

## 소아 특발성 IgA 신병증에서 신 손상의 예후 인자로서 신세뇨관 ICAM-1의 발현

인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과학교실, 해부병리학교실\*

손영호 · 강미선\* · 정우영

= Abstract =

### Expression of Tubular Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) as a Marker of Renal Injury in Children with IgA Nephropathy

Young Ho Son, M.D., Mi Seon Kang, M.D.\*, and Woo Yeong Chung, M.D.

Departments of Pediatrics, Pathology\*, Inje University, College of Medicine,  
Busan Paik Hospital, Busan, Korea

**Purpose :** In order to evaluate the value of the renal expression of ICAM-1 as a marker of renal injury, we analyzed the relationship between abnormal tubular expression of ICAM-1 and histopathological features and clinical manifestations in children with IgA nephropathy (IgAN).

**Methods :** The clinical data from 43 patients with IgAN were analyzed retrospectively and compared to the histopathologic subclassification proposed by Haas. ICAM-1 in tubular epithelium was assessed using the LSAB(Labeled streptavidine biotin) kit on the renal biopsy specimens.

**Results :** In 43 patients with primary IgAN, 28 males and 15 females aged  $12.2 \pm 2.2$  years were studied. There were no differences of renal tubular expression of ICAM-1 between patients with gross hematuria and without gross hematuria. But renal tubular expression of ICAM-1 in patients with proteinuria was significantly higher than that of in patients without proteinuria ( $78.72 \pm 14.19\%$  vs.  $55.80 \pm 32.20\%$ ,  $P < 0.05$ ). Renal tubular expression of ICAM-1 was also associated with the severity of histopathological degree using Haas classification method. In subclass I, renal tubular expression of ICAM-1 was significantly lower than those of other subclasses. A significant correlation was found between the tubular expression of ICAM-1 and the total amount of protein in 24 hour collected urine ( $r_s = 0.47236$ ,  $P < 0.05$ ). But there were no significant correlations between the renal tubular expression of ICAM-1 and interstitial cellular infiltration, tubular atrophy, and interstitial fibrosis respectively ( $F = 0.89$ ,  $P > 0.05$ ;  $F = 0.31$ ,  $P > 0.05$ ;  $F = 0.21$ ,  $P > 0.05$ ).

**Conclusion :** Renal tubular expression of ICAM-1 can be a useful marker of renal injury in children with IgAN. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:149-158)

**Key Words :** IgA nephropathy, Intercellular adhesion molecule-1, Renal tubule, Predictive marker, Children.

접수 : 2004년 9월 15일, 승인 : 2004년 10월 17일

본 논문은 Ferring의 일부 연구비 보조로 이루어졌.

책임저자 : 정우영, 부산광역시 진구 개금동 633-165 인제의대 부산백병원 소아과

Tel : 051)890-6290, Fax : 051)895-7785, E-mail : chungwy@chollian.net

## 서 론

특발성 IgA 신병증은 원발성 사구체질환 중 전 세계적으로 가장 빈도가 높으며, 환자의 약 1/3-1/4 정도가 10년 내에 말기신부전으로 진행하는 것으로 알려졌다[1]. 이 질환은 메산지움에 IgA가 단독으로 침착되거나 혹은 C<sub>3</sub>, IgG/IgM 과 함께 침착되는 것이 특징이며, 다양한 정도의 사구체 세포 증식이 관찰된다[2]. 발병 기전은 확실하게 밝혀지지 않았지만 염증 세포의 침윤과 이들이 분비하는 cytokines이 이 질환의 진행에 관여하는 것으로 추측하고 있다[3]. 신세뇨관과 간질 손상[4], 특히 단핵성 백혈구의 침윤이 IgA 신병증의 경과에 중요한 역할을 담당한다고 알려졌다[5-7].

신 조직 내 백혈구의 침윤과 이동은 신세포(renal cell)의 표면에 있는 리간드와 백혈구에서 표현되는 접착 분자(adhesion molecules)의 상호작용에 의해 매개된다. Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)은 단핵구와 림프구에서 강하게 표현되는 세포간 접착 분자로서 immunoglobulin superfamily에 속한다. 실험적으로 IL-1, TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$  같은 cytokines에 의해 상피 세포와 혈관 내피 세포에서 발현이 증가되며[8], 생체 내에서 정상 신 혈관 내피 세포에 발현된다[8, 9]. IgA 신병증에서 ICAM-1의 발현은 신세뇨관 혈관 내피 세포와 메산지움 세포에서 증가되며, 근위 세뇨관의 세뇨관 상피 세포, 단핵구성 백혈구에서도 발현된다고 보고되었다. Arrizabalaga 등[10]은 IgA 신병증에서 신세뇨관 ICAM-1 발현의 정도는 단백뇨와 연관이 있으며, 간질 조직에서의 ICAM-1 발현은 신기능의 저하 정도와 연관이 있어서 신세뇨관 및 간질 조직에서의 ICAM-1의 발현은 IgA 신병증의 진행성 여부와 예후를 예견할 수 있는 좋은 지표라고 주장하였다.

이에 저자들은 소아 특발성 IgA 신병증 환자

를 대상으로 신세뇨관 상피 세포에서의 ICAM-1의 발현을 조사하였으며, 병리조직학적 소견 및 임상 소견 특히 단백뇨의 정도와 연관성이 있는지를 분석하여 예후를 예견할 수 있는 인자로서의 유용성을 조사하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1993년 1월부터 2002년 12월까지 인제대학교 부속 부산백병원에서 경피적 신생검을 실시하여 신조직 검사상 IgA 신병증으로 진단된 90명의 환자들 중 Henoch-Schönlein 자반증, 전신성 홍반성 낭창, 그리고 만성 간 질환이 있는 환자들을 제외하였으며, 조직 소견을 재검경하여 4개 이상의 사구체가 관찰된 경우만을 골라 총 43명을 대상으로 하였다.

### 2. 방법

#### 1) 임상 자료

임상 자료는 환자의 병력지 검토를 통해 후향적으로 분석하였다. 대상 환자 43명의 신장 조직 검사 당시의 나이, 성별, 혈청 크레아티닌(mg/dL), 혈청 IgA치, 혈청 알부민(mg/dL), 24시간 채집뇨를 이용한 총단백량(mg/m<sup>2</sup>/day) 그리고 Ccr(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)을 분석하였다. 모든 환자들을 대상으로 소아과 외래를 통한 추적 관찰이 이루어졌으며, 소변 검사상의 이상 소견의 변화, 신기능의 저하 여부, 고혈압의 발생 여부도 조사하였다.

#### 2) 병리조직학적 분류

43명 환자의 광학현미경적 소견을 재검하였으며, Haas[2]가 제안한 분류법에 의해 5개의 subclasses로 나누었다. 경미한 메산지움 세포의 증식이 관찰되는 경우는 subclass I, 분절성 초점성 사구체 경화가 관찰되는 경우는 subclass II, 메산지움 세포의 증식을 보이는 사구체가 전

체의 1/2 미만이거나 이상인 경우는 각각 subclass III와 IV, 40% 이상의 사구체가 전 구성 사구체 경화를 보이거나 신세뇨관의 40% 이상이 위축 또는 소실된 경우는 subclass V로 분류하였다.

또한 간질의 염증 세포 침윤, 간질 섬유화, 신세뇨관 위축의 정도는 그 정도에 따라 등급을 나누었다. 염증 세포가 전혀 관찰되지 않는 경우는 -, 몇 개의 염증 세포들이 흩어져서 관찰되는 경우는 1+, 염증 세포들이 모여 있는 부분이 세군데 미만인 경우는 2+, 세군데 이상인 경우는 3+, 염증 세포 침윤이 미만성으로 관찰되는 경우는 4+로 하였다. 간질 섬유화와 신세뇨관 위축은 관찰되지 않는 경우는 -, 변화를 보이는 부분이 25% 미만인 경우는 1+, 25-50%인 경우는 2+, 50%를 넘는 경우는 3+로 하였다(Table 1).

**3) 면역조직화학적 염색 및 판독**

각 증례의 파라핀 블록을 4 μm 두께로 자른 다음 면역조직화학염색을 시행하였다. 조직 절편을 탈 파라핀하고 함수과정을 거친 후 1% zinc sulfate(Sigma, St. Louis, USA)가 포함된 10 mM citrate 완충액(pH 6.0)에 슬라이드를 넣고 microwave 오븐을 이용하여 5분간 3회 가열하였다. 항체에 대한 비특이적 반응을 억제하기 위

하여 0.5% normal horse serum(Vector, Burlingame, CA USA)을 함유한 TBS(10 mM Tris, 150 mM NaCl, pH 7.2, 이하 TBS로 명함)용액에 30분간 실온에서 반응시켰다. 메탄올과 30% 과산화수소수가 9:1의 비율로 섞인 용액에 10분간 처리하여 내인성 peroxidase를 차단한 후 TBS로 3회 수세하였다. 이후의 과정은 DAKO 회사의 LSAB(Labeled streptavidine biotin) kit를 이용하여 시행하였으며 15분간 normal goat serum을 처리한 후 ICAM-1(Zymed, San Francisco, CA, USA)에 대한 일차항체를 1:50으로 희석하여 실온에서 60분간 반응시켰다. 발색제는 3-amino-9-ethylcarbazole(Vector, Burlingame, CA, USA)을 사용하였다.

ICAM-1은 신세뇨관 상피 세포에서 적갈색으로 염색되는 경우를 양성으로 하였으며(Fig. 1), 1명의 병리전문의를 포함하는 2명의 의사가 광학현미경 100배 시야에서 관찰되는 신세뇨관 중에서 양성 반응을 보이는 신세뇨관의 수를 세어 백분율을 구하였으며, 두 값의 평균을 구하였다.

**4) 통계적 분석**

통계 처리는 SAS ver 8.1 통계 프로그램을 사용하였다. 24시간 채집뇨의 총단백량, Haas 조직학적 분류, 신세뇨관 ICAM-1의 발현 정도 간

**Table 1.** Haas' Subclassification and Degrees of Interstitial Cellular Infiltration, Tubular Atrophy and Interstitial Fibrosis in Children with IgA Nephropathy

Haas' subclass	Interstitial cellular infiltration*					Tubular atrophy†				Interstitial fibrosis†				Total
	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
I	8	7	2	-	-	1	11	5	-	-	12	5	-	17
II	1	1	0	-	-	1	1	-	-	-	2	-	-	2
III	2	2	4	1	-	-	8	1	-	-	8	1	-	9
IV	1	7	3	2	1	1	10	1	2	-	10	2	2	14
V	-	0	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1
Total	12	17	9	4	1	3	30	8	2	0	32	9	2	45

\* Interstitial cellular infiltration negative; +, cells sparsely scattered; ++, less than three infiltrate foci detected; +++, number of foci more than three; +++++, whole tissue infiltrated.

† Tubular atrophy and interstitial fibrosis negative; +, less than 25% of tubuli or interstitium affected; ++, lesions affected between 25 and 50% of tubuli or interstitium; +++, lesions affected more than 50% of tubuli or interstitium.

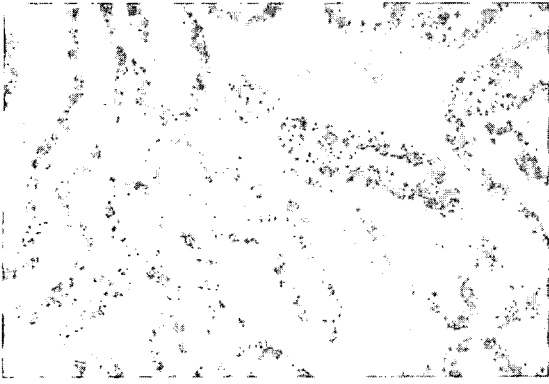


Fig. 1. Intercellular Adhesion Molecule-1 is expressed in the Cytoplasm of Proximal Tubular Epithelium(LSAB, ×400).

의 관련성을 분석하기 위하여 Spearman 상관 분석을 사용하였다. 전체 대상 환자와 각 조직학적 분류에 속해 있는 환자군 사이에 연령, 혈청 크레아티닌, 혈청 IgA치 등 검사 소견의 분석을 위해서는 Kruskal-Wallis 분석을 실시하였다. 간질 염증세포 침윤, 섬유화, 신세뇨관 위축 정도와 ICAM-1의 발현율의 관련성을 분석하기 위해서는 ANOVA 분석을 이용하였다. 결과치는 평균 ±표준편차로 표시하였으며,  $P < 0.05$ 인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 임상적 특징

IgA 신병증으로 진단된 43명의 신장 조직 검사 당시의 평균 연령은  $12.2 \pm 2.2$ 세(7-19세)였으며, 남자 28명, 여자 15명으로 남녀 비는 1.86:1로 남자에서 더 많았다. 증상을 처음 인지한 때로부터 신장 조직 검사를 시행하기 전까지의 평균 병력 기간은 20개월(1-130개월)이었으며, 신장 조직 검사 시행 후 추적 관찰 기간은 평균 18개월(1-87개월)이었다. 임상 경과 기간 중 육안적 혈뇨가 나타난 경우는 15명으로 전체 환자의 34.9%를 차지하였으며, 이 중 9명은 단백뇨가 함께 관찰되었다. 육안적 혈뇨가 없었던 나머지 28명에서는 현미경적 혈뇨가 단독으로 나타난 경우

가 18명(41.9%), 현미경적 혈뇨와 단백뇨가 함께 나타난 경우가 9명(20.9%), 단백뇨가 단독으로 나타난 경우가 1명(2.3%)이었다. 단백뇨가 나타난 경우는 모두 19명이었는데 이 중 신증후군은 15명(34.9%)에서 관찰되었다. 임상적 경과의 추적 관찰 기간 중 고혈압의 발생이나 혈청 크레아티닌의 증가를 보인 경우는 없었다.

### 2. 조직학적 분류에 따른 임상상

Haas에 의한 조직학적 분류를 실시하였을 때, subclass I에 해당하는 환자가 17명(39.5%)으로 가장 많았고, II는 2명(4.6%), III는 9명(20.9%), IV는 14명(32.5%), V는 1명(2.3%)이었다. 조직학적 분류와 환자들의 나이, 성별, 혈청 크레아티닌 농도, 혈청 IgA치, 혈청 알부민 농도, 24시간 채집뇨를 이용한 Ccr 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 24시간 채집뇨의 총단백량과 조직학적 분류 사이에는 유의한 상관관계( $r_s = 0.47236$ ,  $P < 0.05$ )가 나타났으며, 24시간 채집뇨의 총단백량은 조직학적 분류에서 subclass가 증가할수록 많았다(Table 2).

### 3. 정상 조직에서의 ICAM-1의 발현

정상 신장 조직에서는 ICAM-1이 사구체 및 세뇨관주위 모세혈관과 동맥과 정맥의 혈관 내피 세포에 강하게 발현되었다. 그러나 신세뇨관에서는 전혀 발현되지 않았다.

### 4. IgA 신병증에서 신세뇨관 ICAM-1의 발현과 요이상 사이의 연관성

IgA 신병증 환자에서 육안적 혈뇨가 있었던 경우의 신세뇨관 ICAM-1의 발현율은  $69.61 \pm 25.86\%$ 로, 육안적 혈뇨가 없었던 경우의 발현율  $63.96 \pm 29.42\%$ 에 비해 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 단백뇨가 동반되었던 환자의 신세뇨관 ICAM-1의 발현율은  $78.72 \pm 14.19\%$ 로, 단백뇨가 없었던 환자들의 발현율  $55.80 \pm 32.20\%$ 에 비해 통계적으로 유의하게 높았다( $P < 0.05$ ).

**Table 2.** Clinical Manifestations according to Haas' Histologic Subclassification

subclass	I	II	III	IV	V	P value	total
Number of patients (%)	17 (39.5)	2 (4.6)	9 (20.9)	14 (32.5)	1 (2.3)	NS	43 (100)
Age(yr) (range)	12.67±3.13 (7-19)	12.25±0.35 (12-12.5)	12.86±2.72 (9-17)	12.19±2.11 (8-16)	8	NS	12.4±2.65 (7-19)
sex(M/F)	12/5	2/0	6/3	8/6	0/1	NS	28/15
Serum creatinine (mg/dl)(range)	0.72±0.16 (0.4-1.1)	0.6±0.14 (0.5-0.7)	0.63±0.22 (0.3-1)	0.68±0.16 (0.5-1.1)	0.7	NS	0.69±0.18 (0.3-1.1)
proteinuria (mg/m <sup>2</sup> /day) (range)	122±64.97 (68-354)	112.2±74.67 (59.4-165)	703.77±921.73 (100-3008)	713.35±577.99 (120-2111)	2000	<0.05	480±640 (59.4-3008)
IgA(mg/dl) (range)	226.7±122.09 (71.6-555)	248.5±13.43 (239-258)	226.66±119.86 (82-407)	213.34±74.12 (87-335)	165	NS	222±101 (71.6-555)
total protein (mg/dl) (range)	7.04±1.09 (3.6-8.4)	6.6±0	7.02±0.62 (6-8)	6.7±0.78 (5.2-7.5)	6.4	NS	6.9±0.83 (3.6-8.4)
albumin (mg/dl) (range)	4.22±0.78 (1.4-4.7)	4.04±0.21 (3.9-4.2)	4.17±0.33 (3.5-4.6)	3.95±0.64 (2.7-4.7)	3.8	NS	4.11±0.63 (1.4-4.7)
Ccr (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) (range)	105.93±24.67 (58-159)	120.5±14.84 (110-131)	102.11±25.46 (77-141)	104.66±24.63 (65-139)	135	NS	106±24.1 (58-159)

\*NS : Not significant

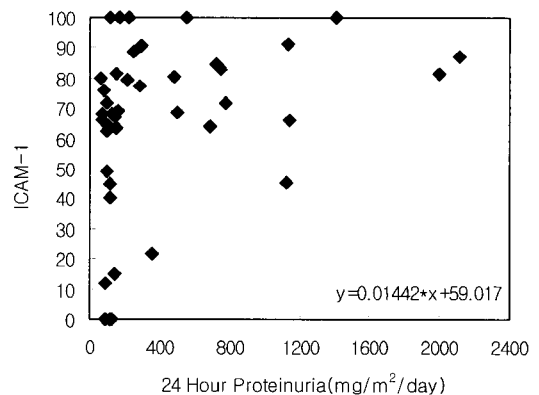
**Table 3.** Tubular Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Children with IgA Nephropathy (mean±SD)

subclass	I	II	III	IV	V	total
expression of tubular ICAM-1(%)*	42.86±28.74	74.45±7.42	81.02±12.65	81.90±16.24	81.6	65.93±28.05

\*Ratio area of ICAM-1+ proximal tubule epithelium to total area of proximal tubules ×100

### 5. IgA 신병증에서 신세뇨관 ICAM-1의 발현과 조직학적 분류 사이의 연관성

IgA 신병증 환자에서 신세뇨관 ICAM-1 발현율은 Haas에 의한 조직학적 분류 subclass I에서는 42.86±28.74%로, II, III, IV, V의 발현율인 74.45±7.42%, 81.02±12.65%, 81.90±16.24%, 81.6%에 비해 낮았으며 통계적으로 유의하였다 (Table 3). 신세뇨관 ICAM-1의 발현과 24시간 채집뇨의 총단백량 그리고 신세뇨관 ICAM-1의 발현과 조직학적 분류간의 상관성은 Spearmann 상관분석상 각각 통계학적으로 유의한 상관관계 ( $r_s=0.47236$ ,  $P<0.05$ ;  $r_s=0.65413$ ,  $P<0.05$ ; respectively)를 보였다(Fig. 2). 그러나 신세뇨관



**Fig. 2.** Correlation between renal tubular expression of intercellular adhesion molecule-1 and amount of protein in 24 hour collected urine( $r_s=0.47236$ ,  $P<0.05$ ).

ICAM-1의 발현율은 간질 염증 세포의 침윤, 섬유화, 신세뇨관 위축 정도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $F=0.89, P>0.05$ ;  $F=0.31, P>0.05$ ;  $F=0.21, P>0.05$ ; respectively).

## 고 찰

사람의 여러 가지 일차성 신사구체 질환의 병인론은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았다. 그러나 신사구체에서 염증 세포가 자주 관찰되는 것으로 보아 염증 세포에서 분비하는 cytokines을 위시한 여러 가지 세포 독성 물질들이 일차성 신사구체 질환의 발병과 진행에 관여하리라 추측되고 있다[11, 12]. IgA 신병증 역시 메산지움에 IgA의 침착과 메산지움 세포의 증식을 특징으로 한다[1]. 그 발병 기전은 확실하게 밝혀지지 않았지만 염증 세포의 침윤과 이들이 분비하는 cytokines이 이 질환의 진행에 중요한 역할을 담당할 것으로 추측되고 있다[4]. 염증 세포들은 흔히 염증 세포 자체가 생산하는 접착 분자(adhesion molecule)와 혈관 내피 세포에 존재하는 접착 분자들의 상호 작용에 의해 조직 내로 침윤하게 된다[13].

접착 분자란 세포와 세포간 혹은 세포와 기질간의 부착을 매개하는 여러 종류의 리간드/수용체를 통칭한 것이다. 이들을 통한 세포의 부착은 면역 세포의 활성화[14], 백혈구의 재순환과 이동[15], 종양의 성장과 전이[16] 등 여러 가지 생리적 및 병적 과정에서 중요한 역할을 한다. 접착 분자는 구조와 기능의 차이에 의해 integrin, selectin 그리고 immunoglobulin superfamily의 세 종류로 크게 나눌 수 있다. Immunoglobulin superfamily에는 ICAM-1, ICAM-2, vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1) 등이 있으며 이들은 각각 integrin 수용체의 리간드가 된다. 이 중 ICAM-1은 분자량 76-114 kDa인 당단백으로 혈관 내피 세포, 림프구, 상피 세포 등 여러 종류의 세포들에 분포하고 IL-1, TNF- $\alpha$ ,

IFN- $\gamma$  등의 cytokines에 의해 자극 받았을 때 발현이 증가하며, 림프구, 중성구, 단핵구 등에 분포하는  $\beta_2$  integrin 중 lymphocyte function-associated antigen-1(LFA-1)의 리간드로 작용한다[17, 18]. 또한 LFA-1과의 결합을 통해서 림프구의 항원 인식과 세포 독성을 증강시키며[19], 백혈구의 이동과 상피 세포나 섬유아세포에 백혈구가 부착되는 것을 조절한다[14]. LFA-1/ICAM-1 상호작용의 중요성은 실험적 항기저막 사구체신염에서 백혈구의 침윤과 사구체 손상에 관여 한다는 사실이 입증됨으로써 증명되었다[20]. 사구체 ICAM-1 발현은 급속 진행성 사구체신염의 초기, 낭창성 신염, IgA 신병증, Henoch-Schönlein 자반증성 신염, 메산지움 증식성 신염 등에서는 증가하며, 이들에게서 백혈구 침윤의 정도와 ICAM-1 발현 정도 사이에는 상관관계가 있음이 밝혀졌다[21-24]. 그러나 백혈구의 침윤이 덜 현저한 미세변화 신증, 막성 신염 등에서는 ICAM-1의 발현이 증가된다는 보고와 ICAM-1의 발현이 오히려 감소된다는 상반된 보고가 있다[21-24]. 사구체 신염에서 사구체 ICAM-1의 발현이 관찰되는 경우에는 신세뇨관 및 간질조직에서도 ICAM-1의 발현이 함께 관찰된다.

IgA 신병증에서 ICAM-1의 역할에 대한 연구는 많지 않다. IgA 신병증에서 메산지움 세포는 IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  등의 cytokines에 의해 자극받으면 ICAM-1과 MHC class II molecule을 발현하여 항원제공 세포로서 작용하고 메산지움 세포와 T세포간의 상호반응은 면역반응을 초래할 수 있다[25, 26]. 신염에 대한 실험에서 신장 세포의 침윤으로부터 복제된 T-cell은 신장 조직에 대한 특이 자동반응(autoreactivity)을 나타내어 배양된 세뇨관 상피세포에서 ICAM-1을 유도하게 되며, 이러한 유도는 IFN- $\gamma$ 에 의해 유발된 단클론 항체에 의해 차단된다[27]. 다른 동물 실험 모델에서도 cytokines에 의해 활성화된 신세뇨관 상피세포들은 항원표지세포로 작용하여

ICAM-1 항원의 억제를 통하여 신장질환에서 보이는 임상적, 조직학적 발현의 호전을 보일 수 있음이 증명되었다[24, 28].

IgA 신병증에서 조직학적 변화가 경미한 경우에 ICAM-1의 혈관성 발현은 정상 신장 조직에서 관찰되는 양상과 큰 차이가 없다. 그러나 조직학적 변화가 진행된 경우에는 신사구체 ICAM-1 발현이 증가하는데 이는 단핵구의 침윤이나 혈관 내피세포 혹은 메산지움 세포의 발현 증가의 결과로 생각되고 있다. 또한 사구체와 간질조직의 백혈구의 세포성 침윤과 함께 세뇨관 상피세포의 ICAM-1의 발현도 초래된다. IgA 신병증에서 혈청 ICAM-1의 농도는 정상인과 차이가 없으며 이는 조직학적 변화의 정도와도 무관하다. 이는 세뇨관 상피세포에서의 ICAM-1의 비정상적인 발현이 혈청에서의 ICAM-1 농도의 상태를 반영하는 것이 아니라 특수한 국소적인 현상임을 강하게 암시해 준다.

Mrowka 등[29]은 IgA 신병증 환자의 신사구체 상피세포와 내피세포에서 ICAM-1의 발현이 증가하며 초기 IgA 신병증군에서는 메산지움에서도 ICAM-1의 발현이 증가한다고 보고하였다. Lee 등[30]은 IgA 신병증에서 단핵 세포에서 유리된 cytokines이 메산지움 세포의 ICAM-1의 발현도를 증가시키며, 이것이 신 손상에 관여하는 면역기전 중의 한 요인이 될 수 있음을 보고했다. Arrizabalaga 등[10]은 IgA 신병증 환자 45명과 비신염 환자 29명을 대상으로 한 연구에서 신세뇨관 상피 세포에서 ICAM-1의 비정상적 발현은 IgA 신병증 환자군에서 비신염군에 비해 현저하게 증가하였음을 보고하면서 세뇨관 상피 세포에서의 ICAM-1 항원의 발현은 IgA 신병증의 신손상의 결과로 일어나며, 세뇨관 손상의 유용한 지표가 될 수 있다고 주장하였다. 여러 실험 동물 모델의 연구를 통해 과량의 사구체성 단백뇨 자체가 세뇨관의 손상을 초래할 수도 있음이 보고되었다. 그러나 이들은 IgA 신병증 환자군에서는 사구체의 세포증식과 함께 세뇨관에서

도 ICAM-1 발현이 관찰되었으나, 비신염군에서는 정상 사구체로 인해 세뇨관에서는 ICAM-1의 발현이 관찰되지 않았다는 사실에 근거하여 IgA 신병증에서 사구체의 증식성 변화가 세뇨관의 ICAM-1의 발현에 중요한 영향을 미친다고 보고하면서, 사구체성 염증성 cytokines이 다양한 경로를 통하여 신장의 세뇨관 상피세포를 자극함으로써 세뇨관 ICAM-1의 발현을 초래할 것이라는 가설을 제시하였다. 이들은 또한 IgA 신병증에서 신세뇨관 ICAM-1의 발현은 사구체 세포증식 뿐만 아니라, 50% 이하의 사구체를 침범하는 사구체경화증, 간질 염증세포 침윤, 신세뇨관 위축과도 연관이 있다고 주장하면서 세뇨관의 ICAM-1의 발현에는 신장 간질조직의 cytokines도 관여하며, 세뇨관 세포의 국소성 매개성 면역의 상호작용과 세뇨관 위축 등도 관여할 것이라고 보고하였다. 특히 세뇨관 ICAM-1 발현 정도는 간질조직의 세포성 침윤과 CD45, CD14, CD3 양성의 백혈구의 숫자와 밀접한 관련이 있다고 보고하였다. Chow 등[31]은 면역기전에 의해 매개되지 않은 사구체신염 환자군에서는 약 7% 정도에서만 세뇨관 ICAM-1 발현이 관찰되었으나, 사구체신염 환자군에서는 경미한 신염군에서는 35%, 중등도 이상의 환자군에서는 72%에서 세뇨관 ICAM-1의 발현이 나타났다고 보고하면서 신세뇨관의 ICAM-1 발현은 신질환의 정도와 관련이 있다고 주장하였다. 이들은 신세뇨관의 손상 여부에 따른 ICAM-1 발현의 정도에 분명한 차이가 있음을 지적하면서 세뇨관 세포의 손상이 있을 경우에는 세뇨관 ICAM-1 발현율은 67-100%로 증가하며 신질환의 정도와도 관련이 없다고 주장하였다. 세뇨관 위축, 세뇨관 주위 조직의 섬유화 등과 같은 세뇨관의 손상을 초래하는 조직학적 변화가 있는 경우에서 ICAM-1의 발현 빈도가 높다는 사실에 주목하면서, 세뇨관의 손상이 있는 경우에는 비특이적인 ICAM-1 발현이 흔히 관찰되므로 질병의 정도와 관련이 없다고 보고하였다. 이들은 또한 세뇨관 ICAM-1 발현

은 간질조직의 임파구의 침윤과도 무관하다고 주장하였다. IgA 신병증에서 신장 간질조직의 ICAM-1 발현에 대해서는 연구자에 따라 일치되지 않은 결과가 보고되어 있으며, 이는 대상 환자군의 IgA 신병증 정도의 다양성에 기인한다고 생각되고 있다. Tomino 등[32]은 중등도 이상의 진행성 IgA 신병증 환자를 대상으로 한 연구에서 사구체 ICAM-1의 발현은 사구체 세포의 증식, 임파구(OKT4+, OKT8+ T세포), 단핵구(OKM1+)의 침착과 밀접한 관계가 있으나, 세뇨관에서는 ICAM-1의 발현을 관찰할 수 없었다고 보고하였다. Brujin 등[23]도 Henoch-Schönlein 자반증성 신염과 IgA 신병증의 간질조직에서는 ICAM-1의 발현을 거의 관찰할 수 없었다고 보고하였다.

본 연구에서는 신세뇨관의 ICAM-1 발현은 사구체 손상의 정도를 잘 반영하고 있다. 24시간 채집뇨를 이용한 총단백량이 증가할수록 신세뇨관 ICAM-1의 발현율은 증가하였으며, Haas의 조직학적 분류에서 subclass가 높을수록 신세뇨관 ICAM-1의 발현율도 증가하였다. 이런 소견은 다른 연구자들의 결과와도 잘 부합한다. 그러나 신세뇨관 ICAM-1의 발현율은 간질 염증세포 침윤, 섬유화, 신세뇨관 위축 정도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. IgA 신병증에서 진행성 경과를 취하여 만성 신부전으로 진행된 환자에서 간질조직의 섬유화, 신세뇨관의 위축 등과 같은 조직학적 변화는 매우 빈번하게 관찰된다. 그러므로 간질조직의 변화는 신기능의 상태에 중대한 영향을 미치게 된다. 이는 세뇨관의 ICAM-1 발현이 간질조직의 변화보다는 사구체 손상의 정도와 관련성이 더 높다는 것을 시사해준다. 그러나 본 연구에서는 간질조직에서의 ICAM-1의 발현 정도와 침착된 염증세포의 정도와 침윤된 세포들의 종류, 섬유화, 신세뇨관의 위축과의 관련성에 대한 연구를 시행하지는 않았다. 그러므로 간질 염증세포 침윤, 섬유화, 신세뇨관 위축 정도와 세뇨관 ICAM-1의 발현 정도 사이에 명확한 상관

관계를 밝히기에는 한계가 있다고 생각한다. 결론적으로 소아 특발성 IgA 신병증에서 신세뇨관 ICAM-1의 발현은 신 손상 특히 사구체 손상의 정도를 잘 반영하고 있으며 예후 인자로서도 유용하게 이용할 수 있다고 생각한다.

## 한 글 요 약

**목 적** : 저자들은 소아 IgA 신병증 환자를 대상으로 세뇨관 상피세포에서 ICAM의 발현이 신 손상의 예후인자로서 역할을 할 수 있는지를 알아보기 위하여, 신세뇨관 ICAM-1 발현과 조직 소견 및 임상소견과의 연관성을 조사하고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법** : IgA 신병증으로 진단된 43명의 환자를 후향적으로 분석하였고, Haas가 제안한 분류법에 따라 subclasses에 따라 비교하였다. 그리고 LSAB kit를 이용하여 세뇨관 상피 세포의 ICAM-1의 발현도를 평가했다.

**결 과** : IgA 신병증으로 진단된 43명의 평균 연령은  $12.2 \pm 2.2$ 세였으며, 남자 28명, 여자 15명이었다. 육안적 혈뇨에 따른 신세뇨관 ICAM-1 발현의 차이는 발견할 수 없었다. 그러나 단백뇨가 동반되었던 환자의 신세뇨관 ICAM-1의 발현율은 단백뇨가 없었던 환자들의 발현율에 비해 통계적으로 유의하게 높았다( $78.72 \pm 14.19\%$  vs.  $55.80 \pm 32.20\%$ ,  $P < 0.05$ ). Haas의 조직학적 분류의 subclasses에 따른 ICAM-1의 발현율은 subclass가 증가할수록 ICAM-1의 발현율도 증가하였다. 신세뇨관 ICAM-1의 발현과 24시간 채집뇨의 총단백량 그리고 신세뇨관 ICAM-1의 발현과 조직학적 분류간의 상관성은 Spearman 상관분석상 각각 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다. 그러나 간질 염증세포 침윤, 섬유화, 신세뇨관 위축 정도와는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

**결 론** : 소아 특발성 IgA 신병증에서 신세뇨관 ICAM-1의 발현은 신 손상 특히 사구체 손상의



정도를 잘 반영하고 있으며 예후 인자로서도 유용하게 이용할 수 있다고 생각한다.

### 참 고 문 헌

- 1) D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709-27.
- 2) Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29:829-42.
- 3) Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:377-87.
- 4) D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995;26:124-32.
- 5) Sabadini E, Castiglione A, Colasanti G, Ferrario F, Civardi R, Fellin G, et al. Characterization of interstitial infiltrating cells in Berger's disease *Am J Kidney Dis*. 1988;12:307-15.
- 6) Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Nolasco F, Cameron JS. The role of interstitial infiltrates in IgA nephropathy: A study with monoclonal antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:187-95.
- 7) Falk MC, Ng G, Zhang GY, Fanning GC, Roy LP, Bannister KM, et al. Infiltration of the kidney by alpha beta and gamma delta T cells: Effect on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:177-85.
- 8) Pober JS, Cotran RS. Immunologic interactions of T lymphocytes with vascular endothelium. *Adv Immunol* 1991;50:261-302.
- 9) Muller GA, Markovic-Lipkovski J, Muller CA. Intercellular adhesion molecule-1 expression in human kidneys with glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1991;36:203-8.
- 10) Arrizabalaga P, Sole M, Abellana R, de las Cuevas X, Soler J, Pascual J, et al. Tubular and interstitial expression of ICAM-1 as a marker of renal injury in IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2003;23:121-8.
- 11) Noris M, Remuzzi G. New insights into circulating cell-endothelium interactions and their significance for glomerular pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1995;26:541-8.
- 12) Hooke DH, Gee DC, Atkins RC. Leukocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31:964-72.
- 13) Brady HR. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int* 1994;45: 1285-300.
- 14) Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-34.
- 15) Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301-14.
- 16) Ruoslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991; 87:1-5.
- 17) Dustin ML, Springer TA. Lymphocyte function-associated antigen-1(LFA-1) interaction with intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) is one of at least three mechanisms for lymphocyte adhesion to cultured endothelial cells. *J Cell Biol* 1988; 107:321-31.
- 18) Wuthrich RP. Intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecule-1 and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1992;3: 1201-11.
- 19) Arnaout MA. Structure and function of leukocyte adhesion molecules CD11/CD18. *Blood* 1990;75:1037-50.
- 20) Nishikawa K, Guo YJ, Miyasaka M, Tamatani T, Collins AB, Sy MS, et al. Antibodies to intercellular adhesion molecule 1/lymphocyte function-associated antigen 1 prevent crescentic formation in rat autoimmune glomerulonephritis. *J Exp Med* 1993;177: 667-77
- 21) Lhotta K, Neumayer HP, Joannidis M, Geissler D, Konig P. Renal expression of intercellular adhesion molecule-1 in different forms of glomerulonephritis. *Clin Sci* 1991; 81:477-81
- 22) Dal Canton DA, Fuiano G, Sepe V, Caglioti A, Ferrone S. Mesangial expression of intercellular adhesion molecule-1 in primary glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1992;41:951-5.

- 23) Bruijn JA, Dinklo NJ. Distinct patterns of expression of ICAM-1, VCAM-1 and ELAM-1 in renal disease. *Lab Invest* 1993; 69:329-35.
- 24) Adler S, Brady HR. Cell adhesion molecules and the glomerulopathies. *Am J Med* 1999; 107:371-86.
- 25) Martin M, Schwinzer R, Schellekens H, Resch K. Glomerular mesangial cells in local inflammation. Induction of the expression of MHC class II antigens by IFN-gamma. *J Immunol* 1989;142:1887-94.
- 26) Wawryk SO, Novotny JR, Wicks IP, Wikinson D, Maher D, Salvaris E, et al. The role of the LFA-1/ICAM-1 interaction in human leukocyte coming and adhesion. *Immunol Rev* 1989;108:135-59.
- 27) Diaz-Gallo C, Kelley VR. Self-regulation of autoreactive kidney-infiltrating T cells in MRL-1pr nephritis. *Kidney Int* 1993;44:692-9.
- 28) Schulz H, Karau A, Filsinger S, Schoels M, Kabelitz D, Richter R, et al. Tubular epithelial cells as accessory cells for superantigen-induced T cell activation. *Exp Nephrol* 1998;6:67-73.
- 29) Mrowka C, Heintz B, Sieberth HG. VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch syndrome: differences between tissue expression and serum concentration. *Nephron* 1999;81:256-63.
- 30) Lee TW, Park JK, Ahn JH, Ihm CG, Kim MJ. Role of mononuclear cells of IgA nephropathy on ICAM-1 expression in mesangial cells. *Korean J Intern Med* 1998; 13:27-32.
- 31) Chow J, Hartley RB, Jagger C, Dilly SA. ICAM-1 expression in renal disease. *J Clin Pathol* 1992;45:880-4
- 32) Tomino Y, Ohmuro H, Kuramoto T, Shirato I, Eguchi K, Sakai H, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and infiltration of lymphocytes in glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1994; 67:302-7.