

막성사구체신염과 동반된 폐포단백증 1예

인제대학교 의과대학 해운대백병원 ¹내과, ²병리과

박봉수¹ · 김양욱¹ · 김현국¹ · 노태훈¹ · 서민교¹ · 김연미² · 진규복¹

Concurrence of Membranous Glomerulonephritis and Pulmonary Alveolar Proteinosis

Bongsoo Park¹, Yang Wook Kim¹, Hyunkuk Kim¹, Taehoon No¹, Mingyo Seo¹, Yeon Mee Kim², and Kyubok Jin¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Membranous glomerulonephritis is one of the most common causes of nephrotic syndrome in adults. Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare lung disease in which abnormal accumulation of surfactant occurs within the alveoli. We describe a 61-year-old man with concurrent membranous glomerulonephritis and PAP, which is very rare; both are pathophysiologically related to an abnormal immune response. A patient came to hospital with leg edema but no respiratory symptoms. Chest X-ray and CT showed classical PAP findings, which are ground-glass opacities with interlobular septal thickening, in both lung fields. A bubbly whitish secretion retrieved via broncho-alveolar lavage showed neutrophils and lymphocytes as well as Periodic acid-Schiff-positive proteinaceous materials. A kidney biopsy revealed findings of membranous glomerulonephritis with irregular subepithelial deposits by electron microscopy. At 1 year after diagnosis, the membranous glomerulonephritis was well under control with steroids and mycophenolate mofetil but PAP became aggravated gradually and whole-lung lavage was needed. (Korean J Med 2014;87:215-218)

Keywords: Glomerulonephritis, membranous; Pulmonary alveolar proteinosis

서 론

막성사구체신염은 성인에서 발생하는 신증후군의 중요한 원인이며 원인에 따라 원발성과 이차성으로 구분할 수 있다. 원발성 막성사구체신염은 자가면역이 중요한 역할을 하며

주로 사구체 족세포에서 발현되는 M-type phospholipase A2 receptor에 대한 Immunoglobulin G4 형태의 자가항체가 사구체 기저막의 상피하에 침착된다는 것이 최근 연구를 통해 밝혀졌다[1]. 막성사구체신염의 20-30%는 B형 간염, 감염성 심내막염, 말라리아 등과 같은 감염성 질환, 악성 종양 및 루

Received: 2013. 8. 16

Revised: 2013. 11. 20

Accepted: 2013. 12. 23

Correspondence to Kyubok Jin, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 612-030, Korea

Tel: +82-51-797-0606, Fax: +82-51-797-3282, E-mail: mdjin922@gmail.com

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.

푸스와 같은 자가 면역 질환과 연관되어 이차성으로 발생할 수 있다. 폐포단백증은 인지질이 풍부한 단백질 양 물질이 폐포 내에 비정상적으로 축적되면서 저산소증과 환기장애를 유발하는 드문 폐질환으로 Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)를 생성하는 유전자의 이상이 있는 선천성 폐포단백증과 GM-CSF에 대한 자가항체의 발현, 규사나 알루미늄, 티타늄과 같은 화학물질의 노출 등에 의해 발생하는 후천적 폐포단백증으로 구분할 수 있다. 폐포대식세포는 표면활성제를 대사하여 분해 및 제거에 중요한 역할을 하는데, 선천적으로 GM-CSF를 생성하는 유전자의 이상이 있거나 후천적으로 GM-CSF에 대한 자가항체가 생긴 경우 폐포대식세포의 기능 이상을 초래하게 된다. 이로 인해 제대로 대사되지 않은 표면활성제가 폐포 내에 비정상적으로 축적되는 것이 폐포단백증의 주요한 발병기전으로 알려져 있다[2]. 자가면역이 주요한 발병기전으로 생각되는 두 질환의 동시발생은 매우 드물고 우연히 동시에 발생하였는지 혹은 동일한 자가항체에 의한 면역이 관여하는지는 명확하지 않기 때문에 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이에 저자들은 국내에서 처음으로 막성사구체신염과 동시에 발생한 폐포단백증을 보고한다.

증 례

환 자: 61세 남자

주 소: 전신부종

과거력 및 약물력: 1년 전 당뇨병으로 진단받고 경구혈당강하제 복용 중이었다.

현병력: 최근 1개월 전부터 심해진 얼굴과 다리의 부종을 주소로 내원하였다. 인근 병원에서 시행한 소변 검사에서 단백뇨가 발견되어 본원으로 전원되었다. 기침이나 호흡곤란과 같은 다른 호흡기 증상은 관찰되지 않았다.

직업력 및 사회력: 현재 흡연 중이었으며 30갑년의 흡연력이 있었다. 직업력에서 특이 소견은 없었다.

진찰 소견: 혈압 130/80 mmHg, 맥박 82회/분, 호흡 20회/분, 체온은 36.3℃였다. 신장은 167 cm, 체중은 66 kg으로 최근 1개월 동안 6 kg의 체중 증가가 있었으며 안검부 및 양하지의 부종이 관찰되었다. 흉부 청진상 전폐에서 수포음이 들렸다. 안저 검사에서 당뇨병성 망막병증의 소견은 관찰되지 않았다.

방사선학적 소견: 호흡기 증상은 없었으나 내원 시 시행한 단순 흉부 촬영(Fig. 1A)에서 양측 폐야에서 간유리 음영이 관찰되었다. 흉부 고해상 전산화 단층촬영(HRCT)을 시행

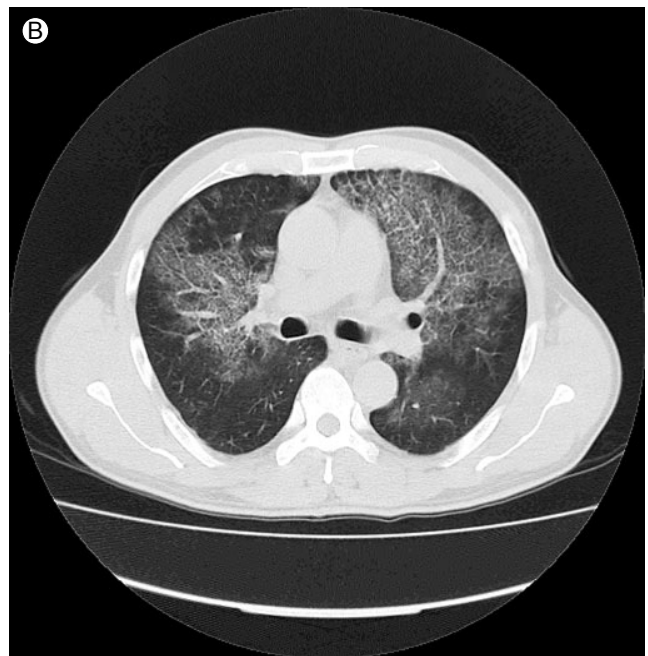
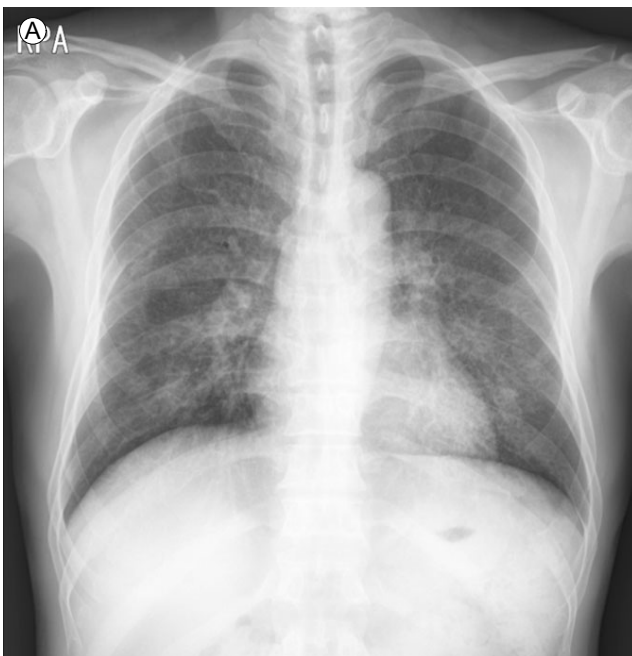


Figure 1. A chest X-ray (A) showed ground glass opacity (GGO) and consolidation in both lungs. HRCT (B) revealed diffuse GGO with reticulation, the so-called “crazy paving” appearance in both lungs.

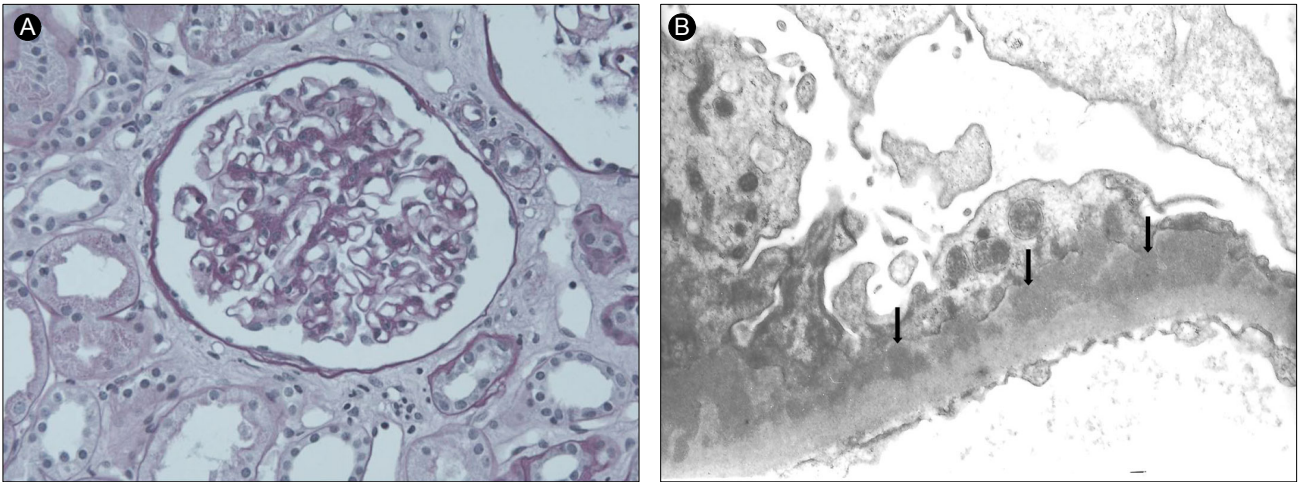


Figure 2. Histological findings of renal biopsy. The glomerular basement membrane was thickened slightly with PAS stain (A, × 400). Electron microscopy revealed several irregular subepithelial deposits (arrow) in the glomerular capillaries (B, × 6,000).

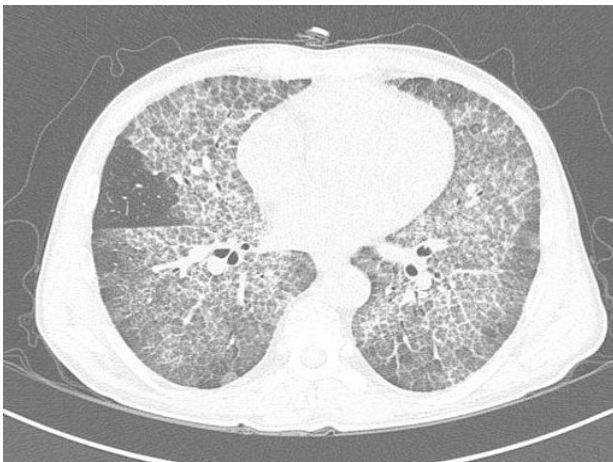


Figure 3. HRCT revealed worsening of pulmonary alveolar proteinosis, regardless of the improvement in membranous glomerulonephritis.

하였고 양측 폐야의 간유리 음영과 소엽간 격벽의 비후가 관찰되는 등 특징적인 폐포단백증 소견이 관찰되었다(Fig. 1B).

검사실 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 $6,600/\text{mm}^3$ (중성구 47%, 림프구 39%), 혈색소 17.2 g/dL, 혈소판 $241,000/\text{mm}^3$ 였다. 일반 화학 검사에서 단백질 4.4 g/dL, 알부민 1.6 g/dL, 총 콜레스테롤 534 mg/dL, 혈중요소질소 19.3 mg/dL, 크레아티닌 0.94 mg/dL이었다. 요 검사에서 단백질 4+, 적혈구 0-2/HPF 이었다. 단백뇨 양 단백 크레아티닌 비는 8,361 mg/g이었다. B 형 간염 바이러스 표면항원, 항C형 간염 바이러스 항체, HIV 항체는 모두 음성이었다. CRP 0.06 mg/dL, C3 124.9 mg/dL, C4 43.1 mg/dL였고 항핵항체, 항중성구 세포질 항체, 항사구

체 기저막 항체는 음성이었다.

병리조직학적 소견: 흉부 HRCT에서 폐포단백증이 의심되어 기관지 내시경을 통한 폐포세척술을 시행하였다. 육안적으로 미색의 탁한 침전물이 동반되었으며 세척액을 이용한 세포검사에서 림프구 및 중성구가 관찰되었고 Periodic acid-Schiff (PAS) 염색상 특징적으로 염색되는 단백질 양 물질(proteinous components)이 양성 소견을 보여 폐포단백증으로 진단하였다. 신장조직 검사상 광학현미경에서 사구체 모세혈관의 벽 비후가 경미하게 관찰되었으며(Fig. 2A), 면역형광 검사에서 IgG 및 C3의 과립상 상피하 침착(subepithelial deposits)을 보였다. 전자현미경 검사에서 광범위한 족돌기의 소실(foot process effacement)과 고밀도 면역복합체의 사구체 기저막 상피세포하 침착이 관찰되어 막성사구체신염 stage I-II로 진단하였다(Fig. 2B).

치료 및 경과관찰: 악성 종양 등에 의한 이차성 막성사구체신염의 가능성을 평가하기 위해 시행한 복부 CT 및 종양 인자 검사에서는 특별한 이상소견은 관찰되지 않았다. 막성사구체신염은 신증후군 범위의 단백뇨를 보여 경구 스테로이드 20 mg/day와 mycophenolate mofetil 1,500 mg/day를 투여하였다. 호흡곤란 등의 호흡기 증상은 심하지 않았기 때문에 폐포단백증은 특별한 치료 없이 경과관찰하기로 하였다. 6개월 후 하루 요 중 단백 800 mg/day로 조절되어 스테로이드는 감량하였고 mycophenolate mofetil은 유지하였다. 진단 후 1년 뒤, 신기능은 정상이었고 단백뇨는 500 mg/day 미만으로 막성사구체신염은 잘 조절되었으나 호흡곤란(PaO_2

< 60 mmHg, SpO₂ < 90%) 등의 호흡기 증상이 진행하였고 방사선 소견상 악화를 보여(Fig. 3) 전신 마취하에 전폐세척술을 시행하였다. 전폐세척술 후 6개월이 지난 현재는 단백뇨 1 g/day 미만으로 조절되고 있는 상태이며 호흡곤란 등의 호흡기 증상도 호전된 상태로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

M-type phospholipase A2 receptor 등과 같은 자가항체의 발견을 통해 자가면역이 막성사구체신염의 발생에 중요한 역할을 한다는 사실이 알려져 있으며 폐포단백증 중 GM-CSF에 대한 자가항체의 발현에 의해 발생하는 후천성 폐포단백증 또한 자가면역이 중요한 역할을 한다는 것이 여러 연구들을 통해 밝혀졌다[3].

본 증례는 신장과 폐를 동시에 침범한 질환으로, 대표적으로 신장과 폐를 동시에 침범하는 질환으로는 항기저막항체나 항호중구세포질항체 양성을 보이는 Goodpasture 증후군, 현미경적 다발성혈관염, Wegener 육아종증, Churg-Strauss 증후군 등이 있다. 현재까지 사구체신염과 폐포단백증의 발생의 연관관계는 명확하게 알려져 있지 않지만 neutral endopeptidase, alpha-enolase, megalin 등과 같은 막성사구체신염의 발생과 관계 있는 자가항체 중 폐포단백증 발생에도 관계 있는 공통된 자가항체에 대한 보고가 있다[4,5]. 공통된 자가항체에 의한 폐포대식세포의 기능 이상, 식세포활동의 감소로 인한 순환하는 면역 복합체 증가와 신장 침착이 사구체신염과 폐포단백증을 동시에 유발한다는 것이 유력한 가설로 제시되고 있다[5]. 본 증례의 경우는 공통된 자가항체를 규명하지 못한 점과 치료 경과에서 면역억제제 통한 막성사구체신염의 치료 후 막성사구체신염의 호전에도 불구하고 폐포단백증은 점진적인 악화를 보인 점으로 볼 때 두 질환간의 직접적인 연관관계를 설명하는 것은 무리가 있을 것으로 판단된다. 그러나 전폐세척술 후 막성사구체신염과 폐포단백증 모두 잘 조절되고 있는 상태인 점을 고려할 때, 그 연관성에 대해서는 더 많은 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

그리고 본 증례에서는 GM-CSF에 대한 자가항체의 정성

적, 정량적 측정을 시행하지 않았지만 GM-CSF에 대한 자가항체의 측정이 폐포단백증의 원인을 평가하고 부분적으로 임상증상과 방사선학적 소견을 호전시키는 것으로 보고된 GM-CSF의 흡입이나 피하주사를 통한 치료 여부 결정에 도움을 줄 것으로 생각된다[6,7].

요 약

막성사구체신염 및 폐포단백증의 발생에는 자가면역 기전이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 우연히 동시에 두 질환이 발생하였는지 혹은 공통된 자가항체를 가지는지는 명확하지 않다. 이에 대한 더 많은 증례보고와 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 막성사구체신염; 폐포단백증

REFERENCES

1. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21.
2. Noguee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993;328:406-410.
3. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875-880.
4. Yamada H, Miura N, Kitagawa W, et al. Membranous nephropathy and pulmonary alveolar proteinosis. *Intern Med* 2007;46:1441-1446.
5. Ronco P, Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:564-569.
6. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-235.
7. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1345-1354.