

IgA Nephropathy의 임상 및 병리학적 고찰

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
윤 건 일

= Abstract =

The Clinical and Pathologic Review of IgA Nephropathy

Kyun-il Yoon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : Immunoglobulin A nephropathy (IgA nephropathy) is one of the most prevalent glomerulonephritis in Korea, and nearly one third of them progress to end stage renal disease (ESRD) over 20 to 30 years. The exact pathogenesis and therapeutic modality to inhibit the progress of IgA nephropathy into ESRD are still uncertain in spite of lots of reports on beneficial effects of several therapeutic strategy. The present study was undertaken to know the incidence of IgA nephropathy, the mode of presentation, the characteristic pathologic findings and the course of disease with the possible prognostic factor.

Methods : I reviewed the medical records including the pathologic reports of 37 cases of IgA nephropathy who performed renal biopsy between Jan. 1988 and Oct. 1995. The initial presenting symptoms and laboratory finding, pathologic characteristic and follow-up data were also investigated with the relationship between the initial laboratory or pathologic findings and the deterioration of renal function.

Results : The incidence of IgA nephropathy was 16.5%. IgA nephropathy was more prevalent in male in their 3rd decade. Gross hematuria (27%) and microscopic hematuria with significant proteinuria (24%) were the most common clinical symptoms/signs. The incidence of nephrotic syndrome among IgA nephropathy was 22%. The amount of proteinuria in total 37 subjects was 3.5 ± 4.9 g/day. Mesangial expansion (41%) and hypercellularity (41%) were the most common light microscopic finding. We couldn't find any statistically significant difference in initial blood pressure, serum creatinine and proteinuria according to the extent of mesangial IgA deposition. With the follow-up of mean duration of 22.4 ± 0.8 months, serum creatinine increased significantly with the development of ESRD in 3 cases of subjects. These cases of ESRD all presented nephrotic syndrome initially, and did not respond to steroid therapy. The pathologic findings in 2 of them were global glomerular sclerosis and crescent formation.

Conclusion : IgA nephropathy is no longer the unusual and benign disease. Further prospective, controlled study is necessary to know which is the best therapeutic modality to inhibit or slow-down the progression of IgA nephropathy.

KEY WORDS : IgA nephropathy · Nephrotic syndrome · ESRD.

서 론

Ig A Nephropathy(이하 IgA 신증)는 사구체내에 immunoglobulin A(이하 IgA)의 침착이 특징적인 사구체 신염으로 1968년 Berger가 처음 보고한 이래¹⁾ 임상 양상, 병태 생리 및 치료에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다²⁻⁶⁾. IgA 신증은 다른 전신질환의 동반없이 일차적으로 발생할 수 있고⁵⁾ 간담도 질환이나 점막 상피 혹은 조혈세포의 악성 신생물 등에 의해 2차적으로도 발생할 수 있는 질환으로⁹⁾, 육안적 또는 현미경적 혈뇨가 가장 흔한 임상증세이며 조직 검사상 사구체 mesangium에 IgA 및 C₃가 과립상으로 침착됨이 특징적이다. IgA 신증은 미주지역보다는 아시아지역에서 빈도가 높게 보고되고 있으며 20대에서 30대의 남자환자에서의 발생빈도가 가장 높다⁴⁻⁶⁾.

IgA 신증의 임상적인 발현양상은 육안적인 혈뇨와 함께 일일 1gm 이하의 단백뇨를 동반하는 경우, 지속적 또는 간헐적인 현미경적 혈뇨와 일일 1gm 이상의 단백뇨가 있는 경우와 신부전증으로 발현하는 3가지로 크게 구분할 수 있는데⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 이중 7~10% 정도의 환자는 신증후군의 임상 양상을 나타내는 것으로 되어 있다. 과거에 IgA 신증은 비교적 드물고 양성의 임상경과를 취하는 질환으로 간주되어 왔으나 면역형광 염색법의 보편화로 IgA 신증은 가장 흔한 사구체 신염증의 하나이며 말기 신부전증의 중요한 원인 질환으로 생각되어지고 있다. 하지만, IgA 신증의 정확한 병태생리, 동반된 면역 체계의 이상, 신증후군으로의 발현시 다른 원발성 사구체 질환과의 동반 여부 및 치료 방법에 따른 예후에 대해서는 논란의 여지가 있는 상태이다.

이에 저자는 이화여자대학교 의과대학 내과에 입원하였던 신장 질환 환자중 면역형광 검사를 포함한 신조직 검사를 시행하여 IgA 신증으로 진단되었던 환자를 대상으로 임상 양상, 검사실 소견 및 신조직학적 소견을 관찰하고 추적 검사한 소견을 비교하여 한국에서의 IgA 신증의 발병 양상의 특징을 조사하고 더 나아가 환자치료에 도움을 받고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1988년 1월부터 1995년 10월까지 이화여자대학교 의과

대학 부속병원 내과에 입원하여 신장조직 검사를 시행하였던 224예의 환자중 IgA 신증으로 진단되었던 37예 (16.5%)를 대상으로 하였다. 이들 환자중 외래를 통해 추적 검사를 받고 있고 신기능을 포함한 추적 검사 자료가 충분하였던 19예를 추적 검사의 자료에 포함 시켜 IgA 신증 진단 당시의 혈압, 검사 소견 및 병리학적 소견을 비교 검토하였다.

2. 방 법

면역 형광 검사를 포함한 신장 조직 검사로 IgA 신증으로 진단되었던 환자의 의무기록을 검토하는 방법으로 후향적으로 시행 되었다. 의무기록 검토 과정 중 검사 소견이나 기타 사항에서 불충분하다고 생각되는 예는 대상에서 제외 하였다.

병리 소견은 진단 당시의 판독 소견을 바탕으로 평가하였다. 조직 검사는 신선한 신장 조직을 채취 즉시 10% buffered formalin 용액에 24시간 고정 하여 통상적인 조직 제조 과정을 거친 뒤 ultrachrome을 이용하여 3 μ m 두께로 절단하여 H-E 염색, Periodic Acid-Schiff 염색, methenamine silver 염색, Masson trichrome 염색을 시행하였다. 면역 형광 염색을 위해서는 신조직을 즉시 tissue tag에 포매하여 동결 시킨 후 1 μ m 두께로 냉동 절편 한 후 인산 완충액에서 20 분간 고정하였다. FITC conjugated rabbit antihuman IgG, C₃, C₄, C_{1q}, IgA, IgM, fibrinogen (Dako, USA)의 시약을 1 : 30으로 희석하여 떨어뜨린 후 40분간 방치 후 인산 완충액으로 수세하여 glycerine과 인산 완충액을 1 : 1로 혼합한 매개체를 이용하여 포매하고 암시아에서 발현 여부를 관찰 하였다. 전자 현미경 소견은 3% glutaraldehyde 완충 용액에 즉시 고정하여 Epon에 포매한다. Epon 포매 용액을 1 μ m 절편을 만들어 toluidine blue 염색하여 관찰하여 적절한 사구체 부위를 선택한 후 50mm의 두께로 절단하여 초박 절편을 만든 후 copper grid에 얹어 uranyl acetate와 lead citrate로 염색하여 Hitachi H-600(Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)을 이용하여 관찰 하였다.

통계적 분석은 SPSS PC+를 이용하였다. 수치는 평균 \pm 표준 편차로 명기 하였고 유의 수준은 p-value 0.05 이하로 하였다. 면역형광 검사상 IgA 침착 정도에 따른 혈압, 단백뇨의 정도, creatinine 및 Ccr의 비교는 one way analysis of variance (ANOVA) 를 이용하였으며 ANOVA 검사상 의의가 있을 경우 unpaired t-test로 각

각의 침착 정도에 따른 차이를 비교하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

총 조사 기간동안의 신장 조직 검사 224예 중 IgA 신증으로 진단된 예는 37예로 16.5%를 차지 하였다. 환자의 연령과 성별의 분포는 Table 1과 같다. 남녀비는 20 : 17이었으며 43%의 환자가 30 대 였다. 전체 환자 중 62%가 20세에서 40세 사이에 분포 하였으며 50세 이후 IgA 신증으로 진단된 환자는 1명 뿐 이었다(Table 1).

환자의 평균 연령은 30.4 ± 11.2 세였고 증상 발현 또는 소변 검사상 이상 소견이 발견된 후 신장 조직 검사까지의 기간은 10.7 ± 28.9 개월로 1주에서 168개월까지 분포 하였다. 진단 당시 21.6%인 8명의 환자에서 고혈압이 있었다(Table 2). 혈뇨의 발생 이전에 상기도 감염의 기왕력이 있었던 예는 4예(10.8%)이었고 급성 위장관염의 소견이 있었던 예는 1예 뿐 이었다.

44.7%의 환자에서 육안적 혈뇨의 과거력이 있었고 IgA 신증이나 다른 사구체 신염의 과거력이 있는 경우는

Table 1. Age and sex of subjects

Age Sex	Male	Female	Total(%)
10 - 19	5	2	7(19%)
20 - 29	5	2	7(19%)
30 - 39	9	7	16(43%)
40 - 49	1	5	6(16%)
50 -	0	1	1(3%)
Total	20	17	37

Table 2. Clinical data of subjects(N = 37)

Sex ratio(M : F)	20 : 17
Age(years)	30.4 ± 11.2
Duration of disease before biopsy(months)	10.7 ± 28.1
(Range)	(1-168)
Past history of URI	4(10.8%)
Past history of gastroenteritis	1(2.7%)
Past history of gross hematuria	17(44.7%)
Past history of hypertension	3(8.1%)
Family history of IgA or other GN	2(5.4%)
Hypertension at the time of biopsy	8(21.6%)

Values are mean \pm S.D.

URI : Upper respiratory tract infection

GN : Glomerulonephritis

5.4% 이었다(Table 2).

37예의 환자 중 27%가 육안적 혈뇨를 주소로 내원하였고, 일일 1gm에서 3gm사이의 단백뇨와 현미경적 혈뇨가 동반된 경우는 24%, 의의 있는 단백뇨의 소견 없이 현미경적 혈뇨만 발견된 경우는 16.2%, 무증상 단백뇨는 10.8% 이었으며 22%의 환자에서는 신증후군의 양상으로 발현 하였다(Table 3). 즉 초기 증상 및 검사 소견으로 가장 흔한 증상은 육안적 혈뇨였고, 현미경적 혈뇨와 동반된 일일 1gm에서 3gm 사이의 단백뇨, 신증후군의 순이었다. 8%인 3명의 환자에서는 신부전증으로 발현 하였다 (Table 3).

2. 생화학적 검사소견 및 신기능

처음 진단 당시의 환자의 검사 소견은 Table 4와 같다. 평균 creatinine 농도는 1.2 ± 0.5 mg/dl 이었고, 혈중 알부민 농도는 3.6 ± 0.9 g/dl 이었다. 일일 단백질 배설량은 평균 3.5 ± 4.9 g/1.73m²/day로 65.7%의 환자가 0.15g/day에서 3.5g/day 사이의 단백질을 배설량을 나타내었고 3.5g/day 이상의 단백뇨를 보인 환자는 27% 이었다 (Table 4). 24 시간 소변 검사에 의한 creatinine 청소율은 평균 62.3 ± 38.1 ml/min 이었다.

환자의 혈중 IgA 농도는 319.6 ± 101.1 mg/dl로 1명을 제외한 모든 환자에서 정상 소견을 보였고, 혈중 보체 농도(C₃, C₄)도 모두 정상 범위이었다(Table 4).

3. 병리학적 검사소견

광학 현미경 병리 소견 중 가장 흔한 것은 국소성 또는 미만성 매산지음 세포의 증식 소견(mesangial hypercellularity)으로 각각 대상 환자의 41%와 27%에서 관찰되었다(Table 5). 매산지음 기질의 확장 소견은 41%의 환자에서 관찰 되었고, 사구체 경화와 crescent 형성도 각각 24%와 11%에서 발견되었다. 광학 현미경 검사 소견 상 특별한 이상이 없이 정상적인 사구체와 간질 형

Table 3. Presenting symptoms of IgA nephropathy

Gross hematuria	10(27 %)
Microscopic hematuria only	6(16.2%)
Asymptomatic proteinuria only	4(10.8%)
Microscopic hematuria with significant proteinuria*	9(24 %)
Nephrotic syndrome	8(22 %)
Renal insufficiency**	3(8 %)

*Significant proteinuria denotes the proteinuria in excess of 1 g/day, but less than 3.5g/day

**Serum creatinine > 2 mg/dl

태를 보인 경우도 11% 었다. 이러한 광학 현미경 소견을 바탕으로 WHO의 IgA 신증 분류에 의해 환자의 병리 소견을 구분하면 class II (minor change with mesangial expansion and hypercellularity)가 43%로 가장 빈도가 높았고 다음이 class III (focal and segmental glomerulonephritis) 이었다(Table 6).

면역 형광 검사에 의한 소견으로는 메산지움의 IgA 침착이 전예에서 관찰되었고 그 정도는(+)에서(+++)까지 분포 하였다(Table 7). IgA와 함께(+) 이상으로 C₃가 침착된 경우는 11예(29.7%), IgG 나 IgM 이 침착된 경우는 각각 6예 (16.2%)와 5예 (13.5%) 이었다(Table 7).

IgA가(+++)로 침착되어 있는 환자군에서 creatinine 청소율이 감소되어 있는 경향을 보였으나, 전체적으로 IgA의 침착 정도에 따른 환자의 수축기 혈압, 생화학

적 지표, creatinine 청소율 및 단백뇨의 정도에는 통계학적으로 유의 있는 차이가 없었다(Table 8).

대상 환자의 전자 현미경적 소견 중 가장 흔한 것은 메산지움내의 electron dense deposit으로 환자의 67%에서 관찰되었고 그의 메산지움 기질의 증가 소견, endocapillary proliferation 및 capillary wall의 electron dense deposit도 관찰되었다(Table 9). 대상 환자 중 전

Table 4. Laboratory findings of subjects

Biochemical Parameters (N = 37)	
BUN(mg/dl)	19.0 ± 10.3
Creatinine(mg/dl)	1.2 ± 0.5
Albumin(g/dl)	3.6 ± 0.9
Uric acid(mg/dl)	5.2 ± 2.2
Cholesterol(mg/dl)	210 ± 110
24 hours urine(N = 35)	
Protein(g/day)	3.5 ± 4.9
< 0.15gm	5(14.3%)
0.15 - 3.5gm	20(57.1%)
> 3.5 gm	10(27.0%)
Ccr(ml/min)	62.3 ± 38.1
Immunologic Parameters(N = 37)	
Serum IgA(mg/dl)	319 ± 101
Elevated serum IgA	1(2.7%)
C ₃	88.0 ± 29.4
C ₄	32.8 ± 13.2

Values are mean ± S.D.

Table 5. Light microscopic findings of subjects

No specific findings (Normal)	4(11%)
Mesangial expansion	15(41%)
Mesangial hypercellularity	
focal	15(41%)
diffuse	10(27%)
Glomerular sclerosis	9(24%)
Glomerular crescent	4(11%)
Tubular atrophy/Interstitial fibrosis	12(32%)
Atherosclerosis	1(2.7%)

Table 6. Pathologic classification* of IgA nephropathy

Class	
I	6(16%)
II	16(43%)
III	12(32%)
IV	2(6%)
V	1(3%)

*WHO Classification

I : Minimal lesions appearing "normal" on light microscopy, II : Minor change with widening of the mesangium with increased cellularity of groups of up to 3 cells per area in the periphery of glomeruli, III : Focal and segmental glomerulonephritis with less than 50% of the glomeruli showing localized or segmental sclerosis and mesangial cell proliferation; the remaining glomeruli showing minor changes, IV : In diffuse mesangial cell proliferation, the proliferation was of varying degree of hypercellularity and irregular in distribution, V : Diffuse sclerosing glomerulonephritis with involvement of > 80% of glomeruli : The frequent superimposed glomerular lesions were segmental and/or global sclerosis, hyalinosis, and capsular adhesion.

Table 7. Immunofluorescent findings of IgA nephropathy

	±	+	++	+++
IgG	0	3	3	0
IgA	0	25	7	5
IgM	4	5	0	0
C ₃	0	11	0	0
Fibrinogen	1	2	0	1

Table 8. Comparison of various parameters according to the extent of mesangial IgA deposit

Number (case)	+	++	+++
	25	7	5
Systolic BP(mm-Hg)	126 ± 16	123 ± 9	130 ± 14
Creatinine(mg/dl)	1.2 ± 0.6	0.9 ± 1.0	1.5 ± 0.5
Ccr(ml/min)	65 ± 40	59 ± 26	30 ± 15
Proteinuria(g/day)	3.7 ± 5.4	2.5 ± 2.4	1.2 ± 0.5

Values are mean ± S.D.

자 현미경 소견 상 capillary wall의 electron dense deposit가 관찰되었던 4예에서 환자에서 24시간 단백뇨의 평균치는 $12.4 \pm 2.4\text{g/day}$ 로 전체 대상 환자의 $3.5 \pm 4.9\text{g/day}$ 보다 증가되어 있는 소견을 보였다.

4. 추적 검사 소견

전체 대상 환자 37예 중 19예에서 외래를 통한 규칙적인 추적 검사가 가능하였다. 평균 추적 기간은 22.4 ± 20.8 개월로 추적 기간 동안 3명(15.8%)의 환자에서 신질환이 말기신부전증으로 진행되어 현재 투석 치료를 받고 있다. 이들 환자는 처음 IgA 신증으로 진단 당시 모두 신증후군으로 발현 하였고 혈중 creatinine 농도는 1.6mg/dl , 1.7mg/dl 및 2.1mg/dl 이었다. 진단 당시의 조직 검사상 1예는 경한 mesangial expansion 이외에 특이 소견이 없었으나 나머지 2예에서는 global sclerosis와 crescent formation 등을 보였고 steroid 치료에도 불구하고 단백뇨의 감소 소견이 없었으며 진단 15개월에서 42개월만에 말기 신부전증으로 투석 치료를 시작 하였다.

처음 진단시와 추적 마지막 검사 소견은 Table 10에 기록된 바와 같다. 혈중 creatinine이 의의 있게 증가되는 소견을 보였고($p < 0.05$), 고혈압의 빈도도 진단 당시 42% 에서 평균 22.4개월의 추적 기간 후 63%로 의의 있

게 증가된 소견을 보였다($p < 0.05$) (Table 10).

신증후군으로 처음 발현한 8예 모두에서 steroid 치료를 받았으나 4예에서만 단백뇨가 감소되는 소견을 보였고 steroid에 반응하지 않았던 4예 중 3예는 말기 신부전증으로 진행되었다.

고 안

IgA 신증은 현재 원발성 사구체 질환중 가장 빈도가 높은 질환중의 하나이며 특히 한국을 포함한 아시아 태평양 지역에서 높은 발생율을 보이고 있지만 아직 정확한 발생 기전이나 원인은 불분명한 상태이다⁴⁶. 한국에서의 IgA 신증의 발생 빈도는 신조직 검사를 시행한 대상중 19.6%에서 27.8%으로 비교적 높은편으로 지역마다 발생 빈도에 차이가 있는 원인에 대해서도 잘알려져 있지 않다²¹.

IgA 신증은 넓은 의미의 메산지움 증식성 사구체 신염(mesangial proliferative glomerulonephritis)의 범주에 속하며 특징적으로 IgA등이 메산지움에 침착하는 것으로 되어있다. 대부분의 IgA 신증은 특별한 원인이 없이 원발성으로 나타나나, 만성 간질환¹³, 폐질환이나¹⁴ dermatitis herpetiformis¹⁵, gluten-sensitive enteropathy¹⁶와 같이 점막의 이상이 있는 경우에도 2차적으로 발생할 수 있다. 그의 유전적 요인도 중요한 원인 인자 중의 하나로 간주되고 있으며¹⁷ IgA 신증 환자에서 HLA-DR4의 빈도가 높은 것은 이미 주지 되고 있는 사실이다^{18,19}. 즉, IgA 신증 발생의 정확한 병인론은 아직 불분명하나, IgA가 메산지움 침착의 주된 면역 글로부린임을 감안하면 어느 정도 추측 가능하다. IgA는 우리 몸에서 가장 풍부한 면역글로부린으로, 주로 점막과 내강 내부에 국한되어 존재한다. IgA의 constant domain을 발현시키는 유전자는 다른 면역 글로부린 heavy-chain gene에 비해 원위부에 존재하기 때문에, IgA는 면역반응의 비교적 후기에 합성되고 IgG나 IgM이 감소되는 중에도 계속적으로 생성되는데 이를 "mucosal tolerance" 라고 명명한다. 보통 실험적으로 유도된 IgA 신증에서 이러한 mucosal tolerance가 손상됨을 관찰할 수 있다^{20,22}.

IgA 신증의 신증상은 흔히 호흡기나 소화기 계통의 감염력과 연관되거나 감염으로 악화되는 경우가 흔한데 이는 IgA 신증의 병인론으로서 mucosal immune system의 중요한 역할을 시사하는 것이다^{20,22}. 본 연구에서는 육안적 혈뇨 등의 증상이 나타나기 이전에 상기도 감

Table 9. Electron microscopic findings of IgA nephropathy

Mesangial matrix increase	8(22%)
Endocapillary proliferation	2(5%)
Mesangial EDD	25(67%)
Capillary wall EDD	4(11%)

EDD : Electron dense deposit

Table 10. Follow-up data of subjects (N = 19)

	Initial	Final
BUN(mg/dl)	19.7 ± 11.2	26.1 ± 13.7
Creatinine(mg/dl)	1.4 ± 0.6	$2.6 \pm 3.6^*$
Albumin(g/dl)	3.3 ± 1.0	3.9 ± 0.7
Cholesterol(mg/dl)	254 ± 141	214 ± 54
24 hours protein(g/day)	3.27 ± 1.04	3.29 ± 1.24
Ccr(ml/min)	61.7 ± 28.5	65.4 ± 37.3
Hypertension(%)	8(42%)	12(63%)*
Azotemia(%)	2(10.5%)	6(31.5%)*
Renal replacement therapy (%)	0(0%)	3(15.8%)

Values are mean \pm S.D.

* : $p < 0.05$ vs. initial value

염이나 위장관염 증상이 동반 되었던 예는 각각 10.8%와 2.7%로 나타났다.

IgA 신증의 가장 흔한 임상 양상은 혈뇨와 단백뇨로 간헐적인 육안적 혈뇨 및 지속적인 현미경적 혈뇨의 빈도는 각각 54%와 78%로 보고되고 있으며⁴⁾²³⁾²⁴⁾ 본연구에서는 44.7%의 환자에서 육안적 혈뇨의 과거력이 있었고 현미경적 혈뇨는 40.2%에서 관찰되었다. 단백뇨는 보통 1g/day 이하인 것으로 보고되고, 7~10%의 환자에서만 신증후군 소견을 보이는 것으로 되어 있으나²⁴⁾²⁵⁾ 본연구에서는 22%인 10예의 환자에서 일일 3.5gm 이상의 단백뇨와 함께 신증후군의 양상을 보여 외국의 보고에 비해 높은 빈도를 나타내었다. 일반적으로 신증후군의 임상상을 보이는 환자는 예후가 불량하고 병리조직학적으로는 증식성 병변이 심할뿐 아니라 일반적인 스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는 것으로 되어 있다²⁵⁻²⁸⁾.

Mustenon 등의 연구에 의하면 IgA 신증에서 신증후군이 동반된 8명의 환자중 3명에서만 스테로이드 치료에 관해가 일어났고²⁹⁾ Lai 등의 전향적 연구에 의하면 신증후군을 동반한 IgA 신증에서 스테로이드 치료는 대부분의 경우 효과가 없었으나 병리조직학적 병변이 비교적 경한 환자의 80%에서 스테로이드 치료시 관해가 있었다²⁹⁾. 김 등은 1993 년 스테로이드에 반응을 보였던 IgA 신증에 동반된 신증후군의 4예를 보고한 바 있으며 임상적으로 반복되는 혈뇨가 없고 신생검상 병변이 경미하면 스테로이드를 사용하여 이에 대한 반응을 보는 것이 중요하다고 하였다³⁰⁾. 하지만, 이들 환자 4예에서 모두 면역형광 검사상 IgA 침착이 (+) 정도로 경미하였고 전자현미경 소견상 foot process fusion 소견을 보였으므로, 미소변화형 신증후군과 IgA 신증이 우연히 공존하는지 아니면 공통된 병인에 의해 한 환자에서 두 질환이 발생하지는 지의 여부에 관해서는 계속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

혈뇨와 단백뇨 이외에도 IgA 신증은 고질소혈증, 고혈압 및 급성 또는 만성 신부전증으로 발현할 수 있다. 이종 고혈압은 IgA 신증의 10~60%에서 발생되는 것으로 보고되고 있고 본 연구에서는 21.6%인 8예에서 진단 당시 고혈압이 관찰되어 비교적 유사한 결과를 나타 내었다. 대부분의 환자에서는 angiotensin converting enzyme inhibitor(ACE inhibitor)를 포함하는 항고혈압 제제에 비교적 잘 반응 하였다.

IgA 신증의 조직학적 소견은 환자에 따라 혹은 동일한 환자에서도 사구체에 따라 다양한 소견을 보이고, 사구체

내 세포의 증식 정도, 기질 확장 및 세뇨관 간질 병변의 중등도에 따라 각기 다른 소견을 보이기도 한다⁴⁾.

2175명의 성인 IgA 신증의 광학 현미경 소견을 WHO 분류에 의해 분류, 발표한 보고에 따르면 diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis가 49.7%로 가장 많았고 focal glomerulonephritis, minor lesion이 각각 28.2% 와 22.5% 로 분류되었다³¹⁾. 본 연구에서는 37예의 대상 환자에서의 광학 현미경 소견상 정상 사구체의 소견에서 global sclerosis, crescent formation에 이르기까지 다양한 조직상이 제시되었다. 가장 흔한 소견은 mesangial hypercellularity와 expansion의 소견으로 이는 김 등이 한국에서 IgA 신증으로 진단된 79예를 대상으로 시행한 병리 조직학적 검색과도 동일한 결과이다³⁾. WHO 분류에 의한 환자의 병리 조직 검색에서는 class II인 mild mesangial expansion with hypercellularity의 빈도가 가장 높았으며 class III, class I의 순이었다.

면역 형광 검사 소견은 IgA가 주로 메산지움에(+)에서(+++)까지 다양하게 침착되었고, 대상 환자중 29.7%에서는 C₃ 침착이 동반되었다. Kobayashi 등은 IgA와 C₃가 사구체에 침착되는 정도와 뇨 단백 배설량이 IgA 신증의 경과 및 예후에 중요하다고 보고한 바 있고²⁸⁾, 최근 연구에 의하면 IgA 면역 복합체가 메산지움에 아니라 capillary에 침착된 경우 중증 단백뇨가 발생할 가능성이 높다고 하였다⁴⁾. 이는 IgA 신증에서 IgA 면역 복합체가 capillary deposit이 없는 미세 변화 신 증후군과는 별개의 다른 기전으로 사구체의 투과성을 증가시킴을 시사한다. 본 연구에서도 전자 현미경 소견 상 capillary wall의 electron dense deposit가 관찰되었던 3예의 환자에서 24시간 단백뇨의 평균치는 12.4 ± 2.4g/day로 전체 대상 환자의 3.5 ± 4.9g/day 보다 증가되어 있는 소견을 보였다. 하지만, mesangial electron dense deposit의 정도에 따른 단백뇨 및 신기능에는 통계학적으로 유의 있는 차이를 관찰할 수 없었다.

또한 IgA 신증 환자의 15%에서는 IgG 또는 IgM의 codeposit이 발견되는데 이러한 소견 역시 지역적인 차이가 큰 것으로 되어있다³⁴⁾.

IgA 신증 환자에서 가장 보편적인 전자 현미경적 소견은 환자의 95% 이상에서 발견되는 메산지움내의 electron dense deposit의 존재이다⁴⁾⁷⁾⁹⁾. 그의 capillary deposit도 관찰될 수 있으나 intramembranous deposit은

비교적 드물다. 대부분에서는 무정형의 electron dense deposit이고 드물게는 electron lucent deposit도 발견되나 임상적인 중요성은 없는 것으로 되어있다⁹⁾.

그의 중요한 전자 현미경적 소견은 dense body, rough endoplasmic reticulum 과 mitochondria의 증가, 그리고 메산지움 세포내의 microfibril의 증가 등이다⁷⁹⁾.

전세계적으로 원발성 IgA 신증 환자의 1/3정도가 20~30년 후 투석이나 이식 치료를 받아야 하는 것으로 되어 있으며 진단 당시의 고혈압, 중증 단백뇨 및 조직 검사상 중증의 증식성 병변과 사구체 경화증 등이 나쁜 예후를 시사하는 소견으로 되어있다⁶⁻¹⁰⁾. 본 연구에서는 추적 검사가 가능하였던 19명의 환자 중 3예에서 신기능이 악화되어 말기 신부전증으로 진행되었다. 이들 환자는 처음 IgA 신증으로 진단 당시 모두 신증후군으로 발현 하였고 혈중 creatinine은 농도는 1.6mg/dl, 1.7mg/dl 및 2.1mg/dl 이었다. 조직 검사상 1예는 경한 mesangial expansion 이외에 특이 소견이 없었으나 나머지 2예에서는 global sclerosis와 crescent formation 등을 보였고 steroid 치료에도 불구하고 단백뇨의 감소 소견이 없었으며 진단 15개월에서 42개월만에 말기 신부전증으로 투석 치료를 시작 하였다. IgA 신증 환자에서의 고혈압은 angiotensin converting enzyme과 연관된 기전이 주된 것으로 간주되고 있으며 혈압 상승이 관찰된 환자의 50% 정도에서는 혈중 renin 농도가 증가되어 있다. 최근 IgA 신증 환자의 치료에서 ACE inhibitor 사용이 단백뇨의 양을 줄이고 환자의 신기능을 보호하는 효과가 있다는 보고 이후 이에 대한 연구 발표가 계속되고 있다³²⁾³³⁾.

결론적으로 한국에서 가장 흔한 사구체 신염의 하나인 IgA 신증은 육안적 혈뇨 및 현미경적 혈뇨로 발현하는 경우가 가장 많으나, 외국의 경우와는 다르게 신증후군의 양상을 나타내는 경우도 비교적 흔하다. 이런 경우 steroid 치료에도 불구하고 계속적인 신기능의 악화로 말기 신부전증에 이를 수 있다. 따라서 이들 환자에서 steroid 와 ACE inhibitor 치료를 포함한 보다 적극적인 치료를 위한 약제, 보존적 치료법 등에 대한 전향적이고 장기간에 걸친 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 :

IgA 신증은 한국에서 가장 흔한 사구체 신염의 하나로

육안적 혈뇨, 현미경적 혈뇨, 단백뇨 및 배통 등으로 발현하고, 초기에는 비교적 양성 경과를 취하나 환자의 30% 정도에서는 20년에서 30년 사이에 말기 신부전증으로 진행되는 것으로 되어 있다. 하지만 IgA 신증의 정확한 병태 생리 및 치료 방법에 따른 예후에 대해서는 연구자마다 다른 결과를 보고하고 있는 상태이다. 이에 저자는 한국에서의 IgA 신증의 임상 양상과 병리 소견의 특징을 조사하고 추적 검사의 신기능의 변화를 관찰하여 환자 치료에 도움을 받고자 하였다.

방 법 :

1988년 1월 부터 1995년 10월까지 이화여자 대학교 의과대학 부속 병원 내과에서 신조직 검사를 받았던 총 224예 중 IgA 신증으로 진단된 37예를 대상으로 환자의 임상적 특성, 검사소견 및 병리학적 소견을 관찰하고, 외래를 통한 추적 검사가 가능했던 19예에서 추적 기간 중의 신장 기능을 포함한 각종 검사 소견을 조사하였다.

결 과 :

전체 신조직 검사 224예중 16.5%인 37예에서 IgA 신증으로 진단되었다. 30대의 남자 환자에서의 발병률이 가장 높았고 육안적 혈뇨(27%), 단백뇨를 동반한 현미경적 혈뇨(24%)가 가장 흔한 임상 양상이었고, 신증후군으로 발현한 경우는 22% 였다. 전체 대상 환자에서 일일 단백뇨의 정도는 3.5 ± 4.9 g/day 이었고 creatinine 청소율은 62.3 ± 38.1 ml/min 이었다. 병리 소견에서는 mesangial expansion(41%)와 mesangial cell proliferation(41%)이 가장 흔한 소견으로 WHO 분류에 의한 class II의 빈도가 가장 높았다. 면역 형광 검사에 의한 사구체 내의 IgA 침착 정도와 환자의 혈압, creatinine 농도 및 24시간 단백뇨의 정도에는 유의있는 차이가 없었다. 평균 22.4개월 간의 추적 검사 기간 동안 환자의 혈중 creatinine 농도는 유의 있게 증가되는 소견을 보였고 3예의 환자는 말기 신부전증으로 진행되어 투석 치료를 받게 되었다. 이들 3예는 모두 진단 당시 신증후군으로 발현 하였고 이들의 단백뇨는 steroid에 대해 반응하지 않았다. 3예중 2예에서는 진단 당시 조직 검사 소견상 이미 심한 사구체 경화 소견과 crescent formation을 보였다.

결 론 :

IgA 신증은 이전에 보고된 것처럼 양성 경과만을 취하는 것으로 생각할 수 없으며 특히 신증후군으로 처음 발현한 경우 steroid 치료에 잘 반응하지 않고 신부전증으로 진행될 가능성이 높다. 따라서 이들 환자에서 신기능

이 악화되는 것을 막기위한 보다 적극적인 치료에 관한 장기적이고 전향적인 연구가 요구된다.

References

- 1) Berger J : *IgA glomerular deposits in renal tissue. Transplantation Proc*, 1969 : 1 : 939
- 2) 김주현 · 김우주 · 이명석 · 김순주 · 김형규 · 홍순국 : *IgA Nephropathy*의 임상적 고찰. 대한 신장 학회지, 1986 : 5 : 45-52
- 3) 김명재 · 임천규 · 조병수 · 김윤화 · 양문호 : *IgA Nephropathy*의 병리조직학적 검색, 대한 신장학회지, 1985 : 4 : 197-210
- 4) Emancipator SN : *IgA Nephropathy : Morphologic Expression and Pathogenesis. Am J Kid Dis*, 1994 : 23 (3) : 451-462
- 5) Clarkson AR, Seymour AE, Thompson AJ, Haynes WDG, Chan YL, Jackson B : *IgA Nephropathy : A syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. Clin Nephrol*, 1977 : 8 : 459-471
- 6) D'Amico G : *The commonest glomerulonephritis in the world : IgA nephropathy. Q J Med*, 1987 : 64 : 709-727
- 7) Emancipator SN, Lamm ME : *Biology of disease : IgA nephropathy : Pathogenesis of the most common form of glomerulonephritis. Lab Invest*, 1989 : 60 : 168-183
- 8) Schena FP : *A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy world-wide. Am J Med*, 1990 : 89 : 209-215
- 9) Heptinstall RH : *Pathology of the Kidney. 4th ed. Boston, MA, Little Brown*, 1992 : p389-476
- 10) Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W, Poortema K, Donker AJM, Hoedemaeker PJ, van der Hem GK : *Toward individual prognosis of IgA nephropathy. Kidney Int*, 1986 : 29 : 549-556
- 11) Clardson AR, Woodroffe AJ : *Therapeutic perspectives in mesangial IgA nephropathy. Contrib Nephrol*, 1984 : 40 : 187-194
- 12) Lee HS, Koh HI, Park HC : *IgA nephropathy : Analysis of 94 cases emphasizing clinicopathologic correlation. The Seoul Journal of Medicine*, 1982 : 23 (4) : 421-426
- 13) Callard P, Feldman G, Prandi D, Belair MF, Mandet C, Weiss Y, et al : *Immune complex type glomerulonephritis in cirrhosis of the liver. Am J Pathol*, 1975 : 80 : 329-333
- 14) Endo Y, Hara M : *Glomerular IgA deposits in pulmonary diseases. Kidney Int*, 1986 : 29 : 557-562
- 15) Pape JF, Mellbye OJ, Oystese B, Brodwall EK : *Glomerulonephritis in dermatitis herpetiformis. Acta Med Scand*, 1978 : 203 : 445-451
- 16) Helin H, Mustonen J, Revnala T, Pasternack A : *IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. Arch Pathol*, 1983 : 107 : 324-328
- 17) Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, Woodford SY, Gleason K, Wyatt FF : *Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. N Eng J Med*, 1985 : 312 : 202-211
- 18) Kashiwabara H, Shishido H, Tomura S, Tuchida H, Miyajima T : *Strong association between IgA nephropathy and HLA-DR4 antigen. Kidney Int*, 1982 : 22 : 377-380
- 19) Kiki Y, Kobayashi Y, Tateno S, Sada M, Kashiwagi N : *Strong association of HLA-DR4 with benign IgA nephropathy. Nephron*, 1982 : 32 : 222-225
- 20) Gesualdo L, Lamm ME, Emancipator SN : *Defective oral tolerance promotes nephritogenesis in experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. J Immunol*, 1990 : 145 : 3684-3691
- 21) Emancipator SN : *Nephrology Forum : immunoregulatory factors in the pathogenesis of IgA nephropathy. Kidney Int*, 1990 : 38 : 1216-1229
- 22) Ogra PL, Mestecky J, Lamm M, Strober W, McGhee J, Biennenstock J : *Handbook of Mucosal Immunology, 1st ed. Orlando, FL, Academic Press*, 1994 : p663-676
- 23) McCoy RC, Abramowsky CR, Tisher CC : *IgA nephropathy. Am J pathol*, 1974, 76 : 123-126
- 24) Zimmerman SW, Bukkholder PM : *Immunoglobulin A nephropathy. Arch Intern Med*, 1975 : 135 : 1217-1223
- 25) Rodrico IL : *The syndrome of IgA nephropathy. Nephrology Forum, Kidney Int* 1984 : 25 : 717-729
- 26) Lai KN, Lai FM, Ho CP : *Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome : a long term controlled trial. Clin nephrol*, 1986 : 26 : 174-180
- 27) Hood SA, Velosa JA, Holley KE, Dondio JV : *IgA-IgG nephropathy : predictive indices of progressive disease, Clin nephrol*, 1981 : 16 : 55-62
- 28) Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y : *IgA nephropathy :*

- Prognostic significance of proteinuria and histological alterations. Nephron, 1983 : 34 : 146-153*
- 29) Mustenon J, Pasternack A, Rantala I : *The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis : Response to corticosteroid therapy. Clin Nephrol, 1983 : 20 : 172-176*
- 30) 김현철 · 조성수 · 이수형 · 박성배 · 박관규 · 장은숙 : 스테로이드에 반응하는 IgA 신증에 동반된 신증후군. 대한신장학회지, 1993 : 12 (1) : 84-90
- 31) Sinniah R : *IgA mesangial nephropathy : Berger's disease. Am Journal Nephrol, 1985 : 5 : 73-79*
- 32) Palla R, Panichi V, Finato V, Parrini M, Andreini B, Bianchi AM, et al : *Effects of increasing doses of lisinopril on proteinuria of normotensive patients with IgA nephropathy and normal renal function. Int J Clin Pharmac Res, 1994 : 14 (1) : 35-43*
- 33) Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Ruggiu C, Sanna G, et al : *ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy : a multicenter, randomized, placebo-controlled study. Nephron Dial Transplant, 1994 : 9 (3) : 265-269*