

크론씨병에 동반된 속발성 신아밀로이드증

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장 연구소

· · · · ·

=Abstract=

A case of secondary renal amyloidosis complicating Crohn's disease

Gyu Bok Jin, M.D., Jeong Soo Yoon, M.D., Ki Tae Lee, M.D.,
Eun Ah Hwang, M.D, Seung Yeup Han, M.D,
Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Dongsan Kidney Institute, Daegu, Korea*

Secondary amyloidosis is characterized by accumulation of an amorphous proteinaceous material in the various tissue and organs with infectious or inflammatory disease. Renal amyloidosis in Crohn's disease is a rare condition with proteinuria in the most cases and serious clinical complication due to the unfavorable prognosis. We are reporting a case of secondary renal amyloidosis in a 30-year old man with Crohn's disease presenting with nephrotic syndrome and renal failure. (Korean J Med 70:309-312, 2006)

Key Words : Renal amyloidosis, Crohn's disease

아밀로이드증은 amyloid라는 불용성의 섬유단백이 신체 일부 또는 전신적으로 침착하여 침범된 여러 장기의 비대나 기능 장애를 초래하는 질환이다¹⁾. 원발성 아밀로이드증은 뚜렷한 선행 원인 없이 발현되며 신장, 심장, 골격 및 평활근, 신경 및 피부 조직 간질에 잘 침범한다. 속발성은 serum amyloid A (SAA)에서 형성된 amyloid에 의해 발생되며 골수염, 결핵, 류마티스 관절염, 나병, 염증성 장질환, familial Mediterranean fever 등의 만성 감염 및 만성 염증과 관련이 있으며 흔히 신장, 간, 비장, 부신 등을 잘 침범한다^{2, 3)}.

크론씨병에 의한 속발성 아밀로이드증은 매우 드문

합병증으로 신장에 침범할 경우 급속히 말기 신부전으로 진행되어 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다⁴⁾. 속발성 신아밀로이드증에 대한 국내의 보고는 류마티스 관절염, 장결핵, Still's disease 등에 의한 10여 예⁵⁻⁷⁾가 보고되어 있으나 크론씨병에 의한 속발성 아밀로이드증에 대한 국내 보고는 아직 없다. 저자들은 5년 전 크론씨병으로 진단된 환자에서 신생검을 통해 진단된 신아밀로이드증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

: 황○주, 30세, 남자

: 전신 부종 및 체중 증가

·접 수 : 2005년 3월 30일

·통 과 : 2005년 4월 26일

·교신저자 : 김현철, 대구시 중구 동산동 194, 계명대학교 의과대학 내과학교실(700-712)

E-mail : k780121@dsmc.or.kr

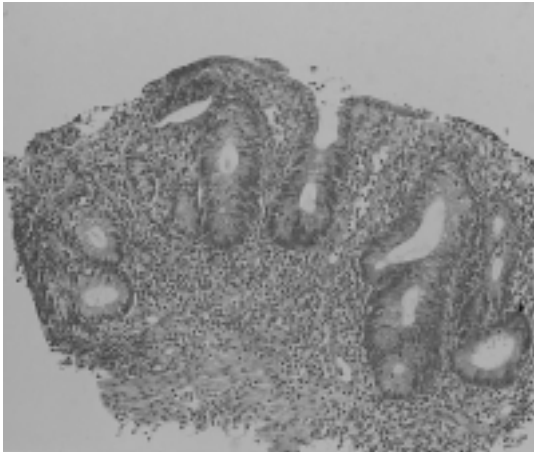


Figure 1. Light micrograph of colon shows aggregation of abundant lymphocytes and dense blue patches of cells at the interface between mucosa and submucosa (H & E stain, $\times 100$).

: 5년 전 크론씨병 진단 후 불규칙적으로 치료를 받아 왔던 환자로 최근 2개월 동안 10 kg의 체중 증가, 전신부종으로 본원 신장내과를 방문하였다. 내원 당시 노작성 호흡곤란, 소변량 감소, 오심, 구토를 호소하였다.

: 5년 전 설사와 복통으로 인해 모 대학병원에서 시행한 대장내시경 및 조직검사상 특징적인 점막과 점막하층에 임파구의 응집 소견을 보여(그림 1) 크론씨병을 진단받았다. 진단 후 스테로이드, mesalazine을 복용하였으나 약제 부작용 등으로 불규칙적으로 치료를 받아 왔으며 설사와 복통의 증상은 호전을 보인 상태였다.

가 : 특이사항 없음.

: 환자는 만성 병색을 보였으며 혈압이 130/70 mmHg, 맥박수 70회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.3°C였으며 안면은 창백하였으며 부종이 있었다. 흉부 검사상 양측 폐하부에 수포음이 청진되었고, 심장에는 특이소견이 없었다. 복부는 복수로 인해 다소 팽만되어 있었으며 둔탁음이 관찰되었다. 간, 비장, 임파선은 촉진되지 않았고 양측 전정부에 심한 함요 부종이 관찰되었다.

: 말초혈액검사 소견상 혈색소 7.9 g/dL, 헤마토크리트 24.6%, 백혈구 $7,870/\text{mm}^3$, 혈소판 $211,000/\text{mm}^3$ 이었다. 소변검사상 비중 1.010, pH 6.0, 단백질 (+3), 적혈구 다수/HPF, 백혈구 26-30/HPF이었으며 24시간 요단백 배설량은 3.9 g이었다. 혈청의 생화학 검사

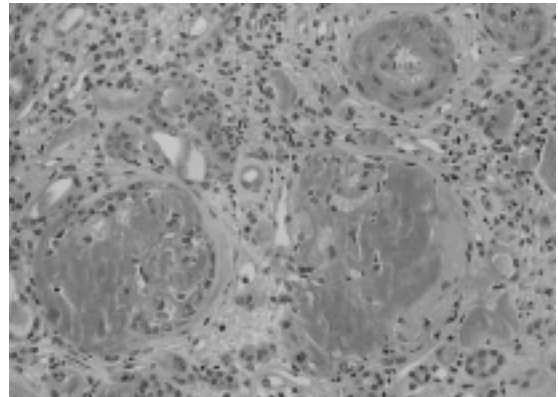


Figure 2. Glomerulus showing a large segmental deposits of amyloid and some trapped nuclei are visible in the large deposits but many cells have been lost (H & E stain, $\times 200$).

상 BUN 36 mg/dL, creatinine 8.3 mg/dL, 나트륨 134 mEq/L, 칼륨 4.8 mEq/L, 염소 102 mEq/L이었다. 총 칼슘 6.8 mg/dL, phosphorus 3.7 mg/dL, 총 콜레스테롤은 140 mg/dL, 알부민은 2.9 g/dL이었으며 alkaline phosphatase 51 U/L, AST 26 U/L, ALT 21 U/L였다. 동맥혈검사상 pH 7.3, 혈청 중탄산염 21.5 mmol/L이었으며 크레아티닌 청소율은 0.6 mL/min이었다.

: 단순 흉부 방사선 사진에서 심장 비대가 관찰되었다.

: 우측 신장 10.2 cm, 좌측 신장 10.5 cm로 약간 비대해 있었고, 신실질의 음영이 증가되어 있었다.

: 광학 현미경 검사에서 17개의 사구체중 12개는 미만성 사구체경화증을 보이고 3개는 분절성 사구체경화증을 보였으며 메산지움내의 세포증가는 없었다. H & E 염색에서 사구체에 아밀로이드 침착을 관찰할 수 있었고(그림 2) Congo-red 염색 후 편광 현미경하에서 apple-green birefringence를 사구체와 소동맥 내에서 관찰할 수 있었다(그림 3). 면역형광현미경 검사상 경쇄의 침착은 관찰되지 않았으며 전자현미경 검사상 직경 10 nm의 분지가 없는 특징적인 아밀로이드 섬유의 침착이 확인되었다(그림 4).

: 전신부종과 신부전으로 내원하여 알부민 주입 및 이뇨제의 사용으로 전신부종이 호전되고 체중이 10 kg 감소되었다. 입원 8병일째 경피적 신생검을 시행하여 신아밀로이드증으로 진단하였다. 이후 지속되는 요독증상으로 인해 9병일째 혈액투석 치료를 시작

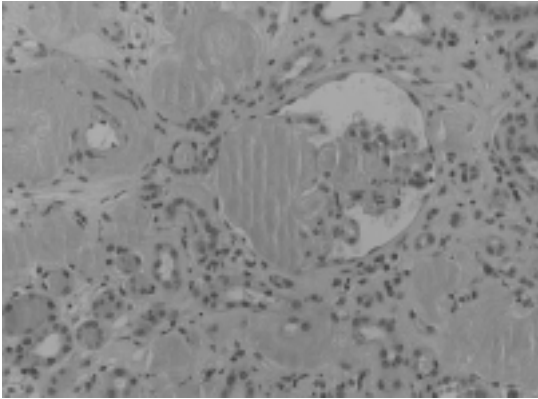


Figure 3. In a section stained with Congo red and examined under polarized light microscop, the amyloid deposit in the glomerulus and adjacent arteriole show a characteristic apple-green birefringence ($\times 200$).

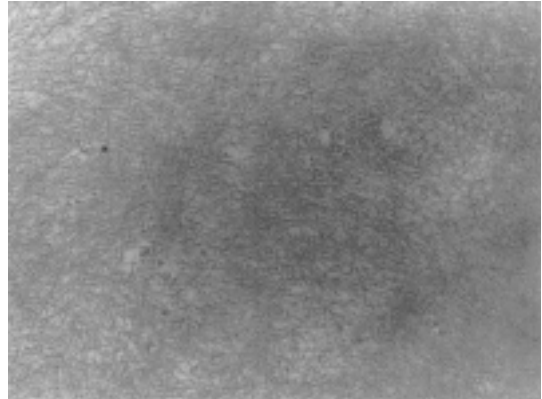


Figure 4. Electron micrograph shows deposition of fibrils (10nm diameter) accumulate in the mesangium and capillary walls of glomeruli (Original magnification, $\times 4,000$).

하였으며 2년이 지난 현재까지 특별한 합병증 없이 외래에서 주 3회 혈액투석 치료를 계속하고 있다.

아밀로이드증은 원발성(AL형), 다발성 골수종과 관련된 경우(AL형), 속발성(AA형), 유전적 가족형(ATTR형), 국소형, 노인형, 장기간의 혈액투석과 관련된 경우로 분류된다⁸⁾. 속발성 아밀로이드증은 순환하는 혈청 아밀로이드 A(SAA)의 세포의 침착에 의해 발생된다⁹⁾. 속발성 아밀로이드증은 크론씨병, 류마티스 관절염, 만성 폐혈증과 같은 염증성 또는 감염성 상태에서 야기될 수 있으나 반대로 궤양성 대장염, SLE 등의 염증성 질환에서는 아밀로이드증의 발생은 매우 드물다⁹⁾. 속발성 아밀로이드증은 신질환과 함께 간 비대, 비장 비대를 동반하며 이러한 특징적인 양상은 환자의 약 10% 정도에서 관찰된다. 심장을 침범하는 경우는 드물며 비록 심초음파상 관찰된다 하더라도 심부전은 거의 일으키지 않는다⁸⁾.

1949년 Cohen에 의해 처음으로 크론씨병에 속발성 아밀로이드증이 합병됨이 보고된 이래 Gitkind 등은 염증성 장질환에 속발된 아밀로이드증 42예를 종합 보고하면서 동반된 장질환의 대부분이 크론씨병이었음을 보고하였다⁴⁾. 크론씨병에서 속발성 아밀로이드증의 발생 빈도는 지리 환경적 요인에 의해 영향을 받고 있는 것으로 알려져 있는데 노르웨이에서는 8.2%, 영국은 2%, 스페인은 1.3%, 미국은 0.5%로 보고되고 있다⁹⁻¹¹⁾. 크론씨병에서 아밀로이드증의 진단까지의 기간은 1년에서 51

년까지 다양하게 보고되어 있다^{10, 11)}. 국내에서 크론씨병에서 신아밀로이드증이 합병된 보고는 저자들이 처음이며 저자의 경우는 크론씨병 진단 5년 후 아밀로이드증이 진단되었다.

크론씨병에서 신아밀로이드증이 합병될 경우 임상적으로 대부분 단백뇨가 나타나며 흔히 신증후군 범위의 단백뇨와 신부전이 나타난다^{4, 8)}. 따라서 조기 진단을 위해서는 질환의 초기에 요검사를 통한 단백뇨의 확인이 무엇보다 중요하다^{9, 11)}. 현재까지 크론씨병에 의한 아밀로이드증의 발생 위험 인자는 잘 알려져 있지 않다. 그러나 크론씨병의 남녀 성별비는 동일하지만 신아밀로이드증은 남자에서 더 흔하다는 보고가 있다⁴⁾. 아밀로이드증의 확진은 거의 대부분이 신생검을 통해 가능하나 신생검이 어렵거나 위험한 경우는 직장 생검이나 복부 지방 흡입 등으로도 50% 이상의 진단율을 보인다. 직장 생검은 점막하층의 적절한 조직 확보로 진단율을 높일 수 있지만 amyloid 침착에 대한 분포와 양은 확인할 수가 없으며 위음성이 많다는 단점이 있다^{8, 9)}. 최근 비침습적 진단법으로 SAA에 대한 항체를 이용한 I¹²³-SAP scintigraphy로 아밀로이드증 진단이 100%에서 가능하고 주기적인 검사를 통한 아밀로이드 침착을 정량적으로 감시할 수 있음이 보고되었다. 그러나 이 방법은 SAP를 ^{99m}Tc과 동위원소로 사용할 수 있는 센터에서만 가능한 한계가 있다^{9, 12)}. 저자들의 경우 입원 당시 이미 신증후군과 신부전이 합병된 환자에서 신생검을 통해 신아밀로이드증을 확진할 수 있었다.

아밀로이드증은 크론씨병의 이환과 사망의 중요한 원인이며 치료는 amyloid의 침착을 막고 그것의 흡수를 촉진시키는데 있으나¹³⁾ 현재까지 기저 질환의 치료 이외에는 효과적인 치료법이 없는 상태이다. 그 동안 크론씨병에 동반된 속발성 신아밀로이드증의 진행의 예방을 위해 침범된 장의 외과적 절제술이 시행되어져 왔으나 이는 출혈과 상처의 치유 지연, 높은 사망률로 인해 현재는 권장되지 않고 있다^{9, 10)}. Familial Mediterranean Fever, 궤양성 대장염에 의한 속발성 아밀로이드증의 치료에 colchicine이 좋은 효과를 보았다는 보고가 있으며, 크론씨병에 의한 속발성 아밀로이드증에도 중성구 수준에서 염증 과정을 예방함으로써 amyloid 침착을 막아 신기능 보존에 도움이 된다는 고무적인 보고도 있으나 아직도 많은 연구가 필요한 상태이다^{4, 10, 11, 14)}.

크론씨병에서 신아밀로이드증의 조기 진단을 위해서는 주기적인 요검사를 통한 단백뇨의 확인이 무엇보다 중요하며^{9, 11)} 단백뇨가 발견되는 환자에서는 기저 질환인 크론씨병 자체의 치료는 물론 속발성 아밀로이드증의 치료를 위해 colchicine 투여 등을 고려하여야 할 것이다^{4, 10, 11, 14)}. 저자들의 경우 신생검상 신실질의 심한 파괴와 아밀로이드 침착에 의한 사구체 경화가 심하여 말기 신부전으로 진행된 것으로 판단하고 곧바로 혈액 투석을 시작하였다. 환자는 투석 치료를 시작하고 2년이 지난 현재까지 동반 합병증을 보이지 않고 있다.

아밀로이드증은 amyloid라는 불용성 단백질이 여러 조직에 침착되어 장기의 기능장애를 초래하는 질환이다. 속발성 아밀로이드증은 골수염, 결핵, 류마티스 관절염, 크론씨병 등 염증성 장질환, familial Mediterranean fever 등의 만성 감염에 흔히 동반된다. 저자들은 5년간 크론씨병을 앓고 있던 30세 남자 환자에서 신생검을 통해 확진된 신아밀로이드증 1예를 보고하는 바이다.

: 신아밀로이드증, 크론씨병

REFERENCES

- Gorevic PD, Franklin EC. Amyloidosis. *Ann Rev Med* 32:261-271, 1981
- 박경아, 주일, 박성배, 김현철, 서수지. 장기 혈액투석 환자에서 류마티스양 관절염에 속발된 장관유전분증. *대한신장학회지* 13:614-618, 1994
- 류재춘, 정태기, 한성훈, 김현대, 김준희, 이해경, 이윤우, 김철수, 김예희. 류마티스 관절염 환자에서 동반된 속발성 유전분증 1예. *대한내과학회지* 49:571-575, 1995
- Efstratiadis G, Mainas A, Leontini M. Renal amyloidosis complicating Crohn's disease: case report and review of literature. *J Clin Gastroenterol* 22:308-310, 1996
- 김성현, 장호식, 정창욱, 장재영, 조성, 김성록, 김활용. 류마티스 관절염 발생 후 초기에 발생한 신 유전분증 1예. *대한신장학회지* 23:163-168, 2004
- 허우성, 오국환, 김연수, 윤형진, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상, 이현순. 신유전분증의 임상적 특징. *대한신장학회지* 13:569-575, 1994
- 최정현, 임병국, 최준혁, 조현경, 최영일, 김홍수, 신규태, 김도현, 한재호. 류마티스 관절염과 연관된 이차성 신유전분증에서의 반월상 사구체 신염 1예. *대한신장학회지* 20:1058-1063, 2001
- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 337:898-909, 1997
- Lovat LB, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Long-term survival in systemic amyloid A amyloidosis complicating Crohn's disease. *Gastroenterol* 112:1362-1365, 1997
- Enriquez R, Sirvent AE, Cabezuolo JB, Ull Laita M, Reyes DM, Reyes A. Crohn's disease with amyloid A amyloidosis and nephrotic syndrome. *Nephron* 81:123-124, 1999
- Saitoh O, Kojima K, Teranishi T, Nakagawa K, Kayazawa M, Nanri M, Egashira Y, Hirata I, Katsu Ki K. Renal amyloidosis as a late complication of Crohn's disease: a case report and review of the literature from Japan. *World J Gastroenterol* 6:461-464, 2000
- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 358:24-29, 2001
- Skinner M. Protein AA/SAA. *J Intern Med* 232:513-514, 1992
- Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, Gumaste V, Werther JL, Janowitz HD. Amyloidosis and inflammatory bowel disease: a 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 71:261-270, 1992