

## 소아에서 엡스타인-바 바이러스 감염과 관련한 막성 신병증 1례

고려대학교 의과대학 소아과학교실, 병리과학교실\*

이은희 · 임동희 · 임형은 · 유기환 · 원남희\* · 홍영숙 · 이주원

= Abstract =

### Membranous Nephropathy Associated with Epstein-Barr Virus Infection in a Child

Eun Hee Lee, M.D., Dong Hee Lim, M.D., Hyung Eun Yim, M.D., Kee Hwan Yoo, M.D.  
Nam Hee Won, M.D.\*, Young Sook Hong, M.D. and Joo Won Lee, M.D.

*Department of Pediatrics and Department of Pathology  
College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

Infection of Epstein-Barr virus(EBV) gives rise to a broad spectrum of clinical manifestations in children. Although renal involvement is rare, diverse renal manifestations are known from hematuria to acute renal failure. Secondary membranous nephropathy(MN) associated with systemic EBV infection is an uncommon renal pathology and only two cases have been reported. We are adding another case of MN associated with EBV infection in a child. An 8-year-old girl was admitted for renal biopsy. She had been followed up for microscopic hematuria and intermittent proteinuria for 5 months. There had been no specific findings in serology and radiology. Tonsil biopsy had been done due to exudative tonsillar hypertrophy and enlarged multiple cervical lymph nodes. And it showed EBV-associated lymphoproliferative findings. Serologic tests for EBV showed positive evidence of recent infection; viral capsid antigen(VCA) IgM was borderline positive, VCA IgG and early antigen IgG were positive, and EB nuclear antigen IgG was negative. *In Situ* Hybridization of tonsil for EBV mRNA was positive. Because her proteinuria and hematuria were aggravated at that time(protein 3+, RBC >60/HPF), renal biopsy was done. Renal biopsy showed the findings of MN, characterized by thickened capillary walls with epimembranous spikes on light microscopy and subepithelial, mesangial and sub-endothelial electron dense deposits on electron microscopy. On immunofluorescence microscopy, IgG, C1q, kappa and lambda chains were positive. After steroid administration, proteinuria and hematuria resolved gradually within 6 months. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2008;12: 88-92)

**Key Words** : Epstein-Barr virus, Membranous nephropathy

### 서      론

접수 : 2008년 3월 28일, 승인 : 2008년 4월 23일  
책임저자 : 유기환, 서울특별시 구로구 구로동 80번지  
고려대학교 의료원 구로병원 소아청소년과  
Tel : 02)2626-1229, Fax : 02)2626-1249  
E-mail : guoped@korea.ac.kr

엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)는 보편적인 사람 헤르페스 바이러스(human herpes virus)로 열, 인두염, 임파선염 등을 특징

으로 하는 전염성 단핵구증을 일으킨다. 전염성 단핵구증에서 불현성 신장 침범 소견은 비교적 흔하게 알려져 있으며[1], Lee 등[2]은 전염성 단핵구증 환자의 14%에서 단백뇨, 11%에서 혈뇨를 보인다고 하였다. 하지만 신병증의 합병증이 동반되는 경우는 드물다.

막성 신병증(membranous nephropathy, MN)은 조직학 소견으로 진단하며 사구체 기저막이 두꺼워지고 면역복합체가 상피하에 침착되는 것이 특징이다. 막성 신병증은 성인 신증후군의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으나 소아에서는 드물다. 2001년 Choi 등[3]에 의하면, 일차성 신병증을 가진 소아에서 신장 조직검사를 실시한 결과 막성 신병증은 3%만을 차지 하였다.

또한 막성 신병증은 성인에서는 다른 원인 없이 특발성으로 나타나는 경우가 많은 반면, 소아에서는 주로 다른 상태와 관련되어 이차적으로 나타난다[4]. 이차성 막성 신병증의 중요한 원인으로는 약물, 자가면역질환, 감염, 종양 등이 있으며, 소아에서는 감염이 중요한 원인으로 지역에 따라 B형 간염, 선천성 매독, 주혈흡충증, 사상충증 등이 주 원인으로 알려져 있다[5].

소아에서 엡스타인-바 바이러스 감염과 관련된 이차성 막성 신병증은 면역저하 환아에서 보고된 2례 뿐이며[6], 정상 면역기능 환아에서 보고된 예는 없었다. 이에 저자들은 특별한 면역기능 부전 증상이 없었던 소아에서 엡스타인-바 바이러스 감염과 관련된 막성 신병증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 아 :** 임○○, 여아, 8년 6개월

**주 소 :** 혈뇨 및 단백뇨 악화

**현병력 :** 환아는 6개월 전 학교선별검사서 처음 혈뇨와 단백뇨를 발견하였으며 1개월 후 개인 소아과에서 시행한 추적 검사 결과 혈뇨와 단백뇨 지속되어 본원 소아신장 클리닉으로 의뢰되었다.

당시 단백뇨 소견을 보였으나(요단백 183.46 mg/day(6.9 mg/m<sup>2</sup>/hr)) 복부초음파, 정맥신우조영술, 신핵의학 검사(DMSA), 역행성 요로조영술 등 영상검사 상 특이소견은 보이지 않았다. 본원 소아신장 클리닉에서 추적 도중 특별한 변화가 없었으나, 1개월 전 경부 임파선염이 동반된 편도 비대로 편도 조직 검사를 받았으며 당시 혈뇨 및 단백뇨 악화되어 신장 조직 검사도 받게 되었다.

환아는 코골이 및 입으로 숨쉬는 증상이 1개월 전부터 악화되었으며, 본원 이비인후과 검진에서 편도 비대 및 경부 임파선염 소견을 보여, 편도 조직 검사를 받게 되었다. 그 결과 엡스타인-바 바이러스와 연관된 림프증식성 질환으로 판명되었고 편도 조직을 제자리부합법(in situ hybridization)으로 시행한 엡스타인-바 바이러스의 mRNA 결과는 양성이었다.

**과거력 :** 3년간의 코골이와 입으로 숨쉬는 증상

**가족력 :** 특이소견 없음

**이학적 소견 및 검사 소견 :** 이학적 검사상 부종 등 보이지 않고 특이 소견 없었으며, 내원 시 혈압은 100/60 mmHg로 정상이었다. 검사 소견상 전혈구 검사, 전해질 검사, 간기능 검사, 혈중 요소질소, 크레아티닌은 모두 정상이었으며 B형 간염 항원과 C형 간염 항체 검사도 음성이었다. 혈청 C3, C4, IgA도 정상 범위였고 항핵항체(ANA) 검사도 모두 음성이었다. 엡스타인-바 바이러스 항체 검사상 Viral capsid antigen(VCA) IgM은 경계적 양성, VCA IgG과 Early antigen(EA) IgG은 양성, EB nuclear antigen(EBNA) IgG은 음성이었다. 뇨검사 상 RBC >60/HPF, protein 3+ 소견 보이고, 소변의 단백/크레아티닌 비율이 0.4에서 2.42로 상승하였다.

**조직 검사 소견 :** 신장 조직 검사 결과, 광학현미경 소견으로 모세혈관 벽이 미만성으로 두꺼워져 있고 바깥쪽으로 스파이크(spike)가 관찰되었으며(Fig. 1) 전자현미경 소견으로 상피하 부위에 전자 고밀도 물질의 침착이 관찰되었다(Fig. 2). 또한 메산지움과 내피하 부위에 침착도 관찰되었

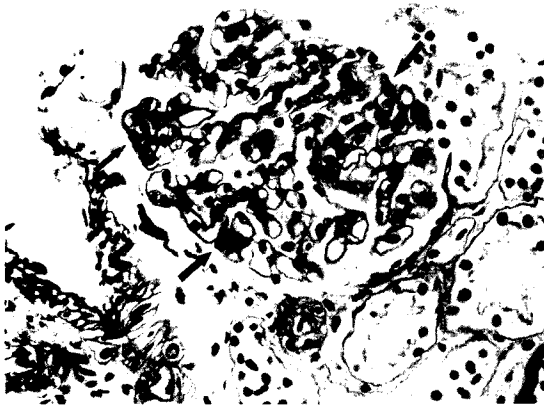


Fig. 1. There is no increase in mesangial cells. Capillary walls are diffusely thickened and in capillary walls there are some blurring suspected it's called "spike"(arrows)(H&E, ×400).

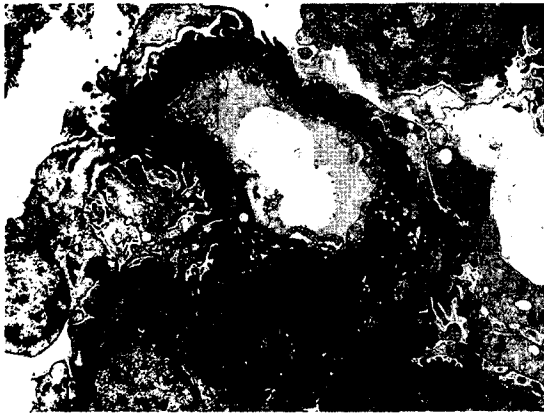


Fig. 2. The electron microscopic sections reveal subepithelial, mesangial and subendothelial electron dense deposits(×5,000).

다. 면역형광 소견으로는 모세혈관벽에서 과립형, 미만성 혹은 분절성으로 IgG(2+), C1q(2+), kappa(1+) and lambda(2+) 경쇄(light chains)가 관찰되었다. 신장 조직에서 시행한 엡스타인-바 바이러스의 제자리부합법 검사 결과는 음성이었다.

**치료 및 경과 :** 환아는 경구 스테로이드(1 mg/kg/day)와 ACE 억제제로 치료를 시작하였다. 약 6개월 후 단백뇨와 혈뇨는 더 이상 관찰되지 않아서 이후 스테로이드는 점차 감량하여 복용을 중단하였다.

## 고 찰

엡스타인-바 바이러스는 90% 이상의 세계인구에게 감염되며 일차감염은 일반적으로 이른 소아기 때 일어나고 무증상으로 나타난다. 하지만 일반적 시기보다 늦은 청소년기에 감염되면 열, 인두염, 림프절병증을 특징으로 하는 전염성 단핵구증으로 대개 나타난다[7]. 엡스타인-바 바이러스 감염은 소아에서 다양한 임상 증상을 나타내는데[8], 그 중 신장 침범 소견은 현미경적 혈뇨에서 급성 신부전에 이르기까지 다양하다[9]. 신병증을 동반하는 경우는 드물지만 엡스타인-바 바이러스와 관련된 신병증으로는 간질성 신염(interstitial nephritis)이 잘 알려져 있다[1, 10-12].

본 증례의 경우에는 간헐적 단백뇨로 추적관찰 중에 편도 조직검사 상 엡스타인-바 바이러스와 연관된 림프증식성 질환을 진단받았으며 같은 시기에 단백뇨가 악화되어 실시한 신장 조직 검사결과 막성 신병증 임을 알게 되었다. 환아는 특별한 약물복용력이 없고 항핵항체 검사가 정상으로 약물이나 자가면역질환에 의한 이차성 막성 신병증의 가능성은 떨어진다. 또한 엡스타인-바 바이러스 항체검사 소견 이외 기타 감염성 원인을 위한 검사에서는 특이소견은 보이지 않았다.

엡스타인-바 바이러스의 일차 감염을 진단하기 위해서는 혈청내 바이러스 항체를 검사하여 VCA IgM 항체가 양성이면 확진할 수 있다. 그리고 그 뒤로 VCA IgG나 EA 항체가 양성이 되며 EBNA 항체는 마지막으로 나타나 평생 지속된다[7]. 본 증례의 경우에 환아는 3년전부터 코골이 증상이 있기는 하였으나 EBNA 항체가 음성으로 만성 감염의 가능성은 없으며 엡스타인-바 바이러스 항체 검사 결과 VCA IgM 항체가 경계적 양성으로 급성 감염의 소견을 보였다. 그러나 VCA IgG와 EA 항체도 양성 소견을 보였으며, 처음으로 단백뇨가 발견된 것은 엡스타인-바 바이러스 항체 검사를 하기 5-6개월 전으로 첫 단백뇨를 보일 당시

에 엡스타인-바 바이러스 감염을 배제하기는 어렵다.

엡스타인-바 바이러스에 의한 병증인지 좀 더 확실하게 알기 위해서는 분자생물학적으로 조직에서 제자리부합법이나 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 바이러스의 DNA 또는 RNA 결과를 보는 것이다. Endo 등[13]에 의하면 편도염을 가진 소아의 28.2%에서 제자리부합법으로 엡스타인-바 바이러스 양성소견을 보였다. 이는 직접적인 바이러스의 감염을 의미하는 것으로 최근 감염의 경우이거나 과거 감염의 바이러스가 재활성화 되었을 경우 모두 가능하다. 따라서 최근 감염 여부를 알기 위해서는 바이러스 항체 검사와 연관 지어 생각해 보아야 한다. 신장 조직의 경우, 만성 간질성 신염 환자 중에 중합효소연쇄반응 방법으로 66.6%[14]에서 제자리부합법-중합효소연쇄반응(PCR in situ hybridization)으로 52.9%[15]에서 엡스타인-바 바이러스 DNA 양성 소견을 보였다. Mayer 등[9]은 신장 조직에서 제자리부합법으로 EBV-RNA를 검출하는 데 실패하였으며, 저자는 EBV 항원이 T 세포 매개 면역 반응을 활성화시켜 신장에 면역병리학적 손상을 가했을 것이라는 가설을 세웠다[1, 9]. 따라서 본 증례의 경우 신장 조직에서 제자리 부합법의 결과가 음성이었다고 하더라도 막성 신병증과 엡스타인-바 바이러스 감염의 연관성이 전혀 없다고 할 수 없다.

막성 신병증이 어떤 질환에 의해 이차적으로 온 것인지 밝히는 것은 중요하다. 왜냐하면 원인이 되는 질환을 치료하면 사구체 병변의 호전도 보이기 때문이다. 특발성 막성 신병증의 경우에는 예후가 다양한데 진단 시 단백뇨 정도(severity)가 관련인자로 알려져 있다[16]. 특발성 막성 신병증을 진단 받은 환자에서 어른의 경우 약 25%에서만 완전 관해를 보이며[16], 소아에서는 4년간 추적관찰 후 거의 50%에서 만성 신질환으로 진행하거나 고혈압이 지속되는 것으로 나타났다[17]. 본 증례의 경우 비록 진단 당시 단백뇨 정도가 신증후군 범위

에 속할 정도로 심하지는 않았으나 치료 6개월여 만에 경과가 호전되어 예후가 좋은 것으로 판단되며, 이에 특발성 보다는 이차성으로 막성 신병증이 나타났을 가능성이 크다 하겠다.

2006년 보고된 엡스타인-바 바이러스 감염과 관련된 막성 신병증례 중에 하나는 간이식 후에 만성적으로 엡스타인-바 바이러스 혈증을 갖고 있던 9세 여아의 경우이고, 다른 하나는 엡스타인-바 바이러스 급성 감염과 관련된 15세 남아의 경우이다[6]. 앞의 경우에는 간이식 후에 면역억제 치료를 하던 중에 엡스타인-바 바이러스 혈증이 지속되었고 이후 막성 신병증이 나타났으며, 뒤의 경우에는 전신적 림프비대로 내원하여 검사를 시행하면서 림프절 조직 검사 결과 엡스타인-바 바이러스와 연관된 림프증식성 질환, 신장 조직 검사 결과 막성 신병증을 진단 받고 치료하여 호전된 후에 면역글로블린 A 결핍이 밝혀졌다. 이 두 증례는 엡스타인-바 바이러스 감염이 전신적으로 나타난 경우로 두 경우 모두 면역체계의 이상이 있었다.

본 증례의 경우에 환아는 전체적인 면역 검사는 실시하지 못하였지만 특별한 과거력이 없고 이후에도 다른 병력이 없는 것으로 보아 정상 면역을 가진 아이로 추정된다. 본 증례는 엡스타인-바 바이러스와 관련한 막성 신병증의 발병에 감염에 의한 급성기 바이러스 혈증이 질병발생에 중요한 역할을 하였던 것으로 추정된다.

## 한 글 요약

막성 신병증은 성인에 비해 소아에서는 드문 신병증으로 감염, 자가면역, 종양에 의한 이차성 신병증이 알려져 있다. 그 중에서도 엡스타인-바 바이러스 감염과의 관련은 잘 알려지지 않아, 최근 1개 보고에서 면역기능이 저하된 2례를 소개한 바 있을 뿐이다. 이에 저자들은 면역기능이 정상으로 보이는 소아에서 엡스타인-바 바이러스 감염과 관련한 막성 신병증 1례를 경험하였기에 보고하는

바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Cataudella JA, Young ID, Iliescu EA. Epstein-Barr virus-associated acute interstitial nephritis: infection or immunologic phenomenon? *Nephron* 2002;92:437-9.
- 2) Lee S, Kjellstrand CM. Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol* 1978;9: 236-40.
- 3) Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, et al. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 2001;42:247-54.
- 4) Cameron JS. Membranous nephropathy in childhood and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1990;4:193-8.
- 5) Jefferson JA, Couser WG. Therapy of membranous nephropathy associated with malignancy and secondary causes. *Semin Nephrol* 2003;23:400-5.
- 6) Araya CE, Gonzalez-Peralta RP, Skoda-Smith S, Dharnidharka VR. Systemic Epstein-Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children. *Clin Nephrol* 2006;65:160-4.
- 7) Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med* 2004;6:1-16.
- 8) Durbin WA, Sullivan JL. Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Rev* 1994;15:63-8; quiz 8.
- 9) Mayer HB, Wanke CA, Williams M, Crosson AW, Federman M, Hammer SM. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;22:1009-18.
- 10) Joh K, Kanetsuna Y, Ishikawa Y, Aizawa S, Imadachi A, Tatusawa O, et al. Epstein-Barr virus genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with immune complex-mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection. *Virchows Arch* 1998;432: 567-73.
- 11) Kano K, Yamada Y, Sato Y, Arisaka O, Ono Y, Ueda Y. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 2005;20:89-92.
- 12) Verma N, Arunabh S, Brady TM, Charytan C. Acute interstitial nephritis secondary to infectious mononucleosis. *Clin Nephrol* 2002; 58:151-4.
- 13) Endo LH, Ferreira D, Montenegro MC, Pinto GA, Alternani A, Bortoleto AE, Jr., et al. Detection of Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:9-15.
- 14) Bao L, Zhang Y, Zheng X. [Detection of Epstein-Barr virus DNA in renal tissue from patients with interstitial nephritis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1996;35:542-4.
- 15) Becker JL, Miller F, Nuovo GJ, Josepovitz C, Schubach WH, Nord EP. Epstein-Barr virus infection of renal proximal tubule cells: possible role in chronic interstitial nephritis. *J Clin Invest* 1999;104:1673-81.
- 16) Laluck BJ, Jr., Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1026-32.
- 17) Chen A, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, Gauthier B, et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrol* 2007;8:11.