

소아 IgA 신병증의 예후와 관련한 임상병리학적 고찰

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 해부병리학교실*

권재훈 · 최은나 · 박지민 · 이재승 · 정현주*

= Abstract =

A Clinicopathological Study on the Prognosis of IgA Nephropathy in Children

Jae Hun Kwon, M.D., Eun Na Choi, M.D., Jee Min Park, M.D.
Jae Seung Lee, M.D. and Hyeun Joo Jeung, M.D.*

Department of Pediatrics and Pathology, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : This study was performed to determine the natural history of histologically confirmed IgA nephropathy in pediatric patients who presented with hematuria and proteinuria.

Patients and Methods : We reviewed the clinical course of 57 patients diagnosed with IgA nephropathy at the age of 15 years or younger from 1981 to 2000. All patients presented with hematuria or minimal proteinuria(<40 mg/m²/day) and had normal renal function and blood pressure at the time of renal biopsy. Based on the clinical and pathological findings at the time of diagnosis, we sought for complications of IgA nephropathy such as heavy proteinuria(≥40 mg/m²/day), hypertension, and chronic renal failure.

Results : The mean age at presentation was 9.5±2.8 years(4 to 15 years) and 42(74%) were male. Isolated gross hematuria was observed in 20 patients(35%), microscopic hematuria in 3(5%), minimal proteinuria in 4(7%), both gross hematuria and minimal proteinuria in 15(26%), and both microscopic hematuria and minimal proteinuria in 15(26%). During a median follow-up of 7.0±3.5 years, 38(67%) had complete resolution of hematuria and proteinuria, 12(21%) had persistently abnormal urinalysis without development of adverse events. Only 7(12%) developed adverse events: 4(7%) developed severe proteinuria, 1(2%) became hypertensive, and 2(3%) developed impaired renal function. By univariate analysis using the chi-square test, the age at presentation(>10 years)(P<0.01) and poor histological classes of the Lee or Haas classification at onset(P<0.05) were significantly correlated with adverse events, whereas sex and clinical signs at onset were less concordant.

Conclusion : We can conclude that the prognosis of IgA nephropathy diagnosed in early childhood is better and a good correlation exists between the clinical manifestations of this disease and the histological classes. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2003;7:23-29)

Key Words : IgA nephropathy, Adverse events, Prognosis

서 론

접수 : 2003년 3월 13일, 승인 : 2003년 4월 10일
책임저자 : 이재승, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세의대 세브란스병원 소아과
Tel : 02)361-5517 Fax : 02)393-9118
E-mail : jsyonse@yumc.yonsei.ac.kr

IgA 신병증은 Berger와 Hinglais가 1968년
처음으로 발표한 질환으로 임상적으로 현미경적,

육안적 혈뇨 또는 단백뇨가 있으면서 조직학적으로는 주로 사구체 간질세포의 증식과 기질의 확장을 보이며 조직 면역 형광 검사상 주로 IgA의 침착을 보이는 사구체 간질증식형 사구체 신염이다¹⁾. IgA 신병증은 전 세계적으로 가장 흔한 일차성 사구체신염이다. 전체 일차성 사구체신염에서 대략 35%를 차지한다²⁾. 이 질환은 이전에는 양성 질환으로 알려졌으나 최근 성인을 대상으로 한 많은 연구를 통해 대략 발병 10년 안에 15-20%의 환자가, 발병 20년 안에는 30-35%의 환자가 신부전으로 진행되는 것으로 알려졌다³⁾. 반면에 15세 미만의 소아에 있어서는 실제적인 10년 생존률은 95%로 성인보다 의미 있게 높다⁴⁾. 이처럼 IgA 신병증에서 신부전으로 진행을 예측하려는 수많은 노력이 있어 왔으며 그 결과 몇 가지 인자들이 알려졌다. 잘 알려진 신부전으로 진행되는 위험인자로는 임상적으로 많은 나이, 고혈압, 지속적으로 증가하는 단백뇨, 지속적인 신기능 저하 등이며, 조직학적으로 사구체 경화와 반월체 형성의 빈도, 간질 섬유화 및 혈관 병변 등을 들 수 있다^{5,6)}. 반면에 육안적 혹은 현미경적 무증상 혈뇨는 일반적으로 더 좋은 예후를 보인다고 간주되고 있다^{5,6)}.

이처럼 성인에서는 많은 연구들이 되어진 반면 소아에서 예후와 관련된 인자들의 연구는 부족한 편이다. 이에 저자들은 신생검을 통해 IgA 신병증으로 확진된 환자 57명을 대상으로 다양한 임상병리학적 소견을 토대로 장기예후와 관련된 인자들을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

대상 환아는 세브란스병원 소아과에서 1981년부터 2000년까지 신생검을 시행하여 병리 소견상 IgA 신병증으로 확진된 환자 57명에서 후향적 방법으로 자료 분석을 시행하였다. 환아는 신생검 당시 15세 이하였고 공존하는 전신적인 질환이 없었으며 각각의 연령 대에 정상 범위의 혈압

을 보였으며 Gault-Cockcroft equation⁷⁾에 의한 혈청 크레아티닌 수준으로 예측된 사구체 여과율 (mL/min/1.73m²)은 정상 범위를 보였다. 현미경적 혹은 육안적 혈뇨나 혹은 무증후성 단백뇨 (<40 mg/m²/day)를 보였다. IgA 신병증의 형태학적 진단은 Lee⁸⁾과 Haas⁹⁾ 분류에 근거하였다. 질환의 경과에 따라 치료는 특별한 치료가 필요치 않은 경우와 ACE inhibitor나 steroid를 사용한 경우가 있었으며 다른 약물 요법으로는 cyclosporin, cyclophosphamide, methylprednisolon 등을 사용하였다. IgA 신병증의 합병증으로 단백뇨(≥40 mg/m²/day), 약물복용을 요하는 고혈압, 만성 신부전 등을 포함했다. 말기 신부전은 혈액투석이나 복막투석 혹은 신이식을 필요로 하는 상태로 정의하였다. 치료에 대한 반응은 3군으로 나누었으며 1군은 완전 관해군으로 혈뇨나 단백뇨가 완전히 소실된 경우이고, 2군은 혈뇨나 단백뇨가 지속되거나 IgA 신병증의 합병증이 발생하지 않은 경우, 3군은 IgA 신병증의 합병증이 발생한 경우이다. 여기서 1군과 2군은 신기능 유지군으로 3군은 신기능 저하군으로 분류하였다. 장기예후에 관여하는 인자를 알기 위해 진단 당시 병력청취, 이학적 검사, 임상검사소견, 치료에 대한 반응 및 병리 소견을 바탕으로 신기능 유지군과 신기능 저하군을 비교하였다. 통계학적 분석으로는 SPSS 11.0 for windows software (SPSS Inc., Chicago, Illinois)로 ANOVA, Student t-test, chi-square test 등의 방법을 이용하였다. 결과치는 평균±표준편차로 표시하였으며 P<0.05인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환아들의 진단시 평균 연령은 4세에서 15세까지 9.5±2.8세였으며 평균 추적 관찰 기간은 7.0±3.5년이었다. 10세 미만은 35명(61%)이었고 10세 이상은 22명(39%)이었다. 남녀비는

남자가 42명, 여자가 15명으로 3:1이었다. 병리조직학적으로 class I은 16명(28%), class II은 19명(33%), class III은 12명(21%), class IV은 8명(12%), class V은 2명(4%)이었다. 단독 육안적 혈뇨는 20명(35%), 단독 현미경적 혈뇨는 3명(5%)이며 단독 단백뇨는 15(26%)이었다. 육안적 혈뇨와 단백뇨를 같이 동반한 경우는 15명(26%)이며 현미경적 혈뇨와 단백뇨는 15명(26%)에서 보였다. 증상발현 후 신조직검사까지 평균 기간은 10개월(1-105개월)이었다.

전체 57명의 환자 중 단백뇨 및 혈뇨가 완전히 소실된 경우는 38명(67%)이었고, 진단 당시처럼 혈뇨나 단백뇨가 지속되거나 IgA 신병증의 합병증은 발생하지 않은 경우는 12명(21%)이었다. 한편, 단지 7명(12%)의 환아에게서 IgA 신병증의 합병증이 발생하는데 이중에서 신증후군 범위

의 단백뇨($\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)는 4명(7%), 약물복용을 요하는 고혈압은 1명(2%)이었고, 2명(3%)의 환아는 진단 후 각각 7년과 10년에 말기 신부전으로 이행하였으며 모두 신이식을 받았다(Table 1).

전체 57명의 환아에서 IgA 신병증의 합병증을 보이지 않는 신기능 유지군은 50명(88%)이었고, 합병증을 나타낸 신기능 저하군은 7명(12%)이었다. 평균 추적 관찰 기간은 신기능 유지군은 9.2 ± 2.8 년이었고 신기능 저하군은 11.7 ± 1.3 년이었다. 발병 연령을 10세 전후로 나누었을 때 두 군간에 의미 있는 차이를 보였다($P=0.006$). 10세 미만에서는 환아 35명 중에서 1명(3%)만이 신증후군 정도의 단백뇨를 보인 반면 10세 이상의 환아 22명 중 6명(27%)이 합병증을 나타냈다. 진단 당시의 병리조직학적 소견도 IgA 신병증의

Table 1. Clinical Characteristics by Histologic Classification of Renal Lesion

		Class					Total
		I	II	III	IV	V	
Sex	M	13	13	10	4	2	42(74%)
	F	3	6	2	4	0	15(26%)
Age at diagnosis	<10	8	13	9	5	0	35(61%)
	≥ 10	8	6	3	3	2	22(39%)
	Mean \pm SD	9.6 ± 3.4	9.3 ± 2.9	9.1 ± 2.4	9.1 ± 2.2	13.5 ± 0.7	9.5 ± 2.8
Clinical manifestation at diagnosis	① Isolated gross hematuria	11	7	2	0	0	20(35%)
	② Isolated microscopic hematuria	2	1	0	0	0	3(5%)
	③ Minimal proteinuria	1	0	2	1	0	4(7%)
	④ ①+③	1	4	5	3	2	15(26%)
	⑤ ②+③	1	7	3	4	0	15(26%)
Serum IgA (mg/dL)	Mean \pm SD	226 ± 92	242 ± 97	235 ± 77	192 ± 45	284 ± 106	230 ± 85
F/U* duration (years)	Mean \pm SD	8.8 ± 4.9	6.3 ± 2.1	6.6 ± 3.0	6.3 ± 3.1	5.5 ± 0.7	7.0 ± 3.5
Final outcome	Complete resolution	13	12	8	5	0	38(67%)
	No clinical change	2	6	2	1	1	12(21%)
	Severe proteinuria	0	0	2	1	1	4(7%)
	Hypertension	0	1	0	0	0	1(2%)
	ESRD†	1	0	1	0	0	2(3%)

*F/U: follow up, †ESRD: end stage renal disease

Table 2. Clinical Characteristics at the Time of Presentation, by the Subsequent Development of Adverse Events

		Adverse event		P-value
		No(n=50)	Yes(n=7)	
Sex	M	38(67%)	4(7%)	NS*
	F	12(21%)	3(5%)	
Age	<10	34(60%)	1(2%)	0.006
	≥10	16(28%)	6(10%)	
Class	I	15(26%)	1(2%)	0.04
	II	18(32%)	1(2%)	
	III	10(16%)	2(4%)	
	IV	6(10%)	2(4%)	
	V	1(2%)	1(2%)	
Clinical manifestation at diagnosis	① Isolated gross hematuria	19(33%)	1(2%)	NS
	② Isolated microscopic hematuria	2(4%)	1(2%)	
	③ Minimal proteinuria	4(7%)	0(0%)	
	④ ①+③	12(21%)	3(5%)	
	⑤ ②+③	13(23%)	2(4%)	
Serum IgA(mg/dL)	Mean ± SD	222 ± 84	292 ± 72	NS
	F/U [†] duration(years)	Mean ± SD	9.2 ± 2.8	

*NS : not significant, †F/U : follow up

합병증 발생에 유의한 차이를 보였다($P=0.04$). Class I과 II 같이 조직학적 분류가 낮은 환자 35명 중 2명(6%)만이 합병증이 나타난 반면 Class III 이상의 환자 17명 중 5명(29%)의 환자에서 합병증을 보였다. 진단 당시의 단백뇨, 혈뇨 등의 증상과 혈청 IgA 농도 및 성별은 합병증 발현에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

57명 중 7명의 환자에서 평균 3.4 ± 3.5 년 후에 신조직검사를 재실시하였다. 이 중 3명의 환자는 처음 class와 같았으며, 1명의 환자는 class III에서 class IV로 진행된 반면, 3명의 환자는 class IV에서 각각 class I, class II 및 class III로 변하였다(Table 3).

Table 3. Comparison of Renal Histologic Classification between the Initial and the Follow up Biopsy(n=7)

	Initial classification			
	I	II	III	IV
Follow-up classification	I			1
	II	1		1
	III		1	1
	IV		1	1

고 찰

IgA 신병증으로 진단된 소아환자를 대상으로 한 코호트 연구는 현재로서는 충분히 이루어지지 않았다. 몇몇 연구에 의해서도 신생존률에 대해 성인과 비교하여 명백히 확립된 결론을 도출하지

못한 실정이다. 1987년에 Kusumoto 등은 15세 이후에 신조직검사를 시행한 86명의 성인 환자를 대상으로 대략 80%의 10년 신생존률을 보인 반면 같은 기관에서 15세 미만에 신조직검사를 시행한 98명의 소아 환아는 95%로 의미 있게 높은 신생존률을 보였다¹⁰⁾. 한편, 1995년에 Wyatt 등은 58명의 성인 환자와 103명의 소아 환아를 대상으로 한 연구에서 10년 신생존률은 성인이 78%, 소아는 87%로 이전의 연구보다는 다소 낮았다^{11, 12)}. 1994년에 Yaguchi 등은 130명의 환자를 세군으로 나누었는데, 제1군은 35세 이상, 제2군은 19세 미만, 제3군은 20-34세로 나누어 보았을 때 성인시기에 발병한 환자 중 9.5%가 말기 신부전으로 진행한 반면, 소아시기에 발병한 환자는 2.1%에 불과했다¹³⁾. 본 연구에서는 소아를 10세를 기준으로 두 군으로 나누었는데, 10세 이상의 환자에서는 22명 중 6명(27%)이 합병증을 보였으며 그중 2명(9%)이 말기신부전으로 진행한 데 반해 10세 미만에서는 환아 35명 중에서 1명(3%)만이 신증후군 정도의 단백뇨를 보여 같은 소아에서도 더 어린 시기에 진단을 받은 경우 더 예후가 좋은 것으로 평가되었다.

IgA 신병증의 임상양상과 예후에 관한 연구는 기존에 성인을 대상으로 한 것과 많은 유사성을 보인다. 심한 단백뇨, 신기능 장애, 고혈압은 강력한 위험요소들이며 반면에 성별은 연관성이 적은 것으로 조사되었다^{10, 12, 14)}. 2001년 Lukasz 등은 IgA 신병증의 진행에 있어서 단백뇨가 고혈압보다 거의 2배 정도 더 크게 기여하다고 보고했다¹⁵⁾. 1986년에 Andreoli 등은 소아에서는 고혈압과 급성신부전은 일반적으로 가역적인 경과를 취한다고 보고했다¹⁶⁾. 본 연구에서는 진단 당시 혈뇨나 단백뇨 등의 초기 증상이 IgA 신병증의 합병증 발현과 연관성이 없었으며, 성별에 따른 신생존률 또한 기존의 연구들처럼 유의한 결과를 보이지 않았다.

IgA 신병증의 조직학적 분류는 Lee 등에 의하여 정리되었다⁸⁾. 사구체 간질의 세포 증식 정도,

사구체경화증 침범정도, 사구체 모세혈관벽 증식, 세노기질 변화 등에 따라 5개 class로 나누었다. 이 분류는 Haas 등이 반월체 유무 및 간질 섬유화에 더욱 역점을 두어 변형된 것이다⁹⁾. IgA 신병증의 불량한 예후를 보이는 병리조직학적 소견에 대해서도 많은 연구가 보고 되었다. 종종 비주변적 반월체로 특징되어지는 사구체 모세혈관벽 증식 및 미만성 사구체 간질세포의 증식 등은 거의 모든 연구에서 공통적인 위험요소로 꼽히고 있다^{9, 17-22)}. Lee 등⁸⁾ 및 Haas⁹⁾ 분류상 더 심한 형태학적 신침투(class IV, V)는 불량한 예후와 관계 있다고 보고되고 있다^{9, 17, 21, 23-26)}. 본 연구에서도 병리조직학적 분류가 높은 군(class IV, V)에서 IgA 신병증의 합병증 발생률이 의미 있게 높았다.

성인을 대상으로한 조직병리학적 연구에 의하면 IgA 신병증의 핵심은 사구체 간질세포에 면역복합체의 침착으로 인한 경화증이다. 궁극적으로는 사구체 파괴와 모세혈관 붕괴 등의 손상이 초래되는데, 이는 비가역적인 양상을 특징으로 한다고 보고되고 있다^{19, 27, 28)}. 본 연구에서 흥미롭게도 신생검을 다시 시행한 환아에서 조직학적 변화를 볼 수 있었는데 그 중 일부에서 조직학적 분류가 변화된 양상을 보였다. 이는 소아 IgA 신병증이 임상적 증상의 관해와 더불어 조직학적인 가역성이 생길 수 있음을 뜻하며, 결과적으로 성인의 것보다 좋은 예후를 보이는 근거를 제공하는 것이라 할 수 있다.

이상의 고찰에서 저자들은 소아의 IgA 신병증은 더 이른 시기에 진단 받았을 때 합병증의 발생 및 신부전으로의 이행이 적게 나타남을 알 수 있었으며, 이를 토대로 소아의 IgA 신병증은 성인의 것보다 더 좋은 예후를 보인다고 추론할 수 있었다. 그러나, 단순히 소아시기에 진단받은 것이 성인시기에 것보다 더 예후가 좋다고 단정짓기에는 한계가 따른다. 빠른 시기에 진단 받아 일찍 치료를 시작한 것이 더 좋은 반응을 보인 이유가 될 수도 있으며, 질환의 진행정도에는 소

아나 성인간에 큰 차이가 없을 수도 있다. 그러나, 아직까지 규격화된 치료가 확립되지 않은 상태에서 환자 개별적으로 다르게 이뤄진 조기치료가 예후에 도움이 된다는 결론도 역시 한계가 있다.

한 글 요 약

목 적 : IgA 신병증으로 진단된 소아환자를 대상으로 질병의 예후와 관련된 연구는 부족한 상태이다. 이에 저자들은 조직생검을 통해 확진된 IgA 신병증 환자의 임상경과를 관찰함으로써 소아들에서 장기 예후에 영향을 줄 수 있는 인자들의 특성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1981년부터 2000년까지 연세의료원에서 신생검을 시행하여 병리 소견상 IgA 신병증으로 확진된 15세 이하의 57명 환자에서 후향적 방법으로 자료 분석을 시행하였다. 모든 환아들은 조직 생검 당시 혈뇨나 무중후성 단백뇨($<40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)를 보였으며 정상 신기능 및 혈압을 유지하였다. 진단 당시의 임상검사소견, 병리소견 등을 바탕으로 IgA 신병증의 합병증인 심한 단백뇨($\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$), 약물복용을 요하는 고혈압, 만성 신부전 등의 발생에 대해 관찰하였다.

결 과 : 대상 환아들의 진단 시 평균 연령은 4세에서 15세까지 9.5 ± 2.8 세였으며 42명(74%)이 남자였다. 단독 육안적 혈뇨는 20명(35%), 단독 현미경적 혈뇨는 3명(5%)이며 단독 단백뇨는 15(26%)이었다. 육안적 혈뇨와 단백뇨를 같이 동반한 경우는 15명(26%)이며 현미경적 혈뇨와 단백뇨는 15명(26%)에서 보였다. 7.0 ± 3.5 년의 평균 추적 관찰 기간동안 전체 57명의 환자 중 단백뇨 및 혈뇨가 완전히 소실된 경우는 38명(67%)이었고 진단 당시처럼 혈뇨나 단백뇨가 지속되거나 IgA 신병증의 부작용은 발생하지 않은 경우는 12명(21%)이었다. 반면, 단지 7명(12%)의 환아에게서 IgA 신병증의 합병증이 발생하였는데 이 중

에서 신증후군 정도의 단백뇨는 4명(7%), 약물복용을 요하는 고혈압은 1명(2%)이었고 2명(4%)의 환아는 말기 신부전으로 이행하였다. 발병 연령을 10세 전후로 나누었을 때($P < 0.01$)와 Lee와 Haas의 병리조직학적인 분류($P < 0.05$)는 IgA 신병증의 합병증 발생과 밀접한 연관을 보인 반면, 진단 당시 증상이나 성별은 통계적 유의성을 보이지 않았다. 57명 중 7명의 환아에서 평균 3.4 ± 3.5 년 후에 신조직검사를 재실시하였다. 이 중 3명의 환아는 처음 class와 같았으며, 1명의 환아는 class III에서 class IV로 진행된 반면, 3명의 환아는 class IV에서 각각 class I, class II 및 class III로 변화였다.

결 론 : 본 연구를 통해 소아의 IgA 신병증은 더 이른 시기에 진단 받았을 때 합병증의 발생 및 궁극적인 신부전으로의 이행이 적게 나타났다. 또한 추적 신조직 검사상 조직의 변화소견을 볼 때, 소아 IgA 신병증이 성인에서의 것보다 더 좋은 예후를 보이는 근거가 될 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-G. J Urol nephrol 1968;74:694-5.
- 2) Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. Am J Med 1990;89:209-15.
- 3) D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. Am J kidney Dis 2000;36:227-37.
- 4) Katafuchi R, Oh Y, Hori K, Komota T, Yanase T. An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy. Clin Nephrol 1994;41:191-8.
- 5) Galla JH. IgA nephropathy. Kidney Int 1995;47:377-87.
- 6) D'Amico G, Ragni A, Gandini E, Fellin G. Typical and atypical natural history of IgA nephropathy. Contrib Nephrol 1993;104:6-13.
- 7) Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Ne-

- phron 1976;16:31-41.
- 8) Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, et al. IgA nephropathy. Morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum pathol* 1982;13:314-22.
 - 9) Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy. A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J kidney Dis* 1997;29:829-42.
 - 10) Kusumoto Y, Takebayashi S, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and adult Japanese. *Clin Nephrol* 1987;28:118-24.
 - 11) Wyatt RJ, Julian BA, Kobayashi, and Members and Coworkers of the Research Group on Progressive Renal Disease. Natural history and risk factors for IgA in Japan. *Am J Kidney Dis* 1984;4:192-200.
 - 12) Wyatt RJ, Kritchewsky SB, Woodford SY, Miller PM, Roy S III, Holland NH. IgA Nephropathy: Long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995;127:913-9.
 - 13) Yaguchi Y, Tomino Y, Funabiki K, Shirato I. Comparative studies of clinicopathologic changes in patients with adult- and juvenile-onset of IgA nephropathy. *J Nephrol* 7:182-185.
 - 14) Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, Argyle JC, Savino DA. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy. Report of the southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994;8:15-20.
 - 15) Lukasz P, Bartosik, Ginette Lajoie, Linda sugar, Daniel C. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:137-47.
 - 16) Andreoli SP, Yum MN, Bergstein JM. IgA nephropathy in children: significance of glomerular basement membrane deposition of IgA. *Am J Nephrol* 1986;6:28-33.
 - 17) D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, Fellin G, Ferrario F, Barbiano di Belgioioso G, Imbasciati E, Ragni A. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med* 1986;59:363-78.
 - 18) Droz D, Kramar A, Nawar T, Noel LH. Primary IgA nephropathy: Prognostic factors. *Contrib Nephrol* 1984;40:202-7.
 - 19) Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994;73:79-102.
 - 20) Woo KT, Edmondson RPS, Wu AYT, Chiang GSC, Pwee HS, Lim CH. The natural history of IgA nephritis in Singapore. *Clin Nephrol* 1986;25:15-21.
 - 21) Boyce NW, Stephen R, Holdsworth R, Thomson NM, Atkins RC. Clinicopathological association in mesangial IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 1986;6:246-52.
 - 22) Freese P, Norden G, Nyberg G. Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy. *Nephron* 1998;79:420-5.
 - 23) Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. IgA nephropathy: A retrospective evaluation of prognostic indices in 176 patients. *Scand J Urol Nephrol* 1989;23:37-50.
 - 24) Yagame M, Suzuki D, Jinde K, Saotome N, Murakami R, Asakura K, Nakashima R, Kashem A, Yano N. Value of pathological grading in prediction of renal survival in IgA nephropathy. *Nephrology* 1996;2:107-17.
 - 25) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M, and Members and Coworkers of the Research group on Progressive Renal Disease. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1997;29:526-32.
 - 26) Chida Y, Tomura S, Takeuchi J. Renal survival rate of IgA nephropathy. *Nephron* 1985;40:189-94.
 - 27) Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:377-87.
 - 28) Lee SMK, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo et al. IgA nephropathy: Morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 1982;13: 287-301.