

# Henoch-Schönlein Purpura 신염과 특발성 신증후군에서 Tumor Necrosis Factor Alpha와 단백뇨와의 관련성에 관한 임상적 연구

충북대학교 의과대학 소아과학교실, 포천중문의과대학 소아과학교실\*

정동호 · 박정현 · 정혜천 · 구현희 · 이준호\* · 하태선

## Clinical Study of the Correlation of Tumor Necrosis Factor Alpha and the Proteinuria of Henoch-Schönlein Nephritis and Idiopathic Nephrotic Syndrome

Dong-Ho Jeong, M.D., Jeong-Hyun Park, M.D., Hye-Cheon Jeong, M.D., Hyun-Hoe Koo, M.D., Jun-Ho Lee, M.D.\* and Tae-Sun Ha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Department of Pediatrics\*, College of Medicine, Pochon Cha University, Bundang, Korea

**Purpose :** It is not clear that the development of glomerular injury and aggravation by tumor necrosis factor alpha(TNF- $\alpha$ ) is related to intrarenal or serum concentration of TNF- $\alpha$ . So, we studied the relationship between the concentration of TNF- $\alpha$  and aggravation of glomerular damage in the Henoch-Schönlein nephritis(HSN) and idiopathic nephrotic syndrome(INS).

**Methods :** We collected the sera and urines of 21 patients with Henoch-Schönlein purpura(HSP) and 22 patients with INS visited Chungbuk National University hospital from March 1998 to March 2001. The concentration of TNF- $\alpha$  in the sera and urines were measured by sandwich ELISA.

**Results :** Serum TNF- $\alpha$  levels in the HSP patients with renal involvement were significantly higher than those without renal involvement( $P=0.009$ ). But urine TNF- $\alpha$  levels have no correlation with renal involvement( $P=0.088$ ). In the HSN patients, proteinuria have a significant correlation with serum TNF- $\alpha$  levels( $P=0.004$ ) but less correlation with urine TNF- $\alpha$  levels( $P=0.053$ ). Otherwise, proteinuria have no correlation with serum TNF- $\alpha$  levels( $P=0.763$ ) but have a significant correlation with urine TNF- $\alpha$  levels( $P=0.007$ ) in INS.

**Conclusion :** These result suggest that the serum concentration of TNF- $\alpha$  would be important to glomerular involvement in HSP. And, it is interesting that proteinuria shows a significant relation with serum TNF- $\alpha$  levels in the HSN, but with urine TNF- $\alpha$  levels in the INS. This means the major production of TNF- $\alpha$  may be originated by extrarenal inflammation in the HSN and by intrarenal tubulo-interstitial damage due to proteinuria in the INS. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:240-246)

**Key Words :** Tumor necrosis factor- $\alpha$ , Proteinuria, Henoch-Schönlein nephritis, Idiopathic nephrotic syndrome

### 서 론

접수 : 2001년 8월 31일, 승인 : 2001년 10월 25일  
책임저자 : 하태선, 충북대학교병원 소아과  
Tel : 043)269-6047 Fax : 043)264-6620  
E-mail : tsha@med.chungbuk.ac.kr

신사구체 질환의 발생과 진행에 관여하는 여러 사이토카인 중에서 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

의 작용기전으로서 Rostoker 등<sup>1)</sup>과 Ortiz 등<sup>2)</sup>은 TNF- $\alpha$ 에 의한 사구체 손상 기전으로 TNF- $\alpha$  자체가 직접 신장의 손상을 유도한다는 것과 IgA 신증에서와 같이 IgA 면역복합체와 결합하여 신 손상을 더욱 악화시킨다는 것을 시사하였다. 이러한 TNF- $\alpha$ 의 작용으로 신사구체 질환의 발생과 진행에 있어 TNF- $\alpha$ 의 혈청 농도가 중요하다는 주장과 혈청 농도보다는 신장내 농도가 중요하다는 주장이 있다. Bertani 등<sup>3)</sup>은 실험용 쥐의 혈관에 TNF- $\alpha$ 를 주입하여 사구체의 손상이 유발됨을 확인하였고, Rostoker 등<sup>1)</sup>은 IgA 신증에서 조직학적 병변과 단백뇨가 특히 TNF- $\alpha$ 의 혈청 농도와 관련이 있다고 하였다. 반면, Matsumoto<sup>4)</sup>는 IgA 신증에서 TNF- $\alpha$ 의 혈청 농도가 병의 경과와 연관성이 없으므로 혈중 농도보다는 신장내 농도가 더 중요할 것으로 판단하였다. IgA 신증과 Henoch-Schönlein purpura(HSP)의 병태 생리기전은 매우 유사하고, HSP는 IgA를 매개로 한 전신적 혈관염으로 사구체 침범에 있어 IgA 신증과 구별이 되지 않으므로 IgA 신증은 신장에 국한된 HSP의 한 형태로 보고있는 경향이 있다<sup>5-7)</sup>.

이에 본 연구자들은 TNF- $\alpha$ 의 작용기전 및 IgA 신증과 HSP와의 관련성을 고려하여 IgA 신증 대신 IgA 신증의 전신적 질환으로 여겨지며 소아에서 빈발하는 HSP에서 신염으로 이환된 경우 TNF- $\alpha$ 와 단백뇨의 관련성을 통해 혈청 TNF- $\alpha$ 가 신사구체 질환의 발생과 진행에 관련이 있는지를 알아보려고 하였다. 또한 사구체 신염과는 다른 형태의 신 질환으로서 단백뇨를 주 증상으로 하는 특발성 신증후군에서도 단백뇨와 TNF- $\alpha$ 의 관련성을 알아보았다.

**대상 및 방법**

**1. 대 상**

1998년 3월부터 2001년 3월까지 3년 동안 HSP와 특발성 신증후군으로 충북대학교병원 소아과를 방문한 환자로 혈액과 소변을 채취한 HSP 환자 21명, 신증후군 환자 22명을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 혈청은 내원 당시 채혈하여 3,000 g, 5분 동안 원심 분리하여 -20℃에 보관하였으며 소변은 채취하여 바로 -20℃에 보관하였다. 대상 환자들의 혈청은 내원 당시 채혈하여 3,000 g, 5분 동안 원심 분리하여 -20℃에 보관하였으며 소변은 채취하여 바로 -20℃에 보

관하였다. 본 연구에서 대상 환자의 TNF- $\alpha$ 의 농도를 측정하기 전에 같은 질환을 가진 환자로 감염의 증거가 있는 경우 대부분 100 pg/mL 이상으로 측정되어 감염에 의한 영향을 배제하기 위해 대상 환자들의 TNF- $\alpha$ 의 농도는 100 pg/mL 미만인 경우로 하였다. SSA(sulfosalicylic acid)법으로 요단백이 1+ 이상 검출되면 24시간 동안 요를 모아 단백량을 측정하였다. 단백뇨는 24시간 요단백 검사상 96 mg/m<sup>2</sup>/d 이상으로 정의하였으며 이를 creatinine에 대한 비를 구하여 비교하였다. HSP 환자의 검체는 신장 침범과 치료 및 단백뇨의 유무에 따라 HSP 진단 후 재발하지 않은 환자의 검체(HSP-a), HSP 진단 후 혈뇨와 단백뇨가 동반된 환자의 검체(HSP-b), 단백뇨가 동반되어 치료 후 요단백이 감소된 환자의 검체(HSP-c)의 3군으로 세분하였으며 특발성 신증후군 환자의 검체는 단백뇨의 유무에 따라 관해가 와서 단백뇨가 없는 환자의 검체(NS-a)와 단백뇨가 발병 또는 재발하였을 때 환자의 검체(NS-b)로 세분하였다(Table 1).

**2. 방 법**

본 연구에서 시행한 ELISA방법은 DuoSet<sup>®</sup> ELISA Development System(R&D System, Minneapolis, USA)을 이용하였다. 이를 상세히 기술하면 우선 4  $\mu$ g/mL로 희석시킨 capture antibody(mouse anti-human TNF- $\alpha$ )를 96-well microplate의 각 well 에 100  $\mu$ L을 넣은 후 상온에서 15시간 동안 반응시켰다. 이후 microplate를 wash buffer로 3회 세척하고 block buffer 300  $\mu$ L를 넣어 1시간 동안 상온에서 반응시켰다. 다음으로 microplate를 wash buffer로 3회 세척하고 검체와 standard(recombinant human TNF- $\alpha$ )를 100  $\mu$ L씩 넣어 2시간 동안 상온에

**Table 1.** Grouping of Patients in Henoch-Schönlein Purpura and Idiopathic Nephrotic Syndrome according to the Severity of Proteinuria

HSP-a.	The initial samples not progressed to nephritis in HSP(n=5)
HSP-b.	The samples of HSN when proteinuria is massively occurred(n=4)
HSP-c.	The samples of HSN when proteinuria decreased after treatment(n=12)
NS-a.	The samples of remission in INS(n=6)
NS-b.	The samples of recurred or occurred proteinuria in INS(n=16)

서 반응시켰다. Microplate를 wash buffer로 3회 세척하고 300 ng/mL로 희석한 detection Ab(biotinylated goat anti-human TNF- $\alpha$ )를 100  $\mu$ L 넣어 2 시간 동안 상온에서 반응시킨 후 microplate를 wash buffer로 3회 세척하고 Streptavidin-HRP를 넣어 20 분 동안 상온에서 반응시켰다. Microplate를 wash buffer로 3회 세척하고 substrate solution(TMB liquid substate system) 100  $\mu$ L을 넣어 20분 동안 상온에서 반응시킨 후 microplate에 stop solution(2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)을 넣어 반응을 중단시켜 즉시 microplate reader로 판독하였다. standard TNF- $\alpha$ 는 1,000 pg/mL를 2배씩 연속 7번 희석시킨 후 측정된 값을 이용하여 표준곡선을 만들었으며( $P$ -value<0.05) TNF- $\alpha$ 의 최저 측정 한계는 10 pg/mL으로 하였다.

3. 통계

TNF- $\alpha$ 의 농도는 평균 $\pm$ 표준편차로 표현하였고 Statistical Analysis System(SAS)을 이용하여 Kruskal-Wallis test, Wilcoxon rank sum test, Spearman test, paired  $t$ -test를 시행하였으며 유의 수준은  $P$ <0.05를 기준으로 하였다.

결 과

1. HSP 환자의 병의 경과에 따른 혈청과 요에서 TNF- $\alpha$ 의 농도

HSP 진단 후 재발하지 않은 환자의 초기 검체(HSP-a)에서 TNF- $\alpha$ 의 농도는 혈청에서 25.63 $\pm$

2.78 pg/mL, 요에서 23.70 $\pm$ 3.82 pg/mL이고, HSP 있으면서 혈뇨와 단백뇨가 동반된 환자의 검체(HSP-b)에서 TNF- $\alpha$  농도는 혈청에서 43.59 $\pm$ 3.46 pg/mL, 요에서 25.81 $\pm$ 2.67 pg/mL이며, 단백뇨가 동반되어 치료 후 요단백이 감소한 환자의 검체(HSP-c)에서 TNF- $\alpha$  농도는 혈청에서 26.30 $\pm$ 4.61 pg/mL, 요에서 22.21 $\pm$ 2.24 pg/mL이었다. 이 결과는 혈청에서는 세 군이 서로 유의한 차이가 있었는데 신장 침범이 없는 환자보다 신장을 침범한 환자에서, 치료 후 요단백이 감소한 환자보다 치료 전 요단백이 높은 환자에서 TNF- $\alpha$ 의 농도가 혈청에서  $P$ =0.009으로 높았으나 요에서는  $P$ =0.088로 서로 유의한 차이가 없었음을 보였다(Table 2).

2. HSN 환자에서 단백뇨와 TNF- $\alpha$ 의 관련성

검체 크기는 HSN 환자 16명 중 단백뇨가 있는 10명이었다. 혈청 TNF- $\alpha$ , 요의 TNF- $\alpha$ , 요 단백의 세 부분의 서로의 관련성을 보면 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도에 비례하여 요단백이 증가하였고( $P$ =0.004) 요의 TNF- $\alpha$  농도에 비례하여 요단백이 증가하는 양상이었지만  $P$ =0.053으로 통계적 의의는 없었으며 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도와 요 TNF- $\alpha$ 의 농도 사이의 상관관계는  $P$ =0.063으로 통계적 유의성은 없었다(Table 3). HSN으로 혈뇨와 단백뇨가 있는 환아는 스테로이드와 ACE(angiotensine converting enzyme) 억제제로 치료하면서 경과를 관찰하였다. 같은 환자에서 단백뇨의 감소를 보였을 때 혈청과 요중 TNF- $\alpha$ 의 농도도 감소하는 것을 확인할 수 있었으나 검체의 수가

**Table 2.** The Concentration of Tumor Necrosis Factor Alpha in the Serum and Urine of Henoch-Schönlein Purpura Patients

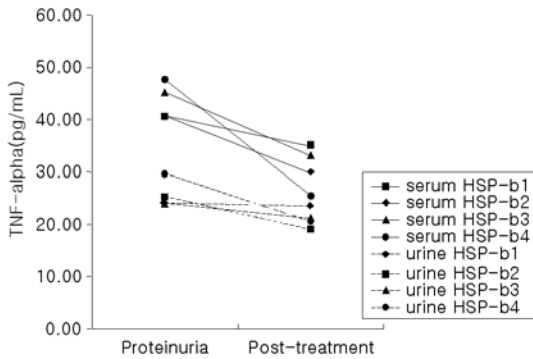
	HSP-a(n=5)	HSP-b(n=4)	HSP-c(n=12)	$P$ -value
Serum(pg/mL)	25.63 $\pm$ 2.78	43.59 $\pm$ 3.46	26.30 $\pm$ 4.61	0.009
Urine(pg/mL)	23.70 $\pm$ 3.82	25.81 $\pm$ 2.67	22.21 $\pm$ 2.24	0.088

Kruskal-Wallis test(Chi-square approximation)

**Table 3.** The Correlation of Three Parameters as Proteinuria and Tumor Necrosis Factor Alpha of Sera and Urines in Henoch-Schönlein Nephritis Patients(n=10)

	Serum TNF- $\alpha$	Urine TNF- $\alpha$	Protein/creatinine
Serum TNF- $\alpha$	1.000(0.000)	0.412(0.063)	0.820(0.004)*
Urine TNF- $\alpha$	0.412(0.063)	1.000(0.000)	0.626(0.053)
Protein/creatinine	0.820(0.004)	0.626(0.053)	1.000(0.000)

Spearman test, \*correlation( $P$ -value)



**Fig. 1.** The change of concentration of tumor necrosis factor alpha in the each Henoch-Schönlein nephritis patients as proteinuria decreased (paired *t*-test, *P*=0.125, n=4).

**Table 4.** The Concentration of Tumor Necrosis Factor Alpha in Serum and Urine as Proteinuria occurred and Post-treatment in Henoch-Schönlein Nephritis Patients Group

Patient	Serum TNF- $\alpha$ (pg/mL)		Urine TNF- $\alpha$ (pg/mL)	
	Proteinuria	Post-treatment	Proteinuria	Post-treatment
HSP-b1	40.72	34.79	24.08	23.45
HSP-b2	40.72	29.71	25.38	19.01
HSP-b3	45.24	33.00	24.08	21.12
HSP-b4	47.68	25.38	29.71	20.57

**Table 5.** The Concentration of Tumor Necrosis Factor Alpha in the Serum and Urine of Idiopathic Nephrotic Syndrome Patients

	NS-a	NS-b	<i>P</i> -value
	serum(n=4) urine(n=6)	serum(n=16) urine(n=16)	
Serum(pg/mL)	27.18 $\pm$ 2.40	26.82 $\pm$ 6.84	0.813
Urine(pg/mL)	21.87 $\pm$ 4.04	22.00 $\pm$ 4.15	0.876

Wilcoxon 2-sample test

**Table 6.** The Correlation of Three Parameters as Proteinuria and Tumor Necrosis Factor Alpha of Sera and Urines in Idiopathic Nephrotic Syndrome Patients(n=12)

	Serum TNF- $\alpha$	Urine TNF- $\alpha$	Protein/creatinine
Serum TNF- $\alpha$	1.000(0.000)	-0.004(0.987)	0.110(0.763)*
Urine TNF- $\alpha$	-0.004(0.987)	1.000(0.000)	0.760(0.007)
Protein/creatinine	0.110(0.763)	0.760(0.007)	1.000(0.000)

Spearman test, \*correlation(*P*-value)

적어(n=4) 통계적 의미는 없었다(Fig. 1, Table 4).

### 3. 특발성 신증후군 환자의 혈청과 요에서 TNF- $\alpha$ 의 농도

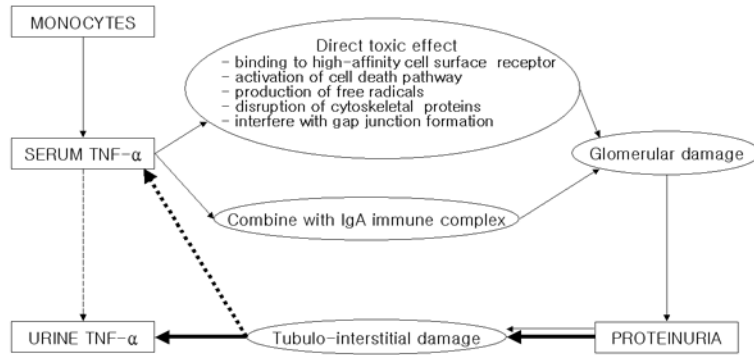
단백뇨가 발병하거나 재발한 환자의 검체(NS-b)에서 TNF- $\alpha$  농도는 혈청에서 26.82 $\pm$ 6.84 pg/mL, 요에서 22.00 $\pm$ 4.15 pg/mL였으며, 관해가 온 환자의 검체(NS-a)에서 TNF- $\alpha$  양은 혈청에서 27.18 $\pm$ 2.40 pg/mL, 요에서 21.87 $\pm$ 4.04 pg/mL로 측정되었는데 이는 특발성 신증후군에서 병의 경과와 상관없이 TNF- $\alpha$  농도는 혈청에서는 *P*=0.813, 요에서는 *P*=0.876으로 서로 차이가 없음을 보였다(Table 5).

### 4. 특발성 신증후군 환자에서 단백뇨와 TNF- $\alpha$ 의 관련성

신증후군에서 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도와 단백뇨는 *P*=0.763으로 관련성이 없으나 요 TNF- $\alpha$ 의 농도와는 이에 비례하여 단백뇨가 *P*=0.007으로 상관 관계가 있었으며 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도와 요 TNF- $\alpha$ 의 농도 사이의 상관 관계는 *P*=0.987으로 통계적 유의성은 없었다(Table 6).

## 고 찰

자가 면역 반응과 염증 반응에 있어 사이토카인의 생성이 중요한 역할을 한다는 증거들이 보고되고 있는데<sup>8)</sup> 이중에서 TNF- $\alpha$ 는 염증 반응과 면역 반응에서 일차적 증가자로 작용하며 조직의 보호와 항상성 유지에 중추적 역할을 한다<sup>9)</sup>. Rostoker 등<sup>1)</sup>과 Ortiz 등<sup>2)</sup>은 TNF- $\alpha$ 는 두가지 면에서 사구체 손상에 있어 관여하는 것으로 설명하는데, 하나는 TNF- $\alpha$  자체가 직접 신장의 손상을 유도하며, 다른 하나는 IgA 신증에서와 같이 IgA 면역복합체와 결합하여 신 손상을 더욱 악화시킨다고 한다. 전자에 대한 설명으로, Radeke 등<sup>10)</sup>은 메산지움 세포에서 IL-1과 TNF- $\alpha$ 에



**Fig. 2.** The putative relationship between tumor necrosis factor alpha and proteinuria. Thin arrows explain the relation of serum TNF- $\alpha$  and proteinuria in Henoch-Schönlein nephritis and thick arrows explain the relation of proteinuria and urine TNF- $\alpha$  in idiopathic nephrotic syndrome.

의한 oxygen radical의 생성을 확인하였고 Hruby 등<sup>11)</sup>도 *in vitro*에서 protease 억제제로 TNF- $\alpha$ 의 세포용해 작용을 억제하며 *in vivo*로 실험모델에 TNF- $\alpha$ 에 대한 항혈청과 protease 억제제에 의해 신사구체의 파괴가 감소함을 발표하였다. Camussi 등<sup>12)</sup>은 TNF- $\alpha$ 에 의해 메산지움세포를 수축시키며 세포골격이 변화됨을 보였고 Striker 등<sup>13)</sup>도 *in vitro*에서 TNF- $\alpha$ 가 높은 농도에서는 메산지움세포에 파괴효과를 보이고 낮은 농도에서는 높은 성장자극효과를 보였다. 후자에 대한 설명으로서 Vangelista 등<sup>14)</sup>은 IgA 신증에서 신장내 IgA의 농도는 질병의 경과나 조직학적 병변과 관련이 없으며, Montinaro 등<sup>15)</sup>도 실험용 쥐를 이용하여 사이토카인이 IgA 신증에 미치는 영향을 발표하였는데 IgA보다 IgA 면역복합체에 사이토카인이 작용하여 신장내 침착을 유도하고 조직학적 병변을 일으켰다.

IgA 신증과 HSP 질환이 같은 병리기전에 의해 생긴다는 많은 보고들이 있으며 HSP는 IgA를 매개로 한 전신적 혈관염이고<sup>16)</sup> 사구체 침범에 있어서 IgA 신증과 구별이 되지 않으므로 IgA 신증은 신장에 국한된 HSP의 한 형태로 보고있는 경향이 있다<sup>5-7)</sup>. Matsumoto<sup>4)</sup>가 발표한 실험 결과를 보면 IgA 신증과 막성 신증에서 TNF 농도와 질병 정도의 연관성이 없어 말초혈액에서 측정된 TNF의 변화는 신장 내 변화를 일으키는 것을 반영할 수 없다고 하였으며 결국 임상 경과에 있어 TNF의 혈중 농도보다는 신장 내 농도가 더욱 중요하다고 하였다. 그러나 Rostoker 등<sup>1)</sup>은 IgA 신증 환아와 HSP 환아에서 면역글로블린을 주입하기 전에는 TNF- $\alpha$ 의 혈중농도가 높았으나 면

역글로블린으로 치료 후에는 정상화되는 결과로 조직학적 병변과 단백질뇨가 특히 TNF- $\alpha$ 의 혈청 농도와 관련이 있다고 하였다.

TNF- $\alpha$ 의 생성에 관여하는 단핵구의 위치에 대해 Matsumoto<sup>4)</sup>는 신장에서 백혈구 등에 의해 침범된 사구체와 실질에 많은 사이토카인이 분비되고 IgA 신증과 막성 신증에서 혈청 TNF- $\alpha$ 가 대조군에 비해 단핵구에서 매우 높게 합성됨을 보였고 신증 환아에서 스테로이드를 사용하여 말초혈액내의 단핵구에서 사이토카인의 분비를 억제함을 보였다. 그러나 Wagge와 Bakke<sup>17)</sup>는 스테로이드를 사용하여 말초혈액내의 단핵구에서 사이토카인의 분비가 억제됨을 관찰하였고 Galla<sup>7)</sup>는 면역글로블린을 사용하여 *in vivo* 또는 *in vitro*에서 단핵구에서 TNF- $\alpha$ 의 생성을 줄일 수가 있었다.

HSP에서 TNF- $\alpha$ 의 작용기전과 TNF- $\alpha$ 를 분비하는 단핵구의 위치 등을 고려하여 Matsumoto가 발표한 IgA 신증에서 신사구체 손상이 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도와 연관이 없다는 결과와 비교해 보면, HSP에서 신염이 없는 군보다 신염이 발생한 군에서 TNF- $\alpha$ 의 농도가 높고(Table 2) HSN 환아에서 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도에 비례하여 요단백이 증가하는 것(Table 3)은 HSP에서 IgA 신증과는 달리 TNF- $\alpha$ 의 생성이 신장 외 장소와 더 관련이 있고 TNF- $\alpha$ 에 의한 사구체의 손상에 다른 기전이 있음을 시사한다.

TNF- $\alpha$ 는 세포의 55와 75 kD의 수용체에 높은 친화성을 보이며 TNF 수용체의 extracellular domain을 proteolytic cleavage 시키면 수용성 수용체인 sR 55와 sR 75로 알려진 TNF 결합 단백질이 증가

하는데 이런 사실은 TNF 결합 단백질이 TNF의 해로운 작용에 대해 'buffer'로써 작용함을 뒷받침해 주고 하였으며 TNF 결합 단백질은 건강한 사람의 혈장에는 높은 농도로 있으며 TNF와 높은 결합력을 지닌 anti-cytokines의 기능을 한다고 하였다<sup>9)</sup>. 송과 하<sup>18)</sup>는 HSP 환자의 급성기 혈청과 대조군의 혈청에 TNF- $\alpha$ 의 농도가 유의한 차이가 없고 신염으로 이환된 경우 TNF- $\alpha$ 의 혈청 농도가 증가함을 관찰하였는데 HSP 환자에서 급성기 혈청에 TNF- $\alpha$ 가 높지 않은 것은 아마도 buffer로써 TNF- $\alpha$ 와 결합력이 높은 TNF 결합 단백질이 있음을 시사하는 것이다.

단백뇨와 관련하여 특발성 신증후군에서는 요단백 증가는 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도와 관련성이 없으나( $P=0.763$ ) 요 TNF- $\alpha$ 의 농도에 비례하여 증가하는 상관관계를 보였다( $P=0.007$ ). HSP 신염에서 요단백 증가는 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도에 비례하여 증가하였고( $P=0.004$ ) 요의 TNF- $\alpha$  농도에 따라 요단백이 증가하는 양상이었지만 통계적 의의는 없었다( $P=0.053$ ). 따라서 신증후군에서 단백뇨와 관련하여 HSN과는 달리 요의 TNF- $\alpha$ 와 관련이 있는 것은 TNF- $\alpha$ 의 생성 장소가 HSP와 달리 신장에 국한됨을 시사한다. 신증후군에서 사구체의 파괴 정도보다는 신세뇨관 간질성(tubulo-interstitial) 손상이 GFR에 더 중요한 상관관계가 있음이 알려져 있다<sup>19, 20)</sup>. 또한 사구체 질환에서 분비된 사이토카인이 신세뇨관의 간질성 손상을 일으키며, 단백뇨가 만성화될 경우 신세뇨관 내로 배출된 단백질이 근위 세뇨관과 간질로 흡수되면서 염증성 반응을 유발하고 T 세포와 대식세포를 활성화로 사이토카인(IL-1, TNF- $\alpha$ , PDGF, TGF- $\beta$ )의 분비가 증가하여 이로 인한 신세뇨관 간질성 손상을 일으키고 요의 TNF- $\alpha$  농도가 증가하는 것이다<sup>19, 21)</sup>. 이런 기전으로 볼 때 신증후군에서 요의 TNF- $\alpha$  농도와 단백뇨와의 관련성에 대한 설명은 단백뇨가 만성화되면서 양이 많을수록 근위 세뇨관 세포의 파괴와 신세뇨관 간질성 손상을 일으키고 신실질내의 T 세포와 대식세포에 의한 사이토카인의 분비가 비례하는 것으로 추정할 수 있다. 이상과 같이 HSN과 신증후군의 결과를 토대로 TNF- $\alpha$ 와 신사구체의 손상 그리고 단백뇨와의 관계를 요약하여 정리하면, HSN에서는 혈청내 TNF- $\alpha$ 에 농도가 높을수록 신사구체 손상이 심해지고 사구체 손상이 심해질수록 요단백이 많아지며 이것이 만성화되면서 신세뇨관 간질성 손상이 심해지고

신장의 세뇨관 주변 실질에서 T 세포와 대식세포에 의한 사이토카인 분비가 많아져 소변의 TNF- $\alpha$ 가 증가하고, 신증후군에서 단백뇨가 만성화되면서 신세뇨관 간질성 손상이 초래되어 요의 TNF- $\alpha$ 의 농도가 높아지는 것으로 추측이 되어 Fig. 2와 같은 모식도를 그려 볼 수가 있다.

본 연구를 통해서 HSP 환자에서 초기에 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도를 낮추는 치료를 시행함으로써 신염으로 이환되는 것을 예방하고, HSN 환자에서도 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도를 낮추는 치료를 적극적으로 하므로써 병의 진행을 막을 수 있을 것으로 사료되며, 신증후군에서는 단백뇨를 줄이는 치료를 하여 신장의 병변이 악화되는 것을 지연시킬 수 있을 것으로 사료된다.

**요 약**

**목 적 :** 신사구체 질환의 발생과 진행에 있어서 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )의 혈청 농도가 관련이 있다는 것과 혈청 농도보다는 신장내 농도가 더 중요하다는 주장이 있다. 이에 본 연구자들은 신사구체 신염 질환인 HSP 신염(HSN)과 신증후군 질환인 특발성 신증후군(INS)에서 TNF- $\alpha$ 와 단백뇨와의 관련성을 알아보려고 했다.

**방 법 :** 1998년 3월부터 2001년 3월까지 충북대학교병원 소아과를 방문한 HSP 21명, INS 22명을 대상으로 혈액과 소변을 채취하였다. 단백뇨가 있는 경우는 24시간 동안 단백뇨량을 creatinine에 대한 비를 구하여 비교하였다. TNF- $\alpha$ 의 농도 측정은 mouse anti-human TNF- $\alpha$  항체를 이용한 sandwich ELISA법을 이용하였다. 통계는 Statistical Analysis System(SAS)을 이용하여 Kruskal-Wallis test, Wilcoxon rank sum test, Spearmann test, paired t-test를 시행하였으며 유의 수준은  $P<0.05$ 를 기준으로 하였다.

**결 과 :** HSP에서 신장 침범이 없는 환자보다 신장 침범을 보인 환자에서 TNF- $\alpha$  농도는 혈청에서 높았으나( $P=0.009$ ) 요에서는 유의한 차이가 없었다( $P=0.088$ ). HSN에서 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도에 비례하여 요단백이 의미 있게 증가하였고( $P=0.004$ ), 요 TNF- $\alpha$ 의 농도에 따라 요단백이 증가하는 양상이었지만 통계적 의의는 없었다( $P=0.053$ ). INS에서 단백뇨와 관련하여 혈청에서  $P=0.763$ , 요에서  $P=0.007$ 으로 요

의 TNF- $\alpha$ 의 농도에서만 통계적 의의가 있었다.

**결론** : HSN에서 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도에 비례하는 신사구체의 손상으로 인해 요단백이 증가하고, INS에서는 여과된 단백에 의한 신세뇨관의 손상과 이에 따른 요의 TNF- $\alpha$ 의 증가로 추론할 수 있다. 따라서 HSP 환자에서 초기에 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도를 낮추는 치료를 시행함으로써 신염으로 이환되는 것을 예방하고, HSN 환자에서도 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도를 낮추는 치료를 적극적으로 하여 병의 진행을 막을 수 있을 것으로 사료되며, 신증후군에서는 단백뇨를 줄이는 치료를 하여 신장의 병변이 악화되는 것을 지연시킬 수 있을 것으로 사료된다.

**참 고 문 헌**

- 1) Rostoker G, Rymer J-C, Bagnard G, Petit-Phar M, Griuncelli M, Pilatte Y. Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: A putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy(IgAN) and Henoch-Schönlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? Clin Exp Immunol 1998;114:468-76.
- 2) Ortiz A, Gomez-Chiari M, Alonso J, Bustos C, Gomez-Guerrero C, Lopez-Armada MJ, et al. The potential role of inflammatory and fibrogenic cytokines in the glomerular disease. J Lipid Med Cell Signalling 1994;9:55-74.
- 3) Bertani T, Abbate M, Zoja C, Corna D, Perico N, Ghezzi P, et al. Tumor necrosis factor induces glomerular damage in the rabbit. Am J Patho 1989;134:419-30.
- 4) Matsumoto K. Increased release of tumor necrosis factor  $\alpha$  by monocytes from patients with glomerulonephritis. Clin Nephrol 1993;40:148-54.
- 5) 정동호, 송창주, 김덕수, 하태선. IgA Nephropathy와 Henoch-Schönlein Purpura가 동일 병인임을 시사하는 2례. 대한소아신장학회지 2001;5:59-63.
- 6) Davin JC, Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? Kidney Int 2001;59: 823-34.
- 7) Galla J. IgA nephropathy. Kidney Int 1995;47: 377-87.
- 8) Cederholm B, Wieslander J, Bygren Heinegard D. Circulating complexes containing IgA fibronectin in patients with primary IgA nephropathy. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:4865-8.

- 9) Dayer JM, Burger D. Interleukin-1, tumor necrosis factor and their specific inhibitors. Eur Cytokine Netw 1994;5:563-71.
- 10) Radeke HH, Meier B, Topley N, Flöge J, Habermehl GG, Resch K. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  induce oxygen radical production in mesangial cells. Kidney Int 1990;37:767-75.
- 11) Hruby ZW, Shirota K, Jothy S, Lowry P. Antiserum against tumor necrosis factor- $\alpha$  and a protease inhibitor reduce immune glomerular injury. Kidney Int 1991;40:43-51
- 12) Camussi G, Turello E, Tetta G, Bussolino F, Baglioni F. Tumor necrosis factor induces contraction of mesangial cells and alters their cytoskeletons. Kidney Int 1990; 38:795-802.
- 13) Striker L, Peten E, Elliot S, Doi T, Striker G. Mesangial cell turnover: effect of heparin and peptide growth factors. Lab Invest 1991;64:446-56.
- 14) Vangelista A, Fransca GM, Mondini S, Bonomini V. Idiopathic IgA mesangial nephropathy: Immunohistologic features. Contrib Nephrol 1984;40: 167-73.
- 15) Montinaro V, Hevey K, Aventaggiato L, Fadden K, Esparza A, Chen A, et al. Exterarenal cytokines modulate the glomerular response to IgA immune complexes. Kidney Int 1992;42:341-53.
- 16) Ha T-S, Cha S-H. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: A case report with sequential magnetic resonance imaging. Pedia Nephrol 1996;10:634-6.
- 17) Waage A, Bakke O. Glucocorticoids suppress the production of tumor necrosis factor by lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. Immunology 1988;63:299-302.
- 18) 송영준, 하태선. 자반증 환자에서 신침범에 대한 위험인자 분석 및 tumor necrosis factor- $\alpha$ 의 의의. 대한소아신장학회지 2000;4:40-7.
- 19) D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. Am J Kidney Dis 1992;20:315-23.
- 20) Magil AB. Tubulointestinal lesions in human membranous glomerulonephritis: relationship to proteinuria. Am J Kidney Dis 1995;25:375-9.
- 21) D'Amico G. Tubulo-interstitial damage in glomerular disease: its role in the progression of the renal damage. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:S80-5.