

세균성 심내막염에 동반된 미만성 사구체 신염

계명대학교 의과대학 내과학교실

이강욱 · 정태훈 · 박성배 · 김현철

병리학교실

박 관 규 · 이 상 숙

서 론

1910년 Lohlein에 의해¹⁾ 아급성 심내막염환자에서 연쇄상구균에 의한 색전에 의해 신장의 국소적 병변이 합병됨이 처음으로 기술된 바 있고 1962년 Williams 및 Kunkel등에²⁾ 의해 이질환이 면역기전에 의해 발생됨이 밝혀지면서 임상의의 관심을 끌게되었다. 세균성 심내막염에서 신장이 침범될 경우 초점성 사구체신염이 많다는 처음보고와는 달리 병리조직학적으로는 연쇄상구균 감염후 사구체신염(Poststreptococcal Glomerulonephritis)과 구별이 어려운 미만성 사구체신염이 더욱 흔한 유형임이 알려지고 있다^{3~5)}. 심내막염에 동반되는 사구체신염은 임상적으로 저보체혈증, 혈액내 순환면역복합체의 존재, 류마토이드 인자 양성, 혼합 한랭글로불린 양성등의 특징적소견이 있으며^{6~8)} 특히 저보체혈증이 지속되거나 신부전이 합병될 경우 예후는 매우 불량한 것으로 알려지고 있다⁶⁾.

저자들은 최근 계명의대 동산병원내과에 원인미상의 급성신부전증으로 입원한 환자에서 심한 저보체혈증, 류마토이드 인자 양성, 한랭글로불린 양성을 나타낸 세균성 심내막염에 의한 미만성 사구체신염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자 : 이○봉, 남자 53세.

주소 : 호흡곤란, 전신쇄약감.

현병력 : 입원 1년전부터 간헐적인 고열, 오한, 전신동통이 여러차례 있었고 이로인해 병원에 입원한 적도

있었으며 1달전 기침, 화농성의 객담, 호흡곤란, 우측흉통, 전신쇄약감, 고열, 오한등이 심해져 시내모대학병원에 입원하였다. 입원후에도 고열 및 오한은 지속되었고 경과중 전신에 점상 출혈반점과 우측늑막에 혈성삼출액이 발생되었고 몇일 후 객혈이 발생되었다. 고열이 있어 여러차례 혈액배양검사를 시행하였으나 균은 자라지 않았으며 환자의 임상경과의 호전이 없자 본원으로 이송되어 왔음.

과거력 및 가족력 : 신장질환의 기왕력이 없었음.

이학적 소견 : 혈압 140/80 mmHg, 맥박수 분당 90회, 호흡수 분당 22회, 체온 36.2°C였다. 의식은 명료하였고 안면부종은 없었으며 우측 폐하부에서 호흡음이 감소되어 있었고 타진상 둔탁음이 들렸다. 복부촉진상 간 및 비장은 촉지되지 않았으며 하지에는 경한 부종이 있었고 피부에 반흔이나 출혈반점등은 보이지 않았다.

검사실 소견 : 입원당시 시행한 말초혈액검사상 혈색소 9.2 gm%, hematocrit 27.7%, 백혈구수 6,400/mm³, 혈소판수 84,000/mm³이었고 말초혈액 도말검사상 독성과립과 rouleau 형성이 관찰되었다. 뇨검사상 비중이 1.008 뇨당(-) 뇨단백(+)였고 강화대시야에서 적혈구 다수, 백혈구 3개, 뇨침사 검사상 적혈구 원주 2개가 관찰되었다. 혈청전해질은 Ca 8.2 mg/dl, PO₄ 5.8 mg/dl, Na 139 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 102 mEq/L, CO₂ 16.6 mEq/L, BUN 65 mg/dl, 혈청 creatinine 7.0 mg/dl, glucose 84 mg/dl, cholesterol 95 mg/dl, 혈청 총단백질 7.3 g(albumin 2.4 g), total bilirubin 0.4 mg/dl, alkaline phosphatase 160 U/L, GOT 24 U/L, GPT 10 U/L였다. 동맥혈가스검사상 pH 7.431, pCO₂ 23.5 mmHg, pO₂ 91.2 mmHg, HCO₃⁻ 12.7 mEq/L, C3 16 mg/dl, C4 9.5 mg/dl로

혈청보체의 심한 감소가 있었고 24시간 뇌총단백배설량은 2.0 gm, creatinine 청정율은 분당 9 ml였다. 혈청학적 검사에서는 ASLO titer 50unit, CRP 9.9 mg/dl, rheumatoid factor (+), VDRL (-), ANA (-), HBs Ag (+), cryoglobulin (+). 여러번 반복한 혈액배양 검사 모두에서 균은 자라지 않았다. 객담배양검사에서 *Staphylococcus epidermidis*가 다수 배양되었다.

심초음파 : 우심방 및 우심실이 모두 확장되어 있었고 삼천판막에 심한 세균성 종식물이 관찰되었다(Fig. 1).

신초음파 : 양측 신장은 약간 커져있었으며(우신 12.8

cm, 좌신 13.8 cm) 뇌로페색이나 수신증의 소견은 없었다.

신생검 소견 : 광학현미경 검사에서 총 51개 사구체 가운데 15개(29%)에서 다양한 정도의 분절성 crescents 가 관찰되었고 그외 4개의 사구체는 전엽성경화증이 있었으며 나머지 대부분 사구체에서는 메산지움의 기질 및 세포의 증식이 현저하였다(Fig. 2, Fig. 3). 간혹 모세혈관내에 호중성구가 관찰되었다. 신간질은 국소적인 뇌세관위축과 함께 간질은 임파구 및 형질세포의 반점성 침윤이 있었으나 신혈관에는 아무런 이상소견이 없었다.

면역형 광현미경 검사에서 IgM, C3, Clq등이 메산지움 및 사구체 모세 혈관벽을 따라 과립상으로 침착되어 있었다(Fig. 4).

경과 및 치료 : 입원 5일째 청진상 심장에서 수축기 잡음이 새로이 들렸으며 양측하폐야에서 수포성음이 들렸다. 이때 실시한 심초음파 검사에서 우심방 및 우심실이 확장되어 있었고 삼천판에서 세균성 종식물이 발견됨으로써 아급성 세균성 심내막염으로 진단되었으며 이때부터 cefazolin 2 g을 투여하기 시작하였다. 입원 9일째 객혈이 생겼고 혈소판수는 $77,000/\text{mm}^3$ 에서 $42,000/\text{mm}^3$ 으로 감소하였으며 혈청보체 C3는 8.6 mg/dl 으로 더욱 감소되었고 호흡곤란증은 호전되지 않았다. 항생제는 이때부터 vancomycin으로 교체하였다. 계속되는 혈소

Fig. 1. Short-axis of 2-dimensional echocardiogram demonstrating a massive vegetation ($2.4 \times 1.5 \text{ cm}$) on the tricuspid valve.

Fig. 2. Light microscopy: The glomerulus shows proliferation of the mesangial matrix and cells with obliterated capillary lumens (*H & E, $\times 200$*).

Fig. 3. Light microscopy showing a single glomerulus with epithelial crescent (dark arrows), mesangial cell and matrix proliferation.

Fig. 4. Immunofluorescence microscopy: Granular deposits of IgM (a) and C3(b) in mesangial areas.

판 감소증, prothrombin time의 연장으로 인해 삼천판 치환 수술이 지연되었으며 입원 1달째 흉부외과로 전원 하여 삼천판 치환술을 실시하였다. 수술후 추적 심초음파 검사상 치환된 판막의 기능은 비교적 양호하였으나 수술후 10일부터 발생한 대사성 산혈증과 지속되는 신부 전 등으로 인해 2번의 혈액투석 치료를 실시했다. 투석 치료후 대사성 산혈증은 호전되었으나 혈청 보체는 C3 8 mg/dl, C4 14 mg/dl로 지속적으로 감소되어 있었고, 반복되는 객혈과 흉부X선 검사상 우상엽에 균질성 음영

이 있어 기관지경검사를 시행하려 했으나 환자의 거부로 실시치 못하였다. 환자는 입원 74일째 갑자기 우측 편마비와 의식장애를 나타냈으며 24시간후 사지마비와 반흔 수 상태로 자퇴한 후 얼마후 집에서 사망하였다.

고 찰

1910년 Lohlein에 의해¹¹ 아급성 심내막염 환자에서 신장의 국소적 병변이 합병됨이 처음으로 기술된 바 있으며

이와같은 국소적 신병변은 판막의 vegetation(세균성 증식물)에서 유래하는 현미경적 색전에 의해 발생되는 것으로 생각되어왔다. 그러나 우측 심장에서 유래하는 세균성 심내막염환자에서도 초점성 및 미만성 사구체신염이 발생됨이 보고됨에 따라^{9~11)} 그 기전에 많은 의문이 야기 되었으며 1962년 Williams와 Kunkel등²⁾에 의해 이 질환이 면역학적 기전에 의해 발생됨이 처음 제시된 후 지금은 세균성 심내막염에서 사구체신염의 발생기전은 순환면역복합체가 (Circulating Immune Complex, CIC) 사구체에 침착되고 조직에 침착된 면역복합체는 보체를 활성화 시켜 신장에 염증반응을 일으키는 것으로 알려져 있다^{7,12)}.

세균성 심내막염에서 사구체신염의 발생에 관해서는 보고된 시기 및 보고자에 따라 크게 다른데 항생제가 임상에서 사용되기 전, 아급성 심내막염환자의 많게는 75%에서 사구체신염이 동반됨이 보고되기도 했으나¹³⁾ 1932년 Bell은¹⁴⁾ 치명적인 급성 심내막염환자 56예의 7%에서 초점성 사구체신염이 29%에서 미만성 사구체신염이 그리고 치명적인 아급성 심내막염환자 108예에서 초점성병변은 17%에서 발생함에 비해 미만성병변은 65%의 높은 빈도로 발생됨을 보고하였다. 항생제가 임상에 도입되면서 세균성 심내막염에서 사구체신염의 발생빈도는 보고자에 따라 그 성격에 큰차이가 있다. 즉 항생제 사용 초기 1952년 Spain등¹⁵⁾에 의하면 폐니실린으로 치료한 25예의 아급성 심내막염환자에서 미만성신염은 한예도 발생치 않았으나 24%에서 초점성 사구체신염이 있었으며 항생제 치료를 받지 않았던 52예 가운데 33%에서 미만성신염, 48%에서 초점성 신염이 발생되었으며 이들 대부분이 *streptococcus viridans*에 의한 것이었다고 보고하였다. 최근 보고에서는 세균성 심내막염환자의 2~60%에서 임상적 또는 병리조직학적으로 사구체신염이 발생됨이 보고되고 있다^{6,8,16,17)}. 한편 심내막염으로 사망한 환자의 부검에 의하면 8%에서 초점성신염이, 14%에서 미만성신염이 관찰됨이 보고되었다. 이와같이 보고자에 따라 발생빈도에 많은 차이가 있는 것은 최근 판막질환의 발생빈도가 과거에 비해 급격히 감소한데다 약물중독자에 의한 혈관주사의 증가로 세균성 심내막염의 원인균주가 과거 연쇄상구균에서 포도상구균으로 바뀌었기 때문으로 설명되고 있다. 최근 포도상구균이 주된 원인이 되는 비경구 약물중독자에서는 신장염의 발생빈도가 더 높은 것으로 보고되고 있는

데^{6~8)} O'Connor등¹⁶⁾은 포도상구균에 의한 세균성 심내막염은 비경구 약물중독자들이 대부분이었고 이들의 78%에서 임상적으로 사구체신염이 관찰되었음을 보고 하였으며 Levine등¹⁷⁾은 methicillin치료에 저항하는 포도상구균에 의한 심내막염을 가진 비경구 약물중독자의 40%에서 임상적으로 신염이 발생됨을 보고하였다.

세균성 심내막염환자의 높기는 90%에서 CIC가 발견되며 CIC치가 높은 경우는 병독력이 약한 균, 임상증상이 경하거나 우측 심장의 병변, 한랭글로불린, 저보체혈증이 동반된 경우들이며 성공적인 항생제 치료로 CIC치가 감소됨이 알려져 있다^{12,18)}. Kauffmann등⁷⁾은 세균성 심내막염시 합병되는 사구체신염에서는 CIC가 높게 관찰됨을 보고하였다. 류마토이드 인자는 세균성 심내막염환자의 혈청에서 10~70%가 양성으로 나타나며^{2,19~21)} 항생제 치료후 급속히 감소된다. 혼합한랭글로불린은 84~95%에서 발견되며^{8,22)} 김염치료후 그 수치가 떨어지며²²⁾ 저보체혈증 역시 사구체신염이 합병시 혼히 관찰되는 소견으로 혈청보체 C3의 감소는 미만성 사구체신염 환자의 약 90%에서, 초점성 사구체신염환자의 60%에서 관찰된다^{2,7,10,11)}.

혈청보체의 감소정도는 신기능손상의 정도와 상관이 있으며 항생제로 심내막염이 치유되면 신기능 회복과 함께 혈청보체치도 정상으로 회복되며 항생제 치료에도 불구하고 저보체혈증이 지속될 경우 이는 심내막염의 치료실패를 의미하여 이경우 신부전은 그대로 지속되는 것이 보통이다.

저자들의 경우는 CIC를 측정하지는 못하였지만 한랭글로불린과 류마토이드 인자 모두가 양성으로 나왔고 C3 16 mg/dl, C4 9.5 mg/dl로 심한 저보체혈증이 있어 이질환이 면역기전에 의한 것임을 강력히 시사해 주었다.

세균성 심내막염에 합병된 사구체신염은 병리조직학적으로 초점성과 분절성 또는 미만성과 전엽성등의 이질적인 병변이 혼합되어 나타나기도 하는데¹⁴⁾ 초점성 사구체신염일 경우 다양한 정도의 초점성 및 분절성의 세포증식, 사구체의 색전성피사, 경화등의 소견을 볼 수 있다^{14,23)}. 미만성 사구체신염일 경우 광학현미경상 연쇄상구균후 사구체신염 또는 기타 감염질환에 의한 사구체신염과 거의 구별이 안될 정도로 유사한 병변이 혼히 보고되고 있으며^{3~5)} 그외 막증식성 사구체신염³⁾, 상피세포 또는 섬유상피로 구성되는 crescent가 잔혹 관찰되기도

한다⁶⁾. 세균성 심내막염에 합병된 사구체신염에서는 신간질의 병변도 흔히 동반됨이 알려져 있는데^{10,15,23)} Morel-Maroger 등²⁵⁾은 신생검상 신간질의 염증, 심한 노세관 손상, 동맥내막염, 동맥경화증등이 흔히 나타나는 소견이라 하였고 그외 신천색이 치명적인 세균성 심내막염환자의 30~60%에서 발생됨이 보고되어 있다²⁶⁾. 면역형광현미경검사상 IgG, IgM, C3등이 사구체 기저막 또는 메산지움에 과립상으로 침착되나^{23,27)} 간혹 면역글로불린의 침착없이 보체만 침착되는 경우²⁵⁾, 또는 면역글로불린과 보체 모두 침착이 없는 경우도 보고되고 있다²⁶⁾.

전자현미경검사상 포도상구균에 의한 급성 심내막염에서 합병되는 미만성 사구체신염에서는 연쇄상구균후 사구체신염에서 볼 수 있는 subepithelial hump가 나타나기도 하나²⁴⁾ 아급성 심내막염에 합병되는 사구체신염에서는 면역복합체가 내피하 및 메산지움에서만 발견된다고 한다.

저자들의 경우는 신침생검상 51개의 사구체 가운데 15개(29%)에서 다양한 정도의 분절성 crescents 형성이 있었고 4개의 사구체는 전경화가 있었으며 나머지 사구체들은 메산지움의 기질 및 세포의 종식이 현저했으며 모세혈관내에서 간혹 호중구가 발견되었다. 간질에는 임파구 및 혈질세포의 침윤과 노세관의 위축이 있었다. 면역형광 현미경검사상 IgM, C3, Clq등이 메산지움 및 사구체 모세혈관벽을 따라 과립상 침착이 있었다.

초점성 사구체신염에서는 현미경적 혈뇨, 농뇨 및 경한 단백뇨등 임상증상이 비교적 경하며 심한 단백뇨, 고혈압, 신부전등은 드물다⁶⁾. 그러나 미만성 사구체신염에서는 현미경적 혈뇨 및 단백뇨외에도 치료전 또는 치료초기에 이미 신부전증이 동반되어 있는 경우가 대부분이며 진행된 신부전환자에서 신기능이 회복되는 일은 드물며, 흔히 치료에 반응하지 않고 사망하는 경우가 많은 것으로 알려지고 있다⁶⁾. 이와같이 진행된 신부전환자에서 사망율이 높은 것이 요독증자체가 감염의 치료를 방해하는 것인지 아니면 보다 심한 심내막염이 심한 사구체신염을 일으키기 때문인지는 아직 확실치 않다. 반면 신부전이 비교적 경한 경우 항생제 치료로 신기능의 회복과 함께 혈청보체치도 정상화됨이 보고되고 있다¹⁶⁾.

저자들의 경우 노검사상 노단백, 현미경적 혈뇨, 노침사검사상 적혈구 원주가 2개 관찰되었으며 고혈압은 한 번도 기록되지 않았다. 진단당시 BUN 65 mg/dl, 혈청

creatinine^c 7.0 mg/dl로 심한 신부전증이 있었고 항생제 치료에도 불구하고 지속적인 저보체혈증이 있었다.

치료에 대한 반응은 신부전이 경하거나 중등도인 경우 항생제 투여로 감염이 치유되면 노이상 소견도 수 일에서 수 주내 회복되고 신기능도 정상화되나^{28~29)} 신부전이 심한 환자에서는 대부분 사망한다고 한다⁶⁾. 드물게는 혈액투석을 요할 만큼 심한 신부전환자에서는 세균학적 치유에도 불구하고 신부전은 그대로 지속되기도 하며⁶⁾ 그후 만성신부전증으로 진행하여 사망한 경우도 보고되어 있다^{6,27,30)}.

저자들의 경우 항생제 치료에도 불구하고 혈청 보체치는 지속적으로 감소되어 있었고 신부전은 호전되지 않았고 삼천판 치환수술을 시행하였으나 노이상과 신부전증은 호전되지 않았고 반복되는 객혈과 색전에 의한 급성 뇌경색의 진단하에 결국 사망에 이르렀다.

결 론

저자들은 최근 계명의대 동산병원에 세균성 심내막염으로 입원한 53세 남자에서 류마토이드 인자 및 한랭글로불린 양성, 지속적인 저보체혈증 및 진행된 신부전증을 동반한 미만성 사구체신염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

A Case of Diffuse Proliferative Glomerulonephritis in Bacterial Endocarditis

Kang Wook Lee, M.D., Tae Hoon Chung, M.D.

Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

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

Kwan Kyu Park, M.D. and Sang Sook Lee, M.D.

Department of Pathology

The association of renal disease with bacterial endocarditis is widely recognized. Although the focal glomerulonephritis is the principal renal lesion complicating subacute bacterial endocarditis, diffuse proliferative glomerulonephritis generally predominates in acute bacterial endocarditis.

We are reporting a case of diffuse proliferative glomerulonephritis in 53 years old male patient with bacterial endocarditis. His clinical manifestations were characterized by the presence of rheumatoid factor, cryoglobulinemia and persistent hypocomplementemia as well as advanced renal failure.

REFERENCES

- 1976
- 13) Baehr G: *Renal complications of endocarditis*. *Trans Assoc Am Physicians* **46**:87-95, 1931
 - 14) Bell ET: *Glomerular lesions associated with endocarditis*. *Am J Pathol* **8**:639-662, 1932
 - 15) Spain DM, King DW: *The effect of penicillin on renal lesion of subacute bacterial endocarditis*. *Ann Intern Med* **36**:1086-1089, 1952
 - 16) O'Connor DT, Weisman MH, Fierer J: *Activation of the alternate complement pathway in Staph. aureus infective endocarditis and its relationship to thrombocytopenia, coagulation abnormalities, and acute glomerulonephritis*. *Clin Exp Immunol* **34**:179-187, 1978
 - 17) Levine DP, Cushing RD, Jui J, Brown WJ: *Community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus endocarditis in Detroit Medical Center*. *Ann Intern Med* **97**:330-338, 1982
 - 18) Bayer AS, Theofilopoulos AN, Tilman DB, Dixon FJ, Guze LB: *Use of circulating immune complex levels in the serodifferentiation of endocarditic and nonendocarditic septicemias*. *Am J Med* **66**:58-62, 1979
 - 19) Messner RP, Laxdal T, Quie PG, Williams RC Jr: *Rheumatoid factor in acute bacterial endocarditis-bacterium, duration of disease or genetic predisposition?* *Ann Intern Med* **68**:746-756, 1968
 - 20) Sheagren JN, Tuazon CU, Griffin C, Padmore N: *Rheumatoid factor in acute bacterial endocarditis*. *Arthritis Rheum.* **19**:887-890, 1976
 - 21) William RC, Jr, Kunkel HG: *Rheumatoid factors and their disappearance following therapy in patients with subacute bacterial endocarditis (abstr)* *Arthritis Rheum* **5**:126, 1962
 - 22) Cabane J, Godeau P, Herreman G, Acar J, Diegon M, Bach JF: *Fate of circulating immune complexes in infective endocarditis*. *Am J Med* **66**:277-282, 1979
 - 23) Gutman RA, Striker GE, Gilliland BC, Culter RE: *The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis*. *Medicine* **51**:1-25, 1972
 - 24) Tu WH, Shearn MA, Lee JC: *Acute diffuse glomerulonephritis in acute staphylococcal endocarditis*. *Ann Intern Med* **71**:335-341, 1969
 - 25) Morel-Maroger L, Sraer JD, Herreman G, Godeau P: *Kidney in subacute endocarditis. Pathological and immunofluorescent findings*. *Arch Pathol* **94**:205-213, 1972

- 26) Lerner IL, Weinstein L: *Infective endocarditis in the antibiotic era.* *N Engl J Med* **274**:199-206, 259-266, 320-321, 1966
- 27) Boulton-Jones JM, Sissons JGP, Evans DJ, Peters DK: *Renal lesions of subacute infective endocarditis.* *Br Med J* **2**:11-14, 1974
- 28) Pillsbury PL, Fiese MJ: *Subacute bacterial endocarditis. Follow-up study of thirty patients treated with penicillin.* *Arch Intern Med* **85**:675-690, 1950
- 29) Bunn PA, Cook ET: *Treatment of subacute bacterial endocarditis.* *Ann Intern Med* **41**:487-500, 1954
- 30) Morgan WL, Bland EF: *Bacterial endocarditis in the antibiotic era with special reference to the later complications.* *Circulation* **19**:753-765, 1959