

헤노흐-쇤라인 자색반과 동반된 IgG4 연관 요세관간질 신염

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

양 현 · 최수경 · 김보경 · 유지연 · 고은실 · 장윤식 · 정성진

IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis Accompanied by Henoch-Schönlein Purpura

Hyun Yang, Soo Kyoung Choi, Bokyoung Kim, Ji Yeon Yoo, Eun Sil Koh, Yoon Sik Chang, and Sungjin Chung

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Tubulointerstitial nephritis is one of the common manifestations of immunoglobulin G (IgG)4-related disease; however, among all cases of tubulointerstitial nephritis undergoing renal biopsies, IgG4-related tubulointerstitial nephritis seems to be relatively rare because of its trivial urinary findings. A previously healthy 54-year-old man was referred to our clinic with a 4-week history of lower leg purpura and renal dysfunction. A kidney biopsy was planned because of bilateral renomegaly, by imaging studies, and elevated serum creatinine levels. Pathological findings in the kidney showed prominent infiltration of IgG4-positive plasma cells in the tubulointerstitium, but not the glomeruli. A skin biopsy revealed leukocytoclastic vasculitis, accompanied by deposition of IgA and C3 in the vascular wall, indicating Henoch-Schönlein purpura (HSP). Although cases of combined IgG4-related disease and microvasculitis, including HSP, are extremely rare, the possibility of an association between two diseases deserves attention. (Korean J Med 2014;87:96-100)

Keywords: Immunoglobulin G4; Nephritis, Interstitial; Henoch-Schönlein purpura

서 론

면역글로불린 G4 (Immunoglobulin G4, IgG4) 연관 질환 (IgG4-related disease)은 표적 장기에 림프구 및 IgG4 양성 형질세포의 침윤과 섬유화를 특징으로 하는 섬유염증 질환이

다[1]. 이 IgG4 연관 질환이 처음으로 보고된 것으로서 1961년 고감마글로불린혈증을 동반한 경화성 췌장염 및 1995년 자가면역성 췌장염의 보고들을 첫 시점으로 보기도 하지만 현재로서는 혈청 IgG4 상승을 동반하였다는 것을 증명한 2001년 경화성 췌장염의 증례를 정식 보고로 보고 있다[1]. 사실 이

Received: 2013. 9. 13

Revised: 2013. 10. 23

Accepted: 2013. 11. 7

Correspondence to Sungjin Chung, M.D., Ph.D.

Division of Nephrology, The Catholic University of Korea Yeouido St. Mary's Hospital, 10, 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-2413, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: sungjin.chung@outlook.com

*This report was approved by The Catholic University of Korea Yeouido St. Mary's Hospital Institutional Review Board (No. SC13ZISE0198).

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

질환은 췌장에 국한된 질환이 아니며 이후 담도, 간, 폐, 신장, 침샘, 눈물샘, 후복막강, 전립선 등을 침범한 경우들이 보고됨에 따라 IgG4 연관 질환은 거의 모든 장기에 발생할 수 있으며 또한 여러 장기를 동시에 침범할 수 있음이 밝혀지고 있다[2]. 이 중 신장을 침범하는 경우는 흔하지 않지만 침범하게 된다면 대개 요세관간질 신염의 형태로 나타나며 막사구체신염과 같이 사구체 질환으로도 발생할 수 있다고 알려졌다[2]. IgG4 연관 신장 질환은 신장 외 다른 장기의 침범을 동반한 경우가 대부분이었으며 신장 단독만을 침범하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다[2]. 우리나라에서는 IgG4 연관 신장 질환이 4예가 보고되었는데 모두 자가면역성 췌장염이 동반된 증례들이었다[3,4]. 본 보고에서는 헤노흐-쉴라인 자색반과 동시에 병발된 IgG4 연관 요세관간질 신염의 드문 증례를 기술하고자 한다.

증 례

내원 4개월 전 타 병원 건강검진에서 혈청 크레아티닌 1.0 mg/dL, 소변 검사에서 단백뇨 음성이었던 54세 남자 환자가 양 하지의 자색반을 주소로 피부과에서 의뢰되었다. 내원 2개월 전 발생한 양 다리의 자색반을 주소로 타 병원에 내원하여 헤노흐-쉴라인 자색반 의심하여 5일간 경구용 메칠프레드니솔론 12 mg/day 사용 후 호전된 기왕력이 있었다. 내원 1개월 전부터 양 하지의 자색반이 다시 보여 본원 피부과에 내원하였으며 바로 신장내과에 의뢰되었다. 그동안 건강상 특별한 문제를 모르고 지내왔고 약 20년 전부터 금연 중이었으며 음주는 1주일에 1회 1병 정도라고 하였다.

내원 시 신체검진에서 양 다리의 자색반이 관찰되었으나 양 다리의 함오부종은 없었다. 내원 당시 혈압 110/80 mmHg, 맥박 74회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.8°C이었다. 양 하지 외 피부에는 이상 소견이 보이지 않았으며 두경부, 흉부 및 복부 진찰상 특이 소견이 관찰되지 않았다.

말초 혈액 소견은 백혈구 4,460/mm³, 혈색소 11.4 g/dL, 혈소판 243,000/mm³였다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 23.7 mg/dL, 크레아티닌 2.29 mg/dL, 총 단백 9.1 g/dL, 알부민 3.49 g/dL, Na 136 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 106 mEq/L, 칼슘 8.4 mg/dL, 인 4.1 mg/dL, 마그네슘 2.3 mg/dL, AST 21 IU/L, ALT 17 IU/L, 총 빌리루빈 0.33 mg/dL, ALP 242 IU/L, 아밀라아제 134 IU/L, 리파아제 63.9 IU/L, 총 콜레스테롤 120 mg/dL였다.

소변 검사에서 요잠혈 1+, 적혈구 4-9/HPF를 보였고, 24시간 소변 검사를 시행한 결과 소변량 2,300 mL, 크레아티닌 22.1 mg/kg, 크레아티닌 청소율 45.2 mL/min/1.73 m²였으며 단백뇨는 466.2 mg/day를 보였다. 혈청 검사에서는 B형 간염 표면 항원 음성, C형 간염 항체 음성이었고 자가면역 항체 검사에서 항핵항체 양성, 1:320, homogenous type이었으나 Anti MPO ANCA 음성, Anti PR3 ANCA 음성, Anti dsDNA 음성, Anti GBM Ab 음성이었다. 혈청 IgG는 4,589 mg/dL (참고범위: 700-1,600 mg/dL)로 증가되어 있었고 IgA는 156 mg/dL (70-400 mg/dL), IgM는 68 mg/dL (40-230 mg/dL)였고, IgE는 219.3 IU/mL (< 158 IU/mL)로 증가되어 있었다. C3는 19.2 mg/dL (76-139 mg/dL)로 감소되어 있었고 C4 역시 < 2 mg/dL (12-37 mg/dL)로 감소되어 있었다. 혈청 및 소변에서 단백 전기영동 검사를 시행한 결과 다세포군 감마글로불린병증(polyclonal gammopathy)이 관찰되었다. 신장 초음파 검사에서 우측 신장 5.92 × 12.5 cm, 좌측 신장 6.93 × 12.4 cm로 다소 커 보였으며, 초음파 음영이 다소 증가되었으나 피질수질 분화도는 정상이었다.

신기능 저하의 원인이 불분명하여 이에 신생검을 시행하였다. 광학현미경 소견상 사구체 및 혈관들에서는 특이소견이 보이지 않았으나 간질에서 단핵세포, 형질세포 및 호중구를 비롯한 다양한 염증세포들의 침윤과 함께 섬유화가 보였고 세뇨관 위축 및 괴사가 관찰되었다(Fig. 1A). 면역형광염색에서 사구체에 면역글로불린이나 보체의 침윤은 없었으며 요세관간질과 요세관간질 기저막에 IgG의 미만성 양성 소견이 있었다. 이에 총 IgG 그리고 IgG4 면역화학염색을 추가로 시행한 결과, 요세관간질에서 총 IgG가 미만성 양성을 보였고(Fig. 1B) 특히 IgG4 양성인 형질 세포가 50% 이상인 것을 확인하였다(Fig. 1C). 이러한 소견들을 종합하여 IgG4 연관 요세관간질 신염으로 진단할 수 있었다. 한편 피부 조직 검사에서는 진피에 백혈구파괴 혈관염(leukocytoclastic vasculitis)의 소견이 관찰되었고(Fig. 2), 면역형광염색에서 혈관벽에 IgA와 C3가 침착된 소견이 있어 헤노흐-쉴라인 자색반으로 진단할 수 있었다.

IgG4 연관 요세관간질 신염으로 확진된 이후 시행한 혈청 IgG subclass 검사에서 IgG4가 > 8.15 g/L (0.06-1.21 g/L)로서 크게 상승되어 있음을 확인하였다. 환자는 경구용 프레드니솔론 40 mg/day로 치료를 시작하였고 치료 2주째에 양 하지의 자색반은 완전 소실되었으며 치료 6개월째에는 혈청 크

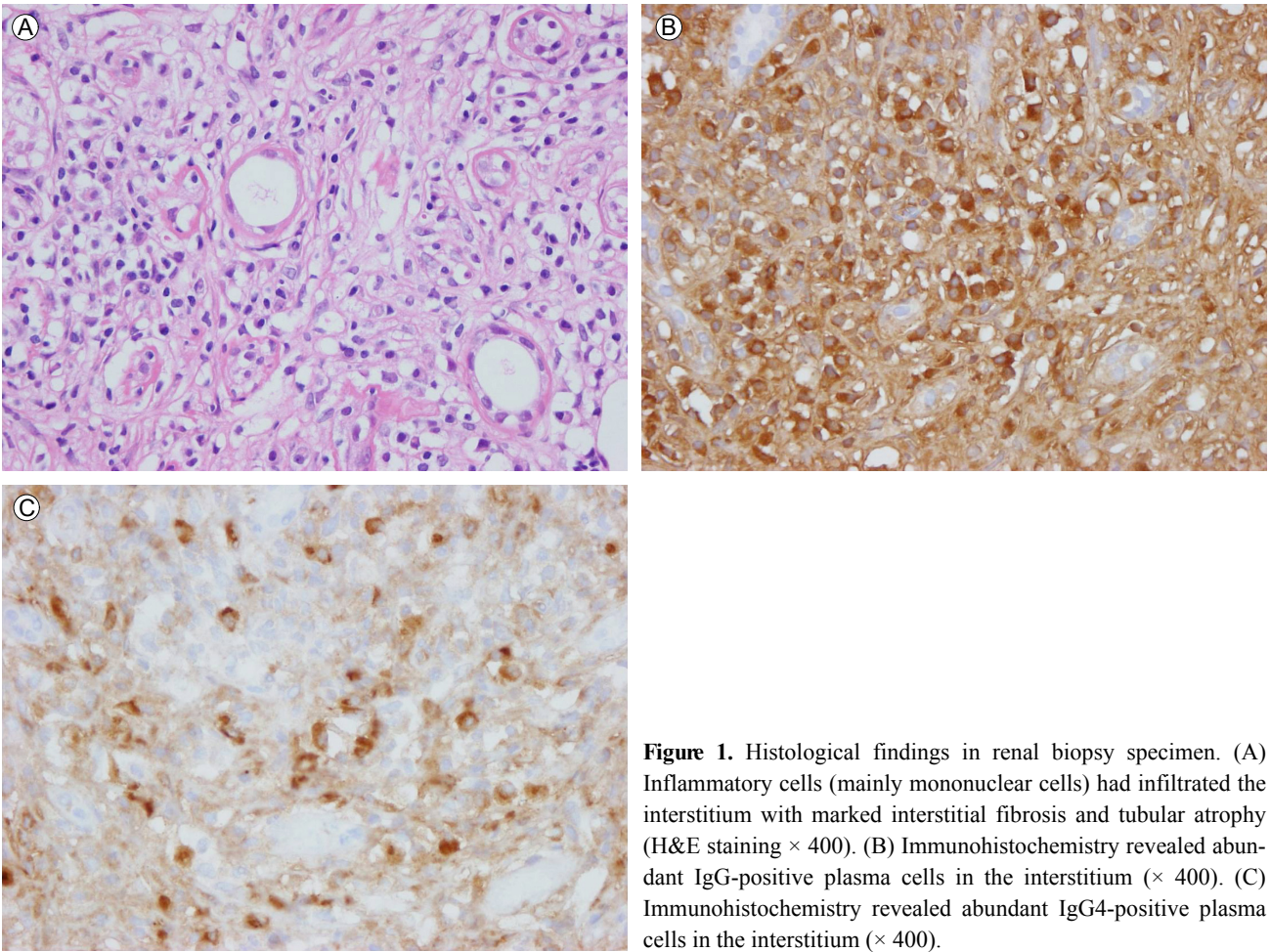


Figure 1. Histological findings in renal biopsy specimen. (A) Inflammatory cells (mainly mononuclear cells) had infiltrated the interstitium with marked interstitial fibrosis and tubular atrophy (H&E staining $\times 400$). (B) Immunohistochemistry revealed abundant IgG-positive plasma cells in the interstitium ($\times 400$). (C) Immunohistochemistry revealed abundant IgG4-positive plasma cells in the interstitium ($\times 400$).

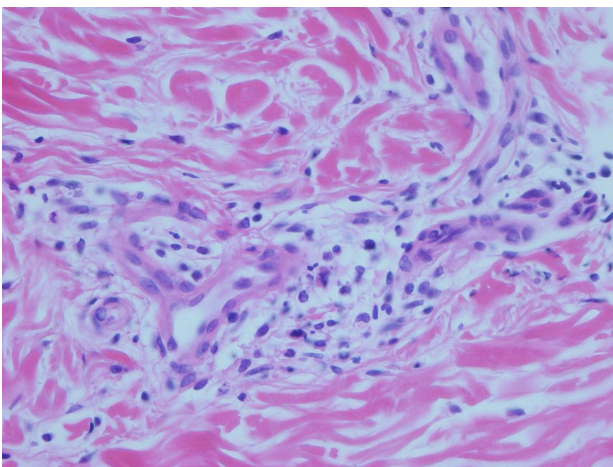


Figure 2. Histological findings in a skin biopsy specimen from the lower leg shows leukocytoclastic vasculitis at the dermis (H&E $\times 400$).

레이티닌이 1.50 mg/dL로 감소되었다.

고 찰

IgG4 연관 질환의 정확한 발병기전에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. IgG4는 다소 특이한 면역글로불린 분자로서 IgG1과 비교해 볼 때 경첩 부위에 다른 아미노산 순서를 가지고 있어 약한 결합력으로 면역글로불린 반분자의 분리가 잘 된다고 알려져 있다[5]. IgG4 분자는 전형적인 경로에 의해 보체를 고정시킬 수 없고 항원을 침전시키지 못한다. 따라서 IgG1이나 IgE와 같이 질환 발생에 기여를 많이 하는 다른 항체를 통하여 항원을 차단시킬 수 있다[5,6]. 이러한 특성 때문에 IgG4가 과연 질환의 발병기전에 기여하는 것인지 아니면 단순한 방관자인지 아직 확실하지 않으나 IgG4 연관 질환 환자들의 혈청 및 침범받은 조직에서 IgG4가 높은 수준으로 발견되고 있는 것은 사실이다. IgG4 연관 신장 질환 환자들의 약 80%에서 혈청 총 IgG 또는 IgG4가 상승되어 있

Table 1. Levels of seven selected cytokines

Cytokine	Reference range	Result
IL-2	1.1-9.2	< 0.1
IL-6	1.1-10.8	< 0.1
IL-10	2.4-6.6	8.4
IL-12	8.6-27.2	< 0.1
IL-17	6.5-38.5	< 0.1
IFN- γ	48.4-127.6	< 0.1
TNF- α	14.2-61.7	42.1

IL, interleukin; IFN, interferon; TNF, tumor necrosis factor.

고 C3 및 C4가 약 56-78%에서 감소되어 있다고 보고된다[6]. 한 가지 흥미로운 점은 인터루킨(interleukin, IL) 4와 10이 naive B 세포로 하여금 IgG4를 생산하도록 자극한다고 알려져 있는데[7], 본 증례 환자에서의 혈액 시토카인(cytokine) 분석에서도 IL-10이 상승되어 있음이 확인되었다(Table 1). 또한 IgG4 연관 질환은 Castleman 질환과 같이 IL-6가 상승된 질환들과 감별할 필요가 있는데[8], 본 환자에서는 IL-6의 증가 소견이 없어 이러한 시토카인 분석 결과가 감별 진단에 도움이 될 수 있었다.

IgG4 연관 신장 질환의 대부분은 요세관간질 신염의 형태로 나타나며 일부에서는 사구체 질환의 형태로 나타난다[1,2]. 보고에 따르면 평균 발병 연령 65세이고 남자에서 호발하며 대부분의 환자가 급성 혹은 진행하는 만성 신장병의 양상으로 나타난다고 보고되었다[1,6]. 타 장기의 동시 침범도 흔한데 가장 흔한 타 장기 침범은 췌장과 간이다. 영상의학 검사에서는 양측성 및 다발성으로 침범하는 것으로 나타나며, 신장 피질에 작은 결절, 원형 또는 썩기 형태의 병변, 큰 고형 종괴 또는 미만성의 반점형 침범 등을 보인다[6]. 침범받은 신장 조직의 소견은 광학현미경에서 요세관간질에 형질세포가 풍부한 염증세포들의 침윤을 보이고 정도의 섬유화에서 광범위한 요세관 파괴 및 손상을 동반하는 양상까지 다양한 정도의 섬유화를 보일 수 있으며 대개 나선형 양상을 띄게 된다[1,6]. 면역형광염색에서 IgG 그리고 kappa와 lambda light chain에 대한 양성이 잘 관찰되고 요세관 기저막에 면역복합체 침윤을 보이는데 주로 IgG4의 침윤이 두드러진다[6].

IgG4 연관 요세관간질 신염에 대한 전 세계적으로 인정되는 진단 기준은 아직 없으나 일본 연구자들이 제시한 기준에 따르면 본 환자는 임상적으로 단백뇨와 혈청 크레아티닌 상승이라는 신장 손상의 증거와 함께 혈청 총 IgG, IgG4 및 IgE

가 증가된 소견과 저보체혈증이 있었고 신생검에서 치밀한 형질세포 침윤을 보이면서 고배율 시야에서 IgG 양성 형질세포들이 10개 이상 관찰되고 IgG 양성 형질세포에 대한 IgG4 양성 형질세포의 비율이 > 40%이면서 나선형의 섬유화를 보이는 'Definite'에 해당하였다[6,8]. 또한 복미 진단 기준에 따르면[6], 본 증례는 조직학적으로 형질세포가 풍부한 요세관간질 염증 소견과 함께 고배율 시야에서 IgG4 양성 형질세포가 10개 이상 관찰되었으며, 혈청학적으로 총 IgG 및 IgG4의 증가소견이 있어 IgG4 연관 요세관간질 신염의 진단을 만족하였다.

본 증례는 독특하게도 헤노흐-쇤라인 자색반이 IgG4 연관 요세관간질 신염에 동반된 경우로서 전 세계적으로 헤노흐-쇤라인 자색반이 IgG4 연관 요세관간질 신염에 동반된 경우는 4예 정도가 보고되었으나[9,10], 국내에서는 보고된 바가 없다. 헤노흐-쇤라인 자색반과 IgG4 연관 요세관간질 신염 사이의 관계에 대해서 명확히 알려진 바는 없다. 보고에 따라 신장에도 뚜렷하게 침범한 헤노흐-쇤라인 자색반 신염이 동반된 경우도 있는 반면에 본 증례와 같이 피부에서만 관찰되는 경우도 있다. 헤노흐-쇤라인 자색반과 IgG4 연관 요세관간질 신염 모두 알레르기 반응과 관련이 있다는 주장이 있는데, 어떤 항원인지는 확실하지는 않으나 헤노흐-쇤라인 자색반이 반복되어 발현될 때마다 IgG 상승이 동반되는 점을 미루어 볼 때 헤노흐-쇤라인 자색반과 동반된 IgG4 연관 요세관간질 신염이 어떤 공통된 알레르기 항원에 대한 반복적 노출로 인하여 발생하였을 것으로 추정되기도 한다[10].

이상에서 아직까지 발병 기전이 명확하지는 않으나 헤노흐-쇤라인 자색반이 동반된 IgG4 연관 요세관간질 신염의 환자에서 스테로이드 투여로 호전을 보인 증례를 소개하였다. IgG4 연관 요세관간질 신염의 병태 생리 및 헤노흐-쇤라인 자색반과 같은 혈관염 사이의 관련성을 알아보기 위해서는 좀 더 많은 증례들이 확인되어야 할 것이다.

요 약

면역글로불린 G4 (IgG4) 연관 질환은 표적 장기의 림프구 및 IgG4 양성 형질세포의 침윤과 섬유화를 특징으로 하는 질환이다. 췌장, 폐, 침샘, 눈물샘, 담도, 후복막강, 신장 등 거의 모든 장기를 침범할 수 있으며 이 중 신장을 침범하는 경우는 흔하지 않지만 신장을 침범하게 되면 대부분 요세관

간질 신염의 양상을 나타낸다. 일반적으로 IgG4 연관 요세관간질 신염의 경우 단독으로 신장만을 침범하는 경우는 드물고 타 장기 침범과 함께 보고되는 경우가 많으나 헤노흐-쇐라인 자색반과 동반된 경우는 매우 드물다. 저자들은 본 보고에서 반복적인 자색반이 있는 환자에서 신기능 저하 소견이 있어 신생검을 포함한 검사를 진행하였고 신장 외 장기침범이 없으면서 헤노흐-쇐라인 자색반이 동반된 IgG4 연관 요세관간질 신염을 진단하고 치료한 증례를 기술하였다.

중심 단어: 면역글로불린 G4; 요세관간질 신염; 헤노흐-쇐라인 자색반

REFERENCES

1. Fang Y, Hou J, Cai F, Ding X, Liu H. IgG4-associated tubulointerstitial nephritis: two case reports and a literature review. *Intern Med* 2012;51:2385-2391.
2. Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int* 2013;83:455-462.
3. Lee YH, Tae HJ, Kim JO, et al. Autoimmune pancreatitis accompanied by tubulointerstitial nephritis. *Korean J Med* 2012;83:775-780.
4. Park SJ, Kim MH, Moon SH, et al. Clinical characteristics, recurrence features, and treatment outcomes of 55 patients with autoimmune pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2008; 52:230-246.
5. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39: 469-477.
6. Cornell LD. IgG4-related kidney disease. *Semin Diagn Pathol* 2012;29:245-250.
7. Iwata S, Saito K, Hirata S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocyte in a patient with IgG4-related disease after corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2058-2059.
8. Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? the concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. *Int J Rheumatol* 2012;2012:357071.
9. Ito K, Yamada K, Mizushima I, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in a patient with IgG4-related disease: a possible association. *Clin Nephrol* 2013;79:246-252.
10. Tamai R, Hasegawa Y, Hisano S, Miyake K, Nakashima H, Saito T. A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis concurrent with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:5.