

소아 신장질환에서 요 β_2 -microglobulin검사의 분석

중앙대학교 의과대학 소아과학교실

김 동 운 · 임 인 석

Analysis of urine β_2 -microglobulin in pediatric renal disease

Dong Woon Kim, M.D. and In Seok Lim, M.D.

Department of Medical Science, Graduate School of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose : There have been numerous researches on urine β_2 -microglobulin (β_2 -M) concerned with primary nephrotic syndrome and other glomerular diseases, but not much has been done in relation to pediatric age groups. Thus, our hospital decided to study the relations between the analysis of the test results we have conducted on pediatric patients and renal functions.

Methods : Retrospective data analysis was done to 102 patients of ages 0 to 4 with renal diseases with symptoms such as hematuria, edema, and proteinuria who were admitted to Chung-Ang Yongsan Hospital and who participated in 24-hour urine and urine β_2 -M excretion test between January of 2003 and January of 2006. Each disease was differentiated as independent variables, and the statistical difference of the results of urine β_2 -M excretion of several groups of renal diseases was analyzed with student T-test by using test results as dependent variables.

Results : Levels of urine β_2 -M excretion of the 102 patients were as follows : 52 had primary nephrotic syndrome [MCNS (n=45, 72 ± 45 $\mu\text{g/g}$ creatinine, $\mu\text{g/g-Cr}$), MPGN (n=3, 154 ± 415 $\mu\text{g/g-Cr}$), FSGS (n=4, 188 ± 46 $\mu\text{g/g-Cr}$), six had APSGN (93 ± 404 $\mu\text{g/g-Cr}$), seven had IgA nephropathy ($3,414 \pm 106$ $\mu\text{g/g-Cr}$), 9 had APN (742 ± 160 $\mu\text{g/g-Cr}$), 16 had cystitis (179 ± 168 $\mu\text{g/g-Cr}$), and 12 had HSP nephritis (109 ± 898 $\mu\text{g/g-Cr}$). IgA nephropathy ($P < 0.05$) and APN ($P < 0.05$) were significantly higher than in other renal diseases. Among primary nephrotic syndrome, FSGS with higher results of β_2 -microglobulin test had longer treatment period ($P < 0.01$) when compared to the lower groups, but no significant differences in Ccr, BUN, or Cr were observed.

Conclusion : IgA nephropathy and APN groups showed significantly higher level of β_2 -M excretion value than other groups. Although β_2 -microglobulin value is not appropriate as an indicator of general renal function and pathology, it seems to be sufficient in the differential diagnosis of the UTI and in the prediction of the treatment period of nephrotic syndrome patients. (Korean J Pediatr 2007;50: 369-375)

Key Words : Beta-2-microglobulin, Renal disease

서 론

요 β_2 -microglobulin(β_2 -M)은 1986년 Berggard와 Bearn¹⁾에 의해 윌슨씨병과 만성 카드뮴 중독 환자의 소변에서 처음으로

접수 : 2007년 1월 16일, 승인 : 2007년 3월 16일

본 논문은 2006년 중앙대학교 학술 연구비 지원에 의해 이루어졌음

책임저자 : 임인석, 중앙대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : In Seok Lim, M.D.

Tel : 02)748- 9896 Fax : 02)798-4745

E-mail : inseok@cau.ac.kr

로 분리된 무게 11,800 달톤의 저분자 단백으로, 혈액내의 β_2 -M은 사구체에서 쉽게 여과된 뒤 근위 세뇨관에서 거의 완전히 재흡수 되고 소량만이 소변으로 배설된다¹⁻³⁾. 따라서 β_2 -M의 생성이 증가되는 경우를 제외하고 사구체 여과율이 감소하면 혈청 β_2 -M가 증가하고, 신세뇨관 특히 근위세뇨관 장애가 있으면 요 β_2 -M 수치가 증가한다⁴⁾.

지금까지 근위세뇨관 손상을 인지하는 여러 정확하고 감수성 있는 검사들이 나왔으며⁵⁾, 이 중에서 24시간 요 β_2 -M은 조기 근위세뇨관의 손상을 알아내는데 유용한 검사 중의 하나로 제시

되었으며, 실제로 24시간 요 β_2 -M 량은 손상 정도와 비례한다고 보고되었다⁶⁾. 또한 임파 증식성 질환, 다발성 골수종, 만성 임파성 백혈병 및 신증후군, 사구체 신염, 신독성 물질, 만성 신우신염, 이식신의 거부반응 등에서, 최근에는 선천성 심장질환과 당뇨 등에 의한 신손상에 대한 연구가 되어 왔으며, 그 질환의 진단 및 치료 효과의 판정에 유용함이 보고되고 있다⁷⁻¹⁰⁾. 또한 근위세뇨관의 손상과 면역반응을 조절하는 스테로이드 치료에 대한 반응 간의 연구에서 혈청 β_2 -M을 이용하여 세뇨관 손상이 있을 시에 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋지 않다는 보고가 있었다¹¹⁻¹⁴⁾.

성인을 대상으로 각 신장 질환과 사구체신염 등에서 혈청요의 β_2 -M 수치에 대한 여러 보고가 현재까지 진행되고 있으나, 소아를 대상으로 신장 질환에서의 β_2 -M에 대한 연구는 아직까지 부족한 실정이다.

이에 저자는 각 소아 신장 질환에서 요 β_2 -M 검사 결과를 전반적으로 비교평가해보고, 일차성 신증후군에서 요 β_2 -M 수치와 스테로이드를 사용한 기간과의 상관관계를 비교하고, 신세뇨관 손상을 반영하는 요 β_2 -M과 신기능의 보편적 지표인 혈액 요소 질소(BUN), 혈청 크레아티닌(creatinine, Cr), 혈청 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, Ccr)을 비교하여 신기능의 지표로 요 β_2 -M이 유용한 지를 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2003년 1월부터 2006년 1월까지 중앙대학교 용산병원 소아과에서 신장 질환으로 내원하여 사구체질환, 요로감염 등의 진단을 받은 0-4 세 환아 102명을 대상으로 하였다.

사구체질환은 일차성 신증후군, 연쇄상구균감염후 사구체신염(acute poststreptococcal glomerulonephritis, APSGN), IgA 신병증(IgA nephropathy) Henoch-Schönlein 자반증 신염(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN) 등으로 분류하였고, 요로감염은 상부 및 하부 요로감염으로 분류하였으며 선천성 신장 기형은 배제하였다.

2. 진단기준

1) 일차성 신증후군

전신부종, 단백뇨(40 mg/m²/hr 이상), 저알부민혈증(2.5 g/dL 이하)이 있는 경우로 정의하였으며, 재발한 당시의 환아를 대상으로 하였다. 신생검을 통한 병리소견을 바탕으로 미세 변화형 신증후군(minimal change nephrotic syndrome, MCNS), 메산지움 증식성 사구체 신염(mesangial proliferative glomerulonephritis, MPGN), 그리고 국소성 분절성 사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)으로 분류하였다.

2) APSGN

혈뇨, 고혈압, 부종 등의 임상증상이 있으면서 antistreptolysin O(ASO)치가 상승되었거나 C₃가 감소되었다가 추적검사에서 C₃가 정상으로 회복된 경우 혹은 혈뇨가 소실된 경우로 진단하였다.

3) IgA 신병증

혈뇨, 단백뇨 등의 임상증세가 있으면서 병리소견으로 IgA 항체가 사구체 간질 부위에 과립상의 침착이 나타난 경우로 진단하였다.

4) HSPN

피부 자반증, 복부 증상(급성 복통, 오심, 구토 및 혈변 등), 관절 증상(관절통 또는 삼출액이 있는 관절염 등) 등의 임상증세가 있으면서 사구체 신염을 보이는 경우로 진단하였다. 또한 조직검사를 하여 신염의 병리 조직학적 분류(class I-VI)를 하였다¹⁵⁾.

5) 요로감염증

급성기 환자들을 대상으로 요 세균배양 검사상 단일 세균 집락수가 10⁵ colony-forming unit/mL 이상 배양된 경우로 정의하였다. 상부와 하부 요로감염의 감별은 일반적인 기준에 의하여 감별하였는데, 급성 신우신염의 임상적 증세(발열, 옆구리 통증 및 동통) 및 이학적 소견이 있고 정맥내 신우조영술 또는 초음파 검사의 이상소견(신우신배의 확장소견, 비폐쇄성 요관확장 소견, 조영제의 농도가 감소된 경우, 신우상의 지연과 신장비대소견) 또는 ^{99m}Tc DMSA 신 스캔에서 부분 또는 미만성 결손이 있는 경우를 상부 요로감염으로 진단하였다¹⁶⁾.

2. 방 법

1) 임상검사

혈청 BUN, Cr은 생화학 자동 분석기 Hitachi 736-20, 7170 (Hitachi Ltd., Japan)로, 24시간 요 β_2 -M은 요를 채취하여 측정 시까지 -20℃에 보관하였고, β_2 -M는 요 pH가 산성이면 쉽게 분해되므로 이것을 방지하기 위하여 요중 pH가 6-8이 되도록 1.0 M NaOH를 첨가하여 중화시켰으며, β_2 -M의 측정은 Coat-A-Count Beta-2 Microglobulin IRMA kit(DPC, USA)를 사용하여 방사면역측정법으로 측정하였다. 24시간 요 β_2 -M은 24시간 요 Cr(μ g/g-Cr)으로 보정하였으며, 정상 상한치는 용산병원 내의 검사 kit의 기준을 따라 150 μ g/g-Cr으로 하였다. 신생검은 초음파 유도 하에 경피적 신생검을 실시하였으며, 조직학적 진단은 광학현미경, 면역형광현미경 및 전자현미경검사에 의하여 진단되었다.

2) 일차성 신증후군 치료방침과 치료기간의 측정

일차성 신증후군 환자들은 모두 스테로이드 치료를 시행 받았고, 초기 발병일 경우 prednisolone 60 mg/m²/day를 관해가 시작될 때까지 투여하였고, 이후 4주 동안 prednisolone 40 mg/m²/day를 격일로 투여 하였다. 재발한 환자의 경우는 prednisolone 60 mg/m²/day를 관해를 보인 후 1주일까지 매일 투

여하고, 그 후 2-3개월에 걸쳐 prednisolone 40 mg/m²/day를 격일로 투여한 뒤 서서히 용량을 줄였다. 저염식을 처방하였고 부종이 있는 기간에는 가능한 운동을 제한하고 요량 감소 동반 시 이뇨제를 사용하였다. 치료기간은 내원 당시부터 환자의 단백뇨 소실(<0.3 g/day 이하 또는 4 mg/kg/hr 이하)된 기간으로 측정하였다.

3) 통계

독립표본 T검정을 이용하여 일차성 신증후군 내의 요 β₂-M 수치가 의미 있게 높았던 군과 낮은 군을 구분하였고 cut off value는 150 μg/g-Cr의 하였다. 소변 검사에서 단백뇨 호전되어 퇴원하기까지 치료기간을 비교하였으며, 전체 신장 질환 내의 요 β₂-M 수치가 의미 있게 높았던 군과 낮은 군을 구분하여 두 군간의 BUN, Cr, Ccr 수치를 비교하였다. 또한 신장 질환을 일차성 신증후군, 사구체 질환, 요로감염으로 크게 분류하여 각 군간의 요 β₂-M 수치를 대조군의 요 β₂-M 수치고 독립표본 T검정을 이용하여 통계적 차이를 분석하였다. 통계분석은 SPSS version 13.0 for Windows 프로그램을 사용하였고, P-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상

대상 환자는 총 102명으로 일차성 신증후군이 52명[MCNS (M 24, F 21), MPGN(M 1, F 2), FSGS(M 3, F 1)], APSGN은 6명(남자 3명, 여자 3명), IgA 신병증은 7명(남자 3명, 여자 4명), 급성 신우신염은 9명(남자 6명, 여자 3명), 방광염은 16명(남자 10명, 여자 6명), 그리고 HSPN은 12명(남자 3, 여자 9명)으로 신증후군 환자가 65%로 가장 많았다. 연령은 1세 미만이 44명, 1세 이상이 58명이었다. 대조군으로 선택된 정상아는 같은

Table 1. Sex and Numbers of Cases in each Renal Disease

Diagnosis	Numbers of cases (n)	Sex (n)	
		Male	Female
MCNS	45	24	21
MPGN	3	1	2
FSGS	4	3	1
APSGN	6	2	3
IgA nephropathy	7	3	4
HSPN	12	3	9
APN	9	6	3
Cystitis	16	10	6
Control	22	11	11

Abbreviations : MCNS, Minimal change nephrotic syndrome; MPGN, Mesangial proliferative glomerulonephritis; FSGS, Focal segmental glomerulosclerosis; APSGN, Acute poststreptococcal glomerulonephritis; HSPN, Henoch-Schönlein purpura nephritis; APN, Acute pyelonephritis

연령대의 22명(남자 11명, 여자 11명)이었다(Table 1). 그리고 Henoch-Schönlein 자반증 신염 12명 중 class I는 8명, class II는 3명, 그리고 class IV는 1명이었다.

2. β₂-M 검사

대조군에서 요 β₂-M 배설값은 69±28 μg/g-Cr으로 정상범위에 있었다. 대조군을 정상으로 여겨서 비교해야 하므로 대조군의 값만을 기술하면 될 것으로 보입니다.

재발한 일차성 신증후군에서 요 β₂-M 값은 미세 변화형 신증후군에서 72±45 μg/g-Cr, MPGN에서 154±415 μg/g-Cr, 그리고 FSGS에서 188±46 μg/g-Cr으로 일차성 신증후군 세군의 값을 대조군과 비교하였을 때 모두 대조군과 유의한 차이가 없었다(Table 2).

사구체 질환에서 APSGN의 요 β₂-M 값은 93±44 μg/g-Cr, IgA 신병증은 341±106 μg/g-Cr, 그리고 HSPN은 109±898 μg/g-Cr으로 그 중 IgA 신병증이 다른 사구체 질환과 비교하여 요 β₂-M 값이 높았다(P<0.05, Table 3). 그러나 HSPN 중 class I의 요 β₂-M 값은 65±11 μg/g-Cr class II는 86±18 μg/g-Cr, 그리고 class IV는 621 μg/g-Cr으로 class IV는 대조군의 요 β₂-M 값과 큰 차이를 보였다(Table 4).

요로감염에서 급성 신우신염은 756±160 μg/g-Cr, 방광염은 179±168 μg/g-Cr으로 급성 신우신염이 대조군과 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 5).

Table 2. Urine β₂-microglobulin Excretion related with Primary Nephrotic Syndrome

Diagnosis	Numbers of cases (n)	β ₂ -microglobulin (μg/g creatinine)
MCNS	45	72±45
MPGN	3	154±415
FSGS	4	188±46
Control	22	69±28

Abbreviations : MCNS, Minimal change nephrotic syndrome; MPGN, Mesangial proliferative glomerulonephritis; FSGS, Focal segmental glomerulosclerosis

Table 3. Urine β₂-microglobulin Excretion Related with Glomerular Disease

Diagnosis	Number of cases (n)	β ₂ -microglobulin (μg/g creatinine)
APSGN	6	93±404
IgA nephropathy	7	341±106*
HSP nephritis	12	109±89
Control	22	69±28

Abbreviations : APSGN, Acute poststreptococcal glomerulonephritis; HSPN, Henoch-Schönlein purpura nephritis
*P<0.05

Table 4. Urine β_2 -microglobulin Excretion Related with HSP Nephritis Subclass

Pathologic subclass	Number of cases (n)	β_2 -microglobulin ($\mu\text{g/g creatinine}$)
class I	8	65±11
class II	3	86±18
class IV	1	621*
control	22	69±28

Abbreviations : HSP, Henoch-Schönlein purpura
* $P<0.05$

Table 5. The β_2 -microglobulin levels and Numbers of Cases in Urinary Tract Infection

Diagnosis	Numbers of cases (n)	β_2 -microglobulin ($\mu\text{g/g creatinine}$)
APN	9	756±152*
Cystitis	16	179±168
Control	22	69±28

Abbreviations : APN, Acute pyelonephritis
* $P<0.05$

Table 6. Comparison of Treatment Period and β_2 -microglobulin Levels among Primary Nephrotic Syndrome Groups

β_2 -microglobulin	Treatment duration (days)
High group (n=6)	13.3±2.2
Low group (n=46)	7.5±3.7

The standard for defining high/low groups of β_2 -microglobulin levels was set to 150 $\mu\text{g/g creatinine}$, and the number of days for proteinuria to disappear were recorded.
 $P<0.01$

3. 일차성 신증후군에서 치료기간과 β_2 -M 값

일차성 신증후군이 재발한 환자에서 내원 이후부터 단백뇨가 소실된 기간을 측정하여 치료기간을 비교하였을 때 β_2 -M 수치가 150 $\mu\text{g/g-Cr}$ 보다 높은 군(총 6명, FSGS 3명, MPGN 2명, MCNS 1명)의 치료기간은 13.3±2.2일, 낮은 군(총 46명, FSGS 1명, MPGN 1명, MCNS 44명)의 치료기간은 7.5±3.7일로 높은 군이 낮은 군과 비교하여 유의하게 치료기간이 길었다($P<0.05$, Table 6).

4. 요 β_2 -M 수치와 신기능

이번에 조사된 전체 신장 질환에서 요 β_2 -M 수치가 높은 군은 24명이었고, 낮은 군은 78명 이었다. 1세 미만 연령에서 요 β_2 -M 수치가 높은 군의 BUN 평균치는 10.1 mg/dL이었고 β_2 -M 수치가 낮은 군에서 BUN 평균치는 9.7 mg/dL 였다. 그리고 1세 이상 연령에서 요 β_2 -M 수치가 높은 군의 BUN 평균치는 11.5 mg/dL이었고 요 β_2 -M 수치가 낮은 군에서 BUN

평균치는 11.2 mg/dL 였다. 그 결과 요 β_2 -M 수치가 높은 군과 낮은 군의 BUN은 연령에 따른 유의한 차이는 없었다.

1세 미만 연령에서 요 β_2 -M 수치가 높은 군의 Cr 평균치는 0.67 mg/dL이었고 β_2 -M 수치가 낮은 군에서 Cr 평균치는 0.61 mg/dL 였다. 그리고 1세 이상 연령에서 요 β_2 -M 수치가 높은 군의 Cr 평균치는 0.81 mg/dL이었고 요 β_2 -M 수치가 낮은 군에서 Cr 평균치는 0.81 mg/dL였다. 그 결과 요 β_2 -M 수치가 높은 군과 낮은 군의 Cr은 연령에 따른 유의한 차이는 없었다.

β_2 -M 수치가 높은 군의 Ccr 평균치는 78±23 mL/min/1.73m²이었고 β_2 -M 수치가 낮은 군에서 Ccr 평균치는 82.6±32 mL/min/1.73m²으로 β_2 -M 수치가 높은 군과 낮은 군의 Ccr은 유의한 차이가 없었다.

고 찰

β_2 -M은 1986년 Berggard와 Bearn¹⁾에 의해 율슨씨병과 만성 카드늄 중독 환자의 신세뇨관성 소변에서 처음으로 분리되었으며, 적혈구와 영양배엽(trophoblast)을 제외한 거의 모든 유핵 세포, 특히 임파구에서 생성되고 혈청을 비롯해서 요, 뇌척수액, 타액, 초유, 정액, 양수, 복수, 늑막액 등 체액내에 분포한다¹⁻³⁾.

β_2 -M은 분자량 11,800 달톤의 저분자 단백질로서 탄수화물을 포함하지 않은 100개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로 분자량이 적고 구형 단백질기 때문에 신사구체 기저막을 자유롭게 통과한다. 여과된 β_2 -M은 99.9%가 근위세뇨관에서 재흡수되어 세포내 lysosome에서 파괴되며 최종적으로 소변으로 배출된다^{4, 5)}. 그 양은 정상 성인에서의 24시간 요 β_2 -M치는 0.06-0.21 mg/24hr으로 전체 요 단백질의 0.08-0.25%에 해당된다⁶⁾. Karlsson 등^{17, 18)}은 정상 신생아에서 요 β_2 -M치는 0.64 mg/24hr로 정상 성인보다 많이 배설되나 생후 4개월이 되면 1/20 정도로 감소되며 그 후 정상 성인과 같은 수치를 유지한다고 하였다.

근위세뇨관의 기능장애로 요 β_2 -M 치가 증가되는 경우는 카드늄과 수은 등의 중금속 중독, Balkan nephropathy, 항생제에 의한 근위세뇨관 손상, 급성 사구체 질환, 신부전증, 요로기형 등으로 보고되었다¹⁹⁾. 또한 류마티양 관절염, 전신성 홍반성 낭창, Crohn씨병, 간질환과 같은 만성 염증성 질환이나 백혈병, 임파종 등의 악성 종양과 같이 혈청 β_2 -M 생성이 증가되는 질환이 보고 됐으며, 이런 질환이 없을 경우에는 혈청 β_2 -M은 사구체 여과율에 의해서, 요 β_2 -M 치는 근위세뇨관 기능에 의해서 결정된다^{6, 7)}. 요 β_2 -M의 배설은 혈청 β_2 -M치가 높다고 반드시 증가되지 않으며, 근위세뇨관에서 재흡수 되므로 근위세뇨관의 기능장애가 있어 β_2 -M의 재흡수율이 감소된 경우에도 배설량이 증가될 수 있다²⁰⁻²²⁾. 즉, β_2 -M의 혈청농도 증가는 곧 사구체여과율의 감소와 비례하고, 요 β_2 -M의 증가는 세뇨관 기능장애와 비례함을 알 수 있다. 따라서 혈액 및 요 β_2 -M 치의 측정은 사구체여과율 및 근위세뇨관 기능의 지표로서 사용될 수

있다.

간편히 신장의 기능을 알아보려면 사구체여과율을 측정하여야 하는데, 일정량 생산되는 Cr의 혈청 농도를 측정하여 신장 기능을 추정할 수 있다²³⁾. 그러나 Cr은 신세뇨관에서 분비되고 근육양에 따라 변할 수 있고 단백질 섭취에 영향을 받을 수 있으며²⁴⁻²⁷⁾, 신부전이 있을 때 생산이 저하 될 수 있는 등, 여러 요소에 의해 혈청 농도가 변할 수 있어 정확한 신장기능을 평가하는데 감수성이 떨어져 이런 요소와 무관하게 일정한 혈청 농도를 유지하는 β_2 -M가 신장기능의 새로운 지표가 될 수 있을 것으로 평가되고 있다^{24, 26)}. 또한 Kult 등²⁸⁾은 사구체여과율이 80 mL/min 이하의 범위 중 소위 크레아티닌맹점지대(creatinine blind zone)에서 사구체여과율 감소 시 혈청 β_2 -M 농도가 증가되어 요 β_2 -M 농도가 변화하므로 조기검진이 가능하다는 보고를 하였으며, 현재까지 신기능 이상에 대한 혈청 β_2 -M 농도가 신기능과 밀접한 관련이 있어 각종 전신질환에서 신 침범 시에 이를 조기검진 하는데 혈청 β_2 -M농도의 사용이 연구되고 있다^{9, 11)}. 이처럼 혈청 β_2 -M 농도가 사구체여과율과 신기능과 밀접한 관계가 있다는 것이 인정되고 있는 반면 아직까지 요 β_2 -M 수치와 신기능과에 대한 연구는 부족한 실정이며 이번 연구를 통해 이를 알아보려고 하였다.

그러나 이번 연구에서 Cr, BUN, 그리고 Ccr 등 각각의 신기능 지표와 요 β_2 -M 농도간의 상관관계는 없는 것으로 평가되어 예상했던 결과와는 상반되었다. 이는 이번 실험에 참여한 환자들 중 Ccr이 50 mL/min/1.73m² 이하인 심한 신기능장애의 환자 수가 적었음(5례) 뿐만 아니라, 증상과 병의 경중도를 기준으로 자료를 평가한 것이 아니며 여러 소아질환들의 요 β_2 -M 수치를 비교하는데 연구의 초점을 잡았기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 소아 신장질환에서의 요 β_2 -M 수치 측정은 신장 기능을 평가하는데 감수성이 높은 방법이 되는지에 대한 것은 앞으로 더욱 많은 연구가 필요하겠다.

국내외에서 요로감염과 관련된 요 β_2 -M 수치에 대한 연구가 수행되고 있다. Schardijn 등^{29, 30)}은 요 β_2 -M 수치 및 β_2 -M 제거율을 측정하여 상부 및 하부 요로감염을 감별하였는데, 하부 요로감염에 비하여 상부 요로감염에서 요 β_2 -M 수치가 의미있게 증가되어 상하부 요로감염의 감별에 매우 유효한 방법이라고 하였다.

본 연구에서도 24시간 요 β_2 -M 농도가 급성 신우신염은 756 ± 160 μ g/g-Cr, 방광염은 179 ± 168 μ g/g-Cr로 하부 요로감염에 비하여 상부 요로감염에서 증가를 보였다. 이는 상부 요로감염에서는 신장 실질, 특히 근위세뇨관의 손상이 있기 때문에 요 β_2 -M 수치가 증가하나, 하부 요로감염에서는 신 실질의 침범이 없었기 때문으로 생각된다. 그러므로 소아 연령에서 상부 요로감염과 하부 요로감염의 감별시 24시간 요 β_2 -M 수치를 측정하여 비침습적이면서도 특이성 있게 감별할 수 있을 것이다.

신세뇨관 손상이 동반된 신증후군이 보고된 이후로 신세뇨관 손상 환자에서 임상상상이 심하고 스테로이드 치료에 저항성을

보이며 결국 신부전까지 진행된 예들이 보고되었다^{31, 32)}. 신증후군을 치료 할 때 이와 같은 스테로이드치료에 반응성이 떨어지는 군을 분류할 수 있다면, 비반응성인 군에서는 장기간의 스테로이드를 피하거나 다른 약제로의 전환을 하여 스테로이드 치료의 부작용을 최소화 할 수 있을 것이다¹²⁻¹⁴⁾. 모든 환자에게 신생검을 시행하지 않으며, 생검시 수질방사구체(juxtamedullary glomeruli)가 포함되지 않아 FSGS의 진단기회를 놓칠 수 있는 등의 한계점이 있으므로 임상양상과 다른 지표들을 통하여 치료에 대한 반응을 예측하려는 연구들이 있다³³⁾. 그 예로 신증후군의 예후와 조직병리학적 소견을 예측할 수 있는 지표로서 선택지수(selectivity index)를 사용하려 하였으나, 조직병리학적 소견과 비교하여 반드시 일치하지 않고 중복되는 경향을 보여 임상 사용에 한계가 있었다. 다른 지표로서 β_2 -M과 N-acetyl- β -D-glucosaminidase에 대한 많은 연구가 시행되었으며, 신증후군의 예후와 조직병리소견을 예측하는데 있어서 이 두지표가 유용하다는 국내외의 보고가 있었으나 아직 국내 소아들을 대상으로 한 보고는 적은 실정이다³³⁻³⁵⁾. 이에 따라 저자들은 24시간 요 β_2 -M 수치와 치료기간을 비교함으로써 스테로이드 치료에 대한 반응을 조사하고자 본 연구를 수행하였다. 그 결과 24시간 요 β_2 -M 수치가 높은 군에서 치료기간이 유의하게 길었고, 이는 신 세뇨관 손상이 동반된 경우 스테로이드 치료에 반응성이 떨어진다는 이전의 보고와 유사한 소견이다.

FSGS는 질병 초기에 피질수질경계부의 일부 사구체에서만 병변이 발견되기 때문에 초기 신생검에서 수질방사구체가 포함되지 않아서 FSGS로 진단하지 못한 경우도 있을 수 있다^{34, 35)}. 일차성 신증후군의 분류에 요 β_2 -M 수치가 사용 될 수 있는지 조사하기 위해 이번 연구에서 조직병리학적분류에 따라 요 β_2 -M치를 조사하였는데 요 β_2 -M 수치는 MCNS에서 다른 군과 비교하여 낮은 수치를 보였으나 통계적으로는 유의하지 않아 요 β_2 -M 수치를 참고하여 조직병리소견을 예측하는 것은 어려워 보인다.

소아 사구체 질환의 경우 β_2 -M 수치가 증가하며 질병의 예후와는 큰 상관없다는 보고가 있으나³⁶⁾ 이번 연구에서는 대조군의 69 ± 28 μ g/g-Cr과 통계적인 차이를 보였던 군은 IgA 신병증(341 ± 106 μ g/g-Cr)으로 조사됐다. HSPN은 109 ± 898 μ g/g-Cr로 대조군과 별다른 차이를 보이지 않았으나 병리조직학적 분류상으로 class IV 이상인 군에서는 높은 수치를 보여 조직학적인 분류에 따라 차이가 있어 보인다. 그러나 class IV 이상인 환자의 수가 1례로 통계적으로 유의한 결과를 얻을 수는 없으므로 임상적용을 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 소아 신장 질환의 24시간 요 β_2 -M 수치를 비교한 결과 IgA nephropathy와 APN이 다른 신질환 군과 비교하여 24시간 요 β_2 -M 값이 유의하게 높았다. 임상에서 β_2 -M 수치는 전반적인 신기능의 지표와 조직병리소견의 예측인자로서는 부적합하나, 상부·하부 요로감염의 감별과 신증후군 환자의 치료기간을 예측하는 데 도움이 될 수 있을 것이라고 생각된다.

그러나 단순히 한 가지 혈청단백으로 신장질환을 평가하기에는 한계가 있으며 이번 연구에 포함된 각 질환의 수가적임상에서 24시간 요 β_2 -M 수치가 유용하게 사용되기 위해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 각 소아 신장 질환에서 요 β_2 -M 검사 결과를 비교해 보고, 일차성 신증후군에서 β_2 -M 수치와 스테로이드를 사용한 기간과의 상관관계를 확인하고, 신세뇨관 손상을 반영하는 요 β_2 -M과 신기능의 보편적 지표인 BUN, Ccr을 비교하여 신기능의 지표로 β_2 -M이 유용한 지를 보았다.

방법 : 2003년 1월부터 2006년 1월까지 중앙대학교 용산병원에 내원하여 24시간 소변검사를 시행 받고 β_2 -M 검사를 시행 받은 혈뇨, 부종, 단백뇨 등의 증상이 있는 0-4세 사이의 환자 102명의 신장질환자와 같은 연령대의 대조군 22명을 대상으로 하여 후향적인 자료분석을 하였다. 각 신장 질환을 구분하여 독립변수로 삼았다. 각 신장 질환의 요 β_2 -M 검사치를 종속변수로 삼아 독립표본 T검정을 이용하여 통계적 차이를 검증하였다. 또한 일차성 신증후군에서 β_2 -M 수치가 의미 있게 높았던 군(양성)과 낮은 군을 구분하여(기준=150 $\mu\text{g/g-Cr}$), 소변에서 단백뇨가 호전되어 퇴원하기까지의 치료기간을 비교하였다.

결과 : 신장 질환자 102명 중 신증후군이 52명(MCNS(n=45, $72 \pm 45 \mu\text{g/g-Cr}$), MPGN(n=3, $154 \pm 415 \mu\text{g/g-Cr}$), FSGS(n=4, $188 \pm 046 \mu\text{g/g-Cr}$), APSGN은 6명($93 \pm 404 \mu\text{g/g-Cr}$), IgA 신병증은 7명($3414 \pm 106 \mu\text{g/g-Cr}$), 급성 신우신염은 9명($742 \pm 160 \mu\text{g/g-Cr}$), 방광염은 16명($179 \pm 168 \mu\text{g/g-Cr}$), 그리고 HSPN은 12명($109 \pm 898 \mu\text{g/g-Cr}$)으로 신증후군 환자가 65%로 가장 많았다. 그 중 IgA 신병증 과 급성 신우신염이 다른 군과 비교하여 24시간 요 β_2 -M이 유의하게 높았다($P < 0.05$). 일차성 신증후군환자의 β_2 -M 검사상 높은 군이 낮은 군과 비교하여 유의하게 치료기간이 길었으나($P < 0.05$), 각 신장질환에서 신기능 지표인 Ccr과 BUN, Cr 등은 24시간 요 β_2 -M 과 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

결론 : 각 신장 질환의 24시간 요 β_2 -M 수치를 조사한 결과 IgA nephropathy와 급성신우염이 다른 신질환 군과 비교하여 24시간 요 β_2 -M 값이 유의하게 높았다. β_2 -M 수치는 전반적인 신기능의 지표와 조직병리소견의 예측인자로서의 부적합하나, 상부·하부 요로감염의 감별과 신증후군 환자의 치료기간을 예측하는 데는 유용해 보였다.

References

- 1) Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968;243:4095-103.
- 2) Cunningham BA, Wang JL, Berggard I, Peterson PA. The complete amino acid sequence of β_2 -microglobulin. *Biochemistry* 1973;12:4811-22.
- 3) Bernier GM, Conrad ME. Catabolism of human β_2 -microglobulin by the rat kidney. *Am J Physiol* 1969;217:1359-62.
- 4) Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG. Tubulointerstitial diseases. *Am J Kidney Dis* 2005;46:560-72.
- 5) Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 2006;47:174-83.
- 6) Chiamonte C, Cigna RM, Cataliotti F. Microproteinuria as a marker of renal damage in children. *Minerva Urol Nefrol* 2002;54:237-42.
- 7) Terai C. Renal function tests in patients with rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho*. 2005;63 Suppl 1:375-8.
- 8) Olgar S, Yetgin S, Cetin M, Aras T, Akhan O. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:202-6.
- 9) Yokomizo K, Iijima S, Sakai N, Kurihara Y, Hitratsuka N, Nagai K, et al. Urinary protein analysis in pre- and postoperative cancer patients. *J Clin Lab Anal* 2005;19:253-9.
- 10) Agras PI, Derbent M, Ozcay F, Baskin E, Turkoglu S, Aldemir D, et al. Effect of congenital heart disease on renal function in childhood. *Nephron Physiol* 2005;99:10-5.
- 11) Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991;17:687-92.
- 12) Mendoza SA, Tune BM. Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:889-94.
- 13) Sesso R, Santos AP, Nishida SK, Klag MJ, Carvalhaes JT, Alzen H, et al. Prediction of steroid responsiveness in the idiopathic nephrotic syndrome using urinary retinol-binding protein and beta-2-microglobulin. *Ann Intern Med* 1992;116:905-9.
- 14) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986;29:1215-23.
- 15) Foster BJ, Bernard C, Drummond K, Sharma AK. Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: A clinic and pathologic study. *J Pediatr* 2000;136:370-5.
- 16) Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infection. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:1441-59.
- 17) Karlsson FA, Helsing K. Urinary protein excretion in early infancy. *J Pediatr* 1976;89:89-91.
- 18) Karlsson FA, Wibell L, Evrin PE. Beta-2-microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1980;154:27-37.
- 19) Garcon G, Leleu B, Zerimech F, Marez T, Haguenoer JM, Furon D, et al. Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium. *J Occup Environ Med* 2004;46:1180-6.
- 20) Viberti GC, Keen H, Mackintosh D. beta-2-microglobulinemia: a sensitive index of diminishing renal function in

- diabetics. *Br Med J* 1981;282:95-8.
- 21) Peterson PA, Evrin PE, Berggard I. Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: Determination of urinary excretion of beta-2-microglobulin, albumin and total protein. *J Clin Invest* 1969;48:1189-97.
 - 22) Evrin PE, Wibell L. The serum levels and urinary excretion of beta-2-microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;29:69-74.
 - 23) Trollfors B, Norrby R. Estimation of glomerular filtration rate by serum creatinine and serum beta 2-microglobulin. *Nephron* 1981;28:196-9.
 - 24) Aperia A, Wikstad I, Broberger O. Increased fractional excretion of phosphate and beta 2-microglobulin in unilateral renal disease. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:889-94.
 - 25) Hall PW, Chung-Park M, Vacca CV, London M, Crowley AQ. The renal handling of beta 2-microglobulin in the dog. *Kidney Int* 1982;22:156-61.
 - 26) Wibell L, Karlsson A. Urinary excretion of beta2 microglobulin after the induction of diuresis. A study in healthy subjects. *Nephron* 1976;17:343-52.
 - 27) Prévot A, Martini S, Guignard JP. Glomerular filtration markers in pediatrics. *Rev Med Suisse Romande* 2002;122:625-30.
 - 28) Kult J, Lammlein C, Rockel A, Heidlacd A. beta-2-microglobulin in serum; a measure of glomerular filtration. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:1686-88.
 - 29) Schardijn GH, Stadius van Eps LW, Pauw W, Hoefnagel C, Nooyen WJ. Comparison of reliability of tests to distinguish upper from lower urinary tract infection. *Br Med J* 1984;289:284-7.
 - 30) Schardijn GH, Stadius van Eps LW. Beta-2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 1987;32:635-41.
 - 31) Stickler GB, Hayyles AB, Power MH, Ulrich JA. Renal tubular dysfunction complicating the nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1960;26:75-85.
 - 32) Shioji R, Sasaki Y, Saito H, Furuyama T. Reversible tubular dysfunction associated with chronic renal failure in an adult patient with the nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1974;2:76-80.
 - 33) Levey AS, Lau J, Pauker SG, Kassirer JP. Idiopathic nephrotic syndrome. Puncturing the biopsy myth. *Ann Intern Med* 1987;107:697-713.
 - 34) Callis L, Nieto J, Vila A, Rende J. Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1980;97:653-6.
 - 35) Bouissou F, Barthe P, Pierragi MT. Severe idiopathic nephrotic syndrome with tubular dysfunction (report of nine pediatric cases). *Clin Nephrol* 1980;14:135-41.
 - 36) Tomlinson PA, Dalton RN, Hartley B, Haycock GB, Chantler C. Low molecular weight protein excretion in glomerular disease: a comparative analysis. *Pediatr Nephrol* 1977;11:285-90.