

## 소아 Henoch-Schönlein 신염의 예후 인자

서울대학교 의과대학 소아과학교실

최현진 · 조희연 · 김어진 · 이병섭 · 강희경 · 하일수 · 정해일 · 최 용

= Abstract =

### Prognostic Factors in Children with Henoch-Schönlein Purpura Nephritis

Hyun Jin Choi, M.D., Hee Yeon Cho, M.D., Eo Jin Kim, M.D., Byong Sop Lee, M.D., Hee Gyung Kang, M.D., Il Soo Ha, M.D., Hae Il Cheong, M.D. and Yong Choi, M.D.

*Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose :** The long term disease course and prognostic factors were evaluated in childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis(HSPN).

**Methods :** A total of 75 children(44 boys and 31 girls) with HSPN were included in this study. The onset age was  $8.0 \pm 3.1$  years(2.3-15.3 years), and the follow-up period was  $4.3 \pm 3.6$  years(1.0-17.1 years). Kidney biopsy was done in 24 children(32%). Initial clinical and laboratory findings were evaluated. In addition, polymorphisms of the renin angiotensin system(RAS) genes(insertion/deletion in intron 16 of ACE gene, M235T in AGT gene, and A1166C in AGTR gene) were analysed. The initial and last clinical states were classified into 4 groups as follows : A, normal; B, minor urinary abnormalities; C, active renal disease (nephrotic-range proteinuria and/or hypertension with serum creatinine  $\leq 1.5$  mg/dL); D, renal insufficiency.

**Results :** At the onset, the clinical states of the patients were B in 26(35%), C in 46(61%), and D, in 3(4%). The distribution of the RAS gene polymorphism of HSPN were not different from that of 100 healthy control subjects. At the last follow-up, the clinical states of the patients were A in 23(31%), B in 38(50%), C in 9(12%), and D in 5(7%). A multiple logistic regression identified age at the onset and initial urine protein excretion as significant prognostic factors. Analysis of genotypes of the 3 RAS genes as prognostic values revealed no statistical significance.

**Conclusion :** Older age at onset and severe proteinuria were identified as poor prognostic factors of childhood HSPN. Implication of the RAS gene polymorphism in HSPN could not be validated in this small-scale retrospective study. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2005; 9:183-192**)

**Key Words :** Henoch-Schönlein nephritis, Renin angiotensin system(RAS) gene polymorphism

접수 : 2005년 9월 12일, 승인 : 2005년 9월 24일  
책임저자 : 정해일, 서울시 종로구 연건동 28  
서울대학교병원 소아과  
Tel : 02)2072-2810 Fax : 02)743-3455  
E-mail : cheonghi@plaza.snu.ac.kr

### 서 론

Henoch-Schönlein 자반증(Henoch-Schönlein purpura, HSP)은 전신성 혈관염으로 주로 피부,

위장관, 관절, 신장 등을 침범하여 특징적인 임상상을 보인다. 대부분 환자에서는 자연적으로 회복되는 질환이며 장기적인 예후는 신 침범의 유무와 정도에 달려있다[1, 2]. HSP 환자에서 HSP 신염(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)의 발생 빈도는 보고에 따라 다양하며, 신염의 발생과 관련된 위험 인자로는 한달 이상 지속되는 자반증[3-6], 심한 복부 증상[3, 5, 6], 더 높은 발병 연령[5], factor XIII activity의 감소[3] 등이 보고되어 있다. HSPN의 예후는 좋은 편이나 일부에서는 만성 신부전 또는 말기 신부전으로 진행하며, 발병시의 임상 양상과 병리 소견이 예후와 상관 관계가 있는 것으로 알려져 있다[7-14].

최근 만성 신질환의 진행에 영향을 미치는 것으로 보이는 유전적 요인들이 밝혀지고 있다. 레닌-안지오텐신 계(Renin-angiotensin system, RAS)를 구성하는 요소들의 유전자 다형성(polymorphism)을 예로 들면, 안지오텐신 전환효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 유전자의 삽입/결손(insertion/deletion, I/D) 다형성과 안지오텐신노겐(angiotensinogen, AGT) 유전자의 M235T 다형성은 안지오텐신 II를 통해 신질환의 악화에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려졌다[15, 16]. HSPN 환자에서도 RAS 관련 유전자의 다형성과 임상양상의 연관성에 관한 연구가 보고되고 있으나 그 결과는 연구자마다 다르다[17-21].

이 연구에서는 소아 HSPN 환자를 대상으로 소아 HSPN의 임상 양상과, ACE 유전자의 I/D 다형성, AGT 유전자 M235T 다형성 및 안지오텐신 II 제1형 수용체(angiotensin II type 1 receptor, AGTR) 유전자의 A1166C 다형성을 비롯한 소아 HSPN의 예후인자를 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1988년 7월부터 2004년 9월 사이에 서울대학교병원 소아과에서 HSPN으로 진단 받고 1년 이상 추적관찰 중인 환자 중 연구용 채혈에 동의한 75명을 대상으로 하였다. HSPN은 병력에서 임상적으로 특징적인 피부 자반이 확인되고 다른 혈관염의 증거가 없으면서 소변검사에서 혈뇨나 단백뇨의 소견이 동반된 경우에 진단하였다.

### 2. 방법

대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 그 중 성별, 발병 연령, 심한 복부증상의 유무, 지속적 자반의 유무, 고혈압의 유무, 발병 시 단백뇨의 양, 혈청 IgA 치, 혈청 요산 치, 신생검 소견 등을 예후와 연관하여 분석하였다. 심한 복부증상은 구토, 복통 등의 위장관계 증상이 있으면서 대변 잠혈 반응에서 양성이거나 혈변, 토혈이 동반될 때로 정의하였고, 지속적 자반은 첫 발병 후 한달 이상 자반이 지속되거나 두 달 이후 자반이 재발한 경우로 정의하였다. 요단백/크레아티닌 비(mg/mg)를 측정하여 0.2 미만은 정상, 0.2-2.0은 경도의 단백뇨, 2.0 이상은 신중후군 범위의 단백뇨로 구별하였다. 혈청 요산은 혈청 크레아티닌이 정상일 때 측정된 값을 자료에 포함하였다. 신생검은 단독 현미경적 혈뇨로 발현한 환자 8명을 제외한 나머지 환자 중 24명(32%)에서 시행하였다. 환자들의 임상 상태(clinical state)는 신기능 및 요검사 소견에 의거하여 Table 1과 같이 분류하였으며[10, 22] 신생검은 광학현미경적 소견에 따라 Table 2와 같이 분류하였다[23].

대상 환자 전부에서 RAS 유전자 중 ACE 유전자의 I/D 다형성, AGT 유전자의 M235T 다형성 및 AGTR 유전자의 A1166C 다형성에 대한 유전형질을 검사하였고, 서울대학교병원 건강증진센터에서 건강검진 결과 정상으로 판정 받은

**Table 1.** Clinical State Based on Renal Function and Urinary Abnormalities<sup>10)</sup>

A	Normal : normal physical examination(including blood pressure), urine and renal function were all normal
B	Minor urinary abnormalities : Normal physical examination and renal function, with microscopic hematuria or proteinuria(Upr/UCr <2.0) or both
C	Active renal disease : proteinuria(Upr/UCr ≥2.0) with serum creatinine ≤1.5 mg/dL with or without hematuria and hypertension
D	Renal insufficiency : serum creatinine >1.5 mg/dL including dialysis

Abbreviations : Upr, urine protein; Ucr, urine creatinine

**Table 2.** Renal Pathological Grading Based on Light Microscopic Findings<sup>23)</sup>

I	Normal, or <50% glomeruli showing mesangial hypercellularity without crescent/segmental sclerosis/global sclerosis
II	>50% glomeruli showing mesangial hypercellularity, or <25% of glomeruli with crescent/segmental sclerosis/global sclerosis
III	25-49% glomeruli showing crescent/segmental sclerosis/global sclerosis
IV	50-75% glomeruli showing crescent/segmental sclerosis/global sclerosis
V	>75% glomeruli showing crescent/segmental sclerosis/global sclerosis

성인 100명(남자 55명, 여자 45명)을 대조군으로 하였다. ACE 유전자의 I/D 다형성은 melting curve 분석을 이용한 real-time PCR법으로, AGT 및 AGTR 유전자 다형성은 특이 real-time PCR법으로 시행하였으며, 자세한 내용은 Hahn 등[24]의 방법과 동일하였다.

### 3. 통계적 분석

통계적 분석에는 SPSS(version 12.0 for Windows)를 사용하였다. 연속변수는 평균±표준편차로 표시하였고, 단백뇨는 자연 로그 값을 통계적 분석에 이용하였다. 통계학적 분석에는 Chi-square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney test 및 logistic regression analysis를 사용하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미가 있다고 간주하였다.

## 결 과

### 1. HSPN 환자의 발병 양상과 RAS 관련 유전자 다형성

전체 75명 중 남아는 44명, 여아는 31명으로 남녀비는 1.42 : 1이었다. 자반의 평균 발병연령은

8.0±3.1세(2.3-15.3세)였고, 대부분의 환자에서 신증상은 자반 발생 후 수주 이내에 나타났으며, 평균 추적관찰기간은 4.3±3.6년(1-17.1년)이었다. 복부 증상은 49명(65%)에서 동반되었고(심한 복부 증상 10명, 13%), 관절 증상은 36명(48%), 지속적인 자반은 23명(31%), 고혈압은 11명(15%), 육안적 혈뇨는 28명(37%)에서 관찰되었다. 두 명의 환자는 심한 복부 증상이 급성 충수염으로 오인되어 수술하였다. 환자군과 대조군 사이에 RAS 관련 유전자 다형성의 분포에는 차이가 없었다(Table 3).

### 2. HSPN 환자의 치료 및 임상 경과

발병 당시 임상 소견은 단독 현미경적 혈뇨 8명(11%)과 경도의 단백뇨 18명(24%)을 포함한 임상상태 B가 26명(35%), 신증후군 범위의 단백뇨를 동반한 임상상태 C가 46명(61%)이었고 3명(4%)은 모두 급속 진행성 사구체신염(임상상태 D)으로 발현하였다.

초기 치료로 ACE 차단제 또는 dipyridamole 만 사용한 환자는 21명(28%)이었고 51명(68%)에서 다양한 기간 동안 경구용 steroid(pred-

nisolone으로 환산하여 2 mg/kg/day)가 투여되었다. 이중 경구용 steroid+ACE 차단제를 사용한 환자는 34명(45%), 경구용 steroid+ACE 차단제+dipyridamole을 사용한 환자는 8명(11%), 경구용 steroid+다른 면역억제제(cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine, mizoribine)+ACE 차단제를 사용한 환자가 10명(13%)이었다.

아무런 치료도 받지 않은 환자가 2명(3%)이었고 급속 진행성 신염으로 발병한 3명은 methylprednisolone pulse 요법을 시행하였으며 그 중 1명에서 혈장교환술을 시행하였다. 장기적으로는 ACE 차단제(enalapril)가 72명(96%)에서, 항혈소판제제(dipyridamole)가 15명(20%)에서 투여되었고, ACE 차단제+azathioprine+경구용 steroid를 3년간 투여한 환자가 1명 있었다.

**Table 3.** RAS Genotypes of the Patients and Controls

Gene and genotype		Patients	Control	P value
ACE(I/D)	DD	9	17	0.644
	ID	38	49	
	II	28	34	
AGT(M235T)	MM	1	5	0.408
	MT	26	35	
	TT	48	60	
AGTR(A1166C)	AA	69	95	0.418
	AC	6	5	

Abbreviations: ACE, angiotensin converting enzyme; AGT, angiotensinogen; AGTR, angiotensin II type 1 receptor

마지막 추적관찰시 임상 상태를 살펴보면 23명(31%)이 임상적으로 완전 관해 상태(A)였으며, 38명(51%)이 B, 9명(12%)이 C에 해당하였고, 5명(7%)이 만성 신부전으로 진행하였으며(D) 그 중 한 명은 말기 신부전으로 투석을 시행하였다. 첫 임상상태와 최종 임상상태를 비교하면, 처음 B였던 26명 중 9명(35%)과 처음 C였던 46명 중 13명(28%)이 마지막 추적관찰에서 A로 완전 호전되었다(Table 4).

만성 신부전에 이른 5명(최종 임상상태 D) 중 2명이 발병시 임상상태 B였고 면역억제제를 사용하지 않았다. 그 중 1명은 추적관찰 8년째에 만성 신부전이 되었고 13년째에 투석을 시작하였으며 다른 1명은 추적관찰 4년째에 만성 신부전에 이르렀다. 만성 신부전에 이른 환자 5명 중 2명이 초기 임상상태 C였으며 그 중 1명은 초기에 경구 steroid제제를 사용하였으나 신증후군 범위의 단백뇨가 지속되다가 추적관찰 6년째에 만성 신부전에 이르렀다. 다른 1명은 면역억제제를 사용하지 않았고 추적관찰 9년째에 만성 신부전에 이르렀으며 이후 mizoribine을 사용하였고 13년째 추적관찰 중이다. 나머지 1명은 발병 당시 급성 진행성 사구체신염으로 methylprednisolone pulse 요법을 사용하였고 이후 임상상태 B의 소견을 보이던 중 추적관찰 9년째에 만성 신부전 소견을 보였다.

**Table 4.** Clinical Outcome of HSPN according to Initial Renal Presentation

Initial clinical state	Last clinical state				Total
	A	B	C	D	
B	9	15	0	2	26( 35%)
mHU only	3	5	0	0	8( 11%)
mild proteinuria	6	10	0	2	18( 24%)
C	13	23	8	2	46( 61%)
D	1	0	1	1	3( 4%)
Total	23(31%)	38(50%)	9(12%)	5(7%)	75(100%)

Values are numbers of patients. mHU, microscopic hematuria

### 3. 신생검 소견과 임상 경과

신생검을 시행한 환자 24명에서 II등급은 11명, III등급은 7명, IV등급은 5명, V등급은 1명이었다. II등급환자 11명 중 9명(82%)이 최종 추적관

**Table 5.** Initial and Last Clinical State according to the Pathological Grade

Pathological grade	Initial clinical state				Last clinical state			
	A	B	C	D	A	B	C	D
II(n=11)	0	2	8	1	3	6	1	1
III(n=7)	0	1	6	0	1	2	2	2
IV(n=5)	0	0	3	2	1	2	1	1
V(n=1)	0	0	1	0	0	1	0	0
Total	0	3	18	3	5	11	4	4

Values are numbers of patients

찰시 임상상태가 A 또는 B이었고, C와 D가 각 2명(18%)이었다. 반면에 III, IV 및 V 등급환자 13명 중에서는 최종 추적관찰시 임상상태가 A또는 B인 경우가 7명(54%), C와 D가 각 6명(46%)이었으나 II등급군과 III+IV+V 등급군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.211$ ) (Table 5).

### 4. 예후 인자 분석

임상상태 A-D에서 A, B를 양호상태로, C, D를 불량상태로 분류하였을 때 추적관찰 결과 양호한 예후군과 불량한 예후군 사이에 각종 임상 소견 및 RAS 관련 유전자 다형성의 차이는 Table 6과 같았다. 예후에 영향을 미치는 인자를 simple logistic regression으로 분석한 결과 발병 연령(crude odds ratio[cOR] 1.401, 95% con-

**Table 6.** Comparison of Various Clinical and Laboratory Variables between Patients with Good Outcome and Those with Poor Outcome

Variables	Patients with good outcome	Patients with poor outcome	P value
Number of patient	61	14	
Male/female ratio	35/26	9/5	0.767
Mean age(years)	7.4±2.6	10.5±3.7	0.004
Mean F-U duration(years)	4.3±3.8	4.3±2.7	0.442
Initial Upr/Ucr ratio	1.6±4.1	6.0±3.0	<0.001
Serum IgA at onset	198±83	225±88	0.383
Hyperuricemia	8/60(13%)	3/14(21%)	0.426
Severe abdominal pain	8/61(13%)	2/14(14%)	1.000
Persistent purpura	20/61(33%)	3/14(21%)	0.529
Hypertension	7/16(12%)	4/14(29%)	0.207
Initial clinical state			
state A or B	24/61(39%)	2/14(14%)	0.119
state C or D	37/61(61%)	12/14(86%)	
Genotype			
ACE DD	9(15%)	0	0.550*
ID	28(46%)	10( 71%)	
II	24(39%)	4( 29%)	
AGT MM	1( 2%)	0	0.759*
MT	22(36%)	4( 29%)	
TT	38(62%)	10( 71%)	
AGTR AA	55(90%)	14(100%)	0.586
AC	6(10%)	0	

Abbreviations : Upr, urine protein; Ucr, urine creatinine; ACE, angiotensin converting enzyme; AGT, angiotensinogen; AGTR, angiotensin II type 1 receptor

\*Genotype DD+ID vs II, MM+MT vs TT

fidence interval 1.13-1.73,  $P=0.002$ )과 발병시 단백뇨의 양(cOR 3.638, 95% confidence interval 1.50-8.84,  $P=0.004$ )이 예후에 영향을 미치는 유의한 인자로 분석되었으며 RAS 유전자는 예후와 상관이 없었다(Table 7). 최종적으로 simple logistic regression에서  $P$ 값이 0.2 미만으로 나온 어느 정도 의미 있는 변수들과 기본적인 인구역학적 지표인 연령과 성별을 기본적인 모델에 넣어 multiple logistic regression을 시행하였다. 발병 연령, 발병시 단백뇨의 양, 고혈압, 성별에 대해 multiple logistic regression analysis을 시행하였을 때 발병연령(adjusted odds ratio[aOR] 1.710, 95% confidence interval 1.23-2.39,  $P=0.002$ )과 발병시 단백뇨의 양

(aOR 5.026, 95% confidence interval 1.66-15.24,  $P=0.004$ )이 유의한 인자로 확인되었다 (Table 8).

## 고 찰

소아 HSPN은 대부분 양호한 경과를 취하나 일부에서 신부전으로 이행한다. 소아 HSPN에서 신부전이 발생하는 비율은 1-20%로 보고되고 있으며 발병 시에 심한 단백뇨 또는 신기능의 저하를 보이거나 신생검 조직 소견이 심각할수록 만성 신부전으로 진행되는 위험률이 높은 것으로 보고되고 있다[8-14, 25, 26]. Goldstein 등[9]은 23년간 추적관찰한 결과 발병시 혈뇨(±단백뇨)가 있었던 환자의 82%에서 정상이 되었으나 발병시 신염 또는 신증후군 소견을 보였던 환자의 44%는 고혈압 또는 신기능 저하 소견을 보였다고 하였다. 본 연구에서도 마지막 추적관찰시 활동성 신질환이나 만성 신부전 소견을 보인 14명 중에서 12명(86%)이 발병시 신증후군 범위의 단백뇨(임상상태 C)나 급성 진행성 사구체 신염(임상상태 D)을 보였던 환자였다. 발병시 현미경적 혈뇨만 보인 8명은 마지막 추적관찰시 모두 관해(임상상태 A)가 오거나 요검사 이상 소견(임상상태 B)을 보였고 발병시 정도의 단백뇨를 보였던 환자 18명은 그중 16명이 유사한 소견(임상상태 A 또는 B)을 보였다. 발병시 단백뇨의 양은 통계적으로도 유의한 위험인자로 확인되었다.

초기 임상 양상과 예후의 상관 관계에 대해 20년 이상 장기 추적관찰에 의한 보고[8, 9]에서는 심각한 신증상을 보였던 환자들 중에 장기간 관해의 소견을 보이는 예도 있는 반면, 일부에서는 경한 신증상을 보이거나 정상 소견을 보이다가 이후 신부전으로 진행하기도 하여 이들 예후 인자들에 의한 임상 결과의 예측은 정확치 않으며 장기간 추적관찰이 반드시 필요하다고 주장하고 있다[8, 9, 14]. 본 연구에서도 지속적으로 정도의 단백뇨(임상상태 B)를 보이던 환자 두 명이 4

**Table 7.** Simple Logistic Regression Analysis

Risk factor	Odds ratio	<i>P</i> value	95% confidence interval
Sex	0.748	0.637	0.22-2.50
Age at onset	1.401	0.002	1.13-1.73
Initial Upr/Ucr ratio	3.638	0.004	1.50-8.84
Serum IgA at onset	1.003	0.341	1.00-1.01
Hypertension	2.914	0.135	0.71-11.85
Severe abdominal symptom	1.104	0.907	0.21-5.87
Persistent purpura	0.559	0.410	0.14-2.23
Hyperuricemia	1.773	0.448	0.40-7.77
ACE I/D polymorphism	0.617	0.455	0.17-2.19
AGT M235T polymorphism	0.661	0.523	0.19-2.35

Abbreviations : ACE, angiotensin converting enzyme; AGT, angiotensinogen

**Table 8.** Multiple Logistic Regression Analysis

Risk factor	Odds ratio	<i>P</i> value	95% confidence interval
Gender	0.721	0.705	0.13-3.92
Age	1.710	0.002	1.23-2.39
Initial Upr/Ucr ratio	5.026	0.004	1.66-15.24
Hypertension	1.040	0.969	0.14-7.53

Abbreviations : Upr, urine protein; Ucr, urine creatinine

년, 8년째에는 만성 신부전으로 진행하기도 하였고 발병시 신증후군 범위의 단백뇨를 보였던(임상상태 C) 환자가 임상상태 B로 호전되었다가 9년째에 만성 신부전으로 진행하기도 하였다. 따라서 발병시 임상 양상이 심각한 경우는 물론 가벼운 경우에도 장기적인 추적관찰이 반드시 필요하다.

또 다른 예후인자로 알려져 있는 조직소견에 대해서는 조직검사 소견이 심각할수록 예후가 불량하다는 보고들이 대부분이다[9-14]. Ronkainen 등은 장기 추적관찰을 시행한 연구에서 초기 신생검의 결과만으로는 장기적인 예후를 예측하기 어렵다고 하였으며[8] 신증후군 범위의 단백뇨를 동반한 HSPN 환자를 대상으로 한 다른 연구에서는 초기 신생검에서 조직학적 등급(ISKDC grade I-II)이 낮았으나 두번째 신생검에서 심한 조직소견(ISKDC grade V)을 보였던 환자들을 보고하였다[22]. 그리고 조직검사의 시기에 따라 신손상 정도가 정확히 평가되지 않을 수 있기 때문에 조직소견 보다 임상 발현 양상에 기초하여 치료계획을 세우기를 권하였다. 본 연구에서도 조직검사 소견이 심각할수록 예후가 나쁜 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 몇몇 연구[9-11, 14]에서는 반월체의 비율이 높을수록 나쁜 예후를 보였다고 보고하였는데 본 연구에서 반월체가 50% 이상에서 관찰되는 경우는 모두 3명으로 마지막 추적관찰시 임상상태가 1명은 B, 1명은 C, 1명은 D였다.

통계적으로 유의한 결과를 보인 또 다른 예후인자는 발병 연령이다. 일반적으로 소아 HSN은 양성경과를 취하며 이와 달리 성인에서는 HSP의 신 침범률이 높고 신증상도 더 심한 것으로 알려져 있다[27, 28]. 소아 HSP 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 발병 연령이 높을수록 신 침범률이 높다고 보고하였다[5]. 그러나 장기적인 추적관찰을 하였을 때 Coppo 등[29]은 소아 HSPN과 성인 HSPN의 5년과 10년 신생존율은 차이가 없다고 보고하였다. 소아 HSPN을 대상

으로 장기 추적관찰을 한 다른 연구[8]에서도 발병연령이 높을수록 HSP의 발병시에 더 심한 신증상을 보이는 경향이 있지만 통계적으로 유의하지 않고 장기적인 신염의 예후와 관련이 없다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 발병 연령이 높을수록 임상 결과가 나쁜 경향을 뚜렷이 보이고 있다.

최근의 연구들이 RAS이 신손상 기전에 관여하고 있음을 시사해왔으므로 본 연구에서는 RAS 유전자 다형성이 HSPN의 예후와 상관이 있는지를 함께 살펴보았다. AGT 및 ACE의 증가는 angiotensin II의 생성을 증가시키는데, RAS의 최종 산물인 angiotensin II는 신장 내에서 단백에 대한 사구체 투과성을 증가시키며 메산지움와 세뇨관의 증식을 촉진시킴으로써 신손상의 진행 기전에 중요한 역할을 담당하며 angiotensin II의 혈류 역동학적인 작용은 AGTR을 매개로 이루어진다[30]. 본 연구에서 대상으로 한 RAS 유전자 중 ACE 유전자의 D allele을 가진 경우, 특히 DD 유전자형에서 혈중 ACE 농도가 증가해 있고[31] AGT 유전자의 M235T 다형성에서 T 대립유전자가 존재하는 경우, 특히 TT 유전자형이 혈중 AGT 농도가 높음이 알려져 있다[32]. IgA 신병증을 포함한 다양한 신질환에서 ACE 유전자의 I/D 다형성, AGT 유전자 M235T 다형성, AGTR 유전자의 A1166C 다형성이 예후에 미치는 영향에 대한 연구들이 이루어졌으나 보고된 결과들은 일관성을 보이지 않고 있다[15, 16, 33-36]. HSPN에서 RAS 유전자 다형성에 대한 연구는 드문 편으로 ACE 유전자 I/D 다형성과 HSPN의 예후의 상관관계에 대한 연구들은 서로 다른 결과를 보이고 있다[17-20]. HSPN에서 AGT 유전자 M235T 다형성에 대해서는 Ha 등[21]이 평균 25개월 동안 추적관찰을 한 환자를 대상으로 한 연구에서 단백뇨량과 AGT 유전자 M235T 다형성 사이에 상관관계가 없다고 보고한 것 이외에는 보고된 바 없고, AGTR 유전자의 A1166C 다형성과 HSPN의 예후의 상

관관계에 대해서도 보고된 바 없다. 본 연구에서는 RAS 유전자 다형성과 HSPN의 임상 결과는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다 ( $P>0.05$ ).

아직까지 HSPN에 확립된 효과적인 치료법은 없으며 발병시 신증상이 심한 환자에서 methylprednisolone pulse 요법 또는 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine 등으로 치료를 시도하였던 몇몇 연구[22, 37-39]에 의하면 HSPN의 초기에 집중적인 치료를 함으로써 HSPN의 예후를 호전시킬 수 있었다고 하였다[38, 39]. 이에 비추어 볼 때 예후 인자에 대한 연구에는 치료가 미치는 영향에 대한 분석이 함께 이루어야 할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 대상 환자 수가 충분하지 않고 연구가 후향적으로 이루어졌으므로 환자에 따라 각각 다양한 치료가 적용되어 치료가 예후에 미치는 영향을 평가하기에 적절하지 않았다. 환자의 대부분이 ACE 억제제를 사용한 바 있는데 이 또한 RAS 유전자 다형성이 질병의 경과에 미치는 영향을 정확히 분석하는 데에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

결론적으로 기존의 연구들에서는 발병시 신증상의 심한 정도와 신생검 소견을 HSPN의 중요한 예후 인자로 보고하였으나 본 연구에서는 발병 연령과 발병시 심한 단백뇨의 정도가 HSPN의 의미있는 예후 인자로 밝혀졌고 RAS 유전자 다형성은 HSPN의 임상 결과와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 보다 정확한 예후인자를 알기 위해서는 더 많은 수의 환자를 대상으로 하여 장기간의 추적관찰을 수행한 전향적인 연구가 필요하다.

## 한 글 요약

**목적 :** 소아 HSPN의 임상 경과와 이에 영향을 미치는 예후 인자를 조사하였다.

**방법 :** 소아 HSPN 환자 75명(남아 44명, 여아 31명)을 대상으로 하였으며 발병연령은  $8.0 \pm$

3.1세(2.3-15.3세)였고 추적관찰 기간은  $4.3 \pm 3.6$ 년(1.0-17.1년)이었다. 신생검은 24명(32%)에서 시행되었다. 발병시 임상 양상과 검사 결과를 조사하였으며, 대상 환자들의 RAS 유전자의 다형성(ACE 유전자의 I/D 다형성, AGT 유전자의 M235T 다형성, AGTR 유전자의 A1166C 다형성)에 대해 검사하였다. 발병시와 마지막 추적관찰시 임상 상태는 다음과 같이 4군으로 분류하였다: A, 정상; B, 경도의 소변이상; C, 활동성 신질환(신증후군 범위의 단백뇨) 또는 고혈압 소견을 보이면서 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이하; D, 신부전.

**결과 :** 발병시 환자들의 임상 상태는 26명(35%)이 B, 46명(61%)이 C였고 D가 3명(4%)이었다. RAS 유전자 다형성의 분포는 100명의 건강한 대조군과 다르지 않았다. 마지막 추적관찰시 환자들의 임상 상태는 A가 23명(31%), B가 38명(50%), C가 9명(12%), D가 5명(7%)이었다. Multiple logistic regression 결과 발병 연령과 발병시 단백뇨의 양이 유의한 예후 인자로 확인되었다. RAS 유전자는 HSPN의 예후 인자로 통계학적 유의성이 없었다.

**결론 :** 본 연구에서는 발병 연령이 높을수록, 발병시 단백뇨의 양이 많을수록 소아 HSPN의 예후가 나쁜 것으로 나타났고 RAS 유전자는 HSPN의 예후와 상관 관계가 없었다. 더 정확한 연구를 위해서는 더 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하리라 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis: an update. Eur J Pediatr 2001;160:689-95.
- 2) Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. Curr Opin Rheumatol 2001;13:35-40.
- 3) Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int 1998;53:1755-9.

- 4) Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int* 2005;25:45-8.
- 5) Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002;161:196-201.
- 6) Jeoung MJ, Yim HE, Yoo KH, Hong YS, Lee JW, Kim SK. A multivariate analysis of risk factors of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Korean J Pediatr* 2004;47:405-11.
- 7) Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J* 1977;2:11-4.
- 8) Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002;360:666-70.
- 9) Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992; 339:280-2.
- 10) Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schonlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999;13:816-23.
- 11) Yoshikawa N, White RH, Cameron AH. Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol* 1981;16:223-9.
- 12) Huh YJ, Shin JI, Park JM, Lee JS, Jeong HJ. Correlation between clinicomorphologic findings and clinical outcome in childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:30-7.
- 13) Jang HS, Hong IH, Go CW, Koo JH, Kwak JS. Henoch-Schönlein nephritis children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2000;4:120-6.
- 14) Kim BM, Jang CH, Jo MH, Kwak JS, Go CW, Koo JH. Henoch-Schönlein nephritis in Korean children: renal outcome and prognostic factors. *Korean J Nephrol* 2003;22: 677-83.
- 15) Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Zukowska-Szczechowska E. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. End-Stage Renal Disease Study Group. *Kidney Int* 2000; 58:513-9.
- 16) Lovati E, Richard A, Frey BM, Frey FJ, Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:46-54.
- 17) Yoshioka T, Xu YX, Yoshida H, Shiraga H, Muraki T, Ito K. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene predicts persistent proteinuria in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Arch Dis Child* 1998;79:394-9.
- 18) Amoroso A, Danek G, Vatta S, Crovella S, Berrino M, Guarrera S, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and severity of renal disease in Henoch-Schoenlein patients. Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3184-8.
- 19) Dudley J, Afifi E, Gardner A, Tizard EJ, McGraw ME. Polymorphism of the ACE gene in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:218-20.
- 20) Ha CW, Kim JY, Lee JN, Lee JH, Chung WY. The effect of angiotensin converting enzyme gene polymorphism in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:884-90.
- 21) Ha CW, Joo HJ, Park JK, Chung WY. Angiotensinogen M235T polymorphism in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004; 8:10-7.
- 22) Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimies O, Ormala T, et al. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Clin Nephrol* 2003;60:80-4.
- 23) Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome:

- revisiting H.S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:342-8.
- 24) Hahn H, Ku SE, Kim KS, Park YS, Yoon CH, Cheong HI. Implication of genetic variations in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2005 Aug 25; [Epub ahead of print].
- 25) Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988;147:113-5.
- 26) Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child* 1981;56:482-4.
- 27) Rieu P, Noel LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne(Paris)* 1999;150:151-9.
- 28) Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:859-64.
- 29) Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2277-83.
- 30) Matsusaka T, Hymes J, Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2025-43.
- 31) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
- 32) Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotevlevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
- 33) Frimat L, Philippe C, Maghakian MN, Jonveaux P, Hurault de Ligny B, Guillemin F, et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and angiotensin II type 1 receptor genes and end-stage renal failure in IgA nephropathy: IGARAS--a study of 274 Men. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2062-7.
- 34) Pei Y, Scholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest* 1997;100:814-20.
- 35) Maruyama K, Yoshida M, Nishio H, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R, et al. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001;16:350-5.
- 36) Schmidt S, Ritz E. Genetic factors in IgA nephropathy. *Ann Med Interne(Paris)* 1999;150:86-90.
- 37) Singh S, Devidayal, Kumar L, Joshi K, Minz RW, Datta U. Severe Henoch-Schönlein nephritis: resolution with azathioprine and steroids. *Rheumatol Int* 2002;22:133-7.
- 38) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Ito E, Waga S. Early treatment with oral immunosuppressants in severe proteinuric purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:347-50.
- 39) Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998;12:238-43.