

성인 특발성 신증후군의 임상적 고찰 - 단일 기관 성적 -

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

성정훈 · 황은아 · 박진호 · 진규복 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

Clinicopathologic Study on Adults Idiopathic Nephrotic Syndrome in Korea

Jung Hoon Sung, M.D., Eun Ah Hwang, M.D., Kyu Bok Jin, M.D., Jin Ho Kwak, M.D.
Seung Yeup Han, M.D., Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D

Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine and Dongsan Kidney Institute, Daegu, Korea

Purpose: We examined the clinical characteristics and incidence of adults idiopathic nephrotic syndrome (NS) according to pathologic diagnosis, age, sex.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical and pathological characteristics of primary glomerular lesions in adults idiopathic NS taken a renal biopsy from 1978 to 2005 at the Dongsan Medical Center. We compared the prevalence of adults idiopathic NS according to the pathologic diagnosis between two time intervals 1978 to 1990 and 1991 to 2005.

Results: The patients had mean age of 36.7 ± 16.3 years and male to female ratio was 1.7:1 with male predominance. The frequency of histopathologic diagnoses were minimal change nephrotic syndrome (MCNS) 51.6%, membranous glomerulonephritis (MGN) 21.3%, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) 12.1%, IgA nephropathy 9.1%, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) 4.2% in decreasing order of frequency. The mean age was youngest in MCNS (32.9 ± 15.1) and oldest in MGN (46.2 ± 16.6). Between 1978 to 1990 period and 1991 to 2005 period, the prevalence of MGN was significantly increased, whereas the prevalence of MPGN was decreased significantly. The prevalence of MCNS had a tendency to decrease and that of IgA nephropathy had a tendency to increase, however, both didn't reach statistical significance. The incidence of FSGS didn't show a significant change during the both study periods.

Conclusion: MCNS was the most common disease among adults idiopathic NS. MGN was the most frequent etiology in patients older than 45 years. The incidence of MGN was increased over the 28-year period, and that of MPGN decreased significantly. There was no change in the frequency of FSGS.

Key Words : Minimal change nephrotic syndrome, Focal segmental glomerulosclerosis, Membranoproliferative glomerulonephritis

서 론

접수 : 2006년 11월 1일, 승인 : 2007년 1월 9일
책임저자 : 김현철 대구시 중구 동산동 194번지
계명대 동산의료원 신장내과학교실
Tel : 053)250-7399, Fax : 053)254-8168
E-mail : k780121@dsmc.or.kr

신증후군은 여러 가지 원인에 의해 신장내 사구체 모세혈관의 형태학적 변화나 기능적 이상으로 인해 다량의 단백뇨가 발생하고, 이로 인한 저알부민혈증, 고지질혈증 및 전신부

종을 특징으로 하는 임상 증후군이다. 신증후군은 원인을 알 수 없는 특발성과 여러 가지 전신 질환에 의한 이차성으로 구분된다. 1950년대 초기에 Iversan 등¹⁾ 및 Kark 등²⁾에 의해 경피적 신생검이 임상에 도입된 이후 신증후군을 일으키는 질환이 사구체병변의 형태학적 유형에 따라 여러 가지로 나누어지며, 그 유형에 따라 임상상, 치료반응 및 예후가 서로 다름이 알려지게 되었다. 스테로이드 치료에 비교적 반응이 우수한 미세 변화형 신증후군이 전체의 80%를 차지하는 소아 신증후군과는 달리, 성인 신증후군의 경우는 원인 신질환이 다양할 뿐 아니라, 미세 변화형 신증후군의 경우에도 그 임상상과 치료 반응은 소아와는 큰 차이가 있다. 따라서 성인 신증후군의 진단과 치료, 예후 및 치료계획을 결정하는데 있어서 신생검은 반드시 필요한 것으로 인식되고 있다.

신증후군의 원인 질환의 빈도는 나이, 성별, 사회 경제적 여건 등에 따라 다르지만, 그 외에도 인종, 민족 등 유전적인 요인도 중요한 요소로 알려져 있다³⁻⁸⁾. 따라서 우리나라에서의 신증후군의 임상상 및 병리학적 유형의 빈도는 서로 다른 유전적 및 사회경제적 환경을 가지는 서양의 것과는 차이가 있을 것으로 생각된다. 성인 신증후군에 관한 국내 임상 보고는 다수 있으나⁹⁻¹⁴⁾ 오 등¹⁴⁾의 성적을 제외하고는 대부분 관찰 대상 환자 수가 많지 않아 한국인 신증후군 환자의 전체적인 특성을 대변하기 어렵고, 조사 시기에 따른 원인 질환의 빈도 변화에 대한 보고는 드물다.

이에 저자들은 28년간에 걸쳐 계명대 동산병원 내과에 입원하였던 성인 특발성 신증후군 환자 가운데 신생검으로 병리조직학적 분류가 가능하였던 823예를 대상으로 남녀별, 연령별 및 병리조직학적 유형에 따른 임상상 및 검사실 소견, 그리고 조사 시기에 따른 원인 질환의 발생 빈도의 비율에 대해 조사하여 그 성적을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상 환자는 1978년 12월부터 2005년 12월까지 28년간 계명대 동산병원 내과에 입원하여 신생검을 통해 특발성 신증후군으로 진단 받은 만 15세 이상 성인 환자 823예로 하였다. 특발성 신증후군의 진단 기준으로는 1일 총 요단백 배설량이 3.5 g 이상이고, 혈청 알부민치가 3.0 g/dL 이하, 고지질혈증, 전신부종이 있으면서 환자의 병력, 진찰 및 각종 검사실 소견에서 이차적 전신 질환이 없는 경우로 하였다. 이

들 환자의 진단 당시 나이, 성별, 혈압과 아울러 24시간 요단백 배설량, 혈청 알부민, 혈청 콜레스테롤, 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌치 등을 조사하였다. 고질소혈증은 진단시 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dL 이상으로 정의하였고, 고혈압은 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 하였다. 현미경적 혈뇨는 요검정상 적혈구가 고배율 시야당 5개 이상 관찰되는 경우로 하였다.

2. 방 법

대상 환자의 신생검 당시 연령, 임상 양상, 검사 소견, 신생검 진단 등을 후향적으로 분석하였다. 신생검은 1978년부터 2002년까지는 Franklin 변형 Vim-Silverman 생검침을 사용하여 방사선 투시 또는 초음파 유도하에 경피적으로 시행하였고, 2003년 이후부터는 자동 생검 총 (Pro-MagTM, Medical Device Technologies, Inc, Florida, USA)을 사용하여 초음파 유도하에 경피적으로 시행하였다.

신생검 조직은 Duboscq-Brasil 용액에 고정된 후에 파파린 포매를 한 후 2-4 μ m의 두께로 연속 박절하여 hematoxylin-eosin, PAS, periodic acid silver methenamine 및 Masson's trichrome으로 염색하였다. 면역 형광 현미경 검사를 위해 IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q 및 fibrin을 항면역글로불린으로 이용하였다. 전자현미경검사를 위해서 신생검조직을 2.5% glutaraldehyde (0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, 0-4°C)에 2시간 동안 전고정하고, 그 다음 1% osmium tetroxide (0.1 M phosphate buffer)로 실온에 2시간 동안 고정을 하고 탈수 후 epoxy resin 혼합물을 포매하였다. 초박절후 uranyl acetate와 lead-citrate에 이중전자염색을 하였다.

사구체 병변의 병리학적 분류는 전반적으로는 Churg¹⁵⁾의 분류에 따라 미세 변화형 신증후군, 초점성 분절성 사구체경화증, 막성 신염, 막증식성 사구체신염, 메산지음 증식성 사구체신염, 경화성 사구체신염, 만월성 사구체신염으로 분류하였으며, 본 연구에서 IgA 신병증의 경우는 Churg¹⁵⁾와는 달리 특발성 사구체신염으로 분류하였다. 대상 환자의 관찰 시기에 따른 원인 질환별 비율의 변화를 알아보려고 대상 환자를 1978-1990년과 1991-2005년 사이의 기간으로 구분하여 서로 비교하였다.

3. 통계 분석

자료의 통계 분석은 SPSS 통계프로그램 (version 12.0, SPSS Ins., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 모든 결과는 평균±표준편차로 기술하였고 기간별로 나눈 두 군의 병리조직학적 유형의 비율 변화 비교에는 Pearson's chi-square test를 사용하였다. 유의성 검증은 $p<0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1978년 12월부터 2005년 12월까지 계명대 동산병원에서 신생검을 통해 특발성 신증후군으로 확진된 823예의 역학적 특성은 Table 1과 같다. 환자의 평균 연령은 36.7 ± 16.3 세 (최저 15세, 최고 82세)였고, 성별 분포는 남자가 518예, 여자가 305예, 남녀 비는 1.7:1로 남자에서 많았다. 신생검 당시 평균 1일 총 요단백 배설량은 10.2 ± 6.4 g, 평균 혈청 알부민 농도는 2.2 ± 0.1 g/dL, 평균 총콜레스테롤 농도는

412 ± 135 mg/dL였다.

환자의 연령별 분포는 Fig. 1과 같다. 21-30세 사이가 가장 많은 25.3%를 차지하였으며, 다음은 15-20세가 19.2%, 31-40세 사이가 17.7%, 41-50세가 15.4%, 60세 이상이 12%, 51-60세가 10.4%를 차지하여 40세 이하가 전체의 약 62%를 차지하였다. 남녀비는 전 연령군에서 남자의 비율이 높았으나 41세 이상으로 연령이 증가할수록 남녀비가 점차 비슷해지는 경향을 보였다.

특발성 신증후군의 병리조직학적 유형별 비율은 Table 2와 같다. 전체 823예의 특발성 신증후군 중 미세 변화형 신증후군이 425예 (51.6%)로 가장 많았고, 그 다음이 막성 신염 175예 (21.3%), 초점성 분절성 사구체경화증 100예 (12.1%), IgA 신병증 75예 (9.1%), 막증식성 사구체신염 31예 (3.8%) 순 이었다. 그 외 메산지움 증식성 사구체신염 10예, 경화성 사구체신염 6예, 반월상 사구체신염이 1예 었다.

특발성 신증후군의 병리학적인 유형에 따른 주요 임상 및 검사실 소견은 Table 3과 같다. 대상 환자수가 적었던 기타 질환군을 제외한 모든 질환에서 남자의 비율이 여자보다 높았으며, 특히 미세 변화형 신증후군과 막증식성 사구체신염에서 각각 1.9:1과 1.8:1로 남자의 비율이 가장 높았고, IgA 신병증은 1.1:1로 남녀 비가 비슷하였다. 병리학적인 유형에 따른 발생시 평균 연령은 미세 변화형 신증후군이 32.9세로 가장 낮았고, 그 다음이 IgA 신병증 33.9세, 막증식성 사구체신염 38.3세였으며, 막성 신염의 경우는 발생시 평균 연령이 46.2세로 가장 높았다. 내원당시 고혈압의 동반 빈도는 막증식성 사구체신염이 48.3%로 가장 높았고, 미세 변화형 신증후군이 26.8%로 가장 낮았다. 현미경적 혈뇨의 빈도는 IgA 신병증

Table 1. Demographics of Patients with Idiopathic Nephrotic Syndrome

No. of patients	823
M:F	518:305 (1.7:1)
Age, years (range)	36.7 ± 16.3 (15-82)
Laboratory data at the time of Bx	
Proteinuria, g/day (range)	10.2 ± 6.4 (3.5-43.9)
Serum albumin, g/dL (range)	2.2 ± 0.1 (0.5-3.9)
Serum total cholesterol, mg/dL (range)	412 ± 135 (141-891)

Data are expressed as mean $\pm$ SD

Abbreviation: Bx, biopsy

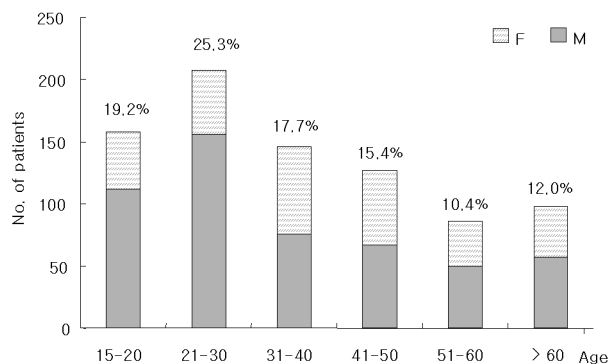


Fig. 1. Age and sex distribution of patients with idiopathic nephrotic syndrome.

Table 2. Pathologic Diagnosis of Idiopathic Nephrotic Syndrome

Diagnosis	No. of patients	Percentage
MCNS	425	51.6
MGN	175	21.3
FSGS	100	12.1
IgA N	75	9.1
MPGN	31	3.8
Others*	17	2.1
Total	823	100.0

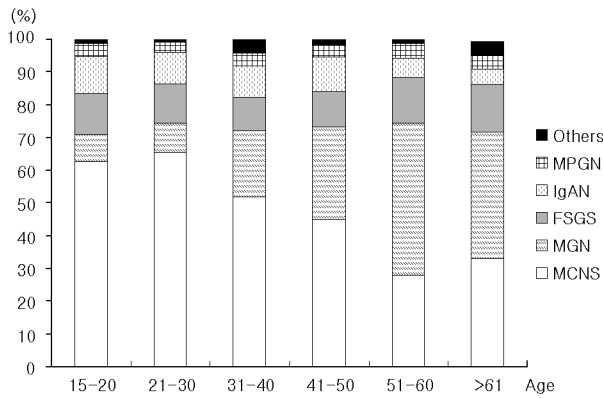
MCNS, minimal change nephrotic syndrome; MGN, membranous glomerulonephritis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; IgA N, IgA nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; Others included mesangial proliferative glomerulonephritis, sclerosing glomerulonephritis and crescentic glomerulonephritis

*Mesangial proliferative GN, Sclerosing GN, Crescentic GN

Table 3. Clinical Manifestations according to the Pathologic Diagnosis of Idiopathic Nephrotic Syndrome

Pathology	No. of patients	Age	M:F	HTN (%)	MH (%)	S-alb (g/dL)	T-chol (mg/dL)	Azotemia(%)
MCNS	425	32.9±15.1	1.91:1	26.8	25.4	1.9±0.5	460.0±132.9	22.4
MGN	175	46.2±16.6	1.53:1	36.0	56.0	2.4±0.4	363.5±103.1	8.5
FSGS	100	37.2±17.5	1.70:1	40.0	43.0	2.3±0.6	384.7±140.9	34.0
IgA N	75	33.9±14.9	1.14:1	30.6	65.3	2.5±0.6	344.5±135.1	21.0
MPGN	31	38.3±15.7	1.81:1	48.3	61.2	2.5±0.5	304.8±81.7	51.6
Others	17	42.3±16.2	1.13:1	41.2	41.2	2.4±0.6	344.9±115.9	52.9

HTN, hypertension; MH, microscopic hematuria; S-alb, serum albumin; T-chol, total cholesterol

**Fig. 2.** Distribution of pathologic diagnosis according to the age of patients with idiopathic nephrotic syndrome.

에서 65.3%로 가장 높았고 그 다음이 막증식성 사구체신염으로 61.2%였으며, 미세 변화형 신증후군은 25.4%로 가장 낮았다. 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dL이상의 고질소혈증은 막증식성 사구체신염에서 51.6%로 가장 높았고, 막성 신염에서 8.5%로 가장 낮았다.

연령에 따른 병리학적 유형별 분포는 Fig. 2와 같다. 미세 변화형 신증후군은 21-30세군에서 65.4%로 가장 높았으며, 31-40세에서 52.1%, 41-50세에서 44.9%로 점차 감소하다가 51세 이상에서는 27.9%로 급속히 그 비율이 감소하였다. 반면, 막성 신염은 21-30세에서 9.1%, 31-40세에 19.9%, 41-50세에 28.3%, 51-60세에서는 46.5%로 연령이 높을수록 그 비율이 증가하였다. 대상 환자들을 45세 미만의 연령군과 45세 이상의 연령군으로 구분한 병리학적 유형의 비율은 Table 4와 같다. 미세 변화형 신증후군은 45세 미만의 연령군에서 58.7%를 차지하였던 것이, 45세 이상의 연령군에서는 35.5%로 그 비율이 유의하게 감소하였다 ($p=0.000$). 반면에 막성 신염은 45세 미만의 연령군에서 14.3%였던 것이, 45세 이상에서 37.1%로 유의하게 증가하였다 ($p=0.000$). 그 외 초점성 분절성 사구체경화증, IgA 신병증, 막증식성 사구체신염 그리고 기타 질환군에서는 양 군간에 유의한 차이가 없

Table 4. Pathologic Diagnosis of Idiopathic Nephrotic Syndrome according to Age

Diagnosis	No. of patients (%)		p value
	<45 (n=572)	≥45 (n=251)	
MCNS	336 (58.7)	89 (35.5)	0.000
MGN	82 (14.3)	93 (37.1)	0.000
FSGS	67 (11.7)	33 (13.1)	0.564
IgA N	56 (9.8)	19 (7.6)	0.358
MPGN	20 (3.5)	11 (4.4)	0.553
Others	11 (2.0)	6 (2.3)	0.790

Table 5. Demographics of Patients with Idiopathic Nephrotic Syndrome, between 1978 to 1990 and 1991-2005

	1978-1990	1991-2005	p value
No. of patients	262	561	
M:F (ratio)	2.1:1	1.5:1	0.013
Age (years)	31.9±13.9	38.9±16.8	0.000

었다.

1978-1990년까지와 1991-2005년까지의 두 기간으로 구분하여 대상 환자의 연령 및 남녀 비율 비교한 것이 Table 5이다. 두 관찰 시기의 남녀비는 각각 2.1:1에서 1.5:1로 유의하게 감소하였으며 ($p=0.013$), 평균 연령은 각각 31.9세에서 38.9세로 1991년 이후 환자 연령이 유의하게 증가하였다 ($p=0.000$).

1978-1990년까지의 262예와 1991-2005년까지의 561예의 병리학적 유형의 분포 변화는 Table 6과 같다. 두 기간 동안 미세 변화형 신증후군의 비율은 56.1%에서 49.6%로 다소 감소하였으나 유의한 정도는 아니었다. 막성 신염은 14.5%에서 24.4%로 유의하게 증가한 반면 ($p=0.001$), 막증식성 사구체신염은 6.5%에서 2.4%로 유의하게 감소하였다 ($p=0.001$). IgA 신병증은 6.8%에서 10.2%로 다소 증가하는 추세를 보였고, 초점성 분절성 사구체경화증은 13.4%에서 11.6%로 다소 감소하였으나 유의한 차이는 없었다.

Table 6. Patients Numbers according to the Pathologic Diagnosis of Idiopathic Nephrotic Syndrome, between 1978 to 1990 Versus 1991 to 2005

Pathology	Years (%)		p value
	1978-1990 (n=262)	1991-2005 (n=561)	
MCNS	147 (56.1)	278 (49.6)	0.085
MGN	38 (14.5)	137 (24.4)	0.001
FSGS	35 (13.4)	65 (11.6)	0.493
IgA N	18 (6.8)	57 (10.2)	0.152
MPGN	17 (6.5)	14 (2.4)	0.002
Others	7 (2.7)	10 (1.8)	0.277

고 찰

특발성 사구체신염의 유병율은 인종, 민족, 연령 및 사회경제적 환경 등에 따라 차이가 있을 것으로 생각되며 그 외, 신생검의 적응증에 대한 의료 기관의 태도, 병리학적 진단과 분류 방법, 지역적인 진단 설비의 존재여부, 역학적 조사방법 등에 따라서도 서로 다른 연구 결과를 보일 수 있다. 특히 특발성 사구체신염의 분류에 있어서 대부분은 IgA 신병증을 특발성 사구체신염으로 분류하였지만 Churg¹⁵⁾는 이를 이차성으로 보고하는 등 보고자에 따라 분류학적인 차이가 있고, 신생검의 적응증에도 연구자에 따라 상당한 차이가 있으므로 특발성 사구체신염의 유병율 연구에 대한 연구는 쉽지가 않다. 그러나 특발성 신증후군의 경우는 신증후군의 정의가 동일하므로 사구체신염과는 달리 특발성 신증후군 환자의 연구에서는 신생검의 적응증에 따른 차이를 배제할 수 있는 장점이 있다.

저자들은 28년간 총 2,882예의 신생검을 시행하였고 그 중 823예가 특발성 신증후군으로 신생검을 시행하였다. 이들 환자의 남녀비는 1.7:1로 남자의 비율이 높았다. 이는 김 등¹³⁾ 1.8:1과는 비슷한 수치이나 오 등¹⁴⁾의 2.3:1, 조 등¹⁰⁾의 2.5:1, Pontier 등⁸⁾의 4.9:1에 비해서는 낮은 반면, Korbet 등⁶⁾의 1.3:1 보다는 높았다. 이를 신생검 시기별로 구분하였을 때는 1990년 이전시기의 남녀비는 2.1:1로 비슷한 시기의 연구인 조 등¹⁰⁾의 2.5:1과 비슷하였으나 1991년 이후에는 남녀비가 1.5:1로 유의하게 낮아졌다. 이러한 남녀비의 변화는 두 시기간에 환자 평균 연령이 증가한 것과 연관이 있을 것으로 생각되는데, Covic 등¹⁶⁾의 10년에 걸친 신질환 역학연구에서 60세 이전에서는 남성의 빈도가 높지만 60세 이후에서는 성별의 비율이 비슷해진다고 보고한 바 있으며, Simon 등¹⁷⁾도 젊은 연령에서 발생하는 신증후군은 남성의 비율이 높은 반

면, 성인에서 발생하는 신증후군의 경우는 상대적으로 여성이 비율이 증가한다고 제시한 바가 있다.

본 연구에서는 환자의 평균 연령이 1990년 이전의 평균 32세에서 1991년 이후 39세로 유의하게 증가하였을 뿐만 아니라 전체 환자의 평균 연령이 36.7세로 국내의 오 등¹⁴⁾의 32.1세 보다 높았다. 41세 이상인 환자 비율도 37.8%로 오 등¹⁴⁾의 26.4%, 조 등¹⁰⁾의 16.5%에 비해 높아 국내의 다른 연구에 비해 중, 장년층 환자 비율이 상대적으로 높았다. 반면에 남녀비를 본 연구에 비해 낮게 보고하였던 Korbet 등⁶⁾의 경우는 환자의 평균 연령이 43세로 다른 연구에 비해 현저히 높았을 뿐 아니라 45세 이상인 환자의 비율이 54%에 달하였다.

특발성 신증후군의 병리조직학적 유형은 인종, 연령 및 지역에 따라 차이가 있는데 구미에서는 성인 특발성 신증후군 중 막성 신염이 가장 높은 빈도를 차지하는 반면에 미세 변화형 신증후군의 빈도는 상대적으로 낮게 보고되고 있다^{5, 18, 19)}. 하지만 국내에서는 미세 변화형 신증후군이 가장 빈도가 높고 막성 신염은 외국에 비해 빈도가 낮은 것으로 보고되어 있다¹²⁻¹⁴⁾. 저자들의 경우도 미세 변화형 신증후군이 약 51%로 가장 높은 빈도를 차지하여 국내의 타 보고들의 40-60%와 비슷하였다^{10, 13, 14, 20)}. 이와 같이 국내에서 미세 변화형 신증후군의 빈도가 외국에 비해 높은 것이 인종적, 지역적 차이에 의한 것인지에 대해서 아직 명확히 밝혀진 바는 없으나 우선 인종적 차이가 이와 연관이 있을 것으로 생각된다. Sharples 등³⁾은 영국에서 출생하여 성장한 아시아계 소아에서 유럽계에 비해 미세 변화형 신증후군의 연간 발생율이 약 6배 높다고 보고하였고, Feehally 등²¹⁾도 영국의 동일 지역에 거주하는 인도계 소아에서 유럽계에 비해 미세 변화형 신증후군의 빈도가 약 7배 높다고 보고하였다. 또한 일본²²⁾, 대만²³⁾ 및 싱가포르²⁴⁾ 등의 보고에서도 미세 변화형 신증후군의 빈도가 높게 보고되고 있는 것은 인종적인 차이로 인해 동양인에서 미세 변화형 신증후군의 발병율이 서양인에 비해 더 높을 가능성을 시사한다. 또 다른 이유로는 신증후군으로 신생검을 받은 환자들의 연령 분포의 차이가 원인 질환의 비율과 연관이 있다는 점이다. Date 등²⁵⁾은 인도 환자를 대상으로 한 연구에서 구미에 비해 미세 변화형 신증후군의 비율은 높은 반면, 막성 신염의 비율은 비교적 낮았는데 이는 고연령 환자의 수가 구미의 연구에 비해 낮았기 때문이라고 제시하였다. 마찬가지로 국내의 보고들^{10, 13, 14, 20)} 및 일본²⁶⁾, 대만²³⁾ 등의 보고들은 평균 연령이 20대 초반 내지 30대 초반이었던 반면, 구미의 보고들^{6, 27)}에서는 30대 후반에서 40대

초반 이후 연령층의 환자가 상대적으로 많이 포함되었기 때문으로 생각된다. 또한 본 연구에서 45세 이상의 환자군에서는 막성 신염의 비율이 높았던 점은 대상 환자의 연령 구조가 원인 질환의 비율에 지대한 영향을 미침을 시사하고 있다. 초점성 분절성 사구체경화증은 성인 특발성 신증후군의 10~15%를 차지한다고 알려져 있다¹⁷⁻²⁰. 저자들의 경우 초점성 분절성 사구체경화증의 비율이 12.1%로 Schena 등¹⁸의 12.3 %, Simon 등¹⁷의 10.6%, Choi 등²⁰의 10.6%, 김 등¹³의 10.3%와 유사하였으며 오 등¹⁴의 17.3%, Tiebosch 등¹⁹의 15%에 비해서는 다소 낮았다. 특발성 신증후군 중 IgA 신병증이 차지하는 비율은 저자들의 경우 IgA 신병증의 발생 빈도는 9.1%로 오 등¹⁴의 9.0%, Haas 등²⁸의 9.0%와 동일한 비율을 보였고 Korbet 등⁶의 7.0% 보다는 약간 높았다.

막증식성 사구체신염의 빈도는 조사 시기에 따라서 그 빈도에 차이가 있는데 80년대 이전의 보고에서는 특발성 신증후군의 약 10%를 차지하는 것으로 보고되었으나 국내의 보고에서도 90년대 이전 보고인 김 등¹² 및 김 등¹³의 보고에서 모두 막증식성 사구체신염의 비율을 약 10%로 보고하였다. Stratta 등²⁷은 전체 막증식성 사구체신염의 비율을 7.3%로 보고하였는데 80년대 이전에는 12.0%였던 것이 그 이후 4% 내외로 감소하였다고 하였고, Simon 등¹⁷도 전체 빈도는 6.6%로 보고하면서 80년대 이전의 11%에서 80년대 이후 4% 내외로 감소하였음을 보고하였다. 저자들의 경우 막증식성 사구체신염의 비율이 3.8%로 외국의 Stratta 등²⁷ 및 Simon 등¹⁷에 비해서는 약간 낮았으나 본 연구와 관찰기간이 비슷하였던 국내의 오 등¹⁴ 및 Choi 등²⁰의 4.3% 및 4.1%와 비슷하였다.

특발성 신증후군의 병리 조직학적 유형에 따른 남녀비는 대부분의 신질환에서 남성의 비율이 여성에 비해 높은 것으로 보고되고 있는데^{14, 18, 20}, 본 연구에서도 다른 보고에서와 마찬가지로 모든 병리 유형에서 남성의 비율이 높았으며, 미세 변화형 신증후군 및 막증식성 사구체신염에서 남성의 비율이 특히 높았다. 미세 변화형 신증후군은 젊은 연령에서는 남성의 비율이 높으나 연령이 증가할수록 여성 비율이 점점 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁷. 저자들의 경우도 미세 변화형 신증후군 전체의 남녀비는 1.9:1이었으나, 30세 이하의 젊은 연령군에서는 3.9:1로 남자가 월등히 많았지만, 31세 이상 군에서는 0.9:1로서 오히려 여성에서 높아, 고령군에서 여자의 비율이 높다는 Simon 등¹⁷과 동일한 결과를 보였다. IgA 신병증의 경우는 본 연구에서 남녀비가 거의 동일하였는데

이는 유럽의 보고들^{18, 27, 29}에서 남성의 비율이 높다는 보고들과는 상반된 결과이다. 하지만 외국의 보고^{18, 27, 29}에서는 신증후군 환자 뿐 아니라 무증상성 요이상, 급성사구체신염 등의 임상상을 보이는 환자 모두를 포함한 결과이므로 이를 직접적으로 본 연구와 비교하는 것은 적절치 못할 것으로 생각한다. 그러나 신증후군 환자를 대상으로 연구한 국내의 김 등¹³의 보고에서도 IgA 신병증의 남녀비를 1.6:1로 남성의 비율이 높은 것으로 보고하고 있으므로 이에 대해서는 좀더 면밀한 분석이 필요할 것으로 생각한다.

특발성 신증후군의 임상양상은 구미의 경우 소아 미세 변화형 신증후군 환자에서 고혈압과 고질소혈증이 각각 9%, 19%정도에서 발생한다고 보고하고 있으나 성인 미세 변화형 신증후군에서는 소아보다 고혈압, 혈뇨, 고질소혈증이 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다^{30, 31}. 특히 60세 이상의 고령 환자의 경우 고혈압과 고질소혈증의 빈도가 더욱 더 높다³². Nolasco 등³²은 성인 미세 변화형 신증후군 환자에서 고혈압이 30.3%, 현미경적 혈뇨가 28.3%, 고질소혈증이 61.1%로 보고하고 있으나 저자들의 경우 고혈압이 26.8%, 현미경적 혈뇨가 25.4%로 Nolasco 등³²의 성적과 비슷하였으나 고질소혈증은 22.4%로서 Nolasco 등³²의 빈도보다 낮았다. 그러나 국내의 오 등¹⁴의 고혈압 24.5%, 현미경적 혈뇨 22.9%, 고질소혈증 26.3%와는 비슷하였다. 미세 변화형 신증후군의 임상 양상이 구미 성적과 차이가 나는 이유는 Nolasco 등³²의 경우 보고한 미세 변화형 신증후군 환자들은 환자의 연령층이 고른 반면 저자들의 경우는 젊은 연령층이 상대적으로 많았기 때문으로 생각한다.

저자들의 경우 고혈압의 빈도는 막증식성 사구체신염에서 48.3%로 가장 높았으며 그 다음으로 초점성 분절성 사구체경화증, 메산지움 증식성 사구체신염에서 40%에서 관찰되었다. 진단 당시 고질소혈증은 저자들의 경우 기타 질환군에서 52.9%로 가장 높았는데 여기에는 예후가 좋지 못한 경화성 사구체신염, 반월상 사구체신염 등이 포함되었기 때문으로 생각되며, 그 다음은 막증식성 사구체신염 51.6%로 높았고 막성 신염에서 8.5%로 가장 낮았으며 이는 오 등¹⁴의 성적과 유사하였다.

지난 20년에 걸친 성인 사구체 신질환의 발생 빈도 변화는 보고자에 따라 약간씩 차이가 있는데 미세 변화형 신증후군은 대체로 빈도의 변화가 없거나^{27, 29, 33} 감소되는 경향을 보인다^{6, 17, 28, 34}고 보고되고 있으며 막증식성 사구체신염은 거의 대다수의 연구에서 감소하는 것으로 보고되어 있다^{16, 17, 27, 29, 33}. 그러나 막성 신염의 경우는 증가 추세에 있다는 보고

^{17, 27, 33)}와 유지 내지는 감소 추세에 있다는 상반된 보고들^{5, 29)}이 있으며, 초점성 분절성 사구체경화증의 경우도 빈도가 증가하였다는 보고^{5, 27, 28, 34)}가 우세하지만 반대로 감소한다는 보고도 있다¹⁷⁾. 미세 변화형 신증후군의 경우는 1990년 이후 연구들에서 고연령층의 신생검 비율이 높아진 것이 미세 변화형 신증후군의 비율에 영향을 미쳤을 가능성이 있지만 실제로 발생율에 대한 역학조사에서는 연간 발생율에 거의 변화가 없거나 약간 감소하는 경향을 보이고 있다^{16, 29, 33)}. 저자들의 경우 미세 변화형 신증후군의 비율은 1990년 이전에 비해 이후에 낮아졌으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었다.

유럽 지역의 다양한 역학 조사들에서^{17, 27, 33)} 막성 신염의 발생율이 증가하는 것으로 보고되고 있는데, Simon 등¹⁷⁾은 이를 평균 수명의 연장 및 약물 복용과 같은 요인이 관여할 것이라고 주장하였다. 또한 Korbet 등⁶⁾의 연구에서는 백인에서는 막성 신염이 증가하는 경향을, 흑인에서는 감소하는 경향을 보이거나, 45세 이상의 흑인에서는 백인에서와 마찬가지로 막성 신염의 빈도가 증가함을 제시하면서 연령의 증가가 막성 신염의 비율 증가와 연관이 있을 것이라고 하였다. 본 연구에서도 1990년 이전에 비해 이후에 막성 신염의 빈도가 유의하게 증가하였으며, 환자의 평균 연령 또한 유의하게 증가되어 환자 연령의 증가가 막성 신염의 빈도에 영향을 미친 것으로 생각된다.

최근 초점성 분절성 사구체경화증의 발생빈도가 급격히 증가하고 있다는 보고가 있는데, Haas 등²⁸⁾은 1995년 이후에는 초점성 분절성 사구체경화증이 성인 특발성 신증후군의 가장 흔한 원인이라고 보고하였다. 특히 다양한 인종이 미국의 연구들에서 초점성 분절성 사구체경화증의 발생빈도가 현저히 증가하는 경향을 보이는 것으로 보고되고 있다^{6, 7, 28, 34)}. Bonilla-Felix 등⁴⁾은 1990년 이후 초점성 분절성 사구체경화증의 발생 빈도가 모든 인종에서 증가하는 경향을 보이며, 백인 또는 라틴아메리카계 소아에 비해 특히 흑인 소아에서 그 빈도가 유의하게 높다고 하면서 인종적 차이가 영향을 미칠 것이라고 제시하였다. Korbet 등⁶⁾도 전반적으로 초점성 분절성 사구체경화증의 발생빈도가 증가하는 경향을 보이거나, 인종에 따라 나누었을 때는 흑인에서 현저히 증가하는 경향을 보인 반면, 백인에서는 오히려 빈도가 감소하였다고 보고하였다. 반면에 유럽 및 아시아의 연구들에서는 미국의 보고와는 달리, 초점성 분절성 사구체경화증의 빈도에 큰 변화가 없는 것으로 보고하고 있다^{17, 24, 27)}. 본 연구에서도 1990년을 전후하여 초점성 분절성 사구체경화증의 빈도에 변화가 없어 유럽 및 싱가포르의 보고와 동일하였다.

앞서 언급한 바와 같이 초점성 분절성 사구체경화증은 특히 흑인에서 빈도가 높은 것으로 알려져 있는데, 그 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바는 없다. D'Agati³⁵⁾는 흑인에서 선천적으로 백인에 비해 사구체 용적이 유의하게 증가되어 있는 점, 케로이드 형성과 같은 세포의 기질 생산의 유전적 차이 등이 초점성 분절성 사구체경화증의 빈도와 연관 있을 것이라 제시하였다. Haas 등²⁸⁾은 흑인에서 초점성 분절성 사구체경화증의 빈도가 증가한 것은 초점성 분절성 사구체경화증을 유발할 수 있는 다양한 이차적 원인들, 즉, 약물, HIV 감염을 비롯한 바이러스 감염들을 완전히 배제하는 것이 불가능하기 때문에 일차성 초점성 분절성 사구체경화증의 빈도가 과대평가 되었을 가능성을 제시하기도 하였다.

본 연구에서 막증식성 사구체신염의 발생 빈도는 외국 보고들과^{17, 19, 36, 37)} 마찬가지로 유의하게 감소하였다. 막증식성 사구체신염의 감소는 연쇄구균감염과 관련이 있는 급성사구체신염 및 급성 류마티스 열의 감소와 함께 나타나는 현상으로 생각되고 있으며, 항생제의 사용과의 관련은 아직 확실치 않다¹⁷⁾. IgA 신증의 빈도는 6.8%에서 10.2%로 약간 증가하는 경향을 보였는데 최근 미국의 보고³⁴⁾에서도 IgA 신병증의 빈도가 증가하고 있음을 보고하고 있다.

결론적으로 한국인에서 특발성 신증후군의 가장 많은 원인은 미세변화형 신증후군, 막성 신염, 초점성 분절성 사구체경화증 순이며, 1990년 이후 신생검 환자의 평균연령은 증가하였고, 남녀비는 감소하는 경향을 보였다. 1990년 이후 미세변화형 신증후군의 비율은 감소하는 경향을 보였으며, 막성 신염의 비율은 유의하게 증가하였고, 막증식성 사구체신염의 빈도는 유의하게 감소하였다.

요 약

목 적: 성인 특발성 신증후군 환자의 남녀별, 연령별 및 병리조직학적 유형에 따른 임상상과 조사 시기에 따른 원인 질환의 발생 비율의 변화에 대해 조사하고자 하였다.

방 법: 1978년부터 2005년까지 계명대 동산병원 내과에 입원하여 신생검을 통해 특발성 신증후군으로 진단받은 15세 이상의 성인 환자 823 예를 대상으로 병리조직학적 유형별 비율, 그 유형에 따른 임상상, 관찰 시기에 따른 원인 질환 비율의 변화를 후향적으로 분석 비교하였다.

결 과: 대상 환자의 수는 823명이었고 평균 연령은 36.7세, 남녀비는 1.7:1로 남자에서 많았다. 병리조직학적 유형은 전체적으로 미세 변화형 신증후군이 51.6%로 가장 많았고,

그 다음이 막성 신염이 21.3%, 초점성 분절성 사구체경화증 12.1%, IgA 신병증 9.1%, 막중식성 사구체신염 3.8% 순이었다. 45세 이하에서는 미세 변화형 신증후군이 가장 흔한 병리조직학적 유형이었으나 45세 이상 군에서는 막성 신염의 비율이 높았다. 1978-1990년과 1991-2005년까지의 두 기간으로 구분했을 때 미세 변화형 신증후군은 다소 감소하는 경향을, 막성 신염은 유의하게 증가한 반면, 막중식성 사구체신염은 유의하게 감소하였다. IgA 신병증은 다소 증가하는 추세를 보였고, 초점성 분절성 사구체경화증은 유의한 변화가 없었다.

결론: 성인 특발성 신증후군의 원인 질환으로 전체적으로 미세 변화형 신증후군이 가장 많았다. 연령별로는 45세 이하에서는 미세 변화형 신증후군이, 45세 이상에서는 막성 신염의 비율이 가장 높았다. 과거에 비해서 최근에 막성 신염의 비율은 유의하게 증가한 반면 막중식성 사구체신염의 비율은 유의하게 감소하였다.

중심 단어: 특발성 신증후군, 미세 변화형 신증후군, 초점성 분절성 사구체경화증, 막중식성 사구체 신염

참 고 문 헌

- Iversen P, Brun C: Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med* 11:324-330, 1951
- Kark RM, Muehrcke RC, Pollak VE, Pirani CL, Kiefer JH: An analysis of five hundred percutaneous renal biopsies. *AMA Arch Intern Med* 101:439-451, 1958
- Sharples PM, Poulton J, White RH: Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 60:1014-1017, 1985
- Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, Verani R: Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 55:1885-1890, 1999
- Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr., Germain MJ: Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 35:878-883, 2000
- Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM: The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 27:647-651, 1996
- Ingulli E, Tejani A: Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 5:393-397, 1991
- Pontier PJ, Patel TG: Racial differences in the prevalence and presentation of glomerular disease in adults. *Clin Nephrol* 42:79-84, 1994
- Park JS, Lee SR: Clinical observation on adults idiopathic nephrotic syndrome. *Kyungpook Univ Med J* 21:646-655, 1980
- Cho KH, Park SK, Kwang SK: Clinical studies on the primary adults nephrotic syndrome in Korea. *Korean J Med* 33:147-152, 1987
- Yu SH, Kang JH, Choi JS, Kim WD, Lee JS, Kim DJ: Clinical studies on the primary nephrotic syndrome of Korean adults. *Korean J Med* 18:297-309, 1975
- Kim HC, Choi CO, Chung TH, Seo YS, Park SB, Park KK, Lee SS: Clinical studies on the adult idiopathic nephrotic syndrome in Korea. *Korean J Med* 40:516-525, 1991
- Kim KH, Kwon HC, Kim MB, An WS, Gam DH, Kim SG, Kim SE, Kim JS: Analysis of biopsied cases in patients with glomerular diseases. *Korean J Med* 49:674-682, 1995
- Oh KH, Ahn CR, Yang JS, Hwang DY, Han JS, Kim SG, Lee JS, Lee HS: Clinicopathological study on adult nephrotic syndrome. *Korean J Nephrol* 16:254-265, 1997
- Churg J, Sobin HJ: Classification of glomerular diseases. In Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Disease. *Igaku-Shoin, Tokyo-New York* 1-19, 1982
- Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velciov S, Trandafirescu V, Bob F, Cluhovschi C: Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 21:419-424, 2006
- Simon P, Ramee 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
- Schena FP: Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 12:418-426, 1997
- Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF, van der Wiele TW, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ: Epidemiology of idiopathic glomerular disease: A prospective study. *Kidney Int* 32:112-116, 1987
- Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, Ha SK, Lee HY, Kim PK: An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 42: 247-254, 2001
- Feehally J, Kendell NP, Swift PG, Walls J: High incidence of minimal change nephrotic syndrome in

- Asians. *Arch Dis Child* 60:1018-1020, 1985
- 22) Hirayama K, Koyama A: Epidemiology of Nephrotic Syndrome. *Nippon Rinsho* 62:1785-1793, 2004
- 23) Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, Sung JM, Tseng CC, Wang MC: Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol* 21:28-34, 2001
- 24) Woo KT, Chiang GS, Pall A, Tan PH, Lau YK, Chin YM: The changing pattern of glomerulonephritis in Singapore over the past two decades. *Clin Nephrol* 52:96-102, 1999
- 25) Date A, Raghavan R, John TJ, Richard J, Kirubakaran MG, Shastry JC: Renal disease in adult Indians: a clinicopathological study of 2827 patients. *Q J Med* 64:729-737, 1987
- 26) Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K: Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 17:687-692, 1991
- 27) Stratta P, Segoloni GP, Canavese C, Sandri L, Mazzucco G, Roccatello D, Manganaro M, Vercellone A: Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian province. *Am J Kidney Dis* 27: 631-639, 1996
- 28) Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH: Changing Etiologies of Unexplained Adult Nephrotic Syndrome: A Comparison of Renal Biopsy Findings From 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30: 621-631, 1997
- 29) Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 66: 905-908, 2004
- 30) Kim YS, Suh WK, Lee TW, Ihm CG, Kim MJ: Clinical characteristics and therapeutic response of adult onset minimal change disease. *Korean J Nephrol* 6:276-281, 1987
- 31) Park KT, Park HS, Jean KC, Lee SE, Kwon H, Kim KH: Characteristics of the laboratory findings of idiopathic minimal change nephrotic syndrome in adults. *Korean J Med* 37:195-203, 1989
- 32) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 29:1215-1223, 1986
- 33) Rychlik I, Jancova E, Tesar V, Kolsky A, Lacha J, Stejskal J, Stejskalova A, Dusek J, Herout V: The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 19:3040-3049, 2004
- 34) Haas M, Spargo BH, Coventry S: Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 26:740-750, 1995
- 35) D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46:1223-1241, 1994
- 36) Barbiano di Belgiojoso G, Baroni M, Pagliari B, Lavagni MG, Porri MT, Banfi G, Colasanti G, Confalonieri R: Is membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing? A multicentre study of 1,548 cases of primary glomerulonephritis. *Nephron* 40:380-381, 1985
- 37) Progressively decreasing incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in Spanish adult population. A multicentre study of 8,545 cases of primary glomerulonephritis. Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *Nephron* 52:370-371, 1989