

학교 집단 소변 검사로 발견 된 막증식성 사구체신염 I형의 특성

영남대학교 의과대학 소아과학교실¹, 서울대학교 의과대학 소아과학교실²,
울산대학교 의과대학 소아과학교실³, 을지대학교 의과대학 소아과학교실⁴,
성균관대학교 의과대학 소아과학교실⁵, 인제대학교 의과대학 소아과학교실⁶,
국민건강보험공단 일산병원 소아과⁷, 고려대학교 의과대학 소아과학교실⁸,
전국대학교 의과대학 소아과학교실⁹, 부산대학교 의과대학 소아과학교실¹⁰

최정연¹ · 박미영¹ · 이용직¹ · 하일수² · 정해일² · 최 용² · 박영서³
한혜원⁴ · 진동규⁵ · 정우영⁶ · 김기혁⁷ · 유기환⁸ · 김교순⁹ · 김수영¹⁰ · 박용훈¹

= Abstract =

The Characteristics of Membranoproliferative Glomerulonephritis I Detected from School Urine Screening

*Department of Pediatrics Yeungnam University¹, Seoul National University²
Ulsan University³, Eulji University⁴, Sungkyunkwan University⁵, Inje University⁶
NHIC Ilsan Hospital⁷, Korea Univeristy⁸, Konkuk University⁹, Pusan National University¹⁰*

Jung Youn Choi, M.D.¹, Mi Young Park, M.D.¹, Yong Jik Lee, M.D.¹,
Il Soo Ha, M.D.², Hae Il Cheong, M.D.², Yong Choi, M.D.², Young Seo Park, M.D.³,
Hye Won Han, M.D.⁴, Dong Kyu Jin, M.D.⁵, Woo Yeong Chung, M.D.⁶,
Kee Hyuck Kim, M.D.⁷, Kee Hwan Yoo, M.D.⁸, Kyo Sun Kim, M.D.⁹
Su Yung Kim, M.D.¹⁰ and Yong Hoon Park, M.D.¹

Purpose : In Korea, the school urine screening program is a useful tool for screening urine abnormalities. It is particularly useful in early detection of membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN) I, which frequently progresses to chronic renal failure. In this study, we studied the medical history, laboratory findings, and histologic findings of MPGN . to gain helpful information on early detection and treatment.

Methods : The subjects were 19 children, who were diagnosed with MPGN . from kidney biopsies that were performed in ten nationwide university hospitals because of abnormal urine findings from school urine screening programs conducted from July 1999 to April 2004. We divided the patients into 2 groups, a nephrotic range proteinuria group(n=8) and a non-nephrotic proteinuria group(n=11), and retrospectively analyzed the clinical features, laboratory findings, histologic findings, treatment, and clinical course.

Results : The mean age at the first abnormal urinalysis was 10.6±2.2 years in the nephrotic proteinuria group and 9.6±3.2 years in the non-nephrotic proteinuria group. The mean age at the time of kidney biopsy was 11.3±2.3 years in the nephrotic range proteinuria group and 10.4±3.2 years in the non-nephrotic proteinuria group respectively. There was no significant difference in the mean age and sex between the two groups. In the nephrotic proteinuria group, 6 children had a low plasma C3 level and in the non-nephrotic proteinuria

접수 : 2006년 9월 25일, 승인 : 2006년 10월 4일

책임저자 : 박용훈, 대구시 남구 대명동 317-1 영남대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : (053)620-3532 Fax : (053)629-2252 E-mail : yhpark@med.yu.ac.kr

group, 8 children had a low plasma C3 level, but there was no significant difference between the 2 groups. There was no significant difference in the laboratory test results(including WBC count, RBC count, platelet count and other serologic tests) between the 2 groups except for 24 hour urine protein secretion. There was no difference between the 2 groups with regard to the acute and chronic changes in the glomerulus on light microscopic findings, IgG, IgA, Ig M, C1q, C3, C4, fibrogen deposition on immunofluorescence findings, and mesangial deposits, subendothelial deposits, and subepithelial deposits on electron microscopic findings. The children were treated with corticosteroids, ACE(angiotensin-converting enzyme) inhibitors, dipyridamole and other immunosuppressive agents. During the course of treatment, there were no children whose clinical condition worsened. Among 19 children, 3 children went into remission (2 in the nephrotic proteinuria group, 1 in the non-nephrotic proteinuria group) and 9 children went into a partial remission(4 in the nephrotic proteinuria group, 5 in the non-nephrotic proteinuria group) on urinalysis. There was no significant difference in the treatment results between the two groups.

Conclusion : The 73.7% of children who were incidentally diagnosed with MPGN - by the school urine screening program had reduced C3. 42.1% of the children had nephrotic range proteinuria. There were no significant differences in clinical features, laboratory test results, light microscopic, immunofluorescence microscopic, and electron microscopic findings between the nephrotic proteinuria group and the non-nephrotic proteinuria group except for the 24 hour urine protein secretion. Therefore, for early detection of MPGN - during the school urine screening program, we strongly recommend a kidney biopsy if children have abnormal urine findings such as persistent proteinuria and persistent hematuria, or if the serum C3 is reduced. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:152-161**)

Key Words : School urine screening program, Membranoproliferative glomerulonephritis -, Prognosis

서 론

막증식성 사구체신염은 조직학적으로 사구체 모세혈관 벽의 비후와 메산지움 세포의 증식 및 기질의 증가를 특징으로 하는 만성 사구체 신염으로 1965년 West등에 의하여 처음으로 소개되었다. 원인과 병인 기전은 확실히 밝혀져 있지 않으나 주로 소아 후기나 성인 초기에 호발하며 임상 경과는 매우 다양하고 일반적으로 서서히 지속적으로 진행되는 특징을 가진다[1, 2]. 병리조직학적으로 세 가지 형으로 분류되고 있으며 그 중 가장 흔한 제I형은 사구체 기저막의 비후, 사구체 모세 혈관 벽의 비후, 메산지움 세포의 증식을 특징으로 하는데[3, 4], 육안적 혈뇨, 부종, 무증상 단백뇨, 고혈압 및 고질소혈증 등의 다양한 임상 증상으로 발견되어 효과적인 치료를 받더라도 적지 않은 환자는 말기 신부전으로 진행

하여 좋지 않은 예후를 가진다. 그러나 일부 환자에서는 오랫동안 무증상으로 있다가 우연히 현미경적 혈뇨나 무증상 단백뇨 등으로 발견되기도 하는데, 일본에서는 학교 집단 소변 검사를 통해 무증상 막증식성 사구체신염을 조기에 발견 및 치료함으로써 만성 신부전으로의 진행을 감소시켰다고 보고한 바 있다[5-8].

우리나라에서도 이미 학교 집단 소변 검사에 의한 이상뇨 발견의 효율성이 보고되었으며, 이중 만성 사구체 신염으로 진행이 많은 막증식성 사구체신염의 조기 발견은 많은 관심을 받았다. 또한 학교 집단 소변 검사로 조기 발견된 막증식성 사구체신염 환자 중에서는 단백뇨가 동반된 빈도가 적지 않고 질환의 발견 당시의 단백뇨 정도가 질환의 경과 및 예후에 연관이 된다는 보고가 있다[9]. 이에 본 저자들은 학교 집단 소변에서 발견된 막증식성 사구체신염 제 I형을 단백뇨

정도에 따른 각각의 임상 양상, 검사 및 조직 소견, 치료, 그리고 경과를 비교하여 막증식성 사구체신염 제I형 환자의 조기 진단 및 치료에 도움을 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1999년 7월부터 2004년 4월까지 학교 집단 소변 검사에서 무증상 소변 이상이 발견된 환자 중 전국 10개 종합 병원에서 경피적 신장 조직검사를 통해 막증식성 사구체신염 제 I형으로 진단받은 19명의 환자를 대상으로 처음 발견 시의 단백뇨 정도에 따라 고단백뇨군(nephrotic proteinuria)과 경한 단백뇨군(non-nephrotic proteinuria)으로 분류한 후 두 군의 임상 양상, 검사 소견, 치료 방법 및 경과에 대해 후향적 방법으로 비교, 조사하였다.

채취한 신장 조직으로 광학 현미경, 형광 현미경, 그리고 전자 현미경 검사를 시행하여 정도에 따라 점수를 부여하여 평가하였다. 즉, 광학 현미경검사에서는 급성 변화 및 만성 변화에 따라 각각 점수를 부여하였는데 급성 변화는 사구체 모세 혈관벽의 비후와 메산지움 세포의 증식 및 단핵구 침착의 grade(0: normal, 1: mild, 2: moderate, 3: severe), 모세혈관 내강 유지의 grade(0: most loops patent, 3: most loops closed), 그리고 세포성 반월체 형성의 grade(0: 포함된 사구체 수 0%, 1: 포함된 사구체 수 1-20%, 2: 포함된 사구체 수 20-50%, 3: 포함된 사구체 수 >50%)로 평가하였다. 또한 만성 변화는 섬유성 반월체 형성과 사구체 경화 정도의 grade(0: 포함된 사구체 수 0%, 1: 포함된 사구체 수 1-20%, 2: 포함된 사구체 수 20-50%, 3: 포함된 사구체 수 >50%)와 세뇨관의 위축 및 간질의 섬유화의 grade(0: normal, 1: mild, 2: moderate, 3: severe)로 평가하였다. 면역 형광현미경에서는 IgG, IgA, IgM, C1q, C3, C4, fibrinogen 침착 정도에 따라 grade 0: normal, 1:

mild, 2: moderate, 3: severe로 평가하였다. 전자 현미경에서는 메산지움 침착, 내피하 침착, 상피하 침착 정도에 따라 grade 0: normal, 1: mild, 2: moderate, 3: severe로 평가하였다[7]. 치료 약물은 의료 기관마다 사용 지침이 다양하였는데 두 군 모두 스테로이드를 주 치료로 하고 이외에 Cyclosporin A 등의 면역억제제 및 ACE inhibitor를 사용하여 혈뇨와 단백뇨의 지속 또는 소실 여부를 추적 관찰하였다.

통계는 SPSS 통계 프로그램으로 Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

혈뇨나 단백뇨 등의 소변 이상이 발견되어 신장 조직 검사 결과 막증식성 사구체신염 제I형으로 진단받은 환자는 학교 집단 소변 검사를 시행한 4년 9개월 동안 총 19명이었고 그 중 고단백뇨군은 8명(42.1%), 경한 단백뇨군은 11명(57.9%)이었다. 이상뇨 첫 발견 나이는 고단백뇨군 10.6+2.2세, 경한 단백뇨군 9.6+3.2세였고 신장 조직 검사시의 나이는 각각 11.3+2.3세, 10.4+3.2세로 나이와 성별에서 두 군의 의미있는 차이는 없었다. 고혈압 또한 각각 2명씩으로 차이가 없었다(Table 1). 검사실 소견에서는 적혈구, 백혈구, 혈소판 비교에서 두 군 간의 유의한 차이가 없었고 혈청학적 검사에서도 혈액 요소 질소 및 혈청 크레아티닌이 고단백뇨군 15.0+6.2/0.6+0.2 mg/dL, 경한 단백뇨군 13.9+5.1/0.7+0.1 mg/dL로 유의한 차이는 없었으며 총 단백질과 알부민의 비교에서도 고단백뇨군 5.2+1.0/2.9+0.9 g/dL, 경한 단백뇨군 6.1+0.9/3.6+0.7 g/dL로 두 군 간의 의미 있는 차이는 없었다. 혈청 보체 검사 결과 전체 19명 중 고단백뇨군 6명, 경한 단백뇨군 8명에서 혈청 C3가 감소하였는데 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 요 검사 결과

Table 1. Comparison of Clinical Characteristics

	Nephrotic proteinuria (N=8)	Non nephrotic proteinuria (N=11)	Total (N=19)
Age at kidney biopsy(year)	11.3±2.3	10.4±3.2	10.7±2.8
Sex(M:F)	3:5	4:7	7:12
Hypertension	2	2	4
Gross hematuria	0	1	1
Age at first identification of an abnormal urine(year)	10.6±2.2	9.6±3.2	10.1±2.8

Values are mean±S.D

Table 2. Comparison of Laboratory Data

	Nephrotic proteinuria (N=8)	Non nephrotic proteinuria (N=11)	Total (N=19)
WBC(/ μ L)	8941.3±2458.9	7727.3±2073.8	8238.4±2262.7
Hemoglobin(g/dL)	11.4±0.9	11.4±1.8	11.4±1.5
Platelet($\times 10^3$ / μ L)	318±70	336±104	329±90
BUN(mg/dL)	15.0±6.2	13.9±5.1	14.4±5.5
Serum creatinine(mg/dL)	0.6±0.2	0.7±0.1	0.7±0.1
Total protein(g/dL)	5.2±1.0	6.1±0.9	5.8±1.1
Serum albumin(g/dL)	2.9±0.9	3.6±0.7	3.3±0.8
Serum albumin <2.5 g/dL(%)	2(25.0%)	2(18.2%)	4(21.1%)
Serum cholesterol(mg/dL)	211.3±107.6	187.0±45.0	199.4±77.6
HBsAg(+)(%)	0(0%)	2(18.2%)	2(10.5%)
C3(mg/dL)	47.2±36.4	45.6±40.8	46.4±38.0
C4(mg/dL)	15.1±9.2	17.7±6.4	16.6±7.6
C3 hypocomplementemia(+)(%)	6(75.0%)	8(72.7%)	14(73.7%)
C4 hypocomplementemia(+)(%)	4(50.0%)	1(9.1%)	5(26.3%)
ANA(+)(%)	1(12.5%)	6(54.5%)	7(36.8%)
Estimated Ccr(mL/min/1.73m ²)	125.9±44.4	119.1±18.3	122.0±31.0
24 hr urine protein(mg)	14704.4±34103.9*	411.3±316.2	7137.5±23727.0
Urinalysis(IP, IH, H+P)	0 : 2 : 5	4 : 1 : 7	4 : 3 : 12

* $P < 0.05$: compared with non nephrotic proteinuria group

Abbreviations: IP, isolated proteinuria; IH, isolated hematuria; H+P, hematuria+proteinuria

Values are mean±S.D

고단백뇨군은 단독 단백뇨로 진단된 경우는 없었고 단독 혈뇨로 진단된 경우 2명, 혈뇨와 단백뇨가 함께 관찰된 경우가 5명이었으며 경한 단백뇨군은 단독 단백뇨가 4명, 단독 혈뇨가 1명, 그리고 혈뇨와 단백뇨가 함께 관찰된 경우가 7명이었으나 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 하지만 24시간 소변 단백량은 고단백뇨군 14,704.4+34,103.9 mg, 경한 단백뇨군 411.3+316.2 mg으

로 의미 있는 차이를 보였다(Table 2). 병리학적으로 광학 현미경에서 급성 변화인 사구체 모세 혈관벽의 비후, 메산지움 세포의 증식 및 단핵구 침착, 모세혈관 내강 유지, 세포성 반월체 형성의 정도에 따른 두 군 간의 비교에서는 고단백뇨군의 grade는 0-1.8, 경한 단백뇨군의 grade는 0-1.9로 유의한 차이는 없었고 만성 변화인 섬유성 반월체 형성, 사구체 경화, 세뇨관의 위축

Table 3. Comparison of Light Microscopic Findings

	Nephrotic proteinuria	Non nephrotic proteinuria	Total
Acute change			
Capillary wall thickening	1.8	1.0	1.3
Mesangial proliferation	1.8	1.9	1.8
Capillary loop patency	1.1	0.5	0.7
Cellular crescent formation	0.1	0	0.1
Interstitial mononuclear infiltration	0	0.5	0.3
Chronic change			
Fibrous crescent	0	0.2	0.1
Glomerular sclerosis	0.4	0.4	0.4
Tubular atrophy	0.6	0.8	0.7
Interstitial fibrosis	0.5	0.9	0.7

Grade of acute changes :

Capillary wall thickening, mesangial proliferation, interstitial mononuclear infiltration: 0, normal; 1, slight; 2, moderate; 3, severe

Capillary loop patency: 0, most patent loop; 3, most closed loop

Cellular crescent formation: 0, 0%; 1, 1-20%; 2, 20-50%; 3, >50%

Grade of chronic renal injury :

Fibrous crescent, glomerular sclerosis : scored 0-3 according to the number of glomeruli involved

Tubular atrophy, interstitial fibrosis : 0, normal; 1, slight; 2, moderate; 3, severe

Table 4. Comparison of Immunofluorescence Microscopic Findings

	Nephrotic proteinuria	Non nephrotic proteinuria	Total
IgG	1.1	0.7	0.9
IgM	1.1	0.8	1.0
IgA	0.7	0.4	0.5
C1q	0.9	0.8	0.8
C3	2.1	1.8	2.0
C4	0.3	0.3	0.3
Fibrinogen	0.4	0.9	0.7

Grade of immunofluorescence: 0, negative; 1, mild; 2, moderate; 3, severe

및 간질의 섬유화의 정도에 따른 두 군 간의 비교에서도 고단백뇨의 grade는 0-0.6, 경한 단백뇨군의 grade는 0.2-0.9로 의미 있는 차이는 없었다(Table 3). 면역 형광 현미경에서의 IgG, IgA, IgM, C1q, C3, C4, fibrinogen 침착 정도에 따른 비교 역시 고단백뇨군의 grade 0.3-2.1, 경한 단백뇨군의 grade 0.3-1.8로 유의한 차이는 없었으며(Table 4), 전자 현미경에서 관찰한 메산지움 침착, 내피하 침착, 상피하 침착의 정도도

Table 5. Comparison of Electron Microscopic Findings

	Nephrotic proteinuria	Non nephrotic proteinuria	Total
Mesangial deposit	2.1	1.0	1.5
Subendothelial deposit	2.4	1.3	1.7
Subepithelial deposit	0.5	0.5	0.5

Grade of mesangial deposit: 0, no deposit; 1, slight; 2, moderate; 3, massive

Grade of subendothelial deposits: 0, no deposit; 1, small deposits in less than 50% of the glomerular capillary loops; 2, small deposits in more than 50% of the glomerular capillary loops; 3, massive deposits

Grade of subepithelial deposit: 0, no deposit; 1, small deposits in less than 50% of the glomerular capillary loops; 2, massive deposits in less than 50% of the glomerular capillary loops; 3, massive deposits in more than 50% of the glomerular capillary loops

두 군 간의 의미 있는 차이는 없었다(Table 5).

치료 약물은 고단백뇨군의 8명 환자 모두, 경한 단백뇨군에서는 11명 중 7명에서 스테로이드 치료를 시행하였으며 두 군 사이 스테로이드 의 치료 약물의 차이는 없었다. 환자의 평균 추

적기간은 두 군 각각 39.9개월, 19.2개월이었는데 치료 후 혈뇨와 단백뇨가 모두 소실되어 완전 관해 된 경우가 고단백뇨군에서 2명, 경한 단백뇨군에서 1명이었다. 단백뇨만 지속되는 경우는 고단백뇨군에서 4명, 경한 단백뇨군에서 5명으로 부분 관해 된 경우가 가장 많았다. 혈뇨만 지속되는 경우는 경한 단백뇨군에서만 2명이었고 소변 검사에서 치료 전후의 차이가 없이 지속되는 경우도 고단백뇨군에서 2명, 경한 단백뇨군에서 3명이 있었으나 치료 경과에 있어서 통계학적으로 두 군의 유의한 차이는 없었다(Table 6).

고 찰

학교 집단 소변 검사는 소아 신 질환의 조기 발견과 치료를 목적으로 한국, 일본, 대만, 말레이시아, 싱가포르 등의 아시아 여러 나라에서 시행되고 있으며[10, 11], 이상뇨의 조기 발견으로 조기에 적절한 치료를 함으로써 중증 단백뇨 및 신염으로의 이행을 감소시켜 결국 만성 신질환의 빈도수를 감소시키는데 기여하고 있다[12]. 우리나라에서는 1998년 학교 집단 소변 검사가 법적으로 의무화되면서 전국적으로 시행된 이후 무증상 만성 신질환의 발견 빈도가 증가하고 있는데,

이 중 진행성 경과를 밟아 결국 신부전이 초래되는 빈도가 약 50%에 이르는 나쁜 예후를 가진 막증식성 사구체신염 제I형의 조기 발견은 그 의의가 더 크다[6, 13-15].

막증식성 사구체신염은 무증상에서부터 신증후군, 급성 신염, 급성 신부전과 반복적 혈뇨, 그리고 신증후군과 급성 신염이 같이 나타나는 경우 등 다양한 임상 양상을 가진다[1, 5]. Cheong 등 [6]의 보고에서는 신증후군으로 나타나는 경우 31.3%, 신증후군과 급성 신염이 같이 동반하는 경우 25%, 급성 신염은 18.8%, 급성 신부전과 반복적 육안 혈뇨가 동반하는 경우 6.3% 및 무증상 단백뇨로 나타나는 경우가 12.5% 이었다. 그러나 본 연구에서는 신증후군으로 나타나는 경우가 19명 중 8명(42.1%)으로 상대적으로 많았고 신증후군과 급성 신염이 같이 나타나는 경우는 19명 중 2명(21.0%)이었다. 또한 학교 집단 소변 검사를 통해 진단받아 무증상의 빈도가 상대적으로 높았으며 육안적 혈뇨, 고혈압, 고질소혈증의 빈도는 확연히 낮았다.

막증식성 사구체신염 제I형의 병리기전은 순환면역복합체와 보체가 사구체의 내피 세포 하에 침착하여 급성으로 내피 손상이 일어나고 화학주성인자를 매개로 백혈구가 침윤하여 모세혈관 벽

Table 6. Comparison of Treatment and Response

	Nephrotic proteinuria (N=8)(%)	Non nephrotic proteinuria (N=11)(%)	P value
F/U period(month)	39.9	19.2	0.482
Treatment			
Steroid	8(100.0)	7(63.6)	0.103
Nonsteroid			1.000
Non	2(25.0)	2(18.2)	
Dipyridamole	0(0.0)	1(9.1)	
Others*	6(75.0)	8(72.7)	
Response			0.767
Proteinuria()/Hematuria()	2(25.0)	1(9.1)	
Partial remission(proteinuria)	4(50.0)	5(45.5)	
Sole persistence of hematuria	0(0.0)	2(18.2)	
No change in proteinuria by dipstick	2(25.0)	3(27.3)	

*Others : captopril, enalapril, cyclosporin

의 손상을 일으켜 단백뇨 발생과 사구체 여과율 감소를 야기시키고 사이토카인과 성장인자가 메산지움 세포의 증식 및 활성화를 일으켜 만성적으로 병변이 진행된다고 추정할 수 있다. 병리학 적 소견으로 광학 현미경에서는 메산지움 세포의 증식과 메산지움 기질의 증가로 모세혈관 고리 내강이 좁아지고 혈관벽이 불규칙하게 비후가 되는데 때때로 사구체 기저막과 내피세포 사이로 메산지움과 기질이 삼입되어 중복(duplication) 혹은 레도(tram-tract) 모양을 나타낸다. 전자 현미경에서 메산지움과 내피하에 보체성분 및 면역 복합체의 침착이 관찰되고 면역 형광 현미경에서는 모세혈관벽과 메산지움 모두에서 C3, C4, IgG, IgM가 과립상으로 침착이 관찰되지만 C3만 메산지움에 주로 침착되고 모세혈관벽을 따라서는 약하게 침착되는 경우도 있다[3, 4, 16]. Yanagihara 등[17]은 일본에서 학교 집단 소변 검사를 통해 진단받은 막증식성 사구체 신염 제I형의 모든 환자에서 C3 감소가 있다고 하였으며 본 연구에서도 C3 평균은 46.4+38.0, C4 평균은 16.6+7.6이었으며 C3 감소혈증은 73.7%, C4 감소혈증은 26.3%으로 저보체혈증이 높게 나타났다.

Schmitt 등[15]에 따르면 막증식성 사구체신염 제I형의 예후는 단백뇨의 정도와 조직 검사에서의 국소적 반월체 형성과는 관련이 없으며 조직 검사 시에 혈청 크레아티닌 상승과 경과 관찰 중 고혈압이 있을 때 불량한 예후를 가진다고 하였다. 반면 Cansick 등[9]은 진단시 신증후군의 단백뇨 및 진단 1년 내에 사구체여과율의 저하가 불량한 예후 인자라고 하였다. 또한 Harib 등[1]은 조직 검사에서 상피 반월체 형성과 진단후 첫 4년 내에 신부전에 이르는 것을, West[4]은 저보체혈증을, Donadio 등[5]은 진단 시 저하된 신기능 및 고혈압, 급성 신염을 불량한 예후인자로 보고하였다. 본 연구에서는 단백뇨의 정도에 따라 고단백뇨군과 경한 단백뇨군으로 분류하여 임상 양상 및 병리 소견, 치료 경과 등을 비교하였

으며 두 군의 의미 있는 차이가 없었다. 하지만 환아의 추적기간이 짧다는 것이 본 연구의 한계점으로 향후 이들 환아의 장기적 추적 관찰이후에도 현재와 같은 경과를 계속 유지한다면 단백뇨의 정도는 예후 인자로 생각되지 않으며 급성 신염, 고혈압, 신부전등의 빈도가 극히 낮아 임상 경과에서 예후는 좋은 것으로 생각될 수 있을 것이다. 일본에서는 1974년부터 매년 집단 소변 검사를 실시하여 저보체혈증과 동반 된 경우에는 조직 검사를 통해 막증식성 사구체신염을 진단하였으며 조기 발견으로 인해 신기능 저하, 신증후군, 고혈압 등이 상대적으로 적었고 무증상 시기의 신속한 치료로 임상 증상이 나타난 후 치료한 경우보다 좋은 예후를 가진다고 하였는데[7, 8, 17, 18] 본 연구에서도 추적 관찰 기간은 짧았으나 무증상 막증식성 사구체신염이 상대적으로 예후가 양호하다는 점이 일치하였다.

Kawasaki 등[7]은 학교 집단 소변 검사로 발견된 막증식성 사구체신염과 임상 증상이 나타나서 진단된 막증식성 사구체신염을 비교하였는데 임상 증상이 나타나서 진단된 막증식성 사구체신염이 병리학적으로 만성 변화를 의미하는 세포성 반월체형성과 세뇨관 위축, 간질의 섬유화의 빈도가 높다고 하였다. Jeon 등[19]은 학교 집단 소변 검사로 발견된 막증식성 사구체신염이 세포성 반월체 형성(0%) 및 세뇨관 위축의 빈도(40.0%)가 낮은 경향을 나타낸다고 하였다. 본 연구에서도 세포성 반월체 형성은 고단백뇨군에서 grade 0.1, 경한 단백뇨군에서는 grade 0이었고 만성 변화 중 섬유성 반월체 형성, 사구체 경화, 세뇨관의 위축 및 간질의 섬유화는 고단백뇨군에서 grade 0-0.6, 경한 단백뇨군에서 grade 0.2-0.9로 나타나 학교 집단 소변 검사를 통해 발견된 막증식성 사구체신염이 병리 조직학적으로도 예후가 좋음을 알 수 있었다.

막증식성 사구체신염은 진행성으로 10년 신장 생존율은 32-40%으로 알려져 있으며 치료법으로 스테로이드 강화요법, 항혈소판제제, 면역억제

제 등 다양한 방법이 소개되고 있으나 아직 뚜렷한 치료법은 제시되지 않고 있어 10년 내 완전 치유에 달하는 환자는 5-7.6%로 경과 및 예후가 불량하다[15, 20, 21]. 신기능 저하 및 신증후군 등을 동반한 막증식성 사구체 신염의 치료에는 ISKDC의 40 mg/m² prednisone 격일요법이 흔히 사용되고 있으나 신기능 정상 혹은 무증상인 경우에는 다른 치료 없이 추적 관찰만 지속할 수도 있다[22, 23]. 본 연구에서는 고단백뇨군에서는 전 예에서 그리고 경한 단백뇨군의 63.7%에서 ISKDC의 40 mg/m² prednisone 격일 요법을 시행하였으며 그 결과 혈뇨와 단백뇨의 모두 소실되어 정상 뇨를 보인 경우는 15.7%, 부분 관해는 47.4%, 혈뇨만 지속되는 경우 10.5%, 그리고 치료 전후의 차이가 없었던 경우는 26.3% 이었다. 진단 당시에 신부전이 동반된 예는 없었고 신부전으로 진행되는 경우도 없이 신 생존율이 100%이었으나 이는 학교 집단 소변 검사를 통한 막증식성 사구체 신염의 예후는 좋으며 적절한 치료로 10년 신 생존율이 100%에 이른다는 Yanagihara 등[17]과 비슷한 결과인지 알기 위하여 향후 지속적인 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

우리나라 학교 집단 소변 검사를 통해 무증상의 막증식성 사구체신염 제 I형의 발견이 많아지고 있으며 조기 진단을 위해 혈뇨 및 단백뇨가 지속되거나 특히 저보체혈증을 가진 경우에는 신장 조직 검사가 반드시 필요하다. 이러한 학교 집단 소변 검사를 통한 막증식성 사구체신염 제 I형의 조기 진단은 적절한 치료를 빨리 할 수 있어 예후가 양호하였으며 특히 진단 당시의 소변 단백량은 임상 양상, 병리학적 변화 및 예후에 특별한 영향을 주지 못하였다. 본 연구에서는 추적 기간이 비교적 짧아 향후 이들 환자의 치료 및 장기적인 예후에 대한 추적 조사가 필요할 것으로 생각된다.

한 글 요 약

목 적: 우리나라에서도 이미 학교 집단 소변 검사에 의한 이상뇨 발견의 효율성이 보고되었으며, 이 중 만성 사구체 신염으로 진행이 많은 막증식성 사구체신염의 조기 발견은 많은 관심을 받았다. 또한 학교 집단 소변 검사로 조기 발견된 막증식성 사구체신염 환자 중에서는 단백뇨가 동반된 빈도가 적지 않고 질환의 발견 당시의 단백뇨 정도가 질환의 경과 및 예후에 연관이 된다는 보고가 있어 학교 집단 소변에서 발견된 막증식성 사구체신염 제 I형을 단백뇨 정도에 따른 각각의 임상 양상, 검사 및 조직 소견, 치료, 그리고 경과를 비교하여 막증식성 사구체신염 제 I형 환자의 조기 진단 및 치료에 도움을 얻고자 하였다.

방 법: 1999년 7월부터 2004년 4월까지 학교 집단 소변 검사에서 무증상 소변 이상이 발견된 환자 중 전국 10개 종합 병원에서 경피적 신장 조직검사를 통해 막증식성 사구체신염 제 I형으로 진단받은 19명의 환아를 대상으로 처음 발견시의 단백뇨 정도에 따라 고단백뇨군(nephrotic proteinuria)과 경한 단백뇨군(non-nephrotic proteinuria)으로 분류한 후 두 군의 임상 양상, 검사 소견, 치료 방법 및 경과에 대해 후향적 방법으로 비교, 조사하였다.

결 과: 총 19명의 환아 중 고단백뇨군 8명(42.1%), 경한 단백뇨군 11명(57.9%)이었고 이상뇨 첫 발견 나이는 고단백뇨군 10.6+2.2세, 경한 단백뇨군 9.6+3.2세였고 신장 조직 검사시의 나이는 각각 11.3+2.3세, 10.4+3.2세로 나이와 성별에서 두 군의 의미있는 차이는 없었다. 검사실 소견에서 총 19명 중 고단백뇨군 6명, 경한 단백뇨군 8명에서 혈청 C3의 감소 소견이 보였으나 두 군 간의 유의한 차이는 없었고 적혈구, 백혈구, 혈소판 및 다른 혈청학적 결과에서 두 군 간의 차이는 없었으나 24시간 소변 단백량에서만 의미있는 차이를 보였다. 신장 조직소견에서 광학 현미경에서의 급성 변화 및 만성 변화, 형광 현미경에서 Ig G, IgA, Ig M, C1q, C3, C4,

fibrinogen 침착 및 전자 현미경에서의 메산지움 침착, 내피하 침착, 상피하 침착 모두 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 환아들은 주로 스테로이드, ACEi, dipyridamole과 다른 면역억제제 등으로 치료하였고 추적 관찰 중에 악화된 경우는 없었다. 완전 관해는 고단백뇨군에서 2명, 경한 단백뇨군에서 1명이, 부분 관해는 고단백뇨군에서 4명, 경한 단백뇨군에서 5명의 환아가 관찰되었는데 치료 경과에 있어서 두 군의 유의한 차이는 없었다.

결론: 학교 집단 소변 검사에서 우연히 발견된 막증식성 사구체신염 환아들 중 73.7%에서 C3이 감소되었으며 42.1%에서 신증후군의 고단백뇨를 보였는데 고단백뇨군과 경한 단백뇨군 사이에 24시간 소변 단백량을 제외한 임상적, 검사 소견, 광학 현미경, 형광 현미경, 전자 현미경의 차이는 없었고 치료 경과에 있어서도 두 군의 유의한 차이는 없었다. 학교 신체검사에서 이상뇨를 보이는 환아에서 혈뇨 및 단백뇨가 지속되거나 특히 저보체혈증을 가진 경우에는 신장 조직 검사를 시행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. Clin Nephrol 1973;1:194-214.
- 2) West CD, McAdams AJ, McConville JM, Davis NC, Holland NH. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathologic characteristics. J Pediatr 1965;67:1089-112.
- 3) Nakopoulou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2001;16 Suppl 6:71-3.
- 4) West CD. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood. Pediatr Nephrol 1992;6:96-103.
- 5) Donadio JV Jr, Slack TK, Holley KE,

- Ilstrup DM. Idiopathic membranoproliferative(mesangiocapillary) glomerulonephritis: a clinicopathologic study. Mayo Clin Proc 1979;54:141-50.
- 6) Cheong HL. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. a clinicopathologic study. The Medical Journal of Red cross Hospital 1986;13:75-88.
- 7) Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki H. Efficacy of school urinary screening for membranoproliferative glomerulonephritis type 1. Arch Dis Child 2002;86:21-5.
- 8) Itaka K, Igarashi S, Sakai T. Hypocomplementaemia and membranoproliferative glomerulonephritis in school urinary screening in Japan. Pediatr Nephrol 1994;8:420-2.
- 9) Cansick JC, Lennon R, Cummins CL, Howie AJ, McGraw ME, Saleem MA, et al. Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary(membranoproliferative) glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2769-77.
- 10) Yap HK, Quek CM, Shen Q, Joshi V, Chia KS. Role of urinary screening programmes in children in the prevention of chronic kidney disease. Ann Acad Med Singapore 2005;34:3-7.
- 11) Lin CY, Hsieh CC, Chen WP, Yang LY, Wang HH. The underlying diseases and follow-up in Taiwanese children screened by urinalysis. Pediatr Nephrol 2001;16:232-7.
- 12) Lin CY, Sheng CC, Chen CH, Lin CC, Chou P. The prevalence of heavy proteinuria and progression risk factors in children undergoing urinary screening. Pediatr Nephrol 2000;14(10-11):953-9.
- 13) Cho BS, Kim SD, Choi YM, Kang HH. School urinalysis screening in Korea: prevalence of chronic renal disease. Pediatr Nephrol 2001;16:1126-8.
- 14) Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. Pediatr Nephrol 2005;20:1126-30.
- 15) Schmitt H, Bohle A, Reineke T, Mayer-Eichberger D, Vogl W. Long-term prog-

- nosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases. *Nephron* 1990;55:242-50.
- 16) Smith KD, Alpers CE. Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:396-403.
 - 17) Yanagihara T, Hayakawa M, Yoshida J, Tsuchiya M, Morita T, Murakami M, et al. Long-term follow-up of diffuse membranoproliferative glomerulonephritis type. *Pediatr Nephrol* 2005;20:585-90.
 - 18) Iitaka K, Ishidate T, Hojo M, Kuwao S, Kasai N, Sakai T. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:272-7.
 - 19) Jeon CH, Kang MS, Chung WY. A clinical and pathological analysis of children with membranoproliferative glomerulonephritis according to the clinical manifestations at presentation. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004;8:186-94.
 - 20) Jones G, Juszczak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3160-4.
 - 21) Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O, Batz C, Vogl W, Schmitt H, et al. The long term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. *Pathol Res Pract* 1992;188:908-24.
 - 22) Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992;6:123-30.
 - 23) Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S41-6.