대한신장학회지 : 제 18 권 제 3 호 1999

급속진행성 사구체신염의 임상적 고찰

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

권진경 · 이상수 · 서상혁 · 박성배 · 김현철 · 박관규*

<요 약>

급속진행성 사구체신염(RPGN)은 병리조직학적으로 50% 이상의 신사구체가 광범위한 반월상을 형성하는 질환으로 치료하지 않을 경우 수주 내지 수개월내에 말기신부전으로 진행되는 중독한 신질환이다. 저자들은 1983년 1월부터 1997년 2월까지 계명의대 동산병원에서 경피적 신생검을 통해 RPGN으로 진단된 26예를 대상으로 그 임상경과 및 치료반응에 대해 후향적으로 조사하였다.

RPGN의 빈도는 전체 사구체신염의 2.1%를 차지하였다. 평균연령은 30세였고, 남녀비는 1:1.4였다. 원인질환으로는 면역복합체질환에 의한 것이 14예(54%)로 가장 많았고 이가운데 전신성 홍반성 낭창 6예, 연쇄구균감염후 사구체신염 3예, Henoch-Schönlein 자반증 3예, IgA 신증이 2예였다. 면역침착이 없는 질환이 12예(46%)였으며 이가운데 Wegener씨 육아종증 3예, 괴사성 반월상 사구체신염 1예, 특발성이 8예였다. 항사구체기저막항체 질환은 한 예도 없었다. ANCA 검사를 시행한 10예중 Wegener씨 육아종증 환자 3예 모두 C-ANCA 양성이었으며, P-ANCA 양성인 환자는 3예로 연쇄구균감염후 신염 1예, 괴사성 반월상 사구체신염 1예, 특발성이 1예였다. 그리고 나머지 4예는 ANCA 음성이었다. 신생검 당시의 임상증상은 부종 80%, 고혈압 72%, 핍뇨 68%, 선행된 상기도감염 48%, 육안적 혈뇨 36% 순으로 관찰되었다. 평균 혈색소치 8.7g/dL, 24시간 뇨단백 배설량 6.6gm, 혈청 creatinine치는 5.6(최고치 10.5)mg/dL였고, 투석치료를 요할 정도로 심한 신기능의 장애를 보인 환자는 18예(69%)였다. 신조직 검사상 사구체의 80% 이상에서 반월상을 형성한 경우가 14예(54%)였고 대부분이 세포성 반월상이었다. 치료로는 스테로이드 단독치료가 15예(그 중 12예가 스테로이드 충격요법), 스테로이드와 면역억제제 병합요법 5예였고 그 중 2예에서 혈장교환을 병행하였다. 평균 31개월의 추적기간중 18예(69%)에서 말기신부전으로 진행하였다. 3예(12%)에서 정상 신기능으로 회복되었으며, 신부전이 지속된 경우가 2예(8%)였다. 경과중 사망한 경우는 3예(12%)였으며, 그 중 2예는 Wegener씨 육아종증 환자에서 심한 폐출혈로 인한 급성호흡부전으로, 한 예는 면역억제요법중 기회감염에 의한 폐렴으로 사망하였다. 진단시 고혈압, 높은 혈청 creatinine치, 반월상의 형성이 85% 이상인 경우와 사구체경화가 심한 경우 예후가 불량하였다. 이상에서 RPGN의 관해를 유도하기 위해서는 조기진단과 적극적인 치료가 무엇보다 중요할 것으로 생각된다.

서 론

급속진행성 사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)은 전체 사구체신염의 약 2-10%를 차지하는 비교적 드문 신질환으로 병리조직학적으로 사구체의 50% 이상에서 광범위한 반월상(crescent)을 형성하며 임상적으로 수주 혹은 수개월내에 말기신부전으로 진행하는 것을 특징으로 하는 임상병리학적 증후군이다. RPGN은 여러가지 다양한 신질환에 의해 발생되는데 면역학적 병인이 서로 다른 항사구체기저막항체질환, 면역복합체질환, 무면역

책임저자 : 김현철 대구 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 053)250-7435, Fax : 053)254-8168

침착질환의 3가지 유형으로 대별된다. 대부분의 경우 늦게 진단되면 치료에 반응이 없으므로 조기진단과 적절한 치료는 예후에 결정적인 영향을 미친다.

아직 국내에는 산발적인 RPGN의 증례보고들은 있어왔지만[1-3] 원인질환의 분류나 경과에 대한 종합적인 보고는 없는 상태이다. 이에 저자들은 1983년 1월부터 1997년 2월까지 계명의대 동산병원 내과에 입원하여 RPGN으로 진단된 26예를 대상으로 그 원인질환, 임상경과, 치료 및 예후 등을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1983년 1월부터 1997년 2월까지 계명의대 동산병원 내과에 입원하여 경피적 신생검을 시행하여 RPGN으로 확진된 26예를 대상으로 하였다.

RPGN의 진단은 소변검사상 기형의 적혈구나 신염성 침사(nephritic sediment)가 있고 6주이내에 혈청 creatinine치가 50% 이상 증가하고, 병리학적으로 사구체의 50% 이상에서 광범위한 반월상을 형성하는 경우로 하였다. 특발성 반월상 사구체신염은 항호중구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)가 없고 면역복합체의 침착이 없으면서 다른 전신성 질환이나 항사구체기저막항체질환, 혹은 명확한 원발성 사구체신염의 소견이 없는 경우로 정의하였다. 신장기능에 대한 평가는 혈청 creatinine이 1.7 mg/dL 이하를 신기능의 안정상태, 1.8-5.0mg/dL를 신부전상태, 5.0mg/dL 이상이거나 혈액투석치료를 요하는 경우를 말기신부전으로 각각 정의하였다.

신생검은 변형된 Vim-Silverman needle을 사용하여 방사선 투시 또는 초음파 유도하에서 경피적으로 시행하였다. 신생검 조직은 hematoxylin-eosin, PAS, periodic acid silver methenamine 및 Masson's trichrome으로 염색하였다. 면역형광현미경검사를 위해서 IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q 및 fibrinogen을 항면역글로불린으로 이용하였다. 전자현미경검사는 초박절후 uranyl-acetate와 lead-citrate에 이중 전자염색하였다.

치료방법으로는 원인질환에 따라 스테로이드 경구 및 충격요법, cyclophosphamide 충격요법, 혈장교환법을 시행하였다.

그룹간의 평균치의 비교는 student-t 및 chi-square 분석을 하였고, 신생존률 및 환자생존률은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다. $P<0.05$시 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1983년 1월부터 1997년 2월까지 계명의대 동산병원에서 병리조직학적으로 진단된 사구체신염환자 1270예 가운데 RPGN은 26예로 2.1%를 차지하였다. 이들 26예의 성별 및 연령별 분포는 Table 1과 같다. 성별분포는 남자가 11예, 여자가 15예로 남녀 성별비는 1:1.4로 여자가 약간 많았다. 환자의 연령은 평균 30세였으며 최소 6세, 최고 75세였다. 연령별분포는 11-20세 사이가 전체 환자의 35%로 가장 많았고, 30세 이하가 전체의 62%를 차지하였다. 초기 증상발현부터 신생검까지의 기간은 평균 61일이었고 추적기간은 평균 31개월로 이기간동안의 여러 임상 및 병리학적 소견들을 후향적으로 조사하였다.

RPGN으로 진단될 당시 원인적 분류는 Table 2와

Table 1. Age & Sex Distribution

Age(Yr)	Male	Female	Total(%)
≤10	0	1	1(3.8)
11-20	5	4	9(34.6)
21-30	0	6	6(23.1)
31-40	1	0	1(3.8)
41-50	2	2	4(15.4)
51-60	1	1	2(7.7)
>61	2	1	3(11.6)
Total	11	15	26(100.0)

Table 2. Classification of RPGN

	No. of patient(%)
Anti-GBM disease	0
Immune complex disease	14(54)
SLE	6
PSGN	3
Henoch-Schönlein purpura	3
IgA nephropathy	2
Pauci-immune disease	12(46)
Wegener's granulomatosis	3
Necrotizing crescentic GN	1
Idiopathic(?)	8
Total	26(100)

같다. 제 1형의 항사구체기저막항체질환은 한 예도 관찰되지 않았으며 제 2형의 면역복합체질환이 14예(54%)를 차지하였고 제 3형의 면역침착이 없는 질환(pauci-immune disease)이 12예(46%)였다. 면역복합체질환 14예 중에는 전신성 홍반성 낭창이 6예로 약 절반을 차지하였고, 연쇄구균감염후 사구체신염과 Henoch-Schǫnlein 자반증이 각각 3예, IgA 신증이 2예에서 관찰되었다. 면역침착이 없는 무면역침착질환 12예 가운데 Wegener씨 육아종증이 3예였고, 괴사성 반월상 사구체신염이 1예, 특발성이 8예를 차지하였다. ANCA 검사를 시행한 10예 중 Wegener씨 육아종증 환자 3예 모두 C-ANCA 양성이었으며, 이 중 2예는 IgM 항사구체기저막항체가 동시에 양성이었다. P-ANCA 양성인 환자는 3예로 연쇄구균감염후 신염이 1예, 괴사성 반월상 사구체신염이 1예, 원인적 분류를 할 수 없었던 특발성이 1예였다. 그리고 나머지 4예는 ANCA 음성이었다.

Table 3. Clinical & Laboratory Findings

No. of patient	26
Age(range) Years	30(6-75)
Sex(male/female)	11/15
URI symptoms(%)	48
Edema(%)	80
Oligoanuria(%)	68
Gross hematuria(%)	36
Hypertension(%)	72
Hemoglobin(g/dL)	8.7±2.3
Proteinuria(g/24hr)	6.6±5.2
S-creatinine(mg/dL) at entry(maximal)	5.6±4.4(10.5±5.1)
Interval(mo) to ESRD after initial symptoms	3.1

Table 4. Pathologic Findings(Ⅰ)

No. of glomerulus(range)	23(7-59)
Crescent(%)	80.4
Glomerular sclerosis(%)	43.5
Mesangial cell proliferation(%)	48.0
Interstitial infiltration(%)	100.0
Interstitial fibrosis(%)	88.0
Tubular atrophy(%)	56.0

내원당시의 중요 임상증상과 검사실 소견은 Table 3과 같다. 부종이 80%로 가장 많았으며 고혈압 72%, 핍뇨 68%, 선행된 상기도감염 48%, 육안적 혈뇨 36% 순이었다. 진단당시 평균혈색소치는 8.7±2.3g/dL, 24시간 뇨단백량은 평균 6.6±5.2gm이었다. 혈청 creatinine 치는 평균 5.6±4.4mg/dL였으며 5mg/dL 이상이 9예(35%)였고, 입원기간중 최고치는 평균 10.5±5.1mg/dL였다. 투석치료를 요할 정도로 심한 신기능의 장애를 보인 환자는 18예(69%)였다.

병리조직학적 소견들을 요약하면 Table 4와 같다. 전체 사구체수는 평균 23개였고 반월상의 비율은 평균 80.4%였다. 신조직 검사상 사구체의 80% 이상에

Table 5. Pathologic Findings(Ⅱ) - Immune Complex Disease -

Patients	N. Glom	Crescent (%)	Glom sclerosis(%)	Mesang-cell proliferation	Interstitial infiltration	Interstitial fibrosis	Tubular atrophy	Immuno-fluorescence
1	17	83	82	+	+	++	+	G, A, M, C3
2	21	52	52	+	+	+++	+	A, C3, C1q
3	34	56	47	+	+	+	+	C3, F
4	21	76	5	−	+	+	−	C3, C1q
5	20	70	0	−	+	−	−	G, C3, C1q
6	9	100	100	−	+	+++	+	G, λ
7	24	63	21	+	+	+	−	G, C3, λ
8	9	100	100	−	+	+	−	ND
9	7	100	100	+	+	+	−	ND
10	24	71	21	+	+	++	+	G, C3, C1q
11	23	78	22	+	+	+	+	G, A, M, C3, C1q, κ, λ
12	59	51	34	+	+	+	−	A, F
13	22	77	0	+	+	−	−	A
14	16	56	38	−	+	+	+	A, C3, λ

F : Fibrinogen

Table 6. Pathologic Findings(Ⅲ) - Pauci-immune Disease -

Patients	N. Glom	Crescent (%)	Glom sclerosis(%)	Mesang-cell proliferation	Interstitial infiltration	Interstitial fibrosis	Tubular atrophy	Immuno-fluorescence
15	25	80	12	+	+	+	−	−
16	16	88	88	−	+	+	+	−
17	23	78	0	−	+	++	−	−
18	51	94	88	−	+	+++	+	−
19	19	90	84	−	+	++	+	−
20	16	100	13	+	+	−	−	−
21	11	82	18	+	+	+	+	−
22	47	94	94	−	+	++	+	−
23	10	50	40	−	+	+	−	−
24	11	91	36	−	+	+	+	−
25	38	100	3	−	+	+	+	−
26	26	85	0	+	+	+	+	−

서 반월상을 형성한 경우가 14예(54%)였고 대부분이 세포성 반월상이었다. 간질의 염증세포 침윤은 100%에서 관찰되었고, 간질의 섬유화가 88%, 세뇨관위축 56%, 메산지움세포의 증식이 48%, 사구체경화가 43%에서 관찰되었다. 개개 환자들의 병리조직학적 소견은 Table 5, 6과 같다. 면역복합체질환 14예(Table 5)의 환자에서 반월상의 비율은 전체 사구체의 평균 73.8%였고 사구체경화는 평균 44.4%로 이 중 3명은 100%에서 사구체경화의 소견이 관찰되었다. 신간질의 염증세포침윤은 모든 환자에서 관찰되었고 9명(64%)에서 메산지움세포의 증식이 있었다. 신간질의 섬유화는 12명(86%)에서 관찰되었다. 면역복합체질환 14예 중 2예에서는 면역형광현미경검사가 시행되지 않았고 12예에서는 각종 면역복합체의 침착이 다양하게 관찰되었다. 무면역침착질환 12예(Table 6)의 환자 모두에서 사구체내에 면역글로불린과 보체의 침착이 경미하거나 관찰할 수 없었다. 반월상의 비율은 전체 사구체의 평균 85.9%였고 사구체의 경화는 평균 39.6%였다. 메산지움 세포의 증식은 4명(33%)에서 관찰되었고 신간질의 염증세포 침윤은 모든 환자에서 관찰되었다.

환자들에 대한 치료는 Table 7과 같으며 치료는 26예중 20예에서 시행되었고 이중 12예에서는 스테로이드 충격요법만이 시행되었고, 5예에서 스테로이드 및 cyclophosphamide 충격요법이 병합되었고 그 중 2예는 혈장교환법을 병행하였다. 스테로이드 경구요법은 3예에서 시행되었다. 임상경과의 추적관찰 결과는 Table 8과 같다. 평균 31개월간의 추적기간중 전체 26예 가운데 3예(12%)에서는 정상 신기능으로 회복

Table 7. Modality of Therapy

	No. of patient(%)
Steroid PO only	3(11.5)
Steroid pulse(SP) IV	12(46.2)
SP IV+Cyclophosphamide pulse(CP) IV	3(11.5)
SP+CP+plasma exchange	2(7.7)
No treatment	6(23.1)
Total	26(100.0)

Table 8. Outcome of Renal Function

Outcome	No. of patient(%)
Recovery	3(11.5)
Renal insufficiency	2(7.7)
ESRD	18(69.3)
Expired*	3(11.5)
Total	26(100.0)

*ESRD : end stage renal disease, *two from respiratory failure with severe pulmonary hemorrhage and one from opportunistic pulmonary infection during immunosuppressive therapy*

되었으며, 신부전이 지속된 경우는 2예(8%), 18예(69%)에서는 발병후 평균 3.1개월후 말기신부전으로 진행하여 투석요법과 신이식을 시행하였다. 3예에서 입원후 2개월 이내에 사망을 하였는데 그 중 2예는 Wegener씨 육아종증 환자에서 심한 폐출혈에 의한 급성호흡부전으로, 한 예는 스테로이드 및 cyclophosphamide 면역억제치료중 기회감염에 의한 폐렴으로 사망하였다.

Table 9. Difference of Clinical & Laboratory Features with the Outcome

	Remission (n=5)	No remission (n=21)	*P* value
Age(Years)	35±17	29±20	NS
Diastolic BP(mmHg)	80±8.8	96±13	0.017
S-creatinine(mg/dL) at entry	1.9±0.7	6.3±4.5	0.000
Proteinuria(g/24hr)	7.6±6.9	6.4±5.0	NS
S-albumin(g/dL)	2.8±0.4	2.7±0.2	NS
Crescent(>85%)	0	47.6	0.000
Glomerular sclerosis(%)	21.4	53.6	0.025
Tubular atrophy(%)	25.0	61.9	NS
Steroid pulse Tx(%)	50.0	66.7	NS

Duration of follow-up : 31±37(1-121) months

신기능의 결과에 미치는 예후인자들을 분석한 결과는 Table 9와 같다. 불량한 예후인자로는 진단시 높은 이완기 혈압과 혈청 creatinine치, 신생검상 반월상의 비율이 85% 이상인 경우, 사구체경화가 심한 경우로 나타났다. 그러나 연령, 뇨단백량, 혈청 알부민치, 세뇨관위축 및 치료유무는 말기신부전으로의 진행과는 유의한 차이가 없었다. 전체 환자 26예의 3개월 신생존률은 28%로 초기 증상발현으로부터 3개월후에 대부분 말기신부전으로 진행하였고 5년 환자생존률은 62%, 10년 환자생존률은 46%였다.

고 찰

1942년 Ellis[4]에 의해 처음으로 기술된 급속진행성 사구체신염은 대개 30-40대의 성인에서 호발하고 소아에서는 매우 드물다[5]. 병리조직학적으로 50% 이상의 사구체에서 광범위한 반월상(crescent)을 형성하고, 임상적으로 신기능이 급속히 저하되어 치료하지 않을 경우 대부분 수주 혹은 수개월내에 말기신부전으로 진행하는 중독한 신질환으로 구미에서는 성인 신조직검사의 2-10% 정도를 차지하는 흔치 않은 질환이다[6-8]. 이 질환에 관한 아시아에서의 보고는 매우 드문데, Tang 등[9]에 의하면 중국인 5244예의 신생검 중 반월상 사구체신염이 1.37%로 비교적 낮게 보고하고 있다. 저자들의 경우 급속진행성 사구체신염은 원발성 사구체신염의 2.1%를 차지하여 구미의 보고자들보다 약간 빈도가 낮았다. 본 질환은 남녀 모든 연령에서 발생하나 항사구체기저막항체질환과 무면역침착질환은 남녀비가 1.3:1로 남자에서 약간 많고 면역복합체질환은 남녀비의 차이가 별로 없으며 호발연령은 중년 및 노년층이다. ANCA와 관련이 있는 사구체신염은 호발연령이 50대이며 C-ANCA는 남자에서 P-ANCA는 여자에서 보다 더 흔히 관찰되는 것으로 보고되어 있다[10].

RPGN은 여러가지 다양한 신질환에 의해 발생되며 면역학적 병인에 따라 항사구체기저막항체질환, 면역복합체질환, 무면역침착질환의 3가지 유형으로 대별된다. 무면역침착질환은 과거 광학현미경 검사상 사구체의 염증과 괴사가 있으나 사구체내 아무런 면역침착이 없고 혈청내에 면역복합체나 항사구체기저막항체가 없다고 하여 '특발성'으로 분류되었다. 그러나 최근 치료받지 않은 무면역침착 RPGN 환자의 75-90%에서 ANCA가 양성으로 나타나며, 많은 경우 전신성 혈관염의 임상증상을 나타낸다. 따라서 이 유형은 현재 괴사성 혈관염의 신장국한 유형으로 간주되고 있다. Ferrario 등[11]은 특발성 RPGN 41예의 신생검소견을 후향적으로 조사하였던 바 사구체내괴사가 있었던 25예에서는 그 후 92%에서 ANCA 양성이 나온 반면, 사구체내괴사가 없었던 16명 가운데 ANCA 검사를 시행한 8명 모두 음성이었음을 관찰하고 특발성 RPGN은 병인이 서로 다른 전신성 혈관염의 신장 국한 유형과 만성 신염으로 대별할 수 있다고 하였다. 진정한 의미의 '특발성'은 이제 매우 드물게 되었다. Serra 등[12]은 신혈관염과 특발성 RPGN으로 진단된 69명의 환자를 서로 비교하였던 바 임상상, 검사실 및 조직학적 소견들이 유사한 결과를 나타냄으로써 두 질환의 유사성을 제시하였다. 보고자마다 그 빈도에 차이가 있으나 RPGN 82명의 유형을 분석한 Angangco 등[13]은 항사구체기저막항체질환 12%, 면역복합체질환 44%, 무면역침착질환 44%로 보고하고 있다. 남아프리카의 Zent 등[8]은 73예의 반월상 사구체신염가운데 감염후 사구체신염이 21예, 루푸스 신염이 15예로 가장 흔한 원인질환이었다고 하였다. 최근 중국의 Tang 등[9]은 반월상신염 72예가운데 항기저막항체질환이 12.5%, 면역복합체질환이 66.7%, 무면역침착이 20.8%로 보고하였다. 저자들의 경우 항기저막항체질환은 한 예도 없었고, 면역복합체 질환이 54%, 무면역침착질환이 46%를 차지하였다. 저자들은 전신성 홍반성 낭창이 면역복합체질환의 43%로 가장 많

은 빈도를 차지하였으며 이것은 아마도 이 질환의 유병율 자체가 높기 때문으로 생각된다.

저자들은 원인질환을 밝히려고 노력했으나 특발성이 무면역침착질환의 67%를 차지하여 북미나 유럽의 보고보다 훨씬 높은 빈도를 차지하였는데 이것은 무면역침착질환의 진단에 필수적인 ANCA가 도입되기 이전의 환자가 포함되어 있었기 때문으로 생각된다. 그러나 진정한 유병율을 알기위해서는 앞으로 더 많은 임상경험의 축적과 철저한 검사가 있어야 될 것으로 생각된다.

ANCA와 관련이 있는 사구체신염은 염증소견을 보이는 사구체내에 면역글로불린의 침착이 미미하거나 없는 것이 특징이다. Jennette 등[14]은 50% 이상의 사구체에서 광범위한 반월상을 형성한 총 195명의 환자가운데 무면역침착질환이 61%로 가장 많았고, 면역복합체질환이 29%, 항사구체기저막항체질환이 11%로 보고하였다. 무면역침착질환에서 ANCA의 병인적 역할에 대해서는 아직 규명되어있지 않으나 실험관내에서는 ANCA가 순환하는 호중구와 단핵구를 활성화시키고 이들이 혈관을 공격하여 혈관염을 일으키는 것으로 알려져있다[15]. ANCA와 관련된 사구체신염으로는 Wegener씨 육아종증(WG), 미세현미경적 다혈관염(MP), Churg-Strauss 증후군(CSS)이 대표적으로[16,17] 구미에서는 ANCA와 관련된 사구체신염중 WG가 32-38%, MP가 43-55%로 MP의 빈도가 다소 높게 보고되고 있으나[10,18], 저자들의 경우 MP는 한 예도 없었는데 과연 이 질환이 동양권에서 드문 것인지 불충분한 검사로 인한 것인지는 앞으로 추시해야 될 것 같다. 최근 항사구체기저막항체질환의 약 20-30%에서 ANCA가 동시에 양성인 전신성 혈관염이 보고되고 있는데 이때는 항사구체기저막항체만 단독으로 나타나는 경우보다 환자가 고령이거나 항사구체기저막항체의 역가가 낮고, 임상적으로 전신성 혈관염의 양상을 나타내며 예후가 보다 양호한 것으로 알려져 있다[19]. 저자들도 C-ANCA 양성인 WG 환자 3예중 2예에서 IgM 항사구체기저막항체가 동시에 양성이었다. 본 연구에서는 항사구체기저막항체질환이 한 예도 없었으며 무면역침착질환의 빈도가 전체의 48%로 다소 많았던 것 같다.

RPGN의 임상증상은 원인 신질환을 감별하기에는 비전형적이지만, 대부분 선행하는 상기도감염이 약 반수에서 나타나고, 급작스러운 핍뇨와 부종, 호흡곤란을 보인다[20]. 또한 육안적 혈뇨와 뇨침사상 전형적인 이형의 적혈구 및 적혈구원주 혹은 여러가지 다양한 원주들이 나타난다. 본 연구에서도 내원당시 환자의 68%에서 핍뇨가 있었고 35%에서 혈청 creatinine이 5mg/dL 이상이었으며 입원후 투석치료를 요할만큼 심한 신부전이 69%였다. 그리고 육안적 혈뇨가 36%였고 대부분의 환자에서 적혈구원주 및 과립상의 원주가 관찰되었다. 단백뇨는 거의 항상 존재하지만 신증후군 범위의 단백뇨나 염분과 수분의 저류에 의한 고혈압과 부종은 흔치 않은 것으로 보고되고 있다[7,8]. 본 연구에서는 부종이 80%, 고혈압이 72%, 신증후군 범위의 단백뇨가 65%로 타보고들보다 빈도가 높은데 이는 대부분의 환자들이 신부전 및 심한 부종 등 중증상태에서 병원을 찾았기 때문으로 생각된다. 본 연구에서 ANCA 관련 혈관염의 임상양상을 보인 환자는 4예로 WG 환자 3예에서 상기증상의 대부분을 관찰할 수 있었고, 괴사성 반월상 사구체신염 환자 1예에서는 주로 신부전과 활동성의 신염의 소견만을 관찰할 수 있었다.

병리조직학적으로 중요소견은 반월상 형성인데 관찰된 사구체중 반월상이 차지하는 비율은 진단과 예후에 있어 중요하다. 반월상은 25-80%까지 다양하나 대부분의 병리학자들은 반월상의 비율이 50% 이상일 때 반월상 사구체신염의 진단을 내린다. 본 연구에서 RPGN의 진단은 반월상의 비율이 50% 이상일 때로 하였고, 반월상의 비율이 80% 이상인 경우가 54%로 대부분 말기신부전으로 진행되어 반월상의 정도가 심할수록 불량한 임상경과를 보였다. 또한 신간질내에도 염증세포의 침윤과 함께 병의 정도가 심할수록 미만성의 신세뇨관위축, 간질섬유화 및 신사구체경화가 흔히 나타나는 것으로 보고되고 있다[7]. 본 연구에서 면역복합체질환과 무면역침착질환의 병리조직학적 소견들을 비교해보면 반월상의 비율은 74%, 86%, 신간질의 섬유화는 86%, 92%, 세뇨관의 위축은 50%, 67%로 무면역침착질환에서 다소 높은 비율을 나타내고있어 사구체의 반월상의 정도가 심할수록 신간질의 손상이 보다 심한 것으로 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 사구체의 경화는 44%, 40%로 면역복합체질환에서 높게 나타났다. 저자들의 경우 무면역침착질 환으로 분류된 12예 중 특발성이 8예나 포함되어 있어 불량한 병리조직학적 소견을 나타낸 것으로 생각되었다.

치료에 있어서 중요한 점은 사구체 병변이 심한 경화로 진행되기 전에 조기 치료를 시작하는 것이다. 이를 위해서는 상세한 병력청취는 물론 항기저막항체, ANCA, 혈중 순환면역복합체의 측정을 통해 우선 3가지 유형가운데 어느 분류에 속하는 지를 조기에 결정하고, 신생검에 의한 질환의 성격, 신손상의 정도, 회복가능성 등에 대한 평가가 무엇보다 중요하다. 항사구체기저막항체질환의 치료로는 고용량 스테로이드 충격요법, 혈장교환법, 면역억제요법의 병행이 권장되고 있다[21]. 면역억제치료는 치료후 재발의 방지를 위해 cyclophosphamide를 적어도 8주 이상 유지치료해야되며 보통 6-12개월 계속하는 것이 좋다. 혈장교환법의 병행은 중증의 신부전이나 폐출혈이 동반된 경우에 고려하며 치료에 대한 반응은 50-60%로 보고되고 있다[22]. 면역복합체질환은 원인 신질환에 따라 다르나 스테로이드 충격요법후 스테로이드 경구복용이 일반적인 치료이며 매월 cyclophosphamide 정주요법의 병용이 효과적이라는 보고가 있다[21]. ANCA 관련 사구체신염은 스테로이드 충격요법 혹은 면역억제치료와 혈장교환법의 병행으로 75%의 환자에서 치료에 대한 반응을 보인다. 그러나 치료하지 않을 경우 80% 이상에서 사망하거나 말기신부전으로 진행한다. 잦은 재발때문에 면역억제치료는 저용량으로 12-24개월 동안 지속한다.

Keller 등[23]은 46명의 RPGN 환자를 15년동안 추적관찰하여 면역억제치료를 시행한 36명의 환자중 19명(53%)에서 관해가 있었음을 보고하였고, Bruns 등[24]은 스테로이드 충격요법 혹은 혈장교환법의 병행으로 20명의 환자중 50%에서 2년 이상 안정된 신기능을 보고하였다. 한편 Yeung 등[25]은 환자의 반수에서, Zent 등[8]은 환자의 80%에서 말기신부전으로 진행하였음을 보고하기도 하였다. 그러나 본 연구에서는 진단후 강력한 면역억제치료와 투석치료에도 불구하고 31개월동안의 추적관찰기간동안 말기신부전으로의 진행이 69%로 많았다. 이것은 진단시 이미 신부전이 심한 상태에서 치료가 시작되었기 때문으로 생각된다. 본 연구에서는 5년 환자생존률이 62%로 Zent 등의 성적과 유사하였다.

이 질환의 예후는 매우 불량하여 치료하지 않을 경우 대다수 환자가 수주 혹은 수개월내에 말기신부전으로 진행 또는 사망하는 것으로 알려져 있다. 그러나 면역복합체질환가운데 원인질환이 감염에 의한 경우는 예후가 좋으며 Leonard 등[26]은 연쇄상구균 감염에 의한 경우 다른 질환에 의한 것보다 예후가 좋다고 하였다. 최근 항사구체기저막항체와 ANCA가 동반된 경우가 항사구체 기저막항체가 단독인 경우보다 예후가 양호한 것으로 보고되고 있다[19]. 그러나 일반적으로 예후는 신생검상 반월상의 형성정도에 달려있으며 반월상 형성이 80% 이상의 사구체에 있을 경우, 반월상이 사구체 전체를 둘러싸고 있을 경우, 신사구체경화, 신세뇨관괴사 및 간질의 섬유화가 심한 경우는 비가역적 손상을 의미한다[23]. 또한 면역형광현미경검사상 신사구체에 IgG가 선상으로 침착되거나, 항사구체기저막항체가 있는 경우, 발병시 핍뇨증상이 있거나 치료시 혈청 creatinine이 6mg/dL 이상인 경우, 질병이 오래 경과된 경우, 환자의 나이가 60세 이상인 경우에 예후가 불량한 것으로 알려져 있다[27]. 이 중 예후평가에 가장 중요한 것은 치료시작시 혈청 creatinine 수치이다[28]. 본 연구에서는 고혈압, 높은 혈청 creatinine치, 반월상의 형성이 85% 이상, 사구체경화가 심한 경우 예후가 불량한 인자로 나타났다. 사구체 전체가 반월상을 형성한 5예 모두 신기능이 회복되지 않았고, 80% 이상에서 반월상을 형성한 경우는 14예(54%)로 이 중 한 예에서만 신기능이 회복되었다.

= ***Abstract*** =

Rapidly Progressive Glomerulonephritis - A Review of 26 Cases -

Jin Kyung Kwon, M.D., Sang Su Lee, M.D.
Sang Hyuk Seo, M.D., Sung Bae Park, M.D.
Hyun Chul Kim, M.D. and Kwan Kyu Park, M.D.*

Department of Internal Medicine, and Pathology
Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

Objectives : Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is a clinico-pathologic entity characterized by extensive crescent formation(usually involving 50% or more of glomeruli) as the principal histologic finding and a rapid deterioration of kidney function, which can lead to end stage renal disease within a few weeks. The etiology and incidence of RPGN has been well defined in Europe and North America, however, there has been no report of a large series in Korea. The aim of the present study was to analyze the etiology and clinico-pathologic features of 26 patients with RPGN, seen during 1983-1997.

Methods : Twenty-six patients with RPGN(cres-

cents in >50% of glomeruli) were observed during a period of last 14 years. Male to female ratio was 1:1.4, and the mean age was 30(6-75) years. Mean time from the initial symptoms to the ESRD was 3.1 months.

Results : The incidence of RPGN in our series was 2.1% of primary glomerulonephritis. Immune-complex mediated disease was presented in 14 cases (54%), including 6 systemic lupus erythematosus, 3 post-streptococcal glomerulonephritis, 3 Henoch-Schǫnlein purpura, and 2 IgA nephropathy. Pauci-immune disease was presented in 12 cases(46%), including 3 Wegener's granulomatosis, one necrotizing crescentic glomerulonephritis, and 8 idiopathic crescentic glomerulonephritis. However, there was none of anti-GBM-mediated disease in our study. ANCA were found in 6 patients. All 3 patients with WG were C-ANCA positive, whereas one patient with PSGN, necrotizing crescentic GN, and idiopathic crescentic GN were P-ANCA positive, respectively. Initial clinical and laboratory features included edema(80%), hypertension(72%), oliguria(68%), a decreased renal function(serum creatinine >5mg/dL, 35%), and gross hematuria(36%). Renal biopsy showed large crescents more than 80% of the glomeruli in 14 cases(54%) which were predominantly fibrocellular. Fifteen patients(58%) were treated with prednisolone alone, and 12 of them received pulse doses of corticosteroids. Five patients were treated with prednisolone and cyclophosphamide IV pulse. Two cases received plasma exchange. During the mean follow-up of 31 ±37 months, 18 patients(69%) developed inexorable progression of renal failure, three(12%) showed recovery of renal function, and two(8%) showed partial improvement, which is followed by varying degrees of renal insufficiency. During follow-up, three patients died : two from respiratory failure with severe pulmonary hemorrhage and one from opportunistic pulmonary infection during immunosuppressive therapy. Poor prognosis is associated with hypertension, increased serum creatinine level at the time of diagnosis, large crescents more than 85% of glomeruli, and glomerular sclerosis.

Conclusion : We conclude that an earlier diagnosis including kidney biopsy and the more aggressive treatment are essential in the management of RPGN.

Key Words : Rapidly progressive glomerulonephritis(RPGN), Crescentic glomerulonephritis, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA), Systemic vasculitis

참 고 문 헌

1) **조대옥, 안재형, 박원도, 이태원, 임천규, 김명재, 양문호, 김신규** : Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Autoantibody(ANCA)**연관성 급속진행성 사구체신염에 관한 임상경험 2예.** ***대한내과학회*** **43:**555-562, 1992
2) **조성수, 박성배, 김현철, 박관규, 장은숙 : 급속진행성 사구체신염을 동반한** Crescentic IgA **신증 1예.** ***대한신장학회*** **12:**99-103, 1993
3) **김석영, 양철우, 안석주, 우제영, 최의진, 방병기, 서광선 : 연쇄상구균에 의한 급속진행성 사구체신염의 추적 신생검 소견 1예.** ***대한신장학회*** **12:**95-98, 1993
4) Ellis A : Natural history of Bright's disase. Clinical, histological and experimental observations. *Lancet* **1:**34-36, 1942
5) **김미경, 최현주, 이승주, 김옥경 : 특발성 반월상 사구체신염 1예.** ***대한소아과학회*** **32:**1435-1441, 1989
6) Couser WG : Rapidly progressive glomerulonephritis : classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* **11:**449-464, 1988
7) Andrassy K, Küster S, Waldherr R, Ritz E : Rapidly progressive glomerulonephritis : Analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* **59:** 206-212, 1991
8) Zent R, Zyl Smit R, Duffield M, Cassidy MJD : Crescentic nephritis at Groote Schuur Hospital, South Africa-not a benign disease. *Clin Nephrol* **42:**22-29, 1994
9) Tang Z, Cheng HP, Hu WX, Yao XD, Zeng CH, Li LS : Clinicopathological features of crescentic glomerulonephritis in Chinese patient. 33th Congress of EDTA(Abstr), 145p. 1996
10) Geffriaud-Ricouard C, Noël LH, Chauveau D, Houhou S, Grünfeld JP, Lesavre P : Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* **39:**125-136, 1993
11) Ferrario F, Tadros MT, Napodano P, Sinico RA, Fellin G, D'Amico G : Critical re-evaluation of 41 cases of "idiopathic" crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* **4:**1-9, 1994
12) Serra A, Cameron JS, Turner DR. et al : Vasculitis affecting the kidney : Presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med* **210:**181-207, 1984
13) Angangco R, Thiru S, Esnault VLM, Short AK, Lockwood CM, Oliveira DBG : Does truly "idiopathic" crescentic glomerulonephritis exist? *Nephrol Dial Transplant* **9:**630-636, 1994

14) Jennette JC, Falk RJ: The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* **24:**130-141, 1994
15) Griffith ME, Gaskin G, Pusey CD : Classification, pathogenesis, and treatment of systemic vasculitis. *Renal Failure* **18:**785-802, 1996
16) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Wolfgang L. et al : Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* **37:**187-192, 1994
17) Falk RJ, Jennette JC : ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 314-322, 1997
18) Cameron JS : Renal vasculitis : Microscopic polyarteritis and Wegener's granuloma. In Sessa A, Meroni M, Battini G(eds) : Renal involvement in systemic vasculitis. *Contrib Nephrol. Basel, Karger* **94:**p38-46, 1991
19) Short AK, Esnault VLM, Lockwood CM : Antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies : Two coexisting distinctive autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* **26:**439-445, 1995
20) Morrin PAF, Hinglais N, Nabarra B, Kreis H : Rapidly progressive glomerulonephritis, A clinical and pathologic study. *Am J Med* **65:**446-460, 1978
21) Rondeau E : Current treatment of crescentic glomerulonephritis. *J Nephrol* **6:**14-21, 1993
22) Madore F, Lazarus JM, Brady HR : Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* **7:**367-386, 1996
23) Keller F, Oehlenberg B, Kunzendorf U, Schwarz A, Offermann G : Long-term treatment and prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol* **31:**190-197, 1989
24) Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP : Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* **86:**400-406, 1989
25) Yeung CK, Wong KL, Wong WS, Ng MT, Chan KW, Ng WL : Crescentic lupus glomerulonephritis. *Clin Nephrol* **21:**251, 1984
26) Leonard CD, Nagle RB, Shiker GE, Cotler RE, Scribner BH : Acute glomerulonephritis with prolonged oliguria. *Ann Intern Med* **73:**703-711, 1970
27) Heilman RL, Offord KP, Holley KE, Velosa JA : Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* **9:**98-107, 1987
28) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ, and the Glomerular Disease Collaborative Network : Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **7:**23-32, 1996