

IgA 신증의 예후인자

계명대학교 의과대학 내과학교실

김현철 · 이수형 · 주일 · 이운우 · 박성배

병리학교실

박관규

서론

대상 및 방법

1968년 Berger와 Hinglais¹⁾에 의해 처음 보고된 IgA 신증은 현재 단일 신질환으로는 전세계적으로 가장 흔한 원발성 사구체질환으로 알려져 있으며 우리나라를 포함한 국동 지방에서 특히 발생빈도가 높은 것으로 알려지고 있다^{2~5)}. 본 질환의 예후는 처음 보고 당시는 매우 앙호한 것으로 알려졌으나 최근의 보고에 의하면 그 예후가 당초 알려진 것처럼 앙호하지 못하며 결국 약 20~40%의 환자가 만성신부전으로 진행하는 것으로 보고되고 있다^{6~11)}. IgA 신증에서 만성신부전으로 진행하는 위험인자 또는 예후 예측인자로는 고혈압^{12~13)}, 심한 단백뇨^{12~14)}, 발명시 고령인 환자^{12,15)}, 남성¹⁵⁾, 육안적 혈뇨가 없는 경우와¹²⁾ 신생검상 메산지움 증식이 심한 경우, 사구체경화^{12~13)}와 간질의 섬유화¹²⁾, crescent 형성등의 병리조직학적 변화 등이 거론되어 왔으나 보고자 및 개개인의 따른 차이가 많아 어떤 환자가 결국 신부전으로 진행할지 미리 예측하기에는 아직도 많은 어려움이 있다.

저자들은 신생검으로 진단된 104명의 IgA 신증환자를 대상으로하여 개개인 환자에서 신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 예후인자를 규명하기 위하여 임상적 및 병리조직학적인 여러 인자들을 단일변량 및 다변량 분석을 하였다.

1985년 4월부터 1992년 3월까지 계명의대 동산병원 내과에서 원발성 IgA 신증으로 진단받은 104명의 환자를 대상으로 하였다.

IgA 신증의 진단은 면역형광현미경 소견상 메산지움에 IgA가 저명하게 침착된 경우로 하였고 간병변증, 전신성 홍반성 낭창, Henoch-Schonlein 자반증 환자는 관찰 대상에서 제외하였다.

만성신부전증의 정의는 혈청 creatinine이 1.6 mg/dl 이상인 경우로 하였고 고혈압의 정의는 수축기 혈압이 150 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우와 조사 당시 항고혈압제를 복용 중인 경우로 하였다. 병리조직학적 Grade는 S-M Kurt Lee¹⁶⁾ 분류로 하였다.

병리조직학적 진단 :

1) 광학현미경적 관찰 :

적출된 신장조직을 10% 중성 포르말린에 고정하고 탈수한 후 침투과정을 거쳐 파라핀 포매를 실시한 후 2~4 μm의 박절편을 만들어 hematoxylin & eosin과 필요에 따라 Masson씨 trichrome, periodic acid-Schiff 및 silver 염색을 하여 광학현미경으로 관찰하였다.

2) 면역형광현미경적 관찰 :

면역형광현미경 검사를 위하여 신장조직을 즉시 동결하여 동결절편기로 2~3 μm 두께로 박절하여 공기 중에 전조시키고 인산완충액(phosphate buffered saline, PBS, pH 7.4)으로 세척한 후 신장은 fluo-

rescein isothiocyanate (FITC) goat anti-mouse IgA (Biodesign, U.S.A)를 사용하여 사구체내의 IgA 침착을 Leitz-Diaplan(Leitz, Germany) 면역형광현미경으로 관찰하였다.

통계처리는 단일변량 분석의 경우 Student's unpaired t-test와 X² test with Yate's 교정 또는 Fisher exact test, 다변량 분석의 경우 multiple logistic regression으로 하였다.

결 과

신생검 당시 대상환자의 임상적 특성 양상은 표 1과 같다. 총 104명 가운데 남자 48명, 여자가 56명으로 남녀비는 1:1.2로 성별 발생빈도는 차이가 없었으며 환자의 평균나이는 28.0세로 최소 14세에서 최고 61세였다. 발병으로부터 신생검까지의 기간은 평균 31.9±44.0개월이었다.

환자의 병력상 육안적 혈뇨를 나타낸 경우가 49예로 전체의 46.6%를 차지하였고 3.0g 이상의 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 환자는 43명(44.8%)이었으며 신생검 당시 혈청 creatinine치가 1.6 mg/dl 이상으로 신부전을 보인 환자도 4예(3.9%)에서 있었다. 혈청 IgA치가 350 mg/dl 이상인 환자는 47예(56%)에서 있었고 B형 간염 표면항원이 양성인 경우도 11명(10.6%)에서 있었는데 이들은 간기능검사 및 간초음파, 동위원소 검사등은 모두 정상이었다. 신생검 당시 혈압이 150/90 mm/dl 이상인 고혈압 환자는 모두 8명(7.7%)이 있었다.

S-M Kurt Lee등에 따른 병리조직학적 분류상 Grade III가 36명(34.6%)으로 가장 많았고 Grade II 가 29예(27.9%), Grade IV가 19예(18.3%)였으며 면역형광현미경 검사상 예산지움에 IgA가 침착되었으나 광학현미경 검사상 조직 표본이 적절치 못해 분류를 할 수 없었던 예도 4예(3.8%)에서 있었다(Table 2).

대상환자 104명 평균 추적 관찰기간은 24.0±17.9 개월이었다. 신생검 당시 이미 신부전이 있었던 4명을 포함하여 이 기간중 24명(23.1%)이 신부전으로 진행했으며 나머지 80명은 정상 신기능을 유지하였다.

신부전으로 진행한 군과 정상신기능을 유지한 군 사이의 여러 임상 인자들의 단일변량 분석을 한 결과는

Table 1. Clinical Data at Presentation

No. of patient	104
Age (yr), mean (range)	28.0±8.5 (14-61)
Male sex	48(46.2)
History of gross hematuria	49(46.6)
Urine protein>3.0 g/day	43(44.8)
Serum creatinine≥1.6 mg/dl	4(3.8)
Serum IgA>350 mg/dl	47(56)
HBsAg(+)	11(10.6)
Hypertension≥150/90 mmHg	8(7.7)

Percentages in parenthesis

Table 2. Histologic Grade by S-M Kurt Lee. Classification

Grade	No. of cases	(Percentage)
I	13	(12.5)
II	29	(27.9)
III	36	(34.6)
IV	19	(18.3)
V	3	(2.9)
None made	4	(3.8)
Total	104	(100.0)

Table 3과 같다. 환자의 연령을 보면 신부전으로 진행한 군의 평균 연령은 33.9±10.6세로 그렇지 않은 군의 26.4±10.1세보다 유의하게 연령이 많았으며 ($p<0.01$), 신부전으로 진행한 군에서 신생검 당시 혈청 creatinine치가 1.61±0.78 ml/dl로 신기능이 정상으로 유지되었던 군의 혈청 creatinine치 0.92±0.29 ml/dl로 보다 유의하게 높았다($p<0.01$). B형 간염표면항원의 양성을은 신부전군에서 유의하게 높았고($p<0.01$) 임상적으로 육안적 혈뇨를 보인 경우는 신부전으로의 진행이 유의하게 낮았다. 그리고 하루 3.0g 이상의 심한 단백뇨를 보인 경우에서 신부전으로 진행한 경우가 유의하게 높았다. 그러나 신생검 전 유병기간, 성별, 혈청 알부민농도, 혈청 IgA 농도등은 양군사이에 유의한 차이가 없었다.

광학 및 면역형광현미경 소견이 예후에 미치는 영향을 단일변량 분석한 결과는 Table 4와 같다. 분류에 의한 병리조직학적 병기는 만성신부전으로 진행된 군에서는 진행된 Grade IV, V의 빈도가 68.2%로 정상

Table 3. Univariate Analysis of Clinical Prognostic Factors

	CRF ($\text{Cr} \geq 1.6$) (n=24)	non CRF ($\text{Cr} < 1.6$) (n=80)	P value
Age (yr)	32.9 ± 10.6	26.4 ± 10.1	<0.01
Duration prior to renal biopsy (mos)	50.2 ± 60.4	31.3 ± 51.0	NS
Male sex (%)	(60.9)	(42.2)	NS
Creatinine (mg/dl)	1.61 ± 0.79	0.92 ± 0.29	<0.01
Serum albumin (g/dl)	3.17 ± 0.89	3.60 ± 0.99	NS
HBsAg (+) (%)	(25.0)	(6.0)	<0.01
Gross hematuria (%)	(16.7)	(52.4)	<0.05
Hypertension ($\geq 150/90 \text{ mmHg}$) (%)	(37.5)	(14.3)	<0.05
Nephrotic range proteinuria (%)	(66.7)		(36.9) (<0.05)
Serum IgA > 350 mg/dl (%)	(45.8)	(14.2)	NS

Duration of follow up: 24.0 ± 17.9 months

Table 4. Univariate Analysis of Pathological Prognostic Factors

	CRF ($\text{Cr} \geq 1.6$) (n=24)	non CRF ($\text{Cr} < 1.6$) (n=80)	P value
Pathologic Grade I, II (%)	(0)	(46.9)	
III (%)	(31.8)	(46.9)	<0.001
IV, V (%)	(68.2)	(6.3)	
Extension of IgA deposits to parietal capillary loop (%)	(56.5)	(3.1)	<0.001

Duration of follow up: 24.0 ± 17.9 months

Table 5. Multivariate Analysis of Prognostic Factors

	β	S.E.	df	P
Serum creatinine	4.9	1.8	1	<0.01
Extension of IgA deposits to parietal capillary loop	3.8	1.2	1	<0.01
Pathologic grade (Gr IV, V vs Gr I, II)	2.8	3.4	1	<0.01
Multiple logistic regression				

신기능군의 6.3%보다 유의하게 높았으며 ($p < 0.001$) 면역형광 현미경 검사상 IgA가 메산지움에 국한되지 않고 모세혈관벽을 따라 침착된 경우 신부전으로 진행한 경우가 56.5%로 정상 신기능을 유지한 군의 3.1%보다 유의하게 높았다 ($p < 0.001$).

이상의 성적을 요약하면 단일변량 분석의 경우 신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 임상적 및 병리조

직학적 위험인자로는 신생검시 고령, 높은 혈청 creatinine치, B형 간염표면항원이 양성, 육안적혈뇨가 없는 경우, 고혈압, 심한 단백뇨, 면역형광검사상 IgA가 메산지움 뿐만아니라 모세혈관을 따라 침착된 경우 등 조직학적으로 진행된 grade등이었다.

한편 이상의 위험인자들은 multiple logistic regression을 이용한 다변량 분석을 한 결과는 Table 5와 같다.

신생검 당시 여러가지 임상적 및 병리학적 위험인자 가운데 혈청 creatinine치, 면역형광검사상 IgA 침착이 메산지움 뿐만아니라 모세혈관벽까지 확장된 경우 그리고 S-M Kurt Lee의 분류에 의한 병리학적 병기 등 3가지 인자만이 독립적으로 신생존에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이 3가지 인자를 제외한 나머지 변수들은 모두 이 3가지 인자에 종속된 변수들임을 알수 있었다.

고찰

IgA 신증이 처음 보고될 당시에는 장기 예후가 매우 암호한 질환으로 알려졌지만, 그후 장기간 추적검사에 대한 보고가 나음에 따라 이 질환이 종래에 알려진 것처럼 그렇게 암호한 경과를 취하는 것이 아니라 결국 20~40%의 환자에서 신부전으로 진행하는 것으로 알려지고 있으며 지금은 단일 신질환으로는 말기신부전증의 가장 흔한 원인으로 보고되고 있다^{6~11)}. 불란서 다병원 공동연구를 한 Alamartine 등¹³⁾의 282명의 IgA 신증환자를 대상으로 연구에서 평균 94개월의 추적기간 중 50명(18%)에서 만성신부전으로 진행하였으며 이중 약 1/3이 말기신부전으로 진행되었음을 보고하였다. 만성신부전으로 진행한 위험인자로는 단일변량 분석에서는 고혈압, 단백뇨, 신증후군, 높은 혈청 IgA치, HLA-B35 항원의 존재였으며 다변량 분석에서는 단백뇨량, 진단시 고혈압의 존재, 신생검상 병변이 심한 경우, HLA-B35 항원이 있는 경우가 독립적으로 예후에 영향을 미치는 위험인자였다고 하였다. 98명의 IgA 신증환자를 대상으로 한 Kusumoto 등⁹⁾은 평균 10년의 경과관찰 중 23.3%에서 혈청 creatinine 치가 2.0 mg/dl 이상의 만성신부전이 발생됨을 보고하였다.

저자들의 경우에 있어서도 평균 24.0 ± 17.9 개월의 추적기간 중 24명(23.1%)이 만성신부전으로 진행되어 불란서의 Alamartine 등¹³⁾의 18%보다 높았으며 일본의 Kusumoto 등⁹⁾의 23.3%와 같았으나 추적기간과 만성신부전의 정의가 달라 바로 비교하기는 어려우나 상대적으로 만성신부전으로 진행된 환자의 비도가 높았는데 저자들의 경우 진단시 신증후군 범위의 단백뇨 환자가 45%나 되어 타보고자들보다 중증환자가 많이 포함되었기 때문으로 생각된다. 지역이나 종족에 따른 IgA 신증의 중증도에 차이가 있는지는 앞으로 더 연구되어야 할 것 같다. 우리나라에서처럼 IgA 신증의 비도가 높은 나라에서 IgA 신증은 말기신부전의 중요한 원인 질환이 될 것으로 생각되므로 앞으로 이 질환의 진단 초기에 신부전으로 진행할 수 있는 임상적 및 병리조직학적인 위험인자를 조기에 찾아서 적절히 대처하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

현재까지 알려진 위험인자 또는 예후인자로는 심한

단백뇨^{12~14)}, 고혈압^{12~13)}, 고령¹²⁾, 사구체 여과율의 감소¹³⁾, 육안적 혈뇨의 병력이 없는 경우¹²⁾, 남성¹⁵⁾, B형 간염 표면항원 양성^{18~19)}, 사구체 경화증^{12,13)} 및 간질의 섬유화¹⁴⁾ 등이 알려져 있다.

IgA 신증에서 노단백 배설량이 많을수록 예후가 좋지 못한 것으로 알려지고 있다. Neelakantappa 등¹⁴⁾은 진단시 1일 노단백 배설량이 1g 미만인 군에서는 신부전으로 진행한 예가 1예도 없었으나 1일 노단백 배설량이 1~2.9g 사이의 중등도군에서는 5%에서, 3g 이상의 심한 단백뇨군에서는 40%에서 나중에 신기능부전이 발생함을 보고하였다. 5년후 신장생존율은 경한 단백뇨군이 100%, 중등도 단백뇨군 87%, 심한 단백뇨군에서 69%였으며 나중에 신부전으로 진행할 상대적 위험도는 경한 단백뇨에 비해 중등도군에서는 2.5배, 심한 단백뇨군에서는 6.3배로 높다고 하였다. 따라서 단백뇨는 병리조직학적인 신손상의 정도와 밀접한 상관이 있으며 신기능부전이 발생되기 전에 사구체 손상의 진행을 조기에 미리 예측할 수 있는 임상적 지표가 될 수 있다.

신증후군은 IgA 신증의 경과 중 5~30% 정도의 환자에서 동반되며 대개 일과성이고 심한 부종을 동반하지 않는 것이 특징으로 스테로이드 및 면역억제제 치료에 대해 반응이 없으며 예후가 불량한 것으로 알려져 있다^{12~14)}. 최근 IgA 신증 환자 중 신생검상 메산지움에 미소변화가 있는 일부 환자에서는 스테로이드 치료에 반응하는 임상적으로 미소변화형 신증후군과 구별이 어려운 특이한 경우가 있음이 산발적으로 보고되고 있다^{20~21)}. 이 경우 첫째로 미소변화형 신증후군의 변형으로 IgA가 우연히 침착될 가능성, 둘째로 T임파구의 기능 이상이라는 두 질환의 공통된 병인을 생각하면 두 가지 신질환이 공존할 가능성을 생각할 수 있으나 아직 명쾌한 해답이 없는 상태이다. 저자들의 경우 단변량 분석에서는 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 환자의 69.6%에서 만성신부전으로 이행하여 위험인자로 분류되었으나 다변량 분석에서는 위험인자에서 제외되었는데 이는 노단백 배설량 자체보다는 단백뇨를 일으키는 원인이 되는 병리조직학적 신손상의 정도와 상관이 있는 것으로 생각된다.

고혈압은 IgA 신증 뿐만 아니라 모든 종류의 신질환의 진행에 중대한 영향을 미치고 있음은 잘 알려진 사실이다. Noel 등¹⁵⁾은 IgA 신증에서 고혈압은 소아에서

는 5% 정도로 낮게 보고되고 있으나, 성인에서는 보다 높아 진단시 6.8% 환자에서, 경과 관찰중 41%의 환자에서 발생된다고 한다²²⁾. IgA 신증에서 고혈압의 발생빈도는 남녀 사이에 차이가 없으나 발병시 연령이 35세 미만에서는 35%에서, 35세 이상에서는 64% 환자에서 고혈압이 발생되어 고혈압 군에서 평균 연령이 높았으며 신부전이 발생되기 평균 6년전 고혈압이 시행됨을 보고하였다²²⁾. Alamartine 등¹³⁾은 진단시 신기능이 정상인군에서 고혈압의 동반 유무에 따른 10년 및 20년후 신장생존율은 고혈압이 있는 경우는 77% 및 52%였고, 고혈압이 없는 경우 90% 및 77%로써 고혈압이 있는 경우 만성신부전으로 진행할 상대적 위험이 2.19배 높다고 하였다. 그러나 IgA 신증의 예후에 영향을 미치는 여러 위험인자들을 다변량 분석을 하면 예후를 나타내는 척도로써 고혈압의 중요성이 없어지는데 이는 고혈압이 있는 환자에서는 상대적으로 환자의 연령이 높고 사구체 경화증과 같은 병리조직학적 병변이 심하고, 1일 1g 이상의 단백뇨의 빈도가 유의하게 높았기 때문으로 설명하였다. 저자들의 경우에서도 위험인자들을 다변량 분석한 경우 고혈압은 독립적인 위험인자라기 보다는 다른 위험인자에 종속된 인자임을 알 수 있었다.

IgA 신증의 경과중 육안적 혈뇨의 발작은 일과성의 신부전을 초래한다는 보고가 있으나²³⁾ 임상적으로 육안적 혈뇨가 없는 환자는 있는 환자에 비해 만성신부전으로의 진행할 위험이 높으며²⁴⁾ 육안적 혈뇨가 없는 경우는 육안적 혈뇨가 있는 경우에 비해 5.5배의 상대적 위험이 있다는 보고가 있다²⁵⁾. 그러나 다변량 분석한 대부분 보고자들^{12,13)}은 육안적 혈뇨의 유무는 예후를 나타내는 독립인자가 아니며 육안적 혈뇨를 나타내는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 진단시 평균 연령이 젊고, 신생검상 병리조직학적 병변이 경하며, 신부전으로의 진행이 드문 것으로 알려져 있다. 저자들의 경우에서도 육안적 혈뇨는 단변량분석에서 예후가 좋은 인자로 나타났으나 다변량분석에서는 독립적인 예후인자가 아니었으며 다른 위험인자의 종속적인 인자임을 알 수 있었으며 이러한 사실은 D'Amico 등¹²⁾의 보고와 일치하였다.

발병시 연령이 높은 군에서 예후가 좋지 못한 것으로 알려지고 있다^{9,12,15)}. 일본의 Kusumoto 등⁹⁾은 추적 기간이 비슷한 소아에서는 9.2%에서, 성인에서는

23.3%에서 만성신부전으로 진행되어 성인에서 예후가 좋지 못함을 보고하였으며 D'Amico 등¹²⁾은 만성신부전으로 진행할 상대적 위험도는 발병시 연령이 40세 이상은 3.48임에 비해 24세 이하에서는 0.26으로 매우 낮음을 보고한바 있다¹²⁾. 이와같이 연령이 높은 군에서 예후가 불량한 사실은 고령환자에서 이 질환의 병변이 더 심한지 아니면 이 질환이 진단되기 전 오랫동안 잠행적으로 진행하고 있었는지는 아직 확실치 않다. 저자들의 경우 다변량분석에서 신생검 당시의 나이가 많은 군에서 신부전으로의 진행이 유의하게 높았으나 역시 다변량분석에서는 독립적인 위험인자에서 제외되었다.

여성보다 남성에서 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있는데¹⁷⁾ 다변량 통계분석에 의하면 남성에서 조직학적 변화가 심하고, 심한 단백뇨의 빈도가 높기 때문으로 생각된다²⁵⁾. 한편 저자들의 경우에는 성별간 차이를 발견할 수 없었는데 이는 IgA 신증이 지역과 인종에 따라 그 발생빈도와 심한 정도가 다르기 때문인 것으로 생각된다. Alamartine 등¹³⁾은 IgA 신증의 예후에 유전적 인자가 관여하며 단변량 및 다변량 분석에서 HLA-B35 항원의 존재는 예후가 불량한 예후의 지표가 된다고 하였으나 HLA 항원과 IgA 신증의 상관에 대해서는 아직 논란이 많은 상태에 있다^{27~29)}.

혈청 IgA치가 증가된 경우는 정상인 군에 비해 예후가 불량하다고 보고가 있었으나 그후 혈청 IgA치는 예후와는 무관하다는 것이 알려졌다²⁵⁾. Lai 등¹⁸⁾은 일반인에 비해 IgA 신증 환자에서 HBs 항원의 빈도가 높고 예후도 좋지 않음을 보고하였고 국내의 박 등¹⁹⁾도 HBsAg 양성이 단일변량 분석에서는 위험인자로 분류되었으나 다변량분석에서는 제외되었다.

Dohi 등³⁰⁾은 소변의 interleukin-6의 지속적 상승은 병리학적인 진행을 나타내는 예측 지표가 되므로 소변의 IL-6의 주기적인 측정으로 IgA 신증의 진행을 감시할 수 있음을 보고하였으나 앞으로 보다 많은 연구가 있어야 될 것 같다.

IgA 신증의 예후에 영향을 미치는 병리조직학적 위험인자로는 메산지움의 증식성 병변, 사구체 경화증, 노세관 간질 병변의 정도, 세포성 crescent 형성, 사구체 기저막 병변, 말초 모세혈관벽의 면역복합체 침착 등이 거론되고 있으며 대부분의 병리학자들은 경화성 병변이 IgA 신증의 진행을 예측할 수 있는 가장 신

병성 있는 지표로 생각하고 있다^{12~14)}. D'Amico 등¹²⁾은 사구체 경화증의 정도에 따라 신생검 12년 후 신장 생존율을 보았더니 사구체 경화증이 없는 경우는 100% 였으나, 1~20%의 경화증이 있는 경우는 70%, 20% 이상 심한 경화증이 있을 때는 20% 미만으로 보고하였다.

Kurt Lee S-M 등¹⁶⁾에 따르면 병리조직학적 병변의 정도가 2군에서 5군으로 심해질수록 말기신부전으로 진행하는 빈도가 높았으며 병리조직학적 병변이 진행된 3~4군에서는 단백뇨, 고혈압, 신부전의 빈도가 경한 군에 비해 유의하게 높다고 하였다. 사구체 경화증은 병리조직학적 병변이 심할수록 그 빈도가 유의하게 높았으며 말기신부전으로 진행한 군은 진행하지 않은 군에 비해 신생검시 고혈압, 단백뇨, 신부전의 빈도, 심한 병리조직학적 병변 등이 유의하게 높았다. 그러나 여러 가지 위험인자들을 다변량 분석하면 병리조직학적 병변의 정도와 단백뇨만이 예후에 유의하게 영향을 미치는 독립적인 위험인자로 분석되었다.

한편 D'Amico 등¹²⁾은 단변량분석에서 사구체 폐퇴 (obsolescence), 분절성 사구체경화증, 간질의 섬유화, 미만성 사구체증식, 심한 모세관의 증식병변 (crescent), 사구체 기저막의 분절성 비후, 면역형광 현미경상 IgA 침착이 메산지움 뿐만 아니라 말초 모세혈관벽으로의 확장 등이 유의한 병리학적 위험인자였으나 이들 인자들의 다변량분석에 의하면 사구체 폐퇴, 간질의 섬유화, IgA 침착이 말초 모세혈관벽을 따라 확장된 것만이 독립적으로 예후에 영향을 미치는 위험인자라 하였다. 그러나 세동맥성 유리질증 (arteriolar hyalinosis), 사구체 주위를 둘러싸지 않는 적은 crescent 등은 예후를 결정하는 위험인자가 되지 않았으나 사구체 주위를 둘러싸는 crescent가 50% 이상의 사구체에서 관찰되는 경우는 신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 지표가 될 수 있다고 하였다⁷⁾. 저자들의 경우 S-M Kurt Lee 분류상 IV-V도의 심한 병변이 있는 경우는 단변량 및 다변량 분석 모두에서 예후의 독립적인 위험인자로 밝혀져 앞의 보고와 일치함을 알 수 있었다^{7,12,31)}. 면역형광 현미경사상 C3, IgM 또는 IgG의 동반 침착 여부는 예후와 무관하나 IgA 침착이 메산지움 뿐만 아니라 모세혈관벽으로 확장된 경우는 메산지움에만 국한된 경우에 비해 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다^{7,32)}. 전자 현미경검사상

말초 모세혈관벽의 상피하에 면역 침착 및 사구체 기저막의 용해도 예후가 나쁜 예측인자라는 보고도 있다^{33,34)}.

저자들의 경우도 면역형광 현미경검사상 IgA 말초 모세혈관벽으로 확장된 경우가 단일변량 및 다변량분석 모두에서 예후에 나쁘게 영향을 미치는 예측인자로 나타났다.

지금까지 알려진 IgA 신증의 예후인자들은 대부분 후향적 연구결과이며, 신생검의 적응증, 인종, 지역에 따른 차이가 있을 뿐만 아니라, 개개인 환자에 있어서도 예외적인 경우도 적지 않으므로 앞으로 많은 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 있어 조기에 질병의 예후는 예측할 수 있는 지표를 찾아내는 것이 중요하리라 생각된다.

요약

연구배경 : IgA 신증은 현재 단일 신질환으로는 전 세계적으로 가장 흔한 원발성 사구체 질환으로 알려져 있으며 우리나라를 포함한 극동지방에 특히 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 본 질환의 예후는 최근 당초 알려진 것처럼 양호하지 못하며 결국 20~40% 환자에서 만성신부전으로 진행하는 것으로 보고되고 있다. IgA 신증에서 만성신부전으로 진행하는 위험인자로는 고혈압, 심한 단백뇨, 고령환자, 남성, 육안적 혈뇨가 없는 경우, 신생검상 심한 병리조직학적 변화 등이 거론되고 있으나 개개인의 따른 차이가 많아 어떤 환자가 결국 신부전으로 진행할지 미리 예측하기에 아직도 많은 어려움이 있다.

방법 : 1985년 4월부터 1992년 3월까지 계명의대 동 산병원 내과에 입원하여 원발성 IgA 신증으로 진단받은 104명을 대상으로 예후에 영향을 미칠 것으로 생각되는 임상적 및 병리조직학적 인자를 단일변량 및 다변량 분석을 통해 검증하였다.

결과 : 평균 24개월의 추적 기간 중 24명 (23%)의 환자가 만성신부전으로 진행되었다. 만성신부전으로 진행한 군과 진행하지 않은 환자군을 단일변량 분석 결과 신생검 당시 고령, 높은 혈청 creatinine치, B형간염 표면항원 보균자, 육안적 혈뇨의 병력이 없는 경우, 고혈압, 신증후군 범위의 단백뇨, 병리조직학적 병변의 grade가 진행된 경우와 IgA 침착이 말초 모세

관벽을 따라 확장하는 경우가 예후가 불량한 예측 인자로 나타났다. 이상의 위험인자들은 다변량분석한 결과 신생검 당시 높은 혈청 creatinine치, Kurt Lee S-M 분류에 의한 병리조직학적 병변이 심한 경우 및 면역형광 현미경검사상 IgA 침착이 말초 모세관벽을 따라 확장되는 3가지 인자만이 예후를 나타내는 독립적인 인자로 나타났다.

결론 : 이상의 성적으로 IgA 신증환자에서 만성신부전의 진행을 예측할 수 있는 위험인자의 분석으로는 단일변량보다는 다변량 분석이 유용하며 예후를 보다 정확히 예측할 수 있는 인자를 규명하기 위해서는 앞으로 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기간에 걸친 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

= Abstract =

Predictive Factors in Idiopathic IgA Nephropathy

Hyun Chul Kim, M.D., Soo Hyeong Lee, M.D.

Il Joo, M.D., Woon Woo Lee, M.D.

and Sung Bae Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Kwan Kyu Park, M.D.

Department of Pathology

Objectives: Idiopathic IgA nephropathy is the most frequent type of primary glomerulonephritis in the world. IgA nephropathy was initially considered a benign disease with a favorable prognosis. As data from long-term follow-up studies became available, progression of the disease to renal failure in 20~40% of adult patients was recognized. Many recent studies have demonstrated that some clinical and histologic features can be of assistance for prediction of the clinical course in individual patients. However, with a few exceptions, the numbers of patients studied were too small to draw firm conclusions.

Method: To clarify the risk factors or prognostic indices for chronic renal failure (CRF) in idiopathic IgA nephropathy, we performed a dual study on 104 patients using both standard univariate and multivariate analyses.

Results: During a mean follow-up of 24 months, 23%

of the patients (24/104) had gone into CRF.

The univariate comparison of patients with CRF versus patients without CRF showed multiple risk factors; older age, higher serum creatinine level at biopsy, HBsAg positivity, no history of gross hematuria, arterial hypertension, nephrotic range proteinuria, advanced pathologic grade by Kurt Lee S-M classification and extension of IgA deposits to the peripheral capillary loops.

On multivariate analysis, however, only 3 factors; higher level of serum creatinine at biopsy, advanced pathologic grade by Kurt Lee S-M classification and extension of IgA deposits to the peripheral capillary loop; proved to be independent prognostic indicators.

Conclusions: Our data confirm the greater usefulness of multivariate over univariate analyses in finding risk factors for CRF in IgA nephropathy. However, it is necessary for study with larger number of patients, more prolonged duration of follow-up and a prospective manner.

Key Words: IgA nephropathy, Prognosis

REFERENCES

- 1) Berger J, Hinglais N: *Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG*. *Journal d'Urologie et Néphrologie* 31:128, 1968
- 2) D'Amico G: *The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy*. *Q J Med* 64:709, 1987
- 3) Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J: *IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. A neglected disease in the United States*. *Am J Med* 84:129, 1988
- 4) Woo KT, Edmondson RPS, Wu AYT, Chiang GSC, Pwee HS, Lim CH: *The natural history of IgA nephritis in Singapore*. *Clin Nephrol* 25:15, 1986
- 5) Woo KT, Chiang GSC, Edmondson RPS, et al.: *Glomerulonephritis in Singapore: An overview*. *Ann Acad Med* 15:20, 1986
- 6) Clarkson AR, Seymour AE, Thomson AJ, Haynes WD, Chan YL, Jackson B: *IgA nephropathy: A syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis*. *Clin Nephrol* 8:459, 1977
- 7) D'Amico G, Imbasciati E, Barbianmo D, et al.: *Idiopathic IgA mesangial nephropathy: Clinical and histological study of 374 patients*. *Medicine* 64:49, 1985

- 8) Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, et al.: *IgA nephropathy: Prognostic significance of proteinuria and histological alterations.* *Nephron* 34:146, 1983
- 9) Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S: *Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese.* *Clin Nephrol* 28:118, 1987
- 10) Kincaid-Smith PS, Nicolls K: *Mesangial IgA nephropathy.* *Am J Kidney Dis* 3:90, 1983
- 11) Lee HS, Koh HI, Lee HB, et al.: *IgA nephropathy in Korea: A morphological and clinical study.* *Clin Nephrol* 27:131-140, 1987
- 12) D'Amico G, Minetti K, Ponticelli G, et al.: *Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy.* *Q J Med* 59:363, 1986
- 13) Alamartine E, Sebatier JC, Guerin C, et al.: *Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses.* *Am J Kidney Dis* 18:12, 1991
- 14) Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS: *Proteinuria in IgA nephropathy.* *Kidney Int* 33:716, 1988
- 15) Noel LH, Droz D, Gascon M, et al.: *Primary IgA nephropathy: From the first-described case to the present.* *Semin Nephrol* 7:351, 1987
- 16) Kurt Lee S-M, Rao VM, Franklin WA, et al.: *IgA nephropathy: Morphologic predictors of progressive renal disease.* *Human Pathol* 13:314, 1982
- 17) Nicholls KM, Fairley KF, Dwling PJ, et al.: *The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults.* *Q J Med* 53:227, 1984
- 18) Lai KN, Lai FM, Tam JS, et al.: *Strong association between IgA nephropathy and hepatitis B surface antigenemia in endemic areas.* *Clin Nephrol* 29:229, 1988
- 19) 박성배, 정태훈, 손수호, 김현철, 박관규: *IgA 신증의 임상적 병리조직학적 고찰(초록).* 대한신장학회지 10(2):275, 1991
- 20) Lai KN, Lai FM, Ho CP, et al.: *Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: A long-term controlled trial.* *Clin Nephrol* 26:174, 1986
- 21) 김현철, 조성수, 이수형, 박성배, 박관규, 장은숙: *스테로이드에 반응하는 IgA 신증에 동반된 신증후군.* 대한신장학회지 12:84, 1993
- 22) Nicholls KM, Walker RG, Dowling JP, et al.: *"Malignant" IgA nephropathy.* *Am J Kidney Dis* 5:42, 1985
- 23) Praga M, GFutierrez-Millet V, Navas JJ: *Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy.* *Kidney Int* 28:69, 1985
- 24) Beukhof JR, Kardaun O, Schaafasma W, et al.: *Toward individual prognosis of IgA nephropathy.* *Kidney Int* 29:549, 1986
- 25) Droz D, Kramer A, Nawar T, et al.: *Primary IgA nephropathy: Prognostic factors.* *Contrib Nephrol* 40:202, 1984
- 26) Beukhof JR, Kardaun O, Ockhuizen TH, van der Hem GK: *Kidney survival in IgA nephropathy: Multiple regression analysis of genetically differing subpopulations — Is IgA nephropathy a real disease entity?* *Semin Nephrol* 7:367, 1987
- 27) Nagy J, Hamori A, Ambus M, et al.: *More on IgA glomerulonephritis and HLA antigens.* *N Engl J Med* 300:92, 1979
- 28) Egido J, Julian BA, Wyatt RJ: *Genetic factors in primary IgA nephropathy.* *Nephrol Dial Transplant* 2:134, 1987
- 29) Bignon JD, Houssin A, Souillou JP, et al.: *HLA antigens and Berger's disease.* *Tissue Antigens* 16:108, 1980
- 30) Dohi K, Iwano M, Muraguchi A, et al.: *The prognostic significance of urinary interleukin 6 in IgA nephropathy.* *Clin Nephrol* 35:1, 1991
- 31) Rekola S, Bergstrand A, Bucht H: *IgA nephropathy: A retrospective evaluation of prognostic indices in 176 patients.* *Scan J Urol Nephrol* 23:37, 1987
- 32) Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H: *Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy.* *Nephron* 60:60, 1992
- 33) Navas Palacios JJ, Gutierrez-Millet LV, Usera-Sarraga G, Garzon-Martin A: *IgA nephropathy: An ultrastructural study.* *Ultrastruct Pathol* 2:151, 1981
- 34) Shigematsu H, Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Kuwao S: *Ultrastructural glomerular loop abnormalities in IgA nephritis.* *Nephron* 30:1, 1982