

IgA 신병증의 최근 진전

고 철 우 (의학박사)
경북의대 소아과학교실 교수

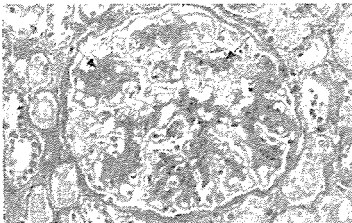
IgA 신병증은 원발성 사구체 신염의 가장 흔한 원인이다. 이 질환은 동양계와 백인에서 호 발하며 흑인에서는 드문 것으로 알려져 있다.

| 병리학적 소견 |

IgA 신병증의 진단은 신생검에 의하여 이루어 진다. 조직학적 소견 중에서 가장 특징적인 소견은 면역형광학적 관찰에서 메산지움에 저명하고 구형 형태의 IgA의 침착이 있는 것이 다 (일반적으로 C3나 IgG와 같이 침착이 되는 경우가 흔하다). 간혹 IgA의 침착은 사구체 혈관벽 주변에서 메산지움에 비하여 적은 정도로 관찰되기도 한다.

광학현미경적 관찰에서는 국소성 (focal) 혹은 미만성 (diffuse)으로 메산지움의 증식과 메 산지움 기질의 증가가 관찰된다 (Fig 1, Fig 2, Fig 3).

Fig 1.

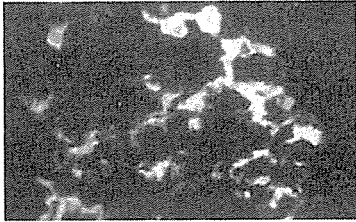


Mesangial proliferative glomerulonephritis

Light micrograph of a mesangial glomerulonephritis showing segmental areas of increased mesangial matrix and cellularity(arrows). This finding alone can be seen in many diseases, IgA nephropathy and lupus nephritis. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

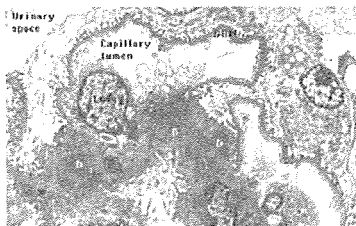
IgA신병증의 최근진전

Fig 2.



Mesangial IgA deposits Immunofluorescence microcopy demonstrating large, globular mesangial IgA deposits that are diagnostic of IgA nephropathy or Henoch schonlein purpura. Note that the capillary walls are not outlined, since the deposits are primarily limited to the mesangium. Courtesy of Helmut Rennke, MD

Fig 3.



Mesangial deposits in IgA nephropathy Low power electron micrograph in IgA nephropathy. The primary finding is electron dense deposits that are limited to the mesangial regions(D). The glomerular basement membrane(GBM) is normal and there are no glomerular capillary wall deposits. Endo = endothelial cell nucleus. Courtesy of Helmut Rennke, MD

분절성 반월상이 자주 관찰되기도 하는데 신생검시의 부위와 조직의 양에 따라서 관찰이 되지 않을 수도 있다. 보통은 초기 신생검에서는 사구체 경화증은 잘 관찰되지 않는데 저명한 사구체 경화증이 있게되는 경우는 신기능 저하와 신증후군 수준의 단백뇨를 보이는 경우가 많다.

전자현미경적 관찰에서는 전자밀도가 높은 침착물이 메산지움에서 주로 발견되는데 간혹 내피세포 밑이나 상피세포 밑에서 관찰되기도한다. 이 침착물의 수와 크기는 광학현미경적 소견의 정도와 관계가 있다고 할 수 있다.

루프스 신염에서도 메산지움에 IgA의 침착을 보인다. 이 질환에서의 특징으로는 IgA보다도 IgG가 더 저명하게 침착하는 것이 IgA 신병증과의 차이점이라고 할 수 있고, IgA 신병증에서는 alternative complement pathway가 활성화되는데 비하여 루프스 신염에서는 classic complement pathway가 활성화되어 C1q가 침착하기도 한다. 그리고 루프스 신염에서는 전신성 홍반성 낭창의 여러가지 혈청 소견과 임상적인 소견이 동반된다.

| 병인기전 |

IgA 신병증의 발병은 환자에게 만성적으로 노출되는 환경적인 항원에 대한 IgA의 조절에 문제가 발생하여 나타난다고 생각되고 있다.

다음은 IgA 조절에 있어서의 변화가 확인되어 있는 것이다.

- 1)혈중 IgA 농도가 약 반수의 환자에서 증가되어 있다.
- 2)혈중에 IgA를 함유하는 면역복합체가 존재하며, 질환의 경과와 관련이 있어 보인다.
- 3)이 질환의 환자에서 상기도 호흡기 감염후에 IgA-specific B-와 T-lymphocyte의 수가 증가되어지는데 정상인에서는 이러한 변화는 관찰되지 않는다.

이러한 사실들을 종합하면 이 질환의 첫 시발은 mucosal IgA의 반응이 민감하여져 있다는 것을 알 수 있다. 어떻게 하여서 이러한 현상이 나타나는지는 잘 알려져 있지 않지만 이것이 단순한 국소 반응이 아닌 것이 이들 환자에서는 골수세포에서 IgA의 생산을 정상인에 비하여 훨씬 많이 한다는 사실이다. 간경화증에서 IgA의 신장내 침착이 있는 것으로 볼 때 IgA의 clearance가 감소되어 있는 것도 아마도 IgA 신병증의 발병과 분명히 관련이 있어 보인다.

IgA를 함유하는 면역복합체는 어떻게 이것이 만들어지던지 간에 사구체에서 걸러져서 침착하게 된다. 대부분의 항원-항체 복합체는 C1과 결합하여 classic complement pathway를 활성화시킨다. 이경우 C3b가 C3b 수용체와 결합하여 monocyte-macrophage계에 의하여 제거되는데 반하여 IgA 신병증의 경우는 IgA를 함유하는 면역복합체는 alternative complement pathway를 활성화시키고 C1과는 결합하지 않기 때문에 혈중에서 제거가 잘되지 않고 신장에 침착이 되게 된다.

또한 국소적으로 신장에서도 C3 같은 것이 생성이 되는데 이러한 보체계의 활성화는 사구체의 손상을 초래하게 된다.

IgA의 비정상적인 glycosylation이 IgA-항원 면역복합체가 매산지움에 침착되는 것과 관련성이 있다. glycosylated side chain의 크기와 전하에 있어서의 변화는 hepatic asialoglycoprotein과 Fc-gamma receptor에 결합하는데 장애를 초래시켜 혈장으로 부터 면역복합체를 제거 시키는데 영향을 끼친다. side-chain의 변형은 self-aggregation을 촉진 시키기도 한다.

또 하나 중요한 사실은 IgA를 함유한 면역복합체가 fibronectin과 결합한다는 것이다. 이러한 사실은 IgA 신병증의 동물모델에서 확인이 되었다. 항염증단백인 uteroglobin의 발현을

IgA신병증의 최근진전

knock-out 시킨 mice에서는 혈중 IgA-fibronectin 면역복합체와 IgA의 사구체내 침착이 예방이 되어 IgA 신병증이 발병하지 않는다. uteroglobin을 IgA와 fibronectin과 함께 incubation시키면 IgA-fibronectin 면역복합체의 형성이 방지된다. 이렇게 uteroglobin과 IgA 신병증과의 관계는 사람에서는 확인이 되지 않았다. 임상에서 uteroglobin의 역할과 관련하여서는 질환의 진행과 uteroglobin 유전자의 polymorphism과의 관계가 보고되고 있는 수준이다.

비록 IgA의 조절에 이상이 있는 것이 병인기전과 관련하여 보고되고 있지만, 사실상 IgA의 사구체내의 침착이 반드시 임상증세를 유발 시킨다고 할 수 없다. 왜냐하면 간경화증에서 IgA가 사구체에 침착은 하지만 임상증세는 유발되지 않고, 사구체 손상에서 중요한 보체의 활성화는 IgA보다는 오히려 IgG가 더 잘 유발되도록 한다고 알려져 있다. 따라서 IgA는 단지 mucosal antigenic exposure를 의미하며, 사구체 염증은 함께 침착되는 IgG에 의하여 유발된다고 생각된다. IgA 신병증과 조직학적으로 매우 유사한 Henoch-Schonlein 신염과 IgA 신병증에서 혈중에서 메산지움 세포에 대한 자가항체가 발견되는데 이것은 IgA가 아니라 IgG이다. 더우기 질환의 활동도와 자가항체의 수치와는 비례 관계가 있다고 보고되고 있다.

IgA 신병증의 발병기전에 관한 또 다른 설명으로는 IgA의 침착이 보체의 활성화와는 무관하게 중요한 역할을 한다는 주장이다. in vitro 연구에 의하면 polymeric IgA (monomeric IgA 가 아닌)는 메산지움 세포에 부착하여 IL-6를 분비케 하고 결과적으로 메산지움의 확장이 촉진된다. 이러한 연구결과는 사람의 IgA 신병증에서 중요한데 사람에서는 주로 polymeric IgA가 사구체내에 침착되기 때문이다. 더우기 요중 IL-6의 배설은 메산지움 세포의 증식의 정도와 비례하는 것이 확인되었다.

물론 IgA의 침착이 이 질환에서 가장 중요한 소견이기는 하지만 세포 면역의 이상이 이 질환의 발병과 관련하여 확인되고 있다. 신생검의 조직학적 분석에 의하면 T-세포 수용체에 제한이 있는 특정 T-세포가 증가되어 있다. 이것으로 볼 때 T-세포가 아직까지 밝혀지지 않은 어떤 항원에 대하여 이 항원을 인식하고 활성화되는 것이라고 추정된다.

| 임상 증상 |

IgA 신병증 환자의 증세는 대체적으로 다음의 3가지 중에 한가지를 가지게 된다.

1) 약 40-50% 환자는 상기도 감염후 1회 이상의 육안적 혈뇨를 보인다. 이 경우 첫 육안적 혈뇨는 이 질환의 발병을 의미한다. 환자들은 급성기에 flank pain을 호소할 수 있다. 이것

은 아마도 신장 capsule이 늘어나서 나타나는 것으로 생각된다.

2)30-40%의 환자는 경도의 단백뇨와 함께 현미경적 혈뇨를 보인다.

이 경우는 대개 routine examination에서 발견되는 수가 많고, 따라서 질병의 기간을 정확히 알 수 없다. 이들중에서 약 20-25%에서는 나중에 육안적 혈뇨를 보인다.

3)10% 정도의 환자에서는 부종, 고혈압, 및 신기능장애 등을 특징으로 하는 급성 사구체신염의 증세를 보인다. 약 30-50%의 환자에서 혈중 IgA치가 상승되어 있는데 이것이 진단을 내리는데는 한계가 있다.

| 진단 |

IgA 신병증 이외에 지속성 혈뇨 혹은 isolated hematuria를 보일 수 있는 질환으로는 hereditary nephritis와 thin GBM disease 등이 있다.

이러한 질환들의 진단은 오로지 신생검을 통하여서만 내릴 수 있으며, 가족중에서 신부전이 있거나 난청 등이 있으면 hereditary nephritis의 진단을 내릴 수 있다. IgA 신병증이나 thin GBM disease의 경우는 임상 경과가 양성이기 때문에 만약 좀 더 심하거나 진행성인 소견 예를들면 24시간 요중 단백배설이 1gm/day를 넘거나, 혈청 creatinine 이 증가되어 있거나, 혹은 고혈압 등이 있으면 반드시 신생검을 시행하여야 한다. 진피 모세혈관벽에서 IgA를 확인하는 방법은 신빙성이 충분한 진단 방법이라고 하기는 한계가 있다.

| 원인 |

IgA 신병증의 대부분의 원인은 원발성이다. 일본에서의 최근 한 보고에 의하면 Haemophilus parainfluenzae 의 인두부위 colonization과의 관련성을 주장하고 있는데, 다른 신질환과 비교해 볼 때 IgA 신병증에서 H. parainfluenza 에 대한 혈중에서 IgA 항체가 훨씬 높아져 있었다고 보고 하였다. 뿐만 아니라 H parainfluenza 항원이 메산지움에 침착된 경우가 IgA 신병증에서 유의하게 높았다고 보고 하였다. 이것은 이 균주가 병인과 관련이 있다는 것을 의미한다고 할 수 있다. 이외에도 많은 질환이 IgA 신병증의 발병과 관련이 있는데 이것은 다음의 Table 1 에서 살펴 볼 수 있다.

Table 1. Causes of IgA nephropathy

Idiopathic (most cases)
Hepatic cirrhosis
Gluten enteropathy
MIInimal change disease
Rare
Membranous nephropathy
HIV infection
Wegerner's granulomatosis
Dermatitis herpetiformis
Seronegative arthritis - eg, ankylosing spondylitis
Small cell carcinoma
Disseminated tuberculosis
Mycosis fungoides

| 예 후 |

IgA 신병증은 원발성 사구체 신염의 가장 흔한 원인 질환이다. 이 질환의 대부분은 양성 경과를 취하지만 적지 않은 환자에서는 서서히 진행되는 경우가 많다. 더우기 말기신부전으로의 진행이 10년 후에는 15%, 20년 후에는 20% 정도에서 관찰된다. 그런데 이러한 결과는 신생검을 통해서 IgA 신병증으로 진단된 환자들에게서 얻어지 자료이기 때문에 대체적으로 이 환자들은 혈뇨 이외에 단백뇨가 있거나, 혈청 creatinine 치가 상승되어 있거나 한 경우가 많이 포함되어 있다는 사실을 간과하여서는 안되겠다. 단지 혈뇨만 있는 경우는 신생검이 시행되지 않는 경우가 많고 그예후 또한 매우 양호하다고 할 수 있다.

1. 임상적인 예후 인자

다른 사구체 신염에서와 마찬가지로 IgA 신병증이 진행성인 경우는 다음의 임상 소견이 동반되는 경우가 많다.

- 1) 혈중 creatinine의 상승
- 2) 혈압의 상승
- 3) Igm/day 이상의 지속적인 고단백뇨 등이 그것이다.

환자중에서 반복성 혈뇨만을 나타내는 경우는 지속성으로 혈뇨가 있는 경우에 비하여 덜 위험하다고 알려져 있다. 이것의 정확한 원인은 규명되어 있지는 않지만 가능성 있는 설명으로는 반복성 육안적 혈뇨만 있다는 것은 항원에 대한 노출과 사구체에 면역복합체의 침착이 간헐적이라는 것이다. 또한 육안적 혈뇨가 있는 환자는 나이가 더 어리고, 질환의 단계로 볼 때에는 초기에 해당한다고 할 수 있겠다.

2. 조직학적인 예후인자

몇가지 신생검 소견과 예후와는 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이것은 glomerular scarring, tubular atrophy, interstitial fibrosis, 메산지움 뿐만 아니라 capillary loop에 면역복합체의 침착이 있는 경우, 및 crescent formation 등이다. 일반적으로 GFR의 감소나 사구체 신염의 진행은 사구체 손상의 정도보다는 tubointerstitial disease의 정도와 더 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 소견은 IgA 신병증에 국한된 것이 아니라 대부분의 사구체 신염에서도 같은 의미를 가진다.

3. Genetic polymorphism

Angiotensin converting enzyme (ACE)의 gene polymorphism과 IgA 신병증의 예후와의 관계는 논란이 있다. 일부 연구에서는 진행성 질환이 ACE gene의 DD genotype에서 ID나 II genotype에 비하여 많다는데 비하여 전혀 관련이 없다는 보고도 있다. ACE gene 이외에도 angiotensinogen과 angiotensin receptor gene에서도 논란이 있으나 큰 의미는 없다고 할 수 있다. IgA 실험동물 모델에서 항염증 단백질인 uteroglobin과의 관계가 알려져 있는데, 사람에서도 uteroglobin gene의 polymorphism과 질환의 진행성 변화와 관련이 있다는 보고가 있다.

4. 육안적 혈뇨를 동반한 급성 신부전

단백뇨와는 달리 지속적 혈뇨는 예후 인자가 아니다. 그러나 육안적 혈뇨가 있을때 급성 신부전이 나타날 수 있다. 이런 환자의 신생검에서는 메산지움의 증식과 crescent formation이 소수의 사구체에서 관찰 된다. 이러한 변화가 급성 신부전을 일으키지는 않는다. 그래서 과거에는 아마도 RBC cast에 의하여 신세뇨관이 막혀서 신부전이 나타난다고 추정할 적도 있었다. 그러나 흔히 급성 신세뇨관 괴사 소견이 보이는 것으로 보아 이것이 급성 신부전을 나타낸다고 할 수 있고, 이 것은 hemoglobin에서 유리된 철분에 의하여 초래된다고 보고있다. 급성 신부전은 수개월내에 정상 creatinine으로 돌아가고, 장기적인 예후는 상대적으로 좋은 것으로 되어 있다.

| Frequency and rate of progressive disease |

단백뇨가 경하거나 없는 혈뇨를 보이는 IgA 신병증 환자는 신질환이 진행될 위험성이 낮다고는 하지만 이런 환자들의 예후를 반드시 매우 좋다고만 할 수는 없다. 한 연구에 의하면 그러한 환자들에서도 상당수가 진행성 신질환을 보인다고 한다. 약 1/2의 환자에서 좋지 않은 변화가 나타난다고 하는데 7년간의 경과 관찰중에 33%가 단백뇨가 1gm/day 이상으로 나타나고, 26%가 고혈압, 7%에서 신기능의 이상이 나타난다고 하였다. 반복 신생검이 진행성 신질환의 여부를 확인하기 위하여 시행되었는데, 한 연구에 의하면 신기능이 정상인 73명의 IgA 신병증 환자를 반복 신생검 한 결과, 단지 4%만이 조직학적인 호전이 있었고, 41%가 현 상태가 유지되었고, 55%가 진행성 사구체 손상, 이차성 혈관성 및 신세뇨관, 간질 손상이 있었다고 보고하였다.

IgA 신병증 환자들 대부분은 신기능의 소실률은 매우 느리기 때문에 통상적인 임상 검사에서는 초기에는 정상으로 나타난다. 방사선 동위원소를 사용한 사구체 여과율 (GFR)을 측정 한 연구에서 처음에는 정상 신기능을 가졌던 환아들 중에서 32% 정도가 5년 이내에 GFR이 감소한다는 사실이 밝혀졌다. 그렇지만 GFR의 감소율은 매우 낮은 편으로서 연간 1-3mL/min 정도이며, 혈청 creatinine은 이 기간 중에 정상이었다. 심한 단백뇨 (3.5gm/day 이상)를 나타낸 환자들에서는 GFR의 감소가 훨씬 더 빨랐는데, 연간 9mL/min 정도 였다.

| 치료 |

현재까지 IgA 신병증의 진행을 막기 위하여 사용되는 치료법은 몇 가지가 있다. 그렇지만 이렇게 천천히 진행되는 질환에서의 효과는 아주 긴 기간 동안의 연구를 통하여 확인하여야 한다는 것을 반드시 염두에 두어야 한다.

1. ACE inhibitors

다른 원인에 의한 만성 신부전에서와 마찬가지로 IgA 신병증 환자에서도 이차적인 사구체 손상을 막기 위하여 항고혈압제를 사용할 수 있다. ACE inhibitor는 특별히 더 효과가 있다고 할 수 있는데, 이 약제는 사구체내 압력을 감소시키고, 사구체 기저막의 size-selectivity

를 개선시켜서 단백뇨를 줄일 수 있다고 알려져 있다.

ACE inhibitor가 다른 항고혈압제와 비교했을 때 IgA 신병증의 GFR의 저하를 억제하는 효과가 더 탁월하였다는 보고가 있다. 구체적으로 살펴보면, IgA 신병증 환자에서 고혈압이 있어서 ACE inhibitor를 사용했거나 혈압이 정상이어서 항고혈압제를 사용하지 않았던 환자에서는 사구체 여과율의 저하가 0.4mL/month 였는데 반해 고혈압이 있는 환자에서 다른 항고혈압제를 사용한 경우 사구체 여과율의 감소가 1.0mL/month로 유의하게 높았다.

ACE inhibitor를 정상 혈압이면서 1gm/day 이상의 단백뇨가 있고, 진행성 신기능장애가 있는 환자들에게 사용하였다. ACE inhibitor가 정상 신기능과 정상혈압을 가진 환자에서 단백뇨를 줄이고, 경도의 단백뇨를 보이는 환자들도 시간이 지남에 따라 신질환이 진행되기 때문에 단백뇨를 보이는 모든 IgA 신병증 환자에서 ACE inhibitor의 사용을 고려하여야 한다. 이미 기술한 바와 같이 ACE gene의 DD genotype을 가진 환자에서 신질환이 더 빠르게 진행된다는 것은 이미 보고되어 있다. 이들에서는 ACE의 억제가 더욱 효과가 높을 가능성이 많다. 한 연구에 의하면 DD genotype의 환자에서 ACE inhibitor를 사용하면 단백뇨의 감소가 ID나 II genotype에 비하여 훨씬 더 저명하다.

ACE inhibitor에 angiotensin II receptor antagonist를 추가하여 사용하면 단백뇨의 감소와 사구체 여과율의 감소를 늦추는 효과가 훨씬 더 있다고 밝혀져 있다. 한 연구에 의하면 정상 혈압의 IgA 신병증 환자에게 ACE inhibitor를 투여하면 단백뇨가 38%정도 감소한데 비하여 angiotensin II receptor antagonist를 추가하여 병합요법을 하면 단백뇨가 73% 감소한다고 보고하고 있다.

2. Corticosteroid

여러 연구에 의하면 corticosteroid를 18-36 개월 사용하였을때 단백뇨의 감소나 질병의 경과가 호전된다고 보고되고 있다. 여기서는 조기 치료가 매우 중요하다. 한 보고에 의하면 효과는 초기 creatinine clearance가 70mL/min 이상인 경우에만 효과가 있었다고 하였다.

한 전향적 연구에 따르면 단백뇨와 경도의 신기능 장애가 있었던 환자에게 corticosteroid 치료를 6개월간 시행한 결과 6년후에 혈중 creatinine이 100% 증가한 경우가 유의하게 감소되었다고 보고하였다.

몇몇 연구에 의하면 심한 IgA 신병증에서 여러 약제를 혼합한 치료가 효과적이었다고 한다. 한 연구에 의하면 미만성 메산지음 증식과 25% 이상의 crescent가 있었던 78명의 소아 IgA 신병증 환아에게 heparin, warfarin, dipyridamole 과 함께 prednisolone과 azathioprin을 같이 사용한 환자에서 다음의 효과가 있었다.

IgA신병증의 최근진전

1) 단백뇨가 감소하였다 (1.4에서 0.2 gm/day)

2) 혈뇨의 정도가 감소하였다

3) 반복 신생검 소견에서 사구체 경화를 보인 사구체의 비율이 유의하게 감소하였다.

그렇지만 이러한 강력한 치료를 마친 후 2년에 시행한 creatinine clearance 는 별 차이를 보이지 않았는데 이는 이 질환의 진행이 매우 천천히 일어나기 때문으로 생각된다.

prednisolone이 특별히 더 효과가 있는 경우는 신증후군 수준의 단백뇨를 보이는 경우인데, 혈뇨가 적고, 광학 현미경적 소견이 경미하고, 전자현미경적 소견에서 광범위한 사구체 상피세포의 죽돌기가 융합된 소견을 보이는 경우이다. 이러한 소견은 미세변화신증후군의 특징이기도 한데 corticosteroid에 대한 반응도 매우 흡사하며, 빈발한 단백뇨를 보이는 경우에는 cyclophosphamide를 사용해야 하는 경우도 있다. 그렇지만 신증후군 수준의 단백뇨를 보이더라도 조직학적 소견이 심한 경우에는 steroid 치료에 대한 반응이 좋지 않다.

3. Fish oil

Fish oil의 효과에 대하여서는 논란이 많은데, 많은 환자를 대상으로 한 연구에서 이 질환의 진행율이 낮아지는 것이 확인되었다. 이 연구에서는 106명의 환자에게 하루에 12 gm의 fish oil를 2년간 사용한 결과 다음의 효과가 확인되었다.

(1) 혈중 creatinine이 50% 이상 상승한 경우가 유의하게 감소하였다.

(2) 4년 후에 사망이나 말기신부전으로의 이행이 유의하게 감소하였다.

그렇지만 단백뇨의 감소라던지 혈압의 조절에 있어서는 차이가 없었다. Fish oil로 인한 특이한 부작용은 관찰되지 않았다. 이 치료를 6.4년으로 연장하였을 때도 말기신부전으로의 이행이 유의하게 감소 하였다. Fish oil이 IgA 신병증에서 효과가 있는 기전은 정확히 밝혀져 있지 않지만 아마도 cytokine과 eicosanoid의 생성에 변화를 일으키고, 혈소판의 응집능을 감소시켜서 효과가 나타난다고 추정하고 있다.

4. Cyclosporin

적은 수의 환자에게 사용되었는데 단백뇨를 감소시키고, 혈중 IgA의 수치를 감소시켰지만 이 약제의 신독성이 문제이다. 따라서 이 약제를 사용한 환자에서 혈중 creatinine이 증가되었다. 더우기 이 약제를 중지하면 곧 재발이 있다고 보고되고 있다.

5. Low antigen diet

이 식이요법은 gluten, 낙농 제품, 계란, 및 육류를 제한하였다. 이 식이요법의 근거는 이러

한 식품이 mucosal IgA system을 활성화 시키는데 있다. IgA 신병증 환자에게 이러한 식이 요법을 시행한 결과 단백뇨가 있었던 환자 전례에서 단백뇨가 감소하였고, 더우기 반복 신 생검에서 메산지움의 IgA와 보체의 침착이 감소하고 메산지움 세포의 감소가 관찰되었다.

6. Intravenous immune globulin (IVIG)

고용량의 IVIG를 심한 IgA 신병증 환자 - 심한 단백뇨와 사구체 여과율이 빠르게 감소하는 -에게 사용하였을 때 단백뇨가 감소하였고, 사구체 여과율의 감소가 정지되며, 반복 신 생검에서 염증이 감소하고 IgA의 침착이 감소되었다. 이것으로 볼 때 IVIG는 IgA의 생성을 감소하는 것 같으며, IgG를 공급하여서 감염이 예방되어 IgA 신병증의 악화를 예방하여 주는 것이 아닌가 추정되고 있다.

참고문헌

1. van Es, L. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1992; 41:1720.
2. Emancipator, SN. IgA nephropathy: Morphologic expression and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:451.
3. Galla, JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47:377.
4. Floege, J, Feehally, J. IgA nephropathy: recent developments [In Process Citation]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2395.
5. Crowley-Nowick, PA, Julian, BA, Wyatt, RJ, et al. IgA nephropathy in blacks: Studies of IgA2 allotypes and clinical course. *Kidney Int* 1991; 39:1218.
6. Haas, M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:829.

IgA신병증의 최근진전

7. van den Wall Bake, AW, Daha, MR, Haaijman, JJ, et al. Elevated production of polymeric and monomeric IgA1 by the bone marrow in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1989; 35:1400.
8. Waxman, FJ, Hebert, LA, Cosio, FG, et al. Differential binding immunoglobulin A and immunoglobulin G1 immune complexes to primate erythrocytes in vitro. Immunoglobulin A immune complexes bind less well to erythrocytes and are preferentially deposited in glomeruli. *J Clin Invest* 1986; 77:82.
9. Montinaro, V, Gesualdo, L, Ranieri, E, et al. Renal cortical complement C3 gene expression in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:415.
10. Jennette, JC, Wieslander, J, Tuttle, R, et al. Serum IgA-fibronectin aggregates in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura: Diagnostic value and pathogenic implications. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:466.
11. Zheng, F, Kundu, GC, Zhang, Z, et al. Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice. *Nat Med* 1999; 5:1018.
12. Szelestei, T, Bahring, S, Kovacs, T, et al. Association of a uteroglobin polymorphism with rate of progression in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:468.
13. Rauterberg, EW, Lieberknecht, HM, Wingen, AM, Ritz, E. Complement membrane attack complex (MAC) in idiopathic IgA-glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31:820.
14. Horii, Y, Iwano, M, Hirata, E, et al. Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 1993; 39:S71.
15. Hasbargen, JA, Copley, JB. Utility of skin biopsy in the diagnosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1985; 6:100.
16. Suzuki, S, Nakatomi, Y, Sato, H, et al. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet* 1994; 343:12.
17. Newell, GC. Cirrhotic glomerulonephritis: Incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:183.
18. Pasternack, A, Collin, P, Mustonen, J, et al. Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol* 1990; 34:56.
19. Coppo, R, Amore, A, Roccatello, D. Dietary antigens and primary immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:S173.
20. Cheng, IK, Chan, KW, Chan, MK. Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: Disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J*

kidney Dis 1989; 14:361.

21. Beaufils, H, Jouanneau, C, Katlama, C, et al. HIV-associated IgA nephropathy: a post-mortem study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:35.
22. Andrassy, K, Waldherr, R, Erb, A, Ritz, E. De novo glomerulonephritis in patients during remission from Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 1992; 38:295.
23. Julian, BA, Quiggins, PA, Thompson, JS, et al. Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med* 1985; 312:202.
24. Hsu, SI, Ramirez, SB, Winn, MP, et al. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57:1818.
25. 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.
26. Alamartine, E, Sabatier, JC, Guerin, C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:12.
27. Johnston, PA, Brown, JS, Braumholtz, DA, Davison, AM. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up in 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy: A report from the MRC glomerulonephritis registry. *Q J Med* 1992; 84:619.
28. Rekola, S, Bergstrand, A, Bucht, H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by ⁵¹Cr-EDTA clearance. *Kidney Int* 1991; 40:1050.
29. Haas, M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:829.
30. Harden, PN, Geddes, C, Rowe, PA, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995; 345:1540.
31. Suzuki, S, Suzuki, Y, Kobayashi, Y, et al. Insertion/deletion polymorphism in ACE gene is not associated with renal progression in Japanese patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:896.
32. Frimat, L, Philippe, C, Maghakian, MN, et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and angiotensin II type 1 receptor genes and end-stage renal failure in IgA nephropathy: IGARAS-A study of 274 Men. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2062.
33. Zheng, F, Kundu, GC, Zhang, Z, et al. Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A

IgA신병증의 최근진전

- nephropathy in mice. *Nat Med* 1999; 5:1018.
34. Szelestei, T, Bahring, S, Kovacs, T, et al. Association of a uteroglobin polymorphism with rate of progression in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:468.
 35. Packham, DK, Hewitson, TD, Yan, HD, et al. Acute renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 42:349.
 36. Praga, M, Gutierrez-Millet, V, Navas, JJ, et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985; 28:69.
 37. Remuzzi, A, Peticucci, E, Ruggenti, P, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991; 39:1267.
 38. Maschio, G, Cagnoli, L, Claroni, F, et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: A multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:265.
 39. Rekola, S, Bergstrand, A, Bucht, H. Deterioration rate in hypertensive IgA nephropathy: Comparison of a converting enzyme inhibitor and beta-blocking agents. *Nephron* 1991; 59:57.
 40. Russo, D, Pisani, A, Balletta, MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:851.
 41. Tamura, S, Ueki, K, Ideura, H, et al. Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Nephrol* 2001; 55:192.
 42. Walker, RG, Yu, SH, Owen, JE, Kincaid-Smith, P. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: A two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1990; 34:103.
 43. Woo, KT, Lee, GS, Chiang, GS, Lim, CH. Effect of triple therapy in IgA glomerulonephritis: A follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol* 1991; 36:60.
 44. Donadio, JV Jr, Bergstralh, EJ, Offord, KP, et al. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994; 331:1194.
 45. Donadio, JV, Grande, JP, Bergstralh, EJ, et al. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy (IgAN) treated with fish oil in a controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1772.
 46. Donadio, JV JR, Larson, TS, Bergstralh, EJ, Grande, JP. A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:791.

47. Lai, KN, Lai, FM, Li, PL, Vallence-Owen, J. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: A shortterm controlled trial. *Br Med J* 1987; 295:1165.
48. Ferri, C, Puccini, R, Langombardo, G, et al. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1193.
49. Rostoker, G, Desvaux-Belghiti, D, Pilatte, Y, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med* 1994; 120:476.
50. Dillon, JJ. Treating IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:846.
51. Floege, J, Feehally, J. IgA nephropathy: Recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2395.
52. Welch, TR, McAdams, J, Berry, A. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J Dis Child* 1988; 142:789.