

막토리콩팥염과 힘줄염이 동반된 만성염증탈수초다발신경병

함주연 임영기 이주연 이애영 손은희

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 신경과

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Associated with Membranous Glomerulonephritis and Tendinitis

Joo Yeon Ham, MD, Young Gi Lim, MD, Juyoun Lee, MD, Ae Young Lee, MD, Eun Hee Sohn, MD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is an immune-mediated progressive or relapsing demyelinating peripheral neuropathy. Other autoimmune diseases may be associated with CIDP. A 38-year-old man developed CIDP, which was subsequently associated with membranous glomerulonephritis (MGN) and tendinitis. He was treated with intravenous immunoglobulin, rituximab, and prednisone, which resulted in improvement of the clinical symptoms. This is a case report of CIDP associated with MGN and tendinitis.

J Korean Neurol Assoc 35(3):158-161, 2017

Key Words: CIDP, Glomerulonephritis, Tendinitis

만성염증탈수초다발신경병(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)은 면역반응이 매개된 재발성 혹은 진행성의 탈수초말초신경병이다.^{1,2} 발병기전이 아직 명확하게 밝혀지지 않는 반면 T세포매개면역이 수초단백질에 작용하는 것이 주요 기전으로 알려져 있다.

막토리콩팥염(membranous glomerulonephritis, MGN)은 성인에서 생기는 콩팥증후군(nephrotic syndrome)의 주요한 원인 중 하나이며 순환면역복합체(circulating immune complex)의 토리막(glomerular membrane) 침착으로 발생하며 자가면역질환으로 생각된다.³

힘줄염은 힘줄에 염증이 발생하는 질환으로 주로 운동 후 부상 부위에 염증이 발생한다.

CIDP와 막토리콩팥염이 동반된 예는 종종 보고된 적이 있으나

위 세 가지 질환이 같이 동반된 예는 보고된 적이 없다.

저자들은 CIDP와 MGN, 힘줄염이 같이 동반되었고 면역글로블린주사와 경구 스테로이드 치료 후 임상증상이 호전된 CIDP 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

38세 남자가 서서히 진행되는 양측 손발의 저린감과 하지의 위약감으로 왔다. 2달 전에 우측 발끝이 저리기 시작하였고 이후 양측 손과 발끝이 저렸다. 2주 뒤부터는 양측 발바닥까지 저린 증상이 진행하였으며 중심을 잡기 힘들며 이불 위를 걷는 듯한 느낌이 들었고, 1주일 전부터는 양다리의 위약감으로 보행이 어려워졌다고 한다.

신경학적진찰에서 근력은 MRC등급으로 상하지에서 근위부 5, 원위부 4로 원위부에서 근력저하가 있었고, 전신의 심부건반사가 소실되었다. 감각검사에서는 발목 이하 부위에서 진동각과 위치각이 저하되었고, Romberg검사는 양성이었다.

일반혈액검사, 소변검사, 적혈구침강속도, C-반응단백질, 류마티스인자, 간기능검사, 신장기능검사에서 이상은 없었으며 당화혈

Received March 16, 2017 Revised May 10, 2017

Accepted May 10, 2017

Address for correspondence: Eun Hee Sohn, MD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea

Tel: +82-42-280-7800 Fax: +82-42-252-8654

E-mail: seh337@hanmail.net

색소 5.1%, 혈청 포도당 103 mg/dL로 정상이었다. 또한 혈청 및 요 단백질전기영동검사, 면역글로불린검사와 신경근자극항체검사로 정상이었다. 뇌척수액검사에서 세포수는 2 개/mm³, 단백질은 79 mg/dL, 당 70 mg/dL로 단백질의 증가가 있었다. 운동신경의 신경전도검사(nerve conduction study, NCS)에서 우측 정중신경, 척골신경, 양측 경골신경과 비골신경에서 시작잠복기와 F파의 잠복기가 연장되었고 양측 H반사가 소실되었다. 양측 경골신경과 비

골신경에서는 전도차단(conduction block)과 시간분산(temporal dispersion)이 있었다. 감각신경의 NCS에서는 우측 정중신경과 척골신경에서 복합신경활동전위(sensory nerve action potential)가 소실되어 탈수초다발운동감각신경병에 합당한 소견이었다(Table).

임상증상과 검사결과를 바탕으로 CIDP 진단 하에 면역글로블린(400 mg/kg/day)을 5일 동안 정맥주사하였다. 약물투여 후 임상증상이 호전되었고, 재시행한 NCS도 호전되었다(Table).

Table. Findings of nerve conduction studies at admission, 2 months later and last f/u

		At admission			2 months after treatment			Last f/u		
		Latency (ms)	Amp(mV in motor, uV in sensory)	CV (m/s)	Latency (ms)	Amp (mV in motor, uV in sensory)	CV (m/s)	Latency (ms)	Amp (mV in motor, uV in sensory)	CV (m/s)
Median.Rt.										
Motor	APB-Wrist	11.5*	8.2		5.5*	17.1		11.4*	12	
	Wrist-Elbow	20.2	8.7	30*	12.7	16.8	36*	20.7	7.3	26*
	Elbow-Axilla	22.7	2.5	48*	15	16.2	52*	23.7	5.8	40*
	F-wave	54.7*			38.9*			45.2*		
Sensory	Finger-Wrist	NR	NR		NR	NR		NR	NR	
	Wrist-Elbow	NR	NR		5.4	14	44*	NR	NR	
	Elbow-Axilla	1.8	20	56	2.1	43	56	2.2	13	51*
Ulnar.Rt.										
Motor	ADM-Wrist	4.4*	6		2.8*	17.5		6.8*	11.2	
	Wrist-B elbow	9.8	6	44*	7.7	15.7	49*	15.4	5.9	27*
	B elbow-A elbow	11.8	4.7*	40*	9.5	14	56	23	5	13*
	A elbow-Axilla	14.2	3.4*	42*	11.2	12.6	59	24.8	5	44*
	F-wave	44.3*			34*			56.1*		
Sensory	Finger-Wrist	NR	NR		NR	NR		NR	NR	
	Wrist-Elbow	NR	NR		5.6	13	47*	NR	NR	
	Elbow-Axilla	2.1	25	49	2.5	14	52	2.7	14	41*
Tibial.Rt.										
Motor	AH-Ankle	10.5*	3.1*		8.3*	14.7		13.3*	3.7*	
	Ankle-Popliteal	20.8	1.9*	38*	17	13.7	45	24.4	1.7*	35*
	F-wave	66.7*			53.6*			NR		
	H-reflex	NR			34.4*			NR		
Tibial.Lt.										
Motor	AH-Ankle	10.5*	2.4*		7.6*	10.1		12.6*	2.2*	
	Ankle-Popliteal	20.5	1.5*	39*	15.9	10	47	22.4	1.1*	40*
	F-wave	62.6*			54.8*			NR		
	H-reflex	NR			37.4*			NR		
Peroneal.Rt.										
Motor	EDB-Ankle	4.9*	5.5		4.4	5.8		NR	NR	
	Ankle-Fibula	13.6	1.5*	37*	12.2	5.4	42	NR	NR	
	Fibula-Popliteal	16.4	0.7*	36*	14.4	5.4	45	NR	NR	
	F-wave	NR			52.8*			NR		
Peroneal.Lt.										
Motor	EDB-Ankle	5.0*	7.1		4.4	5.5		NR	NR	
	Ankle-Fibula	12.7	2.0*	42*	12	5.1	43	NR	NR	
	Fibula-Popliteal	15.7	1.5*	33*	41.3	5	43	NR	NR	
	F-wave	NR			53.4*			NR		
Sural.Rt.										
Sensory	Lat.M-14 cm	3	26	47	3.1	28	45	3.1	24	45
Sural.Lt.										
Sensory	Lat.M-14 cm	3.1	33	45	3	31	47	3	28	47

*Abnormal value.

f/u; follow up, Amp; amplitude, CV; nerve conduction velocity, NR; no response, Rt; right,; APB; abductor pollicis brevis, ADM; abductor digiti minimi, B elbow; below elbow, A elbow; above elbow, AH; abductor hallucis, Popliteal; popliteal fossa, Lt; left, EDB; extensor digitorum brevis, Lat.M; lateral malleolus.

그러나, 이후로 보행장애악화가 반복되었으며 재시행한 NCS도 악화와 호전을 반복하였다. 처음에는 두 달에 한 번씩 면역글로불린 주사를 맞았으나, 점차 빈도가 증가하여 4주에 한 번씩 면역글로불린 주사를 총 17차례 맞았고 주사를 맞으면 바로 호전되었다.

첫 입원 시에는 소변검사에서 단백뇨가 관찰되지 않았으나, 4번째 입원 시에는 혈청 크레아티닌은 정상이었으나 소변검사에서 단백뇨가 2+이었고 24시간 소변검사에서 단백질이 1604 mg/d로 증가되었다. 신장초음파에서 양측 신장의 겉질이 증가되어 있었으며 신장조직검사에서 경화증을 동반한 국소혈관사이바탕질(mesangial cellularity)증가를 보여 MGN을 의심할 수 있었다(Fig.).

또한 근력저하가 반복되면서 12번째 재발부터 양쪽 발목에서 종아리까지 당기는 통증을 호소하였다. 이 통증은 보행장애재발시 악화되고 보행장애호전시 완화되는 양상이었다. 보행장애재발이 반복됨에 따라 점차 아킬레스힘줄이 딱딱해지면서 압통이 심해졌고, 이로 인해 발목의 운동장애가 악화되었다. 면역글로불린 주사 치료로 다른 재발 증상이 완화되어도 발목의 운동장애는 완전히 회복되지 못하고 조금씩 후유증이 축적되면서 악화되었다. 발목초음파와 MRI에서 양측 아킬레스힘줄에서 힘줄염이 관찰되었다. 환자는 통증발생 이전에 외상과거력이 없었으며 재발시 바로 호전되어 운동치료는 시행하지 않았기 때문에 힘줄염이 외상이나 운동치료와 연관되었을 가능성은 떨어졌다.

환자는 면역글로불린 주사에 임상적으로 호전을 보였으나 재발이 반복되어 회복이 완전하지 않았으며, 점차 면역글로불린 정주 간격이 좁아져서, 추가치료가 필요하였다. 환자에게 경구 스테로이드 복용을 권유하였지만 복용 전에 부작용에 대한 두려움 때문에

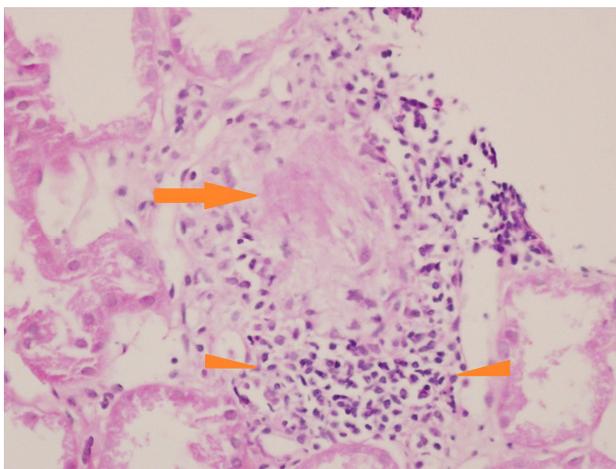


Figure. Light microscopic photograph of renal biopsy. Arrowheads indicates focally increased mesangial cellularity and arrow indicates global sclerosis (H&E, ×400).

환자가 복용을 원하지 않아 치료를 시행하지 못했다. 이에 다른 추가 치료로 리툭시맵(rituximab, 375 mg/m²) 정주를 4차까지 시행하였다. 4차 치료 후 B세포 수가 0.1%로 측정되어 리툭시맵의 치료효과가 있는 동안에도 리툭시맵치료 전과 같은 빈도로 4번의 재발이 반복되었다.

마지막 입원시에는 독립보행이 어려울 정도로 증상이 악화되었고 양측 발바닥에서 종아리까지 통증을 심하게 호소하였다. 신경학적진찰에서 근력은 MRC등급으로 양측 상하지에서 근위부 4, 원위부 2로 이전보다 심한 근력저하를 보였고, NCS도 처음 입원 당시보다 악화되었다(Table).

면역글로불린주사 후 프레드니손 60 mg을 시작하였다. 이후 환자의 임상증상은 호전되어 사지 원위부 근력MRC 4로 호전되면서 독립보행이 가능해졌고, 아킬레스힘줄에서 딱딱하게 만져지는 부위와 정도가 작아지면서 압통도 호전되었다. 소변검사에서 단백뇨는 2+로 이전과 비교시 악화되지 않았다. 경구 스테로이드제 복용 후 재발빈도가 감소하여, 경구 스테로이드제 복용 전에는 3주에 한 번씩 재발로 면역글로불린 주사치료를 하였으나, 경구 스테로이드 복용 시작 4주 후 한번 면역글로불린 주사 치료 후 8주가 지난 현재까지 재발 없이 유지되고 있다.

고 찰

CIDP는 면역반응으로 유발된 재발성 혹은 진행성의 탈수초말초신경병이다.² 일반적으로 사지에서 감각이상과 근력저하가 있으면서 전신에서 심부건반사의 저하가 8주 이상에 걸쳐서 서서히 진행되어 나타난다. 뇌척수액검사에서 단백질의 증가가 있고, NCS에서 전도속도가 느려져 있으며 전도차단이나 시간분산 등의 탈수초소견이 보이는 것이 특징이다.

병인은 자가면역질환으로 알려져 있으나 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않다.^{1,4,5} 수초단백질에 작용하는 T세포매개면역의 활성화로 인해 CIDP가 발병한다는 주장이 있으며 이는 수초 안에 T림프구와 큰포식세포가 침윤된 염증변화가 관찰됨으로써 알 수 있다. 그 외에도 억제기능을 갖는 조절 T세포의 기능저하로 인해 발병한다는 주장도 있으며 최근에는 B세포의 억제(inhibitory) FcγRIIB 발현의 저하가 연관이 있다는 주장도 있다.

CIDP에서 1차 치료는 면역글로불린 정맥주사, 경구 스테로이드, 혈장교환술이다.¹ 대부분의 환자들은 치료에 반응이 있지만, 50% 이상의 환자에서 재발하고 20%의 환자들은 치료에 반응이 없다. 1차 치료에 반응이 없을 경우에 사용하는 면역억제제로는 아자티오프린(azathioprine), 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil),

시클로포스파미드(cyclophosphamide), 시클로스포린(cyclosporine) A, 타크로리무스(tacrolimus), 메토틀렉세이트(methotrexate), 리툽시맙(rituximab) 등이 있다. 이 중 어떤 약제를 먼저 선택할지에 대해서는 아직 정해진 바가 없다. 본 증례에서는 환자가 경구 스테로이드 복용을 원하지 않아서 면역글로불린 정맥주사와 함께 리툽시맙으로 병행치료 하였다. 리툽시맙은 2004년도에 처음 CIDP에서 치료제로 사용되었고, 효과가 있었던 몇몇 증례보고가 있다.⁶ 본 증례는 리툽시맙치료 후 B세포수가 0.1%로 감소하여 리툽시맙의 효과는 유지되었으나 재발이 반복돼 리툽시맙에 의한 치료효과는 적은 것으로 판단되었다. 마지막 입원시에는 면역글로불린 정맥주사로 임상증상의 호전을 보이지 않아 경구 스테로이드를 복용하였고 임상증상이 호전되었다. 여러 약제에 반응이 없는 CIDP에서 리툽시맙이 효과가 있었다는 이전 보고와 달리 리툽시맙은 효과가 없었고 경구 스테로이드제가 더 효과가 있었다는 점으로 보았을 때, 본 증례에서는 T세포매개면역이 주된 발병기전이었고 B세포 면역기전은 영향이 미미했을 것으로 생각된다.

경구 스테로이드를 복용하면서 양측 하지의 위약감이 호전되었을 뿐만 아니라 양쪽 아킬레스힘줄의 딱딱한 정도와 압통도 호전되어 힘줄염이 자가면역기전에 의해 발생했고 면역치료로 호전된 것으로 추측할 수 있다. 하지만 힘줄염이 근력저하가 호전되면서 이와 동반되어 좋아졌을 가능성도 배제할 수 없어 자가면역기전에 의한 힘줄염으로 단정짓기는 어렵고 추가연구가 필요하겠다.

본 증례에서 단백뇨는 동반된 다른 임상증상의 호전과 다르게 지속되었다. 본 증례는 신경계증상이 선행했고 8개월 후에 소변검사에서 단백뇨가 관찰되었다. 최근 보고된 증례 가운데 CIDP 발생당시에 양하지 부종이나 단백뇨가 검출되어 콩팥중후군이 같이 발병한 경우들이 있었다. 이 경우에서도 초기 경구 스테로이드 치료를 시작하거나 다른 면역억제치료제와 경구 스테로이드를 병용투여한 경우에서 환자의 신경계증상은 호전되었으나 단백뇨는 지속되는 증례들이 대부분이었다.⁷⁻⁹ 막토리콩팥염의 치료의 목적은 콩팥기능을 보호하고 콩팥중후군의 완화를 위해 경구 스테로이드제를 주로 사용한다.¹⁰ 본 증례에서도 비록 단백뇨가 없어지지는 않았지만 혈액검사에서 신기능의 악화를 보이지 않았고 콩팥중후군

의 증상을 보이지 않아 면역글로불린 주사와 경구 스테로이드치료가 막토리콩팥염에도 효과를 보였던 것으로 생각할 수 있다.

CIDP에서 다른 자가면역질환이 동반되는 예들이 종종 발표되면서 CIDP가 자가면역매개질환이라는 점에는 이견이 없다. 하지만 아직 그 정확한 발병기전에 대해서는 밝혀진 바가 없으며, 환자에 따라 발병기전에서 T세포와 B세포가 서로 다른 역할을 할 것으로 생각된다. 본 증례와 마찬가지로 1차 치료제를 먼저 시작해보고 효과가 없거나 재발이 반복된다면 다른 면역억제제 치료를 병행해보고 이에도 효과를 보이지 않으면 다른 치료로 변경하는 것이 환자의 임상증상의 호전을 위해서 필요하다.

REFERENCES

1. Simmons Z. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 1999;1:90-98.
2. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010;9:402-412.
3. Smyth S, Menkes DL. Coincident membranous glomerulonephritis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: questioning the autoimmunity hypothesis. *Muscle Nerve* 2008;37:130-135.
4. Chi LJ, Wang HB, Wang WZ. Impairment of circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:54-63.
5. Nimmerjahn F, Lunemann JD. Expression and function of the inhibitory FcγR3 in CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16 Suppl 1:41-44.
6. Briani C, Zara G, Zambello R, Trentin L, Rana M, Zaja F. Rituximab-responsive CIDP. *Eur J Neurol* 2004;11:788.
7. Kohli A, Tandon P, Kher V. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with membranous glomerulonephritis: report of one case. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:31-33.
8. Chen KH, Chang CT, Hung CC. Glomerulonephritis associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ren Fail* 2006;28:255-259.
9. Wong AH, Kokubun N, Fukami Y, Miyaji K, Yuki N. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with membranous nephropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2015;20:63-66.
10. Mobbs RJ, Tuck RR, Hurley B. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with membranous glomerulonephritis: case report. *J Clin Neurosci* 2000;7:454-455.