

세균성 심내막염 환자에서 발생한 반월상 사구체 신염

아주대학교 의과대학 내과학교실, 순환기내과학교실*, 해부병리학교실†

이진호 · 마경애 · 김홍수 · 신규태 · 김명성 · 서유진 · 이수진
김승정 · 김도현 · 신준한* · 임현이†

서 론

증 례

사구체 신염은 세균성 심내막염의 심장의 합병증 중의 하나로 드물지 않게 발생하는 것으로 알려져 있으나 임상적인 이상을 나타내지 않는 국소성 증식성 사구체 신염도 발생되기 때문에¹⁾ 정확한 발생율은 구하기 어렵다. 항생제를 사용하기 전에는 치명적인 심내막염 환자에서 신장의 병변은 80%에 이른다는 보고가 있었고²⁾ 임상에 penicillin이 도입된 후에는 Neugarten 등³⁾이 1984년에 세균성 심내막염으로 사망한 107명의 환자를 포함한 116명을 대상으로 한 연구에서 24명(22.4%)의 신장에서 국소성 및 미만성 증식성 사구체 신염이 발생한 것을 확인하였으나 24명 중 11명이 사후의 부검에서야 진단을 받았다. 그러나 세균성 심내막염 시에 광범위한 반월상 병변을 보이는 급속 진행성 사구체 신염의 발생은 외국의 문헌에 증례로 보고될 뿐이며⁴⁻⁶⁾, 환자의 발생이 드물어 치료에 대한 전향적인 연구가 없으며, 따라서 표준치료도 확립되어 있지 않은 상태이다. 국내의 심내막염과 동반된 사구체 신염의 발생을 보고한 예는 1990년에 이등⁷⁾이 발표한 미만성 사구체 신염 1예 뿐이며, 현재까지 반월상 사구체 신염의 발생을 보고한 예는 없는 실정이다.

저자 등은 혈청 크레아티닌 16.2mg/dl로 내원하여 세균성 심내막염에 동반된 반월상 사구체 신염을 진단받고 충분한 기간의 항생제 치료와 수술로 균을 박멸하고 고용량 스테로이드를 병용하였음에도 불구하고 말기 신부전증 상태가 지속되었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

환 자 : 남자, 24세

주 소 : 호흡곤란, 전신부종

현병력 : 환자는 출생시 선천성 심장병을 진단받았으며 8년 전에는 열과 오한으로 인근 종합병원 방문 후 심장수술을 권유받은 적이 있었으나 거부하고 지내다가 내원 2주 전부터 시작된 호흡곤란과 전신부종을 주소로 본원 응급실을 경유하여 입원하였다. 환자는 내원 3개월 전부터 간헐적으로 열과 오한이 있었으며 그때마다 개인의원 및 약국에서 경구 항생제 등으로 치료하였으나 열감의 횡수는 증가하였다.

과거력 : 결핵, 간염, 고혈압 등은 없었고 신장질환의 기왕력은 없었다.

이학적 소견 : 혈압은 140/80mmHg, 심박수는 113회/분, 호흡수는 24회/분, 체온은 37.8℃였다. 의식은 명료하였고 급성병색을 띄고 있었으며 결막은 창백하였고 흉부 촉진상 thrill은 심첨부와 흉골 하부에서 촉진되었다. 흉부 청진상 양측 폐하부에서 수포음이 들렸고, 제 1심음은 청진되지 않았으며 범수축기 잡음이 심첨부와 흉골 좌하연에서 시작되어 액와부와 흉골 우하연쪽으로 방사되었고 양 하지에 함요부종이 관찰되었다.

검사실 소견 : 내원당시 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 4.7g/dl, 헤마토크리트 13.6%, 혈소판 231,000/ μ l, 백혈구 17,900/ μ l(대상형 3%, 중성구 94%, 임파구 3%)이었고, 말초혈액 도말검사상에서는 적혈구 대소부동증(anisocytosis), 유극적혈구(burr cells), 독성과립을 포함한 호중구 증가증 소견이 관찰되었다. 혈청 생화학 검사상 혈중요소질소 171.0mg/dl, 크레아티닌 16.2mg/dl, 칼슘 7.4mg/dl, 인산염 9.7mg/dl, 총단백질 5.8g/dl, 알부민 2.1g/dl, ALT/AST 15/18U/L

책임저자 : 마경애 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 신장내과학교실
Tel : 0331)219-5132, Fax : 0331)219-5109

이었다. 혈청 전해질은 Na 117mEq/L, K 6.0mEq/L, Cl 90mEq/L, tCO₂ content 6mEq/L이었고, 혈청 철은 64 μg/dl(정상치: 50-170), 총철결합능은 138 μg/dl(정상치: 250-450), ferritin은 1007 μg/L였다. 항핵항체는 1:40에서 양성이었으나 anti-DNA항체는 음성이고 C₄는 18mg/dl로 정상범위였으나 C₃는 51 mg/dl로 감소되어(정상치: 65-125) 있었고 rheumatoid factor는 양성이었고 cryoglobulin은 음성이었다. 통상뇨 검사상 뇨단백 3+, 잠혈 3+였으며 고배율(×400) 시야하에서 다수의 적혈구가 관찰되었다. 요화학 검사상 단백질 219mg/dL, 크레아티닌 103 mg/dL, Na 26mEq/L, K 36mEq/L이었다. 대기상태에서 시행한 동맥혈가스 검사상 pH 7.269, pCO₂ 17mmHg, pO₂ 101mmHg, HCO₃⁻ 7.8mEq/L였고, 응급실에서 시행한 혈액배양에서는 3개 검체 모두에서 *Streptococcus viridans*가 동정되었다.

방사선 소견: 내원시 흉부 X-선에는 심비대와 양측 폐부종 소견이 관찰되었다. 신장 초음파 검사상 신장의 크기는 양측 모두 13×5cm으로 커져 있었으나 요로폐색이나 수신증의 소견은 없었고 신피질 에코가 증가되어 있었다. 심초음파 검사상 좌심방, 좌심실 및 우심실은 커져 있었고 심실 중격은 좌심실쪽으로 밀려있는 소견이 관찰되었다. 심실중격 막양부(membranous portion)의 결손이 보이고 도플러 검사상 좌-우 단락이 확인되었다. Grade 4/4의 승모판 역류가 있었고 우심실의 결손주위와 승모판에 세균성 증식물이 관찰되었다(Fig. 1).

신생검 소견: 내원 5일째 신장조직검사를 시행하였다. 신장조직의 광학현미경 소견상 생검된 15개의 사구체 모두에서 활동성 반월체 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 사구체 모세혈관의 대부분은 반월체에 의해 눌러 있으며 경도의 사구체 간질의 확장이 보이나 사구체 간질 세포의 증식은 현저하지 않았다. 반월체에는 다형핵형 백혈구의 침윤이 심하였고 섬유소의 침착도 관찰되었다. 간질 조직의 부종과 다형핵 백혈구 및 림프구의 침윤도 현저하였다. 면역형광현미경상 사구체 간질과 모세혈관벽을 따라 과립상으로 IgM과 C₃가 강하게 침착되어 있었다(Fig. 3). 전자현미경 소견상 사구체 간질과 사구체 간질의 확장과 염증세포의 침착이 관찰되었고 모세혈관내강은 염증세포의 침윤과 내피세포의 팽윤에 의하여 거의 허탈되어 있었으며,

전자고밀도 침착이 기저막의 상피하 및 내피하층에서 관찰되었다.

치료 및 경과: 내원 당일 응급으로 혈액투석을 시행하고 1세대 cephalosporin항생제를 정주하였으나 고열이 지속되어 내원 3일째 항생제를 vancomycin과 3세대 cephalosporin으로 교체하였다. 환자는 3주간의 항생제 치료 후 체온과 혈청 C₃는 정상으로 회복되었으나 신기능의 회복은 보이지 않았고, 내원 20일째 처음 검사한 순환면역복합체(C1q binding assay로 검사)는 상승되어 있는 상태로 혈액투석에 의존적인 상태는 지속되었다(Fig. 4). 이때부터 2주 동안 prednisolone을 하루에 60mg를 투여하여 C1q binding assay로 검사한 순환면역복합체는 정상치를 보였으나 빈뇨, 신부전의 호전을 보이지 않아 prednisolone을 감량하여 끊었다(Fig. 4). 내원 53일째 승모판 치환술

Fig. 1. Transesophageal echocardiogram demonstrating a vegetation(arrow head) on the edge of the ventricular septal defect.

Fig. 2. The glomerulus showing a circumferential cellular crescent encircling the collapsed glomerular tuft(PAS stain, ×120).

Fig. 3. Direct immunofluorescence demonstrating immunoglobulin(IgM) deposition along the capillary walls and the mesangium(FITC-conjugated antihuman IgM, $\times 175$).

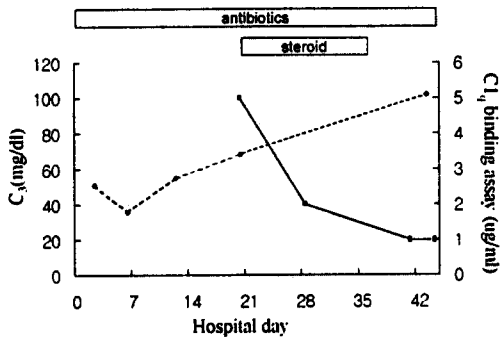


Fig. 4. The changes of C₃(broken line) & C_{1q} binding assay(solid line).

과 심실중격결손부위에 patch repair를 시행하였으며 수술할 때까지 vancomycin을 계속투여하였다. 이후 계속 신기능의 회복을 보이지 않아 복막투석 카테터 삽입술 후 퇴원하여 복막투석 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

세균성 심내막염과 연관된 사구체 신염은 1900년대 초반부터 알려져 왔고⁸⁾ 감염성 심내막염의 임상적인 특징은 항생제의 사용으로 변해왔으나 임상적으로 의의있는 사구체 신염은 14% 정도에서 발생하고 감염이 조절되면 사구체 신염의 중세가 사라지는 것이 대부분이지만 때로는 유지투석을 해야하는 신부전의 상태가 세균학적인 치유에도 불구하고 지속되기도 한다³⁾. 세균성 심내막염에 합병하여 나타나는 사구체 신

염의 병리는 과거에는 국소적이며 분절성인 증식성 사구체병변이 전형적인 소견으로 생각되었으나¹¹⁾, 항생제가 도입된 이후의 조사에 의하면 세균성 심내막염에서는 원인 균주에 관계없이 주로 미만성 증식성 사구체 신염이 관찰되었다⁹⁾. 본 환자의 경우도 신조직 검사상 100%의 사구체에 병변이 발생하였으므로 미만성 병변이며, 또한 100%의 사구체에서 모세혈관의 반월상 또는 환상의 세포증식이 있어서 반월상 사구체 신염으로 분류된다. 이러한 반월상 사구체 신염이 세균성 심내막염과 연관되어 발생하는 것은 드물어서 외국에 몇몇 보고가 있을 뿐으로 국내에는 그 보고가 없는 실정이다⁴⁻⁶⁾. 전자현미경에서 발견되는 전자고밀도 침착물의 크기는 균주의 종류와 연관될 수 있다는 연구 결과도 있어서, 작은 크기의 막내 혹은 상피세포하 침착물들은 주로 포도상구균성 심내막염에서 볼 수 있는 반면 내피세포하 또는 메산지움의 큰 침착물들은 대부분 연쇄상구균과 연관된 심내막염 환자에서 관찰된다고 한다^{10, 11)}. 본 환자에서는 전자고밀도의 침착물들이 상피세포하 그리고 내피세포하에서 관찰되었다.

1910년 Lohlein⁸⁾에 의해 아급성 심내막염 환자에서 연쇄상구균에 의한 색전에 의한 신장의 국소적 병변이 발생됨을 기술한 이래, 사구체 신염은 주로 감염된 판막에서부터 생겨난 색전에 의하여 발생한다고 생각되었다. 그러나 이어서 사구체 신염의 발생에 세균성 증식물에 의한 색전이 관여한다는 어떠한 증거도 발견할 수 없었다는 연구 결과가 발표되었고¹⁰⁾ Bell 등¹²⁾은 면역체(immune body)에 의한 것이라고 주장하였다. 현재는 저보체혈증, 모세혈관과 사구체 간질에 IgG, IgM 그리고 C₃의 과립상 침착을 보이는 면역형광현미경 소견¹³⁾, 순환면역복합체의 존재¹⁴⁾, 세균과 특이적으로 반응하는 항체¹⁵⁾나 세균에서 유래하는 항원¹⁶⁾을 신장으로부터 직접 검출하기도 하여 사구체 신염은 면역 복합체에 의해 발생하는 것으로 생각되고 있다. 본 증례에 있어서도 모세혈관과 사구체 간질에서 IgM과 C₃의 과립상 침착을 보여주었고 순환면역복합체도 증가되어 있었다.

순환하는 면역복합체는 심내막염을 가지고 있는 환자의 과반수 이상에서 양성으로, 많게는 90%의 환자에서 존재하는 것으로 알려지고 있으며¹⁷⁾, 이러한 면역복합체는 피부, 신장 등에서 감염성 심내막염의 합병증을 유발하는데 있어서 중요한 역할을 하며, 항생

제의 치료 실패시에 순환면역 복합체가 감소하지 않거나 증가된다¹¹⁾. 본 환자에서도 내원 20일째 측정된 면역복합체의 혈청농도는 높았으며, 추적검사에서 감소되는 양상을 보였다. 내원 21일째부터 부신피질 호르몬을 투여하고 난후의 추적검사 결과이기 때문에 항생제에 의하여 면역복합체의 혈청농도에 미치는 영향은 측정하지 못하였지만 부신피질 호르몬의 투여에 의해서 순환 면역 복합체가 현저히 감소되는 것을 보여주었다(Fig. 4). 순환하는 항원-항체 복합체는 사구체에 침착하여 보체의 고전적 경로를 활성화시켜 혈청 C₃, C₄가 감소되며 항생제의 사용으로 감염이 조절되면 정상으로 회복되므로 혈청 보체는 항생제의 효과를 판정하는 지표로 쓰이기도 하며 본 증례에서도 저보체혈증을 보이다가 정상으로 회복되는 경과를 보였다. 류마티드인자, 항핵항체 그리고 항심근항체 등 몇가지의 자가항체가 심내막염 환자들의 혈액에서 발견되는데, 아직 면역복합체 형성에 있어서의 이들의 역할이 명확하지 않고 순환면역복합체의 혈청농도와 의 연관성도 밝혀지지 않은 상태이다¹⁸⁾. 본 환자에서도 류마티드인자가 양성이었다.

세균성 심내막염에서 발생한 사구체 신염의 일반적인 원인은 적절한 항생제의 투여와 감염이 항생제에 의해 조절이 되지 않을 때 수술적 치료를 행하는 것이다^{19, 20)}. 이러한 치료는 대부분의 환자에서 최적의 결과를 가져오지만, 미만성 병변이나 반월상 사구체 신염을 보이는 환자 중에는 때로 심한 신부전 또는 말기신부전증과 같은 후유증을 남기기도 한다. Whitworth 등²¹⁾의 보고에 의하면 감염과 관련되어 나타나는 반월상 사구체 신염 환자 15명 중 4명만이 정상 신기능을 회복하였고, 감염 균주나 감염 부위에 관계없이 그 예후는 불량하다고 하였다. 반월상 사구체 신염이 있는 환자에서 항생제 치료⁶⁾, 혈장교환술과 면역억제제에 의한 치료⁵⁾, 판막치환술 후에 순환면역복합체가 제거되면서 신기능의 호전을 보여준 예⁴⁾가 보고되고 있으나 각각의 치료방법의 득과 실을 비교하기 위한 전향적인 연구되지 않아서 아직 표준치료가 확립되어 있지 못한 상태로 다만 조기 진단과 치료가 예후에 좋은 영향을 미칠것으로 생각되고 있다. 본 환자는 적절한 항생제로 감염을 조절한 후 고용량의 스테로이드를 사용하였으나 신기능은 회복되지 못하였다.

= Abstract =

A Case of Crescentic Glomerulonephritis Associated with Bacterial Endocarditis

Jin Ho Lee, M.D., Kyoung Ai Ma, M.D.
Heung Soo Kim, M.D., Gyu Tae Shin, M.D.
Myeong sung Kim, M.D., Yu Jin Suh, M.D.
Soo Jin Lee, M.D., Seung Jung Kim, M.D.,
Do Hun Kim, M.D., Joon-Han Shin, M.D.*
and Hyunee Yim, M.D.†

Department of Nephrology,
Cardiology* & Pathology†

School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

A 25-year-old male presented with mitral insufficiency, perimembranous type of ventricular septal defect, pulmonary edema and renal insufficiency. The initial serum creatinine level was 16.2mg/dl. Blood cultures were positive for *Streptococcus viridans* and appropriate antibiotic therapy was initiated. Renal biopsy revealed diffuse proliferative glomerulonephritis with crescents involving all of the glomeruli. Even after adequate duration of treatment with antibiotics, surgical therapy, and high dose steroid therapy, renal function did not recover and the patient ended up with continuous ambulatory peritoneal dialysis.

We present a case of crescentic glomerulonephritis associated with bacterial endocarditis with a review of the literature.

Key Words: Bacterial endocarditis, Crescentic glomerulonephritis, *Streptococcus viridans*, renal failure

참 고 문 헌

- 1) Morel-Maroger L, Sraer JD, Herremann G, Godeau P: Kidney in subacute endocarditis: Pathological and immunofluorescent findings. *Arch Pathol Lab Medicine* 9:205-213, 1972
- 2) Spain DM: The effect of penicillin on renal lesions of subacute bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 36:1086-1089, 1952
- 3) Neugarten, J, Gallo GR, Baldwin DS: Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Kidney Dis* 3:371-379, 1984
- 4) McKenzie PF, Taylor AE, Woodroffe AJ, Seymour AE, Chan YL, Clarkson AR: Plasmapheresis in Glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 12:97-108, 1979

- 5) Rovzar MA, Rogan J, Ogden D, Graham A: Immunosuppressive therapy and plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis associated with bacterial endocarditis. *Am J Kidney Dis* 7:428-434, 1986
- 6) Orfila C, Lepert JC, Modesto A, Goudable C, Suc JM: Rapidly progressive glomerulonephritis associated with bacterial endocarditis: Efficacy of antibiotic therapy alone. *Am J Nephrol* 13:218-222, 1993
- 7) 이강욱, 정태훈, 박성배, 김현철: 세균성 심내막염에 동반된 미만성 사구체 신염. *대한신장학회지* 9:427-433, 1990
- 8) Lohlein M: Ueber hamorrhagische Nierenaffektionen bei chronischer ulzerozer Endocarditis. *Medizinische Klinik* 10:375-379, 1910
- 9) Heptinstall RH: Renal lesion in the other forms of infective endocarditis, in Pathology of the Kidney(vol 1) 2th ed, edited by Heptinstall RH, Boston, Little, Brown and Company, 1974, pp. 461-463
- 10) Gutman RA, Striker GE, Gilliland BC, Cutler RE: The immune complexes glomerulonephritis of bacterial endocarditis. *Medicine* 51:1-25, 1972
- 11) Neugarten J, Baldwin DS: Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 77:297-304, 1985
- 12) Bell ET: Glomerular lesions associated with endocarditis. *Am J Pathol* 8:639-646, 1932
- 13) Boulton-Jones JM, Sissons JG, Evans DJ, Petters DK: Renal lesions of subacute infective endocarditis. *Br Med J* 2:11-14, 1974
- 14) Kauffmann RH, Thompson J, Vaentijn RM, Daha MR, van Es LA: The clinical implications and pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med* 71:17-25, 1981
- 15) Levy RL, Khong R: The immune nature of subacute bacterial endocarditis(SBS) nephritis. *Am J Med* 54:645-652, 1973
- 16) Yum MN, Wheat LJ, Maxwell D, Edwards JL: Immunofluorescent localization of staphylococcal aureus antigen in acute bacterial endocarditis nephritis. *Am J Clin Pathol* 70:832-835, 1978
- 17) Bayer AS, Theofilopoulos AN, Tilman DB, Dixon FJ, Guze LB: Use of circulating immune complex levels in the serodifferentiation of endocarditic and nonendocarditic septicemias. *Am J Med* 66:58-62, 1979
- 18) Williams RC: Subacute bacterial endocarditis as an immune disease. *Hosp Pract* 6:111-122, 1971
- 19) Beaufile M, Gilbert C, Morel-Maroger L, Sraer JD, Kanfer A, Meyrier A, Kourilsky O, Vachon F, Richet G: Glomerulonephritis in severe bacterial infections with and without endocarditis. *Adv Nephrology* 7:217-222, 1978
- 20) Perez GO, Rothfield N, Williams RC: Immune-complex nephritis in bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 136:334-336, 1976
- 21) Whitworth J, Morel-Maroger L, Mignon L, Richet G: The significance of extracapillary proliferation. Clinicopathological review of 60 patients. *Nephron* 16:1-9, 1976