

## 특별성 제2형 막증식성 사구체신염 2예

계명대학교 신장연구소, 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*

성정훈 · 강미정 · 황은아 · 한승엽 · 박성배 · 김현철 · 박관규\*

### 서 론

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)으로 약함)은 형태학적으로 사구체 기저막의 두꺼움과 증식성변화가 특징적인 사구체신염<sup>1, 2)</sup>으로 소아 후기와 성인 초기에 주로 호발하고 사구체 질환의 신조직 검사상 6~12% 정도를 차지한다.

MPGN은 감염, 유전, 전신적 질환 등에 의해 발생되는 이차성과 원인이 밝혀지지 않은 특발성으로 나눌 수 있다. 병리 조직학적으로 MPGN은 면역복합체가 내피하에 침착하는 제 1형<sup>3~6)</sup>과 전자 고밀도 물질(electron dense deposits)이 기저막내에 침착하는 제 2형<sup>6, 7)</sup>, 그리고 형태학적 변형인 제 3형의 세 가지 유형으로 분류되고 있다. 이 중 "dense deposits disease"으로 불리는 제 2형은 전자 현미경 검사상 사구체 기저막에 전자 고밀도 침착(electron dense deposit)이 특징적이며 광학 현미경상 리본모양의 특징적인 사구체 기저막 소견이 관찰되며 3가지 유형 중 발생 빈도가 가장 높다.

국내에서는 MPGN 제 2형의 보고는 1986년 김<sup>8)</sup> 등이 소아에서 처음 보고한 이래 수례의 증례보고<sup>9~12)</sup>가 있을 뿐이다.

저자들은 재발성의 육안적 혈뇨 및 지속되는 단백뇨를 각각 주소로 내원한 성인에서 신생검상 제2형 MPGN으로 진단된 2예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

### 증례

#### 증례 1

환자: 정 ○, 24세, 남자

주소: 육안적 혈뇨

과거력과 가족력: 특이 사항 없음.

현병력: 내원 6개월 전 군대 훈련 중 상기도 감염 후 처음으로 육안적 혈뇨를 보였고 이후로도 운동 후 간헐적인 육안적 혈뇨를 보여 내원함.

이학적 소견: 내원시 혈압 130/80 mmHg, 맥박 68회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C였고 진찰상 안면부종은 없었고 심장과 폐에는 이상 소견이 없었다. 복수나 하지 부종도 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 10,480/mm<sup>3</sup>, 혈색소 14.3 g/dL, 혈소판 313,000/mm<sup>3</sup>였다. 소변 검사상 요단백 300 mg/dL, 적혈구 다수/HPF, cast (-), 1일 요단백 배설량은 5.6 g였고 creatinine 첨소율은 133 mL/min.였다. 혈액의 생화학 검사상 BUN 11 mg/dL, 혈청 creatinine 0.8 mg/dL, 혈청 알부민 3.8 g/dL, 혈청 콜레스테롤 199 mg/dL였다. 혈청 보체는 C3 8.9 mg/dL, C4 29.1 mg/dL였다. ASLO titer 270 IU/mL, CRP 0.26 mg/dL RA (-), HBs Ag (-), anti-HCV Ab (-), 혈청 한랭글로불린 (-)였다.

#### 신생검 소견:

광학현미경 소견: 사구체는 전반적으로 커져있고 모세혈관벽이 광범위하게 두꺼워져 있었고, 메산지움 세포와 기질의 국소적인 증식소견을 보였으며 모세혈관의 내강은 거의 막힌 양상을 나타내었고 리본 모양의 사구체 기저막이 관찰되었다 (Fig. 1). H & E 염색에서 사구체의 메산지움과 모세혈관벽에 면역복합체 침착소견을 보였다 (Fig. 2).

면역형광현미경 소견: 사구체 기저막을 따라서 C3

본 증례는 2003년 제23차 대한신장학회에서 발표되었음.

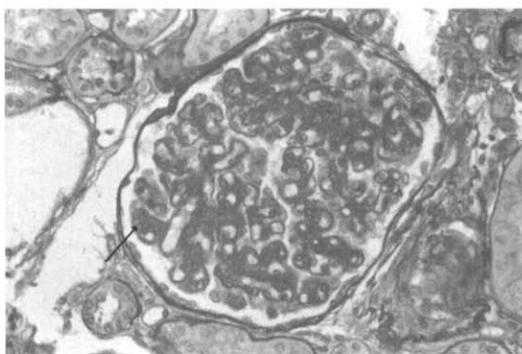
접수: 2003년 9월 15일, 승인: 2003년 12월 18일

책임저자: 김현철 대구광역시 중구 동산동 194번지

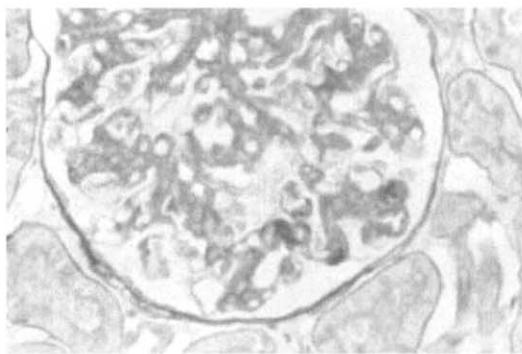
계명의대 동산의료원 신장내과

Tel : 053)250-7355, Fax : 053)254-8168

E-mail : k780121@dsme.or.kr



**Fig. 1.** Hypercellular glomerulus with discontinuous ribbon-like thickening of capillary basement membranes (arrow). The glomerulus shows marked enlargement of its size with lobular accentuation with hypercellularity and obliteration of capillary lumina (PAS,  $\times 200$ ).



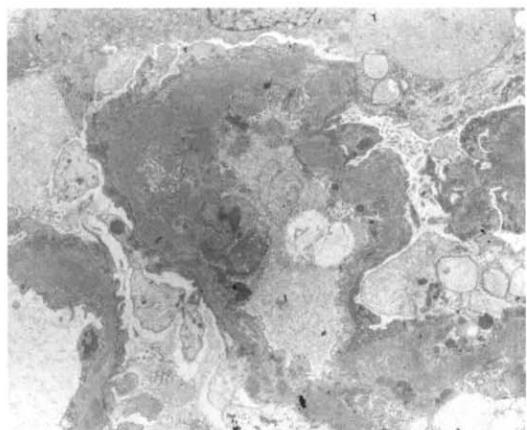
**Fig. 2.** Diffuse dense intramembranous deposit (arrow) (H & E,  $\times 200$ ).

에 대한 양성소견을 보였다.

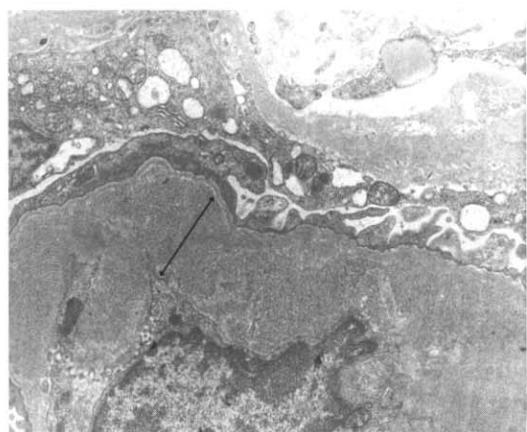
**전자현미경 소견 :** 고밀도 전자 물질의 침착으로 인한 사구체 기저막이 불규칙한 방추상 종창을 보였으며 기저막은 심하게 두꺼워진 소견을 보였다. 또한 보우만 씨 낭의 기저막과 세뇨관 기저막 그리고 모세 혈관에서도 고밀도 전자물질 침착 소견을 보였다 (Fig. 3).

#### 치료 및 경과 :

치료로는 소량의 이뇨제, 저염 식이와 항혈소판제 dipyridamole 1일 300 mg 복용하면서 추적 관찰 중인데 진단 후 7년이 지난 현재 BUN 10 mg/dL, 혈청 creatine 0.9 mg/dL로 정상 신기능을 유지하고 있으나 혈액학적 혈뇨와 신증후군 범위의 단백뇨는 지금도 계속되고 있지만 환자 전신상태는 매우 양호한 상태임.



**Fig. 3A.** Electron micrograph of glomerulus showing electron-dense deposits in lamina densa of basement membrane (TEM, original magnification  $\times 3,500$ ).



**Fig. 3B.** Electron micrograph of glomerulus showing electron-dense deposits in lamina densa of basement membrane (TEM, original magnification  $\times 8,000$ ).

#### 증례 2

**환자 :** 김○영, 17세, 여자

**주소 :** 하지 부종

**현병력 :** 1개월 전 파로 후 하지 부종이 발생하여 근처 병원을 방문하여 신증후군의 임상 진단을 받은 후 본원으로 전원됨.

**과거력과 가족력 :** 특이소견이 없음.

**이학적 소견 :** 내원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박 64회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 진찰상 얼굴에 홍반은 없었으며 경한 안면 부종이 있었다. 구강

내에 궤양은 관찰되지 않았고 하지에 함요 부종이 관찰되었다. 심장이나 폐에는 이상 소견이 없었다.

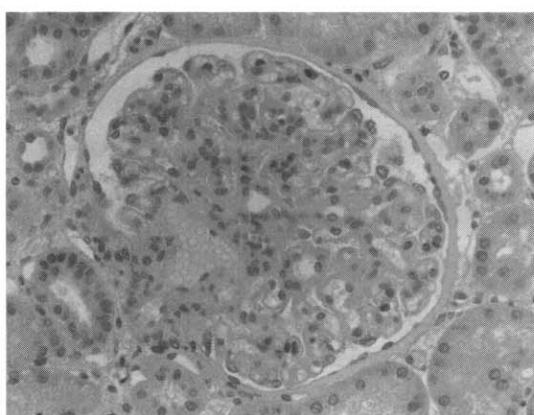
**검사실 소견 :** 말초혈액검사에서 백혈구 8,700/mm<sup>3</sup>, 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 333,000/mm<sup>3</sup>이었고, 소변 검사에서 요단백 300 mg/dL, 적혈구 다수/HPF, cast (-)였다. 1일 요단백 배설량 4.0 g이었으며 creatinine 청소율은 107 mL/min였다. 혈액의 생화학 검사상 BUN 16 mg/dL, 혈청 creatinine 0.7 mg/dL, 혈청 나트륨 142 mEq/L, 혈청 칼륨 3.7 mEq/L, 혈청 칼슘 7.5 mg/dL, 혈청 인산 5.7 mg/dL 혈청 알부민 2.4 g/dL, 혈청 콜레스테롤 312 mg/dL였다. 혈청 보체는 C3 28.8 mg/dL, C4 28.9 mg/dL였으며, ASLO titer 61 IU/mL, CRP 0.32 mg/dl, RA 11 IU/mL, ANA (-), dsDNA (-)였고 HBs Ag (-), anti-HCV Ab (-), VDRL (-), 혈청 한랭글로불린 (-)였다.

#### 신생검 소견 :

**광학현미경 소견 :** 사구체는 전반적으로 소엽화와 메산지움 세포의 증식이 저명했으며 모세혈관의 내강은 거의 막힌 양상이었고 사구체 기저막은 두꺼워져 있었다 (Fig. 4).

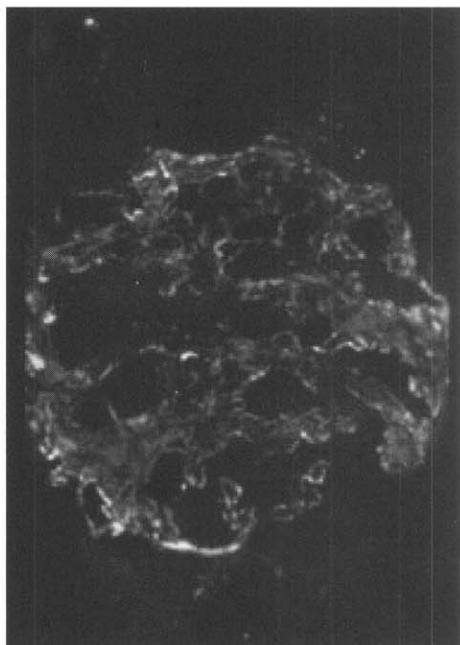
**면역형광현미경 소견 :** C3가 메산지움과 사구체 기저막을 따라서 일부는 과립상으로 또 일부에서는 불연속성의 선상 침착이 있었다. 다른 면역글로불린이나 초기 보체 분해물의 침착은 없었다 (Fig. 5).

**전자현미경 소견 :** 고밀도 전자 물질이 사구체 기저막내에 불규칙한 방추상 종창으로 침착되어 있었고

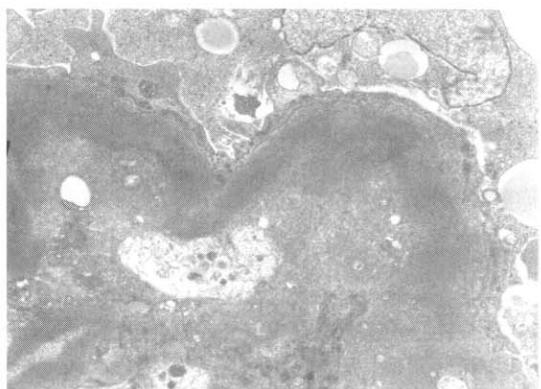


**Fig. 4.** Enlarged glomerulus with discontinuous ribbon-like thickening of capillary basement membranes (arrow) (PAS,  $\times 200$ ).

이로 인해 사구체 기저막은 심하게 두꺼워져 있었다. 침착으로 인한 사구체 기저막이 불규칙한 방추상 종창을 보였으며 기저막은 심하게 두꺼워진 소견을 보였다. 또한 보우만씨 낭의 기저막과 세뇨관 기저막 그리고 모세 혈관에서도 고밀도 전자물질 침착 소견을 보였다 (Fig. 6).



**Fig. 5.** Immunofluorescence micrograph of glomerulus demonstrating capillary wall staining and granular basement membrane staining of C3 (arrow) (anti-C3,  $\times 250$ ).



**Fig. 6.** Electron micrograph showing electron-dense deposit within the widened lamina densa (TEM, original magnification  $\times 3,500$ ).

### 치료 및 경과 :

신증후군으로 신생검을 받았으나 병리소견상 막증식성 사구체신염의 소견이 있었으나 임상 및 병리소견이 연쇄구균 후 사구체신염과 구별이 되지 않아 외래에서 경과관찰하기로 한 후 퇴원했다. 그 후 30개월간 외래에서 경과 관찰 기간동안 신증후군 범위의 단백뇨는 지속적이었으며 혈청 보체 C3치는 28.8 mg/dL에서 33.5 mg/dL로 증가하였고, ASLO titer도 정상 범위 내로 있어 연쇄구균 후 사구체신염의 가능성이 떨어졌고 이전의 slide를 다시 확인하여 특발성 막증식성 사구체신염으로 진단을 내렸다. 최근까지 통원 치료 중에

있으며 현재까지 4년째 추적관찰 중에 있으며 요검사에서 심한 단백뇨와 혈미경적 혈뇨가 계속되고 있으나 신기능은 아직도 정상으로 유지되고 있다.

### 고 찰

제 2형 MPGN은 병리조직학적으로 전자 고밀도의 면역복합체가 사구체 기저막의 내피 하에 침착하는 제 1형 MPGN과는 달리 모세혈관 내피세포의 증식은 저명하지 않고 기저막내에 전자 고밀도 침착이 있는 유형으로 1963년 Berger와 Galle<sup>13)</sup>에 의해 dense deposit disease라는 독립된 질환으로 기술된 후 1959년부터 1974년까지 Habib 등<sup>6)</sup>이 44예를 보고한 바 있다. 그러나 국내에서는 1986년 김 등<sup>8)</sup>이 처음으로 소아 환아에서 보고한 1예 및 정 등<sup>11)</sup>이 보고한 소아 환아 1예, 1989년 손 등<sup>10)</sup>의 14세 남아에서 보고한 1 예 등이며 성인에서의 보고는 1995년 김 등<sup>12)</sup>의 47세 여자에서 보고한 1예 뿐이다. 저자들의 경우 2예 모두 17세 및 21세의 젊은 연령으로 본 질환이 대부분 소아 후기나 성인 초기에 발생한다는 보고들과 일치하였다.

임상 발현 양상은 신증후군이 1/3-2/3를 차지하고, 나머지는 재발성 육안적 혈뇨, 연쇄상 구균 감염 후 사구체신염, 무증상적 요이상 등인데 저자들의 경우 1례는 재발성 육안적 혈뇨로, 다른 1예는 신증후군으로 발현되었다.

제 2형 특발성 MPGN의 병리형태학적 소견으로는 광학현미경상 사구체 모세혈관은 두꺼워져 있으며 제



Fig. 6B. Electron micrograph showing electron-dense deposit within the widened lamina densa (TEM, original magnification  $\times 8,000$ ).

Table 1. Finding of Renal Biopsy

		Case 1	Case 2
Light microscopic finding	Glomerulus	Enlarged	Profound lobular eccentricuation
	Basement membrane	Ribbon shape	Thickened
	Mesangium	Focal proliferation	Marked proliferation
	Capillary	Narrow	Narrow
Immuno fluorescent finding	Basement membrane	Deposit of C <sub>3</sub>	Partly discontinuous linear granular deposit of C <sub>3</sub>
	Glomerular basement membrane	Irregular fusiform shape swelling, severe thickening	Irregular fusiform shape swelling, severe thickening
Electro microscopic finding	Basement membrane of Bowmans capsule	Deposit of electron dense material	Deposit of electron dense material
	Basement membrane of tubule	Deposit of electron dense material	Deposit of electron dense material
	Capillary	Deposit of electron dense material	Deposit of electron dense material

## — 성정훈 외 6인 : 특발성 제2형 막증식성 사구체신염 2예 —

1형 MPGN에서 특징적으로 나타나는 “double contour” 또는 “tram-track” 소견 등은 현저하지 않은 반면, 특징적으로 사구체 기저막이 리본 모양을 보이고 반월상이 자주 관찰된다. 메산지움의 변화는 다양하게 나타나며 세포수와 기질의 증가가 경도내지 중등도로 나타나며 두꺼워진 기저막과 내강안의 백혈구로 인해 모세혈관의 내강이 좁아짐을 볼 수 있고 반월체를 자주 관찰할 수 있다. 저자들의 경우 중례 1에서는 광학 현미경상 특징적인 리본 모양의 사구체 기저막이 관찰되었으나 반월체는 관찰되지 않았다. 전자 현미경상 제2형 MPGN은 사구체 기저막이 넓어져 있으며 사구체 기저막내에 전자 고밀도 침착을 볼 수 있다. 이러한 변화는 보우만씨 낭, 세뇨관 기저막, 세뇨관 주위 모세혈관벽에서도 나타날 수 있으며 상피하고밀도 침착(hump)도 관찰될 수 있다. 전자 고밀도 침착의 양과 펴짐은 다양한데 Habib 등<sup>6)</sup>의 관찰에 의하면 11 예 가운데 6예에서는 전자 고밀도 이상 침착이 정상적 기저막 모양처럼 기저막을 따라 선상으로 침착하여 기저막 두께는 정상처럼 보이나, 5예에서는 전자 고밀도 침착이 기저막 치밀반의 불규칙한 방추상 종창(fusiform swelling)으로 나타나며 이 경우 기저막의 두께는 5,000-15,000 Å 정도로 확장되며 심한 경우 40,000 Å 까지 넓어질 수도 있다. 저자들의 경우 2례 모두 전자 고밀도 침착이 불규칙한 방추상 종창으로 나타났으며 이로 인해 기저막이 심하게 넓어져 있었다. 두 번째 중례의 경우 첫 임상진단이 연쇄구균 감염 후 사구체신염으로 생각되어 hump를 찾았지만 발견되지 않았다. 면역 형광현미경 소견은 C3가 모세혈관 기저막에 연속적 또는 비연속적으로 부드럽게 염색되지만 다른 면역 글로불린, C1q, C4 등은 염색되지 않는다. 저자들의 경우에서도 C3만이 메산지움과 기저막을 따라 비연속적인 선상으로 염색되었다.

특발성 제2형 MPGN의 병인으로서는 교대 보체계 활성이 그 원인으로 지목되고 있다. 제 2형 MPGN 환자의 혈청내에는 교대 보체계의 C3 전환 효소인 C3Bb에 대한 IgG 자가 항체 즉, C3 신염인자 (C3 nephritic factor)<sup>14)</sup>가 존재하여 지속적인 저보체혈증<sup>15-17)</sup>을 일으킨 것으로 알려져 있다. 그러나 어떤 경우에는 초기의 C3치가 정상이더라도 질병의 진행에 따라 감소된다고 하며 국내의 김 등<sup>12)</sup>도 저보체혈증이 동반하지 않은 제 2형 MPGN 1예를 보고한 바 있다. 저자들의 경우 2예 모두 진단시 혈청 C3가 감소되었

으며 경과관찰 중 1예는 보체 감소가 지속적이었으나 다른 1예는 혈청 C3의 감소가 일파성이었다.

MPGN의 임상 경과는 자연 관해율이 낮아 7-10%에 불과하며, 예후는 신장 생존율이 3년이 50% 정도에서부터 10년 생존율이 50-70%까지 넓은 범위로 보고되고 있다. 본 중례에서는 각각 7년과 4년째 추적 검사 중에 있으며 현재 2예 모두 지속적인 단백뇨를 보이고 있으나 신기능은 모두 정상이다.

원발성 MPGN의 치료에 있어서는 스테로이드나 면역억제요법에 별로 반응이 없는 것으로 알려져 있다. Kincaid-Smith 등<sup>18)</sup>은 cyclophosphamide, dipyridamole, warfarin 3제 요법으로 신 생존율을 유의하게 증가시킬 수 있음을 보고한바 있으며, 그 외 스테로이드 격일 요법<sup>19)</sup>, 비스테로이드성 소염 진통제인 indomethacin의 투여가 효과적이라는 보고<sup>20)</sup>들이 있으나 이들 연구 모두가 과학적 근거에 기초한 잘 대조된 연구로 보기 어렵다. 따라서 아직 이 질환에 대해 치료에 따른 합병증과 효과에 대해 정립된 치료법이 있다고 보기는 힘들다.

예후를 판정할 수 있는 임상 및 병리학적 지표로는 신증후군의 동반 여부가 가장 중요하고, 발병 당시에 동반된 신기능 감소, 고혈압 유무, 병리학적 소견으로는 반월체의 동반 등이다. 그러나 혈청 보체치의 감소 유무, 연령, 육안적 혈뇨의 유무 등은 예후와 관계가 없다. 본 중례에서는 육안적 혈뇨를 보인 1예는 진단 후 7년이 지난 현재 요이상 소견은 지속되고 있으나 신기능은 정상상태로 유지되고 있으며, 신증후군을 나타낸 다른 1예는 진단 후 4년이 지난 현재 신증후군 범위의 단백뇨는 지속되고 있지만 신기능은 정상이다. 그러나 이 경우 관찰 기간이 짧아 장기 예후를 판정하기에는 어려운 상태이다.

### = Abstract =

### Two Cases of Type II Membranoproliferative Glomerulonephritis

Jung Hoon Sung, M.D., Mi Jung Kang, M.D.  
Eun Ah Hwang, M.D., Sueng Yeup Han, M.D.  
Sung Bae Park, M.D., Hyun Chul Kim, M.D.  
and Kwan Kyu Park, M.D.\*

Kidney Institute, Departments of Internal Medicine,  
and Pathology\*, Keimyung University  
School of Medicine, Daegu, Korea

The term type II membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) refers to the histopathologic entity characterized by dense intramembranous deposits. It has a variable clinical course, frequently occurs in older children and young adult. In comparison with the western, the idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) has a lower frequency than secondary MPGN. Especially, of the idiopathic MPGN, the frequency of type 2 MPGN, so called dense deposit disease, is very rare in Korea. We are reporting two cases of type II MPGN, which was proven by renal biopsy. The clinical manifestations were recurrent gross hematuria in one patient and persistent nephrotic-range proteinuria in the other patient. The biopsy findings are characterized by diffuse wall thickening of capillary walls and focal proliferation of mesangial cell in light microscopy, and by capillary wall and granular basement membrane staining of C3 in immunofluorescence microscopy, and an irregular fusiform swelling of the lamina densa which resulting in a further thickening of basement of basement membrane in electron microscopy. Our two patients were treated conservatively without using steroid or immunosuppressive agents. One patient who had followed-up for 7 years after diagnosis remain stable in renal function, and the other patient who had followed-up for 4 years after diagnosis showed persistent nephrotic-range proteinuria. (*Korean J Nephrol 2004;23(2):335-340*)

**Key Words:** Type II idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis, Dense deposit disease

### 참 고 문 헌

- 1) Sibley RK, Kim Y: Dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int* 25:660-670, 1984  
2) Churg J, Duffy JL, Bernstein J: Identification of dense deposit disease, A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Arch Pathol Lab Med* 103:67-70, 1979  
3) 주권욱, 이중전, 정우경, 오윤규, 윤형진, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상: 성인의 원발성 MPGN의 임상상 및 병리조직학적 소견. *대한신장학회지* 13: 230-238, 1994  
4) 정윤철, 임춘수, 김정훈, 박정환, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상, 이현순, 김용일: 한국에서 성인 MPGN의 임상 및 병리학적 특성. *대한신장학회지* 17:53-62, 1998  
5) Jenis EH: Glomerulonephritis with basement membrane dense deposits. *Arch Pathol* 98:84-88, 1974  
6) Habib R: Dense deposit disease: A variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 7:204-215, 1975  
7) Davis AE: Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN type I) and dense deposit disease (DDD) in children. *Clin Nephrol* 9:184-190, 1978  
8) 김용일, 고광숙, 김우호: Dense deposit disease: report of a case. *대한신장학회지* 3:72-80, 1986  
9) 권해식, 이영복, 김지홍, 김병길, 정현주, 최인준: MPGN 제 2형 (dense deposit disease) 1예. 제21차 대한신장학회 춘계학술대회 포스터발표, 2001  
10) 손호선, 고동혁, 김향, 이만호, 정을순, 이상종: 고밀도 막내침착을 동반한 막증식성 사구체신염 1예. *대한내과학회지* 37:433-438, 1989  
11) 이숙진, 문재훈, 송민섭, 정우영: 소아에서 발생한 2형 MPGN 1예. *대한신장학회지* 춘계학술대회 포스터 발표  
12) 김양옥, 오경석, 김인호, 김영훈, 주종은: 저보체혈증을 동반하지 않은 제2형 막증식성 사구체신염 1예. *대한신장학회지* 14:128-131, 1995  
13) Berger J, Galle P: Alteration singuliere des membranes basales du rein. *J Urol Nephrol* 68:116-122, 1962  
14) Daha MR, Austen KF, Fearon DT: The incorporation of C3 nephritic factor (C3NeF) into a stabilized C3 convertase C3bBb (C3NeF), and its release after decay of convertase function. *J Immunol* 19:812-817, 1977  
15) Weiler JM, Daha MR, Austen KF, Fearon DT: Control of the amplification convertase of complement by the plasma protein  $\beta_{1H}$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 73:3268-3272, 1976  
16) Clark DW, David PW: Composition of nephritic factor-generated glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. *American Journal of Kidney Disease* 37:1120-1130, 2001  
17) Clark DW, A. James, Mc Adams: The alternative pathway C3 convertase and glomerular deposits. *Pediatr Nephrol* 13:448-453, 1999  
18) Kineaid-Smith P: The treatment of chronic mesangiocapillary (Membranoproliferative) glomerulonephritis with impaired renal function. *Med J Aust* 2:587-592, 1972  
19) West CD: Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management. *Kidney Int* 29:1077-1082, 1986  
20) Varenterghem Y, Roels L: Verberckmoes of indomethacin and cyclophosphamide. *Clin Nephrol* 4:218-222, 1975