

변연대 B세포 림프종에 동반된 초승달사구체신염 1예

¹서울대학교 보라매병원 내과, 서울대학교 의과대학 ²내과학교실, ³병리학교실

이용진² · 류현진² · 박지인² · 이정표^{1,2} · 임춘수^{1,2} · 문경철³ · 오윤규^{1,2}

A Case of Crescentic Glomerulonephritis and Marginal Zone B-cell Lymphoma

YongJin Yi², HyunJin Ryu², Ji In Park², Jung Pyo Lee^{1,2}, Chun Soo Lim^{1,2}, Kyung-Chul Moon³, and Yun Kyu Oh^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University, Boramae Medical Center, Seoul;

Departments of ²Internal Medicine, ³Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Secondary rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) can be caused by many diseases and conditions, including vasculitis, systemic rheumatic diseases, infections, drugs and malignancies. Among the secondary RPGNs, malignancy-associated RPGN is extremely rare and causes renal function deterioration within several weeks to months. Thus, timely immunosuppressant therapy can improve renal outcome. Herein, we describe a case of RPGN detected simultaneously with marginal zone B-cell lymphoma. An 82-year-old male patient, who presented generalized edema and oliguria, was diagnosed with crescentic glomerulonephritis and marginal B-cell lymphoma. After the patient was given methylprednisolone pulse therapy, renal function was restored and hemodialysis was successfully discontinued without complications. (Korean J Med 2014;87:609-614)

Keywords: Crescentic glomerulonephritis; Rapidly progressive glomerulonephritis; Marginal zone B-cell lymphoma

서 론

급속진행사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)은 발병 수주 내지 수개월 내에 급속하게 진행하는 신장 기능의 저하로 나타나는 사구체 질환으로 초승달사구체신염의 병리 소견을 가지는 질환군이다.

초승달사구체신염의 기전은 사구체 모세혈관의 손상과 이로 인한 균열을 통해 염증세포, 응고인자, 염증매개물질이 보우만 공간으로 유입되면서 초승달 모양의 침윤을 사구체

내에 형성하는 것이다. 따라서 사구체 모세혈관을 손상시키는 질환들이 이차성초승달사구체신염의 원인질환이 될 수 있으며 여기에는 혈관염, 전신홍반루푸스, 한랭글로불린혈증, 악성종양 등이 해당된다.

이 가운데 악성종양에 의한 초승달사구체신염의 증례는 드물게 보고되었다. 국내에서는 T-세포 림프종에 의한 초승달사구체신염으로 진단된 1예가 보고된 바 있으며 그 외 이차성초승달사구체신염의 증례보고는 전신혈관염, 감염, 약제에 의해서 발생한 경우가 대부분이었다.

Received: 2013. 7. 31

Revised: 2013. 10. 18

Accepted: 2013. 11. 25

Correspondence to Yun Kyu Oh, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea

Tel: +82-2-870-2219, Fax: +82-2-870-3863, E-mail: yoonyou@snu.ac.kr

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.

이에 저자들은 신장기능 저하로 내원하여 변연대 B세포 림프종과 급속진행사구체신염이 진단되고 스테로이드 충격 치료를 통해 신장 기능이 호전된 증례를 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

환자: 82세 남자

주소: 전신부종, 구강내출혈

현병력: 82세 남자 환자가 양치 중 발생한 구강내출혈로 응급실을 방문하였다. 내원 1개월 전부터 전신부종과 소변량 감소가 발생하였고 천천히 악화되는 양상이었다. 검사 결과 질소혈증과 혈미경적 혈뇨가 관찰되어 급성 사구체신염 추정 하에 신장내과로 입원하였다.

과거력: 1년 전부터 철결핍성 빈혈로 경구 철분제를 복용하고 있었다.

사회력 및 가족력: 특이사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 신장 165 cm, 체중 67 kg이었고, 혈압 175/78 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.0°C였다. 외견상 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 흉부 청진 소견에서 특이 소견은 없었고 복부 검진 소견은 정상이었다. 양측 늑골척추각압통은 없었으며 양측 하지 부종이 관찰되었다. 피부발진은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 6,460/mm³ (호중구 57.4%), 혈색소 8.2 g/dL, 혈소판 203,000/mm³ 이었다. 망상적혈구의 비율은 0.6%였으며 말초혈액 도말 검사에서 염주상 적혈구 응집이 관찰되었다. 혈청화학 검사에서 총 단백질 8.4 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, 콜레스테롤 97 mg/dL, 아스파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 27/26 IU/L, 혈액요소질소 60 mg/dL, 크레아티닌 3.6 mg/dL, 칼슘 8.3 mg/dL, 인 4.0 mg/dL, 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.9 mEq/L, 염소 106 mEq/L, C-반응단백질 10.4 mg/dL이었다. 요 검사에서 알부민이 1+였고 요 임혈 3+, 적혈구 > 100/hyper power field, 백혈구 5-9/hyper power field가 관찰되었다. 이형적혈구의 분율은 60%였다. 혈청 면역학적 검사에서 B형 간염 표면 항원 및 항체, C형 간염 항체는 음성이었고, 항핵항체와 항사구체기저막항체, 한랭글로불린은 모두 음성이었다. 항중성 구세포질항체(antineutrophil cytoplasm antibody, ANCA) 검사도 음성으로 확인되었다. 면역글로불린 G/A/M은 74/1,480/2,520

mg/dL로 면역글로불린M이 높은 수치를 보였으며, C3/C4 72/20 mg/dL로 C3가 정상보다 다소 낮은 소견을 보였다. kappa/lambda 단백은 80/48 mg/L로 kappa 단백의 증가소견을 보였다. 알부민-글로불린 역전 소견과 말초혈액도말 검사상 염주상 적혈구 응집에 대해 단세포군감마글로불린병증이 의심되었고 혈청 단백전기영동 검사에서 M-spike가 gamma분획에서 2.15 g/dL로 관찰되었다. 면역전기영동 검사에서는 면역글로불린M과 kappa 단백의 비정형 곡선을 보여 위 두 가지 단백이 비정상적으로 증가되었음이 확인되었다.

영상학적 소견: 흉부 X-선 검사에서 폐혈관 주변으로 경도의 음영증가가 확인되었으며 경도의 양측 흉수가 관찰되었다. 초음파 검사에서 우측 신장의 크기는 11.2 cm, 좌측 신장은 10.6 cm로 정상이었고 수신증은 관찰되지 않았다. 양측 신장에서 실질의 에코 음영이 증가된 소견을 보였다(Fig. 1).

신장병리 소견: 광학현미경 검사에서 모두 18개의 사구체

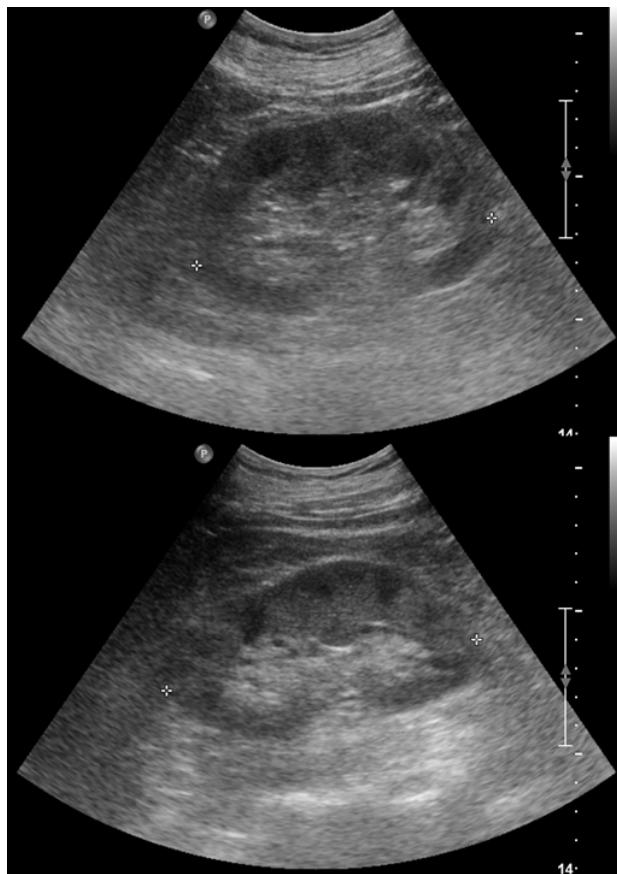


Figure 1. Kidney ultrasonography. The right kidney (upper) is 11.2 cm in diameter and the left kidney (lower) is 10.6 cm. Both kidneys show increased echogenicity, which suggests parenchymal disease.

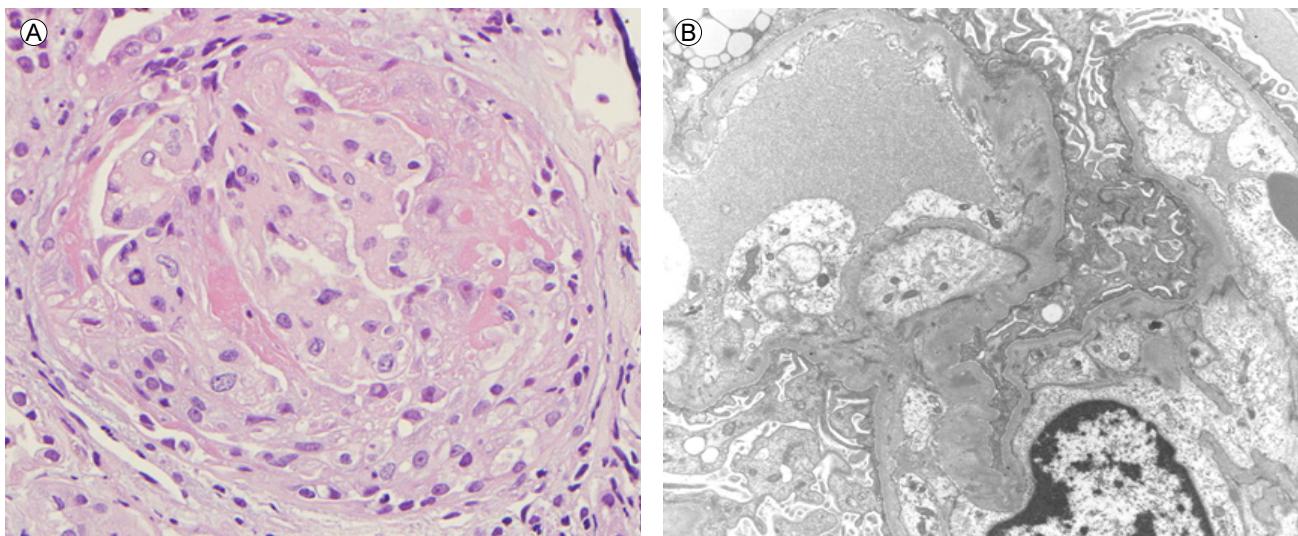


Figure 2. Microscopic and electron microscopic findings in a kidney biopsy. A cellular crescent formed in the Bowman's space (A, hematoxylin & eosin stain, $\times 400$). Electron microscopy shows diffuse foot process effacement and subendothelial deposits (B, $\times 8,000$).

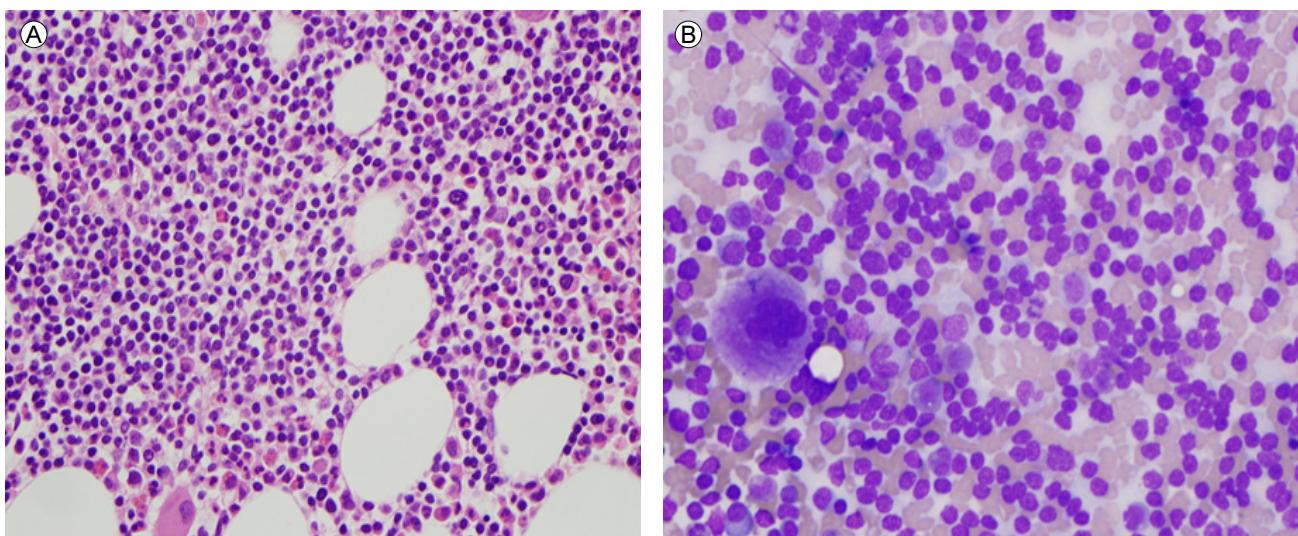


Figure 3. Histologic findings of the bone marrow biopsy. A diffuse interstitial pattern of lymphoid infiltration is shown in the core bone marrow biopsy (A, Hematoxylin & Eosin stain, $\times 400$). Small, variable-sized, immature lymphoid cells in the bone marrow aspirate (B, Wright's stain, $\times 400$).

가 관찰되었고 이 중 3개의 세포성과 6개의 섬유세포성의 총 9개(50%) 사구체에서 초승달 병변의 형성이 관찰되었다 (Fig. 2A). 나머지 사구체 중 2개(11%) 사구체에서 광범위 경화와 1개(5%) 사구체에서 분절성 경화가 관찰되었다. 세뇨관 상피에서 중등도의 국소 괴사가 관찰되었고 간질에서 중등도의 국소 섬유화와 경도의 국소 단핵구 세포의 침윤이 관찰되었으나 림프종 세포의 침윤은 관찰되지 않았다. 혈관에서는 섬유소성 비후가 관찰되었다. 면역형광현미경 검사

로 면역글로불린 G/A/M과 C3, Clq, fibrinogen, kappa/lambda 단백에 대한 면역형광염색을 시행하였다. 검사 결과 메산지움에 면역글로불린G, C3, Kappa 단백의 항체가 미약하게 침착된 소견이 관찰되었다. 전자현미경 검사에서 미만성 발달기 소설이 관찰되었으며 메산지움과 내피밀 침윤이 관찰되었다(Fig. 2B).

골수 검사 소견: 과세포 골수 소견이었고 림프구의 응집이 있었으며 세포 분획상 미성숙 림프구가 64.6%에서 관찰

되어 성숙 B세포 림프종 중 변연대 B세포 림프종으로 최종 진단되었다(Fig. 3).

진단, 치료 및 경과: 입원 후 이뇨제를 포함한 보존적 치료 시행하였으나 소변량이 하루 500 cc까지 감소추세를 보였다. 혈청 크레아티닌이 내원 당시 3.6 mg/dL에서 입원 8일째 7.1 mg/dL까지 상승하였고 전신부종과 폐부종이 진행하였다. 이에 입원 10일째부터 혈액투석을 시작하였다. 이 시점에 변연대 B세포 림프종과 초승달사구체신염이 확인되어 이차성 급속진행성사구체신염으로 진단되었다. 빠르게 진행하는 신장 기능 저하로 변연대 B세포 림프종에 대해서는 보존적 치료만 하기로 결정하였으며 입원 13일째부터 15일째 까지 급속진행성사구체신염에 대해 methylprednisolone 1 g/day로 3일간 충격치료를 시행하였다. 전신부종과 폐부종이 스테로이드 충격치료 이후 호전되었고 경구 prednisolone 60 mg/day로 유지하여 내원 22일째 퇴원하였다. 퇴원 1주 뒤 외래 방문 시 소변량이 하루 1 L 이상으로 증가하였고 전신부종이 감소하여 퇴원 2주째에 혈액투석을 중단할 수 있었다. 퇴원 후 4개월에 걸쳐 경구 prednisolone 5 mg/day까지 감량하였으며 혈청 크레아티닌은 1.6 mg/dL까지 감소하였고 림프종에 의한 혈액학적 이상소견과 증상에 특별한 문제 없는 상태로 신장내과와 혈액종양내과에서 추적관찰 중이다.

고 찰

1942년 Ellis의 보고에서 처음 초승달 모양의 세포성 침윤을 보이는 급성 신염의 분류로 발표된 급속진행성사구체신염은 전체 사구체 질환의 2-7% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다. 임상적으로 3개월 이내에 진행하는 급성 신부전과 함께 조직학적으로 50% 이상의 사구체에서 초승달형성이 있는 경우 급속진행성사구체신염으로 진단하게 되며 항사구체기저막항체 질환, 면역복합체 질환, 무면역 침착성 질환의 면역학적 병인에 따라 분류하는 것이 일반적이다. 이 중 면역형광검사에서 침착을 보이지 않는 무면역 침착성 질환의 경우 약 80%에서 ANCA가 발현되고 상기도 증상 등의 전신성 혈관염 증상이 관찰되어 최근의 연구에서는 ANCA 연관 혈관염의 신장 내 발현이 급속진행성사구체신염의 많은 원인을 차지하는 것으로 확인되었다. 따라서 무면역 침착을 보이는 급속진행성사구체신염에서 원인을 발견되지 않을 때 진단하는 특발성 급속진행성사구체신염의 빈도는 크게 감소

하였다.

본 증례에서 밝힌 악성 종양과 관련된 급속진행성사구체신염의 연구는 산발적인 증례보고가 대부분으로 실제 발생빈도는 매우 낮을 것으로 추정되고 있다. 1984년 발표된 Biava 등[1]의 연구에서 초승달사구체신염이 확인된 80명의 환자 중 7명(9%)에서 악성 종양과 림프종을 보였음을 보고하였다. 하지만 이 연구에서 1명만이 암이 진단되기 전 초승달사구체신염이 진단된 경우였고 나머지 6명은 4개월에서 3년 이후 진단된 경우였다. 대조적으로 1989년부터 2009년까지 1,772예의 급속진행성사구체신염 환자를 조사한 일본 연구에서 악성종양에 의한 이차성급속진행성사구체신염은 0.2%의 낮은 빈도를 보였으며 이는 전신 질환에 의한 급속진행성사구체신염 중 가장 낮은 빈도였다[2]. 위와 같은 결과는 암 발생에 의한 면역학적 변화의 진행과 항암치료에 의한 영향이 급속진행성사구체신염의 발생에 연관이 있을 것을 시사한다. 본 증례에서는 알부민-글로불린 역전 소견으로 혈청 단백영동검사를 시행하였고 단세포군감마글로불린병증이 확인되었다. B세포의 단세포성 증식을 하는 B세포 림프종에서 이와 같은 소견을 보일 수 있으나 림프종의 진단에서 혈청 단백영동검사를 필요로 하지 않으므로 림프종에서 단세포군감마글로불린병증의 발생률을 명확히 알기는 힘들다. 단세포군감마글로불린병증이 증식성 사구체신염을 일으키는 면역학적 기전으로는 다음의 이론이 제시된다: 1) 혈중의 단세포군 면역글로불린이 보체 경로를 활성화시키고 그 결과로 생성물들이 사구체 메산지움과 내피하에 침윤을 일으켜 손상을 일으킨다. 2) 단세포군 면역글로불린이 자가항체처럼 작용하여 보체 조절 단백이나 C3 nephritic factor 등을 억제하여 결과적으로 보체 활성을 자극하고 사구체 내의 보체복합체 침윤과 신손상을 일으킨다[3]. 급속진행성사구체신염의 표준치료는 스테로이드 충격치료와 cyclophosphamide 등의 세포면역억제제를 근간으로 하는 면역 억제 치료이다. 항사구체기저막항체에 의한 급속진행성사구체신염과 ANCA연관혈관염, 특히 폐출혈이 동반된 경우 면역 억제 치료에 혈장분리교환술을 같이 시행하는 것이 생존율과 신부전 진행 방지에 효과가 있음이 알려져 있다. 예후인자로 진단 당시 혈청 크레아티닌 수치와 투석 유무가 가장 중요하다고 알려져 있으며 연구마다 차이가 있으나 6.0 mg/dL를 기준으로 양호한 치료반응과 예후를 보일 가능성이 높아진다. 그외 진단 당시 연령, 폐 침범 여부, 혈청 C-반응단백질 수치, 항사구체기저

Table 1. Patient characteristics, initial presentations, managements and outcomes

| Case | Age/ Sex | Type of malignancy | Initial SCr/ Initial symptom | Treatment | Outcome |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|--|
| Yavuzsen, et al. [4] | 57/M | Gastric cancer | 7.2 mg/dL oliguria | HD, Pd pulse, cyclophosphamide /gastrectomy | Normal renal function, NED |
| Rerolle, et al. [5] | 77/M | Centrocytic lymphoma | 6.5 mg/dL general weakness | HD, Pd 1 mg per kg/chemotherapy | HD weaning, died from paraneoplastic syndrome |
| Baschinsky, et al. [6] | 66/W | Lung adenocarcinoma | 5.8 mg/dL edema, dyspnea | HD/none | Died from cardiac event |
| Nakaya, et al. [7] | 69/M | Gastrointestinal stromal tumor | 3.3 mg/dL oliguria | HD/None | Died from cardiac event |
| Sharma, et al. [8] | 18/M | Acute lymphocytic leukemia | 5.2 mg/dL oliguria | HD/chemotherapy | Died from nosocomial pneumonia |
| Tisler, et al. [9] | 76/W | Chronic lymphocytic leukemia | 5.9 mg/dL dyspnea, nausea | Pd pulse, cyclophosphamide/chemotherapy | Normal renal function, NED |
| Henriksen, et al. [10] | 69/W | Chronic lymphocytic leukemia | 2.8 mg/dL nyspnea | Pd pulse, cyclophosphamide/None | Died from intra-abdominal infection |
| Present case | 82/M | Marginal zone B-cell lymphoma | 3.6 mg/dL edema, oliguria | HD, Pd pulse/None | HD weaning, improved renal function |

HD, hemodialysis; NED, no evidence of disease; Pd, prednisolone.

막황체 유무, 병리학적 초승달 형성 정도가 예후와 관련이 있다는 것이 알려져 있다[3]. 고용량의 코르티코스테로이드 치료를 할 경우 부신기능저하증, 골다공증, 소화성 궤양, 고혈압, 혈당 증가, 백내장, 피부 잫아짐, 스테로이드 유발 정신병, 감염 발생의 증가 등의 부작용이 알려져 있다. 특히 고령에서 피하 출혈반 등의 피부변화가 두드러지고 감염의 위험성이 높아지므로 주의가 필요하다.

악성 종양에 의한 이차성 초승달사구체신염의 치료에 대한 임상시험은 없으며, 문헌고찰에서도 표준치료에 기초하여 치료한 경우가 대부분이었다(Table 1). 이 중 스테로이드 충격치료와 cyclophosphamide 치료에 신기능이 호전되고 이후 원발암 절제 수술을 시행한 증례가 있으며 그 외에도 면역 억제 치료로 신장기능이 호전되고 투석을 중단할 수 있었던 증례가 있었다. 본 증례에서도 신기능 저하에 의한 증상을 주소로 내원하여 검사 및 치료를 계획하던 중 이상 혈액소견으로 우연히 림프종이 진단되었다. 이와 같이 악성 종양과 급속진행사구체신염이 같이 진단된 경우 환자의 원발암의 종류, 예후와 신장 기능의 호전 가능성성을 고려하여 우선 면역억제치료를 하는 것은 타당한 치료일 것으로 사료되며 이때 진단과 치료방침을 빠르게 판단하여 치료시기를 놓치지 않는 것이 중요하다.

요약

저자들은 급성 신기능 저하로 내원하여 변연대 B세포 림프종에 동반된 급속진행사구체신염이 진단되고 스테로이드 충격치료로 신장 기능이 호전된 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 초승달사구체신염; 급속진행사구체신염; 변연대 B세포 림프종

REFERENCES

- Biava CG, Gonwa TA, Naughton JL, Hopper J Jr. Crescentic glomerulonephritis associated with nonrenal malignancies. Am J Nephrol 1984;4:208-214.
- Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 2009;13:633-650.
- Kwon JK, Lee SS, Seo SH, Park SB, Kim HC, Park KK. Rapidly progressive glomerulonephritis - A review of 26 cases -. Korean J Nephrol 1999;18:400-408.
- Yavuzsen T, Oztop I, Yilmaz U, et al. Gastric cancer diagnosed in a patient with crescentic glomerulonephritis.

- Gastric Cancer 2003;6:267-269.
5. Rerolle JP, Thervet E, Beaufils H, et al. Crescentic glomerulonephritis and centrocytic lymphoma. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1744-1745.
 6. Baschinsky DY, Baker PB, Niemann TH, Wilmer WA. Pauci-immune ANCA-positive crescentic glomerulonephritis associated with metastatic adenocarcinoma of the lung. *Am J Kidney Dis* 2000;36:E24.
 7. Nakaya I, Iwata Y, Abe T, Yokoyama H, Oda Y, Nomura G. Malignant gastrointestinal stromal tumor originating in the lesser omentum, complicated by rapidly progressive glomerulonephritis and gastric carcinoma. *Intern Med* 2004; 43:102-105.
 8. Sharma A, Gupta R, Rizvi Y, et al. Acute renal failure in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a rare cause. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:93-96.
 9. Tisler A, Pierratos A, Lipton JH. Crescentic glomerulonephritis associated with p-ANCA positivity in fludarabine-treated chronic lymphocytic leukaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2306-2308.
 10. Henriksen KJ, Hong RB, Sobrero MI, Chang A. Rare association of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, ANCAs, and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:170-174.