감염과 관련된 급격한 신장 기능의 악화를 보이는 성인 IgA 신병증 환자에게 ganciclovir를 투여한 후 신장 기능의 빠른 회복 및 투여 중지시 다시 신장 기능이 악화되었던 경우를 보고하였다. 본 사례의 환아도 평소 건강하였으며, 내원 당시 육안적 혈뇨 외 특이 증상과 이학적 소견을 관찰할 수 없었으나, 혈소판 감소, 혈청 CMV IgM 양성, CMV IgG 음성, 소변 CMV PCR 양성으로 급성 거대세포 바이러스 감염의 증거가 있었고, 신생검상에서는 거대세포 바이러스를 검출하지 못했으나, 입원 당시 급작스런 육안적 혈뇨와 심한 단백뇨, 경도의 혈청 크레아티닌의 증가 같은 급성 신병증 소견으로 미루어 거대세포 바이러스 감염으로 인해 유발되었을 것으로 추측할 수 있었다.

또한 본 환아에서 특이할 점은 혈소판 감소증과 항혈소판 항체 양성을 보인 것인데, 바이러스 감염은 면역성 혈소판 감소증(immune thrombocytopenia)과 밀접한 연관이 있다고 알려져 있는 바[9], 특히 거대세포바이러스의 경우, Yenicesu 등[10]은 소아 혈소판 감소증 환자들에게서 거대세포바이러스 감염과 관련된 경우가 2.7%, Levy 등[11]은 소변 CMV shell vial assay 상 28명의 소아 혈소판 감소증 환아 중 11%에서 양성반응을 보였다고 보고하였고, Wright[12]는 면역 기능이 정상이던 33세 남성에게서 무증상의 거대세포바이러스 감염 후 이차적으로 중증의 혈소판 감소증이 나타난 사례를 보고한 바가 있다. Wright[12]는 이 보고에서 치료를 위해 prednisone을 투여하였지만 혈소판 증가추세를 볼 때 자연적으로 혈소판이 회복된 것으로 추정하였다. 거대세포바이러스 감염 후 혈소판 감소증이 일어나는 원인은 바이러스 항원과 혈소판 항원의 분자모방(molecular

mimicry)으로 바이러스를 공격한 항체가 교차반응으로 혈소판을 공격함으로써 발생한다고 생각되고 있다[13]. 본 저자들이 경험한 사례 또한 혈뇨 외 특이 증상을 보이지 않았지만 혈청 CMV IgM과 소변 CMV PCR 양성 소견을 볼 때 거대세포 바이러스에 의한 면역성 혈소판 감소증이 나타났을 가능성이 있고, Wright[12]가 보고한 바와 같이 자연적으로 혈소판 수가 정상화되는 경과를 보였다.

본 환아에게서 신생검 결과는 IgA 신병증 WHO class II로, 환아의 조직학적 class가 만성 신부전으로 이행될 위험성이 낮기는 하나, 추적 관찰상 단백뇨가 지속되고 신기능이 저하된 상태로 있어, 이 경우 자연적으로 호전될 가능성 보다는 진행성으로 신기능이 악화될 가능성이 더 높아 치료가 필요한 상태라고 볼 수 있었다. 현재 단백뇨가 동반된 IgA 신병증 환자에서 첫 번째 치료로 안지오텐신 전환 효소 억제제(Angiotensin converting enzyme inhibitor)가 확립되어 있고[14], 스테로이드나 시클로포스파미드(Cyclophosphamide)등의 면역 억제 치료도 진행성의 IgA 신병증 환자들의 신장 기능 보존기간을 연장시킨다고 알려져 있다[15]. 본 환아는 안지오텐신 전환효소 억제제와 deflazacort 투여에도 단백뇨의 호전이 없고, 거대세포바이러스 감염이 동반되었을 것으로 추정되어 거대세포바이러스의 치료를 고려하게 되었다.

거대세포 바이러스 치료에 있어서 ganciclovir와 정맥면역글로불린 병용 투여 및 거대세포바이러스 특이 면역글로불린(Hyperimmune CMV IVIG) 단독 사용의 방법이 있으나 거대세포바이러스 특이 면역글로불린은 체제를 구하기가 용이하지 않고, ganciclovir는 독성이 높아 소아연령임을 고려하여 본 저자들은 deflazacort를 유지하면서 정맥면역글로불린(1 g/kg)을 투여하였다. 정맥면역글로불린(1 g/kg) 사용 이후 육안적 혈뇨와 단백뇨의 호전을 보여 퇴원을 하였으나, 이후 더 이상의 임상적 호전이 없어 1달 후 정맥면역글로

불린을 동량으로 재투여 하였다. 2년 추적기간 중 환아는 특이 증상 없었고 신기능은 정상화 되었다.

정맥면역글로불린 치료를 IgA 신병증에 적용한 사례를 보면, 중증 신부전을 가지고 있던 IgA 신병증 환자들에게 정맥면역글로불린 펄스요법 시행 후 단백뇨가 감소하고 신기능의 악화가 지연됨을 보고한 사례들이 있었다[16, 17]. 또한 거대세포바이러스 치료에서도, 80세의 남환에서 심한 거대세포바이러스 감염으로 고용량 정맥 면역글로불린을 단독 투여 후 급격하고도 지속적인 호전을 보였음을 보고 한 사례가 있었다[18].

본 저자들은 거대세포바이러스와 연관되었을 가능성이 있으면서, deflazacort와 안지오텐신 전환 효소 억제제에 반응이 없었던 IgA 신병증 환아를 세포독성약제나 고용량의 스테로이드 펄스 치료를 시행하지 않고 deflazacort와 정맥 면역글로불린을 투여하여 특이 부작용 없이 임상적으로 호전된 사례를 경험하여 보고하는 바이다. 추후 더 많은 임상적 사례를 통해 2차성 IgA 신병증에서 정맥면역글로불린 치료 후의 자연경과와 부작용, 재발 가능성 등을 조사하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

한 글 요 약

거대 세포 바이러스가 IgA 신병증과 연관되었다는 설은 예로부터 논쟁거리가 되어 왔다. 일반적으로 ganciclovir는 거대세포바이러스의 치료제로 알려져 있으나, 부작용 및 독성 때문에 정상 면역력을 가진 소아 환자들에게서는 잘 쓰이지 않는다. 본 저자들은 거대세포바이러스와 연관되었다고 생각되는 중증 IgA 신병증 환아를 deflazacort와 정맥 면역글로불린을 병용 투여하여 호전된 경우를 경험하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Coppo R. Pediatric IgA nephropathy: clinical

and therapeutic perspectives. *Semin Nephrol* 2008;28:18-26.

2) Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, Shimizu Y, Hirayama K, Usui J et al. Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:121-32.

3) Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, Tsukada H, Arakawa M. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet* 1994;343:12-6.

4) Park JS, Song JH, Yang WS, Kim SB, Kim YK, Hong CD. Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1623-6.

5) Sergio Stagno. Cytomegalovirus. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2007:1377-9.

6) Hung KY, Chen WY, Yen TS, Yang CS, Ferng SH, Kao CL. Adult primary IgA nephropathy and common viral infections. *J Infect* 1996;32:227-30.

7) Liu Z. Cytomegalovirus-DNA in serum and renal tissue of patients with IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1992;72:198-200.

8) Ortmanns A, Ittel TH, Schnitzler N, Handt S, Helmchen U, Sieberth G. Remission of IgA nephropathy following treatment of cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Clin Nephrol* 1998;49:379-84.

9) Chanock S. The etiology of childhood immune thrombocytopenic purpura: how complex is it? *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25 Suppl 1:7-10.

10) Yenicesu I, Yetgin S, Ozyrek E, Aslan D. Virus-associated immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:433-7.

11) Levy AS, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura: investigation of the role of cytomegalovirus infection. *Br J Haematol* 2004; 126:622-4.

- 12) Wright JG. Severe thrombocytopenia secondary to asymptomatic cytomegalovirus infection in an immunocompetent host. *J Clin Pathol* 1992;45:1037-8.
- 13) Wei SH, Ho MC, Ni YH, Lin DT, Lee PH. Cytomegalovirus-associated immune thrombocytopenic purpura after liver transplantation. *J Formos Med Assoc* 2007;106:327-9.
- 14) Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1578-83.
- 15) Ballardie FW. IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1041-6.
- 16) Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med* 1994;120:476-84.
- 17) Rasche FM, Keller F, Lepper PM, Aymanns C, Karges W, Sailer LC et. al. High-dose intravenous immunoglobulin pulse therapy in patients with progressive immunoglobulin A nephropathy: a long-term follow-up. *Clin Exp Immunol* 2006;146:47-53.
- 18) Alliot C, Barrios M. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in an immunocompetent adult effectively treated with intravenous immunoglobulin: a case report and review. *Hematology* 2005;10:277-9.