다카야스 동맥염과 동반된 초점성 분절성 사구체경화증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실 신장 질환 연구소, 병리학교실*

강신명 · 송영수 · 김주성 · 윤수영 · 이루다
최규헌 · 조승연 · 이호영 · 한대석 · 정현주*

서 론

다카야스 동맥염(Takayasu's arteritis)은 주로 대동맥과 이의 분지에 만성 염증과 폐색을 일으키는 질환으로, 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았으며 젊은 여성에 호발하고 발병 초기에는 전신적 염증 반응에 의한 비특이적인 다양한 임상증상을 보이고 후기에는 침범하는 혈관에 따른 증상을 나타낸다. 이 질환에서 신동맥 침범에 의한 신성 고혈압은 흔히 관찰할 수 있으나 사구체 병변을 동반하는 경우는 아주 드물고 주로 메산지움 증식성 신장염(mesangial proliferative glomerulonephritis) 형태로 나타난다[1-7]. 면역학적 기전에 의한 다카야스 동맥염과 사구체 질환의 병인론적 연관성이 제안된바 있으나[3-5, 7, 8], 다카야스 동맥염과 초점성 분절성 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis)이 동반된 경우는 아직까지 보고된 예가 없다. 이에 저자들은 다카야스 동맥염과 동반된 초점성 분절성 사구체경화증을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○○, 여자, 54세

주 소 : 식욕 부진과 오심

현병력 : 환자는 36세에 고혈압 진단 받았고 당시 우측 팔에 비해 좌측 팔의 혈압이 낮다는 말을 들었으나 특별한 검사는 시행하지 않았다. 환자는 46세 때 갑자기 발생한 호흡 곤란으로 대학 병원에 내원하여 신동맥협착증 진단 받고 신동맥 혈관 확장술을 시행 받았으며 이때부터 항고혈압제를 복용해오다 내원 1주 전부터 지속된 식욕 부진과 오심을 주소로 내원하였다.

가족력 : 특이 소견 없음.

과거력 : 특이 소견 없음.

진찰실 소견 : 내원 당시 혈압은 우측 상완 200/80 mmHg, 좌측 상완 95/60mmHg, 우측 하지 140/90 mmHg, 좌측 하지 110/70mmHg이었고, 맥박수는 분당 100회, 호흡수는 분당 14회였다. 환자의 의식 상태는 명료하였고 병색을 보이지도 않았다. 목 부위에 압통은 없었으나 양쪽 외측에서 잡음이 청진되었다. 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 호흡음은 천명음이나 수포음 없이 깨끗하였으나 좌측 흉골연 상부에서 잡음이 청진되었다. 복부는 편평하였고 압통이나 만져지는 장기는 없었고 잡음도 들리지 않았다. 우측 상지에 비해 왼쪽 상지에 경도의 위축 소견이 관찰되었고 좌측 요골동맥 맥박의 세기가 우측에 비해 감소하였다. 하지에 함요 부종은 없었고 양측 족배동맥의 맥박은 잘 촉지되었다.

검사실 소견 : 내원 3당시 말초 혈액 검사상 백혈구 12,350/mm^3, 혈색소 17.4g/dL, 적혈구 용적 47.8%, 혈소판 425,000/mm^3, ESR 63mm/hr이었다. 혈청 생화학 검사에서 Na^+ 119mmol/L, K^+ 2.8mmol/L, Cl^- 81 mmoL/L, tCO_2 22mmol/L, BUN/Cr 18.0/1.3mg/dL, 총 단백 5.1g/dL, 알부민 2.3g/dL, 총 콜레스테롤 454 mg/dL, CRP 0.46mg/L이었다. 혈청 면역화학 검사에서 C3 75mg/dL, C4 40mg/dL로 정상 소견이었으며 IgG 998mg/dL(정상치 800-1,500mg/dL), IgA 376 mg/dL(정상치 90-325mg/dL), IgM 381mg/dL(정상치 45-150mg/dL), 순환 면역복합체는 1.17 μg/mL(정상치<1.23 μg/mL)였으며, 항핵항체, 한랭글로불린, HBsAg, ASO, ANCA, anti-cardiolipin Ab, VDRL, 항인지질항체는 모두 음성이었다. 소변 검사에서 pH 6.5,

책임저자 : 최규헌 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-5437, Fax : 02)393-6884

비중 1.015, protein≥300mg/dL, RBC 0-2/HPF였으며, 24시간 소변 검사에서 총 단백 5,713mg/24Hr, 알부민 4,350mg/24Hr, 크레아티닌 820.7mg/24Hr, 크레아틴 청소율 58.90mL/min/1.73m^{2}이었다.

방사선 소견 : 디지탈 감산 혈관 조영술에서 대동맥의 전반적인 석회화 소견과 좌측 총경동맥 폐쇄, 좌측 척추동맥 이하 부위에서 좌측 쇄골하동맥 폐쇄, 복강동맥의 기시부 폐쇄, 우측 신동맥 폐쇄, 좌측 신동맥의 60% 협착 소견을 보여(Fig. 1, 2) 제 III형 다카야스 동맥염임을 알 수 있었다. 심초음파검사에서 심방 및 심실의 크기는 정상이었고 좌심실의 구심성 비후와 전반적인 수축력의 저하가 관찰되었고(좌심실 구출률 43%) 1℃의 대동맥판 폐쇄 부전이 관찰되었다. 복부 전산화 단층 촬영에서 우측 신장이 위축되어 있었으며 신 조영술에서 우측 신장은 기능이 없는 것으로 관찰되었다.

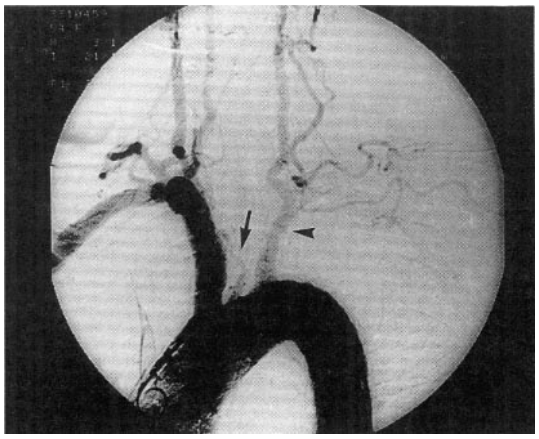

Fig. 1 Aortic arch angiogram shows flame-shaped termination of the left common carotid artery at its origin(arrow), occlusion of the left subclavian artery(arrow head) is also noted.

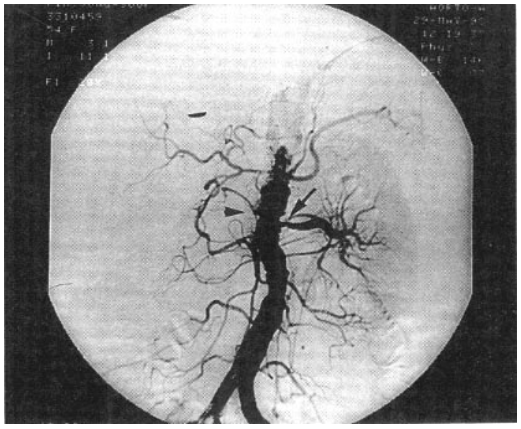

Fig. 2. Abdominal aortogram shows diffuse irregular narrowing of the abdominal aorta, left renal artery stenosis(arrow), and right renal artery occlusion(arrow head).

신조직 소견 : 좌측 신장에서 경피적 신생검을 시행하였다. 광학현미경 검사에서 신조직에는 7개의 사구체가 포함되어 있었고 이 중 4개의 사구체에서 분절성 경화가 관찰되었으며 메산지움 세포의 증식과 메산지움 기질의 증가가 관찰되었다. 간질은 염증세포의 침윤과 섬유화로 미세하게 확장되어 있었다(Fig. 3).

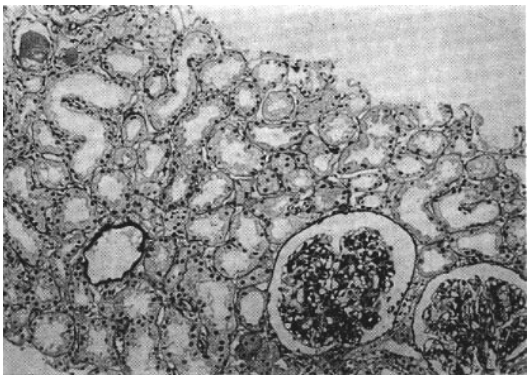

Fig. 3. Light microscopic examination of renal biopsy specimen shows segmental sclerosis with mesangial cell proliferation and an increase of mesangial matrix(periodic acid-methenamine silver, ×200).

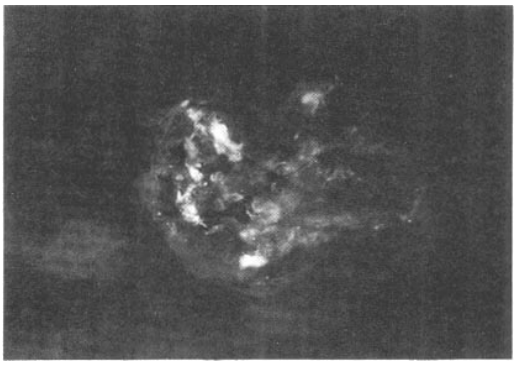

Fig. 4. Immunofluorescent examination reveals minimal segmental immune deposition of IgG in the mesangium(×200).

Fig. 5. Electron-microscopic examination reveals segmental mesangial cell proliferation and increased mesangial matrix. The foot processes are focally effaced with multiple villous transformation(×3,300).

면역형광염색 검사에서는 메산지움에 IgG의 침착과 세뇨관 상피세포에 섬유소원(fibrinogen)의 침착이 관찰되었다(Fig. 4). 전자현미경 검사에서 사구체는 메산지움 세포의 분절성 증식과 메산지움 기질의 증가를 보였고 다발성 융모성 변환이 동반된 국소적인 상피세포 족돌기 융합이 관찰되었으며 전자 고밀도성 물질의 침착은 관찰되지 않았다(Fig. 5).

치료 및 경과 : 다카야스 동맥염과 초점성 분절성 사구체경화증이 동반된 것으로 진단하였고 prednisolone 30mg/day로 투약 시작하였으며 현재 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

다카야스 동맥염(Takayasu's arteritis)은 주로 대동맥과 이의 분지에 만성 염증과 폐색을 일으키는 질환으로, 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다. 그러나 다카야스 동맥염 환자의 혈청검사에서 감마글로불린, 순환 면역복합체, 순환 항대동맥 항체의 증가, 류마치스 인자 양성 소견과 류마치스 관절염, 궤양성 대장염, 간질성 폐질환 등과 같은 자가면역 질환과 동반된 경우를 고려할 때 자가면역학적 기전이 관여하리라 생각되고 있다[6, 9-11].

Table 1. Reported Cases of Patients with Takayasu's Arteritis and Nephrotic Syndrome

Year	Sex/Age	Cause of Nephrotic syndrome	Reference No
1956	F/40	renal artery stenosis	14
1959	F/15	amyloidosis	15
1959	M/18	amyloidosis	15
1969	M/19	membranoproliferative GN	16
1969	F/26	renal artery stenosis	17
1969	F/24	unknown	17
1984	M/11	amyloidosis	18
1984	F/22	amyloidosis	18
1990	F/57	membranoproliferative GN	19
1993	F/18	amyloidosis	20
1994	F/27	amyloidosis	21
1995	F/48	IgA nephropathy	8
1998	F/31	mesangial proliferative GN	22
1998	F/46	mesangial proliferative GN with crescent	23
1998	F/54	focal segmental glomerulosclerosis	present case

G : Glomerulonephritis

다카야스 동맥염은 젊은 여성에 호발하고 발병 초기에는 전신적 염증 반응에 의한 열, 식욕부진, 권태감, 체중 감소, 야간 발한 등 비특이적인 다양한 임상증상을 보이고 후기에는 침범하는 혈관에 따른 혈관부전 증상을 나타내며 신동맥 침범에 의한 신성 고혈압이 가장 흔한 신장 증상이다[1]. 다카야스 동맥염이 전신적인 혈관염의 형태로 나타나므로 사구체의 침범을 예상할 수 있으나 사구체 병변이 동반된 경우는 국외 문헌에서 26예만이 보고되었다[2-7, 13-23]. 지금까지 다카야스 동맥염과 동반되어 나타난 신장염과 신증후군의 예를 Table 1, 2에 정리하였다(Table 1, 2). 환자의 연령 분포는 10대와 20대가 가장 많았고, 전체 26예 중 21예가 여성이었으며, 신장염이 동반된 경우는 11명이었다. 신증후군과 동반된 경우는 15예가 보고되었으며 유전분증이 6예로 가장 많았고 막증식성 신장염 2예, 메산지움 증식성 신장염 2예, IgA 신증 1예 등이 보고되었으나 초점성 분절성 사구체경화증과 동반된 경우는 본 증례가 처음이다.

11예의 신장염 환자 중 8예에서 신동맥 협착이 관찰되었고 단백뇨, 현미경적 혈뇨와 고혈압이 흔한 신장 증상이었다. 병리 소견으로는 메산지움 증식성 신

Table 2. Clinical Findings of Patients with Takayasu's Arteritis and Associated Nephritis

Year	Sex/ Age	Race	Renal Manifestations	RAS	Pathologic Diagnosis	Treatment	Reference No.
1973	F/31	Japanese	hypertension	yes	focal proliferative GN	none	2
1978	F/15	Caucasian	microscopic hematuria proteinuria	yes	focal segmental mesangial proliferative GN	prednisolone azathioprine cyclophosphamide	3
1984	F/34	Japanese	microscopic hematuria proteinuria	no	focal segmental mesangial proliferative GN	prednisolone	4
1984	F/26	Japanese	microscopic hematuria proteinuria	yes	mesangial proliferative GN	prednisolone	4
1984	F/22	Japanese	microscopic hematuria proteinuria	no	mesangial proliferative GN	prednisolone	4
1986	F/51	Chinese	microscopic hematuria proteinuria	yes	focal segmental mesangial proliferative GN	prednisolone cyclophosphamide	5
1986	F/46	Chinese	hypertension hematuria proteinuria	yes	focal segmental mesangial proliferative GN	prednisolone azathioprine	5
1986	M/36	Chinese	hypertension hematuria proteinuria	yes	segmental mesangial proliferative GN	none	5
1986	F/35	Caucasian	microscopic hematuria proteinuria	no	mesangial GN	prednisolone azathioprine	6
1987	F/16	Caucasian	hematuria proteinuria	yes	crescentic GN	prednisolone	13
1988	M/28	Caucasian	hypertensi microscopic hematuria proteinuria	yes	mesangial proliferative GN	prednisolone cyclophosphamide	7

RAS : Renal Artery Stenosis, GN : Glomerulonephritis

장염이 10예로 가장 많았고 반월상 신장염이 1예 있었다. 면역형광염색에서는 메산지움에 IgM, IgG, IgA와 C3의 침착을 흔히 동반하고 있었다[3-6, 8, 19, 21, 22]. 다카야스 동맥염과 동반된 사구체 질환에서 C3, IgA, IgG, IgM, 섬유소원의 침착 등 면역학적 이상이 관찰되고 다카야스 동맥염의 자가면역학적 병인과 자가면역 질병과의 연관성을 고려할 때 다카야스 동맥염과 동반된 사구체 병변은 두 질환의 공통의 면역학적 기전에 의해 발생할 가능성을 제시한다[3-5, 7, 8].

초점성 분절성 사구체 경화증은 특발성인 경우가 대부분이고 HIV 감염, 헤로인 사용, 지속적인 사구체 모세혈관의 고혈압 등에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다[12]. 본 증례에서는 지속되는 고혈압, 우 신기능 저하에 따른 잔여 신의 보상성 비후에 의한 초점성 분절성 사구체 경화증의 발생을 추정할 수 있으며, 다카야스 동맥염과 사구체 질환이 동반된 경우가 흔하지 않아서 두 질환이 우연히 동시에 존재했을 가능성도 완전히 배제 할 수는 없다. 또한 앞서 기술한 바와 같이 면역학적 기전에 의한 사구체 손상 가능성을 고려한다면 항대동맥 항체, 순환 면역복합체 등에 따른 동맥 조직 손상과 연관된 부현상(epiphenomenon)으로도 나타날 수 있으므로[1] 두 질환의 연관성을 밝히기 위해서는 보다 많은 연구가 필요하다. 상기 예와는 별도로 Yoshimura 등[24]은 17명의 다카야스 동맥염 환자의 사구체 병변을 중심축형(axial type)과 소엽중심형(centriolobular type)의 두 가지로 나누어 기술하였다. 중심축형 사구체 병변은 면역복합체의 침착으로 발생하며 경한 메산지움의 증식과 사구체 기저막내(intramembranous)와 메산지움에 IgG, IgM, C3로 구성된 면역 침착이 관찰된다. 소엽중심형 사구체 병변은 사구체 허혈로 발생하며 광범위한 소엽중심성 메산지움 비후와 메산지움병(mesangiopathy), 소용돌이 모양의 사구체 소동맥과 세동맥에 유리질(hyaline)의 침착을 특징으로 한다.

임상적으로 단백뇨, 현미경적 혈뇨는 신동맥 협착이나 신경화증(nephrosclerosis)에 의해 나타날 수 있으나 신증후군 범주의 심한 단백뇨는 흔하지 않다[5]. 조직학적으로 신동맥협착에 의한 신조직의 변화는 허

혈성 손상에 의한 점진적인 사구체와 세뇨관의 손상과 위축, 불완전 경색 양상이 특징이다[25, 26]. 그러나 107명의 다카야스 동맥염 환자 중 67명(62%)에서 신동맥 침범이 있었으나 혈뇨는 3명(2%)에서만 관찰되었고[1], 신동맥 협착이 흔히 동반되었으나 사구체 병변에서는 허혈성 변화 보다는 대부분 메산지움 증식성 신장염의 소견을 보이는 점을 고려할 때, 신증후군 범주의 심한 단백뇨가 관찰되는 경우 다카야스 동맥염에서 동반된 사구체 병변은 신장의 허혈성 변화로 유발되었다기 보다는 다른 기전에 의한 손상 또는 병발 가능성을 시사한다. 따라서 다카야스 동맥염 환자에서의 단백뇨는 정도에 따라 사구체 질환의 동반 가능성을 시사하는 중요한 지표로 사료된다.

다카야스 동맥염과 동반된 사구체 질환의 치료에 스테로이드와 면역억제제가 사용되었으나 신장 기능이 빠르게 호전된 예[4], 계속 악화된 예 등[5, 20] 다양한 결과를 보이고 있다. 본 증례는 다카야스 동맥염의 치료 효과와 함께 초점성 사구체 경화증의 호전을 기대하고 스테로이드 제제를 투여 중이며 투여 2주간에 특별한 호전은 보이지 않았고 부종 등의 신증후군의 소견은 악화되지 않은 상태로 경과를 관찰 중이다.

결론적으로 다카야스 동맥염 환자에서 신증후군을 보이는 경우 사구체 질환의 동반 가능성을 고려하여 면밀한 소변검사 및 면역학적 검사가 필요하며, 본 증례를 통하여 원인 질환으로 초점성 분절성 사구체 경화증의 가능성을 고려하여야 할 것으로 사료된다.

= ***Abstract*** =

A Case of Focal Segmental Glomerulosclerosis in Takayasu's Arteritis

Shin Myung Kang, M.D., Young Su Song, M.D.
Joo Seong Kim, M.D., Soo Young Yoon, M.D.
Ru Tha Lee, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.
Seung-Yun Cho, M.D., Ho Yung Lee, M.D.
Dae Suk Han, M.D. and Hyeon Joo Jeong, M.D.*

Department of Internal Medicine, Institute of Kidney Disease, Department of Pathology, College of Medicine, Yonsei University, Seuol, Korea*

Takayasu's arteritis(TA) is a chronic inflammatory and obliterative disease of medium- and large-sized arteries characterized by a strong predilection for the aortic arch and its branches. Renal involvement is usually manifested by renovascular hypertension. Glomerular involvement is rare and largely exists as a mild mesangial proliferative glomerulonephritis, commonly manifesting microscopic hematuria and proteinuria. The association of glomerular disease with TA is of interest since common immunologic mechanisms are proposed for the pathogenesis of both entities. We report a case of TA associated with focal segmental glomerulosclerosis. The patient presented with hypertension(Upper limb; Rt. 200/80mmHg, Lt. 95/60mmHg, Lower limb; Rt. 140/90mmHg, Lt. 110/70mmHg) and nephrotic syndrome(Serum albumin : 2.3g/dL, cholesterol : 454mg/dL, BUN : 18.0mg/dL, creatinine 1.3mg/dL, 24-hour urine protein : 5.17g). Digital substraction angiography showed multiple narrowing and occlusive changes of aortic arch and its branches. Renal biopsy was interpreted as focal segmental glomerulosclerosis. Therapy was instituted with prednisolone.

Key Words : Takayasu's arteritis, Focal segmental glomerulosclerosis

참 고 문 헌

1) Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE : Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 93:94-103, 1977
2) Hosoda Y, Iri H, Hata J, Wadasugi A : Granulomatous aortitis associated with necrotizing angiitis and glomerulonephritis. *Acta Pathol Jpn* 23(1):129-138, 1973
3) Zilleruelo GE, Ferrer P, Garcia OL, Moore M, Pardo V, Strauss J : Takayasu's arteritis associated with glomerulonephritis. *Am J Dis Child* 132:1009-1013, 1978
4) Takagi M, Ikeda T, Kimura K, Saito Y, Ishii M, Takeda T, Murao S : Renal histological studies in patients with Takayasu's arteritis. *Nephron* 36: 68-73, 1984
5) Lai KN, Chan KW, Ho CP : Glomerulonephritis associated with Takayasu's arteritis : report of three cases and reviws of literature. *Am J Kidney Dis* 7:197-204, 1986
6) Greene NB, Baughman RP, Kim CK : Takayasu's arteritis associated with interstitial lung disease and glomerulonephritis. *Chest* 89:605-606, 1986
7) Yoshikawa Y, Truong LD, Mattioli CA, Lederer E : Membranoproliferative glomerulonephritis in Takayasu's arteritis. *Am J Nephrol* 8:240-244, 1988
8) Cavatorta F, Campisi S, Trabassi E, Zollo A, Salvidio G : IgA nephropathy associated with Taka-

yasu's arteritis:report of a case and review of the literature. *Am J Nephrol* **15**:165-167, 1995

9) Gyotoku Y, Kakiuchi T, Nonaka Y, Saito Y, Ito I, Murao S : Immune complexes in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* **45**:246-253, 1981
10) Kerr GS, Takayasu's arteritis. In : Hunder GG. ed. Rheumatic disease clinics of North America. Vasculitis. 21-4th ed. Philadelphia W.B. *Saunders company* pp. 1041-1058, 1995
11) Ueda H, Saito Y, Ito I, Yamaguchi H, Takeda T : Further immunological studies of aortic syndrome. *Jpn Heart J* **12**:1-21, 1971
12) Hugh R, The major glomerulopathies. In : Fauci AS. ed. Principles of Internal Medicine. 14th ed. *New York McGraw-Hill* pp. 1536-1545, 1998
13) Hellmann DB, Hardy K, Lindenfeld S, Ring E : Takayasu's arteritis associated with crescentic glomerulonephritis. *Arthritis and Rheumatism* **30**: 451-454, 1987
14) Ask-Upmark E, Fajers CM : Further observation on Takayasu's syndrome. *Acta Med Scand* **155**: 275-291, 1956
15) Misra SS, Prakash S, Agrawal P : Pulseless disease (Takayasu's syndrome). *Am Heart J* **57**:177-184, 1959
16) Clinicopathological conference : A case of aortitis with nephrotic syndrome. *Br Med J* **2**:359-365, 1969
17) Dubb A, Solomon A : Two cases of non-specific aortic arteritis presenting with nephrotic syndrome and systemic manifestations. *S Afr Med J* **43**:613-614, 1969
18) Dash SC, Sharma RK, Malhotra KK, Bhuyan UN : Renal amyloidosis and non-specific aorto-arteritis-a hitherto undescribed association. *Postgra Med J* **60**:626-628, 1984
19) Koumi SI, Endo T, Okumura H, Yoneyama K, Fukuda Y, Masugi Y : A case fo Takayasu's arteritis associated with membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Nephron* **54**:344-346, 1990
20) Sousa AE, Lucas M, Tavora I, Victorino RMM : Takayasu's disease presenting as a nephrotic syndrome due to amyloidosis. *Postgrad Med J* **69**: 488-489, 1993
21) Espinosa M, Rodriguez M, Martin-Malo A, Pérez R, Moreno E, Gómez JM, Blanco-Molina A, Aljama P : A case of Takayasu's arteritis, nephrotic syndrome, and systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* **9**:1486-1488, 1994
22) Korzets Z, Barenboim E, Bernheim J, Mekori Y, Bernheim J : Mesangioproliferative glomerulonephritis, antiphospholipid antibodies, and Takayasu's arteritis-is there a link. *Nephrol Dial Transplant* **13**: 991-993, 1998
23) Arita M, Iwane M, Nakamura Y, Nishio I : Anticoagulant in Takayasu's arteritis associated with crescentic glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Angiology* **49**:75-78, 1998
24) Yoshimura M, Kida H, Saito Y, Yokoyama H, Tomosugi N, Abe T, Hattori N : Peculiar glomerular lesions in Takayasu's arteritis. *Clin Neph* **24**:120-127, 1985
25) Jones DB : Arterial and glomerular lesions associated with severe hypertension : Light and electron microscopic studies. *Lab Invest* **31**:303-313, 1974
26) Kimmelstiel P, Wilson C : Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis : A clinical and pathological study. *Am J Pathol* **12**:45-82, 1936