



면역글로불린 A 신증이 동반된 항사구체기저막항체 질환 1예

전남대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실

김수인¹ · 김성순² · 김창성¹ · 마성권¹ · 김수완¹ · 최홍상¹

A Case of Concurrent Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease and Immunoglobulin A Nephropathy

Su In Kim¹, Sung Sun Kim², Chang Seong Kim¹, Seong Kwon Ma¹, Soo Wan Kim¹, and Hong Sang Choi¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody disease is a rare autoimmune disorder characterized by autoantibodies directed against antigens within the GBM, primarily affecting the kidneys and lungs. This severe form of glomerulonephritis has an incidence of less than two cases per million individuals with crescentic glomerulonephritis. The coexistence of immunoglobulin A (IgA) nephropathy and anti-GBM disease is rare. Here, we present a case of concurrent anti-GBM antibody disease and IgA nephropathy. A 49-year-old male presented with fever, azotemia, proteinuria, and hematuria. Biopsy of the kidney revealed crescentic glomerulonephritis with linear IgG deposition along the GBM and IgA deposition in the mesangium. Elevated serum levels of anti-GBM antibody (311 U/mL) confirmed the diagnosis of concurrent anti-GBM antibody disease and IgA nephropathy. Despite treatment with methylprednisolone, cyclophosphamide, and plasma exchange, renal function deteriorated, necessitating hemodialysis. (Korean J Med 2024;99:322-326)

Keywords: Anti-glomerular basement membrane antibody disease; Rapidly progressive glomerulonephritis; Immunoglobulin A nephropathy

서 론

항사구체기저막항체 질환은 사구체기저막에 있는 항원에 대하여 자가항체가 유발되는 질환으로 신장과 폐의 모세혈관층에

영향을 미치는 드문 소혈관혈관염이다. 100만 명당 2명 이하로 발생하여 반월체를 보이는 사구체신염 중 가장 드물며 동시에 가장 심각한 경과를 보이는 질환이다[1]. 항사구체기저막항체 질환은 임상 경과상 급속 진행성 사구체신염에 해당하는데 병리

Received: 2024. 4. 30

Revised: 2024. 5. 6

Accepted: 2024. 5. 16

Correspondence to Hong Sang Choi, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: choihs@jnu.ac.kr

Copyright © 2024 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.

조직학적으로 광범위한 사구체 반월상 형성의 소견을 보이며 신기능의 점진적인 악화로 치료하지 않을 경우 대부분의 환자에서 수주 내지 수개월 후에 말기 신부전으로 진행되는 증후군이다.

국내에서는 1982년 첫 번째 증례가 보고된 이후 현재까지 20예 이내의 증례만이 보고되고 있다[2]. 또한 immunoglobulin A (IgA) 신증이 병발한 사례는 국내에서 보고된 1건을 포함하여 세계적으로도 40예 미만이 보고될 정도로 매우 드물다[3,4]. 저자들은 발열, 신기능 저하, 단백뇨 및 혈뇨로 내원한 환자에서 항사구체기저막항체 양성 소견과 함께 조직 검사상 반월상 사구체신염 및 IgA 침착이 동시에 발견된 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

환자: 49세 남자

주소: 발열

현병력: 7일 전부터 지속되는 발열을 주소로 응급의료센터에 내원하였다. 발열 시 연고지 부근 응급의료센터에 내원하여 시행한 소변 검사상 농뇨와 혈뇨, 단백뇨가 동반되며 잔뇨감이 있어 요로 감염을 의심하고 경구 시프로플록사신을 2일간 복용하였음에도 발열은 지속되었다. 이후 피페라실린/타조박탐으로 변경하여 4일간 주사하였으나 발열 지속과 C-반응성 단백, 크레아티닌 상승으로 본원 전원되었다.

과거력: 특이 기저 질환은 없었다.

사회력: 흡연력은 없었고 주 1회, 맥주 1병 정도의 음주력이 있었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

진찰 소견: 전원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박수 분당 82회, 호흡수 분당 20회, 체온 38.4°C였다. 의식은 명료하였으나 급성 병색 소견을 보였고 사지 말단에서 함유 부종 소견은 보이지 않았으며 양측의 늑골척추각 압통은 없었다.

검사실 소견: 백혈구 8,900/mm³, 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 293,000/mm³였으며 혈중 요소 질소 14.0 mg/dL, 크레아티닌 2.27 mg/dL로 신부전 소견과 함께 C-반응성 단백 16.33 mg/dL, 페리틴 1,366.70 ng/mL로 증가되어 있었다. 요 검사에서는 잠혈(2+)과 단백뇨(1+)가 있었다. 단회뇨를 이용한 단백질/크레아티닌 농도비는 1.48 g/gCr, 알부민/크레아티닌 농도비는 450.38 mg/gCr로 상승되어 있었다. 혈청 면역학적 검사에서 항핵항체, 항호중구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic

antibody, ANCA), 항이중쇄DNA항체, 항PLA2R항체는 모두 음성이었고 항사구체기저막항체는 311 U/mL로 정상값인 7 U/mL 미만에 비해 상승되어 있었다.

단순 흉부 X-선: 이상 소견은 없었다.

신장 초음파: 신장의 크기는 왼쪽 12.0 × 6.29 cm, 오른쪽 11.3 × 4.76 cm로 정상이었고 신실질의 에코 음영 역시 정상이었다.

신생검 소견: 내원 7일째에 신장 조직 검사를 시행하였다. 광학 현미경상 과아이오딘산-시프(periodic acid-Schiff, PAS)

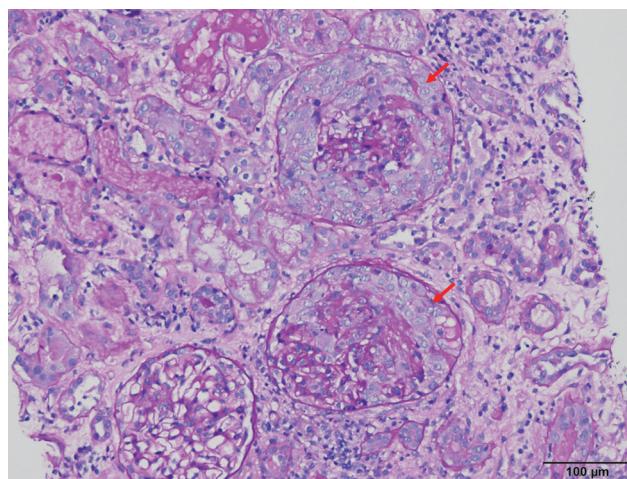


Figure 1. Light microscopy exhibits cellular crescents (red arrows) in two of three glomeruli (periodic acid-Schiff [PAS] stain, original magnification $\times 200$).

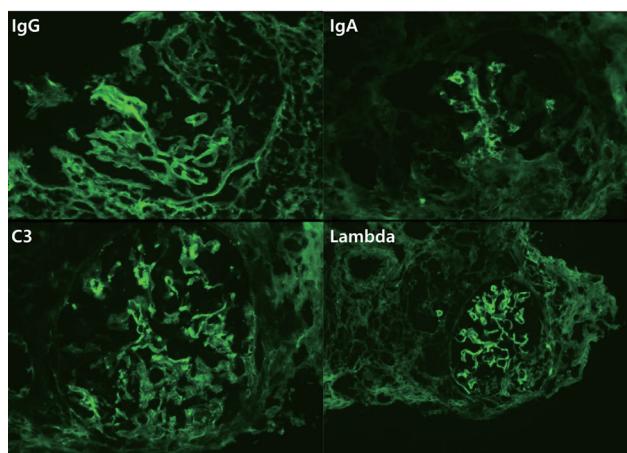


Figure 2. Immunofluorescence staining reveals linear immunoglobulin G (IgG) deposition along the glomerular basement membrane (GBM) and granular immunoglobulin A (IgA) and C3 deposits in the mesangium. Lambda light chain staining exhibits linear GBM positivity and granular mesangium staining (original magnification $\times 400$).

염색 시 25개의 사구체 중 21개에서 세포성 반월상 및 사구체다발 봉괴가 관찰되었으며 반월상 중간에 섬유소 괴사도 동반되어 있어 미만성 반월상 사구체신염이 확인되었다(Fig. 1). 면역형광염색상 IgG가 사구체기저막을 따라 선형 축적됨을 확인함으로써 항사구체기저막항체 질환임을 진단하였다(Fig. 2). 더불어 IgA와 보체 C3, 람다 경쇄가 메산지움에 침착된 것이 확인되어 IgA 신증이 동반되어 있음을 확인하였다. 대다수의 사구체가 반

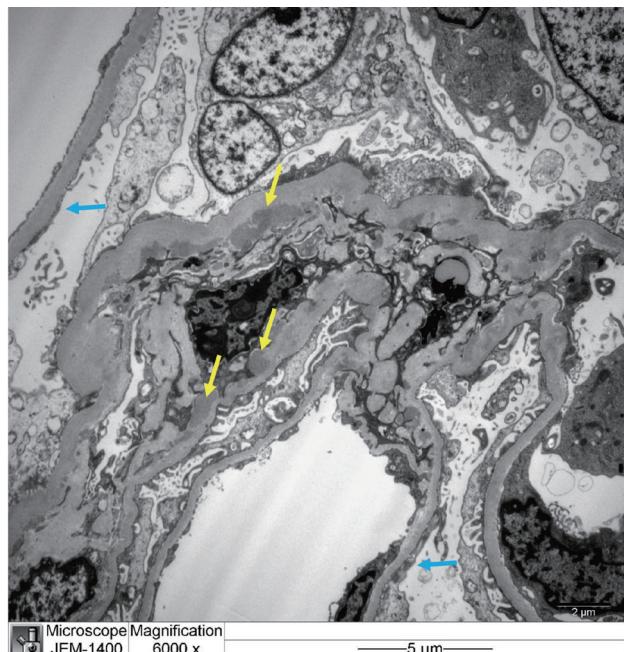


Figure 3. Electron microscopy demonstrates electron-dense deposits in the mesangium (yellow arrows) and foot process effacement (blue arrows).

월상 소견이었으며 반월상이 없는 사구체에서의 전자현미경 소견상 메산지움에 전자 밀도가 높은 침전물이 보여 이 역시 IgA 신증의 공존을 뒷받침하였다(Fig. 3). 이상의 소견으로 항사구체기저막항체 질환과 IgA 신증이 동반 진단되었다.

치료 및 경과: 본원 응급의료센터 내원 시 요로 감염에 준하여 항생제를 유지하였음에도 발열이 지속되었으며 C-반응성 단백의 호전이 없고 크레아티닌 상승이 지속되었다. 입원 4일째 항사구체기저막항체 양성 소견으로 즉각적인 신장 조직 검사 및 면역 억제 치료를 하고자 하였으나 환자의 거부로 입원 7일째 신장 조직 검사 직후 급성 진행성 사구체신염에 대하여 1 g의 고용량 methylprednisolone의 연속 3일 도입과 혈장교환술을 시작하였다. 스테로이드는 이후 경구 prednisolone으로 kg당 1 mg으로 변경 유지하였고 C-반응성 단백 5.74 mg/dL 및 항사구체기저막항체는 191 U/mL로 호전되었으나 크레아티닌은 7.03 mg/dL로 상승 지속되어 경구 cyclophosphamide 2 mg/kg을 병용하였다. 이후에도 신기능은 회복되지 않았으나 환자의 요청으로 태병원 전원 직후 혈액 투석을 시작하였고 현재까지 지속하고 있는 상태이다(Fig. 4).

고 찰

항사구체기저막항체 질환은 사구체 기저막에 있는 항원에 대한 자가항체가 유발되는 질환이다. 항사구체기저막항체의 주 표적은 제형 콜라겐 alpha-3 chain의 non-collagenous domain인데 주로 사구체기저막과 폐포기저막에 많이 발현된다. 흡연, 감염, 신장 손상 등 환경적인 원인들에 의하여 사구체기

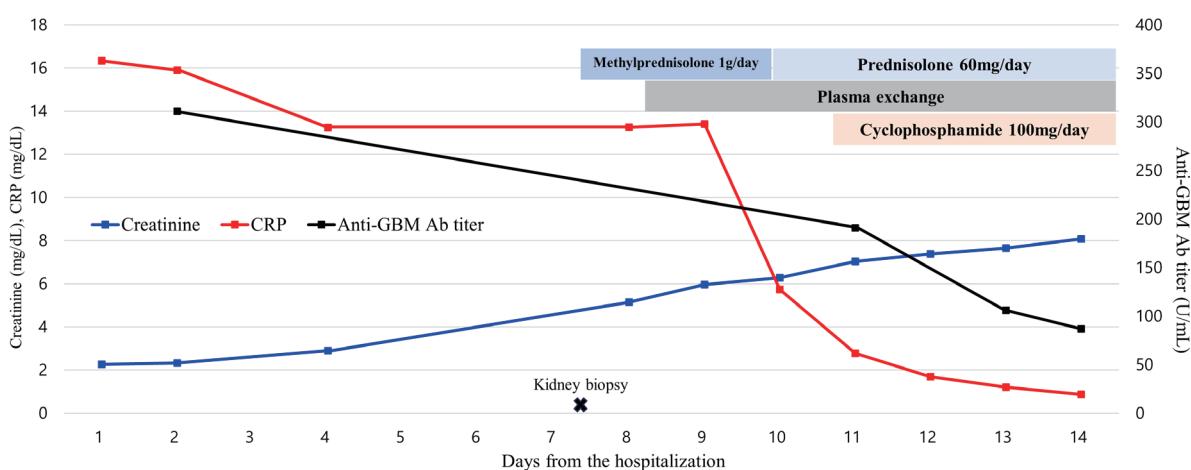


Figure 4. Clinical course of the patient. CRP, C-reactive protein; GBM, glomerular basement membrane; Ab, antibody.

저막 제4형 콜라겐의 이합체 상태가 손상되어 단량체가 되면 단량체 결합 부위에 숨겨져 있던 항원 결정 부위가 면역계에 노출되어 발병하게 된다. 항원-항체 반응이 나타나게 되면 사구체의 모세혈관고리로 여러 종류의 염증세포들이 모이게 되고 이로 인하여 사구체기저막 및 모세혈관벽의 손상이 유발되며 결과적으로 반월상 사구체신염이 발생하게 된다[1,5,6]. 본 증례의 환자는 선행하는 요로 감염이 항사구체기저막항체 질환의 유발 인자로 작용한 것으로 예측된다.

90% 이상의 항사구체기저막항체 질환 환자에서 급성 진행성 사구체신염이 발생하고 20-60%에서 폐포 출혈이 함께 나타난다. 20대 그리고 50-70세 사이 두 시기에서 발병률이 높은 양상을 보이며 30세 미만의 젊은 환자들은 폐출혈을 동반하는 경우가 많고 50세를 넘는 고령의 환자들은 사구체신염 단독으로 발생하는 경우가 많다. 항사구체기저막항체 질환의 좋지 않은 예후에는 발현 시 신기능장애의 심각도, 반월형 사구체의 비율, 발현 시 펫뇨 증상 등이 연관되어 있으며 항사구체기저막항체의 양은 질환의 활성도와 관련이 있다[7]. 본 환자는 지속적으로 진행하는 급성 신부전과 25개 중 21개의 반월형 사구체로 좋지 않은 예후가 예측되었으며 현재도 혈액 투석을 지속하고 있다.

항사구체기저막항체 질환의 표준 치료법은 자가항체를 신속하게 제거하는 혈장교환술과 cyclophosphamide 및 corticosteroid를 함께 사용하여 추가적인 자가항체 생성을 억제하고 말단기관 염증을 개선하는 것이 중요하다[1]. 본 증례의 환자는 진단이 확립될 당시 환자의 거부로 치료의 시작이 늦어졌고 신장 조직 검사와 동시에 steroid 및 혈장교환술 도입, 신기능 개선 없어 cyclophosphamide를 즉각 도입하였으나 결국에는 말기 신부전으로 진행한 것으로 사료된다.

항사구체기저막항체 질환 환자의 21-47%가 ANCA 관련 혈관염을 동반한 것으로 확인되었으나[8] 면역복합체 매개성 사구체신염과 항사구체기저막항체 질환이 동반되는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 면역복합체 매개성 사구체신염 중 막성 신증이 상대적으로 흔하고 IgA 신증은 더욱 드물다[9]. 현재까지 PubMed에 발표된 항사구체기저막항체 질환 및 IgA 신증이 동시에 진단된 사례는 본 사례를 포함하여 총 40예가 확인되었으며[4] 항사구체기저막항체 질환과 IgA 신증의 인과관계는 아직 까지 불분명하다. 원발성 항사구체기저막항체 질환과 이차성 항사구체기저막항체 질환을 구별할 수 있는 생체 표지자가 확인되지 않았기 때문에 이들 환자의 항사구체기저막항체 질환이 부수적인 합병증인지 IgA 신증에 따른 이차성인지 여부를 입증하는

것은 어렵다[10]. 최근 Yang 등[11]에 따르면 IgA에 의해 매개되는 항사구체기저막항체 질환은 사구체기저막을 따라 IgA가 선형으로 침착되거나 순환 중인 IgA 항사구체기저막항체가 존재하는 것을 특징으로 하며 순환하는 IgA 항- α 3(IV)NC1 항체는 항사구체기저막항체 질환 환자의 18.7%에서 검출될 수 있지만 반월형 IgA 신증을 포함한 다른 신장 질환에서는 검출되지 않는 것으로 나타났다. 이러한 순환하는 IgA 항사구체기저막항체와 같은 지표에 대한 연구가 지속된다면 진단과 치료에 도움이 될 것이다. 상기 증례들의 검토에 따르면 항사구체기저막항체 질환과 IgA 신증이 동시에 진단된 경우의 예후가 단순 항사구체기저막항체 질환의 예후보다 더 나은 것으로 나타났으나[12] 증례 수가 아직은 많지 않아 선별리 결론을 내리기에는 이르다. 본 증례에서는 반월상과 메산지움의 IgA 침착이 모두 관찰되었지만 특히 반월상이 없는 사구체에서도 전자현미경상 IgA 침착 소견이 관찰되고 있어 기저에 IgA 신증이 있던 환자에서 항사구체기저막항체 질환이 병발하였을 가능성성이 높다.

요약

저자들은 급속히 신기능이 악화하는 사구체신염 환자에서 조직 검사를 통하여 매우 드문 항사구체기저막항체 질환 및 IgA 신증 동시 사례를 경험하여 이를 보고하고 문헌 고찰을 하였다.

중심 단어: 항사구체기저막항체 질환; 급속 진행 사구체신염; 면역글로불린 A 신증

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

This study was supported by the grant (BCRI23046) of Chonnam National University Hospital Biomedical Research Institute.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Conceptualization: HSC.

Writing – original draft: SIK.

Writing – review and editing: HSC.

Supervision: SSK, CSK, MSK, SWK, and HSC.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1162-1172.
2. Chung SH, Kim KH, Kim YS, Hong CS, Lee HY, Choi IJ. A case of Goodpasture's syndrome. *Korean J Nephrol* 1982;1:51-58.
3. Suh KS, Choi SY, Bae GE, Choi DE, Yeo MK. Concurrent anti-glomerular basement membrane nephritis and IgA nephropathy. *J Pathol Transl Med* 2019;53:399-402.
4. Chen Z, Xu D, Cui F, Hou H, Mao Z, Gao X. Coexistence of anti-glomerular basement membrane disease and IgA nephropathy: an illustrative case and comprehensive literature review. *Ren Fail* 2024;46:2323160.
5. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014;48-49:108-112.
6. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996;50: 1753-1766.
7. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:63-72.
8. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCA in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 253-262.
9. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1826-1832.
10. Cui Z, Zhao MH, Wang SX, Liu G, Zou WZ, Wang HY. Concurrent antiglomerular basement membrane disease and immune complex glomerulonephritis. *Ren Fail* 2006;28:7-14.
11. Yang XF, Kuang H, Shen CR, et al. The prevalence and characteristics of circulating IgA anti-glomerular basement membrane autoantibodies in anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int Rep* 2023;8:2395-2402.
12. Shaojie F, Sensen S, Jingda H, et al. Great prognosis of concurrent anti-GBM disease and IgA nephropathy in a young woman: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e30686.