

전신성 모세혈관 누출 증후군으로 인한 만성 신질환 1예

백선하^{1,2}, 신나라^{1,2}, 김효진^{1,2}, 한미연^{1,2}, 최동주^{1,3}, 방수미^{1,3}, 김세중^{1,3}, 백진호⁴

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교병원 내과, 분당서울대학교병원 ³내과, ⁴병리과

A Case of Chronic Renal Failure Associated with Systemic Capillary Leak Syndrome

Seon Ha Baek^{1,2}, Nara Shin^{1,2}, Hyo Jin Kim^{1,2}, Mi Yeun Han^{1,2}, Dong-Ju Choi^{1,3},
Soo-Mee Bang^{1,3}, Sejoong Kim^{1,3}, Jin Ho Paik⁴

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Departments of ³Internal Medicine, ⁴Pathology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Systemic capillary leak syndrome (SCLS) is an unusual entity characterized by hypovolemic shock, hemoconcentration, and hypo-albuminemia associated with paraproteinemia as a result of marked capillary hyperpermeability. Complications of this syndrome can include compartment syndromes, pulmonary edema, thrombosis, and acute kidney injury. This paper reports a case of severe SCLS accompanied by acute tubular necrosis caused by hypoperfusion and myoglobinuria secondary to rhabdomyolysis, which resulted in chronic kidney disease that necessitated hemodialysis. However, there have been rare data of residual end-organ damage after acute attacks in Korea. Therefore, this paper reports a case of complicated SCLS enough to hemodialysis and that developed into chronic kidney disease.

Key Words: Acute tubular necrosis, Rhabdomyolysis, Systemic capillary leak syndrome, Chronic renal failure

서 론

전신성 모세혈관 누출 증후군은 모세혈관의 투과성이 일시적으로 증가하여 혈관 내에서 간질 공간으로 혈장 및 단백이 이동하는 드문 질환이다.¹ 급성 발작이기에 혈장이 간질 공간으로 이동하면서 임상적으로 저혈량성속, 전신 부종, 혈액 농축 및 저 알부민혈증이 보이는 것을 특징으로 하며 검사실 소견으로 혈청 전기 영동에서 단세포군 감마글로불린병증이 나타난다.² 가능한 유발 요인으로 바이러스성 감염, 종양괴사인자-알파, 인터루킨 2와 같은 다양한 시토카인이 제시되었지만 유발 요인 및 병태기전은 명확하지 않다.^{3,5} 질환

의 합병증으로 급성 신부전, 횡문근융해, 폐부종, 부정맥, 심부정맥혈전증 등이 동반된다는 보고가 있으며,⁶ 국내에서도 급성 신부전의 합병증을 동반한 전신성 모세혈관 누출 증후군을 세 차례 보고한 바 있다.^{7,8} 심각한 급성기 발작이 온 이후 적절히 치료된 환자에서 말단 장기 손상을 보이지 않지만 드물게 만성 신질환이 발생할 수 있다고 보고하고 있다. 저자들은 최근 전신 부종 및 소변량 감소를 주소로 내원한 환자에서 신대체 요법이 필요할 정도로 심각한 전신성 모세혈관 누출 증후군 및 급성 신부전이 발생하고 3개월 이후에도 신기능이 회복되지 않은 환자를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: August 19, 2012, Accepted: October 2, 2012

교신저자: 김세중, 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미로 166
서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원 내과
Tel: (031) 787-7051, Fax: (031) 787-4052
E-mail: imsejoong@daum.net

증 례

환 자: 남자, 49세

주 소: 3일 전부터 발생한 전신 부종과 소변량 감소 및

노작성 호흡곤란.

현병력: 3일 전부터 미열을 동반한 전신 부종과 노작성 호흡곤란이 발생하였고, 점차 호흡곤란이 심해져 응급실 통해 입원하였다. 흉통은 없었고, 소변량은 약간 감소되어 있었다.

과거력: 1년 3개월 전 위궤양과 십이지장 궤양으로 인한 출혈로 치료받은 병력이 있고, 고지혈증을 진단받고 약물 복용 중이었고, 당뇨병이나 고혈압의 병력은 없었다.

가족력: 특이 사항 없음.

사회력: 술이나 담배는 하지 않음.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 101/70 mmHg, 맥박수 113회/분, 체온 36.0°C, 호흡수 20회/분이었으며, 급성 병색을 보였으나, 결막의 빈혈이나 황달색조는 보이지 않았다. 심음은 정상적으로 들렸으며, 양측 폐하부에 수포음이 약간 들렸다. 복부에는 특이 소견이 관찰되지 않았고, 늑척추각압통도 없었고, 하지 함요부종이 있었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 19,300/mm³(중성구 82.9%, 림프구 8.8%, 단핵구 8%, 호산구 0%), 혈색소 20.0 g/dL, 적혈구 용적치 59.8%, 혈소판 101,000/mm³, 생화학 검사에서 AST/ALT 44/21 (IU/L), ALP 49 IU/L, 총단백 3.8 g/dL, 알부민 2.4 g/dL, BUN 52 mg/dL, Creatinine 2.0 mg/dL, modification of diet in renal disease study estimated glomerular filtration rate (MDRD eGFR) 35.8 mL/min/1.73 m², CRP 1.70 mg/dL였다. 혈청 calcium, phosphorus 및 요산치는 각각 7.7/8.0/7.5 (mg/dL)였고, CK 1,185 IU/L, CK-MB 11.90 ng/mL, Troponin I 0.282 ng/mL로 상승되었다. 실내 공기에서 시행한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.231, PaO₂ 50.3 mmHg, PCO₂ 34.0 mmHg, HCO₃⁻ 13.9 mmol/L로 저산소혈증 및 대사성산증을 보였다. 요 검사에서 단백뇨는 +/- 혈뇨 3+, 요 현미경검사상 적혈구 1-4/HPF, 백혈구 1-4/HPF였다. 혈청 단백질 및 면역 전기영동검사에서 M 단백질 0.25 g/dL (fraction: 4.5%), IgG lambda 경쇄에 비정상적인 침강이 관찰되었고, 소변 단백질 및 면역 전기영동검사에서 벤스존스단백, lambda 형 양성을 보였다(Fig. 1). 혈청 유리 경쇄 검사에서 kappa와 lambda는 각각 122.36/1,302.5 (mg/L), 유리 kappa/lambda 비율은 0.09로 비정상 소견을 보였다. 1개월 후 추적 혈청 단백질 전기영동검사에서 M단백이 0.74 g/dL로 증가하는 소견을 보였다. 혈청 검사상 IgG, IgA 각각 1,610/93.4 (mg/dL)로 정상 범위였고, IgM은 41.9 mg/dL로 정상보다 약간 낮았다. 24시간 요단백량은 38병일, 65병일째 각각 78/1,116 (mg/dL)로 단백뇨가 관찰 되었다. HBs 항체 양성, HBs 항원 음성, HCV 항체 음성이었다.

방사선학적 소견: 흉부 방사선 검사에서 양측 폐부종 소견이 있었고, 전산화단층촬영에서 폐부종과 소량의 심낭 삼출 및 양측 흉수가 관찰되었다. 전신 뼈 방사선 검사에서 용해성 병변(osteolytic lesion) 등은 관찰되지 않았다.

심전도 소견: 동성 빈맥을 보였다.

심초음파 소견: 입원 당시 심박출 계수(ejection fraction, EF) 34%, 전반적인 심근 운동저하(global hypokinesia)와 소량의 심낭 삼출이 관찰되었고 1주일 후 재검 시에 EF 54%로 많이 호전되었다.

신장초음파 소견: 양쪽 신장은 정상 크기이고, 수신증이 동반되지 않았고, 신실질 질환이 의심되는 초음파 소견을 보였다.

신장조직 검사 및 골수 검사: 통상적인 방법으로 시행한 신장 조직 침생검의 광학 현미경 검사의 저배율에서($\times 100$) 심한 세뇨관과 간질의 변화가 있고, 단백 원주는 있으나 색소 침착은 관찰 되지 않았다. 고배율에서($\times 400$) 관찰한 세뇨관에는 상피세포의 얇아짐, 탈락, 세뇨관 내강의 확장, 사이질이 부종이 있었고, 사구체에는 특별한 이상 소견은 보이지 않았다(Fig. 2A, 2B). 단백 원주내의 kappa, lambda에 대한 면역형광 염색은 모두 음성이었다. 골수 검사에서 세포 충실성은 30-40%로 정상 소견을 보였고, 형질 세포는 6.2%로 lambda 계열에 국한하여 증가되어 있었고, 조혈세포의 성숙도 및 수는 정상이었다. 고칼슘혈증이나 두개골에 용해성병변(osteolytic lesion) 등 다발성 골수종 및 아밀로이드 질환의 특이 소견이

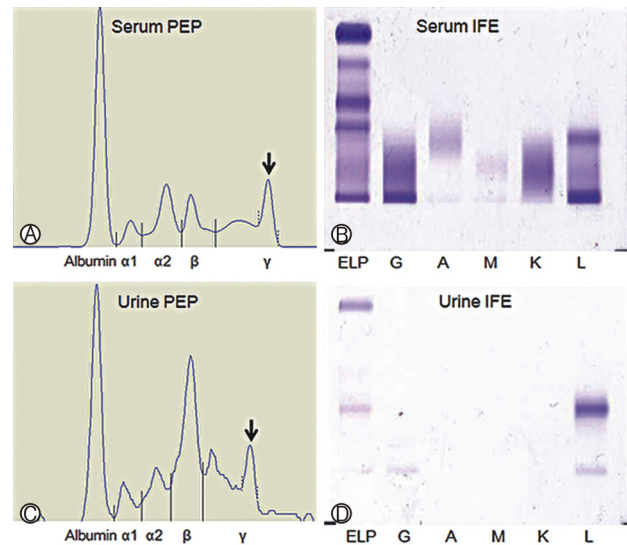


Fig. 1. Electrophoresis and immunoelectrophoresis of serum (A and B) and urine (C and D) showed monoclonal gammopathy of lambda type. Arrow: M-protein. G: IgG, A: IgA, M: IgM, K: kappa, L: lambda.

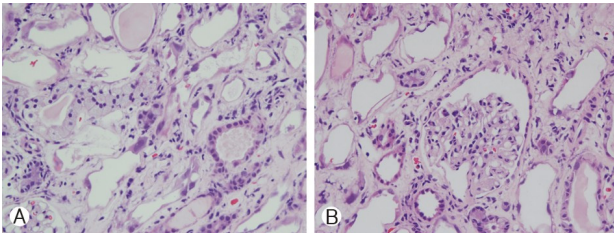


Fig. 2. Light microscopy finding of the kidney biopsy In kidney biopsy specimen, there is marked thinning or loss of the tubular epithelium with dilatation of the tubular lumens and interstitial edema (A, H&E stain, $\times 400$). The glomerulus does not show any abnormalities including mesangial proliferation, increased mesangial matrix, glomerular basement membrane thickening, or abnormal deposition (B, H&E stain, $\times 400$).

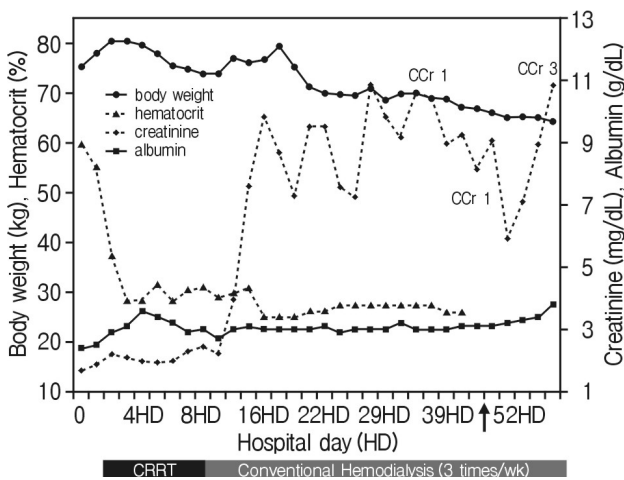


Fig. 3. Clinical course of the case through change of biochemical data. Arrow: kidney biopsy. CCr: Creatinine clearance.

관찰되지 않아 monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS), IgG lambda 형으로 진단되었다.

치료 및 경과: 입원 후 바이러스성 심근염과 심부전을 진단받았고, 항바이러스제(Oseltamivir, Eramivir, cidofovir)와 심부전에 대한 보존적 치료 중에 3병일째 심방세동으로 인한 심인성 쇼크가 발생하였고, 약물 치료로 호전이 없어 체외막 산소 공급기(extra-corporeal membrane oxygenation)를 삽입하였다. 4병일째 소변량이 급격히 감소하고, 갈색뇨가 관찰되었고, CK >16,000 IU/L로 상승 및 고질소 혈증을 보여 지속적인 신 대체 요법을 시작하였고, 이후 무뇨에서 회복하면서 나간 요 검사에서 단백뇨가 관찰되어 신장내과에 의뢰되었다. 바이러스성 심근염으로 인한 급성 심부전 및 폐부종은 항 바이러스 치료, 기계호흡과 체외막 산소 공급기를 적용받아 회복되었고, 급성 심부전과 단세포균 감마글로불린병증이 있는 환자로, 신장 조직 검사와 골수 검사를 시행하

였고 급성 요 세뇨관 괴사와 MGUS가 진단되었다. 급성 심부전에 대하여 8일간 지속적인 신 대체요법을 받은 이후 심부전의 회복과 더불어 혈압이 안정화되면서 주 3회 고식적인 혈액 투석으로 전환하였다. 4병일째 알부민은 3.6 g/dL로 회복하고, 이후 3개월까지 3.0-3.6 g/dL를 보였고, 20병일째 입원 당시 체중으로 회복하였다. 신기능은 30, 60병일, 3개월 혈청 creatinine이 9.84/10.86/10.0 (mg/dL)였고, 30병일째 무뇨에서 회복되었고, 60병일째 1,100-1,300 mL/day를 보였으나, 3개월까지 24시간 creatinine clearance는 3 mL/min로 회복이 없었다(Fig. 3). 전신성 모세혈관 누출 증후군의 재발 방지 치료를 고려하고 있고, MGUS는 특별한 치료가 필요하지 않아 경과 관찰 중이다.

고찰

전신성 모세 혈관 누출 증후군은 1960년 Clarkson 등이 최초로 기술한 이래 모세혈관의 투과성이 일시적으로 증가하는 특징을 가지는 드문 질환이다.⁹ Druey와 Greippi이 1960-2010년 사이에 126개의 증례를 모아 발표한 보고에 의하면 발생 시 45 ± 15 세의 건강한 중년의 코카시안 성인에서 대부분 발견이 되며, 성별에 따른 발생 빈도의 차이는 없는 것으로 보고하였다.⁹ 또한 Grouseff 등이 발표한 보고에 따르면 28예 중 20예에서 상기도 감염을 포함한 감염성 질환을 유발 요인으로 보고하였고, 2예에서 지속되는 물리적 노력 이후 발생하였고, 4명의 여성 환자에서 생리 기간 중에 급성 발작이 발생하였다.^{1,10-15} 본 증례에서도 바이러스성 심근염과 동시에 발생하였기 때문에 이러한 가설의 가능성을 뒷받침해 주고 있다. 전신성 모세혈관 누출 증후군의 병태 생리는 잘 알려져 있지 않지만, 면역체계의 조절 곤란, 인터루킨 2와 종양괴사인자-알파 등의 염증 유발 시토카인의 증가, 혈관 내피 성장인자의 증가, 단일클론성 단백 등이 가설로 제기되고 있다.^{9,16} 2개의 증례에서 circulating CD25+와 CD25+T 세포가 증가되어 있다는 보고를 통해 면역 체계의 조절 곤란을 병리 기전으로 보고한 경우가 있다.^{4,17} 한편, 시토카인의 병인에 관한 역할에 대한 몇 개의 보고들이 있었다. 3명의 환자에서 혈청인터루킨 6와 종양괴사인자-알파가 높게 유지되었으나 2명의 환자에서 질환이 호전되었음에도 불구하고 여전히 높은 수준을 보여 주었고,^{4,18} 개인에 따라 시토카인의 수준이 다양할 수 있어, 전신성 모세혈관 누출 증후군의 병태생리에서 이러한 시토카인의 역할은 아직 불분명한 상태이다. 또한 전신성 모세 혈관 증후군 환자의 2명

에서 급성기 발작 기간 동안 혈관 내피세포 생성 인자가 증가하였다가 증상이 소실되었을 때 감소하였다는 보고가 있지만,¹⁹ 아직까지 병태생리에서 그 역할은 알려지지 않았다. 한편 본 증례에서도 확인되었 듯이, MGUS는 일반 인구의 3% 에서만 발견되지만 전신성 모세혈관 누출 증후군이 진단된 환자의 79-82%에서 동반되는 것으로,^{7,16} 독성 단일성 paraprotein이 조직에서 응집 및 침착되면서 혈관 내피 세포의 손상을 일으키거나, paraprotein이 혈관 내피 세포의 기능에 중요한 요소에 결합하여 그 기능을 저해한다는 가설이 제시 되기도 하였다.⁹

임상 양상은 다양하게 보고되며 전구 증상, 초기 모세 혈관 누출기, 회복기로 세단계로 나누어 진다. 전구증상은 피곤, 근육통, 열, 오심, 복통, 설사, 감정의 변화 등이 나타날 수 있고^{6,7,16} 모세혈관 누출기에는 급성 저혈량성속과 혈액 농축, 저알부민혈증이 나타나고 수 일 이내 소실되는 것이 특징이다. 이외에도 third space loss로 인해 장부종, 복수, 흉막 삼출 및 심막 삼출이 나타날 수 있다.¹⁶ 이 시기의 합병증으로 구획증후군이나 부정맥, 심부정맥혈전증, 횡문근 용해 증후군 및 저혈압으로 인한 급성 신부전이 발생할 수 있다.^{1,9,16} 본 증례에서 보이는 급성 신부전은 횡문근용해증후군 및 저혈압으로 인한 결과로 이제껏 국내에서 횡문근용해증후군을 보고한 바 없으며, 신 대체 요법이 필요했을 뿐만 아니라 3개월 이상 신기능이 회복되지 않은 경우는 보고된 바 없어 본 증례의 의의라 할 수 있겠다. 회복기에는 누출기에 간질로 이동하였던 체액이 혈관내로 재분포되면서 갑자기 심한 혈액량 과다 및 폐부종이 발생하여 기계호흡이 필요할 수 있겠다.^{6,16} 이외에도 대개 증상이 없다가 간헐적으로 재발하여 체중 증가와 전신 부종이 지속적으로 관찰되는 만성적인 경과를 보이는 경우도 있다.^{9,16} 전신성 모세 혈관 증후군은 첫 번째 발병 시에 인식하고 진단하는 것이 어려울 수 있다. 속의 이차적인 요인이 없는 상태에서 저혈압, 혈액 농축, 저알부민혈증의 세가지 증상이 전신성 모세혈관 누출 증후군의 특징임을 염두해 두고 임상가의 관심과 주의 깊은 관찰이 있을 때 진단될 수 있다. 그러나 본 증례처럼 바이러스성 심근염이 동반되어 이차적인 속이 동반된 경우 조기 진단의 어려움이 있을 수 있다.

급성기는 대부분 보조적인 치료 중심으로 이루어 지는데 누출기에는 수액공급이 중요하며 사망률을 줄일 수 있다.¹⁶ 모세 혈관 누출로 인한 혈액 및 단백질 이동의 병태 생리를 고려할 때 지속적인 정질 용액 보다는 교질 용액인 25% 알부민과 10% pentastarch의 사용을 고려해야 한다.^{8,9} 중심 정맥

모니터링을 통해 회복기로의 전환을 빨리 인지하여 치료의 방향을 잘 전환해야 하며 이노제를 적절히 사용하고 신기능이 저하된 경우에는 신 대체 요법을 적극적으로 시행해야 한다.¹⁶ 예방 및 유지요법으로는 β_2 항진제(terbutaline)와 phosphodiesterase 억제제(theophylline)를 복용할 것이 권고되고 있다.⁹ 다발성 골수종으로 진행된 MGUS를 동반한 두명의 전신성 모세혈관 누출 증후군 환자에서 항암 치료 이후 이러한 혈관 누출 증후군도 호전되었음을 보고한 바 있고,³ 종양괴사인자 중화 약제인 infliximab으로 치료받은 환자의 경우 호전을 보고하기도 하였다.⁴ 정주용 면역 글로불린(intravenous immunoglobulin)은 급성 발작기에 효과가 있고,²⁰ 예방적인 목적으로 투여한 경우에도 호전을 보인 경우가 있지만²¹ 모든 환자에서 효과를 나타내지 못했고, 아직까지 장기간 효과에 대해서는 알려진 바 없다.⁹

최근 5년 생존율을 70%로 보고하였고, 심각한 급성기 발작이 온 이후 적절히 치료된 환자에서 말단 장기 손상을 보이지 않지만 드물게 만성 신질환과 구획 증후군의 결과로 장기간의 감각운동의 저하가 나타날 수 있다.⁹

본 증례는 처음부터 극심한 형태로 발병하였고 횡문근용해증후군과 급성신부전이 동반되어 신대체요법을 시작하였고, 3개월 후에도 신기능의 호전이 없는 환자로 향후 재발가능성과 다발성 골수종으로 발전될 가능성을 염두해 두고 추적 관찰해야 하며 terbutaline과 theophylline 등의 유지요법을 고려해야 하겠다. 저자들은 이 질환이 자기 한정적 질환이지만 합병증으로 인한 중말 장기손상이 올 수 있음을 염두해 두고 발생 시 신중하고 신속한 진단 및 치료가 필요하다고 생각한다.

참고문헌

- Gousseff M, Arnaud I, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, et al. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med* 2011;154:464-71
- Dhir V, Arya V, Malav IC, Suryanarayanan BS, Gupta R, Dey AB. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. *Intern Med* 2007;46:899-904.
- Amoura Z, Papo T, Ninet J, Hatron PY, Guillaumie J, Piette AM, et al. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 1997;103:514-9.
- Dowden AM, Rullo OJ, Aziz N, Fasano MB, Chatila T, Ballas ZK. Idiopathic systemic capillary leak syndrome: novel therapy for acute attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1111-3.

5. Cicardi M, Berti E, Caputo V, Radice F, Gardinali M, Agostoni A. Idiopathic capillary leak syndrome: evidence of CD8-positive lymphocytes surrounding damaged endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:417-9.
6. Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, Mandrekar SJ, Kamal AH, Gonzalez-Paz NC, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2010;85:905-12.
7. Cho EJ, Cha IH, Yoon KC, Lee DI, Lim TK, Kang YS, et al. Recurrent systemic capillary leak syndrome responding to the corticosteroid therapy. *Korean J Nephrol* 2010;29:513-8.
8. Lee YS, Kim SY, Kwon CW, Song HG, Lee YK, Kim HJ, et al. Two cases of systemic capillary leak syndrome that were treated with pentastarch. *Korean J Intern Med* 2007;22:130-2.
9. Drucey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med* 2010;153:90-8.
10. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960;29:193-216.
11. Larcen A, Laprevote MC, Lambert H. Cyclical shock with hyperglobulinemia. *Bibl Anat* 1975;13:343-6.
12. George C, Regnier B, Le Gall JR, Gastinne H, Carlet J, Rapin M. Hypovolaemic shock with oedema due to increased capillary permeability. *Intensive Care Med* 1978;4:159-63.
13. Barnadas MA, Cisteró A, Sitjas D, Pascual E, Puig X, de Moragas JM. Systemic capillary leak syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:364-6.
14. Lassoued K, Clauvel JP, Similowski T, Autran B, Bengoufa D, Oksenhendler E. Pulmonary infections associated with systemic capillary leak syndrome attacks in a patient with hypogammaglobulinemia. *Intensive Care Med* 1998;24:981-3.
15. Kawabe S, Saeki T, Yamazaki H, Nagai M, Aoyagi R, Miyamura S. Systemic capillary leak syndrome. *Intern Med* 2002;41:211-5.
16. Kim YM, Seok HJ, Kim SH, Kwon SK, Lee JI, Seo JW, et al. A case of systemic capillary leak syndrome following upper respiratory tract infection. *Korean J Nephrol* 2003;22:251-6. Korean.
17. Cicardi M, Gardinali M, Bisiani G, Rosti A, Allavena P, Agostoni A. The systemic capillary leak syndrome: appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. *Ann Intern Med* 1990;113:475-7.
18. Doubek M, Brychtova Y, Tomiska M, Mayer J. Idiopathic systemic capillary leak syndrome misdiagnosed and treated as polycythemia vera. *Acta Haematol* 2005;113:150-1.
19. Lesterhuis WJ, Rennings AJ, Leenders WP, Nootboom A, Punt CJ, Sweep FC, et al. Vascular endothelial growth factor in systemic capillary leak syndrome. *Am J Med* 2009;122:e5-7.
20. Lambert M, Launay D, Hachulla E, Morell-Dubois S, Soland V, Queyrel V, et al. High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2184-7.
21. Gousseff M, Amoura Z. Idiopathic capillary leak syndrome. *Rev Med Interne* 2009;30:754-68.