대 한 류 마 티 스 학 회 지
Vol. 7, No. 1, March, 2000

호산구증다증을 동반한 P-ANCA 양성 괴사성 사구체신염

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

신장열 · 강이화 · 류동렬 · 송정식 · 이원기 · 박용범 · 김루시아* · 정현주* · 이수곤

— Abstract—

A Case of P-ANCA Positive Necrotizing Glomerulonephritis with Eosinophilia

Jang Yel Shin, M.D., Ea Wha Kang, M.D., Dong Ryeol Ryu, M.D., Jungsik Song, M.D., Won Ki Lee, M.D., Yong Beom Park, M.D., Lucia kim, M.D.*, Heun Ju Jung, M.D.*, Soo Kon Lee, M.D.

Departmenrt of Internal Medicine and Pathology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) are now regarded as a serologic marker for pauci-immune crescentic necrotizing glomerulonephritis either in renal-limited form or in association with systemic vasculitis, such as Wegener's granulomatosis, microscopic polyarteritis, and Churg-Strauss syndrome. Two major ANCA antigens have been indentified: proteinase3, which produces a cytoplasmic staining pattern termed C-ANCA, and myeloperoxidase, which produces a perinuclear pattern termed P-ANCA on ethanol-fixed neutrophils by indirect immunofluorescence. In ANCA- associated diseases, eosinphilia in excess of 1.5×10^{9}/L has been proposed to be characteristic of Churg-Strauss syndrome and is rare in other forms of ANCA-associated systemic vasculitis and crescentic necrotizing glomerulonephritis.

Recently, there were two cases of P-ANCA positive crescentic necrotizing

<접수일 : 1999년 12월 10일, 심사통과일 : 2000년 2월 10일>

※통신저자 : 이 수 곤
서울특별시 서대문구 신촌동 134번지
신촌 세브란스병원 내과학교실
Tel : 02) 361-7740~1, Fax : 02) 363-7690

glomerulonephritis with peripheral blood eosinophilia and extrarenal microscopic vasculitis without asthma or granulomas.

We experienced a patient with P-ANCA positive pauci-immune necrotizing glomerulonephritis with few eosinophilic infiltration and eosinophilia. He improved with oral prednisolone along with combination of intravenous cyclophosphamide. So we report this case with the review of literature.

Key Words : ANCA, Pauci-immune crescentic necrotizing glomerulonephritis, Eosinophilia

서 론

항호중구세포질항체(ANCA)는 신장에 국한된 형태 또는 Wegener씨 육아종증, 현미경적 다발성 동맥염(microscopic polyarteritis) 및 Churg-Strauss 증후군 등과 같은 전신성 혈관염과 관련된 면역 침착물이 없는 반월형 괴사성 사구체신염(pauci-immune crescentic necrotizing glomerulonephritis)에 대한 혈청학적 표식자로 간주되고 있다[1-3]. 두가지 주요 ANCA항원이 알려져 있는데, 간접 면역형광검사상 에탄올-고정 호중구에서 C-ANCA 항원으로 세포질염색상(cytoplasmic staining) 형태를 보이는 proteinase 3 (PR3)와 P-ANCA 항원으로 핵주위의 염색(perinuclear staining) 형태를 보이는 myeloperoxidase (MPO)가 밝혀져 있다.

ANCA와 연관된 혈관염의 국내 보고를 보면 1992년 부터 ANCA 연관성 급속 진행성 사구체신염, Wegener 육아종증, Churg-Strauss 증후군, ANCA 연관성 혈관염에서 동반된 신경염 등 다수의 보고가 있었다[4-6].

ANCA와 연관된 질환중에서 과호산구증가증(eosinophil > 1.5×10^9/L)을 보이는 것은 Churg-Strauss 증후군의 특징적 소견이며 ANCA와 연관된 전신성 혈관염의 다른 형태나 반월형 괴사성 사구체신염에서는 드문 것으로 알려져 있다[7]. 그러나 최근 천식이나 육아종의 증거없이 호산구증다증과 현미경적 다발성동맥염을 동반한 P-ANCA 양성 반월형 괴사성 사구체신염에 대한 보고가 있었다[8,9].

이에 저자들은 과호산구증다증과 P-ANCA 양성을 보이고 신조직생검에서 호산구의 신장침윤을 보이는 괴사성 사구체신염을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 59세

주 소 : 2개월간의 발열, 전신무력감

현병력 : 내원 10개월전 포도상구균에 의한 만성 중이염이 있어 본원 이비인후과에 내원하여 우측 유양돌기적출술을 시행받았으며 이때 시행한 말초혈액검사상 호산구증다증(> 600/㎣) 및 소변검사상 현미경적 혈뇨 및 단백뇨 소견이 있었으나 특별한 원인규명없이 퇴원하였다. 환자는 내원 2개월전부터 발열 증상 및 2kg의 체중감소가 있어 불명열이 의심되어 입원하였다.

과거력 : 결핵, 고혈압, 당뇨, 간염 및 알레르기에 대한 특이사항 없음. 초등학교때부터 중이염이 있었으며 내원 10개월 전에 본원 이비인후과에서 포도상구균에 의한 중이염으로 우측 유양돌기적출술시행.

가족력 : 특이사항 없음

이학적 소견 : 신장 170㎝, 체중 57㎏ 이었으며 혈압은 120/80㎜Hg, 호흡수는 20회/min, 맥박수는 70회/min, 체온은 38.6 C였다. 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였고 입술과 혀는 경도의 건조를 보였으며 결막은 약간 창백하였으며 공막의 황달 소견은 없었다. 경부 임파절은 촉지되지 않았고 경정맥의 확장은 없었다. 호흡음은 깨끗하였으며 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드

럽고 장기는 만져지지 않았으며 압통이나 반사통은 없었다. 사지에 함요부종은 없었으며 신경학적 검사상 특이소견은 없었다.

검사소견 : 말초 혈액 검사는 혈색소 10.2g/dL, 백혈구 9,510/㎣, 혈소판 307,000/㎣ 이었고 적혈구 침강속도(ESR)는 46㎜/hr로 증가하였으며 호산구 1,017/㎣ (10.7%)로 호산구증다증을 보였다. 혈청 생화학 검사는 Na 137mEq/L, K 4.0mEq/L, Cl 104mEq/L, tCO_2 26mEq/L, Ca 8.6㎎/dL, P 2.9㎎/dL, 총단백 7.2g/dL, 알부민 3.1g/dL, 총빌리루빈 0.4㎎/dL, 알카리성 포스파타제 65 IU/L, AST 24IU/L, ALT 19IU/L, BUN 14㎎/dL, creatinine 1.2㎎/dL, 공복혈당 105㎎/dL이었다. 요검사에서는 비중 1.020, 요단백 2 (+), 요적혈구 3 (+), 광확대시야에서 적혈구 10개이상이었다. 24시간 요검사는 creatinine 758.5㎎, 단백질 1,217.8㎎, 알부민 319.9㎎ 이었다.

면역 혈청학적 검사에서 ASO titer 25.6IU/L, CRP 12.6㎎/dL, rheumatoid factor (-), VDRL (-), ANA 1:40 (+), anti-DNA항체 (-), LE cell (-), anti-GBM항체 (-), circulating immune complex 0.96ug/mL (<1.23), cold agglutinin (-), CMV-HSV-VZV-EBV IgM항체 (-), HBsAg (-), Anti-HBc항체 (+), Anti-HBs 항체 (+), Anti-HCV항체 (-), 면역형광검사상 P-ANCA (+), 효소결합면역흡착검사(ELISA)상 anti-MPO Ab 13.96U/mL (<5), anti-PR3 Ab <0.5U/mL (<5) 이었다. C_3 81.8㎎/dL (45-86), C_4 23.6㎎/dL (11-47), IgG 2,060㎎/dL (1014-1949), IgA 327㎎/dL (117-426), IgM 166㎎/dL (50-271) 이었다. 종양표식자 검사상 CEA 2.66ng/mL, αFP 0.99ng/mL, βMG 3.4㎎/L, PSA 0.8 ng/mL 이었다. 혈액, 객담, 소변, 대변의 균배양검사상 음성이었고 Widal test는 음성이었으며 객담, 소변의 결핵균 검사상 음성이었다. 기생충에 대한 대변검사는 음성이었고 P.W/C.S 피부반응검사는 음성이었으며 혈청학적 검사상 sparganum에 대한 IgG titer 0.26 (> 0.22) 이었다. 알레르기에 대한 객담 유발검사, 비도말검사 및 IgE 면역검사에서 특이소견은 없었다.

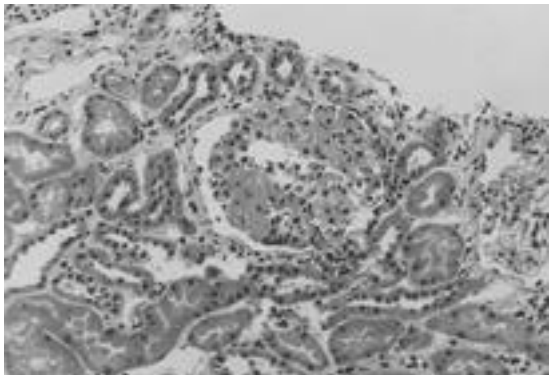

Fig.1. Necrotizing glomerulonephritis. Light microscope of glomerulus showed segmental fibrinoid necrosis with lysis of glomerular structure. Other non-necrotizing segment has normal architecture (H&E, ×200)

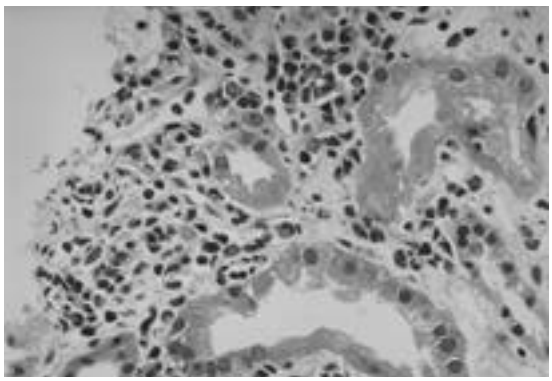

Fig. 2. Eosinophils in the interstitium. Many plasma cells, lymphocytes and two eosinophils infiltrated in the interstitium. Tubular epithelium is not affected (H&E, × 400)

내시경적검사 및 방사선학적검사 : 단순 흉부사진 및 흉부 전산화단층촬영술상 이상소견이 없었으며 복부 초음파 검사상 양측 신장 크기는 정상이었다. 위내시경검사, 대장 내시경검사, 소장 조영술 및 복부 전산화단층촬영술상 특이소견 없었다. 경정맥 신우조영술 및 부비동 촬영술상 정상이었다. 심장 초음파상 좌심실 기능 및 형태학적 소견은 정상이었다.

조직생검 소견 : 골수조직검사상 세포충실도가 20%이하로 감소된 소견이외에 정상이었다.

신조직검사에서 광학현미경상 4개의 사구체중 1개

는 전구성 경화를 보였고 나머지 사구체에서는 모세혈관 고리에 분절성 섬유소양 괴사를 보였으나 반월형성은 관찰되지 않았다(그림. 1). 다수의 림프구, 형질세포 및 소수의 호산구가 침윤된 간질성 신염의 소견이 있었으며(그림. 2) 거대세포나 육아종은 발견되지 않았다. 간질의 섬유화 및 세뇨관의 위축은 염증반응부위에 경미하게 동반되어 있었다. 면역형광검사상 사구체내에 면역 침착물은 관찰되지 않았다. 전자현미경검사상 사구체 모세혈관 내강은 비후된 내피세포, 적혈구 및 섬유소들로 채워져 있었다. 상피세포들의 족돌기는 소실되었으며 Bowman 강내에 적혈구들이 관찰되었으며 메산지움은 확장되어 있지 않았다. 사구체내 전자고밀도 물질의 침착은 관찰되지 않았고 작은 반월형성이 관찰되었다(그림. 3).

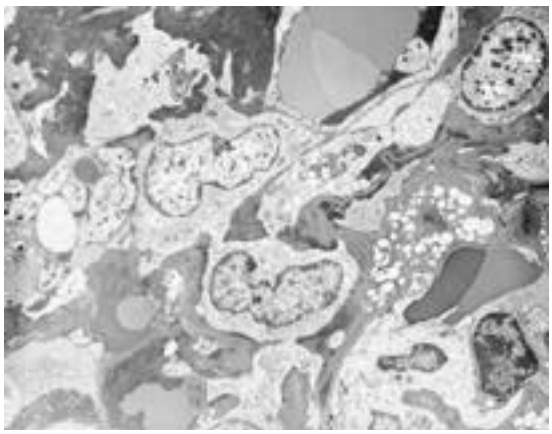

Fig. 3. Ultrastructure of specimen showed distorted glomerular architecture with obliteration of capillary loops. Cellular crescents were formed in the focal areas and fibrin deposited in the capillary lumen. There were no electron dense deposits (Uranyl acetate and lead citrate, ×4,350)

치료 및 경과 : 환자는 입원하여 불명열이 의심되어 균배양 검사 및 방사선학적 검사등을 진행하여 특이소견 없었으며 말초혈액검사상 호산구증다증 소견보여 기생충, 알레르기 및 악성종양에 대한 검사를 시행하여 특이소견 없었으나 면역혈청검사에서 P-ANCA 양성 소견을 보이고 입원 17일째부터 creatinine이 상승하고 과호산구증다증(> 1.5×10^9/L)을 보여 입원 31일째에 신조직검사를 시행하여 면역 침착물이 없는 초점성 반월형 괴사성 사구체신염로 진단되어 입원 34일째에 경구 prednisolone 60㎎을 매일 투여하면서 발열 및 호산구증다증은 소실되었으며 CRP치가 정상화되고 creatinine치가 2.0㎎/dL으로 감소하여 퇴원한 뒤 외래추적관찰하면서 prednisolone과 cyclophosphamide를 경구로 투여하고 있다(표 1).

고 찰

본 환자는 불명열을 주소로 내원하여 말초혈액검사상 호산구증다증을 보이고 P-ANCA 양성이며 신조직검사상 면역 침착물이 없는 괴사성 사구체신염

Table 1. Change of laboratory finding following high dose oral prednisolone and cyclophosphamide

Date	1	20	24	31	34	35	37	42	52
Serum									
BUN(㎎/dL)	15	18.6	17	21	23	25.4	37	39.6	45
Cr(㎎/dL)	1.2	1.9	2.0	2.4	2.8	3.0	2.7	2.1	2.0
WBC(/㎣)	9510	10250	10350	9730	9260	8840	11800	11270	13180
Eos.(%)	10.7	10.4	16.4	13.8	15.4	0.2	0	0.4	0.1
T-Eos count(/㎣)	1017	1066	1697	1342	1426	17	0 45	13	
CRP(㎎/dL)	12.6	14.3		13.6			3.2	0.6	< 0.1
ESR(㎜/hr)	46	59		34			63	60	25
anti-MPO Ab(U/mL)			13.96				8.05		
Prednisolone(㎎/kg/d)				1	·····				→
Cyclophosphamide(㎎/d)									200→

및 호산구 침윤을 보여 ANCA 연관성 혈관염을 시사하였다. 호산구증다증 및 호산구의 신장침윤을 보일 수 있는 ANCA 연관성 전신성 혈관염은 Churg-Strauss 증후군, Wegener씨 육아종 및 현미경적 다발성 동맥염 등이 있다[10]. 이중에서 1.5×10^9/L 이상의 현저한 과호산구증다증 및 다수의 호산구 신장침윤을 보이는 것은 Churg-Strauss 증후군의 특징적인 소견이며 다른 ANCA 연관성 혈관염에서는 드문 것으로 알려져 있다[4,11]. 70%의 Churg-Strauss 증후군 환자들은 P-ANCA 양성을 나타내고 있으며[3,10] 신장침범이 중요한 특징은 아니고 대개 경증을 보이므로 다른 괴사성 혈관염과 구별될 수 있다고 알려져 왔다[12]. 그러나 Clutterbuck 등은 Churg-Strauss 증후군에서 신장침범이 흔하고 전에 알려졌던 것보다 종종 중증을 보이며 괴사성 양상과 반월형성을 동반한 국소 분절성 사구체신염을 주된 신조직학적 소견으로 하며 19명중 3명의 환자에서 호산구침윤성 간질성 신염을 보였다고 보고하였다[13].

Churg-Strauss 증후군은 호산구증다증과 2개 이상의 폐이외 장기를 침범하는 혈관염을 특징으로 하며 천식이나 알레르기성 비염을 가진 환자들에서 발병하는데 2/3 환자에서 다발성 단신경염(mononeuritis multiplex)을 동반한다고 한다[3]. 본 증례에서는 천식이나 다른 아토피 질환의 임상적 과거력이 없고 비중격 점막에 육아종, 혈관염 및 괴사를 보이지 않았으며 신경학적 이상소견을 동반하지 않아 Churg-Strauss 증후군의 진단기준에 충족되지는 못했다.

Wegener씨 육아종은 임상적으로 사구체신염을 동반하며 상부 및 하부기도의 육아종성 혈관염을 특징으로 한다. 세동맥과 세정맥을 침범하는 범발성 혈관염으로 90%에서 C-ANCA 양성을 보이는데 본 증례에서는 상부 및 하부기도의 육아종성 혈관염의 소견을 보이지 않아 Wegener씨 육아종의 진단기준을 만족하지 않았다.

현미경적 다발성 동맥염은 주로 신장을 침범하며 피부 및 폐의 미세혈관에 괴사성 혈관염을 특징으로 한다. 60%에서 P-ANCA 양성을 보이는데 본 증례에서는 신장이외에 다른 장기 침범 소견이 없었으며 과호산구증다증을 동반하였다.

본 증례에서는 혈청학적 기생충검사상 sparganum에 대한 IgG titer 0.26 (>0.22)으로 약양성소견을 보였다. 그러나 titer가 낮고 환자가 뱀이나 개구리를 생식한 과거력이 없고 임상적으로 감염을 시사하는 소견이 없어서 큰 의미를 두지는 않았다. 입원 후에 creatinine이 상승하면서 과호산구증다증을 보였으며 P-ANCA 양성등의 자가면역질환을 시사하는 소견을 보이고 신조직검사에서 소수의 호산구 침윤소견을 보였다.

일반적으로 ANCA 연관성 혈관염의 사구체 병변은 면역 침착물이 없는 반월형 괴사성 사구체신염을 특징으로 하는데 사구체병변이 없는 ANCA 연관성 급성 간질성 신염의 보고도 있다[14]. 최근 천식이나 아토피성 질환의 과거력이 없고 과호산구증다증을 동반한 면역 침착물이 없는 반월형 괴사성 사구체신염의 보고들이 있는데 이들은 호산구증다증을 동반한 현미경적 다발성 동맥염의 이형으로 간주되고 있다. Penas 등은 천식이나 육아종증의 증거없이 호산구증다증 동반한 P-ANCA 양성 현미경적 다발성 동맥염의 증례를 보고하였는데 신조직검사에서 면역 침착물이 없는 반월형 괴사성 사구체신염을 보이고 호산구 피부침윤을 동반하고 말초 신경증을 보였다[8]. Yamamoto 등은 과호산구증다증 및 활성화된 호산구 신장침윤을 동반한 P-ANCA 양성의 면역 침착물이 없는 반월형 괴사성 사구체신염 및 세뇨관 간질성 신염(tubulointerstitial nephritis)을 보고하였는데 천식이나 아토피성 질환의 과거력이 없었으며 신경증을 동반하지는 않았다[9]. 본 증례에서도 천식이나 아토피성 알레르기 질환의 병력없이 과호산구증다증 및 호산구 신장침윤을 동반하고 P-ANCA 양성이면서 신조직검사상 면역 침착물이 없는 괴사성 사구체신염의 소견 등을 보였으나 호산구 피부침윤 및 신경증을 보이지는 않아 호산구증다증을 동반한 현미경적 다발성 동맥염의 이형으로 신장에 국한된 형태로 생각된다.

호산구 신장침윤을 동반한 급성 간질성 신염의 보고도 있는데 Makino 등은 진정제인 Triazolam에 의한 다수의 호산구 신장침윤을 동반한 급성 간질성 신염의 증례를 보고하였으며[15] Okada 등은 ANCA 양성의 급성 호산구 침윤성 간질성 신염, 포도막염

및 골수의 육아종증을 동반한 증례를 보고하였다[16]. Dvorak 등은 Crohn씨 병 환자의 염증부위 장조직의 전자현미경검사상 호산구내 과립의 core 손실을 관찰하였는데 이러한 호산구 과립의 분비물질인 주요 기초 단백(major basic protein)이 생체내에서 세포 독성을 일으킨다고 보고하였으며[17] 최근 활성화된 호산구의 침윤 및 호산구 양이온 단백(eosinophil cationic protein)의 침착이 손상된 사구체에서 관찰된다는 보고가 있는데 활성화된 호산구들의 침윤을 특징으로 하는 염증반응이 사구체 및 세뇨관 간질의 병변에 관여하는 것으로 생각된다.

아직 호산구증다증 및 호산구 신장침윤을 동반하며 면역 침착물이 없는 반월형 괴사성 사구체신염의 증례 보고는 적지만 활성화된 호산구의 분비과립인 호산구 양이온 단백(eosinophil cationic protein) 등의 연구를 통해 호산구증다증과 면역 침착물이 없는 반월형 괴사성 사구체신염의 병태생리에 대한 연관관계가 밝혀져야 할 것이다.

요 약

저자들은 2개월간의 발열을 주소로 본원 내과에 입원하여 천식이나 아토피성 알레르기 질환의 병력 없이 과호산구증다증 및 P-ANCA 양성을 보이고 신조직검사에서 호산구 신장침윤 및 괴사성 사구체 신염을 보인 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD et al. Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. Arthritis Rheum 1990;33:1264-72.
2) Falk RJ, Hogen S, Carey T, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. Ann Int Med 1990;113:656-63.
3) Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. Clin Nephrol 1993;39:125-36.
4) 조대옥, 안재형, 박원도 등. Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Autoantibody (ANCA) 연관성 급속 진행성 사구체 신염에 관한 임상경험 2예. 대한내과학회잡지 1992;43:555-62.
5) 오상철, 이영호, 조재연 등. Churg-Strauss 증후군 치험 1예. 대한류마티스학회지 1996;3:97-101.
6) 류혜영, 손경환, 이무열 등. 항호중구 세포질항체와 연관이 있는 혈관염에서 동반된 다 발성 단신경염(Mononeuritis multiplex) 1예. 대한내과학회지 1996;51:693-700.
7) Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine 1984; 63:65-81.
8) Penas PF, Porras JI, Fraga J, Bernis C, Sarria C, Dauden E. Microscopic polyangiitis. A systemic vasculitis with a positive P-ANCA. Br J Dermatol 1996;134:542-7.
9) Yamamoto T, Yoshihara S, Suzuki H, Nagase M, Oka M, Hishida A. MPO-ANCA-positive crescentic necrotizing glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis with renal eosinophilic infiltration and peripheral blood eosinophilia. Am J Kidney Dis 1998;31:1032-7.
10) Renco P, Verroust P, Mignon F et al. Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: A report of 43 patients with 51 renal biopsies. Q J Med 1983;52:212-23.
11) Fienberg R, Mark EJ, Goodman M, McCluskey RT, Niles JL. Correlation of antineutrophil cytoplasmic antibodies with the extrarenal histopathology of Wegener's granulomatosis and related forms of vasculitis. Hum Pathol 1993;24:160-8.
12) Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis(Churg-Strauss syndrome). Mayo Clin Proc 1977; 52:477-84.
13) Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. Nephrol Dial Transplant 1990;5:161-167.
14) Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: The nephrologist's perspective. Am J Kidney Dis 1991;18:171-4.
15) Makino H, Haramoto T, Sasaki T et al. Mas-

sive eosinophilic infiltration in a patient with the nephrotic syndrome and drug-induced interstitial nephritis. Am J Kidney Dis 1995; 26:62-7.
16) Okada K, Okamoto Y, Kagami S et al. Acute interstitial nephritis and uveitis with bone marrow granulomas and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. Am J Nephrol 1995; 15:337-42.
17) Dvorak AM. Ultrastructural evidence for the release of major basic protein -containing crystalline cores of eosinophil granules in vivo: Cytotoxic potential in Crohn's disease. J Immunol 1980;125:460-2.