

IgA Nephropathy 환자에 관한 임상적 고찰

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
배윤주 · 조영주 · 김혜옥 · 윤건일

병리학교실
한운섭 · 김옥경

= ABSTRACT =

A Clinical Study on the Patients with IgA Nephropathy

Yoon Joo Bae, M.D., Young Joo Cho, M.D.,
Hye Ok Kim, M.D., Kyun Ill Yoon, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Woon Sup Han, M.D., Ok Kyung Kim, M.D.

Department of Pathology

From April 1981 to March 1985, a clinical study was made at the Internal Medicine department of Ewha Womans University Hospital on 13 patients with IgA nephropathy.

The following results were obtained.

- 1) The mean age of patients was 27 years, the male to female ratio was 1.2:1. The most common chief complaint was gross hematuria (38%).
- 2) In urinalysis, hematuria and proteinuria were noted 100% and 92%, respectively. Creatinine clearance was decreased than the normal range of creatinine clearance. ASO titer, immunoglobulin and C3 level were normal range.
- 3) Kidney biopsy finding showed minor mesangial change in 62% of patients, IgA deposition was noted in all patients.

서 론

신생검 기술이 도입된 이래, immunoglobulin 및 complement component의 침착 결과로 여러 신장질환

환의 진단이 가능하게 되었다. 1968년, Berger와 Hinglais 등은 천천히 진행되는 특징을 가진 nephropathy를 보고했다.¹⁾ 이는 광학현미경으로는 진단할 수 없으며, 면역형광학적으로 Immunoglobulin A(IgA), IgG와 electron dense material이 mesangium에 침

착한 질환을 말한다.²⁾

IgA nephroathy는 각국에서 많은 연구와 증례보고가 있었으며²⁾³⁾, 우리나라에서도 몇례의 보고가 있었다.⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 이 질환은 젊은 성인에서 무증상 혈뇨의 원인중 가장 많은 수를 차지한다는 보고가 있고³⁾, 이 병이 초기에는 양성결과를 취하는 것으로 생각되었으나, 20%에서 chronic diffuse glomerulonephritis로 되거나⁷⁾, 최근 신부전으로 진행되는 것이 보고되었다.⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾

저자들은 최근 4년동안 이화대학 부속병원 내과에 입원하여 IgA nephropathy로 진단받은 13예를 경험하였기에 그 임상특징과 검사소견, 병리학적 소견의 특이함을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

관찰대상 및 방법

1981년 4월부터 1985년 3월까지 4년동안 이화대학 부속병원 내과에 입원하여 혈뇨를 보이거나 요통을 호소하며, 홍반성 낭창이나, Henoch-Schönlein 자반증 등의 전신질환의 병력이 없이 경피신생검 결과, IgA nephropathy로 진단받은 13예를 대상으로 하였다.

대상환자 전 예에서 환자의 증상 및 이학적 소견을 조사하였다. 혈청검사로서 CBC, BUN, Creatinine 농도 및 ASO치, IgG, A, M, Complement 3, total protein과 albumin을 측정했고, 요검사, 24시간 요단백량 creatinine clearance (Ccr.)도 조사했으며, 정맥내 신우조영술 또는 KUB를 시행하였다. 전 예에서 경피적 신생검을 시행하여 광학현미경 검사, 면역형광적 검사와 전자현미경 검사를 시행하였다.

결 과

1) 임상적 소견

총환자 13명중 남자 7명, 여자 6명으로 남녀비는 1.2:1이었다. 처음 발견시 발생연령은 15~38세로 평균 27세였다. 증상시작 후 진단까지의 기간은 15일에서 9년까지로 다양했다. 내원당시 주소로는 육안적 혈뇨가 5명으로 38%였고, 현미경적 혈뇨는 4명이었으며(31%), 요통을 주소로 온 경우는 2명으로 15%, 부종을 주소로 온 경우는 4명으로 31%, 혼탁뇨는 3명으로 23%, 상기도 감염이 있었던 경우는 9명으로

Table 1. Clinical Features of IgA nephropathy patients

Case No	Age (Yr.)	Sex	Chief complaint	Dur.	URI	BP (mmHg)	Edema	Hematuria at onset
1	27	M	backache	15 D.	-	140 / 90	+	*+
2	39	F	Rt flank pain gross hematuria	9Yr.	-	120 / 80	+	**+++
3	27	F	Edema micro hematuria	10 D.	-	140 / 90	+	+
4	32	M	Hypertension sore throat	1 Yr. 7 D.	+	180 / 120	-	+
5	21	F	gross hematuria	20 D.	+	120 / 80	+	++
6	26	F	gross hematuria	2 M	+	140 / 70	+	++
7	38	M	Edema, Proteinuria	3-4 Yr.	+	150 / 100	-	+
8	29	M	Edema micro hematuria	1 Yr.	-	150 / 100	++	+
9	15	M	Edema turbid urine	2 M.	+	150 / 90	+	+
10	17	F	micro hematuria	1 M.	+	120 / 90	+	+
11	20	M	gross hematuria	21 D.	+	120 / 80	-	++
12	18	M	sore throat proteinuria micro hematuria	6 M.	+	130 / 90	+	+
13	41	F	gross hematuria	6 M.	+	110 / 60	-	++

* microscopic ** macroscopic

69%였다. 초진시 혈압은 3예를 제외하고 정상범위였으며, 3예는 1명이 180/120 mmHg, 2명이 150/100 mmHg였다. 이학적 소견상, 부종을 보인 경우는 9명으로 69%였다. (Table 1)

2) 검사소견

요검사상 육안적 및 현미경적 혈뇨는 13명으로 전례에서 있었고, 92%인 12예에서 단백뇨를 보였으며, 5명에서 1.0gm 이상을 보였는데, 이중 2명은 4.9gm,

16gm의 심한 단백뇨를 보였다. BUN, Cr.은 2례를 제외하고 정상범위였다. Ccr.는 4예에서 60ml/mm 이하였다. ASO치는 전 예에서 정상이었다. 혈청 알부민, 단백질 감소는 1예에서 발견되었다. (Table 2)

빈혈은 3예에서 관찰되었고, Immunoglobulin은 11예에서 측정했는데 모두 정상범위였다. 정맥내 신우조영술은 10예에서 행했는데, 8예에선 정상이었고, 2예에서 chronic cystitis, right nephritis 소견을 보였다. (Table 3)

Table 2. Laboratory Findings

Case No	Urinalysis			24hr urine protein	BUN	Cr	Ccr	ASO	T. P.	Alb
	P	S	RBC	gm/24hrs	mg/dl	ml/mm			g/dl	
1	+++	-	+	0.467	15	1.1	93	-	6.0	3.8
2	++	-	++	0.270	27	1.3	31	-	6.8	3.7
3	++++	-	+	4.9	14	0.9	77	-	5.5	3.0
4	+++	-		1.4	29	2.0	69	-	7.7	3.6
5	+++	-	++	0.717	11	1.3	45	-	7.0	3.7
6	+	-	++	1.0	15	1.0	35	-	7.0	3.8
7	++	-	+	0.470	17	1.2	90	-	7.8	4.3
8	++++	-	+	16	34	3.2	33	-	4.1	1.9
9	++++	-	+	0.775	14	0.7	138	-	6.2	3.8
10	++++	-	+	0.756	10	0.8	87	-	6.4	3.5
11	-	-	++	0.340	21	1.1	88	-	8.6	4.8
12	+++	-	++	0.560	5	0.7	89	-	7.2	4.5
13	+++	-	++	1.24	13	0.9	64	-	6.7	4.0

Table 3. Laboratory Findings

Case No.	HB	Hct	WBC	Immunoglobulin			C ₃	IVP	KUB
	g/dl	%	/mm ³	G	A	M	mg/dl		
1	15.3	48	8100	880	185	65	145	NI	
2	11.7	31	3300	1475	216	35	98	NI	
3	6.7	19.7	4600	1270	310	270	35	NI	
4	10.9	29.1	5800	1830	445	271	98.2		NI
5	11.5	35.3	6000	1550	177	270	125	NI	
6	12.4	40.5	6800	1900	331	200	82		NI
7	16.7	47.4	6100	-	-	-	-	chr. cystitis	
8	18.0	55.2	10700	332	368	200	78.1		NI
9	13.6	37	4900	-	-	-	-	NI	
10	13.7	37.7	7500	1400	354	215	100	NI	
11	14.5	46	8200	1500	465	105	120	Rt nephritis	
12	13.5	41	6200	1413	340	90	115.6	NI	
13	13.8	43	11500	900	550	73	134	NI	

Table 4. Pathologic Findings

1. Minor change with focal mesangial hypercellularity
2. Focal sclerosing GN with IgA deposition
3. Minimal mesangiopathy with minimal IgA deposition
4. Focal proliferative GN with heavy IgA, C3 deposit
5. Focal Sclerosis and mesangial thickness with IgA deposit
6. Minimal change of glomeruli and mesangial proliferation with IgA deposit
7. Lobular proliferative GN with IgA, G, C3 deposit
8. Mesangiocapillary GN with IgA deposit
9. Minimal mesangiopathy with IgA deposit
10. Minimal mesangiopathy with heavy IgA deposit
11. Minimal mesangiopathy with IgA deposit
12. Mild to moderate mesangial and epithelial proliferation with IgA deposit
13. Focal segmental GN with IgA deposition

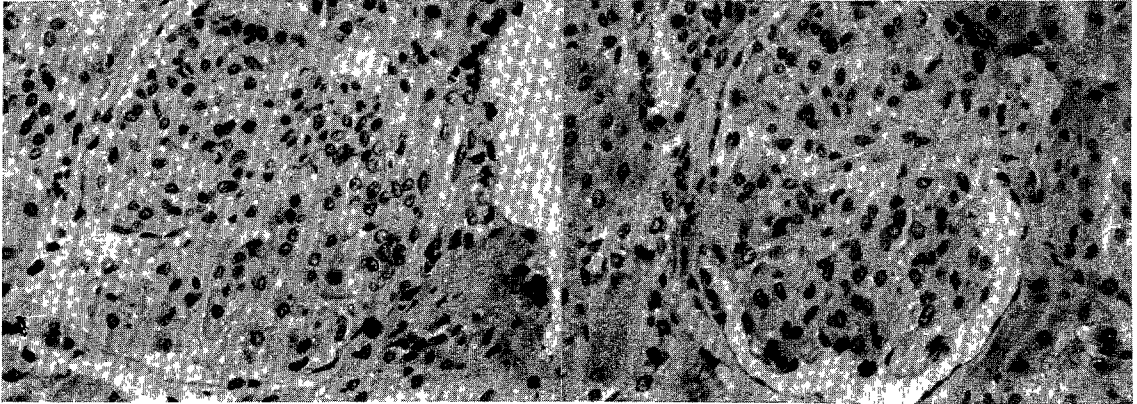


Fig. 1, 2. Light-microscopic photography showing two glomeruli with mesangial hyperplasia and focal adhesion to Bowmann's capsule. (H-E stain, 400x)

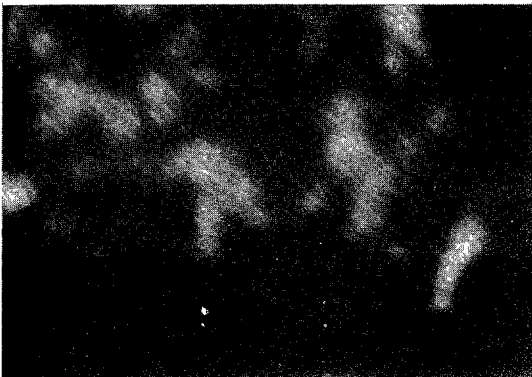


Fig. 3. Immunofluorescent staining of glomerulus showing diffuse mesangial deposits of IgA. (stain for IgA, 400x)

3) 병리조직소견

13예 모두에서 경피신생검을 시행했다. minor mesangial change를 보인 경우는 8예였고, mild to moderate mesangiopathy는 1예에서 있었다. Focal sclerosing glomerulonephritis를 보인 경우는 2예였고, mesangioproliferation을 보인 경우는 3예였다. (Table 4, Fig. 1,2)

면역형광염색검사 소견중 전예에서 IgA deposit이 있었고 (Fig. 3), heavy deposit은 5예에서 있었으며, C₃가 함께 침착한 것은 5예였다. IgA-C₃가 같이 침착한 것이 5예였으며 2예에서 Fibrin 침착이 있었다. (Table 5)

전자현미경 소견에서는 소용모 형성 및 mesangium 기질증가를 관찰할 수 있었다. (Fig 4 5)

Table 5. Immunofluorescent Finding in Renal Biopsies

Case	IgA	IgG	IgM	C3	Fibrinogen
1	++	-	-	-	-
2	+	-	-	-	-
3	+	-	-	++	-
4	++	-	-	++	-
5	++	-	-	-	-
6	+	-	-	+	-
7	+	-	-	+	-
8	+	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-
10	+++	-	-	+	+
11	+	-	-	-	+
12	+	-	-	-	-
13	+	-	-	-	-



Fig. 4. Electron micrography showing increased mesangial cell and matrix. (6,000x2)

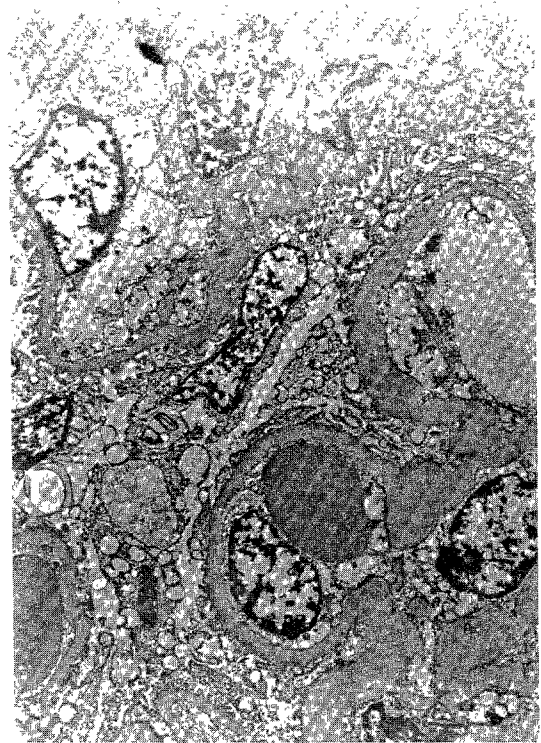


Fig. 5. Electron micrography showing wrinkled basement membrane, epithelial proliferation with villi formation in Bowman's space. (2,500x2)

고 찰

IgA nephropathy는 1968년 Berger가 처음 기술하여 Berger's IgA/IgG deposit. disease라고 불려왔으며, 단순히 Berger's disease, 또는 IgA-IgG mesangial nephropathy라고도 한다.

초점성 사구체 신염이란 구조학적 용어로서 IgA nephropathy의 특징이나 이는 반복성 육안적 혈뇨를 보이는 Alport's 증후군, 아급성 심내막염때도 볼수 있으며, 또한 전신질환 (polyarteritis, wegener's granulomatosis, Lupus erythematosus, Goodpasture's 증후군, Henoch-Schönlein purpura)등에서도 나타난다.

그러므로 반복적, 육안적 또는 지속성 현미경적 혈뇨가 있을때, 신생검 시행후 면역형광검사 결과에서 mesangium에 IgA-IgG 침착이 있으며 위의 전신질환 및 간병변증 그리고 다른 종류의 원발성 사구체질

환의 존재 근거가 없을 때 IgA nephropathy 라고 한다.¹¹⁾

이 질환의 원인 및 병원론은 잘 알려져 있지 않으나, 여러가지 가설이 있다. 첫째는 비 연쇄상구균 상기도 감염과 흔히 연관이 있는 점으로 미루어 mucosal infection 이 되면, 외부항원 특히 Virus 와 IgA 가 면역 복합체를 형성하여 이것이 mesangium 에 침착한다는 것이다.¹²⁾ 두번째는 외인성 항원에 대한 IgA 항체반응으로, mesangium 에서 alternative pathway 활성화에 의한다는 것이다.¹³⁾ 세째, mesangial component 에 대한 혈청 IgA 의 직접적 적용이라는 설명이 있다.¹⁾ 즉, 밝혀진 병적요인으로는 순환 IgA-containing immune complex, IgA-specific suppressor T-cell 의 감소가 있다. 또한 HLA B antigen 등의 존재¹⁴⁾를 들 수 있는데, 많은 보고에서 IgA nephropathy 의 pathogenesis 에 유전학적 기전이 관여한다고 하였다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 그러나, 이 가설들은 아직 충분한 증거를 갖추지 못하였다.

IgA nephropathy 는 성인의 원발성 사구체신염의 가장 흔한 type 로서⁹⁾¹⁷⁾, 모든 연령에서 발생하지만 젊은 연령층과 남자에서 흔히 일어난다.¹⁸⁾¹⁹⁾ McCoy¹²⁾ 등에 의하면 20 예중 18 예에서 남자였고, 우리나라의 증례보고도 젊은 연령층의 남자가 대부분이다.⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 본 조사에서는 남녀비가 1.2:1로 남자가 여자보다 약간 많았다.

이 질환은 무증상 반복, 또는 지속적인 현미경적 혈뇨가 특징이며, 단백뇨를 동반하기도 하는데, 다른 임상적 증세는 없이 미세한 소변검사 장애만을 갖고있는 경우도 있다. 본 조사에서는 내원당시 100%에서 육안적 또는 현미경적 혈뇨가 있었고, 이 혈뇨가 있었고 이 혈뇨는 상기도 감염과 심한 운동이 관련되었다는 보고가 있으며¹⁾²⁾, 본 조사에서 상기도 감염이 선행되었던 경우는 9명이었다.

이 병의 초기에는 대개 고혈압이 없으며, 있어도 경증이다. 단백뇨는 대개 심하지 않고, GFR(glomerular filtration rate)도 대부분 정상이다.¹⁹⁾ 본 조사에서도 2예에서만 3gm 이상의 심한 단백뇨를 보였다. 혈청 IgG, M은 정상이며, IgA는 증가하거나 정상인데, 혈청 IgA 증가가 이 병의 예후에 미치는 영향은 아직 논란이 되고 있다.²⁰⁾

조직소견으로는 초점성 증식성 사구체신염을 보이며, 면역형광학적 검사에서 mesangium 에 IgA 의 현저한 침착, 전자현미경상 mesangium 이나 내피하부에 electron dense deposit 이 보인다.¹⁾¹²⁾ 가장 특징적인 것은 면역형광 소견으로서 mesangium 에 IgA 가 침착한 것이며 IgG, C₃, fibrin의 침착도 동반될 수 있다. 이갈

은 특이한 진단적 가치에 의의를 제기하는 저자도 있긴 하나²⁰⁾, 홍반성낭창때는 IgA 보다 IgG, M의 침착이 더 현저하며, Henoch-Schönlein purpura 때는 fibrinogen derived antigen의 heavy deposit 이 IgA 침착보다 더 현저하다.

이 질환의 예후는 대개 양호한 경과를 밟는 것으로 알려져 왔으나²³⁾³⁹⁾, 많은 증례보고등이 나옴에 따라 최근에는 급속히 만성 신부전증으로 이행하는 경우가 많은 것으로 되어 있다.⁸⁾¹⁰⁾²¹⁾

예후를 결정하는 요소로는 조직 및 면역학적 변화 정도, 단백뇨 양을 들 수 있다.²⁾⁷⁾ 즉, 초기 고혈압이나 심한 단백뇨가 있거나, 사구체, 세뇨관 기질의 심한 경화를 보이거나, 신기능이 저하된 경우는 예후가 나쁘다고 한다.⁹⁾¹⁸⁾²¹⁾ 한편, 지속적인 현미경적 혈뇨 및 단백뇨를 보인 경우보다, 지속적인 육안적 혈뇨를 보이는 경우가 예후가 좋았는데¹⁸⁾, 이같이 여러가지 다른 증상출현 및 예후가 나타나는 것을, Beukhof²²⁾ 등은 IgA nephropathy 가 heterogenous 한 질환이기 때문이라고 했다. 본 조사에서는 추적검사는 시행하지 못하였으나, 단백뇨가 심했던 2예와 사구체 경화를 보인 2예는 예후가 나쁠 것으로 사료된다.

IgA nephropathy 의 치료는 다른 사구체 신염과 마찬가지로 특이 치료는 없으며 steroid 및 면역억제제를 사용할 수 있으나, 치료유무에 예후의 큰 차이를 보이고 있지는 않다. 신부전으로의 진행을 막는 것이 필요하긴 하나, 항원을 제거 시킬 수 있는 경우, 즉, malaria, 아급성 심내막염, viral agent 가 분리된 경우라면, 적절한 항생제, 항바이러스제제로 치료될 수 있으나⁷⁾, 뚜렷한 방어기전이 밝혀지지 않은 IgA nephropathy 의 경우는 불가능 하다고 하겠다. 단지 만성 사구체신염이 된 경우, 혈압조절에 의해 신부전의 가속화를 막는 것이 중요하다.

감별할 질환으로는 앞에 언급한, 조직소견이 IgA nephropathy 와 유사한 Henoch-Schönlein purpura, Good pasture's 증후군, Membranoproliferative glomerulonephritis, Lupus nephritis 와 poststreptococcal glomerulonephritis 가 있으며, 이들은 각기 다른 임상적 특징을 갖고, 신생검 면역형광검사서 IgA 침착이 특징적이 아니다. 앞으로 IgA nephropathy 의 병리기전 및 연구는 신생검을 통한 면역형광학적검사의 사용 및 임상적 추적이 중요하다고 하겠다.

결 론

1981년 4월부터 1985년 3월까지 4년동안 이화대학 부속병원 내과에 입원하여 경피신생검 결과 IgA nephropathy 로 진단받은 13명을 대상으로 임상 및

검사소견, 병리조직소견을 분석하였다.

1) 환자의 평균연령은 27 세였고, 15~38세 연령분포를 보였다. 남녀비율은 12:1 이었고, 내원당시 주소로는 육안적 혈뇨가 38%로 가장 많았다. 고혈압은 3 예에서 있었고, 부종을 보인 경우는 9 예였다.

2) 요 검사는 전 예에서 혈뇨가 있었고 단백뇨는 92%에서 있었으며, 24 시간 요단백량은 3.0gm 이상이 2 예였다. Cr.는 4 예에서 60ml/mm 이하였고, ASO 치는 전예에서 정상이었다. Immunoglobulin과 C₃도 측정된 11 예에서 모두 정상이었다.

3) 병리조직소견상 대부분 minor mesangial change를 보였다. 5 예에서 IgG-C₃가 침착되어 있었고 2 예에서 fibrin 침착이 있었다.

REFERENCES

- 1) Berger J: *IgA glomerular deposition in renal disease. Transplant Proc*, 1969; 1: 939
- 2) Joshua H, Sharon Z, Gutglas E, Rosenfeld J and Ben-Bassat M: *IgA-IgG Nephropathy. A clinicopathologic entity with slow evolution and favorable prognosis. Am J Clin Path*, 1977; 67: 289
- 3) Levy M, Beaufile H, Gubler MC and Habib R: *Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease). Clin Nephrol*, 1973; 1: 63
- 4) 박한철 · 허봉열 · 박종인: *IgA 신병증의 2례 대한내과학회잡지*, 1977; 20: 627
- 5) 남승현 · 박현화 · 고행일 · 유원상 · 김관엽 · 이현순: *IgA 사구체 신염 4례*, 대한내과학회잡지, 1980; 24: 238
- 6) Chung SH, Kim SS, Cha UD, Cho JS and Choi IJ: *Mesangial IgA-IgG deposit glomerulonephritis. Yonsei Med J*, 1974; 15: (1) 1228
- 7) Merrill JP: *Medical progress GN(3 parts). N. Engl J Med*, 1974; 290: 257, 313, 374
- 8) Berger J, Yaneva H, Nabarra B and Barbanel C: *Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation: Kidney Int*, 1975; 7: 282
- 9) Clarkson AR, Seymour AE, Thompos AJ, Hoynes WDG, Chan YL and Jackson B: *IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical feature and uncertain prognosis Clin Nephrol*, 1977; 8: 459
- 10) Katz A, Dath, Underdown BJ, Monto JO and Lepow IM: *Glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA unassociated with systemic disease J Can Med Ass*, 1976; 114: 209
- 11) Hymen LR, Nagnild JP, Beirne GJ and Burkholder PM: *Immunoglobulin A distinction in glomerular disease. Kidney Int*, 1973; 3: 397
- 12) McCoy RC, Abramowsky CR and Tisher CC: *IgA nephropathy. Am J Path*, 1974: 76: 123
- 13) Vernier RL, Resnick JS and Mauer SM: *Recurrent hematuria and glomerulonephritis. Kidney Int*, 1975; 7: 224
- 14) Richman VA, Mahoney JJ and Fuller TJ: *Higher prevalence of HLA-B12 in patients with IgA nephropathy. Ann Intern Med*, 1979: 90: 201
- 15) Berthoux FC, Gagne A, Sabatier JC, et al: *HLA-BW35 and mesangial IgA GN. N Engl J Med*, 1978; 298: 1034
- 16) Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, Woodford SY, Gleason K and Wyatt RJ: *Familial IgA nephropathy N Engl J Med*, 1985: 312: 202
- 17) Droz D: *Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA Contr Nephrol*, 1976: 2: 150
- 18) D'Amico G, Ferrario F, Colasanti G, Ragni A and Bestett M: *IgA mesangial nephropathy with rapid decline in renal function. Clin Nephrol*, 1981; 16: 251
- 19) Rapport A, Davidson DA, Deveber GA, Ranky GN and Mclean CR: *Idiopathic focal proliferative nephritis associated with persistent hematuria and normal function. Ann Int Med*, 1970; 73: 921
- 20) Roy LP, Fish AJ, Vernier RL and Michael AF: *Recurrent macroscopic hematuria, focal nephritis and mesangial deposition of immunoglobulin and complement. J Pediat*, 1973: 82: 767
- 21) Vander PJ, Ariss L, Brentjens JRH, Marrink J, and Hoedmaeker Ph J: *The clinical course of IgA nephropathy in Adults. Clin Nephrol*, 1977; 8: 335
- 22) Beukhof JR, Ockhuizen Th, Halie LM, Westra J, Beelen JM, Donkei AJM, Hoedmaeker, Ph J and van der Hem GK: *Subentities within adult primary IgA nephropathy. Cli Nephrol*, 1984; 22: 195