

IgA nephropathy 의 증후군*

—면역 병리학적 연구—

계명대학교 의과대학 병리학교실

장 은 숙

= Abstract =

Syndrome of IgA nephropathy

—Immunohistopathological study—

Eun Sook Chang, MD

*Department of Pathology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Since Berger and Hinglais published the first account of IgA nephropathy in 1968, IgA nephropathy has been recognized as a distinct form of primary glomerular disease and is recognized as the most common form of glomerulonephritis.

The diagnostic features of primary IgA nephritis are mesangial deposits of IgA, mesangial expansion and proliferation with variable acute proliferative and sclerotic glomerular lesions in absence of systemic disease, but mesangial deposits are also seen in Henoch-Schönlein purpura and systemic lupus erythematosus and in association with certain other disease such as hepatobiliary disorder. It has now become clear that several different clinical conditions share this common immunopathology. Several possible immunopathogenesis have been found and it felt that IgA nephropathy should be regarded as a syndrome. IgA immune complex is the most important pathogenical role in glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. Several hypotheses have been proposed to explain the occurrence of nephritogenic IgA class immune complexes. Increased production of IgA due to an impaired immunoregulation and physiological immune response to acute antigen exposure, and decreased clearance of IgA due to impaired macrophage function.

Activation of the alternative pathway of complement cascade in IgA nephropathy can result hypocomplementemia in active cases and the deposition of complement is induced by IgG/IgM codeposits, the deposition of complement is required for glomerular injury which is responsible for the alterations in glomerular function. 41 cases of renal biopsy specimens were selected out of 133 renal biopsy cases and summerized with correlation to their light microscopic and immunofluorescence findings, which obtained the period of Sep. 1986-Oct. 1988 at the department of Pathology, Keimyung University, Dongsan Hospital, Taegu, Korea.

The results were as follows:

- 1) The incidence of IgA nephropathy was 30.8% of all renal biopsy cases.
- 2) Sex distribution showed slight male preponderance with male: female ratio of 1.05 : 1.
- 3) Age distribution were 0—9 years 2.4%, 10—19 years 19.5%, 20—29 years 46.3%, 30—39 years 14.6%, 40—49 years 7.3%, 50—59 years 7.3%, 60—69 years 2.4%. The young age group of age 10

* 이 논문은 1988년도 계명대학교 율종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

—29 years was the most prevalent.

4) The clinical symptoms were hematuria 71.8%, proteinuria(below lg/day) 4.9%, the rest above lg/day, nephrotic syndrome 24.3%, edema without nephrotic syndrome 31.7%.

5) The distributions of light microscopic findings were minimal change 19.5%, mesangial proliferation 36.6%, focal/segmental proliferation 7.3%, diffuse proliferation 17.1%, sclerosis 12.2% and crescents 2.4%.

6) Immunofluorescence study showed significant granular mesangial deposits of IgA and IgM 100%, IgG 75.6%, C₃ 80.4%, fibrinogen 63.4%.

서 론

1968년 Berger와 Hinglais¹⁾에 의해 처음으로 IgA nephropathy가 발표된 이래, 이는 원발성 사구체질환의 한 독특한 형으로 근래에 와서 가장 흔한 형의 사구체 신염으로 인식되었다²⁾. 보고에 따라 지역적으로 차이가 있으나 전세계적으로 원발성 사구체신염의 약 15%를 차지하며³⁾ 우리나라에서는 7.2%~23.2%이고⁴⁻⁶⁾ 날로 보고가 증가하고 있다.⁷⁻¹²⁾ 신생검의 면역형광검사에서 가장 지배적인 immunoglobulin은 IgA이고 보통 C₃와 때로는 IgG, IgM 그리고 fibrinogen의 침착도 동반한다. 그런데 원발성 IgA nephropathy에서 보는 면역형광검사 소견은 다른 전신질환 예, Henoch-Schönlein purpura(HSP), systemic lupus erythematosus(SLE), 그리고 hepatobiliary disease에서도 동일한 면역병리학적 양상을 보이는바, 이들 mesangiopathic glomerulopathy를 구별없이 개념상 IgA nephropathy의 범주에 넣어서 이른바 총괄하여 IgA nephropathy의 syndrome이라고 불리야 한다는 보고가 있다.¹³⁾

우리나라에서도 1970년 후반에 와서 면역형광검사가 실시됨에 따라 IgA nephropathy를 진단할 수 있게 되어 그 수가 누적되고 있는바 저자는 신 생검 조직 면역형광검사에서 IgA 침착이 있어 소위 IgA nephropathy의 증후군에 해당하는 증례들을 가려내어 이들의 병리조직학적 및 면역형광학적 소견을 분석연구하고 또 이들의 병원설에 대해서 문헌고찰과 더불어 본증례들과 비교하여 제명하고자 본 연구를 시행하는 바이다.

재료 및 방법

1. 검사재료

1987년 9월부터 1988년 10월까지 계명대학교 동산

병원 해부병리과에서 검사된 신 생검조직중 면역형광검사를 병행하였던 총 133예중 사구체에 IgA 침착이 IgG 혹은 IgM보다 강하게 내지 동등하게 염색되어 나타나는 41예를 가려내어 연구대상으로 했으며 이들의 조직표본의 제검포 및 임상기록의 제조사를 아울러 시행하였다. 임상증상과 검사소견에 특별히 유념하였다.

2. 광학현미경적 검사

생검한 신 조직을 2등분하여 이중에서 1개를 즉시 Dobosq Brazil 액에 고정시켜 통상 paraffin 포매방법으로 조직표본을 제작하고, 2μ 절편조직을 hematoxylin-eosin 염색, periodic acid-Schiff 염색, periodic acid-Schiff diastase 염색, periodic acid silver methenamine 염색을 시행하고, 3μ 절편조직을 Masson trichrome 염색을 시행하여 경검하였다.

3. 면역형광 검사

2등분 신 조직중에서 1개를 즉시 micro tube에 넣어 밀폐하여 -70°C의 deep freezer에서 보관후 검사조직 1개당 9개 slide에 각각 4~5개의 2μ 동결절편조직을 붙여서 IgG, IgA, IgM, C₃, C₄, C_{1q}, fibrinogen, kappa, lambda에 대한 면역형광염색을 시행하여 Leitz DIAPLAN(3-λ PLEOMOPAK)형광현미경으로 관찰하였다.

면역형광 염색법

① air dry: 30분

② washing with PBS buffer(pH 7.2): 5분씩 2번

③ incubation with antiserum in humidifying chamber: 45분

④ washing with PBS buffer(pH 7.2): 5분씩 3번

⑤ mounting with cover slip

Antiserum은 Behring 제제를 사용하였고 희석배수는 1:30으로 하였다.

Table 1. Clinical data of 41 patients with IgA nephropathy

Patient No.	Age/ Sex	Duration of Symptom prior to Bx	Edema	Urinary Protein (g/24hr)	Hematuria (RBC /hpf)	Laboratory Values					T. pr/ Alb (g/dl)	HBs		ANA	LE	RA
						Renal Function			Cholesterol (ml/ dl)	Ag		Ab				
						BUN (mg/ dl)	Cr (mg/ dl)	CrCl (ml/ min)								
1	24/M	8 mo	+	15.7	.	.	.	83.7	591	4.2/1.7	-	-	-	.	.	-
2	56/F	2 mo	+	24.2	2	11	1.1	45.6	453	5.6/2.4	-	+	.	.	.	-
3	61/F	15 days	++	8.1	1	20	0.8	17.2	556	4.1/1.4	-	-	-	.	.	.
4	11/F	7 days	-	2.4	15	.	.	71.8	.	.	.	.	-	.	.	.
5	34/F	10 yrs	+	5.4	.	31.6	1.0	74	394	3.42/1.44	-	-	.	.	.	-
6	19/M	1 mo	.	1.9	12	21	0.7	24.8	147	7.6/3.9	.	+	-	.	.	.
7	12/M	6 mo	.	5.8	5	11	0.5	68.1	187	/3.8	.	.	.	.	.	.
8	25/F	1 yr	.	4.8	20	20	1.6	62.1	164	7.2/4.0	-	-	-	.	.	-
9	45/M	16 yrs	+	2.9	2	17	1.8	76.7	196	6.5/3.6	+	-	.	.	.	-
10	26/M	11 yrs	+	11.4	18	12	1.4	69.6	313	5.7/2.8	.	.	.	.	.	.
11	15/F	1 mo	+	2.5	Many	10	1.0	34.2	293	5.6/3.0	-	-	-	.	.	.
12	22/M	5 mo	+	3.1	20	7	1.1	24.0	173	5.5/2.4	-	+	.	.	.	-
13	18/M	5 wk	+	5.2	30	13	0.8	134.0	202	7.5/4.4	.	.	-	.	.	.
14	31/M	10 yrs	-	5.8	2	14	1.1	99.5	167	7.0/4.4	-	-	.	.	.	.
15	36/F	4 yrs	+	0.6	10	13	0.6	69.2	226	6.9/3.7	-	+	.	.	.	-
16	26/M	16 yrs	-	11.0	Many	19	1.5	99.7	247	6.8/3.6	+	-	-	.	.	-
17	30/M	10 yrs	-	5.4	2	13	0.9	108.5	208	6.8/4.8	-	-	.	.	.	-
18	21/F	1 mo	-	2.0	22	12	0.9	76.4	201	7.3/4.3	-	+	.	.	.	-
19	21/M	14 yrs	++	9.3	2	13	1.6	50.5	956	4.7/1.9	.	.	.	.	.	.
20	27/F	5 yrs	++	1.9	Many	13	0.9	87.0	259	6.6/3.8	-	.	-	.	.	.
21	29/M	3 yrs	++	7.3	Many	21	1.6	59.4	224	5.5/2.1	+	-	-	.	.	+
22	24/M	8 mo	-	3.7	20	17	1.4	149.4	166	7.5/4.6	.	.	.	.	.	.
23	29/M	.	.	4.5	20	19	1.8	95.1	138	7.2/3.9	-	-	.	.	.	.
24	58/F	3 mo	+++	7.6	6	16	1.0	27.9	666	4.0/1.3	+	-	-	.	.	-
25	24/M	.	±	0.7	Many	17	1.0	94.6	202	6.6/4.3	-	-	-	.	.	-
26	23/F	4 yrs	+	4.2	1	11	0.9	78.8	185	7.3/4.7	-	+	-	.	.	.
27	18/M	2 mo	-	15.1	3	9	1.0	95.0	254	6.4/4.0	-	+	-	.	.	-
28	24/F	9 mo	+	4.8	3	17	1.0	41.8	313	5.7/3.2	-	-	.	.	.	.
29	29/F	20 days	++	10.4	Many	6	0.7	130.5	297	4.0/1.9	-	+	-	.	.	.
30	20/M	8 yrs	-	6.3	12	20	2.0	53.6	161	5.8/3.8	-	-	-	.	.	-
31	31/M	2 yrs	-	3.1	2	11	0.8	46.0	116	6.2/2.9	-	-	-	.	.	-
32	35/M	.	+	22.2	2	29	2.4	21.0	708	7.8/1.4	.	.	.	.	.	.
33	55/M	2 mo	+++	6.0	15	31	2.2	37.0	178	5.9/2.8	+	-	-	.	.	+
34	8/F	25 days	-	6.0	Many	12	0.4	19.2	191	5.7/2.6	-	-	.	.	.	.
35	42/M	20 days	+	6.3	7	51	2.1	26.2	92	4.1/1.9	-	-	-	.	.	-
36	17/F	4 mo	-	3.6	10	15	0.9	28.6	89	5.5/2.3	-	+	.	-	.	.
37	40/F	5 mo	+	8.6	25	41	1.6	46.6	169	5.3/2.0	-	-	+	.	.	-
38	23/F	2 yrs	+	2.8	Many	54	1.3	17.7	265	5.1/2.0	.	.	+	.	.	.
39	13/F	10 mo	-	1.7	10	26	1.0	.	.	7.0/3.6	.	.	+	+	.	.
40	26/F	.	++	46.7	Many	39	0.7	44.6	295	4.5/1.3	.	.	+	.	.	.
41	21/F	16 yrs	++	11.4	20	58	1.8	72.2	235	5.5/2.2	-	-	.	+	.	.

결 과

1. IgA nephropathy의 임상소견

총 41명중에 원발성 IgA nephropathy인 32예와 속발성 IgA nephropathy인 9예중에는 CT상 및 검사소견상 간경화증이 의심되는 간기능장애 1예와 HSP 2예 그리고 SLE 6예의 임상소견은 다음과 같다(표 1).

(1) 성별 및 연령별 발생빈도: 총 41예중 남자가 21예(51.2%), 여자가 20예(48.7%)로써 남녀비는 1.05:1로서 거의 비등하였다. 연령별 분포는 8세-61세사이의 광범위하고 이중 20대(20~29세)가 가장 빈발했고(46.3%), 다음이 10대(10~19세)이고(19.5%), 40세이상의 연령에서는 17%에 불과했다(표 2) 한편 원발성 IgA nephropathy만 고려하면 남녀비는 1.46:1로 남자에서 호발했고 SLE는 6예 모두 여자였다.

Table 2. Age and sex distribution of IgA nephropathy

Age	Male	Female	Total	%
0~9	.	1	1	2.4
10~19	4	4	8	19.5
20~29	10	9	19	46.3
30~39	4	2	6	14.6
40~49	2	1	3	7.3
50~59	1	2	3	7.3
60~69	.	1	1	2.4
70~79	.	.	.	.
Total	21	20	41	100.0

M : F = 21 : 20 (1.05 : 1)

(2) 임상증상 및 검사소견: 혈뇨는 신생검 당시에 71.8%에서 경험했고 이중에서 69.2%에서 육안적혈뇨를 나타냈다. 단백뇨는 전예(100%)에서 나타났고 노단백치는 0.6/24hr~46.7g/24hr로 차지가 심했고 1g/24hr 이하는 2예(4.87%) 뿐이었다. Nephrotic syndrome(NS)를 나타낸 10예(24.3%)중에서 남자 4예, 여자 6예로 남녀비는 1:1.5이었고, 20대(20~29세)에서 5예(50%)이었다(표 3). Azotemia는 9예(21.9%)에서 나타났으며 이중 7예는 속발성 IgA nephropathy 군이었다(5예는 SLE, 1예는 간기능이상, 1예는 HSP). 나머지 2예는 원발성 IgA nephropathy 군이었다. NS를 나타낸 예를 제외한 환자중

Table 3. Age and sex distribution of IgA nephropathy with nephrotic syndrome

Age	Male	Female	Total
0~9	.	.	.
10~19	.	.	.
20~29	3	2	5
30~39	1	1	2
40~49	.	.	.
50~59	.	2	2
60~69	.	1	1
Total	4	6	10

M : F = 1 : 1.5

13예(31.7%)에서 부종을 나타냈다. Cholesterol치는 NS을 나타내지 않은 환자중 2예에서만 상승되었다. Total protein과 albumin은 NS이 나타난 10예와 이외 10예를 합하여 20에서 감소되었고, 반면 total protein과 albumin치가 정상인 환자는 노단백치도 정상이었다. 그러나 1환자는 노단백은 정상인데 total protein과 albumin이 감소되었고 또 1환자는 albumin만 감소되었다. Creatinine clearance치는 정상인 7예(17.0%)를 제외한 34예중에서

Table 4. Duration of symptom prior to renal biopsy in IgA nephropathy

Duration	Male	Female	Total
less than 1/2 mo	.	2	2
>1/2mo~1mo	2	4	6
>1mo~2mo	3	1	4
>2mo~3mo	.	1	1
>3mo~4mo	.	1	1
>4mo~5mo	1	1	2
>5mo~6mo	1	.	1
>6mo~7mo	.	.	.
>7mo~8mo	2	.	2
>8mo~9mo	.	1	1
>9mo~10mo	.	1	1
>10mo~11mo	.	.	.
>11mo~12mo	.	1	1
>1y~5y	2	4	6
>5y~10y	3	1	4
>10y~20y	4	1	5
Total	18	19	27*

mo: month

y : year

* : 4 pts with no note of duration were excluded.

Table 5. Light microscopic diagnosis and immunofluorescence findings of IgA nephropathy.

Patient No.	Age/Sex	IF No.	LM diagnosis	IF findings										
				Site	Type	IgG	IgA	IgM	C ₃	C ₄	C _{1q}	Fbg	Kappa	Lambda
1	24/M	88-47	Minimal change	P, M	L, G	+	+	+	+	±	-	-	±	±
2	56/F	88-105	Minimal change	M, P	L, G	±	+	±	±	-	-	±	-	+
3	61/F	88-74	Minimal change	P, M	G	±	+	±	-	-	-	-	-	±
4	11/F	88-49	Minimal change	P, M	L, G	±	+	+	-	-	±	+	+	+
5	34/F	87-7	Minimal change	P, M	L, G	±	+	+	-	-	-	-	ND	ND
6	19/M	87-57	Minimal change	M	G	-	+	+	+	-	-	+	+	+
7	12/M	88-15	Minimal change	P, M	G	±	+	±	-	-	-	+	ND	ND
8	25/F	88-11	Mesangial proliferative glomerulonephritis	M, P	G	-	+	+	+	-	-	+	-	+
9	45/M	88-67	Mesangial proliferative glomerulonephritis	M, P	L, G	±	+	+	+	-	±	±	+	+
10	26/M	88-61	Mesangial proliferative glomerulonephritis	M, P	L, G	±	+	+	+	±	+	+	+	+
11	15/F	88-60	Mesangial proliferative glomerulonephritis	M, P	L, G	±	+	+	+	-	±	±	+	+
12	22/M	88-36	Mesangial proliferative glomerulonephritis	P, M	L, G	+	+	+	+	±	-	+	±	+
13	18/M	88-23	Mesangial proliferative glomerulonephritis	M	G	±	+	+	+	-	-	+	+	+
14	31/M	88-46	Mesangial proliferative glomerulonephritis	M	L, G	+	+	+	-	-	-	±	+	+
15	36/F	88-4	Mesangial proliferative glomerulonephritis	M	G	-	+	+	+	-	-	+	+	+
16	26/M	87-53	Mesangial proliferative glomerulonephritis(IgA nephro pathy)	M, P	L, G	±	+	+	+	-	±	+	+	+
17	30/M	88-94	Mesangial proliferative and sclerosing glomerulonephritis(IgA nephropathy)	P, M	G	-	+	+	+	-	±	+	+	+
18	21/F	88-88	Mesangial proliferative and sclerosing GN(IgA nephropathy)	M	G	-	+	+	+	-	-	-	-	+
19	21/M	88-87	Mesangial proliferative and sclerosing GN(IgA nephropathy)	P, M	L, G	±	+	+	-	±	±	-	±	+
20	27/F	87-43	Mesangial proliferative and sclerosing GN(IgA nephropathy)	M	G	-	+	+	+	-	-	-	ND	ND
21	29/M	88-71	Mesangial proliferative and sclerosing GN(IgA nephropathy)	M, P	G	±	+	+	+	-	+	+	+	-
22	24/M	88-65	Focal mesangial proliferative and crescentic GN (IgA nephropathy)	P, M	L, G	±	+	+	+	-	-	+	±	+
23	29/M	87-24	Focal segmental glomerular sclerosis	M	G	±	+	+	+	-	-	+	ND	ND
24	58/F	88-51	Focal segmental glomerular sclerosis	P, M	L, G	+	+	±	+	-	-	-	±	+
25	24/M	87-59	Segmental glomerulosclerosis	M	G	+	+	+	+	-	-	+	+	+
26	23/F	88-9	Focal glomerulosclerosis	M	G	-	+	+	+	-	-	+	+	+
27	18/M	88-66	Membranous glomerulonephritis	P, M	L, G	+	+	+	±	±	±	+	+	+
28	24/F	88-81	Membranoproliferative glomerulonephritis	M	G	+	+	+	+	+	+	±	+	+
29	29/F	87-17	Mesangial-capillary glomerulonephritis	P, M	G	+	+	+	+	-	-	+	ND	ND

Table 6. Histopathological features of IgA nephropathy.

Glomerular change	No. of Pt.	%
Normal or minimal change	8	19.51
Mesangial proliferation	15	36.58
Focal/Segmental proliferation	3	7.32
Diffuse proliferation	7	17.07
Sclerosis	5	12.20
Crescents	1	2.44
Membranous reaction/subepithelial deposits	2	4.88
Total	41	100.0

재검사 후 sclerotic glomerulus가 많아 여기에 포함시켰다. Crescents는 1예(2.4%)였다. Membranous reaction(subepithelial deposits)를 나타낸 membranous glomerulonephritis가 2예(4.8%)로서 이중에 SLE 1예가 포함되었다(표 6).

3. IgA nephropathy의 면역형광검사 소견

면역형광검사한 총 133예중 41예(30.8%)가 IgA 침착이 IgG나 IgM 보다 강하거나 동등하게 염색되었다. 41예중 15예(36.5%)가 1+, 22예(33.6%)가 2+, 3예(7.3%)가 3+로 염색되었다. 41예 모두(100%)가 IgM으로 IgA 보다 약하거나(73%) 또 동등하게(27%) 염색되었고, 31예(75.6%)가 IgG도 염색되었고, 33예(80.4%)가 C₃에 약하게(43.9%), 동등하게(26.8%), 혹은 더 강하게(9.7%) 염색되었다. C₄는 19예(24%)에서 2+로 염색되었고 이중 SLE 6예는 모두 염색되었다. C_{1q}는 19예(46.3%)에서 염색되었는데 이중 6예의 SLE는 모두 2+ 내지 3+로 강하게 염색되었고 나머지는 2+ 1예를 제외하고 모두 1+ 내지 ±로 염색되어 주목할만 했다. Fibrinogen은 26예(63.4%)에서 염색되었고 kappa와 lambda는 84%, 96.8%가 염색되었고 그 강도는 lambda가 더 강하였다.

표 1과 5의 환자 1~32는 원발성형이고 나머지 환자 33~41은 속발성형으로 1예의 간기능이상, 2예의 HSP 그리고 6예의 SLE로 구성되었다. C₄와 C_{1q}는 6예의 SLE 환자를 제외한 나머지에서는 각기 91.5%, 85.8%의 침착결여를 보였고, 소수가 ±로(5예와 7예) 또 1+로(3예와 4예) 염색되었다. 반면 SLE를 가진 환자에서는 모두 염색되었고 특히 C_{1q}는 IgA 보다 더 강하게 2+로 2예, 3+로 4예에서 염색되었다. 2예의 HSP는 모두 원발성병과 동

일한 면역반응을 나타내었다.

고 찰

IgA nephropathy는 1968년 Berger와 Hinglais가 처음 보고한¹⁾ 이래 mesangium에 주로 IgA 침착을 특징으로 하는 한 독립된 형의 원발성 사구체 질환으로 인식되었다. IgA nephropathy는 넓은 의미의 mesangial proliferative glomerulonephritis의 범주에 속하며¹⁴⁾ 이중 IgA나 IgM 등 immunoglobulines이 mesangium에 일차적으로 축적하여 야기되는 질환 군을 mesangiopathic glomerulopathy라고 명하며 이중 IgA nephropathy가 대표적인 질환이고 그의 IgM nephropathy와 C₃ nephropathy, 그리고 HSP, SLE, cirrhotic glomerulosclerosis 등 소위 속발성 IgA nephritis^{3,13)}가 다 여기에 속할 수 있다. IgA nephropathy는 공통된 면역병리학적 소견을 가지면서 여러 다른 임상증상 및 조직학적 소견을 나타낼이 근래에 와서 명백하여 졌다. 이 병의 원인 및 면역병원설은 아직 이렇다할 정론이 없는 실정이나 여러가지 발병기전이 관여하는 것으로 알려져 이 병들을 IgA nephropathy의 syndrome으로 간주하자는 주장도 있다.^{13,17)}

최근에 와서 이 병은 면역복합체, 항체, 항원 등에 의해서 유발된다고 인정하고 있다.^{3,13)} Mesangium내에 침착하는 양상이 피부와 세동맥에서의 것과 유사하며 이는 순환면역복합체가 흔히 발견되는 HSP와 유사한 점, 이식신장에서 IgA의 mesangium내 침착재발 혹은 IgA glomerulonephritis(GN)가 있는 신장을 우발적으로 이식한 후 재발된 침착이 소실되는 것등의 사실로 미루어 IgA를 포함한 IgA 면역복합체가 중요한 병원적 요인이라고 인정된다.^{8,13)} 많은 실험결과 원발성 IgA nephropathy에서 혈청 IgA 농도가 상승하는 것이 증명되었다.¹³⁾ Secretory immune system과 IgA nephropathy와의 관계를 살펴 보면 IgA는 원래 체내로 대분자나 소분자 물질의 침투에 대한 한 barrier로서 점막면역의 작용에 독특하게 적응한다. 점막의 lamina propria에는 풍부한 plasma cell을 함유하고 있고 이들의 대다수가 IgA secretor이다. Intestinal plasma cells은 전신의 IgA의 대부분을 생성한다. plasma cell에서 생성된 IgA는 J-chain linked dimer이고 정상인에서는 이 dimeric IgA가 거의 혈청에 도달하지 못하고 대부분이 덮고있는 상피세포를 통과하여서 점막면 위로 분비된다.

혈청 IgA 의 소수는 mucosal plasma cell 기원이고 subclass 가 IgA₁ 과 IgA₂ 로서 크기가 300,000 dalton 이고 J-chain 함유하는 dimer 이고 secretory component 는 없다. 한편 혈청 IgA 의 대부분(90%) 은 골수의 plasma cell 과 systemic lymphoid tissue 에서 기원된다고 생각되며 subclass 는 IgA₂ 이고 크기는 150,000 dalton 이고 monomer 이며 J-chain 과 secretory component 는 없다.⁹⁾

신 사구체의 mesangium 은 사구체모세혈관강 및 juxtaglomerular apparatus 와 밀접한 관계를 가지고 있으며 mesangial cell 은 순환하는 대분자물질들이 mesangium 으로 들어올 때 이들을 탐식하는 작용이 있어 사구체의 세망내피계세포라고 볼 수 있다. 면역복합체의 크기가 300,000~500,000 dalton 정도의 작은것은 사구체 모세혈관벽을 따라 침착되고, 크기가 1,000,000 dalton 이상 큰 면역복합체는 모세혈관벽에 부착하지 못하고 mesangium 에 침착한다는 보고가 있다.¹⁶⁾ 이러한 물질의 축적에 의한 사구체의 반응상은 단순히 침착하는것 외에 크기, IgA₂ 의 중요성, IgA 의 양, 형태(polymeric 혹은 monomeric) 및 침착부위 등 여러 복합적인 요인들에 따라 달라진다고 생각된다.³⁾

IgA 가 생리적 합성보다 증가하여 과생성되면 B cell 혹은 T cell 의 결손을 초래하고 이 결과로 면역조절이상인 ① 말초혈액안에 IgA positive lymphocyte 의 수가 증가하고 ② polyclonal B cell 의 활성화에 의해 IgA 가 분비되고 ③ IgA-specific helper T cell 이 증가하고 ④ IgA-specific suppressor T cell 이 감소하여 circulating heper/suppressor T cell 의 비가 증가하게 된다.^{13,15)} 또 IgA 면역복합체가 세망내피계의 탐식기능의 저하로 IgA 가 mesangium 에 축적한다.¹⁷⁾ 간경화증환자에서 간의 kupffer cell 에 의한 탐식작용의 저하로 순환면역복합체와 IgA polymer 가 증가하는 것은 흔한 일이며¹⁸⁾ 이것이 IgA nephropathy 의 원인으로 본다.¹⁹⁾ 보체의 alternative pathway 의 활성화로 보체는 IgA 침착부위로 몰려가고 활성화된 환자에서는 보체 감소증(hypocomplementemia)을 초래한다.^{9,20)} IgA nephropathy 에서 IgG/IgM 의 codeposits 는 혈뇨를 유발시키지 못하고 보체침착을 유발하며 이것이 사구체 손상을 일으킨다.²¹⁾ 어쨌든 IgA nephropathy 의 확실한 원인은 알 수 없지만 점막질환과 관련하여 점막을 통해 들어온 항원이나 면역복합체에 의한 immune complex disease 의 범주에 넣을 수 있을 가능성이 아주 높다고 보겠다. HLA phenotype 과

관련이 있으며 특히 HLA antigen 중 Bw35, B12, DRw4, Cw1 그리고 DEw 등을 주목하고 있다.^{3,22)}

저자가 검색한 41예의 IgA nephropathy 를 문헌상 보고된 예와 비교해 보면 발생빈도에 있어 면역형광검사를 시행한 총 133예의 신 생검조직중 41예로서 30.8%를 접하였으며 이는 일본(평균 33.3%)²³⁻²⁶⁾, 프랑스(18%)²⁶⁾, 싱가포르(56.2%)²⁷⁾와 비슷하나 좀 높은 편이나. 성별로 보면 남녀비가 21:20(1.05:1)로서 이는 일본(1.15:1)²⁴⁾과 비슷했으나 서구나라의 보고는 남자에서 발생률이 높아 남녀비가 약 2:1 내지 15:1³⁾로 보고되었다. 연령별 분포는 20대(20~29세)가 46.3%로 가장 호발했고(표 2) 그 다음은 10대(10~19세)에서 19.5%가 발생하여 10대와 20대(10~29세)에서 68.1%가 발생되어 이는 문헌상의 보고된^{3,13,16,23,28)} 연령분포와 거의 비슷하다.

IgA nephropathy 의 가장 특징적인 임상소견은 젊은 사람이 상기도 감염과 동시에 혹은 과거한 운동후에 육안적혈뇨를 주소로 내원한다. 본 연구에서 검색한 환자들은 내원하여 신 생검 당시 71.8%에서 혈뇨를, 이중 69.2%는 육안적혈뇨를 나타냈는데 보고된 문헌상에서 Lee 등²⁹⁾은 혈뇨 75%(20예중 15예)와 육안적혈뇨는 혈뇨중 80%(15예의 혈뇨중 12예가 육안적혈뇨)를 차지했으며 Nakamoto 등²⁴⁾은 혈뇨 100%에서 육안적혈뇨는 31.7%, Katz 등³⁰⁾은 87.3%의 혈뇨중 75%가 육안적혈뇨로 보고되어 있어 혈뇨는 75%에서 100%로 차이가 있고 육안적혈뇨도 31.7%에서 80%까지 역시 차이가 크며 본연구 결과도 이 범주에 들어간다. 단백뇨는 41예 전부(100%)에서 나타났고 노단백치가 1g/24hr 이하는 2예(4.89%)뿐이었고 nephrotic syndrome 을 10예(24.3%)에서 나타냈는데 20대에서 5예(50%)였다. 보고된 문헌상 Droz 등³⁸⁾은 96.1%에서 단백뇨가 나타났고 이중 1g/24hr 이하는 36%였다. 또 Katz 등³⁰⁾은 80.2%에서 단백뇨가 나타났고 이중에서 1g/24hr 이하는 66%이었고 nephrotic syndrome 을 나타낸 예는 11.2%였다. 또 김 등¹⁶⁾의 보고에는 단백뇨가 73.4%, nephrotic syndrome 을 나타낸 예가 13.9%로 보고 되었다. 본 연구 결과는 1g/24hr 이하의 단백뇨를 나타낸 예가 적은 반면 nephrotic syndrome 발생빈도가 다소 높았다. 더욱이 9예(21.9%)에서 BUN치가 26mg/dl 이상인 azotemia 를 나타내었는데 이중 7예는 속발성형 군에 속하였고 이중 5명은 SLE 였고, 1예는 HSP 그리고 1예는 잔기능이상인 예였다. 이를 종합하여 볼때 본연구 대상인 예들은 신 생검당시 문헌상의 예들보다 신 기능장애가

더 진행되었다고 사려된다.

광학현미경적 진단 분포(표 1)는 그 조직병리학적 양상에 따라 다시 7군으로 분류하였다(표 6). Minimal change 군은 8예(19.5%)이었고 지금까지 보고된 문헌에서는 9%³⁾, 14.3%⁶⁾, 30.6%¹⁰⁾로 다양하다. mesangial proliferation 군이 15예(36.6%)이었는데 보고된 문헌상에도 16.7%¹⁰⁾, 68%³⁾, 71%⁶⁾로 다양했다. 이군에 속한 15예를 더 자세히 관찰하여 단순한 mesangial proliferation 만 보인 예는 2예(4.9%)뿐이고 나머지는 global sclerosis, crescents, fibrinoid necrosis 및 double contour 등 다양한 양상을 같이 보였다. global sclerotic glomerulus 수는 6%~41%로 다양하나 50% 미만이었다. Focal/segmental proliferation 군에 속한 예는 3예(7.32%)이었고 보고된 문헌상에도 9%³⁾, 10%¹⁰⁾, 23%³⁾ 보다 다소 빈도가 적은 편이다. Diffuse proliferation 군에 속한 membranoproliferative glomerulonephritis는 7예(17%)로서 이는 일본의 Nakamoto²⁴⁾의 2.5%와 Ueda 등²⁵⁾의 15%, 캐나다의 Droz²⁸⁾의 6.7% 그리고 김 등⁵⁾의 4.8% 보다 높았다. 이들은 Immunoglobulin 이 subendothelial extension 을 할 수 있어서 광학현미경상 모세혈관기저막의 double contour 를 볼 수 있기 때문에 내려진 진단으로 간주된다.¹⁶⁾ Sclerosis 군에 속하는 5예(2.20%)는 focal/segmental glomerulosclerosis 4예와 chronic glomerulonephritis로 진단된 1예도 포함시켰으며 보고된 문헌상에도 6%³⁾와 9.5% 보다 낮은 편이다. 이는 sclerosis 의 범위와 손상된 사구체의 %를 정하는데 차이가 있기 때문으로 사려된다.^{3,5)} Crescents 군은 crescentic glomerulonephritis로 진단된 1예(2.44%)로서 보고된 문헌에서는 2.5%²⁴⁾, 15%²⁶⁾로 보고에 따라 차이가 크나 적은 빈도와 비슷하다. Membranous glomerulonephritis는 2예(4.88%)로서 이중 1예는 SLE였고 1예는 Hbs antibody 가 양성이었다. IgA nephropathy 는 보고된 문헌상 membranous glomerulonephritis를 제외한 모든 glomerular lesion 이 나타난다고 되어 있으나¹⁴⁾ hepatitis B antigen 을 가진 환자가 membranous glomerulonephritis 에 걸렸고 이 신 조직에서 IgA 가 미만성 내지 분절성으로 침착된 증에 보고가 있고³¹⁾ 또 IgA nephropathy 79예중 3예(3.79%)가 subendothelial extension 을 보인 보고도 있다.¹⁶⁾

면역형광검사 소견은 IgA 단독 침착은 없었고 IgG, IgM, C₃ 및 fibrinogen 을 동반한 경우가 각기 7.5%, 100%, 80%, 63.4%로 이는 문헌상 보고

50.1%, 21.4%, 82.4%, 37.2%²⁷⁾와 29.4%, 82.3%, 100%, 32.3%³¹⁾ 그리고 60%, 55%, 65%, 50%²⁹⁾와 비교하여 볼 때 IgG와 IgM의 침착빈도가 높았고 C₃는 3보고들의 평균치 빈도보다 약간 낮고 fibrinogen 침착빈도는 3보고치들의 평균치 빈도보다 감절높았다. C₄는 9예(24%)에서 염색되었는데 문헌상의 김 등¹⁶⁾은 0%, Lee 등²⁹⁾은 15%가 침착되었고 C_{1q}는 19예(46.3%)에서 침착되었다. 문헌상 김 등¹⁶⁾은 0%로 보고했다. C₄와 C_{1q}는 6예의 SLE에서 아주 특징적으로 강하게 침착했고 이를 제외하면 각각 8.5%와 14.2%의 침착빈도를 보인 셈이다. 즉 대부분인 91.5%와 85.8%에서 침착 결여인데 이 이유는 IgA가 풍부한 IgA 면역복합체에 의하여 보체의 활성화과정이 일시적이고 또 국소적인 것이기 때문이라고 본다.³²⁾ 이에 반해 SLE를 가진 환자에서는 C₃가 classical 및 alternative pathways에 의해 결합되고 피부나 신장의 병소는 classical sequence의 보체(C_{1q}, C₄)와 alternative pathway의 보체들을 함유하기 때문에 SLE에서는 C_{1q}와 C₅가 강하게 염색된다.¹⁴⁾

예후에 영향을 미치는 인자로서 병리조직학적으로는 광범위의 mesangium 증식, crescent 형성, 사구체경화³³⁾, 간질의 섬유화, 내피하층 침착 및 lamina densa의 병변^{4,29,32)} 등을 들 수 있고 최근에는 diffuse endocapillary proliferation도 나쁜 경과를 가져온다³⁾고 한다.

임상적으로는 신증범위의 단백뇨, 혈뇨, 특히 현미경적 혈뇨, 고혈압, 혈중 IgA치가 높을때 등이며, 소아에서는 단백뇨가 minimal change나 mesangial alteration에서 나타나면 오히려 예후가 좋고 또 steroid에 잘 반응한다는 보고도 있다.^{2,3)}

IgA nephropathy의 광학현미경적 양상이 다양하여 신 생검조직 진단에는 반듯이 면역형광검사를 병행해야 하는 점이 강조되었다.

결 론

1987년 9월부터 1988년 10월까지 계명대학교 동산병원 해부병리과에서 검사된 신 생검조직중 면역형광검사를 병행하였던 총 133예에서 IgA 침착이 IgG나 IgM보다 강하게 혹은 동등하게 침착된 41예를 광학현미경적 및 면역병리학적 재검토 하고 이들의 병리조직학적 및 임상 소견을 재정리하고 분석하여 문헌고찰과 함께 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) IgA nephropathy의 발생빈도는 30.8%이다.

2) 성별분포는 남녀비가 1.05:1로 거의 비등하다
 3) 연령분포는 10세미만에 2.4%, 10~19세 19.5%, 20~29세 46.3%, 30~39세 14.6%, 40~49세 7.3%, 50~59세 7.3%, 60~69세 2.4%, 65.8%가 10~29세의 젊은 연령층에서 발병하였다.

4) 임상증세는 혈뇨가 71.8%, 육안적혈뇨는 혈뇨의 69.2%, 단백뇨는 100%, 노단백치 1g/24hr 이하는 4.87%, nephrotic syndrome 은 24.3%, nephrotic syndrome 아닌 예에서의 edema 는 31.7%.

5) 광학현미경적 소견은 7군으로 분류하고, minimal change 군이 19.5%, mesangial proliferation 군이 36.5%, focal/segmental proliferation 은 7.3%, diffuse proliferation 군 17.1%, sclerosis 군 12.2%, crescents 군 2.4% membranous reaction (subepithelial deposits) 군 4.8%이었다.

6) 면역형광검사 소견은 41예 모두에서 IgA 와 IgM 이 침착됐고 IgG 75.6%, C₃ 80.4% 그리고 C₄ 와 C_{1q}는 6예의 SLE 를 제외한 나머지에서 자기 91.5%와 85.8%의 침착결여를 보인 반면 SLE 전에는 모두 침착을 보였다, Fibrinogen 은 63.4%에서 염색되었다.

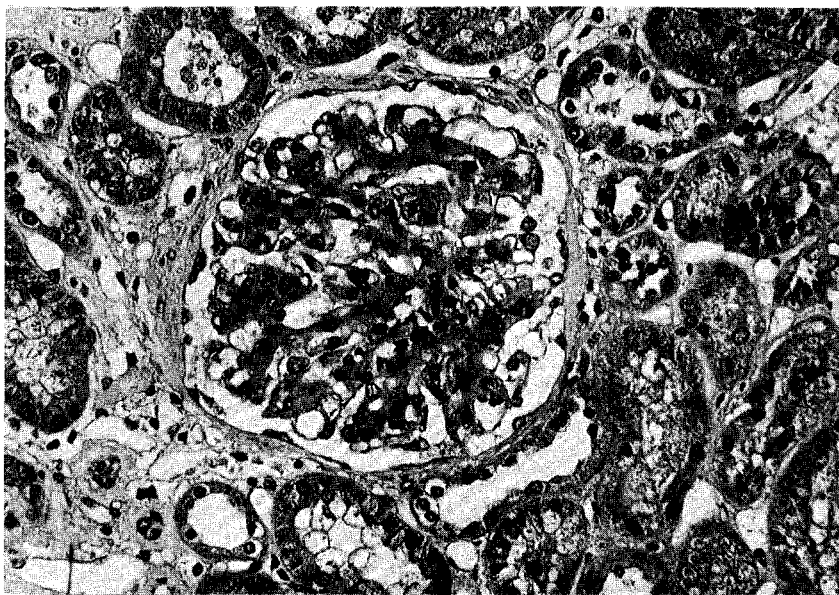
이상의 소견을 종합해 보면 IgA nephropathy 는 한국에서도 흔한 병이며 임상, 병리조직 및 면역형광 소견이 문헌상의 보고들과 거의 대동소이 하다.

참 고 문 헌

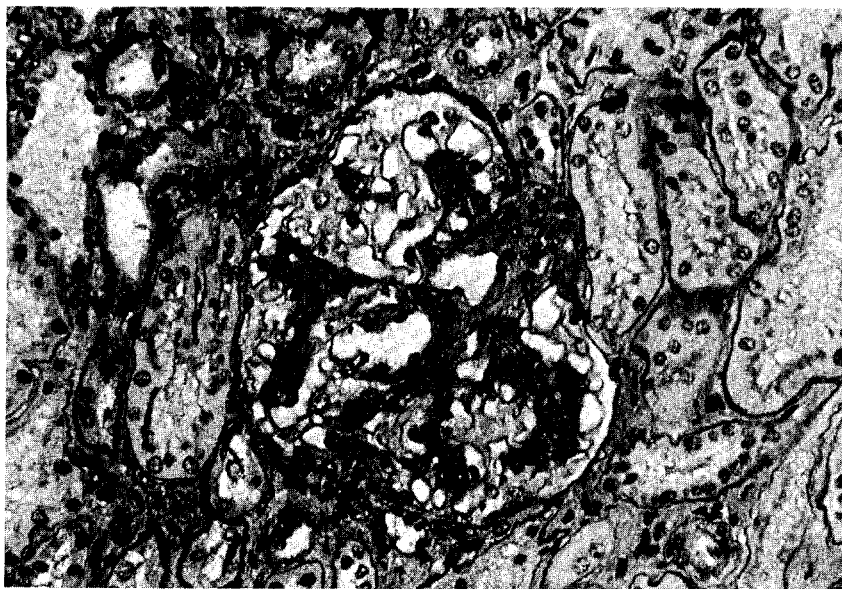
- Berger J, Hinglais N: Les depots ntercapillaries d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74: 694.
- 조병수, 엄순희, 차주홍, 안창일, 양문호, 이현순: 소아 IgA nephropathy 의 임상적 고찰. 대한신장학회잡지 1987; 6: 95~102.
- Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME: IgA nephropathy: perspectives on pathogenesis and classification. *Clin Nephrol* 1985; 24: 161~179.
- 이영혁, 이재승, 심호식, 김병길, 정현주, 최인준: 소아 IgA 신병증에 관한 임상적 및 조직학적 고찰. 대한신장학회잡지 1986; 5: 37~44.
- 김주현, 김우주, 이명석, 김숙주, 김형규, 홍순국: IgA nephropathy 의 임상적 관찰. 대한신장학회잡지 1986; 5: 45~52.
- 김윤화, 양문호, 김명제, 조병수: IgM nephropathy 의 병리조직학적 검색. 대한병리학회지 1986; 20: 165~177.
- 최은영, 유광희, 안중기, 강성귀: IgA nephropathy 에 대한 임상적 연구. 대한신장학회잡지 1986; 5: 164~171.
- 윤영석, 김영진, 최희진, 차봉연, 장윤식, 이광우, 손호영, 강성구, 방병기: 장직성 척추염을 동반한 IgA 신증 1예. 대한신장학회잡지 1986; 4: 105~110.
- 고세중, 김병길, 이종균, 배기수, 정현주, 최인준: Cyclosporin A 로 관해를 유도한 Steroid 저항성 미세변화형 신증후군이 병발된 IgA 신병증 1예. 대한신장학회잡지 1988; 7: 199~205.
- 서병철, 김창렬, 이우길, 박문향: 장티푸스에 동반된 IgA 신병증 1예. 대한신장학회잡지 1987; 6: 184~188.
- 안명주, 김홍근, 박찬현, 강종명, 박한철, 이창우: IgA 신증환자의 피부내 IgA 침착. 대한신장학회잡지 1987; 6: 329~333.
- 유한옥, 정해일, 이환종, 최용, 고광옥: 스테로이드에 반응하는 IgA 신병증에 동반된 신증후군. 대한신장학회잡지 1987; 6: 89~94.
- Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister K M, Lomax-Smith JD, Aarons I: The syndrome of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1984; 21: 7~14.
- Spargo BH, Seymour AE, Ordonez NG: Renal biopsy pathology with diagnostic and therapeutic implications. John Wiley & Sons, 1980.
- Crocker BP, Dawson DV, Sanfilippo F: IgA nephropathy correlation of clinical and histologic features. *Lab Invest* 1983; 48: 19~24.
- 김명제, 임천규, 조병수, 김윤화, 양문호: IgA nephropathy 의 병리조직학적 검색. 대한신장학회잡지 1985; 4: 197~210.
- Roccatello D, Coppo R, Piccoli G, Cordonnier D, Martina G, Rollino C, Picciotto G, Sena LM, Amoroso A: Circulating Fc receptor blocking factors in IgA nephropathies. *Clin Nephrol* 1985; 23: 159~168.
- Gormly AA, Smith PS, Seymour AE, Clarkson AR, Woodroffe AJ: IgA glomerular deposits in experimental cirrhosis. *Am J Pathol* 1981; 104: 50~54.
- Laurent J, Branellec A, Heslan JM, Rostoker G, Bruneau C, Andre C, Intrator L.

- Laguerre G: An increase in circulating IgA antibodies to gliadin in IgA mesangial glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1987 ; 7 : 178~183.
20. Alexander F, Barabas Az, Jack RGJ: IgA nephropathy. *Hum Pathol* 1977 ; 8 : 173.
21. Emancipator SN, Ovary Z, Lamm ME: The role of mesangial complement in the hematuria of experimental IgA nephropathy. *Lab Invest* 1987 ; 57 : 269~276.
22. Saku K, Naito S, Matsuzaki M, Miyati J, Takebayashi S, Arakawa K: Case report of IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Nephron* 1987 ; 46 : 333~334.
23. Kitajima T, Murakami M, Sakai O: Clinicopathological features in the Japanese patients with IgA nephropathy. *Jap J Med* 1983 ; 22 : 219~222.
24. Nakamoto Y, Miki K, Imai H, Takahashi F: A subset of patients with IgA nephritis mimicking essential hypertension. Proceedings of the IXth International Congress of Nephrology 1984, 114.
25. Ueda Y, Sakai O, Yamagata M, Kitajima T, Kawamura K: IgA glomerulonephritis in Japan. *Contr Nephrol* 1977 ; 4 : 36.
26. Berger J: IgA glomerular deposits in renal disease. *Trans Proc* 1969 ; 1 : 939.
27. Sinnisah R, Pwee HS, Lim CH: Glomerular lesions in asymptomatic microscopic hematuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol* 1976 ; 5 : 216.
28. Droz D: Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA. *Contr Nephrol* 1976 ; 2 : 150.
29. Lee SMK, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, Katz AI: IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 1982 ; 13 : 313~322.
30. Katz A, Walker JF, Landy PJ: IgA nephritis with nephrotic range proteinuria. *Clin Nephrol* 1983 ; 20 : 67.
31. Yoshikawa N, Ito H, Yamada Y, Hashimoto H, Katayama Y, Matsuyama S, Hasegawa O, Okada S, Hajikao H, Yoshizawa Y, Mayumi M, Matsuo T: Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis B antigen in children: a comparison with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1985 ; 23 : 28~34.
32. 박인애, 김용일, 이상국, 최용, 고평옥, 김성권
이정상 : Henoch-Schönlein 신염의 사구체기저막 변화에 대한 전자현미경적 관찰 —IgA 신병변과의 비교—. 대한신장학회잡지 1985 ; 4 : 12~19.
33. 이회발, 한동철, 박노춘, 황승덕 : IgA 신증의 예후에 영향을 끼치는 인자들. 대한신장학회잡지 1986 ; 5 : 172~178.
34. Beale MG, Nash GS, Bertovich MJ, Macdermott RP: Similar disturbances in B cell activity and regulatory T cell function in Henoch-Schönlein purpura and systemic lupus erythematosus. *Lab Invest* 1982 ; 128 : 486~491

＞ 장은숙 사진부도 ① ＜

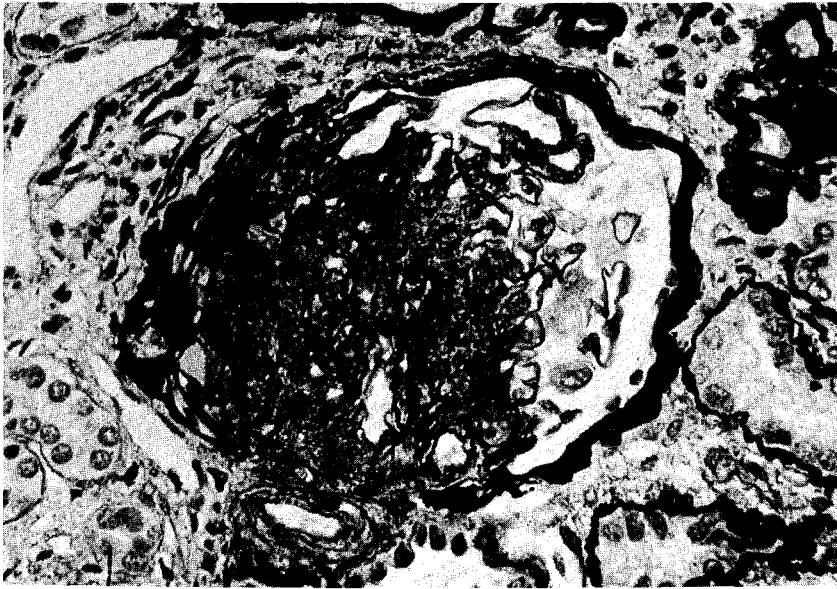


1. IgA nephropathy
Mild increase of mesangial cells and matrix (H&E $\times 250$)

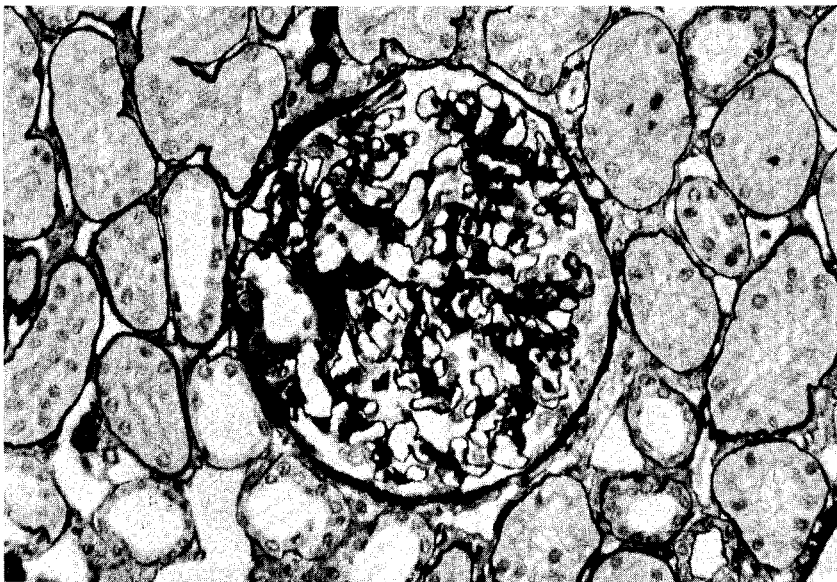


2. IgA nephropathy
A glomerulus shows crescent formation (PAS $\times 250$)

> 장은숙 사진부도 ② <

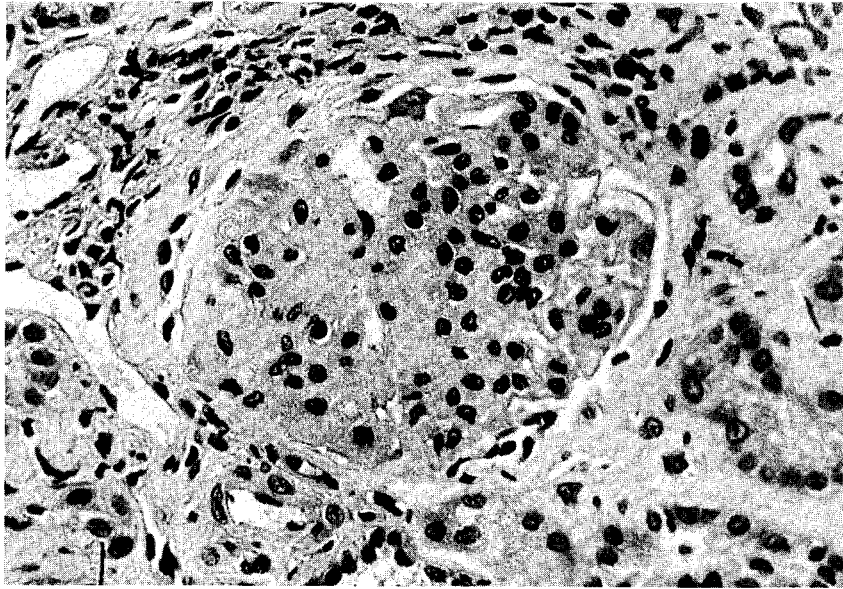


3. IgA nephropathy
A global sclerosis of glomerulus (PAM ×400)

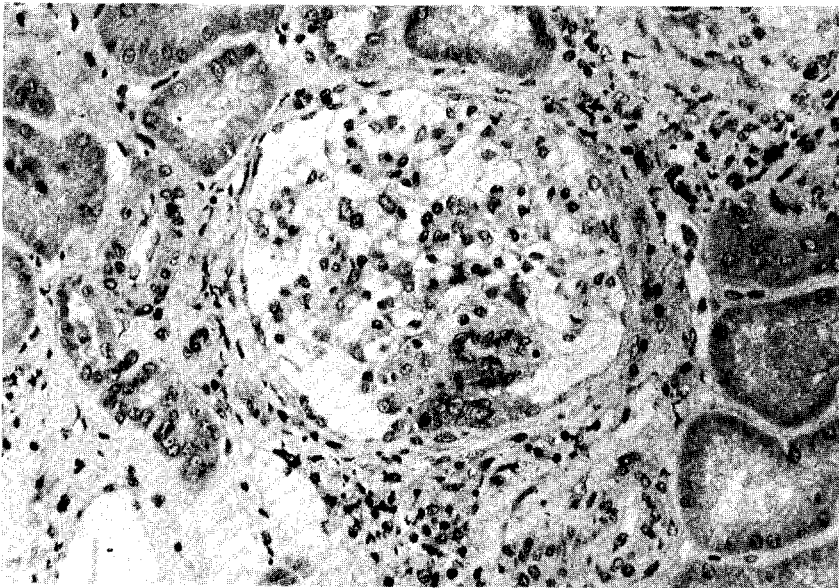


4. IgA nephropathy
Increased mesangial cell and matrix with patent capillary
(PAM ×250)

> 장은숙 사진부도 ③ <

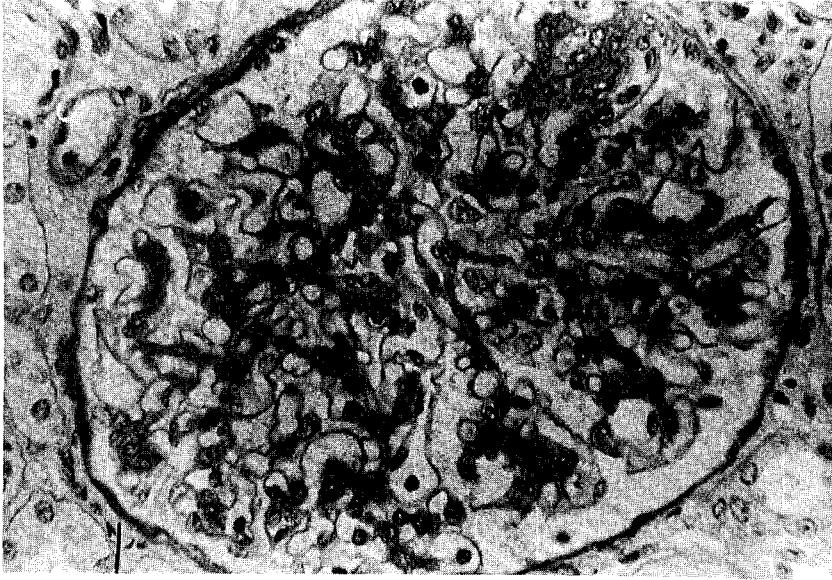


5. IgA nephropathy
Diffuse mesangial enlargement with mild hypercellularity with capillary collapse (H&E×400)

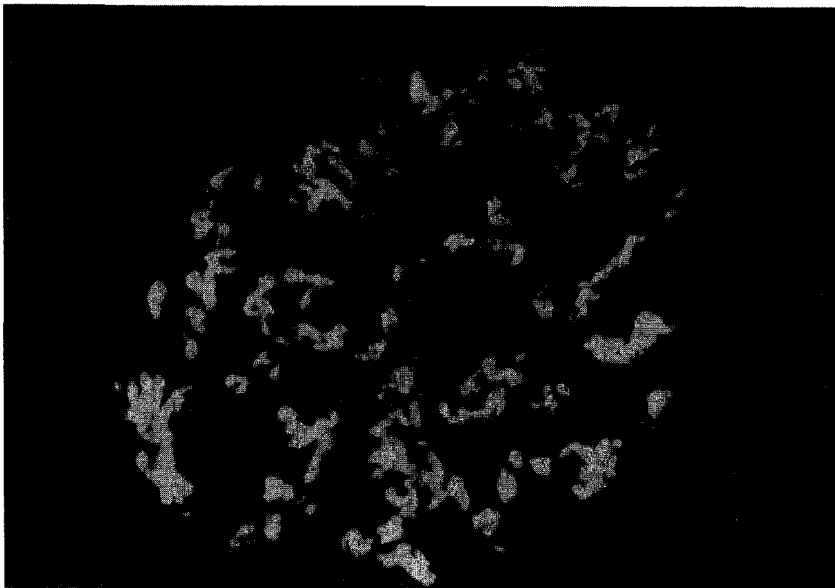


6. IgA nephropathy
Focal glomerulosclerosis of a glomerulus (H&E×250)

> 장은속 사진부도 ④ <



7. Diffuse mesangial proliferation stained by PAS (PAS $\times 400$)



8. A glomerulus stained for IgA by the direct fluorescence method ($\times 250$)
IgA is distributed through the mesangium