

## Alport 증후군 환자 12명의 임상적 고찰

경희의대 소아과학교실  
배영민, 김성도, 강현호, 조병수

### < 한 글 요약 >

**목 적** : Alport 증후군은 유전성 신질환 중 가장 많은 형태로서 흔히 빠른 속도로 진행되는 신질환과 감각신경성 난청, 눈의 이상, 전자현미경상 특징적 소견, 그리고 대부분의 경우 가족력 동반을 특징으로 한다. 저자들은 Alport 증후군의 임상적 특징을 관찰하여 진단에 도움이 되고자 후향적 조사를 실시하였다.

**대상 및 방법** : 1991년 4월부터 1999년 6월까지 경희의대 부속병원 소아과에서 Alport증후군으로 진단된 환자 12명을 대상으로 하였으며 진단 기준으로 신질환, 가족력, 감각신경성 난청이나 눈의 이상 및 전자현미경상 특징 등 4가지를 설정하여 의무기록을 통하여 비교분석하였다.

**결 과** : 12예중 설정된 4가지의 진단 기준에 모두 부합되는 경우는 2예였으며 가족력이 확실치 않았던 예가 3예, 감각신경성 난청이나 눈의 이상 소견이 없었던 예가 6예였다. 또한 1예에서는 만성신부전에 빠져 신생검을 시행치 못하였으나 나머지 진단 기준을 충족시켰다. 12예 중 남녀의 비는 1:2 였으며 신질환 발현시의 연령은 평균 5.6세 였다. 처음 나타난 증상으로 신질환이 먼저 나타난 예는 10예 였으며 나머지 2예에서는 청각장애와 백내장이 각각 처음 증상으로 나타났다. 12예 중 신질환의 가족력을 동반한 경우는 9예였으며 11예에서 청력검사와 안과적검사를 시행하여 6예의 감각신경성난청과 2예의 눈의 이상을 발견하였다. 전자현미경 소견은 11예중 9예에서 사구체기저막의 두께가 불규칙하게 두꺼워지고 고밀도층의 박층화와 죽들기 융합의 소견을 보였고 나머지 2예에서는 기저막이 얇아져있고 박층화와 죽들기 융합 소견을 보였다. 평균추적기간은 3년 6개월로 현재 만성신부전에 이른 경우는 1예 있어 신이식을 시행하였다.

**결 론** : Alport 증후군의 진단에 신질환의 가족력, 감각신경성 난청, 눈의 이상 및 전자현미경상 특징적 소견은 중요하며 이러한 특성을 분석함으로써 앞으로 많은 환자의 발견에 도움이 되리라 생각된다.

### 서 론

Alport 증후군은 유전성 신질환 중 가장 많은 형태로서 1927년 Alport<sup>1)</sup>에 의해 보고되었으며, 매우 다양한 임상경과를 취하나, 흔히 빠른 속도로 진행하여 신부전에 이르는 신질환과 감각신경성 난청, 눈의 이상, 전자현미경상 특징적 소견, 그리고 대부분의 경우 가족력 동반을 특징으로 한다.<sup>2,3)</sup> 임상양상 및 예후는 남

자에게서 더 심한 증상을 초래하여, 청소년기에 만성신부전으로 진행되며 여아에서는 비교적 경한 경과를 취한다고 알려져 있다. 광학현미경상 뚜렷한 특징적인 병변은 보이지 않으나 전자현미경 소견상 특징적인 사구체 기저막의 비후, 박층화(duplication), 분절화(thinning) 및 중복화(duplication)와 전자고밀도성 과립성물질(electron dense granules)의 침착을 기저막에서 볼 수 있어 이 질환의 진단에 많은 도움을 주고 있다. 최근 생화학, 분자생물학 및 유전학 분야의 눈부신 발달에 힘입어 이 질환에 대한 많은 새로운 사실들이 밝혀지고 있으며 국내에도 많은 환자가 있을 것으로 추정됨에도 불구하고 수 편의 보고만이 있을 뿐이다.<sup>4,5)</sup>

접수: 2000년 3월 15일, 승인: 2000년 3월 15일  
책임저자: 조병수, 경희의대 소아과학교실  
전화 : (02) 958-8302 FAX: (02) 964-9777  
E-mail : bscho@dreamwiz.com

이에 저자들은 12명의 Alport 증후군 환아들의 임상적, 병리학적 특성을 분석하여 진단에 도움이 되고자 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 대상과 방법

1991년 4월부터 1999년 6월까지 경희의대 부속병원 소아과에서 Alport 증후군으로 진단된 환아 12명을 대상으로 하였다. Alport 증후군의 진단기준으로는 신질환, 가족력, 감각신경성 난청이나 주로 수정체와 망막을 침범하는 눈의 이상소견 및 전자현미경상 특징적 소견 등 4가지를 설정하여 의무기록을 통하여 비교분석하였다.<sup>5,8)</sup> 전자현미경 소견은 사구체 기저막의 불규칙한 비후, 고밀도층의 분절화, 박층화 및 중복화 등이 관찰되거나 사구체 기저막이 얇아져 있으면서 변형을 보인 소견을 진단에 포함시켰다.

12예중 설정된 4가지의 진단기준에 모두 부합되는 경우는 2예였으며, 가족력이 확실치 않았던 예는 3예, 감각신경성 난청이나 눈의 이상소견이 없었던 예가 6예로 이 11명의 환아들은 모두 특징적인 기저막의 변화가 광범위하게 전자현미경 상 관찰되어 Alport 증후군으로 진단하였다. 또한, 1예에서는 만성 신부전에 빠져 신생검을 시행치 못하였으나 나머지 세가지 진단 기준을 충족시켜 본 연구 증례에 포함시켰다<sup>9)</sup> (Table 1).

이 12예의 연령, 성별분포, 가족력, 신질환의 발현

양상 및 진행정도 등을 분석하였으며 12예 중 11예에서 안과적 정밀 검사 및 순음청력검사를 시행하였다.

또한 11예에서 경피적 신생검을 통해 광학현미경 소견, 면역형광검사 및 전자현미경 소견을 관찰하였다.

## 결 과

환아 12명중 남녀 비는 1:2이었고 신질환 발견시의 연령은 2세에서 12세로 평균 5.6세였으며 남아의 경우는 4.5세, 여아의 경우는 6.1세로 남아의 경우가 연령이 낮았다. 또한 6세이하에서 발견된 예가 9예로 75%를 차지하였다 (Table 1).

처음 나타난 증상으로 신질환이 먼저 나타난 예는 10예였으며 이중 육안적 혈뇨와 단백뇨가 동반된 경우가 4예, 현미경적 혈뇨와 단백뇨가 동반된 경우가 3예였으며 현미경적 혈뇨만 있는 경우는 3예였다.

이들 10예중 4예는 학생집단뇨검사서 발견되었다. 나머지 2예에서는 청각장애와 백내장이 각각 처음 증상으로 나타났다 (Table 2).

가족력상 가족중에 신질환이 있는 경우가 9예이며 이중 세가족에서 6예가 포함되어 있었다 (Table 1).

Case 1과 Case 2, Case 4와 Case 5는 자매사이이며 Case 7과 Case 8은 남매사이로 이들의 어머니도 Alport 증후군으로 진단받았다(Fig.1).

첫 증상후 내원까지 평균 3.3년의 기간이 소요되었으며 내원당시 1예를 제외한 11예에서 현미경적 혈

Table 1. Summary of diagnostic criteria in 12 cases

Case No.	Age (yr)	Sex	Renal disease	EM finding	Family history	Sensorineural hearing loss	Eye abnormality
1*	10	F	+		+	+	-
2*	12	F	+	+	+	+	-
3	2	M	+	+	-	+	+
4**	3	F	+	+	+	-	-
5**	6	F	+	+	+	-	-
6	2	M	+	+	-	+	-
7***	12	M	+	+	+	+	-
8***	6	F	+	+	+	-	-
9	5	F	+	+	+	-	-
10	2	F	+	+	-	+	+
11	2	M	+	+	+	-	-
12	5	F	+	+	+		

EM: Electron microscopy

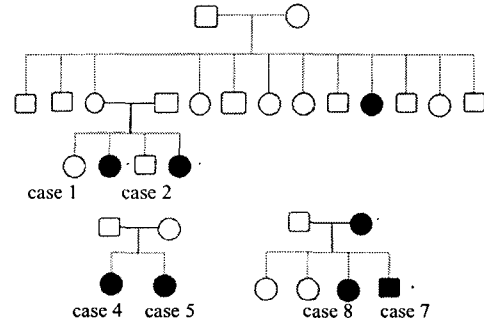
\*, \*\*, \*\*\*: same family member

**Table 2.** Initial symptoms

Symptoms	Numbers of patients
Renal disease	
Gross hematuria / proteinuria	4
Microscopic hematuria / proteinuria	3
Microscopic hematuria	3
Total deafness	2
Cataract	1

뇨가 있었고 이중 4예에서는 육안적 혈뇨도 관찰되었다. 또한 단백뇨는 9예에서 관찰되었으며 이중 5예에서는 40mg/m<sup>2</sup>/hr 이상의 신증후군에 해당하는 단백뇨 소견을 보였다. 12예중 11예에서 안과적 정밀검사 및 순음청력검사를 실시하였으며 이중 백내장 1예, 망막 반점 1예 및 감각신경성 난청 6예를 발견하였고, 6예 모두 양측성이었으며 30~70dB 사이의 중등도 이상의 감각신경성 청각 장애가 있었다. 청각 장애시 나이는 평균 8.5세였으며 남녀비는 1:1이었다. 또한 내원당시 고혈압을 동반한 경우는 4예가 관찰되었다 (Table 3).

말초 혈액검사상 5예에서 경도의 빈혈이 동반되었으나, 혈소판의 수 및 크기는 정상이었다. 또한 혈액 검사상 저알부민혈증을 보인 예는 2예였으며 혈청 콜레스테롤 농도가 정상수치보다 높은 경우가 6예이고 중성지방농도가 높은 경우는 10예였다. 특히 1명의



**Fig 1.** Pedigree of cases

■ ● Affected male, female  
□ ○ Unaffected male, female  
— Sensorineural hearing loss

환아에서 중성지방농도가 2019 mg/dL로 전기영동 검사상 제 4형 고지단백혈증으로 진단되었다(Table 4).

내원 당시 만성신부전을 보인 경우는 1예였다. 그리고 Alport 증후군에서 드물게 보고된 식도의 광범위한 평활근증 (diffuse leiomyomatosis)을 1명의 환아에서 볼 수 있었다.

혈청 GOT/GPT 치는 모두 정상 범위 내에 있었고 HBsAg도 모두 음성이었으며 보체치는 1예에서 C<sub>3</sub>는 정상범위였으나 C<sub>3</sub>만 약간 감소되어 있었고 나머지

**Table 3.** Clinical features at admission

Case No.	HTN	GHU	MHU	PU	SNHL	EA
1	+	+	+	+*	+	-
2	+	-	+	+*	+	-
3	-	-	+	+	+	cataract
4	-	+	+	+*	-	-
5	-	-	+	-	-	-
6	+	+	+	+	+	-
7	-	-	+	+*	+	-
8	-	-	+	-	-	-
9	-	-	+	+*	-	-
10	+	-	-	+	+	retina flecks
11	-	+	+	+	-	-
12	-	-	+	-	-	-

\*: nephrotic range proteinuria (>40mg/m<sup>2</sup>/hr)

HTN: hypertension

PU: proteinuria

GHU: gross hematuria

SNHL: sensorineural hearing loss

MHU: microscopic hematuria

EA: eye abnormality

**Table 4.** Laboratory findings at admission

Case No.	Hb/Hct (g/dl/%)	Platelet (/ul)	BUN/Cr (mg/dl)	T.Pro/Alb (g/dl)	Ccr (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Chol/TG (mg/dl)
1	11.3/35.5	207,000	95/12.6	4.3/2.2	5.0	179/194
2	13.2/38.8	243,000	10/0.7	5.8/3.2	112.0	190/184
3	11.4/34.2	512,000	10/0.5	7.0/4.4	101.2	221/151
4	13.8/39.5	416,000	8/0.4	6.2/3.4	102.0	125/88
5	12.0/35.1	448,000	8/0.3	5.5/3.6	162.0	258/103
6	11.1/34.8	341,000	6/0.2	7.4/4.2	110.0	191/170
7	11.8/34.8	364,000	20/0.9	5.1/2.5	91.8	279/278
8	9.0/28.2	269,000	9/0.6	6.6/4.4	101.0	168/357
9	12.2/38.4	248,000	13/0.9	6.0/3.6	133.0	289/246
10	15.5/41.7	309,000	12/0.3	8.0/5.1	146.6	191/2019
11	12.3/36.6	67,000	6/0.3	6.3/4.0	120.8	209/197
12	12.8/38.3	286,000	7/0.4	8.3/5.9	99.4	205/70

Hb, hemoglobin ; Hct, hematocrit; BUN, blood urea nitrogen ;  
Cr, creatinine ; T.Pro, total protein ; Alb, albumin ;  
Ccr, creatinine clearance ; Chol, cholesterol ; TG, triglyceride

**Table 5.** Summary of histopathologic finding in 11 cases

Case No.	LM	IF	EM
2	①	-	③
3	②	-	③
4	②	-	③
5	-	-	③
6	②	C3, IgA/M(±)	③
7	②	-	③
8	②	IgM(±)	③
9	②	IgM(±)	④
10	②	C3, IgA/M(±)	③
11	②	-	③
12	-	IgM(±)	④

LM: Light microscopy

IF: Immunofluorescence

EM: Electron microscopy

① rather well preserved glomeruli associated with an immature glomerulus, a sclerotic glomerulus and focal tubular atrophy.

② mild mesangial proliferation

③ irregular thickness of the capillary basement membranes with lamination of lamina densa and partial or extensive obliteration of the overlying epithelial foot process.

④ thin basement membranes with a few suspicious splitting and segmental foot process obliteration.

예에서는 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> 모두 정상범위내에 있었다.

면역글로불린치는 모든 예에서 정상이었으며 ANA는 1예에서 양성소견을 보였으나 나머지 예에서

는 음성 소견을 보였다.

광학현미경 소견은 신생검을 시행한 11예 중 8예에서 경한 메산지움 증식소견을 보였으며 1예에서는

대체적으로 정상적인 사구체 소견을 보이나 부분적으로 미성숙 사구체, 경화성 사구체와 초점성 세뇨관 위축(focal tubular atrophy)이 동반되어 있었으며 나머지 2예에서는 사구체의 크기나 세포수 등에 큰 변화가 없는 거의 정상적인 사구체가 관찰되었다. 면역 형광 검사상 11예중 3예에서 IgM이, 2예에서 C<sub>3</sub>, IgA, IgM이 약하게 메산지움에 침착되어 있었으며 그 외의 예에서는 특이 소견이 없었다.

전자현미경검사상 대체로 비슷한 소견을 보였으며 9예에서 사구체 모세혈관 기저막 전역에 걸쳐 불규칙하게 두꺼워지거나 얇아진 부위가 관찰되었으며 고밀도층의 박층화와 극소적 또는 광범위한 상피세포 죽돌기의 융합소견을 볼 수 있었다. 나머지 2예에서는 사구체 기저막이 얇아져 있으면서 박층화와 죽돌기 융합이 동반된 소견을 보였다 (Table 5).

평균추적기간은 3년 6개월로 만성신부전에 이른 경우는 내원 당시 이미 만성신부전이 온 1예이며 내원 5년전 육안적 혈뇨로 사구체 신염 진단하에 모병원에서 치료받던 여자환자이다. 내원 후 지속성 외래복막투석(continuous ambulatory peritoneal dialysis)을 하다가 1년 2개월 후 신장이식을 시행하였다.

나머지 전 예에서 병의 경과중 현미경적 혈뇨를 보이며, 8예에서는 단백뇨도 동반하고 있었다.

## 고 찰

Alport 증후군은 유전성 신질환중 가장 많은 형태로 지속적이며, 반복적인 혈뇨 및 감각신경성 난청과 수정체, 망막의 이상등 신장의 증상을 동반하고, 전자현미경상 사구체 기저막의 특징적 병변을 나타내는 질환이다. 대부분의 경우 만성 경과를 밟으며, 점진적으로 진행하게 되며 만성 신부전의 1-2%를 차지한다.<sup>9)</sup>

1902년 Guthrie에 의해 처음으로 유전성, 가족성 혈뇨로 발표되었으며 그후 1927년 Alport는 진행성 유전성 신염과 신경성 난청이 동반된 것을 발견하여 Alport 증후군으로 발표하였고,<sup>1)</sup> Sohar<sup>10)</sup>에 의해 수정체의 이상이 추가되었으며, 그 외에도 유전성 신염을 가진 환자에게서 대뇌 기능의 이상, 혈소판 이상, 고프로린혈증(hyperprolinemia), 갑상선 이상 및 다발성 신경염등이 보고 되고 있다.<sup>11-13)</sup>

Flinter등은 Alport증후군의 진단 기준을 신염의 가족력, 고음에 대한 감각 신경성 난청, 눈의 이상 및 특징적 전자현미경 소견 중 적어도 3가지 이상을 가

질때 진단할 수 있다고 하였으나,<sup>14)</sup> Habib등은 Alport 증후군의 가족력은 돌연변이율이 높아 가족력 없이도 나타날 수 있다 하였고, 유전적 질환을 밝히기 싫어하는 관습때문에 정확한 가족력의 파악이 어렵다고 하였다.<sup>15)</sup>

신질환의 발견연령은 태어난 직후부터 발견된다는 보고도 있으나<sup>16)</sup> 주로 소아기에 발견되는 것이 보통이며 Gubler 등의 보고에서는 1세 미만이 58예 중 8예(14%)였으며 6세 이전이 43예(74%)였고, 남자에서 여자보다 발견 연령이 낮다고 보고하였다.<sup>11,13,15)</sup> 본 연구에서는 신질환의 발견 연령이 평균 5.6세였으며 남아, 여아 각각 4.5세, 6.1세로 남아의 경우가 연령이 낮았고, 6세 이하에서 발견된 예가 9예(75%)로 위의 보고와 비슷한 결과를 보였다.

Alport 증후군에서 가장 먼저 나타나고 주된 증상은 혈뇨로<sup>11,16)</sup> 대부분 지속적 현미경적 혈뇨이며 상기도 감염이나 운동 후에는 육안적 혈뇨가 나타나기도 한다. 신염이 진행됨에 따라 수년 내에 단백뇨가 나타나게 되며, 때로는 약 30% 정도에서 신증후군의 증상을 보이기도 하며, 신장애가 점점 진행됨에 따라 결국 남자에서는 거의 모든 환자가 말기 신부전으로 진행되어 예후가 불량하며, 이와 대조적으로 여아에서는 신부전으로 잘 이행되지 않는다고 알려져 있다.<sup>11,16-18)</sup>

본 연구에서는 첫 증상으로 육안적 혈뇨와 단백뇨가 동반된 경우가 4예, 현미경적 혈뇨와 단백뇨가 동반된 경우가 3예, 현미경적 혈뇨만 있는 경우가 3예, 청각 장애와 배내장이 각각 1예로 혈뇨가 주증상이었으며 많은 경우에서 단백뇨가 동반되었다. 만성 신부전으로 이행된 환자는 여아 1명으로 첫 신증상후 신부전으로의 이행까지는 5년이었다.

청력 장애는 보고자에 따라 25-80%의 다양한 빈도를 보이며 대부분 양측성이며, 고음에 대한 신경성 난청이 특징이며 신기능이 저하되고 병이 진행됨에 따라 악화되는 것으로 보고되고 있으며 신장 이식후 청각장애가 호전되었다는 보고도 있다.<sup>11,16,18-20)</sup> 청각장애는 특히 10세 이전의 남아에서 발견할 수 있다.<sup>21)</sup>

본 연구에서는 청력 검사를 시행한 11명 중에서 6명의 감각신경성 난청을 발견하였으며 모두 양측성이었다. 청각장애시 나이는 평균 8.5세였으며 남녀비는 동일하였으나 총 남자 환아 4명 중 3명만을 감안할 때 남아에서 더 많은 장애를 보임을 알수 있다.

Alport 증후군에서 눈의 이상은 주로 수정체와 망막을 침범하며, 약 15-40%에서 발견되며, 양측 원추 수정체(bilateral anterior lenticonus)는 가장 특징적이

며, 그 외에 구형 수정체, 백내장 및 흑점등의 여러 병변들이 보고되고 있다.<sup>22,24)</sup> Nielson<sup>23)</sup>의 보고에 의하면 전 원추 수정체의 이상이 Alport 증후군과 가장 많은 관계가 있다고 하며 특징적인 소견은 렌즈의 전방 피막이 얇아져서 렌즈의 일부가 전방으로 돌출된다.<sup>23,24)</sup> 본 연구에서는 환자 11명에서 안과적 정밀 검사를 실시하여 2명의 환자에서 눈의 이상을 발견하였으며 각각 백내장과 망막반점이었다. 또한 말기 신부전에 빠진 여아에서 심한 시력의 저하를 보였지만 수정체와 망막의 정밀 검사에서는 특별한 이상이 발견되지 않아 진단 기준에는 포함시키지 않았다.

Alport 증후군에 동반되는 것으로 혈소판의 이상, 비뇨기계의 이상, 고프로린혈증, 갑상선 기능 항진증 및 대뇌 기능의 이상등이 동반된다는 보고<sup>2,11-13,25,26)</sup>도 있으나, 본 연구에서는 확인되지 않았으며 앞으로의 추적 관찰에서 정밀한 재검사가 필요한 것으로 생각된다.

그외 식도의 광범위한 평활근증(diffuse leiomyomatosis), 기관지 평활근증(tracheobronchial leiomyoma) 및 여성에서 음핵 및 질의 비후등이 보고<sup>21,27)</sup>되고 있으며 본 연구에서 식도의 광범위한 평활근증을 1명의 환자에서 볼 수 있었다.

Alport 증후군의 유전양식은 아버지에게서 아들로 바로 유전된 예가 있어 상염색체 우성으로 유전된다고 알려졌으나<sup>11)</sup> 이는 전체 유전양식의 15~20%이며, 최근 보고에 의하면 80%에서 X-linked inheritance로 유전되며,<sup>28)</sup> 5% 미만에서 상염색체 열성으로 유전된다고 보고되고 있어,<sup>29)</sup> 전체적으로 genetic heterogeneity가 존재한다는 사실이 일반화되었다. 본 연구에서는 남녀비가 1:2로 여아의 빈도가 높았으나 이는 대상 환자의 예가 적어 특별한 의미를 들수 없었다.

Alport 증후군의 광학현미경 소견은 특징적인 소견은 없다.<sup>15)</sup> 일반적으로 초기에는 사구체가 정상이나 사구체 기저막이 국소적으로 두꺼워 지기도 하고 메산지움의 증식이 보이며, 질환이 진행됨에 따라 비증식성 사구체의 변화를 나타내며 간질의 섬유화와 세뇨관의 위축 및 간질내 포상세포 등이 관찰된다.

과거에 이 세포는 Alport 증후군의 특징적 소견으로 생각했으나, 신증후군 및 다른 사구체 신염에서도 관찰되어 현재는 비특이적 소견으로 간주되고 있다.<sup>26,30)</sup> 본 연구에서는 대부분의 예에서 거의 정상적인 사구체 소견을 보이거나 경한 메산지움 증식 소견을 보였으나 1예에서는 부분적으로 미성숙 사구체, 경화성 사구체와 초점성 세뇨관 위축이 동반된 소견도 관

찰되었다.

면역 형광 검사는 음성인 경우가 대부분이나, 간혹 사구체 간질이나 맥관막에서 IgM이나 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>의 침착을 관찰할 수 있으며 본 연구에서는 3예에서 IgM이 2예에서 C<sub>3</sub>, IgA, IgM이, 약하게 침착된 소견을 보였다.

전자현미경 소견은 Alport증후군의 진단에 중요하며 특징적으로 사구체 기저막이 점차적으로 비후되어 고밀도층의 분절화, 박층화 및 중복화 등이 나타나며 사구체 기저막의 심한 변형을 관찰할 수 있다.<sup>36,31)</sup> 본 연구에서도 같은 소견을 관찰하였다.

이러한 사구체 기저막의 특징적인 전자현미경 소견이 1960년대 후반 및 70년대 초반에 걸쳐 알려지기 시작했고<sup>26,32,33)</sup> 1973년 Spear가 Alport증후군과 교원질(collagen)과의 연관 가능성을 처음으로 제시하였다.<sup>34)</sup> 그 이후 Alport증후군의 환자 신장에서 항사구체 기저막 항체(anti-GBM Ab)가 결합되지 않음이 보고 되고 신이식을 받은 Alport증후군 환자에서 사구체 기저막에 대한 자가항체에 의한 신염이 발생함이 관찰되어 Goodpasture 증후군의 nephritogenic 항원과 관련된 한 개 혹은 그 이상의 사구체 기저막 항원의 부족 즉 사구체 기저막 제 IV형 교원질의 noncollagenous domain에 있는 Goodpasture 항원의 결합이라 하였다.<sup>35,36)</sup> 그러나 Kashtan<sup>31)</sup> 등은 Alport증후군으로 신이식을 받은 환자의 혈청에서 추출한 항체가 정상인의 진피 표피 접합부에도 신상 결합함을 관찰하였고 Alport 증후군 환자에서는 이 결합이 없음을 관찰하고 이 항체를 추적하여 Alport 증후군의 항원결합은 Goodpasture 항원이 아닌 제 IV형 교원질의 새로운 chain의 결합이라 하였다.

6개의 서로 다른 제 IV형 교원질의  $\alpha$  chain들은 각각  $\alpha 1(IV)$ ,  $\alpha 2(IV)$ ,  $\alpha 3(IV)$ ,  $\alpha 4(IV)$ ,  $\alpha 5(IV)$  및  $\alpha 6(IV)$ 로 명명되어<sup>37)</sup> 있으며 1990년  $\alpha 5(IV)$ 에 대한 유전자(COL4A5)가 cloning되었으며<sup>38)</sup> 이 유전자가 Alport 부위로 알려진 X 염색체의 장완(Xg22)에 존재하고,<sup>39)</sup> 일부 Alport증후군 환자 및 그 가족들에서 이 COL4A5 유전자에 돌연변이가 있음이 확인되어<sup>39,42)</sup> Alport 환자에서의 결손항원이 결국  $\alpha 5(IV)$ 임이 확인되었다. 또한 이 장애가  $\alpha 3(IV)$  및  $\alpha 4(IV)$ 의 기저막내로 정상적인 합성을 방해하며<sup>31)</sup> 상염색체 열성 Alport증후군 환자들에서  $\alpha 3(IV)$  또는  $\alpha 4(IV)$  유전자내의 돌연변이가 확인되었다.<sup>43)</sup>

치료방법은 현재까지 특별한 것은 알려져 있지 않으며,<sup>13)</sup> 만성신부전에 빠진 경우에는 신부전에 대한 전반적인 보존적 치료방법과 투석요법이나 신이식을 시

행한다. Hayes등<sup>44)</sup>은 신이식을 받은 19예를 추적관찰한 결과 5년간 생존율이 약 57%로 보고하였으며, Katznelson 등<sup>45)</sup>에 의하면 Alport 증후군 환자 623명에서 신이식 후 1년 및 5년 graft 생존율은 각각 85%, 73%로 IgA 신병증 및 다낭종성신장과 함께 기타 다른 질환으로 신이식을 시행받은 경우보다 유의하게 높은 5년 생존율을 나타내었다.

국내에서는 김등<sup>46)</sup>이 신이식을 받은 7명의 환아를 약 7년간의 추적관찰한 결과 신장 및 환자 생존율은 각각 71%, 86%로 높아, Alport증후군에서 말기 신부전으로 이행된 환자에서의 신이식은 궁극적 치료로 좋은 결과를 기대할 수 있다고 하였다.

현재 국내에도 많은 환자가 있을 것으로 추정되나 수편의 보고만이 있을 뿐이다. 1998년부터 학생집단뇨검사가 법제화되어 향후 많은 환자가 발견될 것으로 추정되며, 다 기관 공동 연구를 통하여 체계적인 환자의 관리가 필요할 것으로 사료되는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Alport AC: Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1:504-6, 1927
- Marin OSM, Tyler HR: Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy. *Neurology* 11: 999-1005, 1961
- Miyoshi K, Suzuki M, Ohno F, Yamano T, Yagi F, Khono H: Antithyroid antibodies in Alport's syndrome. *Lancet* 2:480-2, 1975
- 이정배, 이종균, 김병길 : Alport 증후군 1예. *소아과* 30:1040-8, 1987
- 신희영, 유한욱, 정해일, 이환중, 최용, 김용일, 고광욱 : Alport 증후군에 대한 임상적 고찰. *대한의학협회지* 30:1205-12, 1987
- 박치형, 박신, 조성윤, 차성호, 조병수, 안창일, 홍순돈, 양문호 : 자매에게 발생한 Alport 증후군 2예. *소아과* 35:1314-9, 1992
- 정해일 : Alport 증후군의 최신 지견. *소아과* 35: 1173-82, 1992
- 이준수, 박임재, 배기수, 이재승, 김병길, 최윤정, 정현주, 최인준 : Alport 증후군 12예의 임상적 고찰. *대한신장학회지* 12: 440-51, 1993
- Grootz N, Broyer M, Brunner H, Donckerwolcke RA, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ: Alport syndrome as a cause of renal failure in Europe. *Pediatr Nephrol* 1: 411-5, 1987
- Sohar E: Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. *Arch intern Med* 97:627-30, 1956
- Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D, Habib R: Alport's syndrome: A report of 53 cases and a review of the literature. *Am J Med* 70:493-505, 1981
- Baracat AY, D'Albora JB, Martin MM, Jose PA: Familial nephrosis, Nerve deafness and hypoparathyroidism. *J Pediatr* 91:61-4, 1977
- Iversen UM: Alport's syndrome, *Acta Paediat Scand Suppl* 245:1-23, 1974
- Flinter FA, Bobrow M, Chantler C: Alport's syndrome or hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol* 1:438-40, 1987
- Habib R, Gubler MC, Hinglais N, Noel LH, Droz D, Levy M, Mahieu P, Foidart JM, Perrin D, Bois E, Grunfeld JP: Alport's syndrome; Experience at Hospital Necker. *Kidney Int Suppl* 11:S20-8, 1982
- Grunfeld JP: The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 27:83-92, 1985
- Rumpelt HJ: Hereditary nephropathy (Alport's syndrome): Correlation of clinical data with glomerular basement alterations. *Clin Nephrol* 13:203-7, 1980
- Kaufman DB, McIntosh RM, Smith FG, Vermier RL: Diffuse familial nephropathy; a clinicopathological study. *J Pediatr* 77:37-47, 1970
- Cassady G, Brown K, Cohen M, de Maria W: Hereditary renal dysfunction and deafness. *Pediatrics* 35:967-79, 1965
- Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M: Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 2:1005-7, 1988
- Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford univ. press, New York 11:2197-206, 1992
- Govan JAA: Ocular manifestations of Alport's

- syndrome; A hereditary disorder of basement membrane? *Br J Ophthalmol* 67: 493-503, 1983
23. Nielsen CE: Lenticonus anterior and Alport's syndrome. *Acta Ophthalmol* 56: 518-30, 1978
  24. Polak BCP, Hogewind BL: Macular lesion in Alport's disease. *Am J Ophthalmol* 84:532-5, 1977
  25. Schafer IA, Scriver CR, Efron ML: Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occurring in a family with hereditary nephropathy and deafness. *N Engl J Med* 267:51-60, 1962
  2. Churg J, Scherman RL: Pathologic characteristics of hereditary nephritis. *Arch Pathol* 95:374-9, 1973
  27. Cochat P, Guibaud P, Garcia TR, Roussel B, Guarner V, Larbre F: Diffuse leiomyomatosis in Alport syndrome. *J Pediatr* 113:339-43, 1988
  28. Pochet JM, Bobrie G, Landais P, Goldfarb B, Gurnfeld JP: Renal progress in Alport's syndrome and related syndromes: Influence of the mode of the inheritance. *Nephrol Dial Transplant* 4:523-42, 1990
  29. Feingold J, Bois E, Chompret A, Broyer M, Gubler MC, Grunfeld JP: Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int* 27:672-7, 1985
  30. Spear GS: Pathology of kidney in Alports syndrome. *Pathol Annu* 9:93-138, 1974
  31. Kashtan CE, Kleppel MH, Butkowski RT, Micheal AF, Fish AJ: Alport's syndrome, basement membrane and collagen. *Pediatr Nephrol* 4:523-42, 1990
  32. Spear GS, Slusser RJ: Alport's syndrome: Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. *Am J Pathol* 69:212-22, 1972
  33. Hinglais N, Grunfeld J-P, Bois LE: Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Lab Invest* 27:473-87, 1972
  34. Spear GS: Alport's syndrome: a consideration of pathogenesis. *Clin Nephrol* 1:336-7, 1973
  35. Spear GS: Hereditary nephritis (Alport syndrome). *Clin Nephrol* 21:3-11, 1984
  36. McCoy, RC, Johson HK, Stone WJ, Wilson CB: Absence of nephritogenic GBM antigen in some patients with hereditary nephritis. *Kidney Int* 21:642-52, 1982
  37. 정해일, 하일수, 최용, 박혜원, 이현순 : Alport 증후군에서 유전양식과 제 IV형 Collagen 5 chain의 표현양상간의 상관에 대한 연구. *대한신장학회지* 13:250-7, 1994
  38. Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Hoyhtya M, Shows TB, Tryggvason K: Identification of a distinct type IV collagen chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1606-10, 1990
  39. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL, Tryggvason K: Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 248:1224-7, 1990
  40. Zhou J, Barker DF, Hostikka SL, Gregory MC, Atkin CL, Tryggvason K: Single base mutation in 5 (IV) collagen chain gene converting a conserved cysteine to serine in Alport syndrome. *Genomics* 9:10-8, 1991
  41. Zhou J, Hertz JM, Tryggvason K: Mutations in the 5 (IV) collagen chain in juvenile-onset Alport syndrome without hearing loss or ocular lesions: Detection by denaturing gradient gel electrophoresis of a PCR product. *Am J Hum Genet* 50:1291-300, 1992
  42. Zhou J, Hertz JM, Leinonen A, Tyrggvason K: Complete amino acid sequence of the human 5(IV) collagen chain and identification of a single-base mutation in exon 23 converting glycine 521 in the collagenous domain to cysteine in an Alport syndrome patient. *J Biol Chem* 267:12475-81, 1992
  43. Mochizuki T, Mariyama M, Smeets HJM, Lemmink HH, Pirson Y, Verellen C, Antignac C, Gubler MC, Reeders ST: Identification of mutations in the alpha3 and alpha4 type IV collagen genes in autosomal recessive Alport



- syndrome. *Nat Genet* 8:77-81,1994
44. Hayes DK, Majeski JA, Alexander JW, Rajagopalan PR, Fitts CT, First MR, Munda R, Fidler JP: Renal transplantation in Alport's syndrome. *Am Surg* 51:414-7, 1985
45. Katznelson S, McClelland J, Cecks JM: Primary disease effects and associations. *Clin Transpl* 403-17, 1994
46. 김현영, 김병길, 최진욱, 김유신, 박기일: Alport 증후군에서 신장이식을 시행한 환자의 예후. *대한이식학회지* 10:123-30, 1996
45. Katznelson S, McClelland J, Cecks JM: Primary

=Abstract=

## Clinical Observations on 12 Children with Alport Syndrome

Young-Min Bae, Seung-Do Kim, Hyeon-Ho Kang, Byoung-Soo Cho

*Department of Pediatrics, Kyunghee University, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** Alport SD., the most common hereditary nephritis, is a renal disease with rapid progression. Deafness, ocular abnormalities and a specific EM finding may be associated in addition to a family history.

We have analyzed retrospectively.

**Methods:** We observed 12 children with Alport syndrome who were diagnosed at Dept. of Pediatrics in Kyunghee Univ., College of Medicine, from Apr. 1991 until Jun. 1999. We used four criteria for diagnosis: renal disease, family history, deafness or eye abnormalities, and a specific finding in electron microscopy.

**Results:** 2 of 12 patients had all features of the four diagnostic criteria. We could not trace an exact family history in 3 patients, and 6 patients did not exhibit deafness or eye abnormality. One could not have renal biopsy because of her chronic renal failure. Other three criteria were observed in her.

The ratio of male to female observed was 1:2 respectively and the mean age of initial renal symptom was 5.6 years. 9 of 12 patients had a family history of renal disease. In the audiogram and ocular examination for 11 of 12 cases, sensorineural hearing loss was observed in 6 and ocular abnormality in 2 cases. In electron microscopic finding, irregular thickness of the capillary basement membranes with lamination of lamina densa and foot process obliteration was noted in 9 of 11 and thin basement membrane with splitting and foot process obliteration was noted in the other 2. The mean period of follow-up was 3 6/12 years. And one patient developed the chronic renal failure until now and had kidney transplantation.

**Conclusion:** For the diagnosis of Alport syndrome, the following four diagnostic criteria are very important : renal disease, family history, deafness or eye abnormalities, and a specific finding on electron microscopy. We expect that more patients can be detected through the analysis of these characteristics.

---

**Key words:** Hereditary nephritis, Deafness, Eye abnormalities, Electron microscopy