

## 스테로이드에 반응하는 IgA 신증에 동반된 신증후군

계명대학교 의과대학 내과학교실

김현철 · 조성수 · 이수형 · 박성배

병리학교실

박 관 규 · 장 은 숙

서 론

IgA 신증에서 첫 임상증상으로 신증후군 또는 신증후군 범위의 단백뇨를 나타내는 경우는 드물며<sup>1)</sup> 이 경우 예후는 불량한 것으로 알려져 있다<sup>2,3)</sup>. 그러나 최근 신증후군을 동반한 IgA 신증 환자의 일부에서 스테로이드 치료에 반응하는 임상적으로 미소변화형 신증후군과 흡사한 경우가 있음이 보고되고 있으며<sup>4~11)</sup> 국내에서는 유동<sup>12)</sup>에 의해 소아에서 보고된 바 있다. 현재 IgA 신증과 스테로이드 치료에 반응하는 신증후군이 공존하는 것이 하나의 독특한 별개의 임상 증후군인지 아니면 2가지 독립된 질환이 우연히 동시에 발생하는지는 아직 확실치 않다.

저자들은 최근 처음 발병시 IgA 신증의 특징적 증상의 하나인 혈뇨없이 신증후군의 양상을 나타내고 스테로이드 치료에 잘 반응하여 임상적으로 전형적인 미소변화형 신증후군으로 생각하였으나 면역형광현미경 검사상 IgA 신증으로 진단받았던 4예에 대한 임상경과, 검사실 소견, 신생검소견 등을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 대상 및 방법

1985년 4월부터 1992년 3월까지 계명의대 동산병원 내과에 입원하여 신생검상 특발성 IgA 신증으로 진단받은 105명 가운데 1일 뇨단백 배설량이 3.5 g이상이면서 임상적으로 신증후군을 나타낸 환자 21명 가운데 스테로

이드 치료에 완전관해를 보였던 4예의 임상결과, 검사실 소견, 병리조직학적 소견을 기술하였다.

### 증례

#### 증례 1

여자 : 61세.

주소 : 전신부종, 복수.

현병력 : 입원 2주전부터 안면 및 하지에 부종이 생겨 약국에서 이뇨제를 복용했으나 부종은 더욱 심해져 전신부종으로 진행되어 본원에 입원하게 되었다.

이학적 검사 : 혈압은 120/70 mmHg였다. 안면은 부어있었고 결막, 심, 폐부위에는 이상이 없었다. 복부는 복수로 인해 팽창되어 있었고 하지에 중등도의 부종이 관찰되었다.

검사실소견 및 신생검 소견 : Table 1, 2, 3 참고

임상경과 : 전신부종으로 인해 이뇨제, 알부민주입 등으로 치료하였으며 입원 9일째 경파신침생검을 실시하였다. 신생검 후 미소변화형 신증후군의 임상진단하에 prednisolone 1.5 mg/kg로 치료를 시작하였다. 치료 2주만에 뇨당이 나타나 prednisolone 용량을 1 mg/kg로 감량하였고 치료 3주만에 단백뇨가 소실되었다. 그후 3개월간이 지난 경과관찰 기간중 재발없이 관해가 유지되었다.

#### 증례 2

남자 : 23세.

주소 : 전신부종, 오심.

현병력 : 입원 8년전 전신부종이 발생하여 모 시내 종합병원에서 신생검상 미소변화형 신증후군으로 진단 받

\*이 논문은 1993년도 계명대학교 을종연구비 보조로 이루어 졌음.

Table 1. Clinical Findings in Patients with Steroid Responsive Nephrotic Syndrome in IgA Nephropathy

Patient	Age/Sex	Proteinuria (g/24hr)	S. albumin (g/dl)	S. cholesterol (mg/dl)	S. creat* (mg/dl)	Hematuria	Hypertension
1. SYS	61/F	8.1	2.6	340	0.8	—	—
2. YHK	23/M	6.8	2.2	295	1.0	—	+
3. SGJ	18/M	7.8	1.2	371	0.9	—	—
4. JHK	36/M	9.8	2.4	463	1.8	—	—

\* Serum creatinine.

Table 2. Light Microscopic, Immunohistochemical and Electron Microscopic Findings

Patient	Light microscopy	Immunofluorescence	Electron microscopy
1. SYS	Mild mesangial proliferation	IgA (+), IgG (±), IgM (±) Lambda (±) in mesangium	Foot process fusion EDD in mesangium
2. YHK	Mild mesangial proliferation, global sclerosis (3/12), interstitial infiltration	IgA (+), IgM (+), C3 (+) IgG (±) in mesangium	Foot process fusion EDD in mesangium
3. SGJ	Mild mesangial proliferation	IgA (+), IgG (±), IgM (±) in mesangium	Foot process fusion EDD in mesangium
4. HHK	Mesangial widening	IgA (+), IgG (+), C3 (±) Clq (±)	EDD in mesangium

EDD : Electron dense deposit.

Table 3. Response to Corticosteroid Therapy and the Clinical Course

Patient	Follow-up (mos)	Response to therapy	Clinical course
1. SYS	5	Response within 3 weeks	No relapse
2. YHK	15	" within 2 weeks	Relapsed 1 time
3. SGJ	43	" within 2 weeks	No relapse
4. JHK	11	" within 8 weeks	No relapse

은후 스테로이드 치료로 임상적 관해가 있었음. 7개월 전 다시 신증후군이 재발되어 스테로이드 치료를 다시 하였으며 1개월 전 전신부종이 재발되어 본원에 입원하였다.

**이학적 검사 :** 입원 당시 혈압이 170/110 mmHg로 높았다. 안면은 부어 있었고 심·폐 부위에는 이상이 없었다. 복수는 없었으나 하지에 경한 부종이 있었다.

**검사실소견 및 신생검 소견 :** Table 1, 2, 3 참고

**임상경과 :** 입원 7일 후 경피신침생검을 실시하였으며 그후 prednisolone 60 mg을 투여 하였다. 스테로이드 치료 2주만에 뇨단백이 소실되었으나 고혈압이 지속되어 이때부터 항고혈압제를 투여하기 시작하였다. 그후 5

개월 동안 관해가 유지되었으나 6개월 만에 재발하여 다시 스테로이드 치료를 시작 4주 후 단백뇨가 소실되었다. 그후 8개월 이상 관찰하였으나 임상적 관해가 그대로 유지되고 있으며 항고혈압제는 지금도 복용 중에 있다.

### 증례 3

**남자 : 18세.**

**주소 :** 안면 및 하지 부종.

**현병력 :** 내원 2주 전 뚜렷한 선행감기증상 없이 안면부종이 나타났으며 1주 전부터 부종은 더욱 심해져 전신부종으로 진행되었다.

**이학적 검사** : 입원 당시 혈압은 130/85 mmHg였다. 안면은 부어 있었고 복부는 복수로 인해 약간 팽창되어 있었으며 하지에 부종이 심하였다. 그외 기관에는 특기할 이상 소견은 없었다.

**검사실소견 및 신생검 소견** : Table 1, 2, 3 참고

**임상경과** : 전신부종이 심하여 이뇨제, 알부민을 주입하였으며 입원 1주일에 경피신침생검을 실시하였다. 신생검후 prednisolone 1.5 mg/kg로 투여하기 시작한 2주만에 뇨단백은 소실되었다. 그후 43개월의 추적기간

중 한번의 재발도 없이 완전관해가 그대로 유지되고 있다.

#### 증례 4

**남자** : 36세.

**주소** : 전신부종.

**현병력** : 입원 2주전 선행 상기도 감염없이 갑자기 안면부종이 생겼으며 며칠후 전신부종으로 진행되었다.

**과거력** : 7세때 급성신염을 앓은적이 있으나 그 이후

**Fig. 1.** Light microscopy shows no abnormality of glomerulus in case 4 (PAS  $\times 100$ ).

**Fig. 2.** Immunofluorescence microscopy in case 4 reveals IgA deposits in the mesangium.

혈압 합병되거나 결국 신부전증으로 진행하는 것으로 알려지고 있다<sup>12~16)</sup>. 그러나 Mustonen 등<sup>5)</sup>은 IgA 신증에서 신증후군이 동반된 8명 가운데 3명에서 스테로이드 치료에 관해가 일어났으며 이들 3명 모두 임상적으로 고혈압이 없었고 신기능이 모두 정상이었으며 병리조직학적으로 모두 경한 사구체 병변이 있었음에 비해 스테로이드 치료에 반응이 없었던 5예에서는 병리조직학적으로 분절성경화증이나 심한 중식성병변이 있었다고 하였다. IgA 신증후군을 동반한 IgA 신증의 치료로써 스테로이드 치료를 전향적으로 조사한 Lai 등<sup>8)</sup>의 성적에 의하여 신증후군을 동반한 IgA 신증의 치료로써 스테로이드는 대부분 효과가 없었으나 병리조직학적 병변이 경한 환자의 80%의 스테로이드 치료에 관해가 있음을 보고하고 스테로이드 장기사용에 의한 심각한 부작용이 발생되므로 이들 환자에서 스테로이드를 선택적으로 사용할 것을 권장하였다. IgA 신증 환자에서 스테로이드 치료에 반응하는 신증후군은 소아 및 성인에서 보고되어 있으며 성인에서는 특히 동양인에서 많이 보고되는 점이 흥미로우며<sup>8,9)</sup> 이러한 현상이 인종에 따른 차이인지는 앞으로 관심을 갖고 지켜 보아야 할 것 같다.

저자들의 경우 IgA 신증환자에서 입원시 임상적으로 신증후군을 나타낸 경우는 21예(20%)로 비교적 높았다. 이들 가운데 스테로이드 치료에 반응이 있었던 4예 중 3예에서는 고혈압이 없었으나 1예에서는 고혈압이 있었고 임상적으로 IgA 신증의 전형적인 임상증상으로 알려진 혈뇨는 전예에서 없었으며 광학현미경상 병변이 경미하여 미소변화형 신증후군과 흡사하여 면역형광 현미경 검사결과를 보기전까지는 미소변화형 신증후군으로 생각하였던 예들이었다.

IgA 신증환자에서 스테로이드 치료에 반응하는 예들의 임상경과는 스테로이드 치료에 조기반응을 하며 상당 예에서 스테로이드 의존형 또는 반복재발하는 미소변화형 신증후군과 흡사한 양상을 띠는 것으로 알려지고 있다<sup>9)</sup>. 저자들의 경우 4예중 1예에서는 신생검시 혈청 creatinine치가 1.8 mg/dl로 증가되어 있었으나 스테로이드 치료후 임상적 관해와 함께 혈청 creatinine치가 정상으로 회복되었다. 이와 같은 현상은 미소변화형 신증후군 환자의 일부예에서 가역학적 급성신부전이 합병될 수 있으므로 주의를 요한다<sup>17)</sup>. 저자들의 경우 스테로이드 치료후 2-8주 사이에 모두 단백뇨가 소실되었고 그 중 1예에서는 소위 스테로이드 의존성 관해를 보였으며

**Fig. 3.** Electron microscopy shows mild electron dense deposits (arrows), and mesangial cells (Mc).

는 별다른 증세없이 잘 지내왔음.

**이학적 검사 :** 입원당시 혈압은 140/90 mmHg였으며 안면 부종이 있었다. 심·폐 부위에는 이상이 없었으며 복부에는 경한 복수가 있었고 하지에는 부종이 관찰되었다.

**검사실 소견 :** Table 1, 2, 3 참고.

**신생검 소견 :** Fig. 1, 2, 3 참고.

**입상경과 :** 입원 9일째 경피침신생검을 실시후 prednisolone 1.5 mg/kg을 투여하였다. 스테로이드 투여 당시 혈청 creatinine이 1.9 mg/dl로 높았으며 스테로이드 투여후 혈청 creatinine이 4.7 mg/dl를 증가한후 이뇨가 되면서 서서히 감소하기 시작하였다. 스테로이드 치료 8주만에 단백뇨를 완전히 소실되었으며 신기능도 정상으로 회복되었다. 치료 시작후 11개월이 지난 현재 완전 관해된 상태에 있다.

## 고 찰

IgA 신증에서 첫발병시 신증후군이 동반되는 경우는 매우 드물며<sup>11)</sup> 질병의 경과중에 나타나는 경우가 10-30% 정도로 보고되고 있다<sup>13)</sup>. IgA 신증에 병발하는 신증후군은 스테로이드 치료에 반응하지 않을 뿐만 아니라 병리조직학적으로는 중식성 병변이 심하여 대부분 고

평균 18.5개월(5-43개월)의 경과관찰기간중 임상적 관해가 그대로 유지되었다.

IgA 신증에서 스테로이드 치료에 반응하는 신증후군이 동반될 때 문제는 두 가지 다른 신질환이 한 환자에서 두 질환이 우연히 공존하는 것인지 아니면 동일한 기전에 의한 면역조절기능 장애로 인해 IgA 신증과 미소변화형 신증후군이 발생되는지는 아직 확실치 않다. 즉 미소변화형 신증후군에 IgA가 메산지움에 우연히 침착될 가능성을 배제할 수 없는 Sinniah<sup>18)</sup>는 Singapore의 신질환이 없었던 환자의 200예 부검 중 4%에서 신사구체 메산지움에 IgA의 침착이 있음을 보고한 바 있고, 신장 이식 공여자에서 완전 무증상적 IgA 신증이 보고되고 있는점<sup>19)</sup>은 두 질환이 우연히 공존할 가능성을 시사하는 소견으로 여겨진다. 그러나 Rambausek 등<sup>10)</sup>은 성인에서 미소변화형 신증후군의 발생 빈도는  $6.4 \times 10^{-6}/\text{년}$  정도이고 IgA 신증의 발생빈도는  $2.7 \times 10^{-5}/\text{년}$ 으로 두 질환이 우연히 공존할 확률은 무시할 정도로 미미하며, 이 두 질환의 병인으로 T세포의 면역조절기능의 장애가 관여하고 있는 사실은 공통의 면역학적 병인에 의해 두 가지 신질환이 한 환자에 발생한 것으로 주장하였다<sup>20,21)</sup>. 이미 한 환자에서 두 가지 다른 신질환이 IgA 신증과 막성 사구체신염이 충복 발생됨이 보고되어 있다<sup>22)</sup>. Nicholls<sup>23)</sup> 및 D'Amico 등<sup>24)</sup>은 전형적인 IgA 신증에서는 뇌이상소견이 없어지더라도 메산지움내 IgA 침착은 그대로 지속된다고 보고하였으나 Cheng 등<sup>25)</sup> 및 Fukushi 등<sup>26)</sup>은 신증후군이 동반된 IgA 신증 환자에서 스테로이드 치료로 관해가 일어난 후 반복시행한 신생검에서 메산지움의 IgA 침착이 사라지는 사실은 한 환자에서 2 질환이 발생됐다가 보다는 미소변화형 신증후군의 한 변형으로 주장하였다.

또 다른 가설로는 신증후군이 있는 동안에는 사구체 투과성증가로 인해 메산지움내에 격렬되었던 IgA 함유 순환면역복합체가 스테로이드 치료에 의한 관해와 함께 IgA 함유 면역복합체가 사라진다는 것이다<sup>27)</sup>. 즉 이들 두 질환은 점막 면역(mucosal immunity)의 공통적인 장애로 인해 음식물 또는 환경적인 항원에의 노출이 스테로이드 반응성 신증후군과 IgA 함유 순환 면역복합체의 과부하를 동시에 초래할 것으로 설명하였다. 실제 신증후군의 재발시 순환면역복합체가 증가되며<sup>28)</sup>, 음식물이나 환경적인 항원에의 노출로 인해 스테로이드 반응성 신증후군이 재발되거나 순환 면역복합체가 증가됨이 보

고되어 있다<sup>29,30)</sup>. 앞으로 이 문제에 대해서는 점막 장벽의 기능과 T세포와의 관계를 포함한 면역병인에 관한 더 많은 연구가 있어야 될 것 같다.

## 요 약

IgA 신증에서 신증후군의 동반은 예후가 좋지못한 것으로 알려져 있으나 임상적으로 반복되는 혈뇨가 없고 신생검상 병변이 경미하면 스테로이드를 사용하여 이에 대한 반응을 보는 것이 중요하다. 미소변화형 신증후군과 IgA 신증이 우연히 공존하는지 아니면 공통된 병인에 의해 한 환자에서 두 질환이 발생하는지는 앞으로 보다 많은 연구가 있어야 될 것 같다.

### = Abstract =

#### Steroid Responsive Nephrotic Syndrome in Mesangial IgA Nephropathy

Hyun Chul Kim, M.D., Seoung Soo Cho, M.D.  
Soo Hyeong 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. and Eun Sook Chang, M.D.

Department of Pathology

We are reporting four cases of steroid responsive nephrotic syndrome which showed mesangial IgA deposition at immunofluorescence. In IgA nephropathy severe proteinuria is rare and more often associated with hypertension, steroid resistance, and a tendency to renal insufficiency with severe renal histopathologic changes such as advanced glomerular sclerosis and crescent formation. But these cases exhibited minor glomerular alterations at light microscopy despite of massive proteinuria. Furthermore, these cases took a clinical course mimicking that of minimal change nephrotic syndrome, characterized by steroid responsive proteinuria, infrequent relapses (in case 2), absence of hematuria, and absence of renal insufficiency during the follow-up period.

However, we could diagnose these cases by presence of mesangial IgA deposits at immunofluorescence. In conclusion, we could recommend the use of corticosteroid particularly in case of the nephrotic syndrome

associated with IgA nephropathy with minor histopathologic change.

**Key Words:** IgA nephropathy, nephrotic syndrome, corticosteroid

## REFERENCES

- 1) D'Amico G: *Idiopathic IgA nephropathy*. *Nephron* **41**:1-13, 1985
- 2) Katz A, Walker JF, Landy PJ: *IgA nephritis with nephrotic range proteinuria*. *Clin Nephrol* **20**:67-71, 1983
- 3) Neelakantappa K, Gallo RG, Baldwin DS: *Proteinuria in IgA nephropathy*. *Kidney Int* **33**:716-721, 1988
- 4) Abreo K, Wen S-F: *A case of IgA nephropathy with unusual response to corticosteroid and immunosuppressive therapy*. *Am J Kidney Dis* **3**:54-57, 1983
- 5) Mustonen J, Pasternack A, Rantala I: *The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: Response to corticosteroid therapy*. *Clin Nephrol* **20**:172-176, 1983
- 6) Sinnassamy P, O'Regan S: *Mesangial IgA deposits with steroid responsive nephrotic syndrome: Probable minimal lesion nephrosis*. *Am J Kidney Dis* **5**:267-269, 1985
- 7) Southwest Pediatric Nephrology Study Group: *Association of IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome*. *Am J Kidney Dis* **5**:157-164, 1985
- 8) Lai KN, Lai FM, Chan KW, et al: *An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis*. *Am J Clin Pathol* **86**:716-723, 1986
- 9) Belgiojoso GB, Mazzucco G, Radaelli L, et al: *Steroid-sensitive nephrotic syndrome with mesangial IgA deposits: a separate entity?* *Am J Nephrol* **6**:141-145, 1986
- 10) Rambausek M, Waldherr R, Rauterberg W, et al: *Mesangial IgA nephropathy and idiopathic nephrotic syndrome*. *Nephron* **47**:190-193, 1987
- 11) Gonzalo A, Mampaso F, Teruel JL, et al: *Steroid-responsive nephrotic syndrome with IgA deposits*. *Nephron* **48**:84-85, 1988
- 12) 유한옥, 정해일, 이환종, 최용, 고광욱: 스테로이드에 반응하는 IgA 신병증에 동반된 신증후군. 대한신장학회 잡지 **6**:89-94, 1987
- 13) Rodriko IL: *The syndrome of IgA nephropathy*. *Nephrology Forum, Kidney Int* **25**:717-729, 1984
- 14) Lai KN, Lai FM, Ho CP, et al: *Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long term controlled trial*. *Clin Nephrol* **26**:174-180, 1986
- 15) Hood SA, Velosa JA, Holley KE, Donadio JV, Jr: *IgA-IgG nephropathy: predictive indices of progressive disease*. *Clin Nephrol* **16**:55-62, 1981
- 16) Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y: *IgA nephropathy: prognostic significance of proteinuria and histological alterations*. *Nephron* **34**:146-153, 1983
- 17) Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, et al: *Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *N Engl J Med* **30**:1272-1273, 1979
- 18) Sinniah R: *Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population*. *J Clin Pathol* **36**:276-279, 1983
- 19) Tolokoff-Rubin NE, Cosimi AB, Fuller T, et al: *IgA nephropathy in HLA-identical siblings*. *Transplantation* **26**:430-433, 1978
- 20) Shalhoub R J: *Pathogenesis of lipoid nephrosis, a disorder of T-cell functions*. *Lancet* **2**:556-560, 1974
- 21) Sakai H, Nomoto Y, Arimori S: *Decrease of IgA-specific suppressor T-cell activity in patients with IgA nephropathy*. *Clin Exp Immunol* **38**:243-248, 1979
- 22) Doi T, Kanatsu K, Nagai H, et al: *An overlapping syndrome of IgA nephropathy and membranous nephropathy?* *Nephron* **35**:24-30, 1983
- 23) Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, Kincaid-Smith P: *The clinical course of mesangial IgA-associated nephropathy in adults*. *Q J Med* **210**:227-250, 1984
- 24) D'Amico G: *Natural history and prognosis; in Cllarckson, IgA nephropathy, pp 105-118, Nijhoff, Boston* 1987
- 25) Cheng IKP, Chan KK, Chan MK: *Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: Disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission*. *Am J Kidney Dis* **14**:361-364, 1989
- 26) Fukushi K, Yamabe H, Ozawa K, et al: *Disappearance of glomerular IgA deposits in steroid-responsive nephrotic syndrome*. *Nephron* **51**:553-554, 1989
- 27) Michael AF, Keane WR, Raji L, et al: *The glomerular mesangium*. *Kidney Int* **17**:141-145, 1980
- 28) Levinsky RJ, Malleson PN, Barratt TM, et al: *Circulating immune complexes in steroid-responsive*

- nephrotic syndrome. N Engl J Med* **298**:126-129,  
1978
- 29) Witting HJ, Goldman AS: *Nephrotic syndrome as-  
sociated with inhaled allergens. Lancet* **1**:542-543,
- 1970
- 30) Sandberg DH, McIntosh RM, Bernstein CW, et al:  
*Severe steroid-responsive nephrosis associated with  
hypersensitivity. Lancet* **1**:388-390, 1977