

B형 간염 항원 양성환자에서 발생한 막성 신염과 IgA 신증의 중복 신염 1예

계명대학교 의과대학 내파학교실¹, 병리학교실², 의과학연구소³

이운우¹ · 박용일¹ · 주 일¹ · 박성배^{1,3}

김현철^{1,3} · 김상표^{2,3} · 박관규^{2,3}

서 론

한 환자에서 병인이 서로 다른 두가지 사구체질환이 중복 발생하는 경우는 매우 드문것으로서 1983년 Doi¹⁾이 처음으로 IgA 신증과 막성 신염이 중복하여 발생한 3예를 처음 보고한 이래 지금까지 십수례가 보고되어 있지만 그 원인적 병인에 대해 명확히 규명된 것은 없다. 1986년 Magil 등²⁾이 처음으로 40세 B형 간염 항원 양성환자에서 막성 신염과 IgA 신증의 중복 신염을 보고함으로써 B형 간염이 중복 신염의 원인으로 부각되었다.

저자들은 B형 간염항원 양성환자에서 신생검상 막성 신염과 IgA 신증의 중복 신염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 김○계, 남자 43세.

주소 : 전신부종.

현병력 : 환자는 평소 건강히 지내다가 3년전 직장 신체검사에서 B형 간염항원이 양성임을 알게 되었다. 6개월전부터 식욕부진, 피로감, 오심등의 증상이 나타났고 2개월전부터 전신부종이 지속되어 입원하였다.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 환자는 혈압 130/70mmHg, 맥박수 80회/분, 체온 36.4°C이었으며, 의식은 명료하였다. 안면과 하지에 경한 부종이 있었으며, 심폐 부위에는 이상소견이 없었고 복부에 경한 복수가 있었다.

검사실 소견 : 입원 당시 말초 혈액검사에서 혈색소 14.8g/dl, 백혈구수 8,600/mm³, 혈소판수 231,000/mm³, 혈구 침강속도는 40mm/hr였다. 요검사상 비중이 1.015, 단백뇨(+)로, 강화대 시야에서 적혈구 다수, 백혈구 1개, 노침사검사에는 이상소견이 없었다. 1일 농단백 배설량은 6.2g였고, creatinine 청소율은 135.4 ml/min였다. 혈청 생화학검사상 Na 129mEq/L, K 2.7mEq/L, BUN 20.0mg/dl, 혈청 creatinine 1.2mg/dl, cholesterol 309mg/dl, 혈청 총단백 6.9g/dl, 알부민 3.2g/dl, 총 bilirubin 0.6mg/dl, alkaline phosphatase 78 IU/L, AST 56 IU/L, ALT 62 IU/L였다. 혈청학적 검사상 ASO titer 100U, CRP 1.0mg/dl, rheumatoid factor(+), VDRL(-), ANA(-), HBsAg(+), Anti-HBs(-), Anti-HBc(+), HBeAg(-), Anti-HBe(+)였다. 혈청 C3 90mg/dl, C4 33.8mg/dl였고, IgG 1400mg/dl, IgA 417mg/dl, IgM 250mg/dl, IgD 4.3mg/dl, IgE 2820 U/ml였다.

광학현미경 소견 : 국소적인 메산지움의 기질과 세포증식이 보였고, trichrome 염색에서는 fuscophilic 면역침착이 메산지움에 저명하게 보였다(Fig. 1a & 1b). PA-silver methenamine 염색에서 기저막은 정상으로 보였으며 spike등은 관찰되지 않았다.

면역광현미경 소견 : IgA가 메산지움에 강하게 침착되었으며 사구체 기저막을 따라 IgG가 미세한 과립상으로 침착되었다(Fig. 2a & 2b).

전자현미경 소견 : 사구체내 모세혈관 상피하에 전자밀도침착을 보였고 메산지움내에도 전자밀도침착이 뚜렷이 보였다(Fig. 3a & 3b).

치료 및 경과 : 항 혈소판 제제와 저용량의 이뇨제를 투약하였고 퇴원 4개월 후 추적검사상 부종은 소실

Fig. 1. Light microscopic finding. a. Mild, focal increase in mesangial cells and matrix(H & E). b. Fuscinophilic deposits are seen in the mesangial area(arrows).

Fig. 2. Immunofluorescence microscopic findings. a. The glomerulus contains extensive granular IgA deposits in the mesangium. b. Diffuse granular deposits of IgG along the capillary loops.

되었으며, 1일 요단백 배설량은 2.5g, 혈청 총단백 7.5 g/dl, 알부민 4.0g/dl, cholesterol 209mg/dl로 현재 외래에서 경과를 추적중에 있다.

고 찰

막성 신염과 IgA 신증은 각각 원발성 사구체 신질환 가운데 비교적 흔히 발생하는 신질환으로 알려져 있다. 막성 신염은 성인 신증후군의 30~40%를 차지하는 가장 빈번한 유형으로 각종 감염성 질환, 종양, 약

제, 결체조직질환 및 전신성 질환에 속발되어 나타날 수도 있으나 B형 바이러스 간염에 의해 흔히 발생되기도 한다^{3,4)}. 막성 신염의 병인은 정확히 알려지지 않고 있지만 사구체 혈관벽을 따라 면역복합체의 동소내 (in situ) 침착으로 인해 면역형광 현미경검사상 IgG 가 모세혈관 벽을 따라 과립상 침착을 보이며, 전자 현미경검사상 사구체 모세혈관 상피하에 전자밀도침착이 특징적인 병리 조직학적 소견이다. 한편 IgA 신증은 구미에서는 비교적 드문 질환에 속하나 우리나라가 속해 있는 극동지역에서는 특히 발생빈도가 높은 질환

Fig. 3. Electron microscopic findings. a. Large electron dense deposits are seen in para-mesangial area(arrows). b. Numerous electron dense deposits are found on the subepithelial side of the basement membrane(arrows).

으로^{5,6)} 순환 혈액내의 IgA 함유 면역복합체가 사구체 메산지움에 침착되는 면역복합체 매개 질환으로 생각되며 사구체의 메산지움에 주로 IgA 및 C3의 과립상 침착이 병리 조직학적 특징이다⁷⁾.

이와 같이 발생기전이 판이한 두 질환이 한 환자에서 일어난다는 것은 극히 이례적으로 Doi 등¹⁾이 신생 검상 막성 신염과 IgA 신증이 중복 발생한 3예를 처음 보고한 이래 십수례가 보고되어 있지만 원인적 병인에 대하여 확실히 밝혀진 것은 없다. 유일하게 그 항원으로 추정되고 있는 것은 Magil 등²⁾이 보고한 B형 간염 표면항원 혼합증에 동반되어 발생한 것으로 생각되는 IgA 신증과 막성 신증의 중복 신염의 경우이다. 일부 사구체 질환에서는 동일한 병인에 의해 2가지 유형의 신질환이 동시에 발생될 수 있는데, Jennette 등⁸⁾은 102예의 IgA 신증의 20%에서 메산지움 뿐만 아니라 상피하에도 면역 침착이 있음을 보고하였고, IgA 신증 131예 가운데 1예에서는 막성 신염으로 진단 될 수 있을 정도의 뚜렷한 상피하 전자밀도 침착이 있음을 보고하였다. 한편 특발성 막성 신염의 11%에서는 메산지움에도 전자밀도 침착이 있음이 보고되어 있으며⁹⁾, 루푸스 막성 신염의 대다수에서는 상피하는 물론 메산지움에 전자밀도 침착이 관찰된다. 이들 경우 상피하 면역침착은 메산지움에 침착된 것과 동일한 종류의 면역글로불린인 것이 특징인데, 저자들의 경우 상피하 침착된 면역글로불린은 IgG였음에 비해 메산지움에 침착된 면역글로불린은 IgA로 서로 달라 그럴

가능성은 매우 회박하였다.

한 환자에서 중복 신염의 발생기전으로 다발성의 복합 해리성 항원에 노출되면 동시에 서로 다른 면역복합체가 생성되어 각각 다른 부위에 침착될 가능성이 있다. 즉 B형 간염에 연관된 신염에서 IgG 함유 상피하 침착은 HBeAg에 의해, IgM 함유 메산지움에 침착은 HBsAg에 의해 발생됨이 밝혀져 있다¹⁰⁾. 또 다른 가능성으로는 두 가지 신질환이 동시에 발생하기보다는 한가지 질환이 먼저 발생하고 이것에 이어 다른 종류의 신질환이 야기할 가능성이 있다. 즉 IgA 침착에 의한 사구체 염증은 사구체 항원에 변성을 초래하고 이것이 상피하에 동소내 면역복합체를 형성할 수 있는 IgG 항체를 생성하기 때문으로 추측되고 있다. 중복 신염에서 막성 신염이 여러가지 다른 신질환에 침가되어 흔히 발생되는 사실은 기왕의 사구체 질환이 사구체 손상시 유리되는 상피항원에 대해 동소성 면역복합체를 쉽게 생성하기 때문으로 생각되고 있다¹⁰⁾.

본 예에서는 면역 형광현미경검사상 사구체 기저막을 따라 IgG 함유 면역복합체 침착과 메산지움에 IgA 함유 면역복합체 침착을 보임으로써 막성 신염과 IgA 신증의 중복 신염의 소견을 보여주었다.

B형 바이러스 간염과 연관된 신질환 중 가장 대표적인 병변인 막성 신염의 병인으로는 HBs, HBc, HBe 항원 등이 거론되고 있으나 어느것이 주된 병인인지 아직 논란의 여지가 많다^{3,11~14)}.

IgA 신증의 발생에 B형 간염이 관련이 있는지는

아직 논란이 많다. Lida 등¹⁵⁾은 IgA 신증 130예 가운데 HBsAg 양성환자는 4명(3.1%)이었고 이들 4명 중 단 1예에서만 HBeAg이 양성이었으며 면역형광검사에서 4명 모두 HBsAg이나 HBeAg의 사구체내 침착을 발견할 수 없어 HBsAg이 IgA 신증의 병인으로 아무런 역할을 하지 못한다고 주장하였다. 반면 Lai 등¹⁶⁾은 122명의 IgA 신증 환자중 17.2%의 높은 HBsAg 양성을 보고하면서 이는 일반인에서의 HBsAg 양성을 보다 유의하게 높았으며 이들 중 일부 환자에서 HBsAg 및 HBcAg의 사구체내 침착을 보임으로서 B형 간염이 IgA 신증의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 추론하였다.

한 환자에서 일반인에서의 발생빈도가 매우 적은 두 질환이 우연히 중복 발생할 확률은 매우 희박하다. 특히 B형 간염환자에서 막성 신염과 IgA 신증의 중복 신염은 전세계적으로 그 보고가 드물다. 1986년 Magile 등²¹⁾이 처음으로 HBsAg 양성환자에서 막성 신염과 IgA 신증이 중복 한 1예를 보고하면서 간접 면역형광 현미경 검사상 HBsAg이 사구체내 침착되는 것으로 보아 막성 신염과 IgA 신증의 중복 신염의 발생은 HBs항원혈증과 연관이 있음을 시사하였다. 그후 Lai 등¹⁷⁾도 HBsAg 양성인 환자에서 IgA 신증과 막성 신염이 중복 발생된 3예를 추가로 보고하면서 이들 중복신염은 B형 간염과 밀접한 관련이 있음을 주장하였다.

B형 간염과 관련된 사구체 신염에서 HBeAg을 함유하는 IgG-면역복합체는 모세혈관의 상피하에 침착을 보이고, HBsAg을 함유하는 IgM-면역복합체의 메산지움에 침착을 보임으로써 IgA 신증과 막성 신염 모두 B형 간염에 의해 유발될 수 있음을 보여주고 있다¹⁸⁾. B형 간염 환자에서 IgA 신증과 막성 신염이 동시에 발생할 수 있는 것은 각기 다른 분자량을 가진 면역복합체가 동시에 존재할 수 있기 때문이며, 이러한 사실은 Germuth 등¹⁹⁾의 실험적 신염에서 잘 증명되고 있다. 즉 분자량이 작은 IgG-면역복합체는 사구체 기저막의 상피하에, 분자량이 큰 IgA-면역복합체는 메산지움에 각각 침착되는 사실로 증명되며 실제로 B형 간염환자에서 두가지 형태의 다른 병변이 중복 발생됨이 보고되어 있다^{17, 18)}.

Lai 등¹⁷⁾은 B형 간염에 연관된 IgA 신증 및 막성 신염이 중복 발생한 환자에서 면역형광현미경 검사에

서 분자량이 적은 HBe 항원은 사구체 기저막을 따라 침착되는 반면, 분자량이 큰 HBsAg은 메산지움에 침착됨을 관찰하고 B형 간염과 연관이 있는 IgA 신증의 병인은 HBeAg보다는 HBsAg이라 주장하였다. 저자들의 경우 면역형광 현미경검사상 메산지움의 면역침착은 IgA였음에 비해 모세혈관벽을 따라 침착된 면역글로불린은 특발성신염에서 볼 수 있는 IgG였던 점은 HBsAg이나 HBeAg에 대한 간접 면역형광검사를 실시하지 않아 신조직내에서 HBsAg이나 HBeAg 유무를 알 수 없어 단정적으로 말할 수 없으나 혈청 HBsAg이 중복 신염을 일으켰을 가능성이 매우 높을 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 전신부종을 주소로 내원한 40세 HBsAg 양성 남자 환자에서 막성 신염과 IgA 신증의 중복 신염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

An Overlapping Syndrome of IgA Nephropathy and Membranous Nephropathy Associated with Hepatitis B Surface Antigenemia

Woon Woo Lee, M.D.¹, Young Il Park, M.D.¹
Il Joo, M.D.¹, Sung Bae Park, M.D.^{1,3}
Hyun Chul Kim, M.D.^{1,3}, Sang Pyo Kim, M.D.^{1,3}
and Kwan Kyu Park, M.D.^{2,3}

Department of Internal Medicine¹, Pathology²,
Institute of Medicinal Science³, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Membranous nephropathy and IgA nephropathy are relatively common lesions among primary glomerular diseases. However, a case of glomerulonephritis combining the features of IgA nephropathy and membranous nephropathy has rarely been reported. We are reporting such a case with features of both IgA and membranous nephropathy associated with hepatitis B surface antigenemia. A 43-year-old man with hepatitis B surface antigenemia developed

the nephrotic syndrome. Renal biopsy revealed a glomerulonephritis with features of both IgA nephropathy and membranous nephropathy. Light microscopy showed mild, focal mesangial expansion and hypercellularity. Immunofluorescence microscropy demonstrated both granular deposits of IgA in the mesangium and granular deposits of IgG along the capillary loops. On electron microscopy, electron dense deposits were identified not only in the para-mesangial area but also on the subepithelial side of glomerular basement membrane.

Key Words: Overlapping syndrome, IgA nephropathy, Membranous glomerulonephritis, Hepatitis B surface antigenemia.

REFERENCES

- 1) Doi T, Kanatsu K, Nagai H, Kohrogi N, Hamashima Y: *An overlapping syndrome of IgA nephropathy and membranous nephropathy?* *Nephron* **35** :24-30, 1983
- 2) Magil A, Webber D, Chan V: *Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigenemia.* *Nephron* **42** :335, 1986
- 3) Slusarczyk J, Michalak T, Nazarewicz T, Mezer T, Krawczynski K, Nowoslawski A: *Membranous glomerulopathy associated with hepatitis B core antigen immune complexes in children.* *Am J Path* **98** :29, 1980
- 4) Hsu HC, Lin GH, Chang MH, Chen CH: *Association of hepatitis B surface (HBs)antigenemia and membranous nephropathy in children in Taiwan.* *Clin Nephrol* **20** :121, 1983
- 5) Shirai T, Tomino Y, Sato M, Yoshiki T, Itoh T: *IgA nephropathy: Clinicopathology and immunopathology.* *Contrib Nephrol* **9** :88, 1978
- 6) Woo KT, Edmondson RPS, Wu AYT, Chiang GSC, Pwee HS, Lim CH: *The natural history of IgA nephritis in Singapore.* *Clin Nephrol* **25** :15, 1986
- 7) Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME: *IgA nephropathy: Perspectives on pathogenesis and classification.* *Clin Nephrol* **24** :161, 1985
- 8) Jennette JC, Newman WJ, Diaz-Buxo JA: *Overlapping IgA and Membranous nephropathy.* *AJCP* **88** :74-78, 1987
- 9) Jennette JC, Iskander SS, Dalldorf FG: *Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy,* *Kidney Int* **4** :377-385, 1983
- 10) Bertani T, Mecca G, Sacchi G, Remuzzi G: *Superimposed nephritis: A separate entity among glomerular disease?* *Am J Kidney Dis* **7** :205-212, 1986
- 11) Combes B, Stastny P, Shorey J, Eigenbrodt EH, Barera A, Hull AR arter NW: *Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane.* *Lancet* **2** :234, 1971
- 12) Brzosko WJ, Krawczynski A: *Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immunocomplexes in children.* *Lancet* **2** :477, 1974
- 13) Nagy J, Bajtai G, Brasch H, Sule T, Ambrus M, Deak G, Hamori A: *The role of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of glomerulonephritis* *Clin Nephrol* **12** :109, 1979
- 14) Kleinknecht C, Levy M, Peix AL, Broyer M, Courtecuisse V: *Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children.* *J pediatr* **95** :946, 1979
- 15) Lida H, Izumino K, Asaka M, Fujita M, Takata M, Sasayama S: *IgA nephropathy and hepatitis B virus.* *Nephron* **54** :18, 1990
- 16) Lai KN, Lai FM, Tam JS, Vallance-Owen J: *Strong association between IgA nephropathy and hepatitis B surface antigenemia in endemic area.* *Clin Nephrol* **29** :229, 1988
- 17) Lai KN, Lai FM, Tam JS: *IgA nephropathy associated with chronic hepatitis B virus infection in adults: The pathogenetic role of HBsAg.* *J Pathology* **157** :321, 1989
- 18) Collins AB, Bhan AK, Kienstag JL, Colvin RB, Haupert GT, McCluskey RT: *Hepatitis B immune complex glomerulonephritis: Simultaneous glomerular deposition of hepatitis B surface and e antigen.* *Clin Immunol immunopathol* **26** :137, 1983
- 19) Germuth FG, Senterfit LB, Dreesman GR: *Immune complex disease V: The nature of the circulating complexes associated with glomerular alterations in the chronic BSA-rabbit system.* *Johns Hopkins Med J* **130** :344-357, 1972