

## 한국인 IgA 신병증 환자에서 MHC Class II 유전자형과 예후와의 관계 분석

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 미생물학교실\*, 신장질환연구소  
김병길, 육진원, 김지홍, 장윤수\*, 신전수\*, 최인홍\*

### < 한 글 요약 >

**목 적 :** IgA 신병증은 혈뇨와 단백뇨를 보이는 사구체 질환으로 세계적으로 가장 빈도가 높은 질환중의 하나이며 우리 나라를 포함한 아시아 지역에서도 높은 발생율을 보이고 있으나 아직 정확한 발생기전이나 원인은 불분명한 상태이다. IgA 신병증은 발병 10년 후 20-30%가 말기 신부전증으로 진행됨이 보고되고 있으나 신부전으로 진행속도는 환자에 따라 매우 다양하기 때문에 특이적인 조직적합항원을 찾아냄으로서 치료 및 예후 결정에 도움을 주기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법 :** 세브란스 병원에 입원하여 IgA 신병증으로 진단 받은 환자를 대상으로 정상 신기능을 유지하고 있었던 소아환아 69명(Group A)과 이미 신부전으로 진행하여 신이식을 시행 받은 70명(Group B)을 포함한 신기능 저하군으로 분류하여 HLA 대립유전자의 결정은 SSOP (sequence specific oligonucleotide probe)법으로 분석하여 HLA-class II (DR, DQ) 대립유전자의 발현빈도와 IgA 신병증의 예후와의 관계를 분석하였다.

**결 과 :** 대상 환자의 진단 당시의 평균나이는 A군은 8.8±2.9세, B군은 35.0±15.5세였고, 남녀비는 각각 2.8:1과 2.5:1이었다. HLA-DQB1 유전자중 139명중 47.5%로 03\*\*의 발현빈도가 가장 증가되어 있었고 06\*\*(32.4%), 04\*\*(28.7%), 05\*\*(20.1%), 02\*\*(8.6%)순이었다. DQ7의 HLA-DQB1\*0301이 전체환자의 20.1%(28/139)로 가장 흔한 대립유전자였으나 두군간에 유의한 차이는 없었다. 대립유전자중 HLA-DQB1\*03\*\*과 DQB1\*05\*\*가 이미 말기신부전으로 진행된 Group B에서 유의하게 증가되어 있었으며(P<0.05), 03\*\* 아형중 DQB1\*0302와 05\*\*중 DQB1\*05031이 신기능이 정상인 A군에 비해 유의하게 증가되어 있었다(P<0.05). DR 유전자형의 low-frequency type상 HLA-DRB1\*03과 HLA-DRB1\*15가 Group B에서 유의 있게 증가되어 있었으나, high-frequency type상에서는 양군 사이에 유의한 차이가 없었다. A군의 경우 신조직 검사의 소견에 따라 4등급으로 분류하여 대립유전자의 발현빈도를 분석하였으나 의미 있는 관계가 없었다.

**결 론 :** IgA 신병증의 예후를 예측하기 위한 여러 조사에서 발병 초기의 심한 단백뇨, 고혈압, 조직 병리학상의 심한 변화 등이 있을 경우 예후가 나쁘다고 하였으며 이런 위험 인자외에 유전적 요인에 대해 알아보고자 하였다. 본 연구에서 신부전으로 진행하여 신대체요법을 받은 IgA 신병증환자군에서 HLA-DQB1\*0302와 \*05031 대립유전자의 발현빈도가 유의하게 증가되어 있어 이 결과를 바탕으로 치료후의 경과 및 예후를 진단초기에 예측하여 환자의 관리에 적용할수 있는 중요한 자료로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

### 서 론

IgA 신병증은 조직 검사상 사구체 mesangium에 immunoglobulin A(IgA) 및 C<sub>3</sub>가 과립상으로 침착됨이 특징적인 전세계적으로 흔한 원발성 사구체신염이다<sup>1)</sup>. 1968년 Berger<sup>2)</sup>가 처음 보고한 이후 아직까지 IgA 신증의 정확한 병태 생리 및 치료 방법에 따른 예후에 대해서는 논란의 여지가 있는 상태이다<sup>3)</sup>. 과거에는 일반적으로 양성의 임상경과를 취하는 질환으로 간주되었고 성인에서 종종 말기신부전의 레가 관찰되었으나

접수: 2000년 3월 2일, 승인: 2000년 3월 2일  
책임저자: 김병길, 연세대 소아과학교실  
전화 : (02) 361-5532 FAX: (02) 393-9118  
※ 이 논문은 1998년도 연세대학교 학술연구비지원에 의해 이루어졌음.

최근의 여러 보고 및 연구결과에서 그 발생빈도가 높고 말기신부전으로의 이행이 빈번히 관찰되는 질환으로 알려졌고, 10년 추적관찰에서 약 30%가 말기신부전으로 이행된다는 보고가 있다<sup>9)</sup>.

아직 정확한 병인이 밝혀지지는 않았으나 IgA 신병증은 다른 전신질환의 동반없이 일차적으로 발생할 수 있고 간담도 질환이나 점막 상피 혹은 조혈세포의 악성 신생물 등에 의해 2차적으로도 발생할 수 있는 질환으로 알려져 있다. IgA 신병증을 앓고 있는 환자들에서 병리학적으로 매산지움에 IgA 혹은 다른 종류의 immune globulin 및 보체의 침착이 관찰되고<sup>5,6,7)</sup>, 환자들에서 cellular 및 humoral immunity의 장애와 함께 cytokine 생성의 장애가 있음이 밝혀졌고<sup>8,9)</sup> helper T cell의 과활동성과, 선택적인 IL-2와 IL-6 및 interferon gamma의 증가, IL-2 및 IL-4 수용체의 발현증가가 관찰되었으며<sup>10)</sup> anti-mesangial cell antibody가 관찰되었다<sup>11)</sup>. 이와 함께 IgA 신병증에서 혈청 IgA치가 증가되어 있고 IgA를 포함하는 면역 복합체가 발견되며 신이식 후 원발 병변의 재발이 잦다는 점에서 자가면역질환의 양상을 나타내는 면역복합체에 의한 사구체신염이 병인론의 하나로 제시되었다. 중국인, 일본인 및 Caucasians에서 IgA 신병증의 가족적인 발현이 자주 보고되어 유전학적인 병인론에 대한 가설이 제기되었고<sup>12)</sup> 일본인에서는 HLA DR4, Caucasian에서는 DQw7, 중국인에서는 DQ7의 발현이 IgA 신병증과 연관이 있음을 보고하였다<sup>13-15)</sup>. 이와 같은 Major Histocompatibility Complex(MHC) class II molecules는 면역작용에 관여되는 T helper cell의 활동도 및 자가면역에서의 cytokine의 반응에 기여한다는 것이 알려져 있어 IgA 신증의 면역학적인 병리기전에서도 MHC의 작용이 중요한 부분을 차지할 것으로 생각된다<sup>16)</sup>.

아직 우리나라에서 IgA 신병증 환자에서의 HLA system의 연관성에 대한 보고가 없으며 IgA 신병증은 치료에 대한 반응 및 병의 경과에 있어서 변화가 심하고 혈청학적인 검사 및 조직학적인 병의 진행 정도가 실제 임상적인 예후를 잘 반영하지 못하여 치료 및 경과예측에 어려움이 많은 질환이다. 따라서 우리나라 소아 IgA 신병증 환자에서 조직적합 항원의 특이적인 발현을 확인하여 IgA 신병증의 병리기전에서 유전학적인 병인을 확인하고 조직학적 혹은 임상적인 병의 진행정도 및 말기신부전으로의 이행유무를 반영할 수 있는 조직적합 항원을 찾아냄으로써 치료 및 예후결정에 도움을 주기위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

저자들은 1987년부터 1997년까지 연세의료원 소아과에서 신조직 검사상 IgA 신병증으로 진단받은 69명의 환아를 대상으로 하였으며, IgA 신병증의 진단은 신사구체에 특징적인 IgA의 침착이 있는 경우로 정의하였고 IgA 침착을 동반하는 전신성 질환인 전신성 홍반성 낭창, Henoch-Schönlein 자반증 혹은 간경변의 의심되는 환아는 문진, 이학적검사, 혈청검사를 통하여 본 연구에서 제외하였다. 환자의 신조직 검사소견에 따라 4등급으로 분류하였고 신장기능의 상태에 따라 혈청 크레아티닌 치가 1.5mg/dL 이하로 유지되고있는 정상 신기능 군(Group A)과 혈청 크레아티닌 치가 1.5mg/dL 이상 증가된 만성 신부전과 이미 말기 신부전으로 진행되어 신대체요법을 시행 받은 70명의 소아 및 성인 환자를 포함한 신기능 저하군(Group B)으로 크게 두 군으로 분류하여 비교하였다.

### 2. 연구 방법

#### HLA DNA typing

Genomic DNA의 추출은 IgA 신병증 환자의 말초 혈액에 TE buffer (10mM Tris-HCl pH 8.0, 0.1mM EDTA)를 가하여 적혈구를 용해시키고 vortex mixing 후, 14,000g X 10sec 원심 침전시켜 상층액을 제거하는 과정을 4회 반복하여 백혈구를 세척하였다. lysis buffer (Tris-Cl pH8.0 20mM; KCl 50mM; MgCl<sub>2</sub> 2.5mM; proteinase K, 100 $\mu$ g/ml; Tween20, 0.5%)를 넣어 56°C에 1시간 동안 반응시키고, 95°C에서 가열하여 얻었다.

얻어진 genomic DNA는 HLA class II locus에 맞는 5'과 3'-primer를 이용하여 증합효소 연쇄반응(PCR buffer(1X TK buffer (10mM pH 8.0 Tris-Cl, 50mM KCl), 9.5% glycerol, 0.0025%BPP) 78.5%, 200 $\mu$ M dNTP, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 3.5U Taq polymerase(Perkin Elmer), DNA 10%)을 시행하여 Class II locus를 특이적으로 증폭시켰다. 반응과정은 세단계로 하였으며, 각 단계는 94-96°C에서 변성(denaturation), 55°C에서 결합(annealing), 72°C에서 증합(polymerization)반응으로 구성하였다. 반응 과정의 첫 단계로는 96°C에서 1분, 2단계는 94°C에서 30초, 55°C에서 30초, 72°C에서 45초로 연속해서 32회 반응시키고, 제3단계로는 72°C에서 5분 반응시켰다. 증합효소 연쇄반응으로 얻어진 PCR

product는 agarose gel 전기영동으로 band를 확인한 후 nylon membrane에 PCR product 1ml를 dotting 하여 붙이고 denaturation 용액에 담가 DNA를 변성시키고 다시 neutralization buffer에 담가 중화 시킨후, 자외선으로 membrane에 교차결합시켰다. Membrane에 부착된 DNA는 digoxigenic-11-ddUTP가 표지된 각 allele에 특이한 probe로 교잡시키고 각 probe별 성질에 맞는 온도의 세척액(50mM pH 8.0 Tris-Cl, 3M TMAC, 2mM EDTA, 0.1% SDS)에서 20분간 세척했다. 그 다음 다시 alkaline phosphatase가 표지된 anti-digoxigenic Fab 항체를 반응시켰다. 그후 기질인 CSPD(Chemiluminescent substrates for alkaline phosphatase [Disodium 3-(4-methoxyspiro{1,2-dioxetane-3,2'-(5'-chloro)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan}-4-yl) phenyl phosphate])용액을 membrane에 떨어뜨린 후 빛을 차단하여 37 °C, 1시간 반응시키고 X-ray film에 감광시켜 나타난 signal allele를 확인하였다. Allele-specific oligonucleotide probe를 이용한 dot blot analysis의 방법으로 DRB1 및 DQB1 유전자를 분석하였다.

### 3. 통계 처리

연구 결과의 분석 방법으로는 두군의 HLA typing 결과를 토대로 하여 양군간의 빈도수의 비교는 Chi-square 검정, Fischers exact probability test를 사용하였으며, p값 0.05 이하를 유의 수준으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 임상적 특징

진단 당시의 평균 연령은 Group A는 8.8±2.9세이

었고, 전체 환자 중 남자는 51명과 여자는 18명으로 남녀비는 2.8:1 이었다. Group B의 경우 평균연령은 35.0±15.5세로, 남자 50명과 여자 20명으로 남녀비는 2.5:1로 Group A와 유사한 남녀비를 보였다(Table 1).

평균 추적관찰 기간은 Group A의 경우 23±22개월이었고, 증상 발현 또는 소변 검사상 이상 소견이 발견된 후 신장 조직 검사까지의 기간은 1주에서 8개월까지 분포하였다.

Group B의 평균 추적관찰 기간은 76±28개월이었다. 추적관찰시 Group A의 경우 혈청 크레아티닌치가 0.9±0.3mg/dL로 정상 신기능을 보이는 군이었고 Group B의 경우 7.5±5.7mg/dL로 이미 추적 기간 동안 신질환이 말기 신부전증으로 진행하여 이식을 받은 군이었다.

Group A에서 초기 증상 및 검사소견으로 육안적 혈뇨가 가장 흔한 임상 증세이며, 48례(70%)의 환자에서 육안적 혈뇨의 과거력으로 내원하였고, 12례(17%)는 학교에서 시행한 신체검사상 현미경적 혈뇨나 단백뇨 등의 이상 소견으로 내원한 환자였다. 4례(6%)에서 부종이 있어 내원한 경우였고, 5례(7%)는 우연히 신질환의 다른 이유로 입원 당시 시행한 소변검사상 이상 소견을 보여 내원한 경우였다.

전체 환자중 육안적 혈뇨를 보인 경우는 Group A에서 50례로 72.5%였고, Group B의 경우 육안적 혈뇨를 보인 경우는 12례로 17.1%였다. 단백뇨의 소견은 Group A의 경우 모든 환자에서 동반되었고, 일일 단백뇨의 양이 1gm 미만인 경우가 72.5%, 1gm에서 3gm 사이의 경우가 15.9%, 3gm 이상의 단백뇨는 10.1%에서 보였다. Group B의 경우 진단시 45례에서 단백뇨가 동반되었고 일일 단백뇨의 양은 각각 31.1%,

Table 1. Clinical patient profile

	Group A (N=69)	Group B (N=70)
Mean age (years)	8.8±2.9	35.0±15.5
Gender ratio (M:F)	2.8 : 1	2.5 : 1
Duration of the disease(months)	23±22	76±28
Serum creatinine (mg/dL)	0.9±0.3	7.5±5.7
Proteinuria (cases)	69	45
Severe (≥ 3g/day)	7(10.1%)	12(26.7%)
Moderate (1-3g/day)	11(15.9%)	19(42.2%)
Mild (<1g/day)	50(72.5%)	14(31.1%)
Gross hematuria (cases)	50(72.5%)	12(17.1%)
Hypertension (cases)	0	37(52.9%)

**Table 2.** Pathologic classification\* of IgA nephropathy

Class	Group A (N=69)
I	21 (30.4%)
II	24 (34.8%)
III	17 (24.6%)
IV	7 (10.1%)

\* ISKDC Classification

42.2%와 26.7%였다.

Group B의 경우 진단 당시의 52.9%인 37명의 환자에서 고혈압이 있었다. Group A의 경우 본원에서 모두 신조직검사를 시행하였고 Stage I 21례, II 24례, III 17례, IV 7례였다(Table 2).

## 2. HLA-DQB1 유전자형의 빈도

IgA 신병증환자에서 HLA-DQB1 대립유전자의 빈도를 조사한 결과 22 종류의 대립유전자를 확인하였고, DQ7의 HLA-DQB1\*0301이 전체 환자의 20.1%(28/139)로 가장 흔한 대립유전자였으나 두군간에 유의한 차이는 없었다. 대립유전자중 HLA-DQB1\*03\*\*과 DQB1\*05\*\*가 이미 말기신부전으로 진행된 Group B에서 유의하게 증가되어 있었으며 ( $P<0.05$ )(Table 3), 03\*\* 아형중 DQB1\*0302와 05\*\*중 DQB1\*05031이 신기능이 정상인 A군에 비해 유의하게 증가 되어 있었다( $P<0.05$ ).

## 3. HLA-DRB1 유전자형의 빈도

DR대립 유전자의 경우 52 종류의 대립유전자를 확인할 수 있었고, 유전자형의 low-frequency type상 HLA-DRB1\*03과 HLA-DRB1\*15가 Group B에서 유

**Table 3.** Genotype frequencies of HLA- DQB1 alleles in patients with IgA nephropathy in low frequency(%)

	Group A(N=69)	Group B(N=70)	Total(N=139)	P-value
DQB1*02	4.3	12.9	8.6	NS
DQB1*03	37.7	57.1	47.5	0.016*
DQB1*04	24.6	32.9	28.7	NS
DQB1*05	13.0	27.1	20.1	0.031*
DQB1*06	29.0	35.7	32.4	NS

\*Group A vs Group B

**Table 4.** Genotype frequencies of HLA- DRB1 alleles in patients with IgA nephropathy in low frequency(%)

	Group A(N=44)	Group B(N=42)	Total(N=86)	P-value
DRB1*01	4.5	0.0	2.3	NS
DRB1*03	0.0	26.2	12.8	<0.05
DRB1*04	47.7	35.7	41.9	NS
DRB1*07	0.0	4.8	2.3	NS
DRB1*08	22.7	9.5	16.3	NS
DRB1*09	25.0	16.7	20.9	NS
DRB1*10	4.5	4.8	4.7	NS
DRB1*11	13.6	11.9	12.8	NS
DRB1*12	18.2	11.9	15.1	NS
DRB1*13	4.5	7.1	5.8	NS
DRB1*14	15.9	9.5	12.8	NS
DRB1*15	0.0	16.7	8.1	<0.05
DRB1*16	11.4	11.9	11.6	NS

의있게 증가 되어 있었으나(Table 4), high-frequency type상에서는 양군 사이에 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

IgA 신병증의 병인에 대하여 최근까지도 정확한 설명이 정립되지 못하고 있는 실정이며, 과거에는 말기 신부전으로의 진행은 드문 경우로 보고하였으나 성인을 대상으로 한 D' Amico에 의하면 10년 신생존율이 85%, Wyatt등은 78%로 보고하여 대체로 20-30%에서 점진적인 신기능 상실을 초래하는 것으로 알려져 있다<sup>17)</sup>. IgA 신병증의 예후 인자에 관하여는 많은 보고가 있으며 남자, 고연령, 반복성 욕안적 혈뇨가 있는 경우, 지속적인 단백뇨, 고혈압, 진단시의 사구체 여과율의 감소등이 불량한 예후와 관련이 있음<sup>17)</sup>을 보고하고 있으나 예후를 예측하는데 있어 적어도 5년에서 10년 이상의 장기 추적 관찰에 의한 조사가 필요하다.

조직적합항원(HLA)분자를 만드는 유전자들은 제 6번 염색체의 단완의 주요조직적합체(MHC) 영역에 위치하고 있으며, 이들의 기능은 거부반응의 표적 분자일 뿐 아니라 면역세포들의 상호작용을 결정하는 주요한 세포표면 당단백으로서 면역글로블린 그리고 T 세포 항원수용체와 더불어 면역반응을 관장하는 중요한 분자이다. 최근 들어 여러 가지 실험적인 자료 및 연구를 통하여 면역반응을 관장하는 중요한 분자인 HLA system 특히 MHC 제1항원분자와 제2항원분자의 항원다양성(polymorphism)에 의한 특이적인 발현이 IgA신병증의 유전학적 및 면역학적인 병인으로 제기되고 있다. Australia나 불란서인에서는 HLA-B35가 IgA신병증과 관련이 있음을 보고하였으며<sup>18,19)</sup>; 미국인에서는 HLA-B12<sup>20)</sup>, 일본인에서는 HLA-B37<sup>21)</sup>; 불란서인과 일본인에서는 HLA-DR4; 영국인에서는 HLA-DR1<sup>22)</sup>이 연관이 있음을 보고하였다. Fauchet과 Kashiwabara등<sup>14,23)</sup>은 IgA 신증 환자에서 HLA-DR4의 빈도가 높은 것으로 보고하였으나 본 연구에서는 신기능을 유지하는 군이나 신부전을 보인 두군간에 DR4의 빈도상 차이가 없었고, 다른 문헌상 공통되지 않는 대립유전자인 HLA-DRB1\*03과 HLA-DRB1\*15가 신부전군에서 유의 있게 증가되어 있었다. Moore등은<sup>22)</sup> HLA DQ 유전자 항원다양성의 특정 부위가 관련이 있다고 보고하였으며, Li 등은<sup>15)</sup> DQ7의 빈도가 IgA 신병증 환아에서 높았음을 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 DQ7의 해당되는 HLA-DQB1\*0301은 전

체 환자중 가장 높은 빈도를 보였으나 두군간에 유의한 차이는 보이지 않았고 DQ8에 해당하는 HLA-DQB1\*03 아형중 HLA-DQB1\*0302와 DQ5에 해당하는 HLA-DQB1\*05중 DQB1\*05031이 유의하게 증가되어 있었다( $P<0.05$ ). 이외에도 확인된 대립유전자와 불량한 예후와 관련된 남자, 반복성 욕안적 혈뇨, 지속적인 단백뇨, 고혈압, 진단시의 조직학적 staging 결과에 대해 조사하였으나 상관 관계는 찾을 수 없었다.

이와 같이 여러 나라의 보고에서 각 나라의 민족적인 특성에 따라 특이적인 HLA system의 연관성 및 예후와 관련된 대립유전자들이 보고된 경우에 반하여 전혀 연관성을 나타내지 못한 경우까지 그 결과가 매우 다양하게 보고되었다<sup>24,25)</sup>. 또한 우리나라 소아의 IgA 신병증 환아에서의 HLA 연관성은 아직 보고된 바가 없고, 우리 민족의 특성에 따라 어떠한 결과가 나타날지 예측이 힘들며 외국의 결과를 그대로 인용하여 예후를 예측하는 것도 의미가 없을 것으로 사료된다.

본 연구의 결과로 IgA 신병증의 병인중 유전학적인 병인의 가능성을 확인할수 있었고, 우리 나라 소아에서 IgA 신병증과 HLA의 연관성을 확인하는데 있어서도 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. IgA 신병증의 임상적인 경과의 방향을 예견할 수 있는 의미 있는 HLA system의 연관성을 찾을 수 있다면, 현재 임상상의 복잡 다양성으로 인하여 적어도 5년에서 10년 이상의 경과를 관찰하여야만 병의 진행양상을 어느 정도 가늠 할 수 있는 실정에서, 치료후의 경과 및 예후를 진단초기에 예측하여 환자의 관리에 적용할 수 있는 중요한 자료로 이용될수 있을 것으로 기대되며 더 많은 환자를 대상으로 보다 많은 연구가 시행되어져야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J: IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. A neglected disease in the United States? Am J Med 84:129-32, 1988
2. Berger J, Hinglais N: Les d pots intracapillaires d' IgA-IgG. J Urol Nephrol 74:694-5, 1968
3. Clarkson AR, Seymour AE, Thompson AJ, Haynes WDG, Chan YL, Jackson B: IgA nephropathy: A syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and

- uncertain prognosis. *Clin Nephrol* 8:458-471, 1977
4. D' Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 245:709-29, 1987
  5. Conley ME, Cooper MD, Michael AF: Selective deposition of immunoglobulin A1 in immunoglobulin A nephropathy, anaphylactoid purpura nephritis, and systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 66:1432-6, 1980
  6. Tomino Y, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H: Immunoglobulin A1 in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 305:1159-60, 1981
  7. Valentijn RM, Radl J, Haaijman JJ, Vermeer B, Weening J, Kaufmann R: Circulating and mesangial secretory component-binding IgA1 in primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 26:760-66, 1984
  8. Lai KN, Leung JCK, Li PKT, Lui SF: Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 85:240-5, 1991
  9. Schena FP, Mastrolitti G, Jirillo E, Munno I, Pellegrino N, Fracasso AR, Avenaggiato L: Increased production of interleukin-2 and IL-2 receptors in IgA nephropathy. *Kidney Int* 33:875 -9, 1989
  10. Horii Y, Iwano M, Hirata E, Shikii H, Fuji Y, Dohi K, Ishigawa H: Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* S39:71-5, 1993
  11. Ballardie FW, Brenchley PEC, Williams S, O' Donoghue DJ: Autoimmunity in IgA nephropathy. *Lancet* 2:588-92, 1988
  12. Levy M: Multiplex families in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 104: 46-53, 1993
  13. Li PK, Poon AS, Lai KN: Molecular genetics of MHC class II alleles in Chinese patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 46:185-90, 1994
  14. Kashiwabara H, Shishido H, Tomura S, Tsuchida H, Miyajima T: Strong association between IgA nephropathy and HLA DR4 antigens. *Kidney Int* 22:377-82, 1982
  15. Li PKT, Burns AP, So AKL, Pusey CD, Feehally J, Rees AJ: The HLA DQw7 allele at the HLA-DQB locus is associated with susceptibility to IgA nephropathy in Caucasians. *Kidney Int* 39:961-5, 1991
  16. Balkwill FR, Burke F: The cytokine network. *Immunol Today* 10:299-304, 1989
  17. D' Amico G, Ragni A, Gandini E, Fellin G: Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. *Contrib Nephrol* 104:6-13, 1993
  18. McDonald IM, Dumble LJ, Kincaid-smith P: IgA and glomerulonephritis in "HLA and disease: predisposition to disease and clinical implications". INSERM, Paris 1976 ; 203
  19. Berthoux FC, Gagne A, Sabatier JC, Ducret F, Le Petit JC, Marcellin M, Mercier B, Brizard CP: HLA Bw35 and mesangial IgA glomerulonephritis. *N Eng J Med* 298:1034-5, 1978
  20. Richman AV, Mahoney JJ, Fuller TJ: Higher prevalence of HLA-B12 in patients with IgA nephropathy. *Ann Intern Med* 20:201, 1979
  21. Komori K, Nose Y, Inouye H, Tsuiji K, Nomoto Y, Tomino Y, Sakai H, Iwagaki H, Hasegawa O: Immunogenetical study in patients with chronic glomerulonephritis. *Tokai J Exp Clin Med* 8:135-48, 1983
  22. Moore R: MHC gene polymorphism in primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 43:S9-S12, 1993
  23. Fauchet R, Pogamp PI, Genetet B, Chevet D, Mgueguen Simon P: HLA-DR4 antigen and IgA nephropathy. *Tissue Antigens* 16:405-10, 1980
  24. Brettle R, Peters DK, Batchelor JR: Mesangial IgA glomerulonephritis and HLA antigens. *N Eng J Med* 299:200-4, 1978
  25. Mustonen J, Pasternak A, Helin H, Rilva A, Penttinen K, Wager O, Harmoinen A: Circulating immune complexes, the concentration of serum IgA and the distribution of HLA antigens in IgA nephropathy. *Nephron* 29:170-5, 1981
  26. Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W, Poortema K, Donker ABJM, Hoedemaker PJ, Van der Hem GK: Toward individual prognosis

of IgA nephropathy. *Kidney Int* 29:549-56,  
1986  
27. Noel LH, Descamps B, Jungers P, Bach JF,

Busson M, Suet C, Hors J, Dausset J: HLA  
antigens in three types of glomerulonephritis.  
*Clin Immunol Immunopathol* 10: 19-23, 1978

=Abstract=

## MHC Class II Allele Association in Korean Children With IgA Nephropathy and its Role as a Prognostic Factor

Pyung Kil Kim, Jinwon Yook, Ji Hong Kim, Yoon Soo Jang\*, Jeon-Soo Shin\*, In-Hong Choi\*

*Departments of Pediatrics and Microbiology\*, The Institute of Kidney Disease, Yonsei University College of Medicine*

**Purpose:** Our study was designed to investigate the association of MHC Class II (DR, DQ) allele with IgA nephropathy and its significance as a prognostic factor for progression to ESRD

**Material and Methods:** 69 children with IgA nephropathy with normal renal function (serum creatinine  $\leq$  1.5mg/dL) was classified as group A and 70 patients who received renal transplantation due to IgA nephropathy were selected as group B. The HLA-DQB1 and HLA-DRB1 alleles were studied by polymerase chain reaction using sequence specific primers. We have compared the difference in alleles between these two groups and with normal control and also examined any possible effect of the MHC class II genes on the histopathological severity and prognosis of IgAN.

**Results:** Mean age was  $8.8 \pm 2.9$  years in group A and  $35.0 \pm 15.5$  years in group B.

Male to female ratio was 2.8:1 in group A and 2.5:1 in group B. There was a significantly higher frequency of HLA-DQB1\*03 and DQB1\*05 in Group B. The frequency of HLA-DQB1\*0302 and \*05031 allele had increasing tendency in Group B ( $P < 0.05$ ). HLA-DRB1\*03 and \*05 were more common in Group B ( $P < 0.05$ ). HLA-DRB1\*04 allele was the most common DR alleles in both group, but there was no statistical significance. There were no significant correlation with MHC class II genes on the histopathological severity in Group A.

**Conclusion:** In conclusion, HLA-DQB1\*0302 and HLA-DQB1\*05031 allele seemed to be more common in transplanted patients compared to group with normal renal function suggesting that this allele is associated with poor prognosis in IgAN. However larger studies and follow up are required to confirm this due to uncharacterized heterogeneity in etiopathogenesis of IgA nephropathy and possibly one or more than one gene may exert influence in determining susceptibility to the diseases.

---

**Key Words:** IgA nephropathy, Prognostic factor, MHC class II, HLA