

건선에 동반된 막성신병증 2예

경상대학교 의과대학 내과학교실

김수진 · 강정훈 · 이대환 · 김태효 · 하혜정
정태식 · 김현정 · 함종렬 · 전은실 · 장세호 · 정순일

서 론

막성신병증은 성인에서 발생한 특발성 신증후군의 30-40%를 차지하며, 전신성 홍반성 낭창, 말라리아, B형 간염 같은 만성 감염, 고혈압, 수은 등의 중금속, penicillamine, captopril 같은 약제에 기인하여서 이차적으로 발생할 수 있다. 건선은 표피증식이 특징인 만성적인 구진인설성의 피부염으로, 발병기전에 IgG, IgA 면역복합체의 축적이나 T 세포 기능의 장애 등 다양한 면역학적 이상 요인이 작용하는 것으로 알려져 있다¹⁻³⁾. 건선에 동반되어 사구체 신병증이 발생한 증례보고들이 있었고, 병리학적으로는 주로 IgA 신병증과의 관련성이 알려져 있다³⁻⁵⁾. 그 외에도 루푸스 신염⁶⁾, 급성 사구체신염⁷⁾ 등이 보고되었으며, 최근에는 막성신병증의 증례 보고들이 있었다⁸⁻¹⁰⁾. 국내의에는 막성신병증과 IgA 신병증이 중복되어 나타난 예가 각각 1예씩 보고되었으^{3,5)} 아직 막성신병증이 건선에 동반되어 발생하는지 여부와 그 발생기전은 밝혀져 있지 않다. 이에 저자들은 건선 환자에서 발생한 막성신병증의 증례를 관찰하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 자 : 남자 54세

주 소 : 1개월 전부터 시작된 전신 부종

현병력 : 환자는 98년 3월 두피에 홍반성 인설이 생긴 뒤, 복부와 흉부로 번지는 양상을 보여서 본원 피

부과에서 피부조직 검사로 건선으로 진단을 받고, 광선 치료를 받아오던 중 99년 7월 전신부종이 발생하여 입원하였다.

과거력 : 95년에 당뇨를 진단 받고 인슐린 20 단위로 조절하고 있었음.

98년에 담낭 낭종과 간농양으로 담낭절제술을 시행 받음.

가족력 : 특이사항 없음.

진찰 소견 : 입원시 활력징후는 혈압 120/80mmHg, 맥박 84회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.8℃이었고, 두경부, 흉부 및 복부 소견은 정상 소견이었으며, 양하지에 함요부종이 있었다. 두부, 흉부와 복부피부에 홍반성 인설이 관찰되었다. 안저검사에서 당뇨병성 망막증의 증거는 없었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사에서 혈색소 13gm/dL, 백혈구 4,030/mm³(과립구 49%, 림프구 37.2%), 혈소판 189,000/mm³이었고, 적혈구 침강속도는 14mm/hr이었다. 혈청 생화학 검사에서 총단백질 3.2g/dL, 알부민 1.0g/dL, 총빌리루빈 0.1mg/dL, FBS/PP2 129/186mg/dL, alkaline phosphatase/AST/ALT는 각각 121/34/19IU/L였고, BUN/Cr은 15.8/0.9mg/dL, Cholesterol은 489, TG는 153, HDL은 37mg/dL였다. Na은 140, K은 4.5, Cl은 112mmoL/L이었다. 요검경 검사에서 요비중은 1.020, 단백뇨 3+이었고, 현미경적 혈뇨는 없었다. 24시간 요에서 단백 배설량은 6,142 mg이었고, creatinine clearance는 125mL/min이었다. 혈청 면역학적 검사에서 VDRL, ANA, rheumatoid factor는 모두 음성이었고, HBs Ag, anti-HBs Ab, anti-HCV Ab는 모두 음성이었다. anti-ds DNA는 4 IU/mL(정상 범위: 0-10IU/ml), IgG/A/M 522/364/117mg/dL(정상범위: 800-1700/100-500/50-90mg/dL), C3/C4 141/25mg/dL(정상범위: 50-90/10-40 mg/dL)이었다. PT는 INR 1.01, aPTT는 34.5초이었다.

책임저자 : 장세호 경남 진주시 칠암동 90
경상대학교병원 내과
Tel : 051)750-8067, Fax : 051)758-9122

신생김 소견: 광학현미경 소견에서 모세혈관벽은 약간 두꺼워져 있었으며, 호푸크신성의 침착물이 관찰되었다. 중맥강과 중맥강내 세포는 약간 증식되어 있었으며 세뇨관 간질에는 만성 염증세포의 부분적인 침윤이 있었다(Fig. 1). 면역형광 검사에서 IgG가 사구체 모세혈관벽을 따라서 과립상으로 침착되어 있었고 IgA, M, C3, C1q, fibrin은 모두 음성이었다(Fig. 2). 전자현미경 소견에서는 사구체 기저막이 미만성으로 두꺼워져 있었으며 상피하 영역에 전자고밀도 물질의 침착과, 일부에서는 spike를 형성하고 있었다. 족양돌기는 약하게 소실되어 있었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 환자는 cyclophosphamide 100mg, angiotensin converting enzyme inhibitor, furosemide를 복용하면서, 내과와 피부과 외래로 추적 관찰

중이다.

중 례 2

환 자: 남자 41세

주 소: 2개월 전부터 시작된 전신부종

현병력: 환자는 내원 12년전 전신부종을 주소로 내원하여, 신조직검사에서 막성신병증을 진단 받고 prednisolone으로 완화되었고, 그동안 별 일없이 지내시던 분으로 내원 약 2개월 전부터 다시 전신부종과 오심, 구토가 발생하여 입원하였다. 피부병변은 복부와 등의 발진과 홍반성 구진이 20년 전부터 있었으나 특별한 치료는 하지 않았으며 내원 20일 전부터 악화되었다.

과거력: 20년 전 양측성 요관결석으로 수술을 받았으며, 그 외 당뇨, 고혈압, 폐결핵의 경력은 없었다.

가족력: 특이사항 없음.

진찰실 소견: 입원시 활력징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박은 분당 76회, 호흡은 분당 20회, 체온 36.2℃이었고, 두경부와 흉부 및 복부 검진에서 이상 소견은 없었다. 양하지에 함요 부종이 관찰되었다. 전 흉부와 복부에 홍반성 인설이 관찰되었다.

검사실 소견: 혈액 검사에서 혈색소 15.1gm/dL, 백혈구 9,190/mm³(과립구 72.0%, 림프구24.3%), 혈소판 384,000/mm³이었고, 적혈구 침강속도 43mm/hr이었다. 혈청 생화학 검사에서 혈청 glucose 208mg/dL, 총단백질 5.1g/dL, 알부민 2.6g/dL, 총빌리루빈 0.2 mg/dL, ALP/AST/ALT는 각각 173/28/32IU/L, BUN/

Fig. 1. Light microscop shows diffuse global thickening of glomerular capillary walls(PAS, ×200).

Fig. 2. Immunofluorescent microscop shows peripheral granular staining for IgG. Along the capillary walls(Manification ×400).

Fig. 3. Electron microscopic finding of kidney(×7,800). Diffuse thickening of glomerular basement membrane & subepithelial dense deposits are observed. Epithelial foot process are mildly effaced.

Cr은 19.7/1.0mg/dL, cholesterol은 465, TG는 250, HDL은 37, LDL은 378mg/dL이었으며, Na/K/Cl은 136.0/4.7/100.3mmol/L였다. 요검사에서 요비중은 1.020, pH 6.0, 단백뇨 2+, 당뇨 3+ 이었고, 현미경적 혈뇨는 없었다. 24시간 요에서 하루 단백배설량은 7,874mg이었으며, creatinine clearance는 41.5mL/min이었다. 혈청 면역학적 검사에는 VDRL, ANA, rheumatoid factor는 모두 음성하였고, anti-ds DNA는 2IU/m(정상범위: 0-10IU/mL)이었으며, HBs Ag과 anti-HCV antibody는 음성, anti-HBs Ab는 양성이었다. IgG/A/M 400/521/244mg/dL(정상범위: 800-1700/100-500/50-90mg/dL), C3/C4 115/59mg/dL(정상범위: 50-90/10-40mg/dL)이었다. PT INR 0.83, aPTT 27.6초이었다. 전흉부의 피부병변에 대한 조직검사는 건선에 합당한 소견이었다(Fig. 4).

신생검 소견: 광학현미경 소견에서 사구체의 세포증식은 없었으나 사구체 크기가 약간 증가되어 있었고, 모세혈관벽은 미만성으로 두꺼워져 있었다. 면역

형광 검사에서 IgG는 약하게, IgM, IgA는 중등도로, 그리고 C3는 약하게 과립상으로 염색되었다. 전자 현미경 소견은 사구체 기저막의 미만성 비후와 상피하에 전자고밀도 물질의 침착이 있었으며 장측의 상피세포에는 족양돌기의 융합이 있었다.

치료 및 경과: 환자는 내과와 피부과 외래로 추적 관찰 중이며, prednisolone furosemide, cozzar[®]를 복용하며 추적관찰 중이다.

고 찰

건선과 연관된 사구체 신염의 발생은 흔하지 않으나 여러 종류의 사구체신염이 보고되어 있다³⁻¹⁰. 건선에 동반된 사구체신염은 모두 13예가 보고되었는데 건선 진단과 동시에 혹은 진단 후 1년에서 17년, 혹은 진단 전 2년까지 다양한 시기에 발생하였고, 이 중 IgA 신병증이 8예로 가장 많고, IgA 신병증과 막성 신병증 양상을 함께 보인 2예가 있고^{3, 5}, 막성신병증만 있는 경우는 3예⁸⁻¹⁰가 있었다.

건선은 진피에 T 세포와 대식세포의 침착이 특징적이며 각질세포의 증식에 의해서 발생한다¹¹. 발병기전은 초항원(superantigen)과 자가항원(autoantigen)에 의하여 T 세포가 활성화되고, 케라틴세포의 민감도 증가가 중요하다고 생각되며 T 세포에서 유래된 사이토카인이 표피 케라틴세포의 증식을 유도하는 것이 주된 기전으로 제시되고 있다¹². 그러나 DNA, DNA-단백질, 작은 리보핵산 단백질, 면역글로불린, 콜라겐에 대한 자가항체가 발견되었고¹³, gliadin에 대한 혈청 IgA와 IgG 농도가 증가되어 혈중농도와 건선의 활성도에 대한 연관성이 제기되었으며¹⁴, 건선 병변이

Fig. 4. Light microscopy(H&E, ×100) Parakeratosis, focal intracorneal microabscess & focal spongiosis(arrow) are seen. Skin biopsy.

Table 1. Clinical Laboratory Data of Membranous Glomerulopathy Associated with Psoriasis and Treatment

Patient No	Age/Sex	Proteinuria at diagnosis (gm/day)	Onset of membranous nephropathy after Diagnosis of psoriasis(years)	Treatment	Response of treatment skin/proteinuria (gm/day)
1 ⁸⁾	54/M	1.63	8	Prednisolone	resolved/0.6
2 ⁹⁾	50/M	4	-2	Prednisolone & Cyclophosphamide	recurred/3
3 ¹⁰⁾	51/M	2	8	Prednisolone	resolved/0.2
Case 1	54/M	6.1	1	Cyclophosphamid-eagg	ravated/9
Case 2	41/M	7.8	-12	Prednisolone	resolved/0.5

있는 피부와 정상적으로 보이는 피부 모두에서 면역 글로불린과 보체 침착이 보고되어서¹⁵⁾, 체액면역 이상도 건선의 발생기전에 관여할 것으로 추정된다.

IgA 신병증의 발생기전은 IgA 혈증과 IgA 순환면역 복합체가 중요한 역할을 할 것으로 알려져 있는데 IgA 신병증을 가진 환자에서 생성된 IgA 구조의 면역학적인 이상이 사구체 증맥강의 IgA 침착의 원인으로 추측되고 있다. DR1, DR4, B27이 IgA 구조의 면역학적인 이상과 관련된다고 설명하고 있으며, 건선환자의 25% 정도가 HLA-B27을 가지고 있다¹⁶⁾. 따라서 건선에서 발생하는 혈 중 및 국소부의 CD4 양성 T세포와 각종 cytokine의 증가로 인하여 증맥강 세포의 IgA 처리기능을 변화시킴으로써 증맥강의 IgA 침착에 영향을 준다고 추측하고 있으며⁴⁾, 이러한 면역체계의 이상들이 건선환자에서 IgA 신병증의 발생과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다.

증례 1은 건선으로 진단받고 광선치료를 받고 있던 중 1년 후 막성신병증이 발생한 경우로 진단 당시 24시간 요단백은 6g이었고, 하루 cyclophosphamide 100mg을 경구투여했으나 5개월 지난 후 피부병변이 호전되지 않았고 24시간의 요단백량도 하루 9g으로 진행되었다. 하지만 증례 2는 12년 전부터 막성신병증으로 진단받고 prednisolone 치료 후 호전되었다가 피부병변의 악화와 동시에 24시간 요단백이 7g으로 증가된 경우이다. Prednisolone 60mg으로 치료를 시작하였고 피부병변은 치료 1개월 후 호전을 보였으며 24시간 요단백은 4개월 후 0.5g으로 감소되었다. 현재까지 보고된 건선에 동반된 막성신병증은 국내에서는 보고된 바 없으며 국외에서는 모두 3예가 있고 건선 진단의 다양한 시기에 발생하는 것을 알 수 있다. Table 1에서 현재까지 문헌으로 보고된 건선에 동반된 막성신병증 환자의 임상적 특징과 본 증례들과 비교하였다. 건선 진단 전에 막성신병증을 진단받은 두 예를 보면 앞서 보고된 2⁹⁾번 증례에서 건선 진단 2년 전에 막성신병증을 진단받았으나, 막성신병증 당시에 이학적 검사에서 등에 피부발진이 있었고, 저자들의 증례 2에서는 건선 진단 12년 전에 막성신병증을 진단받았으나, 20년 전부터 복부와 등에 홍반성 구진이 있어서 두 예 모두 건선이 사구체 질환에 병행하였음을 시사하고 있다. 그러나 피부 병변이 심할 때 요단백량이 증가했다는 것은 모든 증례에서 일치했다 (Table 1).

앞서 보고된 증례들의 치료경과를 보면 1⁸⁾의 증례는 prednisolone으로 치료하여 피부병변과 요단백이 동시에 호전되었고 prednisolone 감량 중에 재발하였으나 다시 치료 양을 늘리자 호전된 후 재발하지 않고 있는 증례이며, 2⁹⁾의 증례는 prednisolone과 cyclophosphamide로 치료하였으나, prednisolone의 감량과 함께 지속적인 재발을 보이는 경우로 신장기능도 말기신부전으로 진행하였다. 나머지 3¹⁰⁾의 증례는 4주 동안 prednisolone 40mg/dL으로 치료 후 피부병변과 요단백량이 호전된 경우이다.

건선과 이에 동반된 막성신병증의 발생기전에 면역체계가 기여할 것으로 추정하고 있으며, 건선에서처럼 면역학적 검사에서 혈청 IgA와 IgG가 증가되어 있고 또한 억제 T 세포의 기능에 장애가 증명되었다¹⁷⁾. 또한 막성신병증의 이차적 원인으로서는 전신성 홍반성 낭창, 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환이 포함되기 때문에 비슷한 면역체계 이상이 발생기전에 기여할 것으로 추정된다⁹⁾. 막성신병증이 건선에 연관되어 발생하는지 여부 및 그 인과관계, 발생기전은 확실히 밝혀지지 않았으나 보고된 증례에서 면역억제 치료시 막성신병증과 피부병변이 동시에 호전됨을 관찰하였고⁸⁻¹⁰⁾, 저자들의 증례에서도 같은 결과를 관찰할 수 있었다. 이는 아직 밝혀지지 않은 공통된 면역기전의 이상이 건선과 막성신병증을 동시에 유발할 가능성을 시사하며, 막성신병증의 진단, 치료성적이나 예후 판정에 피부병변이 도움을 제공해 줄 수 있을 것으로 기대된다.

결론적으로 건선과 이에 동반된 막성신병증은 공통되는 면역기전의 이상에 의하여 발생한다고 추정되지만, 아직 소수의 증례 보고가 있을 뿐으로 건선에 의하여 이차적으로 막성신병증이 발생하는지 여부는 아직 명확하지 않으며, 이는 보다 많은 임상경험과 연구가 필요하리라 생각된다.

= Abstract =

**Two Cases of Membranous
Glomerulopathy Associated with
Psoriasis Vulgaris**

Soo Jin Kim, M.D., Jung Hun Kang, M.D.
Tae Hwan Lee, M.D., Tae Hyo Kim, M.D.
Hye Jung Ha, M.D., Tae Sik Jung, M.D.
Hyun Jung Kim, M.D., Jong Ryeal Hahm, M.D.
Un Sil Jeon, M.D., Se Ho Chang, M.D.
and Soon Ill Chung, M.D.

*Department of Internal medicine,
Gyeongsang National University,
College of Medicine, Chirju, Korea*

Membranous glomerulonephropy was found in two men who were diagnosed as psoriasis vulgaris. In the first patient, membranous glomerulonephropy was developed during treatment of psoriasis and deterioration of proteinuria was appeared with aggravation of skin lesion although treated with cyclophosphamide. In the second patient, psoriasis developed during treatment of membranous glomerulonephropy and we observed the improvement of nephrotic syndrome and psoriasis with prednisolone treatment. The simultaneous deterioration and improvement of proteinuria and skin lesion of psoriasis suggests that underlying common immune abnormalities may be involved in the pathogenesis of both psoriasis and membranous glomerulopathy.

Key Words : Membranous glomerulopathy, Psoriasis

참 고 문 헌

- 1) Wahba A: Immunological alterations in psoriasis. *Int J Dermatol* 19:124-129, 1990
- 2) Fyrand O: Immunological studies on synovial Joint Membranes in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol* 87(S):15-20, 1979
- 3) 장세호, 이윤하, 김윤구, 오하영, 김미경 : 막성사구체신염과 IgA 신병증이 중복되어 나타난 건선 1예. *대한신장학회지* 16(3):578-583, 1997
- 4) 신호진, 배우형, 송상현, 이우철, 이수봉, 박성민, 콧임수, 나하연 : 심상성 건선과 건선성 관절염에 동반된 IgA 신증 1예. *대한신장학회지* 18(1):198-

- 203, 1999
- 5) Tani Y, Yamamoto T, Shimazaki K, Kawai K, Nishide K, Abe T: A case of psoriasis vulgaris associated with nephrotic syndrome histologically overlapping membranous nephropathy and IgA nephropathy. *Jpn J Med* 77:1081-1084, 1988
- 6) Lynch WS, Roenigk HH: Lupus erythematosus and psoriasis vulgaris. *Cutis* 21:511-515, 1987
- 7) Chalmers RJG, Ive FA: Is acute guttate psoriasis with renal disease a rarity? *Arch Dermatol* 118: 141, 1982
- 8) Hiroaki Y, Kenichi S, Jun W, Yoshiko H, Shuji I, Hirofumi M: A case of membranous nephropathy associated with psoriasis vulgaris. *Nephron* 80: 111-112, 1998
- 9) Takanobu Sakemi, Kruchi Hayashida, Kromu Kohda, Ishusen Nishihara: Membranous glomerulonephropathy associated with psoriasis vulgaris. *Nephron* 72:351-352, 1996
- 10) Kaji T, Tsukada Y, Shimada A, Miyamoto K, Yoshida M, Yano S, Naruse T: Membranous nephropathy associated with psoriasis vulgaris. *Clinical Nephrology* 42(1):63-64, 1994
- 11) Imani H, Kodama T, Ishino T, Yasuda T, Miura A, Nishimura S, Nakamoto Y: IgA nephropathy associated with hyper IgAnemia, psoriasis or pustulosis and ossification. *Clinical Nephrology* 44:64-68, 1995
- 12) Wahba A: Immunological alterations in psoriasis. *Int J Dermatol* 19:124-129, 1990
- 13) Reeves WH: Autoimmune mechanism in psoriasis. *Semin Dermatol* 10(3):217-224, 1991
- 14) Michaelsson G, Gersen B, Ottosson M, Parra A, Sjoberg O, Hjelmquist G, Loof L: Patients with psoriasis often have increased serum level of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 129:667-673, 1993
- 15) Beutner EH, Jablonska S, Chorzelski TP, Rzesza G: Autoimmunity in psoriasis. A complement immunofluorescence study. *Arch Derm Res* 261:123-124, 1978
- 16) Tjinder S, Ahuja, Marjorie Funtanilla, John J. de Groot, Iriel Velasco, John Badalamenti, Stephen Wilson: IgA nephropathy in psoriasis. *Am J Nephrol* 18:425-429, 1998
- 17) Glinski W, Obalck S, Langer A, Jabionski S: Defective function of T lymphocytes in psoriasis. *J Invest Dermatol* 70:105-110, 1978