

IgA 신병증의 예후

충남대학교 의과대학 내과학교실

이 강 욱

The Long-term Prognostic Factors of IgA Nephropathy

Kang Wook Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

신장조직검사를 받은 환자들에서 전 세계적으로 가장 많은 일차성 사구체 질환은 IgA 신병증이다. 각 나라별로 질환의 발생률이 다양한데 이는 지역적 또는 인종간의 차이와 함께 신장조직검사의 적응증에 따라서도 많은 차이가 있을 수 있다. 장기적인 IgA 신병증의 예후에 관해서도 지역별로 매우 다양하게 보고되고 있다¹⁻⁴⁾. IgA 신병증 환자가 10년 이상 신장기능의 악화 없이 경미한 요검사상 이상소견만을 보일 수도 있지만 대부분의 환자들에서 어느 정도의 서서히 진행되는 신기능장애를 나타나게 된다¹⁾. 진단 후 15-20년 이상 질환이 경과하면서 IgA 신병증 환자들 중 말기 신부전증 단계로 진행되는 환자들은 15-40%로 보고되고 있어 매년 1-2%의 환자들이 말기 신부전증으로 진행되는 셈이다¹⁻³⁾.

IgA 신병증 환자들에서 신기능 악화를 효과적으로 방지하기 위해서는 신장질환의 진행과 밀접한 관련이 있는 악화인자를 알아내어 교정이 가능한 요인들을 제거하는 것이 매우 중요한데 지난 10여년 동안 IgA 신병증 환자들에서 신장질환의 악화를 예측할 수 있는 임상적 소견, 검사실 소견 그리고 신장조직검사 소견에 관한 수많은 연구들이 있었다. 말기 신부전증으로의 진행과 밀접한 관련이 있는 IgA 신병증의 신장조직소견으로는 간질성섬유화, 세뇨관위축 및 사구체 경화 등이 있다¹⁻⁵⁾. 사구체 모세혈관고리화 및 메산지음내 면역복합체 침착 유무, 그리고 반월상 형성 등도 중요한 예후 인자로 거론되었다¹⁻⁵⁾. 그러나 Lai 등⁶⁾의 연구에 의하면 조직학적으로 사구체나 세뇨관에 비교

적 정도의 만성적인 변화가 있더라도 임상적으로 진행되는 경향을 보일 수 있다고 하였다. 최근까지 IgA 신병증 환자들을 대상으로 한 여러 임상 연구들에서 비교적 공통적으로 불량한 예후와 관련이 있는 요소들로 지속적인 고혈압, 단백뇨 (>1 g/day), 신기능부진, 신증후군 등이 잘 알려져 있다¹⁻³⁾. 남성 또는 진단 당시 나이가 많았던 경우도 좋지 않은 임상경과와 관련이 있다고 한다. 질환이 상당한 정도로 진행하였음을 시사하는 신장조직검사상 사구체 및 세뇨관간질조직의 만성적 변화 소견은 앞으로 신장기능의 악화를 예측하는 중요한 조직 소견으로 알려져 있다¹⁻⁵⁾.

육안적 혈뇨의 유무에 따른 임상경과의 예후에 대해서는 논란이 많다⁷⁾. 지속적인 현미경적 혈뇨가 장기적인 예후에 오히려 좋지 않다는 연구들이 있는데 육안적인 혈뇨가 있는 경우 좀 더 질환이 일찍 발견될 가능성이 있는 반면에 현미경적 혈뇨의 경우 질환이 늦게 발견될 가능성이 있다. 또한 일반적으로 육안적 혈뇨와 동반된 일시적인 신기능 감소는 장기적인 예후에 영향이 크지 않은 것으로 알려져 있다. 이러한 경우 동반된 급성 신부전증은 사구체의 반월상 형성 등의 병변에 의해서보다는 세뇨관성 병변에 의한 경우가 대부분이라고 한다. 그리고 육안적 혈뇨는 상기도 감염과 관련된 일시적인 염증성 변화와 관련이 있는 반면에 지속적인 현미경적 혈뇨는 지속적으로 진행되는 염증성 변화를 나타낼 가능성도 있다. Donadio 등⁸⁾의 연구에 의하면 IgA 신병증의 장기적인 예후에 진단 당시의 단백뇨도 중요하지만 1년 후에도 지속적으로 보이는 단백뇨와 혈청 크레아티닌 치가 더욱 중요한 예후 인자로 강조하였다. Chen 등⁹⁾의 연구에 의하면 단백뇨가 심한 환자들에서 IgA 면역 복

책임저자: 이강욱 대전시 중구 대사동 640
충남대학교병원 내과
Tel: 042)220-7160, Fax: 042)220-7160
E-mail: kwlee@cnu.ac.kr

합체의 사구체내 침착이 더 잘 일어난다고 보고하였다. 편도선염 등 상기도 감염 후 육안적 혈뇨 및 단백뇨의 악화가 잘 나타나기 때문에 편도선염 등 상기도의 감염이 있을 때 신장에 미치는 영향에 대한 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않지만 IgA 신병증의 발병 또는 진행과 밀접한 관련이 있을 것으로 추정된다. 또한 IgA 신병증이 있는 환자들과 IgA 신병증이 없는 환자들에서 편도선의 조직학적 소견이나 IgA 세포, CD5+ 세포, follicular dendritic cell 등 면역조직화학검사상에서 차이가 있다고 한다. Rasch 등¹⁰⁾은 편도선 절제술이 IgA 신병증 환자들에서 장기적인 예후에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 그러나 Xie 등¹¹⁾은 118명의 IgA 신병증 환자들에서 편도선절제술을 한 환자들과 편도선 절제술을 받지 않은 환자들을 대상으로 평균 192.9개월간 추적한 연구에서 편도선 절제술을 받은 환자들은 말기 신부전증으로 진행한 비율은 10.4%였던 반면에 편도선절제술을 받지 않은 환자들에서는 25.7%에서 말기 신부전증으로 진행하여 차이를 보였다고 보고하였다. 편도선 절제에 따르는 IgA 신병증의 장기적인 예후에 대해서는 아직 논란의 여지가 많아 앞으로 좀 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요할 것이다.

우리나라에서도 IgA 신병증 환자들에서 예후예측 인자들을 알아보기 위한 다기관 공동연구¹²⁾로 대한신장학회에서 주관한 “IgA 신병증 치료를 위한 다기관 공동연구 보고서”에 의하면 전국 35개 의료기관에서 IgA 신병증 환자 1,501명을 대상으로 연구하였는데 소변의 단백뇨 정도, 혈청 크레아티닌 농도, 미만성 사구체경화율과 간질내 세포의 침윤 정도가 이 질환의 의미 있는 예후 인자로 조사되었다. 이중 혈청 크레아티닌 농도가 가장 중요한 예후인자로 지목되었다. 대한신장학회지 이번 호에 실린 “IgA 신병증 환자에서 예후에 관한 임상적 예측인자”는 5년 이상 추적이 가능했던 50명의 IgA 신병증 환자들을 대상으로 장기적인 예후와 관계 있는 임상조건을 조사한 단일기관 연구다. 평균 83.7개월의 관찰기간 동안 신생존에 대한 단일변량 분석에서 혈중 크레아티닌치, 환자순응도, 고요산혈증, Haas 분류⁵⁾상 조직손상 정도, 24시간 단백뇨, 고연령 및 사구체 여과율 등이 유의한 예후 예측 인자로 조사되었다. 다변량분석에서는 환자의 순응도가 유의하게 예후와 관련이 있는 인자였다. 신기능 악화 속도에 대한 단일변량분석에서도 역시 혈중

크레아티닌치, Haas 분류⁵⁾상 조직손상정도, 고요산혈증, 하루 1 g 이상의 단백뇨가 유의한 연관성이 있었으며 다변량분석에서는 Haas 분류상 조직손상 정도가 유의하게 예후와 연관성이 있었다. 특히 이 연구에서는 고요산혈증 및 환자의 순응도가 환자의 예후에 영향을 미치고 있어 흥미롭다. 그러나 단일기관 연구로 대상 환자가 많지 않았고 평균 관찰기간 83.7개월 동안 말기 신부전증으로 진행한 환자가 8.8% 밖에 되지 않아서 부득이 신생존을 사구체여과율 60 mL/min 미만인 경우기준으로 신생존과 신부전으로 구분하여 분석을 하였기 때문에 전체적인 예후에 미치는 인자들을 평가하기에는 불완전할 수 있다. 이와 유사한 연구로 이번 대한신장학회지에 함께 실린 “IgA 신증의 장기 예후”에서는 평균 9.3년 동안 추적이 가능했던 IgA 신병증 환자 152명을 대상으로 한 단일기관의 임상연구로 말기 신부전증으로 진행했던 경우가 21.7%였고 남성, 고혈압, 단백뇨, 신기능부전, Haas 병리조직분류상 심한 정도의 신장손상이 불량한 예후와 관련된 독립 위험인자로 조사되었다. 이는 그동안 잘 알려진 여러 외국의 연구결과들과 대부분 부합하는 소견들이다.

Geddes 등¹³⁾은 헬싱키, 글래스고우, 시드니 및 토론토 등 3개 대륙의 IgA 신병증 환자들을 대상으로 조사한 연구에서 국가별로 매우 다양한 예후를 보였는데, IgA 신병증 환자들의 자연적 질환의 경과를 유사하지만 질환이 진행하면서 초기단계, 중간, 또는 진행된 단계에서 진단된 환자들을 어떠한 비율로 포함하고 있는지에 따라서 각각의 연구 결과가 매우 다르게 나타날 수 있다고 하여 소위 “lead-time bias”를 제시하였다. 즉 질환의 초기단계 환자들을 주로 많이 포함하고 있다면 예후가 비교적 좋고 신장의 생존기간도 길게 나타날 것이다^{4, 13)} (Fig. 1). 그러나 질환이 어느 정도 진행된 환자들을 대상으로 연구를 할 경우에는 반대의 결과를 예측할 수 있다.

현재까지 IgA 신병증의 발생 및 예후에 직결되는 유전적 결함에 대하여 공통적인 연구결과는 아직 없었다. 최근 Gharivi 등¹⁴⁾은 이탈리아와 유럽의 IgA 신병증 30가계의 유전자 분석에서 염색체 6q22-23에 연관성이 높은 것으로 보고한 바 있다. 최근 IgA 신병증 환자들의 예후를 예측할 수 있는 새로운 표식자로 신장조직에 염증성 변화 또는 섬유성 변화를 촉진하는 사이토카인들의 유전자 다형성과 질환의 예후

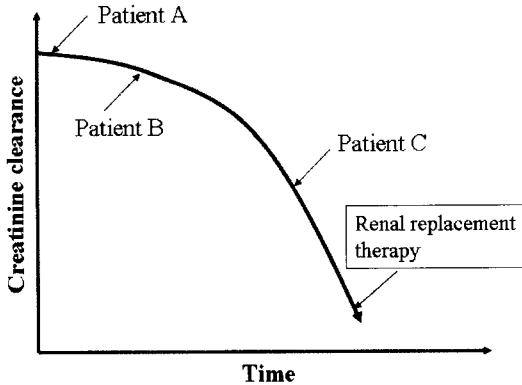


Fig. 1. Depiction of three hypothetical patients with IgA nephropathy who have an identical clinical course to illustrate lead-time bias. Patient A is identified at the beginning of the disease. Renal survival is 12.5 years, CrCl0 is 110 mL/min and slope CrCl is -6.17 mL/min/year. Patient B is identified after 5 years but with preserved renal function. Renal survival is 7.5 years, CrCl0 is 110 mL/min and slope CrCl is -12.3 mL/min/year. Patient C is identified after the development of renal impairment. Renal survival is 2.5 years, CrCl0 is 75.6 mL/min and slope CrCl is -26.9 mL/min/year. In this model CrCl0 predicts slope CrCl even in patients with impaired renal function at presentation (Geddes CC et al, *Nephrol Dial Transplant* 18:1541, 2003).

와의 관계에 관한 연구들이 시도되고 있다. 안지오텐신 전환효소 (angiotensin converting enzyme, ACE) 유전자 다형성과 IgA 신병증 환자의 예후에 관한 연구에서 DD 유전자형이 질환의 진행경과가 빠른 것으로 보고가 있었으나 또 다른 연구들에서는 일치되는 결론을 보여주지 못하고 있다¹⁵⁻¹⁷⁾. MCP-1 유전자 다형성 (A-2518G)¹⁸⁾, paroxisome proliferator-activated receptor γ C161T 유전자 다형성¹⁹⁾, Fc γ 수용체 (Fc γ RIIIa, Fc γ RIIIa)들의 유전자 다형성²⁰⁾ 그리고 ACE와 α -adducin의 유전자다형성 등이 IgA 신병증의 예후와 관련이 있다는 연구들^{21, 22)} 있었다. 앞으로 이러한 새로운 IgA 신병증의 예후에 관계되는 유전적 표식자들에 대한 연구결과들을 주시해야 할 것이다. 이번 대한신장학회지에 발표되는 평균 110.9개월간 추적한 IgA 신병증 환자 240명을 대상으로 한 “Th1 및 항염증성 사이토카인 유전자다형성이 IgA 신병증의 발생과 진행에 관한 연구”에서는 TNF- α (G-308A), IL-6 (C-634G), IFN- γ (A874G) 및 IL-2 (T-330G)의 유전자다형성은 한국인에서 감수성 및

질병의 진행에 유의한 영향이 없는 것으로 조사되었다. 임상적으로는 진단당시 혈청 크레아티닌치, 하루 3.0 g 이상의 단백뇨 및 고혈압의 동반 여부가 신질환의 진행과 유의하게 관련이 있었다. 이 연구는 환자의 수가 비교적 적고 단면적이며 후향적 연구이다. 따라서 빠르게 신기능 악화가 진행되는 군과 그렇지 않은 군 사이에 치료방법이나 다른 예후인자에 대한 영향이 충분히 배제되지 않았기 때문에 단순한 진행 여부에 대한 비교에서는 두 군간의 차이가 희석되어 명확하지 않을 수 있다. 앞으로 다기관 공동으로 좀 더 많은 수의 환자들을 대상으로 하는 전향적인 연구들이 기대된다.

사구체 신장질환 중 가장 빈도가 높은 이러한 IgA 신병증을 조기에 진단하여 관리하는 것은 장기적으로 질환의 예후에 매우 중요하기 때문에 요검사상 혈뇨 또는 단백뇨를 보여 사구체 질환이 의심될 경우 신장 조직검사 등 적극적인 노력이 필요할 것이다. 또한 질환의 악화 요인과 밀접한 관련이 있는 임상적 인자들을 찾아내어 교정 가능한 요인들에 노출되지 않도록 유의해야 할 것이다. 신장조직검사상 사구체 및 세뇨관간질조직의 만성적 변화, 고혈압, 상승된 혈청 크레아티닌치와 지속적인 유의한 단백뇨를 보이는 환자들에서는 앞으로 신장기능이 급속하게 악화될 가능성이 높기 때문에 신기능 악화의 진행억제를 위하여 다양한 방법들을 시도해야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347:738-748, 2002
- 2) Levey AS: Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 347:1506-11, 2002
- 3) D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 36:227-237, 2000
- 4) Coppo R, D'Amico G: Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 18: 503-512, 2005
- 5) Haas M: Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 29:829-842, 1997
- 6) Lai FM, Szeto CC, Choi PC, Li PK, Tang NL, Chow KM, Lui SF, Wong TY, Ho KK, To KF: Primary IgA nephropathy with low histologic

- grade and disease progression: is there a "point of no return"? *Am J Kidney Dis* **39**:401-406, 2002
- 7) Bennett WM, Kincaid-Smith P: Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int* **23**:393-400, 1983
 - 8) Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademacher DM: Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **17**:1197-1203, 2002
 - 9) Chen A, Ding SL, Sheu LF, Song YB, Shieh SD, Shaio MF, Chou WY, Ho YS: Experimental IgA nephropathy. Enhanced deposition of glomerular IgA immune complex in proteinuric states. *Lab Invest* **70**:639-647, 1994
 - 10) Rasche FM, Schwarz A, Keller F: Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* **51**:147-152, 1999
 - 11) Xie Y, Chen X, Nishi S, Narita I, Gejyo F: Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int* **65**:1135-1144, 2004
 - 12) 대한신장학회: IgA 신병증 치료를 위한 다기관 공동연구 보고서: protocol I: IgA 신병증의 예후요인 규명을 위한 후향적 다기관 공동 임상연구, 1998
 - 13) Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, Pei Y, Cattran DC: A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **18**:1541-1548, 2003
 - 14) Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, Cooper K, Amoroso A, Viola BF, Battini G, Caridi G, Canova C, Farhi A, Subramanian V, Nelson-Williams C, Woodford S, Julian BA, Wyatt RJ, Lifton RP: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* **26**:354-357, 2000
 - 15) Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O: Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* **96**:2162-2169, 1995
 - 16) Schmidt S, Stier E, Hartung R, Stein G, Bahnsch J, Woodroffe AJ, Clarkson AR, Ponticelli C, Campise M, Mayer G, Ganten D, Ritz E: No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* **26**:727-731, 1995
 - 17) Taal MW: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in renal disease: clinically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens* **9**:651-657, 2000
 - 18) Mori H, Kaneko Y, Narita I, Goto S, Saito N, Kondo D, Sato F, Ajiro J, Saga D, Ogawa A, Sakatsume M, Ueno M, Tabei K, Gejyo F: Monocyte chemoattractant protein-1 A-2518G gene polymorphism and renal survival of Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* **9**:297-303, 2005
 - 19) Song J, Sakatsume M, Narita I, Goto S, Omori K, Takada T, Saito N, Ueno M, Gejyo F: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161T polymorphisms and survival of Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Genet* **64**:398-403, 2003
 - 20) Tanaka Y, Suzuki Y, Tsuge T, Kanamaru Y, Horikoshi S, Monteiro RC, Tomino Y: FcgammaRIIIa-131R allele and FcgammaRIIIa-176V/V genotype are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **20**:2439-2445, 2005
 - 21) Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Ajiro J, Sato F, Saga D, Kondo D, Akazawa K, Sakatsume M, Gejyo F: Interaction between ACE and ADD1 gene polymorphisms in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Hypertension* **42**:304-309, 2003
 - 22) Yoon HJ, Kim H, Kim HL, Lee SG, Zheng SH, Shin JH, Lim CS, Kim S, Lee JS, Lee DS, Kim YS: Interdependent effect of angiotensin-converting enzyme and platelet-activating factor acetylhydrolase gene polymorphisms on the progression of immunoglobulin A nephropathy. *Clin Genet* **62**:128-134, 2002