

소아 IgA 신병증의 임상병리학적 양상과 예후

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 병리과*

우성일 · 배근욱 · 이주훈 · 박영서 · 조영미*

Clinicopathologic features and prognosis of childhood IgA nephropathy

Sung Il Woo, M.D., Keun Wook Bae, M.D., Joo Hoon Lee, M.D.

Young Seo Park, M.D. and Yong Mee Cho, M.D.*

Department of Pediatrics and Pathology*, Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Clinicopathological features were investigated to clarify the outcome and prognostic indicators for patients with IgA nephropathy in Korean children.

Methods : We reviewed the outcomes of 61 patients in whom IgA nephropathy was diagnosed before the age of 15 years from 1991 to 2005 and followed-up at least for one year. All patients were confirmed by renal biopsy.

Results : After mean follow-up of 5.2 years from onset, 24 patients of 61 (39.3%) were in clinical remission at the last examination. Thirty patients (49.2%) had hematuria or mild proteinuria (<1 g/m²/d), five (8.2%) had severe proteinuria (≥ 1 g/m²/d), and two (3.3%) had chronic renal failure. By univariate analysis, initial presentation at onset and Haas classification were less concordant with outcome. Hypertension during follow-up, rather than hypertension at presentation, was significantly correlated with outcomes ($P < 0.01$). Sixty percent of patients who had more than 20% of glomerular sclerosis or crescent progressed to severe proteinuria or chronic renal failure, as compared with 7.1% of those who did not ($P < 0.01$).

Conclusion : Prognosis of childhood IgA nephropathy had a relatively benign course during a mean follow-up of 5.2 years. Persistent hypertension during follow-up and more than 20% of glomerular sclerosis or crescent were strong predictors of a progressive course of IgA nephropathy. A new histologic classification according to characteristics of childhood IgA nephropathy must be established to assess prognosis. Further efforts should be made to understand the prognosis of IgA nephropathy through long-term follow-up. (**Korean J Pediatr** 2007;50:170-177)

Key Words : Glomerulonephritis, IGA, Children, Prognosis

서 론

IgA 신병증은 조직 면역 형광 검사상 IgA의 침착을 보이는 사구체 신염으로 가장 흔한 일차성 사구체 신염이다^{1,2)}.

이 질환은 이전에는 양성 질환으로 알려졌으나 최근 많은 연구들을 통해 성인에서는 발병 후 10년 이내에 6-35%³⁾, 20년 이내에는 25-50%에서 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 소아에서는 말기 신부전으로의 진행되는 비율은 이보다

낮아 10년 이내 5-13%로 알려져 있으나⁴⁾ 많은 레에서 장기간에 걸쳐 성인에서처럼 만성 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다. Ronkainen 등⁵⁾은 평균 19년간의 장기간 추적 관찰시 11%에서 말기 신부전으로 진행하였다고 하였고, Kusumoto 등⁶⁾과, Watt 등⁷⁾은 20년 예측 신생존률(renal survival)을 70-80%로 보고하였다.

IgA 신병증은 임상적 관해부터 만성 신부전까지 다양한 예후를 보여 예후 인자에 대해 많은 연구가 있었다. 성인의 경우에는 많은 연구들을 통해 발병시 나이가 많은 경우, 육안적 혈뇨의 부재, 지속적인 고혈압, 지속적인 심한 단백뇨, 발병시 사구체 여과율 저하 등이 나쁜 예후 인자로 알려져 있다²⁾. 그러나 소아에 있어서는 증례가 적고, 장기간 추적 관찰의 어려움이 있어 연구가 많지 않고 정보가 제한적이다. 이에 저자들은 신생검

접수 : 2006년 9월 13일, 승인 : 2006년 12월 15일

책임저자 : 박영서, 울산의대 서울아산병원 소아과학교실

Correspondence : Young Seo Park, M.D.

Tel : 02)3010-3376 Fax : 02)3010-6978

E-mail : yspark@amc.seoul.kr

을 통해 IgA 신병증으로 확진된 61명의 환아를 대상으로 발병시의 임상 양상 및 병리학적 소견을 토대로 임상 경과를 예측할 수 있는 예후 인자들을 알아보려고 한다.

대상 및 방법

서울아산병원 소아과에서 1991년에서 2005년까지 신생검을 통해 IgA 신병증으로 진단 받은 환아 중 발병 연령이 15세 이하이고, 1년 이상 추적 관찰을 하였던 61명의 환아를 대상으로 후향적인 방법으로 자료 분석을 실시하였다.

혈뇨는 침전 소변 검사상 고배율에서 5개 이상의 적혈구가 보이는 것으로 정의하였다. 단백뇨는 dipstick 검사상 양성 또는 24시간 소변 검사상 단백이 4 mg/kg/day 이상이거나 150 mg/m²/day 이상일 때로 정의하였고 24시간 소변 검사상 단백 배설량이 1 g/m²/day 미만일 때를 경도(mild)의 단백뇨로, 1 g/m²/day 이상일 때 중증도(severe)의 단백뇨로 정의하였다. 급성 사구체 신염은 고혈압, 혈액 요소 질소 또는 혈청 크레아티닌의 증가, 폐뇨가 혈뇨와 동반되었을 때로, 신증후군은 혈청 알부민이 2.5 g/dL 이하이면서 24시간 소변 검사상 단백이 960 mg/m²/day 이상일 때로 정의하였다. 신부전은 크레아티닌 청소율(CCr)을 Haycock-Schwarz 공식^{8,9)}에 의하여 계산하여 60 mL/min/1.73m² 이하인 경우로 정의하였다. 고혈압은 2006년 발표된 소아 표준 혈압에 근거하여¹⁰⁾ 환아 연령의 신장 백분위수의 수축기와 이완기 혈압이 모두 95 백분위수 또는 140/90 mmHg 이상인 경우가 3회 이상이거나 치료를 요하는 고혈압이 있는 경우로 정의하였다.

1. 발병시 임상 양상

발병시 임상 양상에 따라서 급성 사구체 신염 또는 신증후군이 있는 경우를 A군, 육안적 혈뇨가 있으면서 급성 사구체 신염 또는 신증후군의 진단 기준을 만족시키지 못하는 경우를 B군, 무증상적 혈뇨 및 경도의 단백뇨가 있는 경우를 C군, 무증상적 혈뇨 및 중증도의 단백뇨가 있는 경우를 D군으로 구분하였다.

2. 임상 경과

임상 경과에 따라서 최종 추적 관찰 시 정상화 된 경우를 1기, 혈뇨 및 경도의 단백뇨를 가진 경우를 2기, 혈뇨 및 중증도의 단백뇨를 가진 경우를 3기, 만성 신부전이 있는 경우를 4기로 분류하였다.

3. 신생검시 병리 소견

신생검시 병리 소견은 Haas의 분류¹¹⁾에 의하여 I(사구체 경화나 반월체가 없는 미세한 세포증식), II(활동성 세포증식이 없는 초점성 분절성 사구체 경화), III(초점성 증식성 사구체 신염), IV(미만성 증식성 사구체 신염), V(40% 이상의 사구체 전경화(global sclerosis)를 보이거나 40% 이상의 피질 세뇨관의 위축

로 분류하였고, 추가적으로 사구체의 전경화나 분절 경화(segmental sclerosis), 또는 반월체 형성을 보이는 사구체가 20% 이상인 경우를 구분하였다.

4. 예후 인자 분석

예후 인자의 분석은 성별, 발병 연령, 발병시 임상 양상, 혈청 IgA, 발병시 고혈압 여부, 병리 소견, 추적 관찰 기간동안 반복되는 육안적 혈뇨의 여부, 추적 관찰 기간 동안 지속되는 고혈압 여부에 대하여 임상 경과와의 통계적 유의성을 분석하였다. 통계 분석으로는 SPSS 12.0 for windows software로 chi-square test, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney test를 실시하였고 P<0.05인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

환아들의 발병시 연령은 평균 9.3±2.8세(2.7-14.8세)였고, 추적관찰 기간은 평균 5.2±4.9년(1-14.3년)이었다. 남아가 42명, 여아가 19명이었고, 성비는 2.2:1이었다. 발병시 임상 양상은 A군이 22명(36.1%), B군이 20명(32.8%), C군이 13명(21.3%), D군이 6명(9.8%)이었다(Table 1).

발병시 육안적 혈뇨가 있던 환아는 41명(67.2%)였고, 고혈압은 17명(27.9%)에서 동반되었다. 발병시 8명(13.1%)에서 크레아티닌 청소율이 60 mL/min/1.73m² 이하로 감소되어 있었다. 발병시 발생한 고혈압은 대부분 발병 초기에 정상화 되었으며 3명은 고혈압 소견이 지속되었다. 5명에서 고혈압이 새로 발생하여, 추적 관찰 기간동안 지속적인 고혈압은 8명(13.1%)에서 있었다(Table 2). 추적 관찰 중 혈뇨는 24명(39.3%)의 환아에서 6개월에서 12년 사이에(중앙값 2년) 소실되었고, 단백뇨는 35명(60.7%)에서 3개월에서 5년 사이(중앙값 9개월)에서 소실되었다. 발병시 20명에서 신증후군 범위의 중증도 단백뇨를 보였으며 50%에서 3개월 이내에 중증도의 단백뇨는 소실되었으나 2년 이상 중증도의 단백뇨가 지속되는 경우 중증도의 단백뇨가 소실되지

Table 1. The Profiles of the Subjects

Sex (Male : Female)	42:19
Age at onset, years	9.3± 2.8
Initial presentation (%)	
Group A	22 (36.1)
Group B	20 (32.8)
Group C	13 (21.3)
Group D	6 (9.8)
Age at biopsy, years	10.7± 3.6
Duration of follow-up, years	5.2± 4.9 (range:1.0-14.3)

Abbreviations : Group A, Acute nephritis or nephritic syndrome at onset; Group B, Gross hematuria without acute nephritic or nephritic syndrome at onset; Group C, Microscopic hematuria with mild proteinuria at onset; Group D, Microscopic hematuria with severe proteinuria (>1 g/m²/day)at onset

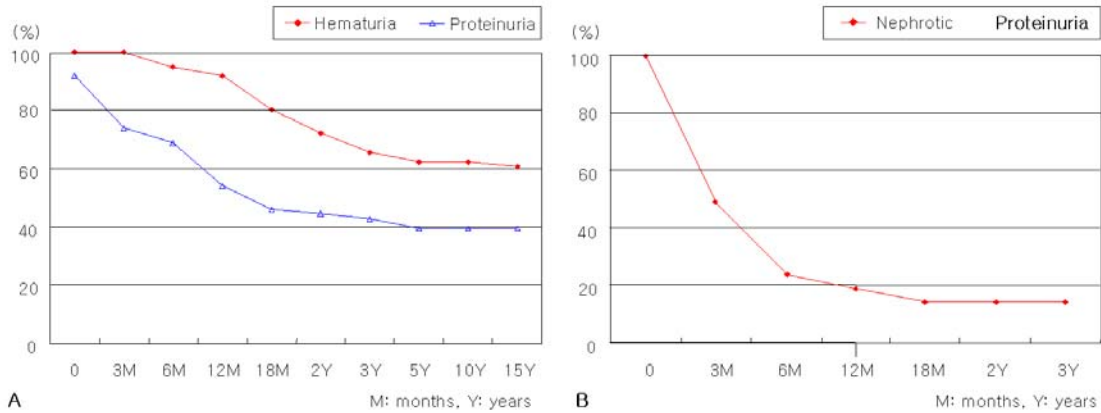


Fig. 1. Disappearance rate of Hematuria, Proteinuria (A) and Nephrotic Range Proteinuria (B) during Follow-up.

Table 2. Clinical Features of Patients Grouped according to Their Initial Presentation

Clinical presentation	Group A	Group B	Group C	Group D
Number of patients	22	20	13	6
Sex (Male : Female)	15:7	17:3	7:6	3:3
Age of onset, years	8.3± 2.8	9.6± 3.0	9.8± 2.2	10.6± 2.0
Serum IgA (mg/dL)	251± 120	207± 78	187± 60	226± 79
Initial hypertension	11	0	3	3
Initial C _{Cr} (mL/min/1.73m ²)	74± 44	123± 27	113± 34	133± 38
Initial C _{Cr} ≤60 mL/min/1.73m ²	6	1	1	0
Initial 24 hour urine protein (mg/m ² /day)	1,093± 870	588± 729	461± 353	1,654± 398
Duration of follow-up, years	4.8± 4.0	6.5± 3.8	4.3± 2.0	4.1± 2.8
Recurrent gross hematuria(%)	11 (50)	14 (70)	6 (46.2)	2 (33)
Hypertension during follow-up	2	3	1	2
Last C _{Cr} (mL/min/1.73m ²)	113± 36	132± 20	115± 27	109± 17
Last C _{Cr} ≤60 mL/min/1.73m ²	1	0	1	0
Last 24 hour urine protein (mg/m ² /day)	507± 1,326	291± 413	226± 338	241± 207

$P>0.05$ in all data between groups

않고 이후에도 지속되었다(Fig. 1).

최종 추적 관찰시 임상 경과는 1기 24명(39.3%), 2기 30명(49.2%), 3기 5명(8.2%), 4기 2명(3.3%)이었다. 2기 중 13명(43.3%)은 단독 현미경적 혈뇨만 있었다. 4기 중 1명(50%)은 7년 후 말기 신부전으로 진행하여 신이식을 받았다. 임상 경과 각기에서 성비는 차이가 없었고 발생 연령은 환아수가 적은 4기에서 오히려 낮았으나 통계적 유의성은 없었다. 앞에서 정의한 발병시의 임상 양상(A-D군)은 최종 추적 관찰시의 임상 경과와 통계적 유의성을 보이지 않았다. 발병시 혈청 IgA 상승 여부, 추적 관찰 중 반복적인 육안적 혈뇨 동반 여부는 임상 경과와 유의한 상관 관계가 없었다(Table 3).

발병시 고혈압 여부는 임상 경과와는 통계적으로 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 발병시 고혈압이 있는 경우 최종 추적 관찰시 24시간 단백뇨는 더 높고 크레아티닌 청소율은 더 낮은 경향을 보였으나 통계적 유의성을 보이지 않았다. 그러나 추적 관찰 시 지속되는 고혈압의 여부는 임상 경과와 통계적인 유의성

을 보였다($P<0.001$). 추적 관찰 중 고혈압이 있는 경우 최종 24시간 단백뇨는 더 많은 경향을 보였으나 통계적인 유의성을 보이지 않았다($P=0.135$). 그러나 추적 관찰 중 고혈압이 있는 군에서 최종 크레아티닌 청소율이 낮게 나타났다($P=0.012$, Table 4).

병리 소견은 Haas의 분류상 I 아형이 8명(13.1%), III 아형이 27명(44.3%), IV 아형이 26명(42.6%)이었다. Haas 분류에 의한 각 아형간의 성비, 생검시 연령, 발병시부터 생검시까지의 기간, 혈청 IgA의 정도, 추적 관찰 기간은 유의한 차이가 없었다. 신 생검시 단백뇨의 정도는 I 아형에서 유의하게 적었고 IV 아형에서 유의하게 높았으나($P=0.017$), 최종 추적 관찰시의 24시간 단백뇨의 정도와는 통계적 유의성을 보이지는 않았다. I 아형이었던 환아들은 모두 1기와 2기의 최종 임상경과를 취하였으며, III 아형과 IV 아형에서만 3기와 4기로 진행하여 I 아형에서 비교적 좋은 예후를 보이는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 5).

사구체의 전경화나 분절 경화 또는 반월체 형성이 20% 이상

Table 3. Clinical Features of the Patient Grouped according to Clinical Outcome

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
Patients, number (%)	24 (39.3)	30 (49.2)	5 (8.2)	2 (3.3)
Sex (Male : Female)	17:7	21:9	3:2	1:1
Age of onset, years	8.7± 2.5	9.9± 3.0	9.9± 2.6	6.5± 0.7
Initial presentation				
Group A	7	13	1	1
Group B	10	8	2	0
Group C	5	6	1	1
Group D	2	3	1	0
Hypertension at onset (%)	4 (16.7)	10 (33.3)	1 (20)	2 (100)
Initial 24 hour urine protein (mg/m ² /day)	934± 798	717± 655	1,191± 1,142	1,351± 1,650
Initial C _{Cr} (mL/min/1.73m ²)	112± 34	99± 46	125± 37	37± 31
Serum IgA (mg/dL)	199± 70	228± 88	233± 107	343± 315
Duration of follow-up, years	4.8± 3.3	5.6± 3.9	3.8± 2.5	5.3± 2.4
Hypertension during follow-up (%)	1 (4.2)*	3 (10)*	2 (40)*	2 (100)*
Recurrent gross hematuria (%)	9 (37.5)	19 (63.3)	4 (80)	1 (50)
Last 24 hour urine protein (mg/m ² /day)	82± 52	222± 173	1,282± 462	3,157± 4,315
Last C _{Cr} (mL/min/1.73m ²)	135± 23	113± 19	116± 29	33± 38

*P<0.01 between Stage 1, 2, 3 and 4

Abbreviations : Stage 1, Normal renal function and normal urinalysis; Stage 2, Normal renal function with hematuria or mild proteinuria at the last follow-up; Stage 3, normal renal function with severe proteinuria ≥1 g/m²/day; Stage 4, Chronic renal failure at the last follow-up

Table 4. Correlation between Hypertension (at Presentation and during Follow-up) and Clinical Outcome, Last 24 Hour Proteinuria and Last Creatinine Clearance

	Hypertension at presentation			Hypertension during follow up		
	(-)	(+)	P value	(-)	(+)	P value
Outcome						
Stage 1	20	4		23	1	
Stage 2	20	10	0.06	27	3	<0.001*
Stage 3	4	1		3	2	
Stage 4	0	2		0	2	
Last 24 hour urine protein (mg/m ² /day)	252± 346	604± 1,500	0.093	212± 295	1,260± 2,088	0.135
Last C _{Cr} (mL/min/1.73m ²)	124± 25	108± 35	0.137	124± 25	91± 39	0.012*

*P<0.05

의 사구체에서 발생한 소견을 기준으로 분류하였을 때 각 군의 성비, 발병 연령, 신생검시 연령, 추적 관찰기간에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 20% 이상의 사구체에서 전경화나 분절 경화, 또는 반월체를 보이는 경우 신생검시의 24시간 소변 단백뇨는 통계적으로 유의하지는 않았으나 20% 이상의 사구체 병변이 있는 경우 단백뇨가 더 많이 나오는 경향을 보였다(P=0.11). 또한 20% 이상의 사구체 병변이 있는 경우 최종 24시간 소변 단백뇨는 유의하게 많이 나왔으며(P=0.012), 3기와 4기의 경과를 취하는 경우가 유의하게 많았다(P=0.009, Table 6).

IgA 신병증은 전세계적으로 가장 많은 일차성 사구체 신염이며 그 유병율은 국가마다 다르나 일본과 호주 등 태평양 연안의 국가에서는 그 빈도가 높아 일차성 사구체 신염의 절반에 근접한다¹²⁾. 소아에서 매년 정기적으로 소변 검사를 하는 일본에서 높은 유병율을 보이고 있고^{13, 14)} 국내에서도 학교 건강검진에서 정기적인 소변검사로 이상을 보인 환자 중 신기능 이상, 고혈압, 심한 단백뇨 또는 소변 검사상 1년 이상 요검사 이상 소견이 지속된 환자들에서 신생검을 실시하여 39.8%에서 IgA 신병증으로 확인되었다¹⁵⁾.

이러한 IgA 신병증의 예후 인자에 대한 많은 연구가 있어 왔으나 성인에서의 연구는 많은 반면에 소아에 있어서는 연구가 제한적이며 명백히 밝혀져 있지 않은 실정이다. IgA 신병증의 예후는 다양하다. 본 연구에서 39.6%의 환아에서 임상적 관해를

고 찰

Table 5. Clinical Features and Outcome of the Patients Grouped according to Histologic Subclass (Haas)¹¹⁾

	Subclass I	Subclass III	Subclass IV
Number of patients	8	27	26
Sex (Male : Female)	6:2	20:7	16:10
Age at biopsy, years	11.0± 3.0	9.9± 3.0	11.4± 4.2
Duration from onset to biopsy, years	1.4± 1.9	1.1± 1.7	1.7± 3.1
Serum IgA (mg/dL)	208± 66	207± 78	239± 114
24 hour urine protein at biopsy (mg/m ² /day)	385± 422*	819± 722*	1,135± 822*
C _{Cr} at biopsy (mL/min/1.73m ²)	104± 41	103± 38	104± 47
Duration of follow up, years	4.8± 2.9	5.0± 3.7	5.5± 3.6
Outcome			
Stage 1 (%)	4 (50)	9 (33)	11 (42)
Stage 2 (%)	4 (50)	16 (59)	10 (38)
Stage 3 (%)	0	1 (4)	4 (15)
Stage 4 (%)	0	1 (4)	4 (15)
Last 24 hour urine protein (mg/m ² /day)	145± 126	221± 281	506± 1,244
Last C _{Cr} (mL/min/1.73m ²)	125± 36	125± 36	119± 33

*P<0.05 between Haas subclass groups

Table 6. Clinical Features and Outcome according to the Percent of Glomeruli with Sclerosis or Crescent in Light Microscopic Finding

	Sclerosis or Crescent in Biopsy	
	< 20% of Glomeruli	≥20% of Glomeruli
Number of patient (%)	56 (91%)	5 (9%)
Sex(Male : Female)	39:17	3:2
Age at onset, years	9.4± 2.8	7.8± 2.7
Initial 24 hour protein (mg/m ² /day)	792± 747	1,480± 994
Initial C _{Cr} (mL/min/1.73m ²)	105± 40	98± 70
Initial IgA (mg/dL)	209± 76	347± 174
Duration from onset to biopsy, years	1.2± 2.7	2.3± 2.8
Age at biopsy, years	10.7± 3.7	11.0± 2.4
24 hour urine protein at biopsy (mg/m ² /day)	847± 740	1,748± 763
C _{Cr} at biopsy (mL/min/1.73m ²)	111± 40	103± 78
Duration of follow-up, years	5.1± 3.6	5.9± 1.6
Outcome		
Stage 1 or 2	52	2
Stage 3 or 4	4*	3*
Last 24 hour urine protein (mg/m ² /day)	220± 318*	1,870± 2,527*
Last C _{Cr} (mL/min/1.73m ²)	121± 24	99± 62

*P<0.01, †P<0.05

보였는데, 장기간의 추적 관찰 연구들에서도 25-50%에서 소변 검사상 정상화 되어^{7, 16, 17)} 그 결과가 유사하였다. 일본의 경우에는 최근의 연구를 통해 10년 동안 말기 신부전이 6-7.7%에서 발생하는 것으로 알려져 있으나^{16, 18)} 국내에서는 장기간의 추적 관찰시의 신생존율은 알려져 있지 않았다. Lee 등¹⁹⁾은 평균 7년 동안의 추적 관찰에서 3.5%에서 말기 신부전으로의 진행을 보고하였고 본 연구에서 2명(3.3%)에서 만성 신부전의 소견을 보였으며 말기 신부전까지 진행한 환아가 1명(1.6%) 있었다.

성인에 있어서 IgA 신병증의 많은 나쁜 예후 인자가 알려져 있으나 소아의 경우 임상 양상과 예후 인자에 있어 성인과 다른

점이 있다. 소아는 성인에 비하여 더 좋은 경과를 취하며, 성인과 달리 발병시 고혈압 및 급성 신부전이 가역적인 경우가 많다²⁰⁾. IgA 신병증에서 고혈압의 유병율은 각 연구마다 정의에 따라 다르다. 본 연구에서는 발병시 고혈압은 17명(27.9%)에서 있었는데, 미국의 경우 1995년 Wyatt 등⁷⁾은 고혈압을 각 연령의 95백분위수로 정의하였을 때 IgA 신병증의 환자의 7%에서 고혈압이 있다고 하였으나 2002년 Delos 등²¹⁾은 성별, 연령, 신장에 따른 새 혈압 기준을 사용하여 발병시 25%에서 고혈압이 있었다고 하였다. 한국 소아의 표준 혈압에 대한 자료가 이전에는 없었으나 2006년 소아과학회에서 발표되었고, 본 연구는 2006년

발표된 소아 표준 혈압⁸⁾을 근거로 하여 고혈압 여부를 판정하였는데 Delos 등²¹⁾이 발표한 것과 유사한 발병시 고혈압의 빈도를 보였다. 발병시 고혈압이 있던 환자 중 3명(17.6%)만이 추적 관찰시 고혈압의 소견을 보여, 소아 IgA 신병증의 발병시 고혈압이 자주 발생하나 대부분 가역적으로 정상화 됨을 알 수 있었다. Southwest Pediatric Nephrology Study Group²²⁾은 진단시 고혈압이 말기 신부전으로의 진행과 유의한 연관이 있다고 하였으나 본 연구에서는 임상 경과 및 최종 24시간 단백뇨 및 크레아티닌 청소율과 통계적으로 유의한 상관 관계를 보이지는 않았다. 그러나 본 연구에서 추적 관찰시의 고혈압은 임상 경과와 통계적 유의성을 보였으며 최종 크레아티닌 청소율과 유의한 상관 관계를 보였다. 추적 관찰 중 지속적인 고혈압이 예후 인자로서 더 가치가 있으며, 지속적 고혈압이 있는 환아는 적극적인 혈압 조절과 추적 관찰이 필요하다.

성인은 발병시 크레아티닌 청소율의 저하가 예후 인자로 알려져 있다. 성인은 발병시 크레아티닌의 상승이 소아보다 많으며, 연구에 따라 2-59%에서 보이는 것으로 알려져 있다³⁾. 소아는 발병시 약 10%에서 일시적인 경한 신부전은 발생하는 것으로 알려져 있으며²³⁾ 만성 신부전은 흔히 발생하지 않는다^{8, 24)}. 본 연구에서 발병시 연령별 정상 범위 이하의 크레아티닌 청소율을 가진 환아는 18명(29.5%)이었고 8명(13.1%)은 신부전 범위의 크레아티닌 청소율 감소를 보였다²⁵⁾. 그러나 크레아티닌 청소율이 감소한 경우 대부분 발병 초기에 정상화 되었으며 2명에서 만성 신부전 소견이 지속되었다. 본 연구에서 발병시 크레아티닌 청소율의 감소는 임상 경과와 통계적 유의성이 없었으며 최종 24시간 소변 단백뇨와도 유의성을 보이지 않았다. 소아에 있어 이러한 가역적 소견이 많으므로 성인과 달리 발병시 임상 소견이 임상 경과와 유의한 상관 관계를 잘 갖지 않는 이유를 설명할 수 있다.

IgA 신병증 소아와 성인에 있어서 만성 신부전으로의 진행하는 잘 알려진 인자가 심한 단백뇨이다⁴⁾. Yosikawa 등²⁶⁾은 소아 IgA 신병증에 있어서 1 g/m²/day 이상의 소변 단백 배설이 만성 신부전과 유의하게 연관되어 있음을 밝혔다. 또한 신생검 당시의 단백뇨가 나쁜 예후를 예측할 수 있어²⁰⁾ 본 연구에서 신생검 당시의 24시간 소변 검사상 단백량을 정도, 중증도로 나누어 임상 경과를 비교하였으나 통계적 유의성을 보이지는 않았다. 최종 24시간 단백뇨는 각각 245±347, 550±1,535 mg/m²/day로 중증도에서 더 많은 경향을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다($P=0.179$).

소아 IgA 신병증은 발병시 임상 양상뿐만 아니라 조기 병변에도 소아와 성인에서 조직학적인 차이가 있다²⁷⁾. 소아 IgA 신병증의 조직 소견은 초기에는 사구체 간질 세포의 증식이 많고 사구체 간질의 기질의 확장이 적으며²⁸⁾ 성인보다 만성적 변화인 세뇨관 및 간질의 변화가 적다⁶⁾. 성인에 있어 미만성의 사구체 간질 세포의 증식은 중요한 나쁜 예후 인자로 알려져 있으나^{11, 28)} 소아 IgA 신병증에서 만성적인 조직 병변이 적고 조기

의 조직 소견들이 자주 가역적인 변화를 보여 이러한 조직학적 특수성이 성인보다 더 좋은 예후와 연관되어 있는 것으로 생각된다¹⁵⁾. IgA 신병증에서 Haas의 분류가 많이 사용되고 있으나 Haas의 연구의 당시 대상은 주로 성인을 대상으로 하고 있어 이러한 소아 IgA 신병증의 병변의 특성을 적용하는데 있어서 제약이 있을 수 있다. 본 연구에 포함된 환아들은 사구체의 경화, 반월체의 형성, 세뇨관의 위축의 빈도가 적고 사구체 간질 세포의 증식이 많아 Haas의 아형 중 II, V는 없었다. 본 연구에서 환아들의 Haas 분류에 의한 각 아형과 신생검시의 단백뇨와는 통계적으로 유의하였으나 최종 단백뇨 및 임상 경과와는 통계적으로 유의하지 않았다. Nozawa 등¹⁵⁾은 소아의 IgA 신병증에 있어 조직 소견을 사구체, 모세 혈관 내, 모세 혈관 외, 세뇨관 간질 병변으로 각각 세분화하여 병기와 정도를 점수화하여 분류하였고 발생 연령 및 만성적 세뇨관 간질 변화가 독립적인 예후 인자임을 증명하였다. 이처럼 소아 IgA 신병증의 특성에 맞는 병리학적 소견에 따라 예후를 예측하는데 더 세분화된 분류가 필요할 것으로 생각된다.

소아에서 신생검시의 소견 중 사구체 병변의 심한 정도와 심한 단백뇨와 연관이 있음이 알려져 있다^{20, 30, 31)}. Wyatt 등⁷⁾은 진단시 20% 이상의 사구체에서 경화가 있는 경우 유의하게 말기 신부전으로 진행한다고 보고하였고 Levy 등³¹⁾은 사구체 간질 세포의 증식과 함께 반월체의 형성이 나쁜 예후와 연관이 있음을 보고하였다. 저자들은 사구체의 병변(전경화나 분절 경화 또는 반월체 형성)이 20% 이상인 경우를 구분하였는데 신생검시의 24시간 소변 단백뇨와 통계적 유의성을 보이지는 않았으나 최종 24시간 소변 단백뇨 및 임상 경과와 통계적 유의성을 보였다.

소아의 IgA 신병증은 다양한 예후를 보인다. 이러한 소아 IgA 신병증의 예후 인자를 앞으로 나쁜 예후를 갖게 될 고위험군을 미리 선별하여 지속적인 추적 관찰 및 치료하는 것은 중요하다. 본 연구에서는 소아 IgA 신병증의 발병시 임상 양상은 예후 인자로서 통계적 유의성을 보이지 않았다. 발병시 고혈압 여부보다 추적 관찰시 고혈압의 여부가 예후 인자로서 유의한 소견을 보였다. 조직학적 분류도 소아의 IgA 신병증 병리 소견의 특성에 맞는 소견들을 반영한 세부적인 지표들을 사용하는 것이 예후를 예측하는데 더 많은 도움을 줄 수 있을 것이다.

소아 IgA 신병증은 지속적인 추적 관찰이 필요하며 고혈압 및 지속적인 단백뇨에 대한 적극적인 치료가 필요하다. 성인에 있어 이러한 IgA 신병증의 치료에 대한 많은 연구가 있어 왔으며³²⁻³⁴⁾ 현재 대부분의 신장 전문 임상가는 만성 사구체 환자를 치료함에 있어서 안지오텐신 전환 효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 투여함으로써 신장 보호를 하는 원칙을 따르고 있다³⁵⁾. 현재까지 소아에서 지속적인 고혈압 또는 단백뇨의 치료에 대한 일부 연구가 있었으나^{23, 36)} 대조군이 없어 그 효과를 평가하기 어려운 경우가 많다. 아직까지 대규모의 전향적인 무작위적 대조군 연구 보고는 이루어지지 않고 있어^{37, 38)} 이에 대한 여러 센터의 협력 및 지속적인 연구가 필요하다.

소아 IgA 신병증의 예후 인자에 대한 본 연구는 비교적 짧은 추적 관찰 기간으로 제한이 있다. 장기간의 추적 관찰을 통한 연구가 이루어져야 좀 더 명확한 결과를 얻을 수 있을 것이다.

요 약

목적 : 소아 IgA 신병증을 발병시 임상 양상 및 병리학적으로 분류하여 이들의 임상 경과와 예후 인자를 조사하고자 한다.

방법 : 1991년부터 2005년까지 서울아산병원 소아과에서 신생검으로 IgA 신병증으로 진단되고 1년 이상 추적 관찰한 61명의 환아를 대상으로 후향적으로 조사하였다.

결과 : 환아들의 발병시 평균 연령은 9.3세였고, 평균 추적관찰 기간은 5.2년 이었다. 전체 61명의 환아 중 남아가 42명 여아가 19명이었다. 최종 추적 관찰시 24명(39.3%)는 정상 소견을 보였고, 30명(49.2%)은 혈뇨 또는 경도의 단백뇨(<1 g/m²/d), 5명(8.2%)은 중증도의 단백뇨(≥1 g/m²/d), 2명(3.3%)은 만성 신부전을 보였다. 추적 관찰 중 지속되는 고혈압의 여부는 임상 경과와 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다(*P*<0.01). Haas 분류는 임상 경과와는 상관관계가 없었다. 그러나 20% 이상의 사구체에서 전경화나 분절 경화 또는 반월체 형성이 있었던 경우 60%에서 지속적인 중증도의 단백뇨와 만성 신부전의 소견을 보여 유의한 상관관계를 보였다(*P*<0.01).

결론 : 소아 IgA 신병증의 단기간의 추적 관찰 중 임상 경과 및 예후는 비교적 양호하다. 그러나 추적 관찰 중 지속적인 고혈압 및 신생검시 20% 이상의 사구체에서 전경화나 분절 경화 또는 반월체 형성이 있는 경우에서는 나쁜 예후 인자로서 유의한 상관 관계를 보였다. 앞으로 소아 IgA 신병증의 특징에 맞는 조직병리학적 분류가 필요하며, 보다 많은 소아 IgA 신병증 환아의 장기간 추적 관찰을 통한 연구가 이루어져야 할 것이다.

References

- Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-G. *J Urol Nephrol* 1968;74:694-5.
- DAmico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709-27.
- DAmico G. Natural history of IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*, 2004;24:179-96.
- Coppo R, DAmico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005;18:503-12.
- Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmanen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Merenmies J, et al. Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1266-73.
- Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese. *Clin Nephrol* 1987;28:118-24.
- Wyatt RJ, Kritchinsky SB, Woodford SY, Miller PM, Roy S 3rd, Holland NH, et al. IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995;127:913-9.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration to estimate glomerular filtration rate in infancy, childhood, adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
- Lee JK. Standard blood pressure of child and adolescent in 2005. Program and Abstract, 56th Annual Spring Meeting of The Korean Pediatric Society; 2006 Apr 28-29; Yong-Pyung, Seoul: The Korean Pediatric Society 2006:63-90.
- Haas M. Histologic subclass of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29:829-42.
- Yosikawa N. Immunoglobulin A nephropathy. In: Qvener ED, Harmon WE, Niadet P. *Pediatric nephrology*. 5th ed. Philadelphia: LW & Wilkins Co 2004:615-28.
- Utsunomiya Y, Kado T, Koda T, Okada S, Hayashi A, Fukuwaza A, et al. Features of IgA nephropathy in preschool children. *Clin Nephrol* 2000;54:443-8.
- Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:446-57.
- Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school screening test. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1126-30.
- Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, Isome M, Kawasaki Y, Suzuki S, et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol* 2005;64:171-9.
- Ariceta G, Gallego N, Lopez Fernandez Y, Lopez Fernandez Y, Vallo A, Quintela MJ, et al. Long term prognosis of childhood IgA nephropathy in adult life. *Med Clin(Brac)* 2001;116:361-4
- Yosikawa N, Iijima K, Ito H. IgA nephropathy in children. *Nephron* 1999;83:1-12.
- Lee JS, Kwon JH, Choi EN, Park JM, Jeung HJ. A clinicopathologic study on the prognosis of IgA nephropathy in children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:23-9
- Andreoli SP, Yum MN, Bergstein JM. IgA nephropathy in children: significance of glomerular base membrane deposition of IgA. *Am J Nephrol* 1986;6:28-33.
- Delos Santos NM, Ault BH, Gharavi AG, Kritchinsky SB, Quasney MW, Jackson EC, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and outcome in pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002;17:496-502.
- Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, Argyle JE, Savino DA. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy: Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994;8:15-20.
- Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathy: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004;24:269-86.
- Yoshikawa N, Ito H, Yoshihara S, Nakagara C, Yoshiya K, Hasegawa O, et al. Clinical course of Immunoglobulin A nephropathy in children. *J Pediatr* 1987;110:555-60.

- 25) Holt RCL, Connell JE, Addison GM. Reference data for pediatric nephrology. In : Webb NJA, Postlethwaite RJ. Clinical pediatric nephrology. 3rd edition. Oxford : Oxford University Press 2003:493-509.
- 26) Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992;60:60-7.
- 27) Ikezumi Y, Suzuki T, Imai N, Ueno M, Narita I, Kawachi H, et al. Histologic difference in newly onset IgA nephropathy between children and adults. *Nephrol Dial Transplant* 2006:1-9
- 28) Shigematsu H, Ito N, Ishigame H, Ehara T, Kato M, Washizawa K, et al. Age-related character of glomerular lesions in IgA nephritis(2). Histopathological peculiarity in childhood onset. *Nippon Jinko Gakkai Shi* 1992;34:33-9.
- 29) DAmico G, Imbasciati E, Barbiano Di Belgioioso G, Bertoli S, Bertoli S, Fogazzi G, et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine(Baltimore)* 1985;64:49-60.
- 30) The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. A multicenter study of IgA nephropathy in children. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1982;22:643-52.
- 31) Levi M, Gonzalez-Buschart G, Broyer M, Dommergues J, Foulard M, Sorez J, et al. Bergers disease in children. Natural history and outcome. *Medicine(Baltimore)* 1985;64:157-80.
- 32) Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendation. *Kidney Int* 1999;70:s62-9.
- 33) Floege J. Evidence-based recommendation for immunosuppression in IgA nephropathy: handle with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:241-5.
- 34) Maschio G, Gagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Ruqiu C, Sanna G, et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: A multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:265-9
- 35) Hebert LE, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Robin BH. Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 2001;59:1211-23
- 36) Bhattacharjee R, Filler G. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibitor and losartan in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002;17:302-4.
- 37) Hogg RJ, Wyatt RJ. Scientific Planning Committee of the North American IgA Nephropathy Study. A randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol* 2004;5:3
- 38) Coppo R, Chiesa M, Peruzzi L, Amore A. Treatment of IgA nephropathy with anigiotensin converting enzyme inhibitor: design of a prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 2001;14:447-52.