

IgA 신증의 장기 예후

계명대학교 신장연구소, 의과대학 내과학교실

진규복 · 김정은 · 윤정수 · 성정훈 · 곽진호 · 황은아 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

〈요약〉

목적 : 지난 20년 동안 IgA 신증의 신 생존율과 예후 인자에 대한 많은 연구가 이루어져왔다. 하지만 국내에서는 IgA 신증의 장기 예후와 말기 신부전으로 진행을 예측할 수 있는 위험 인자에 대한 임상 보고는 거의 없어 IgA 신증의 장기 예후와 예후 인자에 대해 분석하고자 하였다.

방법 : 저자들은 1985년 4월부터 1996년 12월까지 계명대학교 동산병원 내과에서 IgA 신증으로 진단받고 최소 3년 이상 임상 경과 관찰이 가능했던 152예를 대상으로 이들의 임상적 특성, 장기 예후와 예후에 영향을 미치는 인자들을 조사하였다.

결과 : 총 152예 중 남녀비는 1:1.2였으며 평균 연령은 34.2 ± 12.3 세 (10세~65세)였다. 신 생검 당시 임상 소견은 고혈압 41명 (27%), 육안적 혈뇨가 57명 (38%), 신증후군 범위의 단백뇨 38명 (25%), 신기능부전 30명 (20%)이었다. 평균 9.3년 (36개월~215개월)의 추적기간 중 정상 신기능 유지가 93예 (61.2%), 신기능 악화가 26예 (17.1%), 말기신부전으로의 진행이 33 예 (21.7 %)였으며 10년 신 생존율은 85%였다. 신생검 당시 환자의 임상적 소견과 병리조직학적 소견을 토대로 예후에 영향을 미치는 위험인자들을 분석한 결과 남성, 고혈압, 단백뇨의 정도, 신기능부전, Haas 병리조직학적 분류상 subclass IV, V가 예후에 영향을 미치는 유의한 인자였다. 이들 인자를 다변량 분석한 결과 신생검 당시 높은 혈청 크레아티닌치, Haas subclass IV, V인 경우만이 예후를 나타내는 독립적인 위험인자로 나타났다.

결론 : 결론적으로 무증상적 혈뇨를 포함한 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 추적 관찰이 있어야 이들 환자의 예후에 미치는 위험 인자를 보다 정확히 규명할 수 있을 것으로 생각한다.

서 론

Immunoglobulin A (IgA) 신증은 1968년 Berger 와 Hinglais에 의해 처음 기술된 것으로 전신적 질환 없이 신사구체의 메산지움에 IgA가 현저하게 침착되는 질환이다. 반복적인 혈뇨와 단백뇨로 내원하는 환자에서 가장흔히 관찰되는 신질환으로 현재 단일 신 질환으로는 전세계적으로 가장 흔한 원발성 사구체 질환으로 알려져 있다. IgA 신증은 모든 연령층에서

발생할 수 있으나 주로 20대와 30대에서 많이 발생하며¹⁾ 특히 우리나라를 포함한 아시아, 태평양 지역에 많다. 임상 경과는 이 질환이 처음 보고될 당시 비교적 양호한 것으로 알려졌으나 최근의 여러 보고들에 의하면 느리게 진행하며 20~30%의 환자에서 말기신부전으로 진행됨이 알려져 있다^{2~6)}. 지난 20년 동안 IgA 신증의 신 생존율과 예후 인자에 대한 많은 연구가 이루어져 왔으며 현재 IgA 신증의 10년 및 20년 장기 신 생존율은 각각 80~85% 및 70%로 보고되어 있다^{3~8)}. IgA 신증이 말기신부전으로 진행하는지를 나타내는 예후 인자에 대해서는 여러 보고들이 있는데 고연령, 남자, 고혈압, 지속적인 단백뇨, 진단시 신기능부전 등과 같은 임상적인 인자와 사구체 경화, 신혈관 경화, 간질의 섬유화, 사구체내 반월체 형성 등과

접수: 2006년 2월 10일, 승인: 2006년 3월 10일

책임저자: 김현철 대구시 중구 동산동 194

계명의대 동산병원 신장내과

Tel : 053)250-7399, Fax : 053)254-8168

E-mail : K780121@dsmc.or.kr

같은 조직학적 인자들이 알려져 있다³⁻⁸⁾. 하지만 국내에서는 IgA 신증의 장기 예후와 말기신부전으로 진행을 예측할 수 있는 위험인자에 대한 임상 보고는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 평균 9.3년 (36~215개월) 추적 관찰한 IgA 신증의 장기 예후와 예후 인자에 대해 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 정의

1985년 4월부터 1996년 12월까지 만 12년간 계명 의대 동산병원 내과에 입원하여 경피적 신생검을 통해 IgA 신증으로 진단된 환자 중 최소 3년 이상 추적이 가능한 환자를 대상으로 하였다. 환자의 병력, 진찰 소견 및 검사 소견상 낭창성 신염, Henoch-Schönlein 자반증, 만성 간질환, 강직성 척추염 등에 의한 이차성인 경우를 제외한 일차성 IgA 신증으로 진단된 152예를 대상으로 하였다. 이들 환자의 진단 당시 나이, 성별, 고혈압의 유무, 육안적 혈뇨의 유무, 단백뇨량, 신기능, 병리조직학적 소견을 후향적으로 조사하고, 신 생존율과 신 생존율에 영향을 미치는 인자를 분석하였다.

진단시 24시간 요단백 배설량이 3.5 g 이상인 경우를 신증후군이라 하였으며, 신기능이 정상이고 고혈압이나 부종 등의 임상 소견이 없으면서 신증후군 범위 이하의 단백뇨 혹은 혈뇨가 있는 경우를 무증상적 요상이라 하였다. 임상 소견으로 진단시 혈청 크레아티닌치 1.5 mg/dL 이상을 신기능부전 (renal insufficiency)으로 정의하였고, 고혈압은 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 하였다. 신기능의 변화는 추적 기간 중 혈청 크레아티닌치가 기저치의 1.5배 이상 상승한 경우를 악화, 유지 투석치료가 요구되었던 경우를 말기신부전이라고 하였다. 추적관찰 기간은 신생검을 시행한 날로부터 마지막 추적관찰 일 또는 말기신부전으로 인하여 신대체 요법이나 신 이식을 시행한 시점으로 하였다.

2. 조직학적 검사

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

용액에 고정한 후에 파라핀 포매를 한 후 2-4 μm의 두께로 연속 박절하여 hematoxylin-eosin, PAS, periodic acid silver methenamine 및 Massons's trichrome으로 염색하였다. 면역형광현미경 검사를 위해 IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q 및 fibrin을 항면역 글로불린으로 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 하고 탈수 후 epoxy resin 혼합물을 포매하였다. 초박절후 uranyl acetate와 lead-citrate에 이중전자염색을 하였다.

연구 대상의 기준에 부합되는 IgA 신증을 가진 152예의 신생검 검체를 재검토하여 Table 1에 제시한 Haas의 조직학적 분류에 따라 subclass I에서 V까지로 나누었다. 메산지움의 증식 없이 미세 변화만을 보이는 경우를 subclass I로 정의하였고, 사구체내 세포의 증식이나 세뇨관의 섬유화 없이 국소성 분절성 사구체 경화증만 보이는 경우를 subclass II, crescent 가 보이고 국소성 사구체 증식을 보이는 경우를 subclass III, crescent가 보이고 미만성 사구체 증식을 보이면서 세포 증식이 가장 활발한 경우를 subclass IV, 사구체 병변의 정도와 관계없이 세뇨관의 위축과 소실 등의 신 세뇨관 및 간질의 섬유화가 진행된 경우를 subclass V로 정의하였다.

3. 통계적 처리

모든 결과치는 SPSS for windows release 12.0의 Chi-square test를 사용하였고 Cox 비례위험 회귀모형을 이용한 univariate regression과 multivariate regression법을 이용하였으며 신 생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하였다. 통계적 유의수준은 p<0.05로 하였다.

결 과

1. 임상 소견

IgA 신증으로 진단된 152예의 신생검 당시 임상 소견은 Table 2와 같다. 평균 연령은 34.2±12.3세 (10-65세)였으며, 남자 69예, 여자 83예로 남녀비는 1:1.2였다. 평균 추적 기간은 9.3년 (36~215개월)이었

Table 1. Haas' Histologic Subclassification of IgA Nephropathy³⁵⁾

Subclass I	Minimal histologic lesion The glomeruli show no more than a minimal increase in mesangial cellularity, without segmental sclerosis or crescents
Subclass II	Focal-segmental glomerulosclerosis-like The glomeruli show focal and segmental sclerosis in a pattern resembling primary focal-segmental glomerulo-sclerosis, with at most a minimal increase in mesangial cellularity and no crescents
Subclass III	Focal proliferative GN Fifty percent or fewer of the glomeruli are hypercellular. The increase in cellularity may be limited to mesangial areas, or there may be obstruction of glomerular capillaries by proliferated endocapillary cells. Crescents may be present. While the great majority of subclass III lesions show segmental glomerular hypercellularity, this is not a requisite for assigning a biopsy specimen to this subclass
Subclass IV	Diffuse proliferative GN More than 50% of the glomeruli are hypercellular. As with subclass III, the hypercellularity may be segmental or global, and crescents may be present
Subclass V	Advanced chronic GN Forty percent or more of the glomeruli are globally sclerotic, and/or there is ≥40% tubular atrophy or loss in the cortex as estimated from periodic acid-Schiff-stained sections. If these features are present, the biopsy specimen is assigned subclass V regardless of other histologic features

으며 신생검 당시 임상 소견은 고혈압 41예 (27%), 육안적 혈뇨 57예 (37.5%)이었으며 신기능부전 30예 (19.7%)였다. 24시간 요단백 배설량이 1.0 g 이상인 환자는 115예 (75.7%)였고, 3.5 g 이상의 신증후군 범위의 단백뇨를 보였던 환자는 38예 (25%)이었다.

2. 병리조직학적 소견

Haas' subclassification에 의한 병리조직학적 분류에 따른 환자의 분포는 Table 3과 같다. Subclass II에 해당하는 환자가 68예 (44.7%)로 가장 많았고, subclass III가 50예 (32.9%)로 다음으로 많았다. Subclass IV는 19예 (12.5%), V는 12예 (7.9%), I은 3예 (2%)였으며 각각의 조직학적 분류에 해당하는 환자들 사이에 연령 차이는 없었다.

신생검 당시 병리조직학적 분류에 따른 각종 임상은 Table 4와 같다. 병리조직학적 분류에 따른 환자의 연령, 성별에는 차이가 없었으나 고혈압은 전체 환자 중 27%에서 있었고, subclass II에서는 22.1%, subclass IV 47.4%였고 subclass V에서는 41.7%로 조직학적 병변이 심할수록 고혈압의 빈도도 증가하는 양상을 보였다. 육안적 혈뇨는 subclass I에서는 100%, II 39.7%, III 38%, IV 26.3%, V 25%로 조직학적 병변의 중증도와 유의한 상관이 없었다. 단백뇨는

Table 2. Clinical and Laboratory Findings of Patients with IgA Nephropathy at Initial Presentation

No. of patients (%)	152 (100.0)
Age (years)	34.2 ± 12.3
Sex ratio (M : F)	69 : 83
Hypertension (%)	41 (27.0)
Gross hematuria (%)	57 (37.5)
Proteinuria (>1.0 g/day) (%)	115 (75.7)
Proteinuria (>3.5 g/day) (%)	38 (25.0)
Renal insufficiency (%)	30 (19.7)
Mean followed-up duration (years)	9.3 (3-18)

Table 3. Histologic Findings of Patients with IgA Nephropathy according to Haas' Histologic Subclassification

	No. of patients (%)
Subclass I	3 (2.0)
II	68 (44.7)
III	50 (32.9)
IV	19 (12.5)
V	12 (7.9)
Total	152 (100.0)

Table 4. Clinical Manifestations of Patients with IgA Nephropathy according to Haas' Histologic Subclassification

	I	II	III	IV	V	Total
No. of patients (%)	3 (2.0)	68 (44.7)	50 (32.9)	19 (12.5)	12 (7.9)	152 (100.0)
Age (yr)	31.3±20.5	31.6±12.0	36.1±10.8	24.5±14.2	41.7±11.2	34.2±12.2
Sex (M/F)	0/3	25/43	27/23	10/9	7/5	69/83
Hypertension (%)	1 (33.3)	15 (22.1)	11 (22.0)	9 (47.4)	5 (41.7)	1.22±0.72
Gross hematuria (%)	3 (100.0)	27 (39.7)	19 (38.0)	5 (26.3)	3 (25.0)	30 (19.7)
Proteinuria (>1.0 g/day) (%)	0 (0.0)	48 (70.6)	38 (76.0)	17 (89.5)	12 (100.0)	115 (75.7)
Proteinuria (>3.5 g/day) (%)	0 (0.0)	12 (17.6)	11 (22.0)	9 (47.4)	6 (50.0)	38 (25.0)
Serum creatinine (mg/dL)	0.87±0.15	1.02±0.37	1.25±0.87	1.55±0.68	1.86±1.14	57 (37.5)
Initial renal insufficiency (%)	0 (0.0)	5 (7.4)	11 (22.0)	8 (42.1)	6 (50.0)	41 (27.0)
ESRD (%)	0 (0.0)	6 (8.8)	5 (15.6)	7 (50.0)	8 (88.9)	26 (20.3)

*ESRD : end-stage renal disease

조직학적 병변이 심할수록 요단백 배설량이 증가하는 경향을 보였으며 24시간 단백뇨가 1.0 g 이상인 경우가 subclass II에서는 71%, subclass IV 89.5%, subclass V에서는 100%였으나 통계학적 유의성은 없었다. 신생검 당시 혈청 크레아티닌치는 조직학적으로 subclass V에서 유의하게 높았으며 subclass IV에서도 높은 경향을 보였다. 말기신부전으로의 진행은 병리조직학적 병변이 심한 subclass IV, V에서 각각 50% 및 89%에서 관찰된 반면, subclass I, II, III에서는 각각 0%, 9%, 16%로 그 빈도가 유의하게 낮았다.

3. 추적 관찰 및 예후

IgA 신증의 장기 추적 결과는 Fig. 1과 같다. 진단 후 36개월 이상 추적이 가능하였던 152예의 평균 9.3년의 추적기간 동안 정상 신기능의 유지가 93예(61.2%)였고 신기능의 악화가 26예 (17.1%), 33명(21.7%)의 환자가 말기신부전으로 진행하였다. 말기신부전으로 진행하였던 군과 정상 신기능을 유지하였던 군 사이의 여러 임상적, 병리조직학적 인자들을 단일변량 분석한 결과는 Table 5와 같다. 남성, 고혈압, 단백뇨의 정도, 신기능부전, Haas 병리조직학적 분류상 subclass IV, V 등이 단변량 분석에서 신 생존율에 영향을 미치는 유의한 인자였으나 신생검 당시 환자의 나이와 육안적 혈뇨의 유무는 양군간에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

단변량 분석에서 유의한 인자로 나타난 남성, 고혈압, 단백뇨의 정도, 신기능부전, Haas 병리조직학적 분류상 subclass IV, V인 인자들을 다변량 분석한 결과는 Table 6과 같다. 신생검 당시 높은 혈청 크레아

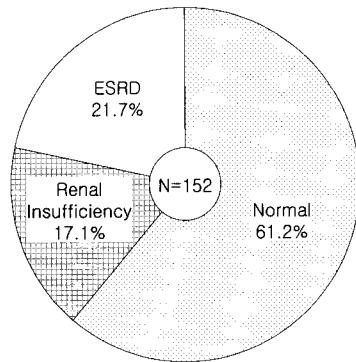


Fig. 1. Final outcomes of IgA nephropathy.

티닌치 ($p=0.021$), Haas' subclass IV, V ($p=0.000$) 만이 예후를 나타내는 독립적인 위험인자로 나타났다.

전체 IgA 신증 환자의 Kaplan-Meier 누적 한계 추정법을 이용한 5년 및 10년 신 생존율은 97% 및 85%였다 (Fig. 2). 신생검 당시 고혈압이 있었던 환자군과 정상 혈압을 보였던 군의 10년 신 생존율은 78% 및 92%로 고혈압이 있었던 환자에서 유의하게 신 생존율이 낮았다 ($p=0.0003$) (Fig. 3). 단백뇨가 1.0 g/day 이상인 군과 1.0 g/day 미만인 군의 10년 신 생존율은 83%, 92%로 단백뇨가 1.0 g/day 이상인 군에서 유의하게 신 생존율이 낮았다 ($p=0.0407$) (Fig. 4). 그러나 진단 당시 비신증후군 범위의 단백뇨 (<3.5 g/day)를 보인 군의 10년 신 생존율은 90%로 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 군의 75%보다 높았으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었다 ($p=0.579$). 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dL 이상인 군과 1.5

Table 5. Univariate Analysis of Clinical and Laboratory Finding of Patients with IgA Nephropathy

Clinical and laboratory findings	Normal (N=93)	ESRD (N=33)	p
Age (years)	32.9±12.3	37.6±11.3	NS
Male (%)	33 (35.7)	17 (51.5)	0.002
Hypertension (%)	16 (17.2)	17 (51.5)	0.001
Gross hematuria (%)	39 (41.9)	12 (36.4)	NS
Proteinuria (>1.0 g/day) (%)	64 (66.8)	31 (93.9)	0.015
Proteinuria (>3.5 g/day) (%)	17 (18.3)	15 (18.3)	0.008
Renal insufficiency (%)	6 (6.5)	17 (51.5)	0.000
Haas' subclassification IV/V (%)	7 (7.5)	20 (60.6)	0.000

Table 6. Multivariate Regression Analysis of Risk Factors of Patients with IgA Nephropathy with Stepwise Method

Risk factor	β	SE	p
1 Haas subclass IV/V	-2.498	0.678	0.000
2 Renal insufficiency	+1.534	0.664	0.021

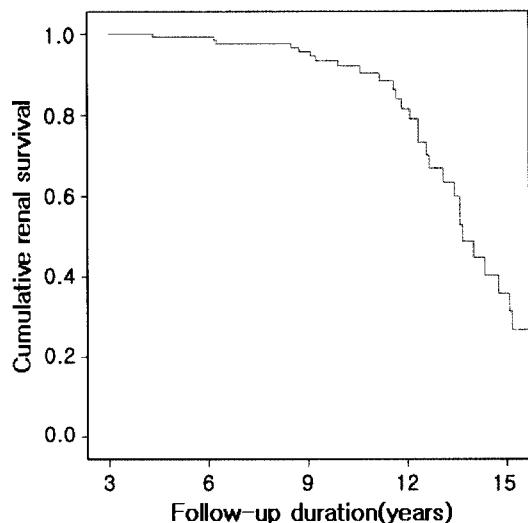


Fig. 2. Actuarial renal survival of all IgA nephropathy.

mg/dL 미만인 군의 10년 신 생존율은 64% 및 92%로 신생검 당시 신기능부전이 있었던 군에서 유의하게 신 생존율이 낮았다 ($p=0.0000$) (Fig. 5). 남녀의 10년 신 생존율은 양군 모두 84% ($p=0.7741$)를 보였으며, 육안적 혈뇨를 보인 군과 비혈뇨군의 10년 신 생존율은 각각 91%, 82% ($p=0.9007$)로 신 생존율에 유의한 영향을 미치지 않았다.

병리조직학적 분류에 따른 신 생존율 비교에서

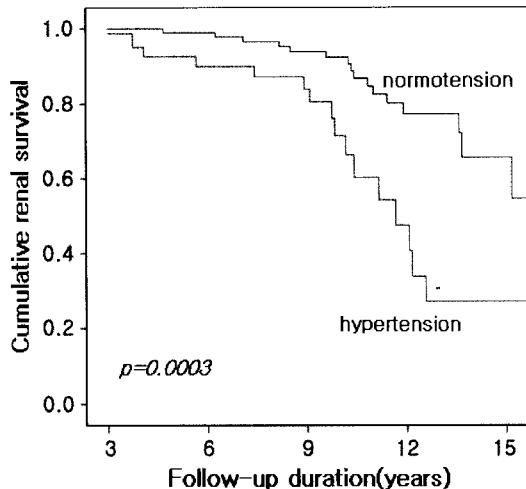


Fig. 3. Actuarial renal survival for normotensive and hypertensive patients in IgA nephropathy ($p=0.0003$).

subclass IV, V와 subclass I, II를 비교하였을 때 10년 신 생존율은 각각 62%, 92%로 subclass IV, V에서 유의하게 신 생존율이 낮았다 ($p=0.0000$) (Fig. 6).

고 칠

IgA 신증은 모든 연령층에서 발생할 수 있으나 주로 20대와 30대에서 호발하며¹⁾ 전 세계적으로 가장 흔한 사구체 질환으로 밝혀지고 있으며⁹⁻¹⁴⁾ 특히 우리나라를 포함한 아시아, 태평양 지역에 많다. IgA 신증의 발생 빈도는 1.5-56.2%로 다양하게 보고되어져 있고^{15, 16)} 국내에서는 최 등¹⁷⁾이 조직검사를 시행한 모든 사구체신염 중 IgA 신증이 17.8%를 차지한다고 보고하였다. 발생 빈도는 지역적 차이를 보이는데, 이는 실질적인 빈도의 차이보다는 IgA 신증의 발병이

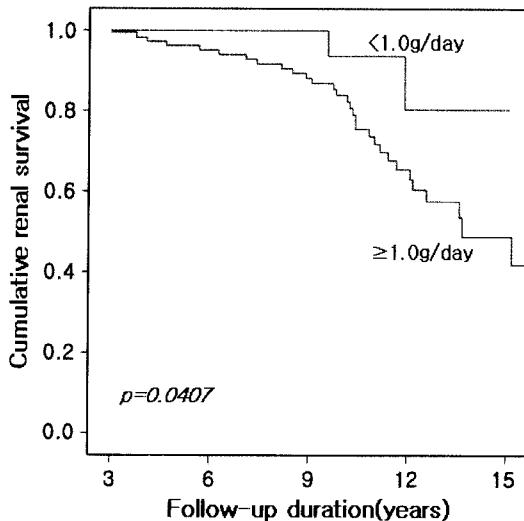


Fig. 4. Actuarial renal survival according to degree of proteinuria in IgA nephropathy ($p=0.0407$).

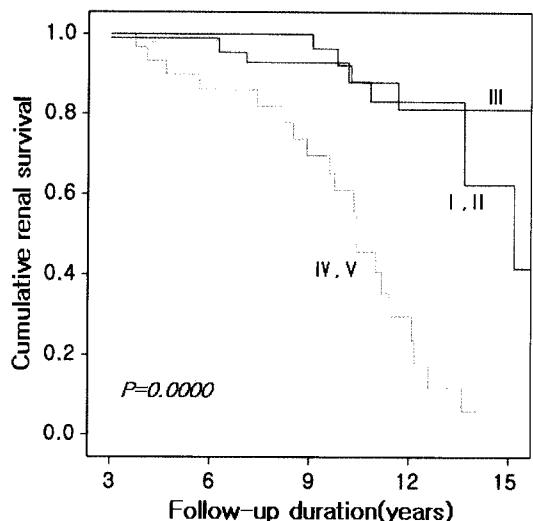


Fig. 6. Actuarial renal survival according to Haas' histologic subclassification in IgA nephropathy ($p=0.0000$).

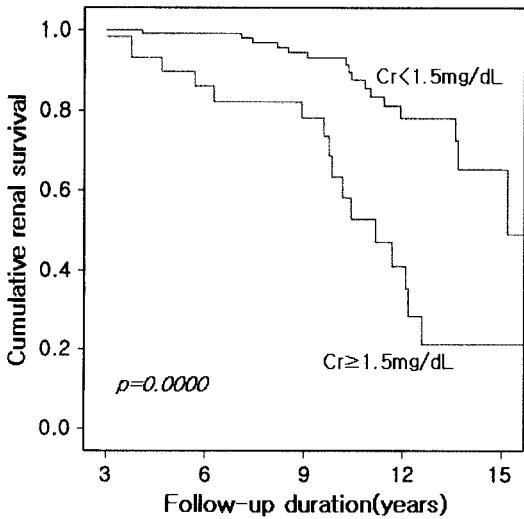


Fig. 5. Actuarial renal survival for a normal renal function and renal insufficiency in IgA nephropathy ($p=0.0000$).

많은 연령대에 요검사 등을 하는가에 대한 정책적 차이 때문으로 생각된다^{7, 18)}. 그러나 일부에서는 유전적인 소인이나 환경적 영향으로 이러한 지역적 발생 빈도의 차이가 있다는 보고도 있다¹⁹⁾.

남녀간의 발생 빈도에 있어서도 지역적인 차이가 있어 북미나 유럽 등지에서는 2:1-6:1까지 남자에서 발생 빈도가 높다고 하나¹⁾ 본 연구에서는 남녀비는 1:1.2로 남녀간의 차이는 없었으며 국내의 다른 보고

에서도 남녀간의 발생 빈도에서는 차이를 보이지 않았다²⁰⁾. IgA 신증은 모든 연령에서 발생할 수 있지만 80% 이상이 16세에서 35세 사이에 발생하며¹⁾ 본 연구에서도 평균 연령은 34.2세 (10-65세)였다.

IgA 신증의 임상 양상은 다양하며 가장 흔한 증상은 혈뇨이다. 반복적으로 지속되는 혈뇨나 건강 검진 등에서 우연히 발견되는 현미경적 혈뇨가 IgA 신증에서 주로 나타나는 초기 증상이다. 이러한 혈뇨의 발생은 90% 이상의 환자에서 발견되며 육안적 혈뇨는 20-78% 정도에서 나타난다^{3-7, 21)}. 저자들의 경우 현미경적 혈뇨는 거의 전 예에서 관찰되었고 육안적 혈뇨는 38%에서 있었으며 이는 과거 무증상적 현미경적 혈뇨의 조직검사가 적기 때문으로 생각된다. 따라서 이들 IgA 신증의 예후에 대한 추가 조사가 필요하리라 보인다.

IgA 신증 환자의 6-49%에서 신생검시에 고혈압이 관찰되며 이들 중 약 2/3에서 신기능 저하가 동반되어 있다³⁻⁷⁾. Rekola 등²²⁾의 보고에 의하면 IgA 신증 환자들을 10년간 추적관찰한 결과 진단시 혈압이 정상이던 환자의 약 50%가 그 후에 고혈압이 발생되었는데 이는 일반인에 비해 고혈압의 유병률이 높음을 시사한다. 이들 중 남자, 24시간 단백뇨량이 1 g 이상인 경우, 신생검상 병변이 심하거나 혈청 크레아티닌 치가 증가된 경우 그리고 사구체 여과율이 낮은 경우에서 고혈압 유병률이 높았다. 저자들의 경우 신생검

당시 27%에서 고혈압이 관찰되었으나 신생검상 조직학적 병변의 정도와는 유의한 차이를 보이지는 않았다.

IgA 신증에서 1-33%에서 신증후군 범위의 단백뇨를 보이는데³⁻⁷⁾ Masaaki 등²³⁾은 단백뇨의 정도와 기간이 점진적인 신기능의 악화를 예측할 수 있는 유일한 임상적 기준이라고 보고하였다. 본 연구에서는 25%에서 신증후군 범위의 단백뇨를 보였고 외국의 보고³⁻⁷⁾들과 비슷하였다.

IgA 신증에서 2-59%에서 진단 당시 신기능부전을 보이는데³⁻⁷⁾ 본 연구에서도 진단 당시 20%의 환자에서 이미 신기능부전이 있었다.

IgA 신증의 임상 경과는 보고자에 따라 다양하게 보고되어 있으나 대개 매년 1-2% 정도가 말기신부전으로 진행하는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 지난 20년간 IgA 신증의 신 생존율과 예후에 관한 많은 연구가 이루어져 왔으며 D'Amico⁸⁾는 유럽, 아시아, 호주에서 IgA 신증의 10년 신 생존율이 80-85%라고 보고하였다. 본 연구에서는 10년 신 생존율이 85%였는데 이는 영국의 MRC Glomerulonephritis Registry²⁵⁾의 10년 신 생존율 83.3%, Alamartine 등²⁶⁾의 84%와 거의 동일하였다. 말기신부전으로의 진행 여부나 진행 속도는 환자에 따라 매우 다양한 것으로 알려져 있으며 IgA 신증의 진행 여부 및 정도와 관련된 임상 및 조직학적 인자를 밝히는 것은 매우 중요하다고 하겠다.

IgA 신증의 예후에 영향을 미치는 인자에 대한 여러 연구들 가운데 John²⁹⁾은 단백뇨와 고혈압, Fofi 등²⁸⁾은 고혈압과 연령, 심한 세뇨관간질 질환이 있는 경우, Frimat 등²⁹⁾은 진단 당시 혈청 크레아티닌치, 단백뇨, 성별이 IgA 신증의 예후와 관련이 있다고 보고하였다. 국내에서는 김 등³⁰⁾이 신생검 당시의 높은 크레아티닌치, 병리조직학적 소견이 심한 경우, 면역형광 혈액검사상 IgA 침착이 말초 모세혈관벽을 따라 확장될 때 나쁜 예후를 보인다고 하였고 장 등³¹⁾은 연령, 평균혈압, 24시간 요단백양, 조직소견상 세뇨관 위축 및 사구체경화 등이 신기능의 저하와 관련이 있다고 보고하였다. 또 다른 국내 보고로 빈 등³²⁾은 단백뇨량, 혈액뇨질소와 혈청 크레아티닌치, 메산지움의 증식과 경화, 간질섬유화, 세뇨관위축이 예후와 관련이 있으며, 김 등³³⁾은 Haas의 조직학적 분류, crescent의 유무, 메산지움과 사구체 모세혈관내 면역 복합체의 침착 유무 등을 예후 인자로 보고하였다. 최근 D'Amico⁸⁾의 보고에 의하면 임상적으로 남성, 고령인

경우, 진단 당시 고혈압이 있는 경우, 반복적인 육안적 혈뇨가 없는 경우, 혈미경적 혈뇨가 있는 경우, 심한 단백뇨가 있는 경우, 혈청 크레아티닌치가 높은 경우와 병리조직학적으로 미만성 또는 분절성 사구체 경화가 있는 경우, 심한 세뇨관간질 질환이 있는 경우, 모세혈관의 증식이 심한 경우, 동맥 유리질증이 심한 경우, 모세혈관에 IgA의 침착이 심한 경우에 만성 신부전으로의 진행 가능성이 높다고 하였다.

그동안 IgA 신증에서 신생검 당시의 조직학적 병변의 중증도와 말기신부전으로의 진행 여부를 예측하기 위한 연구가 있어 왔는데 1982년 Lee 등¹⁵⁾은 Henoch-Schönlein 자반증과 IgA 신증의 조직학적 유사성에 근거하여 Henoch-Schönlein 자반증에서 널리 이용되고 있는 Meadow 등³⁴⁾의 조직학적 분류를 토대로 조직학적 병변의 심한 정도에 따라 IgA 신증을 I에서 V까지 분류하고 이것이 임상적 예후와 밀접한 상관 관계가 있음을 보고하였다. 1997년에 Haas³⁵⁾는 낭창성 신염에 대한 WHO 분류에 근거하여 새로운 조직학적 분류를 제안하였다. Haas는 244명의 IgA 신증 환자를 대상으로 그가 새로이 제안한 조직학적 분류와 신 생존율을 조사한 결과, subclass I과 II는 양호한 예후를 보인 반면 subclass IV, V는 불량한 예후를 보임을 관찰하고 Haas의 새로운 조직학적 분류가 말기신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 중요한 인자임을 증명하였다.

저자들의 경우 평균 9.3년의 추적 관찰 기간 중 22%의 환자가 말기신부전으로 진행하였고 10년 신 생존율은 85%로 나타났다. 추적 기간 중 신기능이 유지된 군과 말기신부전으로 진행된 군 사이에 나이, 육안적 혈뇨의 유무의 차이는 없었으며, 성별, 고혈압, 신기능, 단백뇨의 정도, 병리조직학적 소견 등이 유의한 차이를 보였다. 이들 인자들을 다변량 분석한 결과 진단 당시 높은 혈청 크레아티닌치, Haas의 병리조직학적 소견상 subclass IV, V만이 예후와 연관된 독립적인 위험 인자로 나타났다. 그러나 단백뇨의 정도가 나쁜 예후 인자라는 다른 보고자들의 성적과는 달리 저자들의 경우 단백뇨 양과 예후와의 유의한 상관 관계는 없었는데, 이는 단백뇨 배설량이 적은 무증상적 혈뇨를 보인 환자에서는 신생검을 받은 경우가 상대적으로 적은데다 임상적으로 증상이 없어 장기 추적 검사를 잘 받지 않아 관찰 대상에서 제외되었기 때문으로 생각된다. 또한 Haas의 병리조직학적 분류상 중증

의 소견을 보일수록 단백뇨의 양도 증가하여 다변량 분석의 첫 단계에서 단백뇨의 영향이 감소되었을 가능성이 높다고 하겠다.

현재까지는 IgA 신증에 대한 확립된 치료법이 없는 상태이므로 예후와 관련된 가역적인 위험 인자들을 조절함으로써 말기신부전으로의 진행을 완화 내지 지연시킬 수 있을 것으로 기대된다. IgA 신증의 진단 당시 신기능의 감소와 심한 신장 병리 소견을 보이는 환자에 대한 적극적인 치료와 관리가 필요하리라 보이며 향후 무증상적 요이상을 가진 환자를 포함한 보다 많은 환자들을 대상으로 한 장기간의 잘 대조된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

= **Abstract** =

Long-term Prognosis of IgA Nephroapthy

Gyu Bok Jin, M.D., Jung Eun Kim, M.D.
Jeong Soo Yoon, M.D., Jung Hoon Sung, M.D.
Jin Ho Kwak, M.D., Eun Ah Whang, 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, Daegu, Korea

Background : IgA nephropathy (IgAN) is the most frequent primary glomerulonephritis in the world. Despite 20 years of research into this condition, much remains unknown about its pathogenesis and therapy. One major problem is that the prognostic evaluation and renal survival of IgAN is unreliable.

Methods : A retrospective study was performed to clarify the prognostic factors and the long-term renal survival rates of this disease.

Results : One hundred fifty-two patients with IgAN who followed-up at least 3 years after renal biopsy were included in this study. During a mean followed-up of 9.3 years after their renal biopsy (range: 36–215 months), 33 of them (21.7%) had progressed to end-stage renal disease (ESRD). The actuarial renal survival rate was 97% at 5 years, and 85% at 10 years. Using univariate analysis, 5 risk factors for developing ESRD were identified: male sex, hypertension, heavy proteinuria, renal insufficiency at the time of biopsy, severe histopathologic findings such as subclass IV/V lesions by Haas' subclassification were associated with significant risk factors for developing ESRD. In multivar-

iate regression analysis, only Haas' subclass IV/V lesions and renal insufficiency at the time of biopsy were the independent prognostic factors of IgAN.

Conclusion : In conclusion, further long-term prospective study with larger number of patients would be necessary to assess the prognostic factors in IgAN. (*Korean J Nephrol* 2006;25(3):365–373)

Key Words : IgA nephropathy, Long-term prognosis

참 고 문 헌

- 1) Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG: Primary glomerular disease. In: Brenner BM, Rector FC Jr. eds. *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders pp1392–1497, 1996
- 2) Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister KA, Lomax-Smith JD, Aarons I: The syndrome of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 21:7–14, 1984
- 3) Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W, Poortema K, Donkern AJ, Hoedemaeker PJ, van der Hem GK: Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 29:549–556, 1986
- 4) Bogenschutz O, Bohle A, Batz C, Wehrmann M, Pressler H, Kendziorra H, Gartner HV: IgA nephritis: On the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients. *Am J Nephrol* 10:137–147, 1990
- 5) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M: Natural history and risk factors of immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 29:526–532, 1997
- 6) Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstrahl EJ, Grande JP: Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8:199–207, 1997
- 7) D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 36:227–237, 2000
- 8) D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 24:179–196, 2004
- 9) Levy M, Beaufils H, Gubler MC, Habib R: Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease). *Clin Nephrol* 1:63–69, 1972
- 10) Navas-Palacios JJ, Gutierrez-Millet LV, Usera-Sarraga G, Garzon-Martin A: IgA nephropathy. An ultrastructural study. *Ultrastruct Path* 2:151–161, 1981
- 11) Nakamoto Y, Asano Y, Dohi K, Fujioka M, Iida

- H, Kida H, Kibe Y, Hattori N, Takeuchi J : Primary IgA glomerulonephritis and Schonlein-Henoch purpura nephritis : Clinicopathological and immunohistological characteristics. *Q J Med* **188**:495-516, 1978
- 12) Sinniah R, Javier AR, Ku G : The pathology of mesangial IgA nephritis with clinical correlation. *Histopathology* **5**:469-490, 1981
- 13) 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* **8**:459-471, 1977
- 14) 이종원, 우정택, 배종갑, 권오선, 임천규, 김명재 : IgA 신증의 임상양상 및 추적조사. *대한내과학회지* **30**:242-247, 1986
- 15) Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, Katz AI : IgA nephropathy : Morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* **13**:314-322, 1982
- 16) Sinniah R, Pwee HS, Lim CH : Glomerular lesions in asymptomatic microscopic hematuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol* **5**:216-228, 1976
- 17) Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Lee JS, Lee Y, Kim PK : An analysis of 2361 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* **32**:9-15, 1991
- 18) Sinniah R : IgA mesangial nephropathy : Berger's disease. *Am J Nephrol* **5**:73-83, 1985
- 19) Hoy WE, Hughson MO, Smith SM, Megill DM : Mesangial proliferative glomerulonephritis in southwestern American Indians. *Am J Kidney Dis* **21**:486-496, 1993
- 20) 대한신장학회 : IgA 신병증 치료를 위한 다기관 공동연구보고서 : protocol I : IgA 신병증의 예후요인 규명을 위한 후향적 다기관 공동 임상 연구. 1998
- 21) Schena FP : A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med* **89**:209-215, 1990
- 22) Rekola S, Bergstrand A, Bucht H : Development of hypertension in IgA nephropathy as a marker of a poor prognosis. *Am J Nephrol* **10**:290-295, 1990
- 23) Eiro M, Katoh T, Kuriki M, Asano K, Watanabe K, Watanabe T : The product of duration and amount of proteinuria (proteinuria index) is a possible marker for glomerular and tubulointerstitial damage in IgA nephropathy. *Nephron* **90**:432-441, 2002
- 24) Brenner BM (ed) : Brenner and Rector's the kidney. 7th ed. Philadelphia, Saunders, pp1332-1341, 2003
- 25) Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM : Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC glomerulonephritis registry. *Q J Med* **304**:619-627, 1992
- 26) Almartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F : Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis : an extensive study with univariate and multivariate analysis. *Am J Kidney Dis* **18**:12-19, 1991
- 27) Feehally J : Predicting prognosis in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* **38**:881-883, 2001
- 28) Fofi C, Pecci G, Galliani M, Comunian MC, Munda AO, Pierucci A : IgA nephropathy : multivariate statistical analysis aimed at predicting outcome. *J Nephrol* **14**:280-285, 2001
- 29) Frimat L, Briancon S, Hestin D, Aymard B, Renoult E, Huu TC, Kessler M : IgA nephropathy : prognostic classification of end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* **12**:2569-2575, 1997
- 30) 김현철, 이수형, 주일, 이운우, 박성배 : IgA 신증의 예후인자. *대한내과학회지* **48**:152-159, 1995
- 31) 장미경, 이영호, 김난희, 차대룡, 구자룡, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규, 원남희 : IgA 신증의 임상상 및 예후인자에 대한 고찰. *대한내과학회지* **49**:66-72, 1995
- 32) 빈기태, 나기량, 오선미, 김종섭, 김성숙, 이강욱, 신영태, 서광선 : IgA 신병증의 예후인자에 대한 연구. *대한내과학회지* **51**:796-804, 1996
- 33) 김상욱, 한상엽, 최창원, 조상경, 신진호, 차대룡, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규, 원남희 : IgA 신병증에서 Haas의 조직학적 분류에 따른 임상적 예후. *대한신장학회지* **18**:63-72, 1999
- 34) Meadow SR, Glasgow EF, White RHR, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS : Henoch-Schönlein nephritis. *Q J Med* **41**:241-258, 1972
- 35) Haas M : Histologic subclassification of IgA nephropathy : A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* **29**:829-842, 1997