The Korean Journal of Nephrology 2011; 30: 368~376

Original Article

무증상적 요이상을 보인 성인 환자의 임상 경과

계명대학교 의과대학 내과학교실[1], 병리학교실[2], 신장연구소[3]

최 고[1] · 황은아[1, 3] · 여상목[1] · 백진혁[1] · 박성배[1, 3] · 한승엽[1, 3] · 김현철[1, 3] · 최미선[2, 3]

Clinical outcomes of Asymptomatic Urinary Abnormalities in Adults

Go Choi, M.D.[1], Eunah Hwang, M.D.[1, 3], Sangmok Yeou, M.D.[1], Jinhyuk Paek, M.D.[1], Sungbae Park, M.D.[1, 3], Seungyeup Han, M.D.[1, 3], Hyunchul Kim, M.D.[1, 3] and Misun Choe, M.D.[2, 3]

Department of Internal Medicine[1] and Pathology[2], Keimyung University School of Medicine, Kidney Institute[3]

Purpose: Urinalysis is one of the best methods for early detection of renal disease and recent widespread use of mass screening led to increasing prevalence of asymptomatic urinary abnormalities. Usually, primary chronic glomerulonephritis first presents with asymptomatic urinary abnormalities and chronic glomerulonephritis commonly causes end-stage renal disease. However, clinical outcome of asymptomatic urinary abnormalities in adults is not well known.

Methods: Between Jan 1995 to Aug 2009, 333 patients with asymptomatic urinary abnormalities who underwent percutaneous renal biopsy were enrolled. A retrospective study was performed to clarify the prognostic factors and the long-term renal outcome of this disease.

Results: According to clinical manifestation, there were 79 (23.7%) of isolated microscopic hematuria, 30 (9.0%) of isolated proteinuria and 224 (67.3%) of mixed hematuria and proteinuria. The patients were significantly younger in case with microscopic hematuria. Group with microscopic hematuria had significantly shorter follow up period (p=0.013). In pathologic diagnosis, IgA nephropathy was most common with 244 patients (73.3%). The proteinuria group and mixed group showed significantly higher rate of progression to chronic renal failure than the microscopic hematuria group (p=0.015). The group that 24-hour proteinuria was more than 0.5 g/day showed significantly higher progression rate to chronic renal failure (p<0.000). Using univariate regression analysis, 3 risk factors for progression to chronic renal failure were identified: age, serum creatinine, 24-hour total urine protein. In multivariate regression analysis, only 24-hour proteinuria was the independent prognostic factor for progression to chronic renal failure.

Conclusion: IgA nephropathy is the most common cause of asymptomatic urinary abnormalities in adults. The group of proteinuria has higher progression rate to chronic renal failure than other groups. Over 0.5 gm of 24-hour proteinuria is a significant risk factor for progression to chronic renal failure in multivariate regression analysis.

Key Words: Proteinuria, Hematuria, Renal failure, Chronic

접수: 2011년 3월 4일, 수정: 2011년 4월 6일
승인: 2011년 5월 4일
책임저자: 박성배 대구광역시 중구 달성로 216
계명대학교 동산병원 신장내과
Tel: 053)250-7913, Fax: 053)254-8168
E-mail: sbpark@dsmc.or.kr

서 론

요검사는 신질환을 조기에 발견할 수 있는 수단으로 최근 학교, 직장 신체검사 및 건강검진이 활성화됨에 따라 무증상적 요이상 환자의 점차적으로 늘어나고 있다. 무증상적 요이상의 원인

은 매우 다양한데 사구체 질환인 경우에는 비진행성의 양성 신질환이거나 만성 사구체 질환의 초기이다[1, 2]. 이들의 임상적 중요성이나 병리학적 소견에 대해서는 보고자 마다 서로 다르지만, 그 예후는 비교적 양호한 것으로 알려져 있다[1-8].

만성 사구체 질환은 만성 신부전의 흔한 원인으로 나중에 말기 신부전으로 진행할 수 있으므로 무증상적 요이상을 결코 간과되어서는 안 된다. 따라서 이의 조기 진단과 치료는 임상적으로 매우 중요하다[9]. 무증상적 요이상 환자들의 자연 경과 및 예후에 대한 연구는 비교적 드문 데, 일본의 경우 국가적인 등록사업을 통해 무증상적 요이상 환자의 경과에 대해 조사된 연구결과가 보고되어 있다[3, 4]. 국내에서는 소아를 대상으로 한 학교검진 및 일부 지역의 등록사업이 보고가 있을 뿐이며, 장기 예후에 관한 임상연구는 드물다. 무증상적 요이상의 원인 질환이 소아와는 다른 성인 환자에 대한 임상 경과 및 예후에 대한 연구로는 단일 기관의 소규모 연구 몇몇이 있을 따름이다[5-8, 10, 11]. 이에 저자들은 신생검을 통해 원인 질환이 확인 된 무증상적 요이상을 보였던 성인 환자들을 대상으로, 그 경과를 추적 관찰하여 임상 경과를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 2009년 8월까지 계명대병원에서 무증상적 요이상으로 신생검을 받은 성인 환자 509명을 관찰 대상으로 하였고, 대상 환자들 중 진단 당시 연령이 18세 미만이거나 추적기간이 1년 미만인 환자, 이차성 사구체 질환, 즉 고혈압, 당뇨병, 바이러스 간염, 전신 감염, 악성 종양 및 알포트 증후군과 같은 유전성 신질환의 가족력이 있는 경우 그리고 신초음파 검사에서 형태학적 이상이 있는 경우를 연구대상에서 제외하여 총 333명의 의무기록을 후향적으로 연구하였다.

2. 방 법

1) 요이상 및 신장 기능의 평가

내원 당시 혈압, 요검경에서 적혈구수, 요단백량, 1일 요단백 배설량을 조사하였으며 혈청 크레아티닌 치를 조사하였다. 추적 중 혈뇨 및 단백뇨의 소실 여부를 조사하였으며 마지막 추적 일의 혈압, 요검경에서 적혈구수, 요단백량, 1일 요단백 배설량, 혈청 크레아티닌을 조사하였다. 신장 기능의 평가는 혈청 크레아티닌을 이용하여 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 공식을 이용하여 eGFR을 산출하였으며 MDRD공식은 아래와 같다.

MDRD eGFR (mL/min per $1.73m^2$ of body surface)= $186\times(\text{serum creatinine [mg/dL]})^{-1.154}\times(\text{age[in years]})^{-0.203}$ (For women, the value was multiplied by 0.742) [12-14].

2) 신생검

신생검은 14G-Franklin 변형 Vim-silverman 생검침을, 최근에는 16G- automated gun biopsy을 사용하여 초음파 유도하에서 경피적으로 시행하였다. 신생검 조직은 Duboscq-Brasil 용액에 고정한 후에 파라핀 포매를 한후 2-4 um의 두께로 연속박절하여 PAS, hemotoxylin-eosin, periodic acid silver methenamine 및 Masson's trichrome으로 염색 하였다. 면역 형광 현미경 검사를 위해 IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q 및 fibrin을 항면역글로불린으로 이용하였다. 전자현미경 검사를 위해서 신생검 조직을 2.5% glutaraldehyde (0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, 0-4℃)에 2시간 동안 전고정하고 그 다음 1% osium tetroxide (0.1 M phosphate buffer)로 실온에 2시간 동안 고정을 하고 탈수 후 에폭시 수지 혼합물을 포매하였다. 초박절 후 uranyl acetate와 lead-citrate에 이중 전자염색을 하였다.

3) 정 의

현미경적 혈뇨는 요검사상 고배율 시야에서 적혈구가 5개 이상인 경우로 하였고, 단백뇨는 1일 요단백량이 300 mg 이상, 3.0 g 이하인 경우로 정의하였다. 만성 신부전으로의 진행은 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dL 초과하거나 혈청 크레아티닌치가 기저치의 1.5배 이상 상승한 경우로 정의하였다. 사구체여과율 15 ml/min 미만이거나 유지 투석 치료가 요구되었던 경우를 말기 신부전으로 정의하였다. 지속적 혈뇨는 추적관찰 기간 중 단백뇨 없이 요검사상 현미경적 혈뇨가 지속되는 경우로 정의하였고 만성 사구체신염은 추적관찰 기간 중 혈뇨의 유무와 관계없이 단백뇨가 지속되거나 새로이 발생하는 경우로 하였다.

3. 통계처리

모든 결과치는 윈도우용 SPSS 제18판의 카이제곱검정을 사용하였고 Cox 비례위험 회귀모형을 이용한 단변량 희귀분석과 다변량 희귀분석을 이용하였으며 신 생존율은 Kaplan-Meier

법을 이용하였다. 통계적 유의 수준은 $p<0.05$로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

전체 333명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 이들 환자의 평균 연령은 33.9±13.3세, 남녀 비는 1.4:1, 평균 추적기간은 69.5±45.6개월이었다. 내원 당시 무증상적 요이상 환자들 발현 양상은 현미경적 혈뇨가 79명 (23.7%, 이하 혈뇨군), 고립성 단백뇨가 30명 (9.0%, 이하 단백뇨군), 현미경적 혈뇨와 단백뇨를 모두 동반한 환자가 224명 (67.3%, 이하 혼합형군)이었다 (Table 1).

임상적 발현 양상에 따른 환자군의 특성은 Table 2와 같다. 혈뇨군의 평균 연령은 29.6±11.7세로 단백뇨군의 42.6±17.7세, 혼합형군의 34.2±12.6세에 비해 유의하게 낮았다 ($p<0.000$). 남녀 비는 3 군간에 유의한 차이는 없었으며, 추적기간은 혈뇨군 56.4±37.6개월로 단백뇨군 74.8± 43.2개월, 혼합형군 73.5±47.7개월에 비해 유의하게 짧았다 ($p=0.013$).

2. 조직 검사 당시 연령 분포

각 군별로 조직검사 당시 연령 분포는 Fig. 1과 같다. 혈뇨군은 총 79명의 환자 중 61명의 환자가 40세 이하에서 진단을 받고 조직검사를 시행하였고, 단백뇨군은 20세 이하 7명, 21-40세 7명, 41-60세 11명, 61세 이상 5명으로 비교적 고른 연령 분포를 보였다. 혼합형 군에서는 21-40세 사이가 110명으로 가장 많았으며, 그 다음으로는 41-60세 58명, 10-20세 45명, 61세 이상 11명 순이었다.

3. 무증상적 요이상의 임상 양상과 조직학적 진단과의 관계

전체 환자들의 병리 조직학적 진단은 IgA 신증이 244명 (73.3%)로 가장 높은 비율을 차지하였고, 그 다음으로 세기저막 질환 21명 (6.3%), 미소병변 (Minor lesion) 20명 (6.0%), 막사구체신염 15명 (4.5%), 초점분절성 사구체경화증 13명 (3.9%)순이었다. 기타 사구체질환으로 막증식 사구체신염, 간질성 신염, 아밀로이드증, 메산지움 증식성 사구체 신염, 사슬알균 감염 후 사구체 신염, 면역복합체 사구체신염, 국소성 경화증, 경화성 사구체신염 등이 있었다. 혈뇨 군에서는 IgA 신증이 58명 (73.4%)로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 그 다음으로 세기저막 질환 12명 (15.2%), 미소병변 5 (6.3%), 초점분절성 사구체경화증 2명 (2.5%) 등이 있었다. 혼합형 군은 IgA 신증 176명 (78.6%), 미소병변 9명 (4.0%), 막사구체신염 9명 (4.0%), 세기저막 질환 8명 (3.6%), 초점분절성 사구체경화증 8명 (3.6%)순이었다. 그러나 단백뇨 군에서는 IgA 신증이 10명 (33.3%)로 가장 높은 비율을 차지하기는 하였으나

Table 1. Demographics of Patients with Asymptomatic Urinary Abnormalities

Total No. of patient	333
Age, years (Range)	33.9±13.3 (18-73)
Male:Female	192:141
Follow-up duration , months (Range)	69.5±45.6 (12.6-234.7)
Urinary findings (%)	
Isolated microscopic hematuria	79 (23.7)
Isolated proteinuria	30 (9.0)
Mixed hematuria and proteinuria	224 (67.3)

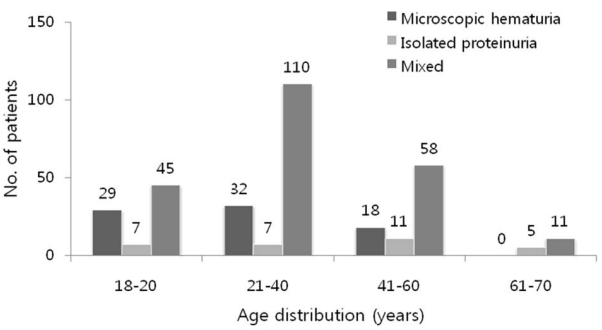

Fig. 1. Age distribution of urinary abnormality at the time of renal biopsy.

Table 2. Patient Characteristics According to Urinary Findings

Parameters	Microscopic hematuria	Isolated proteinuria	Mixed hematuria and proteinuria	p-value
No.of patients	79	30	224	
Age, yrs	29.6±11.7	42.6±17.7	34.2±12.6	0.000
Male:Female	42:37	17:13	133:91	
Follow-up duration, months	56.4±37.6	74.8±43.2	73.5±47.7	0.013

혈뇨군 및 혼합형 군에 비해서는 그 비율이 유의하게 낮았다 (p<0.000, Table 3).

4. 무증상적 요이상 환자의 예후 추적

1) 만성 신부전으로의 진행률

333명의 환자들 중 51명 (15.3%)에서 추적기간 중 만성 신부전으로 진행되었으며, 이중 8명 (2.4%)에서 말기 신부전으로 진행되었다. 임상적 발현양상에 따른 만성 신부전으로의 진행률은 혈뇨군 79명 중 4명 (5.1%)에서, 단백뇨 군은 30명 중 6명 (20.0%)에서, 혼합형 군에서는 224명 중 41명 (18.3%)에서 만성 신부전으로 진행되어, 혈뇨 군보다 단백뇨 군과 혼합형군에서 만성 신부전으로 진행하는 비율이 유의하게 높았다 (p=0.015, Table 4). Kaplan-Meier 곡선을 이용한 각 군의 5년 신장 기능 유지율이 혈뇨 군이 91.3%, 단백뇨 군이 89.7%, 혼합형 군이 92.7%였으며 10년 신장기능 유지율은 혈뇨 군이 84.3%, 단백뇨 군이 59.8%, 혼합형 군이 75.1%로 단백뇨 군에서 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Fig. 2).

2) 요이상 소견의 추적경과

혈뇨 군에서는 79명 중 12명 (15.2%)에서 추적기간 중 현미경적 혈뇨가 소실되었고, 22명 (27.8%)에서는 혈뇨가 지속되었으며, 45명 (57.0%)은 혈뇨의 유무와 관계없이 단백뇨가 새로이 발생하여 만성 사구체신염의 소견을 보였다. 단백뇨 군 30명 중에서는 단백뇨 소실이 7명 (23.3%)에서 있었고, 나머지 23명 (76.7%)에서는 무증상적 요이상이 지속되었다. 혼합형 군 224명 중에서는 43명 (19.2%)에서 현미경적 혈뇨와 단백뇨가 모두 소실되었고, 181명 (80.0%)에서 무증상적 요이상이 지속되었다 (Table 5).

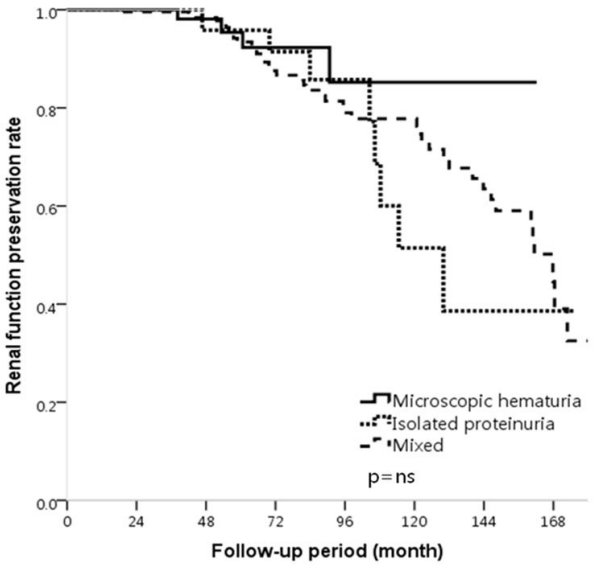

Fig. 2. Kaplan-Meier analysis of deterioration of the renal function during the follow-up period.

Table 3. Histopathologic Diagnosis of Patients with Asymptomatic Urinary Abnormalities

	Microscopic hematuria (n=79)	Isolated proteinuria (n=30)	Mixed hematuria and proteinuria (n=224)	Total (n=333)	p-value
IgA nephropathy	58 (73.4)	10 (33.3)	176 (78.6)	244 (73.3)	0.000
TBMD	12 (15.2)	1 (4.8)	8 (3.6)	21 (6.3)	
Minor lesion	5 (6.3)	6 (20.0)	9 (4.0)	20 (6.0)	
MGN	0	6 (20.0)	9 (4.0)	15 (4.5)	
FSGS	2 (2.5)	3 (10.0)	8 (3.6)	13 (3.9)	
MPGN	1 (1.3)	2 (6.7)	7 (3.1)	10 (3.0)	
Others	1 (1.3)	2 (6.7)	7 (3.1)	10 (3.0)	Others

Abbreviations: TBMD, thin basement membrane disease; MGN, membranous nephropathy; FSGS, focal segmental glomerulosclero MPGN, membranoproliferative glomerulonephropathy.

Table 4. Natural History of Patients with Asymptomatic Urinary Abnormalities

	Microscopic hematuria (n=79)	Isolated proteinuria (n=30)	Mixed hematuria and proteinuria (n=224)	p-value
No progression	75 (94.9)	24 (80.0)	183 (81.7)	0.015
Progression to CRF	4 (5.1)	6 (20.0)	41 (18.3)	

Abbreviation: CRF, chronic renal failure.

5. 만성 신부전으로의 진행과 관련된 위험인자

1) 단백뇨 배설량

진단 당시 1일 요단백 배설량이 0.5 g을 기준으로 만성 신부전 진행률을 비교하였을 때 0.5 g 미만군은 153명 중 11명 (7.2%)에서, 0.5 g 이상군은 180명 중 40명 (22.2%)에서 만성 신부전으로 진행되어, 요단백 배설량이 0.5 g 이상인 환자군에서 미만인 환자군에 비해 만성 신부전 진행률이 유의하게 높았다 (p<0.000). 또한, 진단 당시 1일 요단백 배설량을 1.0 g을 기준으로 했을때도 만성 신부전으로의 진행률이 1.0 g 미만군 218명 중 19명 (8.7%)에서, 1.0 g 이상군은 115명 중 32명 (27.8%)에서 각각 만성 신부전으로 진행되어 단백뇨 배설량이 1.0 g 이상인 군에서 만성 신부전으로의 진행률이 유의하게 높았다 (p<0.000, Table 6).

2) 병리 조직학적 진단

막증식 사구체신염 10명 중 2명 (20%)에서 만성 신부전으로 진행하여 그 비율이 가장 높았으며, 그 다음으로 IgA 신증 244명 중 41명 (16.8%)이였다. 막성 사구체신염 환자 15명 중에서는 2명 (13.3%)에서, 미소병변 20명 중에서는 2명 (10%)에서, 초점 분절성 사구체경화 환자 13예 중 1명 (7.7%)에서 만성 신부전으로 진행하였으며 세기저막 질환으로 진단받은 21명 중 1명 (4.8%)에서 만성 신부전으로의 진행이 발생하였다 (Table 7).

Table 5. Follow-Up Study of Patients with Asymptomatic Urinary Abnormalities

Classification	N	(%)
Microscopic hematuria	79	(100)
Transient	12	(15.2)
Persistent	22	(27.8)
Chronic nephritic syndrome	45	(57.0)
Isolated proteinuria	30	(100)
Transient	7	(23.3)
Persistent	23	(76.7)
Hematuria and proteinuria	224	(100)
Transient	43	(19.2)
Persistent	181	(80.8)

3) 신기능 유지군과 신부전 진행군 간의 비교

추적관찰 기간 중 신기능을 유지한 군 (신기능 유지군)과 만성 신부전으로 진행된 군 (신부전 진행군)간의 임상적인 특징을 비교한 표는 Table 8과 같다. 진단 당시 나이는 신기능 유지군이 32.9±13.1세, 신부전 진행군이 39.4±13.5세로 신부전 진행군에서 유의하게 높았고 (p=0.01), 추적관찰기간은 신기능 유지군이 64.5±43.4개월, 신부전 진행군이 97.5±47.8개월로 신부전 진행군에서 유의하게 길었다 (p<0.000). 진단 당시 혈청 크레아티닌은 신기능 유지군이 0.9±0.2 mg/dL, 신부전 진행군이 1.1±0.3 mg/dL로 신부전 진행군에서 유의하게 높았으며 (p=0.006). 1일 요단백 배설량은 신기능 유지군이 0.8±0.7 g/day, 신부전 진행군이 1.4±0.8 g/day로 신부전 진행군에서 1일 요단백 배설량이 유의하게 높았다 (p<0.000).

4) 만성 신부전으로 진행과 관련된 위험인자의 다변량 분석

단변량 분석에서 유의한 인자로 나타난 진단 당시 나이, 혈청 크레아티닌, 1일 요단백 배설량을 독립변수로 하여 만성 신부전으로의 진행과 관련된 위험인자에 대한 다변량 분석을 시행한 결

Table 7. Progression to CRF According to Histopathologic Diagnosis

Diagnosis	No. of patients	No. of progression to CRF	%
IgA nephropathy	244	41	16.7
TBMD	21	1	4.8
Minor lesion	20	2	10.0
MGN	15	2	13.3
FSGS	13	1	7.7
MPGN	10	2	20.0
Others	10	2	20.0

Abbreviations: CRF, chronic renal failure; TBMD, thin basement membrane disease; MGN, membranous nephropathy; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MPGN, membranoproliferative glomerulonephropathy.

Table 6. Relationship between Proteinuria and Progression to CRF

Outcome	24-hour urine protein (g/day)		p-value	24-hour urine protein (g/day)		p-value
	<0.5 (n=153)	≥0.5 (n=180)		<1.0 (n=218)	≥1.0 (n=115)	
No progression	142 (92.8)	140 (77.8)	<0.000	199 (91.3)	83 (72.2)	<0.000
Progression to CRF	11 (7.2)	40 (22.2)		19 (8.7)	32 (27.8)	

Abbreviation: CRF, chronic renal failure.

과, 1일 요단백 배설량만이 만성 신부전 진행의 독립적인 위험인자로 나타났다 (p<0.000, 95% CI 1.343-2.817) (Table 9).

5) 말기 신부전으로 진행한 환자의 특성

말기 신부전으로 진행된 8명 환자의 임상적 특징은 Table 10와 같다. 남녀 성비는 1:1이었고 임상발현 양상은 현미경적 혈뇨와 단백뇨를 모두 동반한 환자가 6명, 현미경적 혈뇨를 보인 환자가 1명, 고립성 단백뇨를 보인 환자가 1명이었다. 5명은 IgA 신증으로 진단 받았고 1명은 막성 사구체신염, 1명은 간질성 신염, 1명은 초점분절성 사구체 경화증으로 각각 진단 받았다. 환자 연령은 44.8±15.6세이었고, 진단시 평균동맥압은 87.0±9.3 mmHg이었고, 혈청 크레아티닌은 1.3±0.2 mg/dL, 1일 요단백 배설량은 1.2±1.0 g/day 이었다. 진단 이후 신대체 요법을 시행하기까지 추적기간은 74.1±37.5개월이었다.

고 찰

무증상적 요이상은 임상에서 가장 흔히 당면하는 문제로 최근 직장검진 및 학교신검의 보편화로 그 발견 빈도가 급격히 상승하고 있다. 무증상적 요이상의 예후는 일반적으로 양호한 것으로 알려져 있으나 약 10-20%의 환자에서는 만성 신부전으로 진행함이 보고되어 있다[3-7]. 따라서 무증상적 요이상 환자들의 자연 경과 및 장기 예후에 대한 연구들을 바탕으로 한 진단 및 치료전략의 수립이 필요하다. 본 연구는 계명대병원에서 약 15년간 무증상적 요이상으로 내원하여 신생검을 통해 조직학적 진단을 받은 성인 환자를 대상으로 평균 5년 이상 추적하여 장기 예

Table 8. Comparison of Clinical Characteristics between Progression Group and Non-Progression Group

	No progression (n=282)	Progression to CRF (n=51)	p-value
Age, years	32.9±13.1	39.4±13.5	0.01
Follow-up duration, months	64.5±43.4	97.5±47.8	0.00
Baseline characteristics			
MBP (mmHg)	90.7±8.3	92.4±7.5	NS
serum creatinine (mg/dL)	0.9±0.2	1.1±0.3	0.006
Proteinuria (g/day)	0.8±0.7	1.4±0.8	0.000

Abbreviation: MBP, mean blood pressure.

Table 9. Risk Factors of Pression to Chronic Kidney Disease in Asymptomatic Urinary Abnormalities

Parameter	Exp (B)	CI		p-value
		lower	upper	
Age	1.020	0.993	1.048	0.148
MBP	1.011	0.969	1.054	0.622
serum creatinine (mg/dL)	1.499	0.151	14.844	0.729
Proteinuria (g/day)	1.945	1.343	2.817	0.000

Abbreviations: Exp, exponential; CI, Confidence interval; MBP, mean blood pressure.

Table 10. Characteristics of Patients Who Progressed to End-Stage Renal Disease

No	Sex/Age	Pathologic Diagnosis	MBP (mmHg)	Initial Cr (mg/dL)	24-hour urine protein (g/day)	Time to ESRD (month)
1	M/75	FSGS	93.3	1.4	1.0	162
2	F/46	IgAN	96.6	1.2	0.3	44
3	M/41	IN	83.3	1.4	1.4	69
4	F/39	IgAN	96.6	1.4	0.1	54
5	F/36	IgAN	73.3	0.8	2.4	79
6	M/52	IgAN	83.3	1.5	1.4	48
7	F/79	MGN	76.6	1.5	2.9	71
8	M/55	IgAN	93.3	1.2	0.4	66

Abbreviations: MBP, mean blood pressure; Cr, creatinine; ESRD, end-stage renal disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; IgAN, IgA nephropathy; IN, interstitial nephritis; MGN, membranous nephropathy.

후를 관찰한 연구이다.

무증상적 요이상의 유병율은 20-30대에서는 일반 인구의 1%에서 발병되며 연령이 증가할수록 유병율 또한 증가하는 것으로 알려져 있다[15-18]. 일본에서 시행된 대규모 등록사업 보고에 따르면 40-49세 사이 성인의 1%에서 단백뇨가 검출된 반면, 60-69세 사이 성인의 2.2%, 70세 이상 성인의 3.3%에서 단백뇨가 검출되어 연령이 증가할수록 무증상적 요이상의 빈도가 증가함을 보고한 바 있다[4]. 또한 성인을 대상으로 한 Yamagata 등[5]의 연구에서도 연령이 증가함에 따라 단백뇨의 발병률이 높은 것으로 보고한 바 있다.

본 연구에서는 무증상적 요이상을 진단받은 평균 연령은 34세였으며 현미경적 혈뇨가 있는 환자에 비해 단백뇨를 진단받은 환자의 연령이 유의하게 높았다. Takeyabashi 등[19]의 보고에서, 6-14세의 소아, 청소년의 무증상적 요이상의 발현 양상은 현미경적 혈뇨만을 보이는 경우가 53%, 고립성 단백뇨 30%, 혼합형 17% 였으며, 국내 소아청소년을 대상으로 한 Cho 등[10]도 현미경적 혈뇨 50.4%, 고립성 단백뇨 21.7% 혼합형, 17.5%로 동일한 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 현미경적 혈뇨와 혼합형이 약 90%를 차지하고 고립성 단백뇨는 9%로 매우 낮았는데 이는 61세 이상의 고령 환자가 5%로 비율이 낮았으며, 국내 여건상 군대 신검을 위해 신생검을 시행한 무증상적 요이상 환자가 많았기 때문으로 생각된다. 무증상적 요이상의 조직학적 진단으로는 IgA 신증이 약 70%를 차지하여 가장 높은 빈도를 보였으며 이는 다른 연구들과 비슷한 결과이다[4-7].

본 연구에서는 전체 환자의 약 15%가 경과 중 만성 신부전으로 진행을 보였으며, 임상 양상별로는 혈뇨 군의 5.1%, 단백뇨 군의 20%, 혼합형 군의 18.3%에서 만성 신부전으로 진행하여 단백뇨 군에서 만성 신부전으로의 진행이 유의하게 높았다. 이와 같은 결과는 772명의 무증상적 요이상 환자를 대상으로 한 Yamagata 등[4]의 연구에서 혈뇨 군의 0.7%, 단백뇨 군의 23.3%, 혼합형 군의 14.7%에서 만성 신부전으로 진행하였다고 보고한 것과 차이가 있으며, 국내의 Park 등[7]의 연구에서 혈뇨 군에서는 만성 신부전으로 진행한 예가 없었다는 보고한 것과도 차이가 있다. 이와 같은 차이는 본 연구에서는 요검경검사에서 지속적으로 혈뇨가 검출되어 신생검까지 시행받은 환자들만을 대상으로 하였던 데 비해, Yamagata 등[4] 및 Park 등[7]의 연구에서는 dipstick 검사에서 혈뇨가 검출된 환자만을 대상으로 하여, 본 연구에 포함된 환자들의 요이상 정도가 Yamagata 등[4] 및 Park 등[7]에 비해 상대적으로 심하였을 가능성이 있다. 그러나, 단백뇨가 동반되어 있는 환자의 만성 신부전 진행률은 다른 연구들의 성적과 비슷하였다. 본 연구에서 요이상 소견의 소실율은 혈뇨 군 15.2%, 단백뇨군 23.3%, 혼합형 군 19.2% 였다. 이는 Yamagata 등[4]이 보고한 요이상 소실율인 혈뇨 군 46%, 단백뇨 군 23%, 혼합형 군 17%에 비해 혈뇨군의 요이상 소실율은 낮은 반면, 단백뇨 군 및 혼합형 군은 비슷한 결과이다. 이 역시 본 연구의 특성상 신생검을 시행하였던 환자만이 연구에 포함되었기 때문에 Yamagata 등[4]의 연구에 비해 상대적으로 요이상 소견이 지속된 환자가 많이 포함되었기 때문으로 생각된다.

무증상적 요이상 환자들에서 만성 신부전으로의 진행과 관련있는 위험인자로는 단백뇨 및 진단 당시 신기능 등이 알려져 있다[4-6]. Halbesma 등[20]은 단백뇨 및 사구체 여과율 모두 심혈관계 질환 및 만성 신부전 발생의 위험인자이나, 사구체 여과율 측정보다는 단백뇨가 만성 신부전 진행을 예측하는 데 더 유용함을 제시한 바 있다. 또한 Jeoung 등[21]도 1일 요단백 1 g 이상 인 환자들의 신생검에서 광범위한 증식성 사구체 변화 또는 만성 경화성 사구체 변화의 빈도가 더 높으며 무증상적 요이상 환자의 예후가 단백뇨의 배설량과 관련이 있다고 보고하였다. 저자들의 경우도 진단 당시 1일 요단백 배설량이 0.5 g 이상인 경우가 0.5 g 이하인 경우보다 만성 신부전으로의 진행률이 유의하게 높았으며 1일 요단백량 1.0 g을 기준으로 하였을 때도 동일한 결론을 얻을 수 있었다. 또한 만성 신부전으로의 진행의 위험인자에 대한 다변량 분석에서도 단백뇨 만이 유의한 위험인자로 나타나 앞서 다른 보고들과 같은 결과를 보였다[4-7, 20]. 조직학적으로는 IgA 신증을 진단받은 환자들 중 16.7%가 만성 신부전으로 진행하였다. 이는 본원에서의 Jin 등[22] 및 외국의 보고와 비슷한 결과이다[22, 23]. 본 연구에서 양성 경과를 보이는 것으로 알려진 세기저막질환으로 진단받은 21명 중 1예에서 만성 신부전으로 진행이 되었는데, Nieuwhof 등[25]은 19명의 세기저막질환 환자를 전향적으로 관찰한 결과 1명에서 만성 신부전으로의 진행되었음을 보고하였다. 이와 같이 세기저막질환 환자에서 만성 신부전으로 이행되는 기전으로 Haas[26]는 세기저막질환으로 진단받은 환자 중 일부가 상염색체 열성 유전 알포트 증후군의 형태일 가능성을 제시한 바 있다.

말기 신부전증의 주요 원인 중 하나인 만성 사구체신염은 발병초기 무증상적 요이상의 형태로 나타나는 경우가 흔히 있는 것으로 알려져 있다[1]. 무증상적 요이상 중 특히 단백뇨가 같이 검출되는 경우는 장기 추적시 만성 신부전으로 진행할 가능성이 있으므로 신생검을 통한 조직학적 진단 및 장기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다. 또한 무증상적 요이상의 가장 흔한 원인인 IgA 신증은 항고혈압제 및 항지질약제의 사용으로 만성 신부전으로의 진행을 완화시킬 수 있다는 보고들[27-29]이 있으므

로 이들 환자에서 적극적인 내과적 관리가 향후 만성 신부전으로의 진행률을 줄일 수 있을 것으로 기대한다.

결론적으로 무증상적 요이상환자의 15%가 만성 신부전으로 진행되었으며 현미경적 혈뇨만 있는 환자에 비해 단백뇨가 동반되어 있는 경우는 만성 신부전으로 진행률이 유의하게 높았다. 따라서 단백뇨가 동반되는 무증상적 요이상 환자에서는 신생검을 통한 원인 신질환의 규명과, 장기적인 추적 관리를 통해 만성 신부전으로의 진행을 완화하려는 노력이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목 적: 최근 학교 및 직장 검진의 보편화로 무증상적 요이상의 발견 율이 급격히 증가하고 있다. 그러나 이러한 무증상적 요이상 환자들의 장기 경과 및 예후에 대한 자료는 아직까지 부족한 실정이다. 따라서 무증상적 요이상을 보인 성인 환자들에서 경피적 신생검을 시행하여 원인 신질환과 임상 경과를 조사 하였다.

방 법: 1995년 1월부터 2009년 8월까지 계명대병원에서 무증상적 요이상으로 신생검을 받고 1년 이상 추적이 가능하였던 성인 환자들을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다.

결 과: 무증상적 요이상으로 신생검을 받았으며 이들 중 1년 이상 추적관찰이 가능하였던 333명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 이들 환자의 평균 연령은 33.9±13.3세, 남녀 비는 1.4:1, 평균 추적기간은 69.5±45.6개월이었다. 내원 당시 무증상적 요이상의 임상 발현 양상은 현미경적 혈뇨를 보인 환자가 79명 (23.7%, 이하 혈뇨 군), 고립성 단백뇨를 보인환자가 30명 (9.0%, 이하 단백뇨 군), 현미경적 혈뇨와 단백뇨를 모두 동반한 환자가 224명 (67.3%, 이하 혼합형 군)이었다. 혈뇨군이 진단 당시 연령이 낮았으며 ($p<0.000$), 추적기간도 단백뇨 군 및 혼합형 군보다 유의하게 짧았다 ($p=0.013$). 조직학적 진단은 IgA 신증이 244명 (73.3%)으로 가장 많았다. 추적기간 중 총 51명 (15.3%)의 환자가 만성 신부전으로 진행하였으며 이들 중 8명 (2.4%)에서 말기신부전으로 진행되었다. 만성 신부전으로의 진행률은 혈뇨 군이 5.1%, 단백뇨 군이 20.0% 혼합형 군이 18.3%로 혈뇨 군 보다 단백뇨 군과 혼합형 군에서 만성 신부전으로 진행하는 비율이 유의하게 높았다 ($p=0.015$). 진단 당시 1일 요단백 배설량이 0.5 g 미만군은 153명 중 7.2%에서, 0.5 g 이상군에서는 180명 중 22.2%에서 만성 신부전으로 진행되어, 요단백 배설량이 0.5 gm 이상군에서 유의하게 만성 신부전으로의 진행이 유의하게 높았다 ($p<0.000$). 만성 신부전으로의 진행과 관련된 위험인자로는, 1일 요단백량 만이 독립적인 위험인자로 나타났다.

결 론: 무증상적 요이상이 있는 성인 환자의 병리 조직학적 진단은 IgA 신증이 가장 많았다. 단백뇨가 동반된 경우 만성 신부전으로의 진행률이 높았고 다변량 분석결과 1일 요단백 배설량 0.5 g 이상이 만성 신부전 진행의 유의한 위험인자로 나타났다.

참 고 문 헌

1) Simon P, Ramée MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, Ang KS: Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 46:1192-1198, 1994
2) Tiebosch A, Wolters J, Frederik P, Van der Wiel T, Zeppenfeldt E, van Breda V: Epidemiology of idiopathic glomerular disease: A prospective study. *Kidney Int* 32:112-116, 1987
3) Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A: A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 45:281-288, 1996
4) Yamagata K, Takahashi H, Tomida C, Yamagata Y, Koyama A: Prognosis of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in men. *Nephron* 91:34-42, 2002
5) Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai H, Iino Y, Matsuo S, Makino H, Hishida A: Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol* 12:1-8, 2008
6) Lee SS, Park KD, Hwang EA, Lee KT, Park SB, Kim HC, Park KK: Clinicopathologic studies of asymptomatic urinary abnormalities. *Korean J Nephrol* 19:77-82, 2000
7) Park JH, Kim HK, Oh ES, Park JH, Yang CW, Kim YS, Chang YS, Bang BK: Long - Term Follow-up of Asymptomatic Hematuria and/or Proteinuria in Adults. *Korean J Nephrol* 18:543-549, 1999
8) Yum MS, Yoon HS, Lee JH, Hahn HW, Park YS: Follow-up of children with isolated microscopic hematuria detected in a mass school urine screening test. *Korean J Pediatr* 49:82-86, 2006
9) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877-884, 1994
10) Cho BS, Kim SD, Choi YM, Kang HH: School urinalysis screening in Korea: Prevalance of chronic renal disease. *Pediatr Nephrol* 16:1126-1128, 2001

11) Dodge WF, West EF, Smith EH, Bunce H: Proteinuria and hematuria in school children: Epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 88:327-347, 1987
12) Eknoyan G, Levin N: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002
13) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Am Coll Physicians* 130:461-470, 1999
14) Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Lnete FV: Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatitine values. *Am Assoc Clin Chem* 53:766-772, 2007
15) Silverberg DS, Allaed MJ, Ulan PA: City wide screening for urinary abnormalities in school girls. *Can Med Assoc J* 109:981-985, 1973
16) Siverberg DS: City wide screening for urinary abnormalities in school boys. *Can Med Assoc J* 111:410-412, 1974
17) Haug K, Bakke A, Daae LN, Gothlin J, Willassen Y: Screening for hematuria, glucosuria and proteinuria in people aged 55-64, Techinical, clinical and cost-benefit experience from a pilot study. *Scand J Prim Health Care* 3:31-34, 1985
18) Sinniah R, Pwee HS, Lim CH: Glomerular lesions in asymptomatic microscopic hematuria on routine medical examination. *Clin Nephrol* 5:216-228, 1976
19) Takebayashi S, Yanase K: Asymptomatic urinary abnormalities found via the Japanese school screening program: a clinical, morphological and prognostic analysis. *Nephron* 61:82-88, 1992
20) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJL, Wetzels: Microalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 17:2582-2590, 2006
21) Jeoung BO, Kim YH, Park WD: Clinical features, morphology and the relationship in asymptomatic urinary abnormalities. *Korean J Nephrol* 14:287-292, 1995
22) Jin GB, Kim JE, Yoon JS, Sung JH, Kwak JH, Hwang EA, Han SY, Park SB, Kim HC: Long-term prognosis of IgA nephropathy. *Korean J Nephrol* 25:365-373, 2006
23) Donadio J, Grande J: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347:738-744, 2002
24) Schena P: A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *AM J Med* 89:209-215, 1990
25) Nieuwhof CMG, de Heer F, de Leeuw P, van Breda Vriesman PJC: Thin GBM nephropathy: Premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure. *Kidney Int* 51:1596-1601, 1997
26) Hass M: Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 133: 224-232, 2009
27) Bakris G, Weir M, DeQuattro V, McMahon F: Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 54: 1283-1289, 1998
28) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110:921-927, 2004
29) Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF: Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the reduction of endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) Trial. *J Am Soc Nephrol* 18:1540-1546, 2007