

소아 급속 진행성 사구체 신염의 임상-병리학적 고찰

서울대학교 의과대학 소아과학교실

조희연 · 정대림 · 강주영 · 하일수 · 정해일 · 최 용

= Abstract =

A Clinicopathological Study of Rapidly Progressive Glomerulonephritis in Children

Hee Yeon Cho, M.D., Dae Lim Chung, M.D., Ju Hyung Kang, M.D.
Il Soo Ha, M.D., Hae Il Cheong, M.D. and Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is a clinicopathologic entity characterized by extensive crescent formation and rapid deterioration of renal function within few months. For better understanding of its clinical course and designing better treatment strategies, a clinicopathological study of childhood RPGN was performed.

Methods : The clinical manifestations and pathological findings were reviewed retrospectively in 12 children who were diagnosed as having RPGN by clinical manifestations and renal biopsy during a period from 1991 to 2003. Several clinicopathological parameters were analyzed as prognostic factors.

Results : Among a total of 12 patients, 4 were male and 8 were female. The median onset age was 11.5 years (range 5.5-14.6 years), and the median period of follow-up was 25 months (range 7 months-6.6 years). According to the pathological classification, 10 patients (83%) were type II RPGN (immune-complex mediated glomerulonephritis), 2 patients were type III RPGN (pauci-immune glomerulonephritis), and none was type I RPGN (anti-glomerular basement membrane nephritis). All patients were treated with oral steroid in various combinations with methylprednisolone pulse therapy (10 patients, 83%), cyclophosphamide (8 patients, 67%), or plasmapheresis (4 patients, 33%). Clinical outcomes of 12 patients were complete remission in 1 (8%), end-stage renal disease in 2 (17%), chronic renal insufficiency with persistent proteinuria in 2 (17%), and normal renal function with persistent proteinuria in 7 (58%) at the last follow-up. Poor prognosis is associated with increased serum creatinine level, severe anemia and younger age at the time of diagnosis.

Conclusion : Immune-complex mediated glomerulonephritis is the major cause RPGN in children and most cases showed improvement of renal function with aggressive management. For better understanding of this rare disease, a prospective multicenter study should be done. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004;8:176-185)

Key Words : Rapidly progressive glomerulonephritis, Children, Crescent, Prognostic factor

접수 : 2004년 7월 27일, 승인 : 2004년 9월 27일
책임저자 : 정해일, 서울특별시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)760-2810 Fax : 02)743-3455
E-mail : cheonghi@plaza.snu.ac.kr

서 론

급속 진행성 사구체신염 (rapidly progressive

glomerulonephritis, RPGN)은 임상적으로는 급성 사구체신염이나 신증의 소견으로 발병한 후 수주 내지 수개월 이내 걸쳐 지속적인 신기능 저하를 보이고, 병리조직학적으로는 보우만강(Bowman space) 내의 사구체 상피세포 반월상(epithelial crescent) 형성을 특징으로 하는 비교적 드문 신질환으로 전체 사구체신염의 2-10%를 차지하고 발병연령이 높을 수록 남자에서 더 호발하는 것으로 알려져 있다[1-3]. 이 질환의 진단 기준은 저자마다 약간의 차이는 있으나 대부분 3개월 이내에 사구체 여과율이 50% 이상 감소하는 신기능 저하와 전체 사구체의 50% 이상을 침범하는 반월상으로 정의한다[1-3]. RPGN은 다양한 신질환에 의해 발생할 수 있으며, 면역학적 병인에 따라 항사구체 기저막 항체 신염(anti-glomerular basement membrane nephritis, type I RPGN), 면역 복합체 매개성 사구체신염(immune complex-mediated glomerulonephritis, type II RPGN), 무면역 침착 사구체신염(pauci-immune glomerulonephritis, type III RPGN)의 3가지 유형으로 나눌 수 있는데 유형에 따라 질병 경과에 차이를 보일 수 있다[1, 2]. RPGN은 진단이 늦어질 경우 치료에 대한 반응도가 감소하여 대부분 말기 신부전으로 진행하므로 조기 진단과 빠르고 적절한 치료가 중요하다[1, 2]. 소아에서의 RPGN은 성인에 비해 유병률이 매우 낮고, 그로 인해 임상 양상이나 치료 방침에 대한 보고도 미비한 상태이다.

저자들은 1991년부터 2003년까지 서울대학교 어린이병원에서 RPGN으로 진단된 소아 환자들의 병리학적 소견과 임상양상에 대한 고찰을 통해 이 질환의 자연 경과를 이해하고 치료 방침을 결정하는데 도움을 주고자 한다.

대상 및 방법

1991년부터 2003년까지 서울대학교 어린이병원에서 신조직 검사를 시행 받은 18세 미만의 환

자는 총 326명이었으며, 이중 RPGN으로 진단된 환자는 모두 12명(3.37%)이었다. 이들 환자에 대한 후향적 병력지 고찰을 통하여 성별, 진단 시 연령, 발병으로부터 진단까지의 시기, 발현 증상, 동반증상, 진단 당시의 검사소견, 신조직 검사 소견 등과 치료 방법 및 질병경과를 분석하였다.

RPGN은 임상적으로 신기능의 급속한 감소(3개월 이내에 사구체 여과율 50% 이상 감소) 소견이 있으면서 병리 조직학적 검사에서 미만성 반월상이 확인되는 경우로 정의하였다[1, 2]. 신증후군 범위의 단백뇨는 24시간 요단백이 40 mg/m²/hour 이상, 핏뇨는 하루 소변량이 400 mL/m² 이하, 고혈압은 연령과 성별 대비상 95 백분위수 이상으로 정의하였다. 부분회복은 신증후군 범위 이하의 단백뇨가 동반되면서 혈청 크레아티닌 수치가 1.2 mg/dL 이하로 유지되는 경우, 만성 신부전은 사구체 여과율이 정상의 20-30% 이하로 감소된 경우로 정의하였다.

통계 분석은 SPSS version 10.0 패키지를 이용하였으며, 나이와 기간은 중앙값과 범위로, 그 밖의 연속변수는 평균±표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 비교에는 Mann-Whitney U test(비모수적 연속 변수), Fisher exact test 혹은 linear-by-linear association(비연속적 변수) 등을 이용하였고, P값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1. 발병양상

전체 12명 중 남자가 4명, 여자가 8명이었다. 발병 연령 및 진단 연령은 각각 평균 11년 5개월(5년 5개월-14년 6개월) 및 11년 7개월(5년 5개월-14년 6개월)이었고(Fig. 1), 증상 발현으로부터 확진까지 걸린 기간은 평균 22일(6일-5개월)이었다.

유형별로는 type II RPGN이 10명(83%), type III RPGN이 2명(17%)이었으며, type I RPGN은

없었다. Type II RPGN 중에는 감염후 사구체신염이 7명, IgA 신병증이 2명, 원인불명이 1명이었으며, 감염후 사구체신염 환자 중 2명에서는 연쇄구균 감염이 확인되었고, 나머지 5명에서는 원인균이 밝혀지지 않았다. Type III RPGN 중에는 미세현미경적 다혈관염이 1명, 특발성 무면역 침착 사구체신염이 1명 있었다(Table 1).

발현증상으로는 육안적 혈뇨가 10명(83%), 부종 6명(50%), 단백뇨 4명(33%), 신증후군 범위의 단백뇨 10명(83%), 고혈압이 11명(92%)에서 나타났고, 동반 증상으로 고혈압성 뇌증, 관절통,

발열 등이 각 2명(17%)에서 관찰되었으며, 그밖에 각혈, 폐결핵, 전신쇠약, 갑상선 기능 저하, 갑상선종과 동반된 피부병변이 각 1명(8.3%)에서 확인되었다(Table 2).

진단 당시 혈청 크레아티닌은 5.6 ± 3.3 mg/dL, 크레아티닌 청소율은 23.9 ± 22.3 ml/min/1.73m²이었으며, 24시간 요단백량은 평균 $2,408 \pm 1,068$ mg/m²/일이었고 혈색소는 평균 7.6 ± 1.2 g/dL이었다(Table 3). P-ANCA(anti-neutrophil cytoplasmic antibody)는 감염후 사구체신염 2명, IgA 신병증 1명, 원인미상의 type II RPGN 1명 및 미세현미경적 다혈관염 1명 등 총 5명(41.7%)에서 양성이었다.

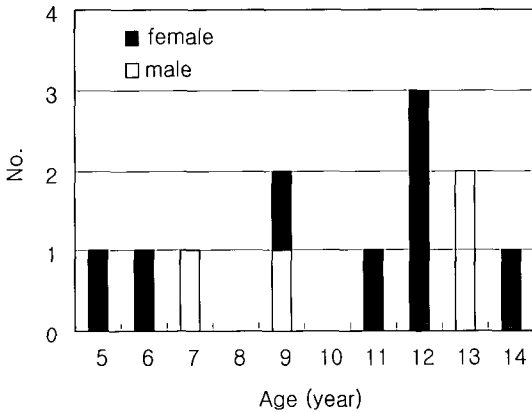


Fig. 1. Age and Sex Distribution of twelve pediatric patients with rapidly progressive glomerulonephritis.

Table 1. Pathological Classification of 12 Pediatric Patients with RPGN

types	No. of patient(%)
Anti-GBM disease	0
Immune complex disease	10(83%)
PSGN	2
Other PIGN	5
IgA nephropathy	2
Unknown	1
Pauci-immune disease	2(17%)
Microscopic polyangiitis	1
Idiopathic	1

Abbreviations: RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis; PSGN, poststreptococcal glomerulonephritis; PIGN, postinfectious glomerulonephritis

Table 2. Clinical Manifestations of 12 Pediatric Patients with RPGN

	No. of patient(%)
Hypertension	11(92%)
Gross hematuria	10(83%)
Nephrotic range proteinuria	10(83%)
Edema	6(50%)
Oliguria	4(33%)
Fever	2(17%)
Arthralgia	2(17%)
Thyroid abnormality	2(17%)
Hemoptysis	1(8%)
General weakness	1(8%)
p-ANCA(+)	5(42%)

Abbreviations: RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis; p-ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody

Table 3. Initial Laboratory findings of 12 Pediatric Patients with RPGN

	No. of patient	Mean \pm SD
Serum Cr(mg/dL)	12	5.6 ± 3.3
Hemoglobin(g/dL)	12	7.6 ± 1.2
CCr(ml/min/1.73m ²)	8	23.9 ± 22.3
24hr urine protein (mg/m ² /day)	11	$2,408 \pm 1,068$

Abbreviations: RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis; SD, standard deviation

2. 조직병리학적 소견

신장조직검사는 모든 환자에서 시행되었으며, 타병원에서 조직검사를 시행한 1명과 생검 조직이 부족하여 면역형광 현미경 검사만 시행된 1명을 제외한 10명에서 병리소견에 대한 자세한 분석을 시행하였다(Table 4). 반월상은 한 명을 제외한 모든 환자에서 50% 이상의 사구체에서 관찰되었으며(평균 72±24%), 반월상이 25%의 사구체에서만 관찰된 IgA 신병증 환자 1명은 전체 사구체의 70%가 global sclerosis로 변한 상태였다. 반월상의 성상은 세포성 및 세포-섬유성 반월상이 혼재된 경우가 6명, 섬유성 반월상으로의 진행을 보이는 경우가 2명, 세포성 반월상만 관찰된 경우가 2명이었다. Type II RPGN 4명과 Type III RPGN 2명에서 사구체 경화가 동반되었고, 메산지움 증식은 5명에서는 심하게, 5명에

서는 경도로 관찰되었으며, 간질의 염증세포 침윤은 8명에서 동반되었다. 세뇨관과 간질의 변화는 7명에서는 경도의 간질 섬유화와 세뇨관의 위축 또는 소실이 발견되었고 3명에서는 중등도의 변화를 보였다. 면역형광 현미경 검사는 기저질환의 종류에 따라 다양한 소견을 보였다.

3. 치료

모든 환자에서 기본적으로 경구용 스테로이드 요법이 시행되었으며, 그밖에 methylprednisolone pulse therapy(10명, 83%) 및 cyclophosphamide(8명, 67%) 등이 병용 투여되었고, 4명(33.3%)에서는 혈장교환술이 시행되었다(Table 5). 5명(41.7%)에서는 급성 혈액 투석이 시행되었다. 추후 경과 관찰 기간 동안 관해가 오지 않고 만성 신부전 상태를 보인 환자 2명에게 azathioprine을 투여하였으나 혈청 크레아티닌 상승과 단백뇨는 지속되었다. 미세현미경적 다혈관염 1명에서는 신기능이 부분 회복된 상태에서 폐출혈이 재발하여 mycophenolate mofetil을 투여하였고 이후 증상이 호전되었다. 연쇄구균 감염 후 사구체신염 1명과 폐결핵과 연관된 신염 1명에서는 다른 약제와의 병용 없이 prednisolone 단독요법이 시행되었으며, 추적 기간 중 단백뇨는 지속되었으나 신기능은 유지되었다. 모든 환자에게 angiotensin 전환효소 억제제가 투여되었다.

Table 4. Detailed Renal Pathologic findings of 12 Pediatric Patients with RPGN

Pathologic findings	No. of patient(%)
Nature of crescent*	
Cellular	2/10(20)
Cellular/fibrocellular	6/10(60)
Cellular/fibrocellular/fibrous	2/10(20)
Glomerular sclerosis	6/11(55)
Degree of mesangial cell proliferation	
Mild	5/10(50)
Severe	5/10(50)
Interstitial infiltration	8/10(80)
Degree of interstitial fibrosis	
Mild	7/10(70)
Severe	3/10(30)
Immune deposits on immunifluorescent microscopy	
C3	5/12(42)
IgA	2/12(17)
C3, IgG	2/12(17)
IgA, IgG, C3	1/12(9)
No deposit	2/12(17)

RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis
*The mean % of glomeruli with crescent was 72 ±24%.

Table 5. Treatment Modalities Given to 12 Pediatric Patients with RPGN

Mode of treatment	No. of patient(%)
Oral steroid+MPD+CPM	5(42)
Oral steroid+MPD+ CPM+plasmapheresis	3(25)
Oral steroid only	2(17)
Oral steroid+MPD+plasmapheresis	1(8)
Oral steroid+MPD	1(8)

Abbreviations : RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis; MPD, methylprednisolone pulse therapy; CPM, cyclophosphamide

4. 임상경과

환자들의 평균 추적 기간은 2년 1개월(7개월-6년 6개월)이었다.

특발성 무면역 침착 사구체신염 환자 1명(8%)에서는 초기 methylprednisolone pulse therapy 및 cyclophosphamide 병용 투여 후 완전 관해에 도달하였으며, 감염후 사구체신염 1명과 IgA 신병증 1명 등 총 2명(17%)은 말기 신질환으로 진

행하여 신이식을 받았다. 2명(17%)의 환자에서는 혈청 크레아티닌의 상승과 지속되는 단백뇨를 보이는 만성 신부전 상태를 보였고 7명(58%)에서는 혈청 크레아티닌은 정상으로 유지되나 단백뇨가 지속되는 부분 회복을 보였다(Table 6). 신이식을 받은 IgA 신병증 1명은 신이식 후 18개월에 혈청 크레아티닌 상승이 나타나서 신장 조직 검사를 시행한 결과 반월상이 23%의 사구체에서 나타나고 면역 형광 현미경 검사에서 면역 복합체 침착은 나타나지 않아서 RPGN 재발로 진단하고 methylprednisolone pulse therapy을 시행하였고 이후 지속되는 단백뇨와 경한 신기능의 저하를 보이고 있다.

Table 6. Outcomes of Renal Function in 12 Pediatric Patients with RPGN

Outcome	No. of patients(%)
Complete remission	1(8)
Partial recovery*	7(58)
Chronic renal insufficiency	2(17)
End stage renal disease	2(17)

RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis
*normal renal function with persistent proteinuria

5. 추적 기간 중 신기능 유지군과 신기능 저하군의 비교

경과 관찰하는 동안 혈청 크레아티닌의 상승을 보인 환자군과 혈청 크레아티닌이 정상으로 유지

Table 7. Comparison of Clinicopathological Parameters between the Patients with Renal Insufficiency and with Normal Renal Function

	Patients with Renal insufficiency (n=4)	Patients with normal renal function (n=8)	P value
Male:female ratio	1:3	3:5	>0.05
Age at diagnosis(years)	7.3	12.7	0.016
Follow-up duration(months)	22	29	>0.05
Hypertension	4(100%)	7(88%)	>0.05
Serum creatinine at entry(mg/dL)	8.5±0.4	4.2±3.1	0.028
Hemoglobin(g/dL)	6.7±0.3	8.1±1.1	0.048
p-ANCA(+)	1(25%)	4(50%)	>0.05
Proteinuria(mg/m ² /day)	1988±1313	2648±924	>0.05
Ccr(mL/min/1.73m ²)*	7.5±9.8	40.3±18.6	>0.05
% of glomeruli with crescent	72±41	72±18	>0.05
Degree of mesangial cell proliferation			>0.05
Mild	2	3	
Severe	1	4	
Degree of tubulointerstitial change			>0.05
Mild	2	5	
Severe	1	2	
Plasmapheresis	2(50%)	2(25%)	>0.05
Hemodialysis	3(75%)	2(25%)	>0.05

Abbreviation : RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis
*renal insufficiency(n=4)/normal renal function(n=4)

된 환자군으로 나누어서 RPGN의 예후인자들을 분석하였다(Table 7). 불량한 예후 인자로는 어린 연령, 진단 당시 높은 혈청 크레아티닌과 낮은 헤모글로빈 수치였다.

고 찰

1942년에 Ellis 등[4]에 의해 처음으로 기술된 RPGN은 소아에서는 매우 드물며 주로 사춘기 남아에서 나타나지만[5-7] 실제 발생 빈도는 정확히 알려져 있지 않다. 성인에서는 RPGN이 전체 신염의 1.7-5% 정도를 차지한다고 알려져 있는데[8, 9], 국내 보고에서는 성인의 원발성 사구체 신염의 2.1% 정도의 빈도로 나타나고[10], 소아에서는 학동기 이후 남아에서 더 흔하다고 보고되어 있는데[11], 본 연구에서도 2명을 제외하고는 모두 7세 이후에 발병하였으나 남녀비는 1:2로 여아에서 호발하였다.

RPGN의 병리학적 분류에 따르면 소아에서 항사구체 기저막 항체 신염(type I RPGN)은 가장 드물어 전체의 10-20%를 차지하지만 반월상의 침범 정도 및 신부전으로의 진행 빈도는 가장 높다[1, 2]. 이 경우 IgG가 사구체 기저막을 따라 선상으로 면역 염색되는 것이 특징이고[2] 폐출혈을 보이는 Goodpasture 증후군과 폐출혈을 동반하지 않는 경우로 분류된다[1]. 면역 복합체 매개성 사구체 신염(type II RPGN)의 경우 전체 RPGN의 40% 정도를 차지하며[2], 소아에서는 가장 흔한 원인으로 80% 정도를 차지한다[1, 5, 6]. 이때에는 IgG나 C3가 사구체 기저막을 따라 불연속 과립형으로 침착하는 양상을 보이게 되는데, 임상적으로 가장 예후가 좋고 반월상의 침범 정도도 가장 낮고, 막성 증식성 사구체 신염, IgA 신병증과 같은 일차성 신염과 연쇄상구균 감염 후 신염, 루푸스 신염, Henoch-Schonlein 신염과 같은 이차성 신염이 기저 질환이다[1, 2]. 무면역 침착 사구체 신염(type III RPGN)은 사구체에 면역 복합체 침착을 보이지 않으며, 성인

에서 RPGN의 가장 흔한 원인이다[2, 12]. 약 80%의 환자에서 ANCA가 양성으로 나오고, 75%에서는 전신적 소혈관염이 동반된다. ANCA-연관 사구체 신염으로는 미세현미경적 다혈관염, Wegener 육아종증, Churg-Strauss 증후군 등이 있다[1, 2]. 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 type I은 한 예도 없었고, type II가 83%, type III가 17%를 차지하였다.

반월상의 형성 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않지만, 사구체 모세혈관 기저막의 파괴가 선행되고, 손상된 기저막을 통해 보우만낭으로 유입된 염증세포, 섬유소 등에 의하여 벽측 상피세포의 증식이 일어나 결국 반월상이 형성된다고 생각된다[1]. 기저막 파괴는 활성화된 단핵구와 호중구에서 방출된 serine proteinase와 matrix metalloproteinase에 의한 사구체 기저막의 용해에 기인하는 것으로 추정된다[1]. 한편 양이온 물질인 neutrophil elastase(NE)가 음이온을 많이 포함한 사구체 기저막에 쉽게 결합하여 손상을 일으키고 림프구와 대식세포의 면역반응을 조절해서 반월상 형성에 관여할 가능성도 제시되어 있다[13]. Suh 등[14]은 RPGN의 신장 조직에서 사구체와 신간질에 호중구 침윤이 두드러지게 관찰된다 하였는데, 이러한 소견은 반월상의 형성 과정 중 사구체 주위 백혈구가 관여한다는 가설을 뒷받침한다. 이번 연구에서도 80%의 환자에서 간질 내 염증 세포 침윤을 관찰할 수 있었다.

RPGN의 임상양상은 대체로 비슷하여 단백뇨, 핍뇨, 부종, 육안적 혈뇨, 고혈압, 호흡곤란 등과 같은 급성 신염의 소견으로 시작하며 기면, 피로감, 오심, 식욕부진 등 비특이적 증상이 동반되기도 한다[15]. 많은 경우 선행하는 상기도 감염의 병력이 있어 일반적인 감염 후 신염으로 오인되어 치료가 늦어질 수도 있다[15]. 폐출혈이 동반된 경우에는 항사구체 기저막 항체 신염이나 전신 혈관염을 고려하여야 한다 [15]. 본 연구에서 고혈압, 육안적 혈뇨, 신증후군 범위의 단백뇨의 빈도가 타 보고들보다 높았으며 혈청 크레아티닌

수치가 5 mg/dL 이상인 경우가 58%, 혈액 투석을 필요로 한 경우가 42%였는데, 이는 본 연구를 담당한 병원의 최종의뢰기관 기능에 의해 보다 심한 환자들이 수집되었을 가능성이 크다.

Type I 및 type III RPGN의 진단에는 항사구체 기저막 항체와 ANCA 검사가 도움이 된다[1]. Type I RPGN의 약 90%에서 항사구체 기저막 항체 양성반응이 나오고 약 25-33%의 환자에서는 항사구체 기저막 항체와 MPO-ANCA 검사가 동시에 양성 반응을 보이는데, 이 경우는 항사구체 기저막 항체 단독 양성인 환자보다 예후가 좋다고 알려져 있다[1, 16]. Type III RPGN의 경우, Wegener 육아종증에서는 PR3-ANCA (c-ANCA) 양성율이 65%, 미세현미경적 다혈관염에서는 MPO-ANCA(p-ANCA) 양성율이 60% 정도로 보고되어 있다[1]. 한편 ANCA 검사를 진단적 가치 외에 재발에 대한 지표로 쓰일 수 있는지에 대해서는 아직 확실하지 않지만, ANCA 음성인 경우는 의미가 있고, ANCA 양성인 경우라도 임상적 재발의 증거가 없으면 치료를 재개해야 하는 적응증은 될 수 없다고 알려져 있다[2, 17]. 본 연구에서는 한명의 미세현미경적 다혈관염 환자에서 진단 당시 pANCA 양성 이었고 치료 후 음성으로 바뀌었으나 그 뒤 폐출혈이 재발하는 양상을 보여 ANCA 검사가 임상 양상을 반영하지는 못하였다. Type II RPGN에서는 원인질환에 따라 여러 종류의 혈청검사 (complement, FANA, cryoglobulin, anti ds-DNA Ab, ASO)가 진단에 도움이 되고, 25% 정도에서는 ANCA 양성이다[1]. 이번 연구에서도 type II RPGN 환자의 40%에서 pANCA 양성으로 나왔다.

RPGN의 주된 병리조직학적 소견은 보우만 피막 안쪽에서 관찰되는 반월상이다. 반월상은 구성성분에 따라 세포성 반월상, 세포섬유성 반월상, 섬유성 반월상 등으로 구분되는데, 초기에는 상피세포 증식에 의한 세포성 반월이 주로 나타나고 병이 진행함에 따라 TGF-beta가 작용하여

세포 내에서 막성 물질과 콜라겐 섬유가 섞이면서 세포섬유성 반월이 나타나며, 1주일 이내에 세포성분은 소실되고 콜라겐으로 완전히 대체되어 섬유성 반월이 나타난다[1, 7]. 전체 사구체 중 반월상이 침범한 비율이 높을수록, 반월상의 섬유성 변화가 심할수록 불량한 임상경과를 보인다[7]. 그밖에 신간질의 염증세포 침윤, 미만성 신세관 위축, 간질 섬유화, 신사구체 경화 등이 흔히 관찰된다[18].

RPGN 치료에 가장 중요한 점은 조기에 강력한 치료로 사구체 병변의 비가역적 진행을 막아야 한다는 것이며[2], 스테로이드와 면역억제제 등이 주로 사용된다[1]. Type I, type III 및 심한 type II RPGN의 경우 methylprednisolone pulse therapy(7-15 mg/kg for 3 days)를 먼저 시행한 후 이어서 경구 prednisolone(1-2 mg/kg/d for 1-2 month)을 투여하고, 재발의 방지를 위해 cyclophosphamide(2-3 mg/kg/d po or 0.5 g/m² iv monthly)를 8주 이상, 보통 6-12개월 동안 같이 투여한다[1, 2, 19]. Type I RPGN이나 폐출혈을 동반한 ANCA-연관 신염에서는 2주간의 혈장교환술을 병행해야 하는데 이러한 치료에 대한 반응은 50-60% 정도이다[1, 2, 20]. Type II RPGN은 기저질환에 따라 치료를 해야 하는데 methylprednisolone pulse therapy 후 prednisolone 복용이 일반적인 치료이다[19]. 이외에도 관해를 유지하기 위한 약제로 azathioprine과 mycophenolate mofetil 등이 사용되고, 일반적으로 사용되고 있지는 않지만 leflumide, deoxyspergualin, TNF blockade, calcineurin inhibitors, T cell 항체 등의 치료도 시도되고 있다[1]. 이러한 적극적인 치료에도 불구하고 전체 RPGN의 약 50%는 결국 만성 신부전으로 진행된다[15]. Jardin 등[6]은 발병 후 치료가 3개월 이상 지연된 경우는 모두 만성 신부전으로 진행하고, 1-3개월 사이에 치료가 시작된 경우는 약 40%에서 신기능을 회복하며, 1개월 이내에 빨리 치료가 시작된 경우는 모두 좋은 경과를 보

인다고 보고하였다. 이번 연구에서는 methyl-prednisolone pulse therapy, prednisolone, cyclophosphamide 유지요법 등이 기본 치료로 사용되었지만, 진행성 폐결핵을 동반한 한 예와 임상 경과가 저절로 호전된 연쇄상구균 감염 후 신염 1예에서는 prednisolone을 단독으로 사용하였다. 발병 1개월 이내에 치료를 시작한 환자는 총 7명이었는데 2명은 말기 신부전으로 진행하였고 1명은 완전 회복, 4명은 부분 회복되었다. 발병 1-3개월 사이에 치료가 시작된 환자 4명 중 1명이 말기 신질환으로 진행하였고 나머지 3명은 부분 회복되었다. 3개월 후에 치료가 시작된 환자 1명은 부분 회복되었다. 즉 치료를 일찍 시작한 경우에 오히려 진행성 신기능 저하의 빈도가 높았는데, 이는 아마도 부분적으로는 내원 당시 심한 증상을 보이는 환자들에서 신조직 검사 및 치료가 조기에 이루어진 점에 기인하리라 추정된다. 한편 이번 연구에서는 만성 신부전으로의 진행은 33%(4/12)로 비교적 양호하게 나타났지만, 이는 type II RPGN의 빈도가 높고, 추적 기간이 짧았던 이유로 사료된다. 한편 type II RPGN 중에서도 감염 후 사구체 신염의 경우 더욱 예후가 좋다고 알려져 있는데[1, 2], Couser 등[8]은 76명의 감염 후 사구체 신염 환자를 대상으로 50%에서 보존적 치료만으로 자연 회복되었고 18%에서 부분회복을 보였으며 32%에서 만성 신부전으로 진행하였다고 보고하였다. 또한 연쇄상구균 감염에 의한 경우는 다른 감염에 의한 RPGN보다 예후가 더 좋아서 보존적 치료만으로도 자연 회복이 가능한 빈도가 더 높다는 보고도 있다 [21]. 이번 연구에서 감염 후 사구체 신염 환자는 7명이었는데 그 중 2명(28%)이 만성신부전으로 진행하였고 5명(72%)은 부분회복을 보였다.

현재까지 알려진 불량 예후 인자로는 임상 소견 중에서는 고령(60세 이상), 심한 초기 고질소혈증(혈청 크레아티닌 6 mg/dL 이상), 신중후군 범위의 단백뇨, 고혈압, 빈혈, 꺾뇨, 치료의 지연, 항사구체 기저막 항체 양성 반응 등과 병리소견

중에서는 미만성 반월상(전체 사구체 중 80% 이상), 사구체의 섬유소성 피사, 세뇨관 위축, 간질의 섬유화 등이 제시되어 있는데[22-24], 그 중 가장 중요한 것은 발병 당시 혈청 크레아티닌 수치이다[25]. 이번 연구에서도 진단 당시 혈청 크레아티닌 수치가 높고, 빈혈이 심하게 동반되어 있을 경우, 나이가 어릴 경우에 불량한 예후를 보였다. 소아에서 발병 나이와 예후와의 연관에 대하여는 아직 보고된 바가 없어, 향후 많은 환자를 대상으로 한 연구에서 이에 대한 확인이 필요하다. 이번 연구에서 혈청 크레아티닌 수치는 두 군간에 의미 있는 차이를 보였던 반면 크레아티닌 청소율에서는 의미 있는 차이를 보이지 않았는데 혈청 크레아티닌 수치는 모든 환자에서 얻어진 검사 수치였고 크레아티닌 청소율은 8명의 환자에서 얻어진 수치여서 차이가 나타났을 가능성이 있다고 추정되고 많은 환자를 대상으로 한 향후 연구에서 확인이 필요하다.

결론적으로 소아 RPGN은 type II가 대부분을 차지하고, 조기 진단과 적극적인 치료로 성인보다는 양호한 경과를 얻을 수 있으며, 진단 당시 심한 고질소혈증, 빈혈 및 어린 연령 등이 불량한 예후를 시사한다.

한 글 요 약

목 적 : 급속 진행성 사구체신염은 병리조직학적으로 사구체가 광범위한 반월상을 형성하며 임상적으로는 수개월내에 급성 신부전에 빠지게 되는 신질환이다. 저자들은 이 질환의 임상 경과의 이해와 치료 방침의 결정에 도움을 주고자 소아 급속 진행성 사구체 신염 환자들의 임상양상과 병리 소견을 후향적으로 고찰하였다.

방 법 : 1991년부터 2003년까지 소아과에 내원하여 임상 양상과 신생검 소견을 종합하여 급속 진행성 사구체 신염으로 진단 받고 추적 관찰이 가능하였던 12명을 대상으로 임상양상 및 병리 소견에 대해 후향적으로 조사하였다. 신부전으로

진행한 군과 정상 신기능이 유지된 군으로 나누어 임상-병리학적 지표들을 비교하였다.

결 과 : 12명의 환자 중 남자는 4명, 여자는 8명이었다. 발병 당시 연령은 평균 11세 5개월이었고 경과 관찰 기간은 평균 25개월이었다. 신조직 검사 결과에 따라 분류하면 면역복합체 매개성 사구체 신염인 경우가 10예(83%), 무면역 침착 사구체 신염이 2예(17%)였고 항사구체 기저막 항체 신염인 경우는 없었다. 모든 환자가 경구 스테로이드 투여를 받았고 10명(83.3%)에서 methylprednisolone pulse therapy를 시행하였고 이 중 8명(66.7%)은 cyclophosphamide 병합 투여도 시행하였고 4명(33.3%)은 혈장교환을 병행하였다. 경과 관찰하는 동안 1예에서 정상 신기능으로 회복되었고 7예는 정상 신기능은 유지되나 신증후군 범위 이하의 단백뇨가 지속되는 부분 회복을 보였다. 2예에서는 지속되는 단백뇨와 혈청 크레아티닌 상승을 보이는 만성 신부전 상태를 보였고 2예에서는 말기 신질환으로 진행하였다. 진단시 높은 혈청 크레아티닌과 낮은 헤모글로빈 수치를 보인 경우와 나이가 어린 경우 예후가 불량하였다.

결 론 : 소아에서 급속 진행성 사구체신염은 면역 복합체 신염이 대부분을 차지하고 조기 진단과 적극적인 치료를 시행하였을 때 대부분의 환자에서 신기능의 호전이 관찰되었다. 이 질환의 임상 경과와 치료 방침의 확립을 위하여 다기관적 전향적 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164-77.
- 2) Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999;70:33-40.
- 3) Jennette JC, Falk RJ. Diagnosis and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. *Med Clin North Am* 1990;74:893-908.
- 4) Ellis A. Natural history of Bright's disease. Clinical, histological and experimental observations. *Lancet* 1942;1:34-6.
- 5) SPNSG(Southwest Pediatric Nephrology Study Group). A clinico-pathological study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. *Kidney Int* 1985;27:450-8.
- 6) Jardin HM, Leake J, Risdon RA, Barratt TM, Dillon MJ. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1992;6:231-5.
- 7) Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS, Bhuyan UN, Sundraem KR. Crescentic glomerulonephritis in children: a review of 43 cases. *Am J Nephrol* 1992;12:155-61.
- 8) Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988;11:449-64.
- 9) Tang Z, Wu Y, Wang Q, Zeng C, Yao X, Hu W, et al. Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in Chinese patients. *Chin Med J* 2003;116:1737-40.
- 10) Kwon JK, Lee SS, Suh SH, Park SB, Kim HC, Park KK. Rapidly progressive glomerulonephritis-A Review of 26 Cases. *Korean J Nephrol* 1999;18:400-8.
- 11) Uhm JH, Kim MJ, Lee YM, Kim JH, Lee JS, Kim PK, et al. Analysis of childhood rapidly progressive glomerulonephritis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2001;5:78-86.
- 12) Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994;24:130-41.
- 13) Oda T, Hotta O, Taguma Y, Kitamura H, Sudo K, Horigome I, et al. Involvement of neutrophil elastase in crescentic glomerulonephritis. *Hum Pathol* 1997;28:720-8.
- 14) Suh KS, Kim BK, Kim KH. Crescentic glomerulonephritis: a clinicopathologic analysis of 17 cases with emphasis on glomerular and interstitial neutrophil infiltration. *J Korean Med Sci* 1999;14:293-8.
- 15) Michael JD. Crescentic glomerulonephritis.

- In: Ellis DA, William EH, Patrick N, editors. Pediatric nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 655-62.
- 16) Short AK, Esnault VL, Lockwood CM. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies: two coexisting distinct autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995;26:439-45.
 - 17) Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:314-22.
 - 18) Andrassy K, Kuster S, Waldherr R, Ritz E. Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991;59:206-12.
 - 19) Rondeau E. Current treatment of crescentic glomerulonephritis. *J Nephrol* 1993;6:14-21.
 - 20) Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367-86.
 - 21) Leonard CD, Nagle RB, Striker GE, Cutler RE, Scribner BH. Acute glomerulonephritis with prolonged oliguria. An analysis of 29 cases. *Ann Intern Med* 1970;73:703-11.
 - 22) Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Takabayashi S. A clinical and pathological study on the characteristics and factors influencing the prognosis of crescentic glomerulonephritis using a cluster analysis. *Pathol Int* 1999;49: 781-5.
 - 23) Keller F, Oehlenberg B, Kunzendorf U, Schwarz A, Offermann G. Long-term treatment and prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1989;31:190-7.
 - 24) Heilman RL, Offord KP, Holley KE, Velosa JA. Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1987;9:98-107.
 - 25) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:23-32.