

## 성인 특발성 막성 신염의 예후인자

계명대학교 의과대학 내과학교실 · 병리학교실\*

이태희 · 서상혁 · 장국진 · 박성배 · 김현철 · 박관규\*

### 〈요약〉

1982년 1월부터 1995년 12월까지 만 14년간 계명의대 동산병원 내과에서 경피적 신침생검을 통하여 특발성 막성 신염으로 진단된 70예의 특발성 막성 신염 환자들을 대상으로 하여 만성 신부전으로의 진행 여부를 알기 위해 임상 및 병리조직학적인 여러 예후인자를 후향적으로 연구하였다.

막성 신염은 원발성 사구체신염의 8.6%를 차지하였다. 성별비는 1.4:1로 남자에서 약간 많았다. 평균 연령은 41세였고, 연령별로는 50~59세 사이가 27.1%로 가장 많았다. 임상 발현 양상은 신증후군이 43예(61.4%)로 가장 많았고, 무증상적 뇌이상은 15예(21.4%), 급성 신염 10예(14.3%), 재발성 육안적 혈뇨 2예(2.9%) 순이었다. 신생검 당시 고지질혈증은 58예(82.8%)에서, 신증후군 범위의 단백뇨는 52예(74.3%)에서, 저알부민혈증은 30예(42.8%)에서, 고혈압은 9예(12.8%)에서 관찰되었다. 진단시 병리조직학적 병기는 제2기가 32예(45.7%)로 가장 많았고, 제3기 21예(30.0%), 제1기 13예(18.6%), 제4기 4예(5.7%)순이었다. 평균 40개월의 추적 관찰 기간동안 11예(15.7%)에서 만성 신부전으로 진행하였고, 이중 5예는 말기 신부전까지 이행되었다. 진단시부터 5년후의 신생존률은 81.2%였고, 10년 신생존률은 66.4%였다. 단변량 분석에서 만성 신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 임상적 예후인자로는 진단시의 혈청 creatinine이 1.4mg/dL 이상의 신기능을 갖는 경우, 저알부민혈증, 1일 10g 이상의 심한 단백뇨를 가진 경우에 불량한 예후를 보였고, 경과중 단백뇨의 관해가 있었던 군에서는 예후가 좋았다. 병리조직학적 예후인자들의 단변량 분석에서는 신간질의 섬유화 및 염증소견이 있는 군에서 만성 신부전으로의 진행이 유의하게 많았다. 단변량 분석을 이용한 본 연구에서는 특발성 막성 신염의 만성 신부전으로의 진행에 관여하는 예후인자로 진단시의 신기능, 저알부민혈증, 1일 10g 이상의 단백뇨, 단백뇨의 관해 및 신간질 변화 등으로 나타났다.

### 서 론

막성 신염은 30세 이상 성인 신증후군의 가장 흔한 병리조직학적 병변으로 신생검상 면역 복합체의 상피하 침착으로 인한 사구체 모세관 벽의 균일한 비후를 특징으로 한다<sup>1)</sup>. 임상 경과는 대부분 잠행성으로 알려져 있다. 지속적인 단백뇨에도 불구하고 초기 수년간은 신기능이 안정되며 유지되며 보고자에 따라 15~63%의 자연관해를 보고하고 있다<sup>2)</sup>. 그러나, 일부 보고에서는 약 반수의 환자에서 10년에서 15년내에 만성 신부전 또는 말기 신부전으로 진행하는 것으로 알

려져 있다<sup>3)</sup>. 만성 신부전으로의 진행에 관여하는 인자에 대해서는 연령, 성별, 단백뇨, 진단시의 신기능, 고혈압, 신생검상 병리조직학적 병기, 신간질의 병변, 단백뇨의 관해여부, 조직 적합항원과의 관련성 등이 거론되어 왔으나 연구자에 따른 그 성격에 많은 차이가 있다. 저자들은 성인에서 발생한 특발성 막성 신염의 만성 신부전으로의 진행에 관여하는 인자를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상 환자

1982년 1월부터 1995년 12월까지 만 14년간 계명 의대 동산병원 내과에 입원하여 경피적 신침생검을 통해 원발성 사구체신염으로 진단된 1048예 중 병력, 진찰 소견 및 검사 소견상 B형 간염, 전신성 홍반성 낭창, 결체조직 질환, 약제, 종양 질환, 각종 감염성 질환 등의 이차적 원인<sup>1, 4)</sup>에 의한 경우를 제외한 특발성 막성 신염으로 진단된 환자는 90예(8.6%)였다. 90예 가운데 의무기록이 소실되거나 조직 슬라이드가 소실된 12예, 추적 관찰기간이 6개월 미만인 4예와 진단시 이미 만성 신부전으로 진행된 4예를 제외한 70예를 관찰 대상으로 하였다.

관찰 대상으로 한 70예의 특발성 막성 신염 환자들의 성별 및 연령 분포는 남자가 41명, 여자는 29명으로 남녀 비는 1.4:1로 남자가 약간 많았다. 진단시 이들의 평균 연령은 41세였으며 최소 15세에서 최고 69세까지 다양하였으며 연령별로는 50대가 19명(27.1%)으로 가장 많았다. 발병 후 진단시까지의 평균 기간은 13개월이었다. 추적 관찰 기간은 6개월에서 165개월 까지로 평균 44개월이었다. 이 기간 동안 만성 신부전으로의 진행에 관여하는 임상 및 병리조직학적 예후인자를 후향적으로 조사하였다.

### 2. 정의

본 연구에서는 혈청 creatinine치가 1.7mg/dL 이상을 만성 신부전으로 정의하였고, 말기 신부전은 혈청 creatinine치가 5.0mg/dL 이상이거나 투석치료를 요하는 경우로 하였다. 저알부민혈증은 2.5g/dL 이하로, 고콜레스테롤혈증은 250mg/dL 이상을, 고혈압은 이완기 혈압이 90mmHg를 초과하는 것으로 정의하였다. 단백뇨의 부분적 판례는 24시간 뇨단백 배설량이 3.0g 이상에서 2.0g 이하로 감소되는 것으로, 완전판례는 0.2g 미만으로 정의하였다.

### 3. 조직학적 검사

신생검은 Franklin 변형 vim-Silverman 생검침을 사용하여 방사선 투시 또는 초음파 유도하에서 경피적으로 시행하였다. 신생검 조직은 Duboscq-Brasil용액

에 고정한 후에 파라핀 포매를 한 후 2-4 μm의 두께로 연속 박절하여 hematoxylin-eosin, PAS, periodic acid silver methenamine 및 Masson's trichrome 으로 염색하였다. 면역형광현미경 검사를 위해 IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q 및 fibrin을 항면역글로불린 (DAKO, Santa Barbara, CA, USA)으로 이용하였다. 전자현미경검사를 위해서 신생검 조직을 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 하였다. 탈수후 epoxy resin 혼합물을 포매하였다. 초박절후 uranyl-acetate와 lead-citrate에 이중전자염색을 하였다. 병리학적 병기는 Ehrenreich 등<sup>5)</sup>의 분류에 따라 제1기는 상피하 침착, 제2기는 spike 형성, 제3기는 기저막의 불규칙한 비후와 전자밀도침착의 기저막내 혼입단계, 제4기는 기저 막내 전자밀도침착의 소실단계로 구분하였다. 또 한 간질의 염증과 섬유화는 정도에 따라 초점성, 경증, 중등증, 중증으로 구분하였고 초점성 사구체 경화증은 %로, 예산지움 증식 및 거품 세포(foam cell)의 존재는 유무로 나타내었다.

### 4. 치료

치료 방법은 크게 스테로이드 제제 투여군과 비투여군으로 구분하였고, 스테로이드 투여방법으로는 prednisolone을 2mg/kg를 격일로 8주간 투여하는 단독투여방법과 3일간의 스테로이드 충격요법(1,000mg/day 연속 3일간 정맥주사)후 prednisolone 0.5mg/kg/day 27일간 투여하고 chlorambucil을 0.2mg/kg/day 1개월씩 교대 투여하는 것을 1주기로 하여 3주기 즉 6개월 동안 치료하는 Ponticelli 등<sup>6)</sup>의 방법을 따랐다. 스테로이드 비투여군에서는 식이요법, 이뇨제, 항고혈압 제제 및 항혈소판 제제를 투여하였다.

### 5. 통계

모든 결과치는 SPSS for windows release 5.0.2의 student's t-test와 one way ANOVA로 통계처리하였으며 p value 0.05 미만의 유의성을 검정하였다. 신생존률의 분석은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다.

## 성 적

## 1. 임상 소견

1982년 1월부터 1995년 12월까지 특발성 막성 신염의 빈도는 신생검으로 확진된 원발성 사구체신염 1048예 중 8.6%를 차지하였다. 진단시의 임상 발현양상은 Table 1과 같다. 신증후군이 43명(61.4%)으로 가장 많았고, 무증상적 뇌이상 15명(21.4%), 급성 신염 10명(14.3%), 재발성 육안적 혈뇨 2명(2.9%) 순이었다.

진단시 환자의 임상 증상 및 검사 소견을 요약하면 Table 2와 같다. 혈청 콜레스테롤치가 250mg/dL 이상인 고콜레스테롤혈증이 82.8% 환자에서, 24시간 뇌단백 배설량이 3.0g/dL 이상인 단백뇨는 74.3%, 혈청 알부민치가 2.5g/dL 이하인 저알부민혈증 42.8%, 이완기 혈압이 90mmHg를 초과하는 고혈압은 12.8%에서 동반되어 있었다.

## 2. 병리 소견

Ehrenreich 등<sup>5)</sup>의 분류에 따른 환자들의 병리조직학적 병기는 제2기가 32명(45.7%)으로 가장 많았고,

Table 1. Clinical Presentations

Clinical presentations	No. of patients	Percent age
Nephrotic syndrome	43	61.4
Asymptomatic urinary abnormality	15	21.4
Acute nephritic syndrome	10	14.3
Recurrent gross hematuria	2	2.9
Total	70	100.0

Table 2. Demographic and Clinical Data at Time of Biopsy

Number of Patients	70
Mean age(years)	41±15(15-69)
Male sex(%)	(58.6)
Interval(months) between initial symptom and biopsy	12.9±25.9
Hypertension(%)	9(12.9)
Proteinuria(%)	52(74.3)
Hypoalbuminemia(%)	30(42.8)
Hypercholesterolemia(%)	58(82.8)

제3기가 21명(30.0%), 제1기 13명(18.6%), 제 4기 4명(5.7%)이었고 제2기와 제3기가 75.7%로 대다수를 차지하였다. 동반된 광학현미경 소견중 간질의 염증 소견은 32명(46.4%)에서, 간질의 섬유화는 30명(43.5%)에서, 사구체 경화증은 20명(30.3%)에서, 메산지움 증식은 5명(7.2%)에서, 거품세포는 2명(2.9%)에서 동반되어 있었다. 그러나 crescent 형성은 한 예도 관찰되지 않았다.

## 3. 추적 관찰 및 예후

평균 40개월간의 추적 관찰기간중 11명(15.7%)의 환자가 만성 신부전으로 진행되었고 이중 5명은 말기 신부전으로 진행하였다. 임상 양상에 따른 신기능 상태의 변화는 Table 3과 같다. 신증후군의 경우 추적 관찰기간중 43명중 8명(18.6%)이, 무증상적 뇌이상의 경우 15명중 3명(20.0%)에서 만성 신부전으로 진행하였고, 급성 신염의 경우나 재발성 육안적 혈뇨의 경우에는 한 예도 만성 신부전으로 진행하지 않았다. 그러나 임상 양상에 따른 만성 신부전으로의 진행 빈도에는 통계적 유의성은 없었다.

환자들에 대한 치료는 39명(56%)의 환자에서 식이요법, 항고혈압 제제, 항혈소판 제제 및 이뇨제 등의 고식적 치료가 시행되었다. 22명(31%)에서는 스테로이드와 면역억제제의 병합요법이 시행되었고, 스테로이드 단독 및 면역억제제와의 병합 등의 치료군과 치료를 않고 고식적 치료만을 하였던 양군 사이에 만성 신부전으로의 진행 빈도에는 유의한 차이가 없었다.

이들의 Kaplan-Meier 방법을 이용한 신생존률은 진단 5년후 신생존률은 81.2%였고, 10년후 신생존률

Table 3. Outcome by Clinical Presentations at Time of Biopsy

Clinical presentations	CRF (n=11)	Non-CRF (n=59)	P value
Nephrotic syndrome(%)	8(18.6)	35(81.4)	NS
Asymptomatic urinary abnormality(%)	3( 20 )	12( 80 )	NS
Acute nephritic syndrome(%)	0( 0 )	10(100)	NS
Recurrent gross hematuria(%)	0( 0 )	2(100)	NS

— 이태희 외 5인 : 성인 특발성 막성 신염의 예후인자 —

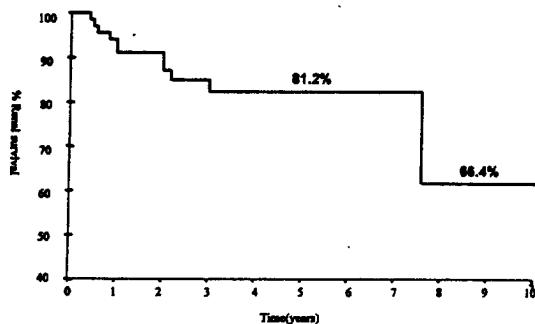


Fig. 1. Overall renal survival curve of idiopathic MGN(Kaplan-Meier method).

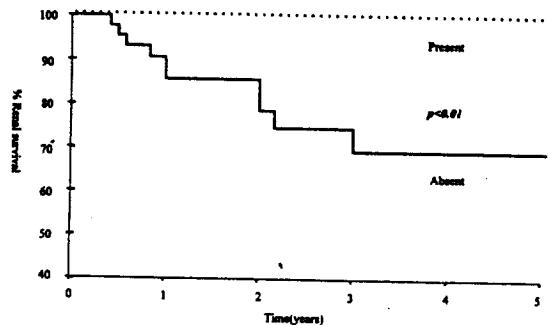


Fig. 4. Renal survival curve according to remission of proteinuria(Kaplan-Meier method).

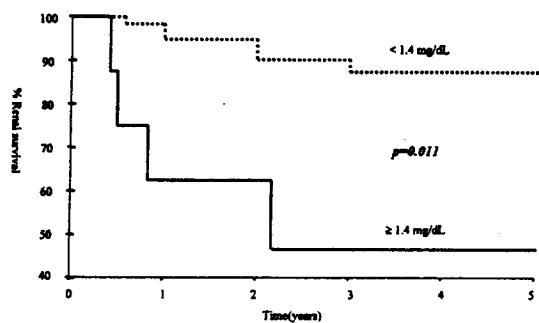


Fig. 2. Renal survival curve according to serum creatinine level(Kaplan-Meier method).

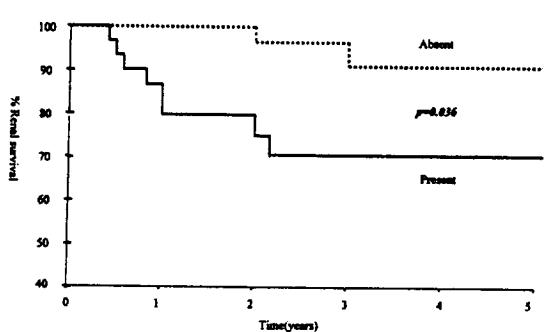


Fig. 5. Renal survival curve according to interstitial fibrosis(Kaplan-Meier method).

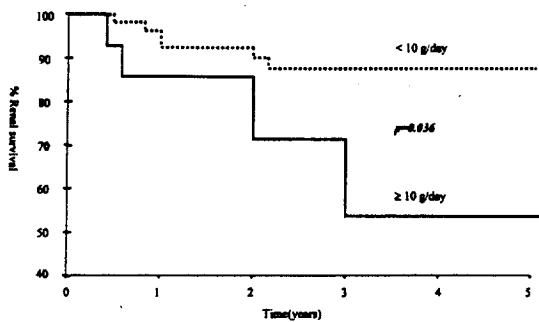


Fig. 3. Renal survival curve according to heavy proteinuria(Kaplan-Meier method).

은 66.4%이었다(Fig. 1).

단변량분석을 통한 만성 신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 임상적 예후인자는 Table 4와 같다. 진단시 혈청 creatinine치가 1.4mg/dL 이상 ( $p=0.011$ )인 경우(Fig. 2), 저알부민혈증( $p<0.01$ )과 1일 뇨단백 배설량이 10g 이상의 심한 단백뇨( $p=0.036$ )(Fig. 3)가 있는 군에서 만성 신부전으로의 진행이 유의하게 높았고, 경과중 단백뇨의 관해( $p<0.01$ )(Fig. 4)가 있었던

군에서 예후가 좋았다. 그 외 연령, 성별, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 치료여부 등은 만성 신부전으로의 진행에 유의한 상관관계가 없었다.

만성 신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 병리학적인 예후인자의 단변량분석은 Table 5와 같다. 신간질의 섬유화( $p=0.036$ )(Fig. 5)와 염증 소견( $p=0.011$ )(Fig. 6)이 없는 군에서 예후가 유의하게 좋은 것으로 나타났으나 사구체 경화증, 폐산지음 증식 및

Table 4. Univariate Analysis of Clinical Prognostic Factors from Time of Biopsy

	Clinical prognostic factors		P value
Age(year)	≥35 : 8/46	≥50 : 4/28	<35 : 3/24 <50 : 7/42
Sex	male : 7/41	female : 4/29	NS
S-Creatinine(mg/dL)	≥1.4 : 4/8	<1.4 : 7/62	0.011
S-Albumin(g/dL)	≤2.5 : 9/30	>2.5 : 2/40	<0.01
S-Cholesterol(mg/dL)	≥250 : 11/58	<250 : 0/12	NS
Hypertension	(+) : 1/9	(-) : 10/61	NS
Proteinuria(g/d)	≥10 : 4/14	<10 : 7/56	0.036
Remission of proteinuria	(+) : 0/26	(-) : 11/44	<0.01
Treatment	(+) : 4/32	(-) : 7/38	NS

Duration of follow-up(month) : 40.0 ± 30.6(6-165)

Table 5. Univariate Analysis of Pathologic Prognostic Factors from Time of Biopsy

	Pathologic prognostic factors		P value
Histologic stage	I & II : 4/45	III & IV : 7/25	NS
Foam cell	Present : 1/ 2	Absent : 10/68	NS
Glomerular sclerosis	Present : 3/20	Absent : 8/50	NS
Mesangial proliferation	Present : 2/ 5	Absent : 9/65	NS
Interstitial fibrosis	Present : 8/30	Absent : 3/40	0.036
Interstitial inflammation	Present : 9/32	Absent : 8/38	0.011

Duration of follow-up(months) : 40.0 ± 30.6(6-165)

Ehrenreich 등에 의한 병리조직학적 병기 등은 예후와 유의한 상관관계가 없었다.

## 고 칠

막성 신염환자에서 신생존률은 보고자에 따라 다르나 대개 잠행성 경과를 취하는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 334명 환자들을 평균 5.2년간 추적 관찰한 Werhmann 등<sup>7)</sup>은 5년 신생존률 88%, 10년 신생존률을 77%로 보고하였으며 69예를 대상으로 한 Honkanen<sup>8)</sup>은 5년, 10년, 15년 신생존률을 각각 94%, 83%, 69%라고 하였고 평균 6.7년간의 추적기간중 19%에서 신부전으로 진행됨을 보고하였다. 22예를 대상으로 한 Nyberg 등<sup>9)</sup>과 116예를 대상으로 한 Noel 등<sup>10)</sup>은 10년 신생존률을 각각 82%, 72%로, Row 등<sup>11)</sup>은 55%로 보고하고 있다. Tu 등<sup>12)</sup>은 평균 6.3년의 추적 경과중 32%환자에서 말기 신부전으로 진행되었고 Davison 등<sup>13)</sup>은 2-15년 사이의 추적관찰중 52%에서 신기능부전이 발생되었음을 보고하였다. 저자들의 경

우 5년, 10년 신생존률은 81.2%, 66.4%였고 평균 40개월의 추적경과중 15.7%에서 만성 신부전 또는 말기 신부전으로 진행하였다.

막성 신염환자의 예후에 대한 잘 대조된 광범위한 전향적 조사연구는 없는 형편이다. 만성 신부전으로의 진행에 관여하는 인자에 대해서는 연령, 성별, 단백뇨, 진단시의 신기능, 고혈압, 병리조직학적 병기, 신간질의 병변, 단백뇨의 관해, 조직 적합성 항원과의 관련성이 등이 거론되어 왔다<sup>1, 4)</sup>.

연령과 성별에 대해서는 상반된 견해가 많다. Tu 등<sup>12)</sup>은 남성에서 예후가 나쁘다고 하였고, Davison 등<sup>13)</sup>은 남성과 고령은 예후가 나쁜 인자의 하나라고 하였다.

Schieppati 등<sup>14)</sup>도 남성과 50세 이상의 고령에서 예후가 불량하다고 하였다. 그러나 Honkanen 등<sup>7, 15)</sup>은 성별과 연령은 신부전으로의 진행과는 무관하다고 하였다. 본 연구에서도 성별 및 연령은 만성 신부전으로의 진행과는 무관하였다.

고혈압을 동반한 환자 특히 잘 조절되지 않는 고혈

암의 경우 만성 신부전으로의 진행이 유의하게 높다는 보고가 있으나<sup>7, 12, 16, 17)</sup> 고혈압 자체는 만성 신부전으로의 진행과 무관하다는 보고도 있다<sup>14, 15)</sup>.

단백뇨에 대해서 117명 환자에서 Tu 등<sup>12)</sup>은 심한 단백뇨가 말기 신부전으로의 유의한 인자라고 하였고 Donadio 등<sup>16)</sup>은 24시간 뇨단백 배설량이 10g 이상인 경우 만성 신부전으로의 진행이 유의하게 많다고 보고하였다. Pierides 등<sup>18)</sup>은 신증후군 범위의 단백뇨를 가진 막성 신염 환자 25명을 8년간 추적 관찰기간중 7명이 신부전으로 진행되었음을 보고하였다. Davison 등<sup>13)</sup>은 평균 30개월의 경과로 추적하였던 64명의 특발성 막성 신염 환자들 중에서 진단시 신증후군에서 만성 신부전으로의 진행이 유의하게 높음을 보고하였다. 또한 Kida 등<sup>3)</sup>은 신증후군 범위의 단백뇨를 지닌 막성 신염환자의 45%만이 15년이 지난후에도 신기능이 정상으로 유지됨을 보고하였다. 그러나 100명의 막성 신염 환자를 최소 5년간 추적관찰한 Schieppati 등<sup>14)</sup>은 신증후군은 불량한 예후인자가 아니라고 하였다.

진단시의 신기능은 만성신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 중요 인자로 여러 연구에서 확인되고 있다. Tu 등<sup>12)</sup>은 117명의 환자를 대상으로 한 단변량분석에서 말기 신부전으로의 진행에 관여하는 인자로는 진단시의 낮은 creatinine청소율, 높은 혈청 creatinine 치 등을 보고하였다. Toth 등<sup>19)</sup>은 100명의 특발성 막성 신염 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 혈청 creatinine치가 1.4mg/dL 이상인 경우 예후가 나쁘다고 하였다. Davison<sup>13)</sup>은 진단시 신기능장애가 있는 군에서 만성 신부전으로의 진행이 많았다고 보고하였고 Werhmann 등<sup>7)</sup>도 진단시의 혈청 creatinine치가 예후에 중요하다고 하였다. Pei 등<sup>20)</sup>도 진단시의 creatinine 청소율과 그 변화가 중요하다고 하였다. Tu 등<sup>12)</sup>은 117명의 환자를 대상으로 한 단변량 분석에서 만성 신부전으로의 진행에 관여하는 인자로 혈청 알부민치가 관계된 것으로 보고하였다. 100명의 특발성 막성 신염 환자를 대상으로 한 Toth 등<sup>19)</sup>의 연구에 따르면 고콜레스테롤혈증(>260mg/dL)인 경우 나쁜 예후를 보인다고 하였으나 다른 보고자들은 무관하다고 하였다<sup>14, 15)</sup>. 본 연구에서는 혈청 creatinine치가 1.4mg/dL 이상인 경우와 저알부민혈증과 1일 10g 이상의 단백뇨가 있는 경우 만성 신부전으로의 진행이

유의하게 높았다. 고콜레스테롤혈증이나 신증후군 범위의 단백뇨는 예후와 유의한 상관이 없었다.

한편 72명의 특발성 막성 신염환자에서 Honkanen 등<sup>15)</sup>은 10년 신생존률은 64%였으며 진단시의 어느 임상적 요인도 최후의 신기능을 예측하지 못했다고 보고하면서 진단후 2년내의 단백뇨와 혈청 creatinine의 변화를 추적하는 것이 중국의 신기능을 예측하는 좋은 지표가 될 수 있다고 제안하였다. 184명의 막성 신염 환자를 대상으로 Pei 등<sup>20)</sup>은 만성 신부전으로의 진행에 관여하는 인자로서 한 시점에서의 단백뇨의 정도는 예후를 예측할 수 있는 인자가 아니며 1일 8g 이상의 단백뇨가 6개월 이상 지속되는 것이 만성 신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 간편한 인자라고 소개하면서 양성 예측도와 민감도가 각각 66%되며 6g 이상의 단백뇨가 9개월 이상 지속될 경우는 양성 예측도와 민감도가 55%에 달한다고 하여 만성 신부전으로의 진행의 예측에는 한 시점의 인자보다는 시간경과에 따른 변화를 포함한 정량적인 면이 중요함을 강조하였다.

최근 Louis 등<sup>21)</sup>은 소변내  $\beta_2$ -microglobulin의 배설량이 분당 500ng을 초과하는 14명중 11명(79%)이 만성 신부전으로 진행되었으나, 분당 500ng 이하였던 16명중에서는 2명(13%)만이 신기능의 악화되어 소변의  $\beta_2$ -microglobulin의 배설량이 예후와 유의한 상관이 있음을 보고하였다.

막성 신염환자에서 단백뇨의 관해가 예후에 미치는 영향을 관찰한 Ponticelli 등<sup>22)</sup>은 169명 가운데 74명(44%)이 5년내에 완전관해가 일어났으며 세포독성약제 및 스테로이드 치료군에서 관해율이 유의하게 높았으며 이 가운데 2명만이 그후 신기능의 악화를 보여 단백뇨의 관해는 좋은 예후를 시사하는 소견이라 하였다. 저자들의 연구에서는 1일 뇨단백 배설량이 2g 이하로 관해가 있었던 군에서 만성 신부전으로의 진행이 낮은 것으로 나타났다.

Honkanen<sup>8)</sup>은 막성 신염에서 치료여부와 신부전으로의 진행과는 유의한 상관관계가 없다고 하였으며 Toth 등<sup>19)</sup>도 스테로이드 및 면역억제제의 치료여부는 예후와 무관함을 보고하였다. 한편 성인 환자를 대상으로 한 협동연구에 의하면 스테로이드 비투여군은 2년동안 29%에서 혈청 creatinine이 2배로 증가된 반면 스테로이드 투여군에서는 6%만이 혈청 creatinine

이 2배로 증가함을 보고하였으며<sup>23)</sup> Tu 등<sup>12)</sup>도 다변량 분석에서 스테로이드 치료여부가 만성 신부전으로의 진행에 관여하는 독립적 인자로 보고하였다. 10년간 추적관찰한 Ponticelli 등<sup>24)</sup>은 methylprednisolone과 chlorambucil로 치료한 군에서 대조군에 비해 신증후군으로 발현한 막성 신염의 약1/3에서 신생존률( $p=0.0038$ )이나 단백뇨의 관해( $p=0.000$ )에 있어 유의한 향상이 있음을 보고하였다. 저자들의 예에서는 치료여부는 만성 신부전으로의 진행에는 영향을 미치지 못하였다.

병리조직학적 예후인자 중에서 병리조직학적 병기는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. Zucchini 등<sup>25)</sup>은 제1기와 2기는 3기와 4기에 비해 지속적인 관해가 흔하다고 하였으나 Noel 등<sup>10)</sup>은 병리조직학적 병기는 단기간의 예후와는 상관이 있으나 종국의 예후와는 무관하다고 하였다. Wakai 등<sup>17)</sup>은 초점성 사구체 경화증이 동반된 경우 48%가 신부전으로 진행하였으나 초점성 사구체 경화증이 동반되지 않았던 경우 13%에서만이 신부전으로 진행하여 사구체 경화증이 예후가 불량한 인자라고 보고하였다. Toth 등<sup>19)</sup>은 세뇨관간질, 혈관, 메산지움, 보우만낭의 병변이 있을 경우 나쁜 예후를 보인다고 하였다. 334명 환자들을 평균 5.2년간 추적관찰한 Werhmann 등<sup>7)</sup>은 만성 신부전으로의 진행을 예측하는 예후인자로는 단변량 분석에서는 신세뇨관과 간질의 변화, 조직병리학적 병기 3기 등이었으나, 다변량 분석에서는 신세뇨관과 간질의 변화(간질의 섬유화, 급성 신부전)만이 독립적인 유의한 예후인자라고 하였다. 단변량 분석을 한 본 연구에서는 병리조직학적 병기, 사구체 경화증 보다는 신간질의 변화(염증소견, 섬유화)가 만성 신부전으로의 진행에 유의한 예후인자였다. 그러나 보다 정확한 예후인자를 알기 위해서는 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 장기간의 추적 관찰이 필요하리라 생각된다.

= Abstract =

**Factors Contributing to the Outcome in Adult Patients with Idiopathic Membranous Glomerulonephritis - Single Center Study in Korea**

Tae Hee Lee, M.D., Sang Hyuck Seo, M.D.  
Kook Jin Jang, M.D., Sung Bae Park, M.D.  
Hyun Chul Kim, M.D. and  
Kwan Kyu Park, M.D.\*

*Department of Internal Medicine and Pathology\**  
*Keimyung University School of Medicine*  
*Taegu, Korea*

The 70 adult patients with idiopathic membranous glomerulonephritis(IMGN), in whom renal biopsy has been performed at Keimyung University Dongsan Hospital, between January 1982 and December 1995 were studied for the clinical evolution of the disease and factors which might be involved in the development of chronic renal failure. There was 41 males and 29 females with a mean age of 41 years. Mean time from the onset to the renal biopsy was 13 months. The clinical presentations at the time of diagnosis were nephrotic syndrome(61.4%), asymptomatic urinary abnormality(21.4%), acute nephritic syndrome(14.3%), and recurrent gross hematuria(2.9%). During the mean follow-up period of  $40 \pm 31$  months, eleven(15.7%) of the patients developed chronic renal failure and five of them had end-stage renal disease. Five and ten years renal survival were 81.2% and 66.4%, respectively.

In univariate analysis of clinical prognostic factors for progression to renal failure using Kaplan-Meier method, four parameters ; serum creatinine  $\geq 1.4\text{mg/dL}$ ( $p=0.011$ ), hypoalbuminemia  $\leq 2.5\text{g/dL}$ ( $p<0.01$ ), heavyproteinuria  $\geq 10.0\text{g/day}$ ( $p=0.036$ ) and remission of proteinuria  $< 2.0\text{g/24hr}$ ( $p<0.01$ ) were found to have predictive value. No effect was observed in the age, sex, steroid and/or immunosuppressive therapy, hypertension and serum total cholesterol concentration on prognosis. In univariate analysis of pathologic prognostic factors, interstitial fibrosis( $p=0.036$ ) and inflammation( $p=0.011$ ) were significant for predictive value.

**Key Words :**Idiopathic MGN, Renal failure, Clinicoopathologic factors

## 참 고 문 헌

- 1) Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH: Primary glomerular diseases. In Brenner BM and Rector FC Jr.: *The kidney.* (5th eds), Philadelphia: Saunders, pp1452-1458, 1996
- 2) Ponticelli C, Garella S, Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE, Zusman CJ: Prognosis and treatments of membranous nephropathy. *Kidney Int* 29:927-940, 1986
- 3) Kida H, Asamoto T, Yokohama H, Tomosugi N, Hatorri N: Long term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 25:64-69, 1986
- 4) Colin DS, Netar PM: Membranous nephropathy. In Schrier RW, Gottschalk CW: *Disease of the kidney.* (6th eds), Boston: Little, Brown and Company, pp1693-1723, 1996
- 5) Ehrenreich T, Churg J: Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Ann* 3:145-186, 1968
- 6) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L: A randomized trial of methyl-prednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Eng J Med* 328:8-13, 1989
- 7) Werhmann M, Bohle A, Bogenschütz O, Eissele R, Freislederer A, Öhlschlegel C, Schum G, Baatz C and Gärtneret HV: Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 31:67-76, 1989
- 8) Honkanen E: Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 25:122-128, 1986
- 9) Nyberg M, Pettersson E, Tallqvist G: Survival in idiopathic glomerulonephritis. *Acta Pathol Microbiol Scan[A]* 88:319-325, 1980
- 10) Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis-study of 116 untreated patients. *Am J Med* 66:82-90, 1979
- 11) Row PG, Cameron JS, Turner OR: Membranous nephropathy: Long-term follow up and association with neoplasia. *Q J Med* 44:207-239, 1975
- 12) Tu WH, Petitti DB, Biava CG, Tulunay Ö, Hopper J Jr.: Membranous nephropathy: predictors of terminal renal failure. *Nephron* 36:118-124, 1984
- 13) Davison AM, Cameron JS, Kerr DNS, Ogg CS, Wilkinson RW: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 22: 61-67, 1984
- 14) Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329:85-89, 1993
- 15) Honkanen E, Törnroth T, Grönhagen-ristka C, Sankila R: Long-term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis: can the course be clinically predicted? *Clin Nephrol* 41:127-134, 1994
- 16) Donadio JV, Torres VE, Velosa J: Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int* 33:708-715, 1988
- 17) Wakai S, Magil AB: Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 41:428-434, 1992
- 18) Pierides AJ, Malasis P, Morley AR: Idiopathic membranous nephropathy. *Q J Med* 46:163-177, 1977
- 19) Toth T, Takebayashi S: Factors contributing to the outcome in 100 adult patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Int Urol Nephrol* 26:93-106, 1994
- 20) Pei Y, Catran D, Greenwood C: Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 42:960-966, 1992
- 21) Louis JMR, Robert APK, Jack FMW: Urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 6:1666-1669, 1995
- 22) Ponticelli C, Passerini P, Altieri P, Locatelli F, Pappalettera M: Remission and relapse in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 7(S 1):85-90, 1992
- 23) Collaborative study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 301: 1301-1306, 1979
- 24) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, Bizzarri D, Banfi G: A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 48:1600-1604, 1995
- 25) Zucchelli P, Cagnoli L, Pasquali S: Clinical and morphologic evolution of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 25:282-288, 1986