

발견 양상에 따른 소아 막증식성 사구체신염의 임상적 및 병리조직학적분석

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 해부병리학교실*

전창호 · 강미선* · 정우영

= Abstract =

A Clinical and Pathological Analysis of Children with Membranoproliferative Glomerulonephritis According to the Clinical Manifestations at Presentation

Chang Ho Jeon, M.D., Mi Seon Kang, M.D.*, and Woo Yeong Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Pathology, Inje University,
School of Medicine, Busan, Korea*

Purpose : Membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN) has been diagnosed in an increasing number of asymptomatic cases. These cases have been detected by school urinary screening test even though the total cases of MPGN show a decreasing trend. We have analyzed the clinical and pathological characteristics of children with MPGN according to the clinical manifestations at the time of disease presentation.

Methods : A total of 18 patients who had been diagnosed with idiopathic MPGN by percutaneous renal biopsy from January 1990 to February 2004 were involved in our study. The patients were divided into 2 groups as the school urinary screening(A) group and the symptomatic(S) group according to the clinical manifestations at the time of disease presentation.

Results : Out of the total 18 patients, 8(44.4%) were in the S group and 10(55.6%) were in the A group. The mean serum total protein, albumin and C₃ levels in the S group were significantly lower than those levels of the A group, respectively(4.9±1.2 g/dL vs 7.0±0.5 g/dL *P*=0.002, 2.8±0.9 g/dL vs. 4.1±0.3 g/dL *P*=0.002, 63.9±36.4 mg/dl vs. 100.8±39.5 g/dl *P*=0.041). The mean total protein amount of 24 hour collected urine in the S group were significantly higher than that of the A group(3684.0±2601.3 mg/m² vs. 559.4±406.9 mg/m², respectively, *P*=0.001). Hypocomplementemia was observed in 11(61.1%) out of 18 patients at the time of disease onset, 7(87.5%) in the S group and 4(40%) in the A group. However the hypocomplementemia was decreased in 6(33.3%) out of 18 patients at the time of final follow-up, 3(37.5%) in the S group and 3(30%) in the A group. According to the pathologic type, hypocomplementemia was observed 8 patients(61.5%) with type I disease, 1 patients (100%) with type II disease, 2 patients(50%) in type III disease at the disease onset, but 4 patients(30.8%) in type I disease, 1 patient(100%) in type II disease, 1 patient(33.3%) with type III disease at the time of last follow-up. The incidence of cellular crescent formation and tubular atropy, as observed on light microscopy, were higher in the S group compared

접수 : 2004년 9월 14일, 승인 : 2004년 10월 20일

책임저자 : 정우영, 부산시 진구 개금동 633-165 인제대 부산백병원 소아과

Tel : 051)890-6280, Fax : 051)895-7785, E-mail : chungwy@chollian.net

to the A group. Mean grade of capillary wall thickening and, mesangial proliferation were significantly higher in the S group.

Conclusion : MPGN, as diagnosed in patients with only asymptomatic urinary abnormalities, has been increasing, it is more frequent in asymptomatic patients than in patients with presenting symptoms. Our result suggests that MPGN should be considered in the renal biopsy diagnosis regardless of serum C₃ level when urinary abnormalities are found by school urinary screening test. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:186-194**)

Key Words : Membranoproliferative Glomerulonephritis, Children, School urinary screening test

서 론

막증식성 사구체신염(membranoproliferative glomerulonephritis; MPGN)은 사구체 메산지움 세포의 증식과 사구체 모세혈관 벽의 비후로 소엽상을 보이며, 사구체 기저막과 내피세포 사이로 메산지움의 삽입(interposition)으로 인한 사구체 기저막 분리를 나타내는 병리조직학적 특징을 가진다. 전자현미경 검사상 면역 복합체의 침착된 위치와 정도에 따라 세 가지 형으로 세분된다[1, 2]. 이 질환의 임상 증상은 신증후군, 급성 신염증후군, 무증상성 요이상 등의 다양한 형태로 나타난다. MPGN은 성인에서 발생하는 신증후군의 4.5-16% 정도를 차지하며, 소아에서는 일차성 사구체 질환의 5%에서 주로 청소년기에 발생한다. 뚜렷한 증상이 나타나기 전까지 소변의 이상 소견만을 나타내면서 장기간 무증상으로 남아있기도 하지만, 일반적으로 서서히 진행되는 경과를 밟는다고 알려져 있다[3, 4]. 발병당시 과량의 단백뇨, 신증후군, 신부전, 고혈압 등의 증상이 나타나는 경우 불량한 예후를 가진다[5-7]. 그러므로 소아에서 조기 발견과 진단은 진행성 경과를 예방하거나 최소화하는데 있어서 매우 중요하다. 최근에는 전체적인 발생빈도는 감소하는 추세에 있지만, 학교 집단뇨검사에서 발견된 소변의 이상소견으로 인하여 시행한 신장조직검사상 MPGN으로 진단되는 경우는 오히려 증가하는 추세라는 보고들이 있다[8, 9].

이에 저자들은 MPGN으로 진단된 환자를 대

상으로 진단 당시의 발견 양상에 따른 임상적 및 병리조직학적 차이점을 분석하였다.

대상 및 방법

1990년 1월부터 2004년 2월까지 부산백병원 소아과에 입원하여 경피적 신장 조직검사를 시행 받은 신장질환 환자 중 병리조직학적 소견을 근거로 MPGN으로 진단 받았던 환자들을 대상으로 후향적으로 의료 기록을 분석하였다. 환자는 모두 20명이었으며, 이 중에서 2명은 B형 간염 표면 항원이 양성인 이차성 MPGN이었다. 본 연구는 이들 2명을 제외한 18명을 대상으로 실시하였다. 환자들은 처음 발견될 당시의 양상에 따라 두 군으로 분류하였다. 증상군은 소변검사상 단백뇨나 혈뇨같은 이상 소견이나 사구체 질환을 의심할 만한 증상을 동반하여 신장 질환의 의심하에 본원으로 전원된 8명이었고, 집단뇨검사군은 유치원 혹은 학교에서 실시한 집단뇨 검사상 소변의 이상 소견이 우연히 발견된 10명이 해당되었다. 경피적 신장조직 검사에 의해 채취된 신장 조직을 이용하여 광학현미경 검사, 면역형광현미경 검사 그리고 전자현미경 검사를 실시하였는데, 신장조직 병리 전문의에 의해 모든 조직을 재검정 하였다. 광학현미경검사는 전례에서 시행되었고, 보이는 특징적인 소견들을 그 정도에 따라 grade 0: normal, grade 1: slight, grade 2: moderate, grade 3: severe 로 구분하였다. 면역형광현미경 검사는 17명에서 시행되었는데, 면역물질의 침착의 정도에 따라 negative=0, mild=

1, moderate=2, severe=3로 구분하였다. 전자현미경검사는 전례에서 시행되었고 전자고밀도 물질의 각 부위에서의 침착의 정도를(-) no deposit,(+) slight deposit,(2+) moderate deposit,(3+) massive deposit로 구분하였다. 통계 처리는 SPSS ver 10.0 통계프로그램을 사용하였다. 각 군의 임상병리학적 소견과 병리조직학적 특징에 따른 소견의 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 결과치는 평균치±표준편차로 표기하였으며, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특징

전체 18명의 환자는 증상군이 8명, 집단뇨검사군이 10명이었다. 신장조직검사 당시의 연령은 전체 환자는 11.4 ± 2.9 (6.8-17.4)세였는데, 증상군에서 10.4 ± 3.4 (6.8-17.4)세이었고, 집단뇨검사군은 12.2 ± 2.2 (7.5-14.6)세로 증상군의 연령이 어렸다. 성별은 전체 환자를 대상으로 했을 때 남자가 11명, 여자가 7명으로 남녀 비는 1.6:1로 남자에서 더 많았는데, 증상군에서는 남자가 2명

여자가 6명으로 여자가 많았으나, 집단뇨검사군에서는 남자가 9명으로 여자 1명에 비해 현저히 많았다. 발견당시 증상군에서는 단백뇨가 8명 모두에서 관찰되었는데 이 중 4명은 신증후군이었다. 5명에서 혈뇨가 동반되었는데, 육안적 혈뇨가 2명, 현미경적 혈뇨가 3명에서 동반되었다. 집단뇨검사군에서는 단백뇨가 6명에서만 관찰되었다. 단독 단백뇨를 보인 1명을 제외한 9명에서 현미경적 혈뇨가 동반되었다. 발견 당시 고혈압은 모두 4명에서 나타났는데, 증상군에서 1명, 집단뇨검사군에서 3명으로 집단뇨검사군에서 많았다.

2. 임상병리학적 소견

발견 당시의 임상병리학적 소견을 증상군과 집단뇨검사군으로 나누어 비교한 결과는 Table 1과 같다. 혈청 총단백량은 증상군에서 4.9 ± 1.2 g/dL, 집단뇨검사군에서 7.0 ± 0.5 g/dL였으며, 혈청 알부민치는 증상군에서 2.8 ± 0.9 g/dL, 집단뇨검사군에서 4.1 ± 0.3 g/dL로 증상군에서 각각 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.002$, $P=0.002$). 혈청 C₃치는 증상군에서 63.9 ± 36.4 mg/dL, 집단뇨검사군에서 100.8 ± 39.5 g/dL로 증상군에서 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.041$). 24시간

Table 1. Clinical and Laboratory Data at the Time of Onset in Two Groups

	S group	A group	Total	P-value
No. of patient(%)	8(44.4)	10(55.6)	18(100)	
Sex(male:female)	2:6	9:1	11:7	
Age at biopsy(year)	10.4 ± 3.4	12.2 ± 2.2	11.4 ± 2.9	
Hypertension(%)	1(12.5)	3(30)	4(22.2)	
Total protein(gm/dL)	4.9 ± 1.2	7.0 ± 0.5	6.0 ± 1.34	0.002
Albumin(gm/dL)	2.8 ± 0.9	4.1 ± 0.3	3.5 ± 0.9	0.002
Cholesterol(mg/dL)	253.1 ± 126.2	190.0 ± 50.9	218.1 ± 94.7	NS
BUN(mg/dL)	16.1 ± 8.0	12.1 ± 2.7	13.9 ± 5.8	NS
Cr(mg/dL)	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	NS
C ₃ (mg/dL)	63.9 ± 36.4	100.8 ± 39.5	84.4 ± 41.6	0.041
C ₄ (mg/dL)	20.4 ± 10.4	19.0 ± 8.2	19.6 ± 9.0	NS
IgA(mg/dL)	143.9 ± 72.9	176.6 ± 73.6	162.1 ± 73.0	NS
24hr urine protein(g/m ² /day)	3684.0 ± 2601.3	559.4 ± 406.9	1948.4 ± 2329.3	0.001

S : symptomatic, A : school urinary screening
 NS : non-significant($P > 0.05$) by Mann-Whitney U test

채집뇨를 이용한 총단백량은 증상군에서 $3684.0 \pm 2601.3 \text{ mg/m}^2$ 으로, 집단뇨검사군의 $559.4 \pm 406.9 \text{ mg/m}^2$ 에 비해 통계적으로 유의하게 많았다($P=0.001$). 혈청 BUN, 크레아티닌, C₄와 IgA 농도 등은 양군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

발견 당시 혈청 C₃치의 감소는 모두 11명(61.1%)에서 관찰되었는데, 증상군에서는 7명(87.5%), 집단뇨검사군에서는 4명(40%)으로 증상군에서 혈청 C₃치의 감소가 보다 현저하였다. 그러나 추적관찰 기간 동안 증상군에서는 7명 중 4명, 집단뇨검사군에서는 4명 중 1명에서 정상범위로 증가하여 최종 관찰시점에서는 6명(33.3%)에서만 혈청 C₃치의 감소가 지속되고 있다(Table 2). 혈청 C₃치의 감소를 보인 경우를 다시 병리조직학적 분류에 의해 세분하여보면 발병당시에는 I형 8명(61.5%), II형에 1명(100%), III형 2명(50%)에서 관찰되었는데, 최종 시점에서는 I형 4명(30.8%), II형 1명(100%), III형 1명(33.3%)이었다(Table 3).

3. 병리조직학적 소견

병리조직학적 소견에 의해 분류하여보면 전체 환자 중 I형이 13명(72.3%)으로 가장 많았으며,

Table 2. Incidence of Low Serum C₃ Level During Follow up Period in Two Groups

low C ₃	S group(%)	A group(%)	Total(%)
Initial	7(87.5)	4(40.0)	11(61.1)
Final	4(50.0)	2(20.0)	6(33.3)

S : symptomatic, A : school urinary screening

Table 3. Incidence of Low Serum C₃ Level during the Follow up Period according to the Pathologic Type

low C ₃	Type I (%)	Type II (%)	Type III (%)	Total (%)
Initial	8(61.5)	1(100)	2(50)	11(61.1)
Final	4(30.8)	1(100)	1(25)	6(33.3)

S : symptomatic, A : school urinary screening

II형 1(5.5%)명, III형 4명(22.2%)이었다. 증상군에서는 I형이 6명(75%), II형 1명(12.5%), III형 1명(12.5%)이었다. 집단뇨검사군에서는 I형이 7명(70%), III형이 3명(30%)이었으며, II형은 관찰되지 않았다(Table 4). 광학현미경 검사상 사구체 혈관벽 비후는 전례 모두에서 관찰되었는데 전체 환자의 평균 grade는 1.7 ± 0.9 였으며, 증상군에서 2.3 ± 0.9 로 집단뇨검사군의 1.3 ± 0.7 에 비해 통계적으로 유의하게 두꺼웠다($P=0.023$). 사구체 간질의 증가도 전례에서 관찰되었으며 전체 환자의 평균 grade는 1.6 ± 0.8 이었는데, 증상군에서 2.0 ± 0.8 으로 집단뇨검사군의 1.3 ± 0.7 에 비해 유의하게 높았다($P=0.038$). 세포성 반월체형성은 증상군에서는 2명(25%)에서 관찰되었으나, 집단뇨검사군에서는 없었다. 섬유성 반월체는 집단뇨검사군에서만 1명에서 관찰되었다. 간질의 단핵세포 침윤은 증상군에서 6명(83.3%), 집단뇨검사군에서 9명(90%)이 관찰되었으나 양군의 평균 grade는 유의한 차이가 없었다. 사구체경화는 증상군에서 1명, 집단뇨검사군에서 2명에서 관찰되었고, 세뇨관위축은 증상군에서 7명(87.5%), 집단뇨검사군에서 4명(40%)에서 관찰되었으나, 평균 grade는 양군 사이에 유의한 차이가 없었다. 간질의 섬유화도 증상군에서 7명(87.5%), 집단뇨검사군에서 8명(80%)이 관찰되었는데 평균 grade는 양군 사이에 유의한 차이가 없었다. 결과적으로 증상군에서 세포성 반월체형성과 세뇨관위축의 빈도가 높았으며, 사구체 혈관벽 비후와 사구체 간질의 증가의 정도가 집단뇨검사군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(Table 5). 면역형광 현

Table 4. Incidence of MPGN according to Pathological Type

	Type I (%)	Type II (%)	Type III (%)	Total
S group	6(75.0)	1(12.5)	1(12.5)	8
A group	7(70.0)	0(0)	3(30.0)	10
Total	13(72.3)	1(5.5)	4(22.2)	18

S : symptomatic, A : school urinary screening

Table 5. Incidence and Severity Grade of Light Microscopic Findings in Two Groups

Feature	S group		A group		Total		P-value
	No(%)	Mean grade	No(%)	Mean grade	No(%)	Mean grade	
Thickening of capillary wall	8(100)	2.25±0.89	10(100)	1.30±0.67	18(100)	1.72±0.89	0.023
Mesangial proliferation	8(100)	2.00±0.76	10(100)	1.30±0.67	18(100)	1.61±0.78	0.038
Capillary loop patency	3(37.5)	0.50±0.76	3(30)	0.40±0.7	6(33.3)	0.44±0.70	NS
Cellular crescent formation	2(25)	0.25±0.46	0(0)	0.00±0.00	2(11.1)	0.11±0.32	NS
Interstitial mononuclear infiltration	6(75)	1.25±0.89	9(90)	1.30±0.67	15(83.3)	1.28±0.75	NS
Fibrous crescent	0(0)	0.00±0.00	1(10)	0.10±0.32	1(5.6)	0.06±0.24	NS
Glomerular sclerosis	1(12.5)	0.13±0.35	2(20)	0.20±0.42	3(16.7)	0.17±0.38	NS
Tubular atrophy	7(87.5)	1.50±0.93	4(40)	0.70±0.95	11(61.1)	1.06±0.99	NS
Interstitial fibrosis	7(87.5)	1.38±0.74	8(80)	1.10±0.74	15(83.3)	1.22±0.81	NS

S : symptomatic, A : school urinary screening
 NS : non-significant($P>0.05$) by Mann-Whitney U test

미경 검사상 증상군과 집단뇨검사군 사이에 면역 물질 침착의 빈도나 정도에 있어서 통계적으로 유의한 차이를 발견하지 못했다. 전자현미경 검사에서도 증상군과 집단뇨검사군 사이에는 각 침착부위에서의 전자고밀도 물질의 침착의 빈도와 정도에는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

4. 치료 및 경과

전체 환자의 평균 추적기간은 4.1±3.1년이었는 데, 증상군에서는 6.8±5.1년, 집단뇨검사군에서는 3.1±1.3년이었다. 증상군의 경우 발견 당시 신증후군의 소견을 보인 환자는 4명이었으나, 추적 관찰 기간 동안 2명에서 추가로 신증후군으로 진행하여 모두 6명에서 신증후군이 발생하였다. 이들은 모두 스테로이드제제를 투여받았다. 1명은 완전 관해가 유도되었으며 지금까지 재발하지 않고 있다. 나머지 5명은 환자에 따라 cyclosporine A 혹은 chlorambucil, cyclophosphamide 등이 병용투여 되었는데 모두에서 불완전 관해 상태가 유지되고 있으며 치료 초기에 비해 24시간 채집뇨를 이용한 총단백량은 현저히 감소하였다. II형 환자의 경우는 3회에 걸쳐 재발하였는 데, cyclosporine A의 병용요법을 실시하여 현

재 불완전 관해상태이다. 발견 당시부터 단백뇨가 관찰되었던 나머지 2명에서는 저용량의 스테로이드제제와 ACE inhibitor를 병합하여 투여하였으며 단백뇨는 소실되었다. 혈뇨는 전 환자에서 여전히 관찰되고 있다. 집단뇨검사군에서는 단백뇨가 있었던 6명에서 정도에 따라 각기 다른 저용량의 스테로이드제제가 투여되었다. 1명에서 추적관찰 기간 동안 신증후군은 아니지만 과량의 단백뇨가 지속되어 cyclosporine A를 병용 투여하여 단백뇨는 소실되었다. 최종 추적관찰 시점에서 단백뇨는 3명에서만 지속되고 있다. 현미경적 혈뇨는 4명에서는 소실되었으나 5명에서는 여전히 관찰되고 있다.

고 찰

우리나라에서 제도적인 학교 집단뇨검사는 1998년 부터 실시되었는데, 그 이전인 1986년 정 등[10]은 16명의 소아 원발성 MPGN환자를 대상으로 임상병리적 특징을 보고하였다. 환자들의 대부분은 신증후군, 급성신염, 급성신부전 그리고 육안적 혈뇨 등의 증상으로 발병하였으며, 무증상성 단백뇨는 2명으로 12.5%에 불과하였으며, 전체 환자의 5년 신생존율도 54%로 매우 불량하

였다고 하였다. 그러나 1974년부터 매년 집단뇨검사를 시행하고 있는 일본에서는 신증후군, 신부전 등의 임상증상으로 발병하여 MPGN으로 진단되는 수는 점차 감소하고 있으며, 집단뇨검사에 의해 우연히 진단되는 빈도가 증가하는 추세에 있다[8, 9]. Kitagawa 등[11]은 MPGN 환자의 65-85%는 학교 집단뇨검사에 의해 발견된다고 보고하였다. Iitaka 등[8]도 41명의 MPGN 환자 중 71%가 학교 집단뇨검사에 의해 진단되었다고 보고하였다. Kawasaki 등[9]은 1970년부터 1997년까지 52명의 MPGN I형을 대상으로 한 연구에서 전체 환자의 67%가 학교 집단뇨검사에서 발견되었는데, 특히 1990년 이후 발견된 MPGN 환자는 모두 집단뇨검사에 의한 것이었다고 보고하였다.

본 연구에서도 학교 집단뇨검사에서 발견된 경우가 55.6%를 차지하였다. Donadio 등[12]은 발병 당시 신기능 부전, 신증후군 그리고 고혈압의 동반은 불량한 예후를 예견해 주는 좋은 지표라고 주장하였다. Kawasaki 등[9]은 집단뇨검사에 의해 발견된 MPGN 환자군에서는 신증후군, 신부전, 고혈압의 발생 빈도가 낮아서 진행성 경과의 가능성이 낮다고 하였다. 병리조직학적으로는 만성 경과를 의미하는 사구체 경화, 신세뇨관·간질조직의 위축, 간질조직의 섬유화의 정도도 집단뇨검사로 발견된 군에서 낮았다고 보고하였다. 그러나 Iitaka 등[8]은 병리조직학적 소견은 발견 양상에 따라 큰 차이점이 발견되지 않았다고 주장하였다.

본 연구에서는 증상군에서 신증후군의 소견이 집단뇨검사군에 비해 훨씬 많았다. 또한 증상군에서 혈청 총단백, 알부민, 혈청 C_3 치는 유의하게 낮았으며, 24시간 채집뇨를 이용한 총단백량은 유의하게 높았다. 병리조직학적으로는 증상군에서 세포성 반월체 형성과 세뇨관 위축의 빈도가 높았으며, 사구체 혈관벽 비후와 사구체 간질조직의 증가가 집단뇨검사군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.

MPGN의 3가지 형에 있어서 C_3 는 각기 다른 세가지 방식에 의해 활성화되는데, amplification loop의 신염인자(NFa), 말기 회로(terminal pathway)의 신염인자(NFt) 그리고 순환 면역 복합체에 의한[13, 14]. 두가지 형태의 신염인자는 매우 다르다[15]. NFa는 비교적 신속하게 C_3 를 활성화 시키는데, 말기 보체들(C_5-9)은 활성화시키지 않으므로 properdin은 필요로 하지 않는다. 반면 NFt는 서서히 C_3 를 활성화시키며 말기 보체들(C_5-9)을 활성화시키므로 properdin을 필요로 한다. NFa는 MPGN II형 환자에서 빈번하게 발견된다[16]. NFt는 MPGN III형에서 저보체혈증에 주도적으로 관여한다[17]. 그리고 MPGN I형의 일부에서도 NFt가 발견되기도 하지만 MPGN I형의 경우는 혈청 C_4 의 감소가 동반되어 있는데 이는 고전 보체계(classic pathway)의 활성화를 의미하며 아마도 순환면역 복합체에 기인하는 것으로 알려져 있다[16]. MPGN에서의 저보체혈증은 주로 위에서 언급한 세가지 방식 중의 하나 혹은 복합적 작용에 기인하며, 때로 C_3 생성 장애가 관여한다. West 등[18]은 조직학적 형에 따라 활성화되는 방식의 차이로 인해 병리조직학적 소견과 혈청 보체 특히 혈청 C_3 의 상태에 차이가 있음을 주장하였다. MPGN I형의 경우는 복합적인 요인이 관여하지만 주로 순환면역 복합체에 혈청 보체계가 활성화되므로, 저보체혈증이 유지되는 동안에는 내피하 전자 고밀도 물질의 침착이 항상 존재하며, 일부 환자의 경우는 혈청 보체가 정상 범위에 있더라도 내피하 전자 고밀도 물질의 침착이 지속적으로 관찰된다고 보고하였다. III형은 주로 NFt에 의해 보체계가 활성화되므로 저보체혈증이 나타나는 동안에만 상피하 전자 고밀도 물질의 침착이 관찰되며 보체의 농도가 정상화되면 내피하 전자 고밀도 물질의 침착은 없어진다. 그러나 내피하 전자 고밀도 물질의 침착은 저보체혈증의 기간 중에는 보다 뚜렷하게 관찰되며 보체가 정상화되더라도 지속해서 남아있는 경우가 흔하다고 보고하

였다[19]. Rainer 등[20]은 유럽의 특발성 MPGN 소아 환자 50명을 대상으로 C₃ 신염인자(C₃Nef)의 존재와 혈청내에서의 보체계 활성화도에 대해 평균 11년(2-20년)에 걸친 장기간의 추적관찰을 실시하였다. 전체 환자의 60%에서 한번 이상 C₃Nef의 존재가 증명되었는데, II형에서 87%로 높은 반면 I형과 III형에서는 50%미만이었다. 조직학적 형에 관계없이 C₃Nef의 존재는 혈청 CH50과 혈청 C₃치의 감소를 동반하며 C₃dg/C₃d의 농도를 증가시킴으로써 보체계의 활성화와 관련이 있음을 입증하였다. 추적관찰 기간 중 혈청 C₃치는 I형의 경우는 62%, II형은 18%, III형은 43%에서 지속적으로 정상 범위를 유지하였다. II형의 경우에서는 82%에서 혈청 C₃치가 지속적으로 저하되어 있는 반면 I형과 III형에서는 약 50% 정도에서만 혈청 C₃치가 감소되어 있음을 보고하였다. West 등[2]은 발견 당시 환자의 약 64-77%정도에서 저보체혈증이 나타난다고 보고하였다. 그러나 Kawasaki 등[9]은 MPGN I형 환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 C₃치의 감소가 86.5%에서 관찰되었다고 보고하였으며, Iitaka 등[8]은 95%의 환자에서 혈청 C₃치의 감소가 나타났다고 보고하였다.

본 연구에서는 혈청 C₃치의 감소는 발병 당시 11명(61.1%)에서 나타났으나, 최종 관찰시점에서는 6명(33.3%)에서만 관찰되었다. 다른 보고자들의 연구결과에 비해 상대적으로 낮은 빈도를 보이고 있는데, 이는 환자의 대상군에 따른 차이로 생각한다. 그러나 집단뇨 검사에서 발견되는 MPGN의 경우 혈청 C₃치가 감소되는 빈도가 점차 낮아지는 경향을 보이고 있다. 이는 MPGN의 임상적인 진단 특징 중의 하나로 간주되어 온 혈청 C₃치의 감소가 지니는 진단적 중요성에 대한 새로운 검토의 필요성을 시사한다고 생각한다.

MPGN의 경과는 다양하지만 일반적으로 서서히 지속적으로 진행되는 특징을 가지고 있다. 여기에 간헐적인 급성 악화와 회복이 반복될 수 있다. 장기적인 예후로 지금까지 보고된 10년 신

생존율이 60-65%이지만 지속적인 신증후군일 경우는 40% 정도이다. 또한 추적관찰 후에 신기능은 정상이지만 지속적인 단백뇨의 상태가 지속되는 경우가 30-40% 정도이며, 임상적으로 관해가 일어나는 경우는 7-10%에 불과하다고 한다. 특히 II형의 경우는 다른 형에 비해 예후가 현저히 불량하다[6, 7].

본 연구에서는 집단뇨검사군에서는 단백뇨가 있었던 6명에서 정도에 따라 각기 다른 저용량의 스테로이드제제가 투여되었으며, 1명에서 추적관찰 기간 동안 신증후군은 아니지만 과량의 단백뇨가 지속되어 cyclosporine A를 병용하여 투여하였는데, 단백뇨는 소실되었다. 최종 추적관찰 시점에서 단백뇨는 3명에서만 지속되고 있다. 반면 증상군에서는 모두 6명에서 신증후군이 발생하여 1명에서만 완전 관해가 유도되었으며, 나머지 5명은 cyclosporine A 혹은 chlorambucil이 병용투여되었는데 모두에서 불완전 관해 상태가 유지되고 있다. 비록 24시간 채집뇨를 이용한 총 단백뇨량은 발병 당시에 비해 현저히 감소하였지만 집단뇨검사군과 비교하여 보면 보다 중한 임상적 경과를 취하고 있다.

무증상성 요이상을 가진 환자에서 신장조직검사 실시 후 MPGN으로 진단되는 증례가 증명되고 있고, 오히려 증상을 동반하는 경우보다 빈도가 증가한다는 사실은 집단뇨 검사에서 소변의 이상소견이 발견되어 신장 조직검사를 실시할 경우 혈청 C₃치의 감소 여부에 관계없이 MPGN도 진단적 고려 대상이 되어야 한다고 생각한다.

한 글 요 약

목 적 : MPGN의 전체적인 발생빈도는 감소하는 추세에 있지만, 학교 집단뇨검사에서 발견된 소변의 이상소견으로 인해 진단되는 경우는 오히려 증가하는 추세이다. 이에 저자들은 MPGN으로 진단된 환자를 대상으로 진단 당시의 발견 양상에 따른 임상적 및 병리조직학적 차이점을 분

석하였다.

방 법 : 1990년 1월부터 2004년 2월까지 인제 의과대학 부산백병원 소아과에 입원하여 신생검을 시행받은 신장질환 환자 중 병리조직학적 소견 상 MPGN으로 진단받은 환아들을 대상으로 후향적으로 의무 기록지를 조사하였다. 환자들은 처음 발견될 당시의 양상에 따라 소변검사상에서 단백뇨나 혈뇨같은 이상 소견이나 사구체 질환을 의심할만한 증상을 동반신장 질환의 의심하에 본원으로 전원된 경우의 증상군과 학교에서 실시한 집단뇨 검사상에서 소변의 이상 소견이 우연히 발견된 집단뇨검사군으로 구분하였다.

결 과 : 전체 18명의 환자는 증상군이 8명, 집단뇨검사군이 10명으로 집단뇨검사군이 더 많았다. 혈청 총단백량은 증상군에서 4.9 ± 1.2 g/dL, 집단뇨검사군에서 7.0 ± 0.5 g/dL였으며, 혈청 알부민치는 증상군에서 2.8 ± 0.9 g/dL, 집단뇨검사군에서 4.1 ± 0.3 g/dL로 증상군에서 각각 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.002$, $P=0.002$). 혈청 C_3 치는 증상군에서 63.9 ± 36.4 mg/dL, 집단뇨검사군에서 100.8 ± 39.5 g/dL로 증상군에서 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.041$). 24시간 채집뇨를 이용한 총단백량은 증상군에서 3684.0 ± 2601.3 mg/m²으로, 집단뇨검사군의 559.4 ± 406.9 mg/m²에 비해 통계적으로 유의하게 많았다($P=0.001$). 혈청 BUN, 크레아티닌, C_4 , IgA 농도 등은 양군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

발견 당시 혈청 C_3 치의 감소는 모두 11명(61.1%)에서 관찰되었는데, 증상군에서는 7명(87.5%), 집단뇨검사군에서는 4명(40%)으로 증상군에서 혈청 C_3 치의 감소가 보다 현저하였다. 그러나 추적관찰 기간 동안 증상군에서는 7명 중 4명, 집단뇨검사군에서는 4명 중 1명에서 혈청 C_3 치는 정상범위로 증가하여 최종 관찰시점에서는 6명(33.3%)에서만 혈청 C_3 치의 감소가 지속되고 있다. 혈청 C_3 치의 감소를 보인 경우를 다시 병리조직학적 분류에 의해 세분하여보면 발병당시에는 I형 8명(61.5%), II형에 1명(100%), III형 2명

(50%)에서 관찰되었는데, 최종 시점에서는 I형 4명(30.8%), II형 1명(100%), III형 1명(33.3%)이었다. 또한 증상군에서 세포성 반월체형성과 세뇨관위축의 빈도가 높았으며, 사구체 혈관벽 비후와 사구체 간질의 증가의 정도가 집단뇨검사군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.

결 론 : 무증상성 요이상을 가진 환자에서 신장조직검사 실시 후 MPGN으로 진단되는 증례가 증가하고 있고, 오히려 증상을 동반하는 경우보다 빈도가 증가한다는 사실은 집단뇨 검사에서 소변의 이상소견이 발견되어 신장 조직검사를 실시할 경우 혈청 C_3 치의 감소 여부에 관계없이 MPGN도 진단적 고려 대상이 되어야 한다고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Nakopoulou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16S:71-3.
- 2) West CD. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood *Pediatr. Nephrol.* 1992 Jan;6(1):96-103.
- 3) Habib R, Klienkecht C, gubler MC, Levy M. Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis in Children: Report of 105 cases. *Clin Nephrol* 1973;1:194-214.
- 4) Donadio JV Jr, Slack TK, Holley KE, Ilstrup D. Idiopathic Membranoproliferative (Mesangiocapillary) Glomerulonephritis A Clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1979;54:141-50.
- 5) Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of type I and III in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983;74:175-92.
- 6) Strife CF, McEnery PT, McAdams AJ, West CD. Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane. *Clin Nephrol* 1977;7:65-72.

- 7) Ford MD, Briscoe DM, Shanley PF, Lum GM. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I: limited steroid therapy. *Kidney Int* 1992;41:1606-12.
- 8) Iitaka K, Ishidate T, Hojo M, Kuwao S, Kasai N, Sakai T. Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:272-7.
- 9) Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki H. Efficacy of school urinary screening for Membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Arch Dis Child* 2002;86:21-5.
- 10) 정해일, 윤희상, 이환중, 최 용, 고광욱. 소아의 원발성 막증식성 사구체신염 - 임상병리학적 고찰-, *The Medical Journal of Red Cross Hospital* 1986;13:75-88.
- 11) Kitagawa T. Lessons learned from the Japanese nephritis screening study. *Pediatr Nephrol* 1988;2:256-63.
- 12) Donadio JV, Holley KE. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Seminars in Nephrology* 1982;2(3).
- 13) Clardy CW, Forristal J, Strife CF, West CD. A properdin dependent nephritic factor slowly activating C₃, C₅, and C₉ in membranoproliferative glomerulonephritis, type I and III. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;50:333-47.
- 14) Mollnes TE, Mg YC, Peters DK, Lea T, Tschopp J, Harboe M. The effect of nephritic factor on C₃ and on the terminal pathway of complement in vivo and in vitro. *Clin Exp Immunol* 1986;65:73-9.
- 15) Tanuma Y, Ohi H, Hatano M. Two types of C₃ nephritic factor: Properdin-dependent C₃ NeF and properdin-independent C₃ NeF. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56:226-38.
- 16) Varade WS, Forristal J, West CD. Patterns of complement activation in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis, type I, II, and III. *Am J Kidney Dis* 1990;16:196-206.
- 17) Clardy CW, Forristal J, Strife CF, West CD. Serum terminal complement component levels in hypocomplementemic glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 50:307-10.
- 18) West CD, McAdams AJ. Glomerular paramesangial deposits: Association With hypocomplementemia in Membranoproliferative Glomerulonephritis Type I and III. *Am J Kidney Dis* 1998;31:427-34.
- 19) West CD, McAdams AJ. Membranoproliferative glomerulonephritis type III: Association of glomerular deposits with circulating nephritic factor-stabilized convertase. *Am J Kidney Dis* 1998;32:56-63.
- 20) Rainer S, ursula R, Dietrich A, Norbert G, Karl S, Michael K. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12: 166-72.