

## 소아 IgA 신병증의 장기 추적(평균 10.8년)에 따른 임상 경과 및 병리학적 변화

문창민 · 김병길 · 임범진<sup>†</sup> · 송지선\* · 정현주<sup>†</sup>

관동대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실\*, 연세대학교 의과대학 병리학교실<sup>†</sup>

= Abstract =

### Clinicopathologic Changes of IgA Nephropathy in Children During Long-term (average 10.8 yrs) Follow-up

Chang Min Moon, M.D., Pyung Kil Kim, M.D.

Beom Jin Lim, M.D.<sup>†</sup>, Ji Sun Song, M.D.\* and Hyeon Joo Jeong, M.D.<sup>†</sup>

*Departments of Pediatrics and Pathology\*, Kwandong University, College of Medicine, Goyang  
Department of Pathology<sup>†</sup>, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose :** We know little about the natural course of IgA nephropathy (IgAN) in association with histologic changes especially in children. We investigated clinicopathologic features with long-term follow-up biopsy to clarify the outcomes and prognostic indicators for childhood IgAN.

**Methods :** From our patients' medical records, we retrieved 20 patients with IgAN, to whom renal biopsies had been performed for the initial diagnosis and follow-up to find out any histologic changes. Initial and follow-up biopsies were classified by Haas classification. The changes of these parameters were compared with the evolution of clinical features.

**Results :** Patients were treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in combination with angiotensin receptor blockers (in subclass II or above) and short-term cyclosporine A (in patients showing nephrotic syndrome). Histologic improvement in 7 cases and deterioration in 3 cases were observed. At the time of last biopsy, 10 cases (50%) showed clinical remission and the others showed improved clinical features. These clinical outcomes did not correlate with initial Haas classifications. Hypertension at onset observed in 5 cases (25%) revealed significant correlation with clinical outcome ( $P=0.01$ ) and last Haas classification ( $P=0.007$ ). None of the cases showed progression to CRF or ESRD.

**Conclusion :** During a mean follow-up of  $10.8\pm 3.4$  years, childhood IgAN showed good clinicopathologic outcome. Hypertension at onset was only a strong predictor of clinicopathologic outcomes, but initial Haas classification cannot predict outcomes in children. Histologic change of IgAN in long term follow-up period cannot be completely predicted by clinical data and vice versa. Therefore, a renal biopsy should be considered as a part of follow-up plan. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2010;14:154-165)

**Key Words :** IgA nephropathy, Children, Haas classification, Prognosis

## 서 론

IgA 신병증은 조직 면역 형광 검사상 사구체 간질에 IgA의 침착을 보이는 사구체 신염으로 전세계적으로 가장 흔한 원발성 사구체 신염이다[1-3]. 아직까지 발병 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 유전적 인자도 이 질환의 발병 및 진행에 관여하는 것으로 보인다[4-6]. 이 질환은 성인에서는 발병 후 10년 이내에 6-35% [7], 20년 이내에는 25-50%에서 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있으며[8], 소아에서는 10년 이내에 5-13%에서 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다[8].

IgA 신병증은 임상적 관해부터 만성 신부전까지 다양한 예후를 보여 성인을 중심으로 예후 인자에 대해 많은 연구가 있어왔으나 소아의 경우는 그리 많지 않다. 신생검을 통한 신조직의 병리학적 소견은 IgA 신병증의 진단에 필수적이며, 또한 중요한 예후 인자로 알려져 있다[9-11]. 이에 저자들은 신생검 후 병리학적으로 IgA 신병증으로 확진된 소아들을 대상으로 최초 진단 후 장기간 지나서 시행한 추적 신생검을 통하여 소아 IgA 신병증의 임상 양상 및 병리학적 변화에 대하여 검토하여 임상적 관해와 초기 임상 양상 및 병리학적 변화의 상관관계를 알아보고 각 인자들 중 예후에 중요한 인자가 무엇인지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

신생검을 통하여 병리학적으로 IgA 신병증으로 진단받고 추적 중이던 환자들 중, 2008년 12월부터 2009년 12월까지 추적 신생검을 시행한 20명의 환자를 대상으로 의무기록 고찰을 통해 후향적으로 자료를 분석하였다.

## 1. 임상 소견

발병 후 최초 신생검시까지 및 최종 신생검시 신증후군의 동반 여부, 요 이상 소견, 고혈압 동반 여부 등 임상 증상과 24시간 소변 검사상 단백 배설량, 사구체 여과율의 감소 여부 등 검사소견을 검토하였다. 신증후군은 혈청 알부민이 2.5 g/dL 이하이면서 소변 단백질이 40 mg/m<sup>2</sup>/hr (960 mg/m<sup>2</sup>/day) 이상인 경우로 정의하였고, 이상뇨 소견은 신증후군을 포함한 모든 환자에서 6개월 이상 고배율 시야당 5 이상의 적혈구가 관찰되는 혈뇨나 24시간 소변 검사상 단백 배설량이 96 mg/m<sup>2</sup>/day 또는 150 mg/day 이상인 단백뇨가 단독 혹은 혈뇨와 동반하여 보이는 것으로 정의하였다. 단백뇨의 경우 24시간 소변검사상 단백 배설량이 960 mg/m<sup>2</sup>/day 미만인 경우를 경도의 단백뇨, 960 mg/m<sup>2</sup>/day 이상인 경우를 중증도(severe) 단백뇨로 정의하였다. 고혈압은 2008년 발표된 한국 소아 청소년 정상 혈압 참고치[12]를 기준으로 환아 연령의 수축기와 이완기 혈압이 모두 95 백분위수 또는 140/90 mmHg 이상인 경우가 3회 이상 관찰된 경우로 정의하였고, 사구체 여과율은 크레아티닌 청소율(creatinine clearance rate)을 구하여 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상인 경우를 정상, 60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 경우를 경한 감소, 그리고 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 경우는 중증도의 감소 상태로 정의하였으며, 중증도 이상 감소한 상태를 신부전으로 정의하였다.

## 2. 병리학적 분류

최초 및 추적 신생검 조직 모두 Haas의 분류[13]에 따라 I, II, III, IV, V의 아형으로 분류하였고, 병리학적 경과를 최초 Haas 아형에서 최종적으로 낮은 아형으로의 변화를 호전으로, 높은 아형으로의 변화를 악화로 보았다.

### 3. 치료

환자들은 최초 병리학적 소견 및 임상 양상에 따라 추적 관찰하거나 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitors)를 단독 또는 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blockers), 스테로이드, 사이클로스포린 A 등의 약물과 병용 투여하여 치료를 지속하였다.

### 4. 임상 경과

최종 신생검시 혈뇨, 단백뇨, 고혈압, 크레아티닌 청소율 등의 임상 소견이 정상화 된 임상적 관해군과 그렇지 않은 군으로 분류하였다.

### 5. 임상 경과와 병리학적 변화에 대한 분석

환자들의 발병시 임상 소견을 최초 및 최종 병리학적 소견과 비교하여 임상 양상과 병리학적 분류의 변화간의 통계적 유의성을 알아보았다. 그리고 임상 경과와 발병시 임상 소견, 치료 방법 및 병리학적 분류 간에 통계적으로 유의한 상관관계가 있는지 여부를 조사하였다. Chi-square test, Paired T-test, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney test를 사용하여 통계적 유의성을 검정하였고, 0.05 미만의 P 값을 보일 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 연령 및 성별 분포

총 환자수는 20명으로, 최초 신생검시 평균 9.5±2.6세(4.7-14.3세)였으며, 남자가 16명 여자가 4명이었다. 최종 신생검시에는 평균 20.3±3.4세(14.8-25.2세)였으며, 최초 신생검 후 최종 신생검

까지 평균 10.8±3.4년(5.2-16.6년)이 경과하였다(Table 1). 이들 중 4명의 환자는 2회, 1명의 환자는 3회에 걸쳐 추적 신생검을 시행하였으며, 나머지 15명은 1회의 추적 신생검을 시행하였다.

### 2. 초기 임상 소견 및 병리 소견

최초 신생검시 신증후군 양상을 보였던 환자는 6명(30%)이었다(Table 2).

신증후군 여부와 상관없이 최초 신생검시까지 혈뇨를 보인 환자는 18명(90%)으로 이 중 11명(55%)은 육안적 혈뇨를 보였고, 단백뇨를 보인 환자는 14명(70%)으로 이 중 24시간 소변검사상 단백 배설량이 960 mg/m<sup>2</sup>/day 이상인 중증도의 단백뇨는 8명(50%)에서 관찰되었다. 단백뇨를 동반한 혈뇨를 보이는 경우는 12명(60%)으로, 이들 중 6명(30%)은 육안적 혈뇨와 중증도의 단백뇨를 함께 보였다. 환자들의 24시간 평균 뇨단백량은 1,618±2,056 mg/m<sup>2</sup>/day였다.

**Table 1.** Profiles of Patients

Number of patients	20
Gender (Male:Female)	16:4
Age at (years)	
Initial biopsy	9.5±2.6 ( 4.7-14.3)
Last biopsy	20.3±3.4 (14.8-25.2)
Interval between initial and last biopsies (years)	10.8±3.4
24 hour urine protein (mg/m <sup>2</sup> /day)*	
Initial	1,618±2,056
Last	86±158
Creatinine clearance rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	
Initial	94±29
Last	97±22
Progression to CRF/ESRD	0

\*P=0.003 between initial and last 24 hour urine protein

고혈압은 최초 신생검시 5명(25%)의 환자에서 관찰되었다.

최초 신생검시 8명(40%)의 환자에서 크레아티닌 청소율의 저하가 관찰되었는데, 이들 중 5명(62.5%)은 60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>의 경한 저하를 보였으나, 3명(37.5%)은 중등도 저하를 보여(54-57 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 경한 신부전 양상을 보였다. 환자들의 평균 크레아티닌 청소율은 94±29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>였다.

최초 신조직의 병리학적 검사 결과 Haas 분류상 아형은 I형 6명(30%), II형 1명(5%), III형 7명(35%), IV형 5명(25%), V형 1명(5%)이었으며, 초기 임상 소견 중 혈뇨를 동반한 단백뇨를 보이는

경우는 최초 Haas의 분류와 유의한 상관관계(P=0.007)를 보였다(Table 2).

### 3. 치료 방법

환자 중 1명(5%)은 최초 진단 후 특별한 치료 없이 추적 진료를 시행하며 경과를 관찰하였고, 나머지 19 (95%)명은 최초 병리학적 소견 및 임상 양상에 따라 약물 치료를 지속하였다. 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitors; cilazapril, Inhibace<sup>®</sup>)는 모든 약물 치료 환자에게 기본적으로 투여하였으며, 병리학적 소견이 Haas분류상 II형 이상이거나 현미경적 혈뇨나 경도

**Table 2.** Initial Clinical Features of Patients Grouped According to Initial Haas Subclass

	No. of patients	Initial Haas subclass				
		I	II	III	IV	V
Number of patients		6 (30%)	1 (5%)	7 (35%)	5 (25%)	1 (5%)
Gender(M:F)		4:2	1:0	6:1	4:1	1:0
Age at initial biopsy (years)		8.5±3.0	11.8	9.7±1.9	10.1±3.5	8.3
Nephrotic syndrome	6 (30%)	1	0	1	3	1
Initial hematuria						
GH	11 (55%)	2	1	4	3	1
MH	7 (35%)	2	0	3	2	0
Initial proteinuria						
SP	8 (40%)	1	0	2	4	1
MP	6 (30%)	1	1	3	1	0
Initial 24hr urine protein (mg/m <sup>2</sup> /day)		413±666	528	1,193±1,698	3,939±2,379	1,299
Initial hematuria with proteinuria*						
GH+SP	6 (30%)	0	0	2	3	1
GH+MP	3 (15%)	0	1	2	0	0
MH+SP	1 (5%)	0	0	0	1	0
MH+MP	2 (10%)	0	0	1	1	0
Initial Hypertension	5 (25%)	1	1	2	1	0
Initial CCr (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		108±41	94	86±19	85±30	109
Initial degree of decrease in CCr						
Moderate	3 (15%)	0	0	1	2	0
Mild	5 (25%)	2	0	3	0	0

\* P=0.007

Abbreviations : GH, gross hematuria; MH, microscopic hematuria (random urine RBC >5 per high power field); SP, severe proteinuria (total excretion of protein in urine ≥960 mg/m<sup>2</sup>/day); MP, mild proteinuria (total excretion of protein in urine 96-960 mg/m<sup>2</sup>/day); CCr, creatinine clearance rate (mild decrease 60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; moderate decrease <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

의 단백뇨, 비교적 높은 정상 혈압 등이 지속되는 경우에는 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blockers; losartan, Cozaar<sup>®</sup>)를 병용 투여하였다. 스테로이드 제제는 데프라자코르트(deflazacort, Calcort<sup>®</sup>)를 사용하여 안지오텐신 전환효소 억제제 등으로 조절되지 않는 단백뇨를 보이는 환자에게 추가로 투여하였고, 초기에 신증후군 양상을 보인 6명의 환자 중 2명에게는 메칠프레드니솔론 펄스 투여 후 추가로 투여하였는데, 경과에 따라 감량하여 최소량을 유지하다가 중단하였다. 초기에 심한 신증후군 양상을 보였던 환자 4명과 스테로이드로 단백뇨가 조절되지 않는 환자 3명에게는 사이클로스포린 A (Cipol-N<sup>®</sup>)를 5 mg/kg/day를 기준으로 혈중 농도가 100-120 ng/mL로 유지되도록 용량을 조절하며 투여하였으며 투여 기간은 1년을 넘지 않았다.

#### 4. 임상 및 병리 소견의 변화와 임상 경과

최종 신생검시 뇨검사 소견, 혈압, 크레아티닌 청소율 모두 정상 소견을 보여 임상적 관해 상태를 보이는 환자들(A군)은 10명(50%)이었고, 그렇지 않은 비관해 환자들(B군)은 10명(50%)이었다. 추적 기간 중 만성 신부전이나 말기 신질환으로 진행된 경우는 없었다(Table 3, 4).

최종 신조직의 병리학적 검사 결과 Haas의 분류에 따른 아형은 I형 8명(40%), II형 1명(5%), III형 8명(40%), IV형 3명(15%)이었으며 V형은 없었다. 최종 신생검 결과 병리학적 분류상 호전된 환자는 7명(35%)이었으며, 10명(50%)은 변화가 없었고, 3명(15%)은 악화 소견을 보였다(Fig. 1). 이 중 1명에서는 Haas 분류상 최초 V형에서 최종 III형으로 호전 소견을 볼 수 있었고, IV형에서 I형으로 호전을 보인 환자도 1명이 있었다. 최종 신생검시 임상 소견 중 단백뇨를 보이는 경우는 이러한 최종 Haas 분류와 통계적으로 유의한 상관관계( $P=0.048$ )를 보였으나 고혈압 등 다른 최종 임상 소견

과 유의한 상관관계는 없었다.

최초 신생검시까지 신증후군 양상을 보였던 6명(30%)의 환자들 중에서 초기 신증후군이 관해에 이른 후 추적 기간 동안 재차 혈청 알부민의 저하를 동반하여 중증도의 단백뇨를 보이는 신증후군 양상을 보인 환자는 없었다. 초기 신증후군의 동반 여부와 임상 경과 및 최종 Haas 아형의 분류 사이에 통계학적인 유의성은 없었다( $P>0.05$ ).

최종 신생검시 15명(75%)은 정상뇨 소견을 보였고, 이상뇨 소견을 보이는 환자들에서도 육안적 혈뇨나 중증도의 단백뇨는 관찰되지 않았다. 최초 신생검시 혈뇨를 보이던 18명(90%)의 환자들 중 9명(50%)과 단백뇨를 보이던 14명(70%) 중에서 6명(43%)이 최종 신생검시 관해 상태를 보였는데, 초기의 혈뇨나 단백뇨 소견은 정도에 관계없이 임상 경과나 최종 병리학적 소견과 유의한 상관관계를 보이지 않

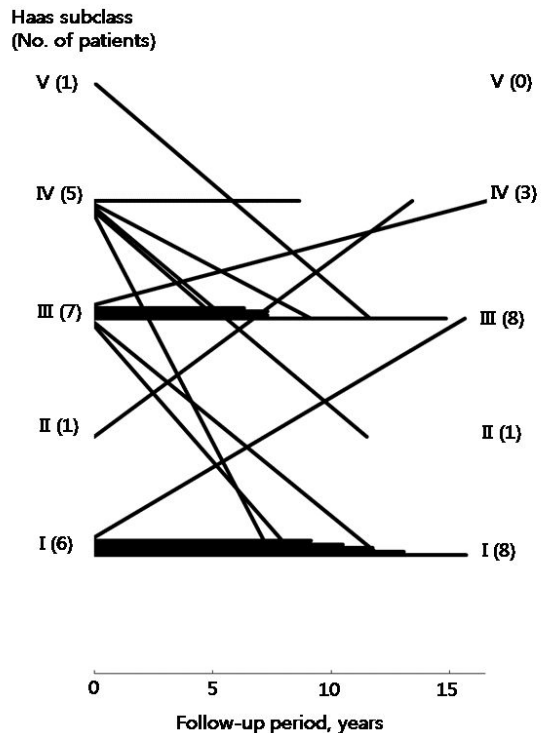


Fig. 1. Histologic changes in Haas classification during follow-up.

**Table 3.** Profiles of Patients Grouped According to Last Haas Subclass and Clinical Outcome

	Last Haas subclass				Clinical outcome*	
	I	II	III	IV	Group A	Group B
Number of patients	8 (40%)	1 (5%)	8 (40%)	3 (15%)	10 (50%)	10(50%)
Gender (M:F)	6:2	1:0	6:2	3:0	8:2	8:2
Age at initial biopsy (years)	9.6±3.5	7.0	9.2±1.8	10.6±2.6	9.8±2.0	9.2±3.2
≥10 years old	3	0	4	2	3	6
<10 years old	5	1	4	1	7	4
Age at last biopsy (years)	20.7±2.3	18.5	18.9±4.1	23.5±2.2	19.9±3.0	20.8±3.9
24hr urine protein (mg/m <sup>2</sup> /day)						
Initial	573±787	5,901	1,683±2,255	2,803±2,130	1,584±2,308	1,651±1,896
Last	42±18	33	125±248	118±91	40±12	132±219
CCr (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )						
Initial	89±21	54	105±35	91±32	92±24	95±35
Last	106±25	91	98±17	75±17	113±12	81±18
Initial Haas subclass						
I	5	0	1	0	3	3
II	0	0	0	1	0	1
III	2	0	4	1	3	4
IV	1	1	2	1	3	2
V	0	0	1	0	1	0

\*Group A, patients with clinical remission(normal urinalysis, normal blood pressure and normal creatinine clearance rate); Group B, patients without clinical remission  
Abbreviations :CCr, creatinine clearance rate

았다( $P>0.05$ ). 초기에 혈뇨를 동반한 단백뇨를 보이던 12명(60%)의 환자 중에서 5명(42%)이 최종 신생검시 관해 상태를 보였고 7명(58%)이 비관해 상태를 보였는데, 초기 혈뇨를 동반한 단백뇨 소견은 임상 경과와 유의한 상관관계가 없었으며 최종 Haas 분류와 비교적 높은 상관관계( $P=0.058$ )를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 이러한 복합 이상뇨 소견은 동반된 혈뇨나 단백뇨의 정도에 관계 없이 임상 경과나 최종 병리학적 소견과 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $P>0.05$ ). 최종 신생검시 모든 환자들의 24시간 평균 뇨단백량은  $86\pm158$  mg/m<sup>2</sup>/day로 초기 평균 뇨단백량( $1,618\pm2,056$  mg/m<sup>2</sup>/day)과 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P=0.003$ ) (Table 1).

초기에 고혈압을 보인 5명(25%)의 환자 중 3명(60%)은 최종 신생검시 정상 혈압을 보였고 2명(40%)은 고혈압이 지속되었는데, 추적 기간 중에 새로 고혈압이 발병한 경우는 없었다. 이러한 초기 고혈압은 임상 경과( $P=0.010$ ) 및 최종 Haas 분류( $P=0.007$ )와 유의한 상관관계를 보였다(Table 4).

최초 신생검시 크레아티닌 청소율의 저하를 보였던 8명(40%)의 환자 중에서 6명(75%)은 최종 신생검시 정상 소견을 보였으나, 2명(25%)은 정도의 저하 상태를 보였고, 초기에 정상 소견을 보였던 환자 12명(60%) 중 4명(33%)이 최종 신생검시 정도의 저하소견을 보였다. 중등도 이상의 저하를 보인 환자는 없었다. 초기에 중등도 저하를 보이는 경우는

**Table 4.** Changes of Patients' Clinical Features Grouped According to Last Haas Subclass and Clinical Outcome

Clinical features (initial→last)	No. of patients	Last Haas subclass				Clinical outcome*	
		I	II	III	IV	Group A	Group B
Initial nephrotic syndrome	6	1	1	3	1	3	3
Hematuria							
(+)->(-)	15	5	1	7	2	9	6
(+)->MH	3	1	0	1	1	0	3
Proteinuria							
(+)->(-)	11	4	1	5	1	6	5
SP->MP <sup>†</sup>	3	0	0	1	2	0	3
Hematuria with proteinuria							
(+)->(-)	8	2	1	4	1	5	3
GH+SP->MP	2	0	0	1	1	0	2
GH+MP->MH	1	0	0	1	0	0	1
MH+SP->MH+MP	1	0	0	0	1	0	1
Hypertension							
(+) <sup>‡</sup> ->(-)	3	0	0	1	2	0	3
(+) <sup>‡</sup> ->(+) )	2	0	0	1	1	0	2
Decreased CCr							
Moderate <sup>†</sup> ->(-)	2	0	1	1	0	1	1
Moderate <sup>†</sup> ->Mild	1	0	0	0	1	0	1
Mild->(-)	4	3	0	1	0	3	1
Mild->Mild	1	1	0	0	0	0	1
(-)->Mild	4	1	0	2	1	0	4
Progression to CRF/ESRD	0	0	0	0	0	0	0

\*Group A, patients with clinical remission (normal urinalysis, normal blood pressure and normal creatinine clearance rate); Group B, patients without clinical remission

<sup>†</sup>P<0.05 with last Haas classification

<sup>‡</sup>P=0.007 with last Haas classification and P=0.010 with clinical outcome

Abbreviations : GH, gross hematuria; MH, microscopic hematuria (random urine RBC >5 per high power field); SP, severe proteinuria (total excretion of protein in urine ≥960 mg/m<sup>2</sup>/day); MP, mild proteinuria (total excretion of protein in urine 96-960 mg/m<sup>2</sup>/day); CCr, creatinine clearance rate (mild decrease 60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; moderate decrease <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

최종 Haas 분류와 유의한 상관관계가 있었으나(P=0.048), 임상 경과와는 유의성이 없었다(P>0.05). 최종 신생검시 환자들의 크레아티닌 청소율은 97±22 mL/min/1.73m<sup>2</sup>로 초기 평균과 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05).

최초 Haas 분류는 임상 경과나 최종 Haas 분류와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(P>0.05).

최초 병리학적 소견 및 임상 양상에 따라 1명(5%)은 투약 없이 추적 관찰하였으며 19명(95%)은 약

물치료를 지속하였는데, 안지오텐신 전환 효소 억제제(cilazapril, Inhibace<sup>®</sup>)는 19명(95%) 모두에게 투여하였고 임상 양상에 따라 안지오텐신 수용체 차단제(losartan, Cozaar<sup>®</sup>; 14명, 70%)나 스테로이드(deflazacort, Calcort<sup>®</sup>; 16명, 80%), 사이클로스포린 A(Cipol-N<sup>®</sup>; 7명, 35%) 등을 병용 투여하였다(Table 5). 사이클로스포린 A를 투약했던 7명의 환자들 중 3명(43%)과 스테로이드를 투약했던 16명의 환자들 중 8명(50%)이 최종 신생검시 임상적 관해 상태를 보였다. 이러한 투약의 종류는 임상

**Table 5.** Medications of Patients Grouped According to Last Haas Subclass and Clinical Outcome

	No. of patients	Last Haas subclass				Clinical outcome*	
		I	II	III	IV	Group A	Group B
None	1	1	0	0	0	1	0
ACEi, ARB	3	1	0	2	0	1	2
ACEi, Steroid	4	3	0	1	0	2	2
ACEi, ARB, Steroid	5	2	0	3	0	3	2
ACEi, Steroid, CsA <sup>†</sup>	1	1	0	0	0	0	1
ACEi, ARB, Steroid, CsA <sup>†</sup>	6	0	1	2	3	3	3

\*Group A, patients with clinical remission (normal urinalysis, normal blood pressure and normal creatinine clearance rate); Group B, patients without clinical remission

<sup>†</sup>P<0.05 with last Haas classification

Abbreviations : ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers; CsA, cyclosporine A

경과와 유의한 상관관계를 보이지 않았으나(P>0.05), 사이클로스포린 A의 투여 여부와 최종 Haas 분류 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다(P=0.023)

### 고 찰

IgA 신병증은 전세계적으로 가장 흔한 원발성 사구체 신염으로, 과거에는 양성 경과를 취하는 질환으로 알려졌으나, 최근 많은 연구들을 통해 성인들의 경우 발병 후 20년 이내에 25-50%에서 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있고[8], 소아의 경우는 10년 이내에 5-13%에서 말기 신부전으로 진행되는 것으로 보고되어[8] 성인에 비하여 낮은 비율을 보이거나 많은 사례에서 장기간에 걸쳐 만성 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있어 비교적 중증의 질환으로 생각된다. 국내의 경우 1997년 보고된 한국 소아 신장이식현황에 대한 다기관 공동 연구 결과[14]와 이후 여러 단일기관의 연구결과[15-17]를 종합하여 살펴보면 IgA 신병증은 소아 신부전의 원인 질환으로 14.4%를 차지하여 4번째로 가장 흔한 원인 질환으로 생각된다.

그러나 본 연구의 대상 20명 중에서 평균 10.8±3.4년(5.2-16.6년)동안의 추적 기간 중 만성 신부

전이나 말기 신질환으로 진행된 예는 없었으며, 6명(30%)에서 크레아티닌 청소율의 저하가 관찰되었으나 모두 경한 정도에 불과했다. 또한 임상적 관해 상태가 유지되는 환자가 10명(50%)에 이르며, 그렇지 않은 환자들도 초기 임상 양상과 달리 양호한 임상 소견을 보여 소아에서의 IgA 신병증의 임상 경과는 비교적 양호한 것으로 보인다.

IgA 신병증은 임상적 관해에서 만성 신부전에 이르기까지 다양한 임상 경과를 보이며 그 진행 속도도 환자에 따라 차이가 심하여 예후 인자에 대해 많은 연구가 있어 왔다. 이를 통해 성인에서는 발병시 나이가 많은 경우, 육안적 혈뇨를 보인 적이 없는 경우, 지속적인 고혈압, 지속적인 심한 단백뇨, 발병시 사구체 여과율의 저하 등이 불량한 예후 인자로 알려져 있으나[7], 소아의 경우는 연구가 많지 않다.

성인의 경우 발병시 나이가 많은 경우 예후가 불량한 것으로 알려져 있으며, Kwon 등[18]도 국내에서 소아기에 발병한 IgA 신병증의 경우에도 발병시 나이가 많은 경우에 합병증 발생이 많아 예후가 불량한 것으로 보고하였다. 그러나 본 연구에서 임상적 관해를 보이는 군과 그렇지 않은 군의 최초 신생검시 연령에 유의한 차이를 보이고 있지 않으며, 최초 신생검시 연령을 10세를 기준으로 환자를 두 군으로 나누어 분류하였을 때에도 임상 경과나 최종 병



리학적 분류 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

육안적 혈뇨의 경우, 이를 보이지 않는 경우에 예후가 불량한 것으로 알려져 있으며[7], Han 등[19]은 육안적 혈뇨를 보일 경우 경한 신조직 소견을 보인다고 하였다. 그러나 본 연구에서 육안적 혈뇨는 임상 경과나 최초 및 최종 Haas 분류와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

심한 단백뇨는 IgA 신병증에 있어서 만성 신부전으로의 진행과 유의한 연관성을 보이는 인자로 알려져 있는데[8, 20, 21], 본 연구에서는 신생검 당시의 24시간 소변 검사상 노단백량을 단순한 단백뇨 유무나 정도, 중증도 등으로 나누어 임상 경과와 비교하였으나 통계적으로 유의한 상관관계는 없었고, 최종 Haas 분류와도 유의성을 보이지 않았다.

초기에 혈뇨를 동반한 단백뇨를 보이는 경우는 최초 신생검시 Haas의 분류와 유의한 상관관계( $P=0.007$ )를 보여 높은 아형이 많았고(Table 2), 통계적으로 유의하지는 않았지만 최종 신생검시 다른 군에 비해 상대적으로 병리학적 아형이 좀 더 높은 경향을 보여( $P=0.058$ ) (Table 4), 단독 혈뇨나 단독 단백뇨와 달리 병리학적 아형이나 임상 경과를 예측하는 예후 인자로서의 가능성을 배제할 수는 없었다.

성인에 있어서 고혈압은 IgA 신병증의 나쁜 예후 인자로 알려져 있다. IgA 신병증에서 고혈압의 유병율은 각 연구의 정의에 따라 다르게 나타나는데, 2002년 Santos 등[22]에 의하면 대상 환자의 25.3%에서 고혈압이 있었고, 국내에서는 Woo 등[23]이 2006년 발표된 소아 표준 혈압[24]을 근거로 고혈압을 판정하여 27.9%에서 고혈압이 있었다고 하였는데, 본 연구에서는 2008년 발표된 한국 소아 청소년 정상 혈압 참고치[12]를 기준으로 20명 중 5명(25%)에서 최초 신생검시 고혈압이 있었던 것으로 나타났다. 소아의 경우 성인과 달리 발병시 고혈압 및 급성 신부전이 가역적인 경우가 많다고 알려져 있는데[23, 25], 본 연구에서도 5명 중 3명(40%)에서 최종 신생검시 혈압이 정상화 되었고 2명(40%)

에서 고혈압이 지속되었으며, 추적 기간 중 새로 고혈압이 발병한 경우는 없었다. Southwest Pediatric Nephrology Study Group[21]은 신생검시 고혈압이 말기 신질환으로의 진행과 유의한 상관관계를 가진 예후인자로 보았으나, Woo 등[23]의 연구에서는 초기 고혈압의 동반 여부가 임상 경과와 유의한 연관이 없었고 추적 관찰시의 고혈압이 임상 관계와 통계적으로 유의한 상관관계를 보인다고 하였다. 그러나 본 연구에서 최초 신생검시 고혈압 여부는 임상적 관해 여부( $P=0.010$ ) 및 최종 Haas 분류( $P=0.007$ )와 유의한 상관관계를 보여 적합한 예후 인자로 사료된다(Table 4).

성인의 경우 발병시 크레아티닌 청소율의 저하가 나쁜 예후 인자로 알려져 있다. 소아의 경우, 발병시 약 10%에서 경한 신부전이 발생하는 것으로 알려져 있으며[26], 본 연구에서도 초기 발병시 3명(15%)에서 중증도의 크레아티닌 청소율 저하를 보여 경한 신부전 양상을 보였으나, 이들 중 2명은 최종 신생검시 정상 소견을 보였고 1명은 경한 저하가 지속되었으나 초기에 비해 호전된 상태였다. 본 연구에서 최초 신생검시 크레아티닌 청소율의 중증도 감소는 고혈압과 함께 최종 병리학적 분류와 유의한 상관관계( $P=0.048$ )를 보였으나, 임상 경과와 유의한 상관관계는 없었다(Table 4).

IgA 신병증의 첫번째 치료로 안지오텐신 전환효소 억제제의 사용은 확립되어 있고[27], 다른 만성 신질환에서와 마찬가지로 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제 등의 약제를 사용하여 혈압을 엄격히 조절하고 단백뇨를 최소화하도록 권고하고 있다[28]. 이러한 레닌-안지오텐신-알도스테론 체계 차단제들은 고혈압의 조절 효과뿐만 아니라 사구체의 미세순환을 조절하여 단백뇨를 줄임으로써 사구체의 손상을 막는 효과가 있어 말기 신부전으로의 진행을 지연시킬 수 있다고 생각된다[29-31]. 본 연구의 대상 환자들은 최초 병리학적 소견 및 임상 양상에 따라 19명(95%)에게 초기부터 안지오텐신 전환 효소 억제제(cilazapril, Inhi-

bace<sup>®</sup>)를 단독 혹은 안지오텐신 수용체 차단제 (losartan, Cozaar<sup>®</sup>)나 스테로이드(deflazacort, Calcort<sup>®</sup>) 등과 병용 투여하였으며, 스테로이드로 조절되지 않는 신증후군이나 중증도의 단백뇨를 보이는 환자에게 단기간 사이클로스포린 A (Cipol-N<sup>®</sup>)를 투여하는 원칙적인 치료법을 따랐다(Table 5). 평균 10.8년(10.9±5.7)동안 이러한 원칙적인 치료를 지속하며 추적하는 동안 대상 환자들이 만성 신부전이나 말기 신질환으로 진행된 경우 없이 전반적으로 임상 양상이 호전된 소견을 보이고 있고, 추적 기간 중 새로 고혈압이 합병된 경우가 없는 것은 적극적인 약물 치료로 사구체의 손상을 최소화하며 정상 혈압을 유지할 수 있었기 때문으로 사료된다. 이처럼 소아 IgA 신병증의 경우 적극적인 조기 진단 및 치료, 특히 동반된 고혈압에 대한 적극적 치료로 말기 신부전으로의 진행을 지연시키거나 막을 수 있을 것으로 사료된다.

신조직의 병리학적 소견은 IgA 신병증의 진단에 필수적일 뿐만 아니라, 많은 연구 결과에서 그 자체로 중요한 예후 인자로 알려져 왔다[9-11, 18]. 그러나 본 연구에서 Haas의 분류에 따른 최초 아형 분류는 임상 경과나 최종 분류와 유의한 상관관계를 보이지 않아서 최초 Haas의 분류에 따른 아형은 소아 IgA 신병증의 예후인자로서 적합하지 않은 것으로 보인다. 또한 추적 검사 후 3명의 환자에서 병리학적 소견이 비해 악화된 데 반해, 7명에서 호전을 보이고 10명에서 변화가 없었는데, 이 중에는 최초 V형에서 III형으로 호전된 예와 최초 IV형에서 I형으로 호전된 예도 있었다. 이러한 병리학적 아형의 변화는 소아와 성인이 IgA 신병증의 조기 병변에서 보이는 병리학적 차이[32]에 기인한 것으로 보이는데, 소아 IgA 신병증의 경우 만성적인 조직 병변이 적고 조직 소견들이 빈번히 가역적인 변화를 보이는 병리학적 특수성이 있어 성인보다 더 좋은 예후와 연관되는 것으로 생각된다[33]. Haas의 분류는 주로 성인을 대상으로 연구된 것으로, 이러한 소아의 병리학적 병변의 특성을 반영하는데 한계가 있어 소아 IgA 신병증

의 최초 Haas 분류 소견은 신뢰할 만한 초기 예후 인자로는 제약이 있는 것으로 사료된다.

그러나 본 연구에서 20.3±3.4세에 시행된 최종 신생검시의 병리학적 분류의 경우 가역적인 경과 및 병리학적 변화를 보이는 경우가 많은 소아기를 지나서 시행되었으며, 초기 고혈압 및 중증도의 크레아티닌 청소율 저하와 유의한 상관관계를 보여 통계적으로 유의하지는 않으나 부분적으로나마 임상 경과를 반영하는 것으로 보이고 있어, 그 가치가 최초 병리학적 분류의 가치와 같을 것으로 판단하기는 어렵다. 추적 신생검의 병리학적 소견이 소아 IgA 신병증의 추적 예후 인자로서 적합한지에 대해서는 여러 기관의 협력 하에 장기간의 추적 관찰 및 추적 신생검을 통한 지속적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

소아 IgA 신병증의 경우 성인에 비하여 좋은 경과를 보여 발병시 동반되었던 이상뇨 소견이나 고혈압, 급성 신부전 등이 가역적인 경우가 많으며, 병리학적 분류의 경우도 소아에 특화된 분류법이 부재하여 초기 임상 양상 및 기존의 Haas 분류법에 따른 병리학적 분류로 그 예후를 예측하기는 어렵다. 그러나 많은 연구 보고에서처럼 본 연구에서도 초기 고혈압의 유무는 임상 경과와 유의한 상관관계를 보였으며, 최종 병리학적 분류는 이와 유의한 상관관계를 보였다. 소아에 특화되어 예후를 반영하는 병리학적 분류법이 없는 현재까지는, 최초 신생검 후 장기간의 추적 관찰뿐만 아니라 소아기 이후의 추적 신생검을 통한 병리학적 분류의 재고와 지속적인 연구가 더 많이 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

**목적:** 소아 IgA 신병증의 임상 양상 및 병리학적 분류(Haas 분류)와 임상 경과와의 상관 관계를 조사하여 이들이 예후를 반영할 수 있는지 알아보고자 하였다.

**방법:** 병리학적으로 IgA 신병증으로 진단받고 추적 중이던 환자들 중 추적 신생검을 시행한 20명

의 환자를 대상으로 후향적으로 자료를 분석하였다.

**결 과:** 최초 신생검시 평균 9.5세였고 남자 16명, 여자 4명이었으며, 최종 조직 검사까지 평균 10.8년이 경과하였다. 안지오텐신 전환효소 억제제 등으로 치료를 지속한 후 정상뇨 소견, 정상 혈압, 정상 크레아티닌 청소율(CCr)을 보이는 임상적 관해 상태의 환자는 10명(50%)이었으며, 비관해 상태의 환자 10명(50%)도 초기와 비교하여 호전된 경과를 보였고, CCr이 중등도 이상 저하되거나 말기 신질환 양상을 보이는 환자는 없었다. 최초 Haas 분류는 임상 경과와 상관 관계가 없었다. 초기 고혈압은 5명(25%)에서 보였고 이는 임상 경과( $P=0.010$ ) 및 최종 Haas 분류( $P=0.007$ )와 유의성이 있었다. 초기 CCr의 중등도 저하는 Haas 분류와 유의성이 있었으나( $P=0.048$ ), 임상 경과와는 상관관계가 없었다.

**결 론:** 소아 IgA 신병증의 추적 기간 중 임상 경과 는 양호하나 최초 Haas 분류로 임상 경과를 예측 할 수는 없었으나 적극적인 조기 진단 및 치료로 말기 신질환으로의 진행을 지연시킬 수 있을 것으로 보인다. 초기 고혈압은 임상 경과 및 최종 Haas 분류와 유의한 상관관계를 보여 적합한 예후인자로 보인다. 최초 병리학적 소견은 임상 경과를 반영하지 못하나, 추적 Haas 분류가 예후를 반영할 수 있을지에 대해서는 보다 많은 추적 관찰 및 추적 신생검을 통한 연구가 있어야 할 것으로 보인다.

### 참 고 문 헌

- 1) D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709-27.
- 2) Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:340-7.
- 3) Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris)* 1968; 74:694-5.
- 4) Syrjanen J, Hurme M, Lehtimäki T, Mustonen J, Pasternack A. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:1079-85.
- 5) Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen WF. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000;57:1818-35.
- 6) Galla JH. Molecular genetics in IgA nephropathy. *Nephron* 2001;88:107-12.
- 7) D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004;24:179-96.
- 8) Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005;18:503-12.
- 9) Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:763-75.
- 10) Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 2800-8.
- 11) Lv J, Zhang H, Zhou Y, Li G, Zou W, Wang H. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:242-6.
- 12) Lee JK, Moon JS, Choi JM, Nam CM, Lee SY, Oh K, et al. Normative blood pressure references for Korean children and adolescents. *Korean J Pediatr* 2008;51:33-41.
- 13) Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29:829-42.
- 14) Kim PK. Renal transplantation in Korean children: cooperative study. *J Korean Soc Transplant* 1997;11:217-24.
- 15) Kim KH, Yae SJ, Kim JS, Kwon TG, Chung

- SK. Clinical Experience of 27 Pediatric Renal Transplantation at a Single Center. *Korean J Urol* 2007;48:72-6.
- 16) Kim SJ, Jung IM, Jung SE, Kim MY, Lee TS, Ha JW, et al. Experience with 129 Pediatric (<21yr) Kidney Transplantations. *J Korean Soc Nephrol* 1999;56:886-97.
  - 17) Lee SY, Han H, Park YS, Han DJ. Clinical Experience of 60 Pediatric Renal Transplantations at a Single Center. *Korean J Pediatr* 2004;47:55-65.
  - 18) Kwon JH, Choi EN, Park JM, Lee JS, Jeung HJ. A Clinicopathological Study on the Prognosis of IgA Nephropathy in Children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:23-9.
  - 19) Han BM, Cho JY, Chuon KW, Namgoong MK. Study for Clinical Indicators of Prediction for Histological Finding of IgA Nephropathy. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:150-6.
  - 20) Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992;60:60-7.
  - 21) 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.
  - 22) Santos NM, Ault BH, Gharavi AG, Kritchevsky SB, Quasney MW, Jackson EC, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and outcome in pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002;17:496-502.
  - 23) Woo SI, Bae KW, Lee JH, Park YS, Cho YM. Clinicopathologic features and prognosis of childhood IgA nephropathy. *Korean J Pediatr* 2007;50:170-7.
  - 24) Lee JK. Standard blood pressure of child and adolescent in 2005. Program and Abstract, 56th Annual Spring Meeting of The Korean Pediatric Society; 2006 Apr 28-29; Yong-Pyung, Seoul : The Korean Pediatric Society 2006:63-90.
  - 25) 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.
  - 26) Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004;24:269-86.
  - 27) Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1578-83.
  - 28) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
  - 29) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
  - 30) Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000;54:360-5.
  - 31) Ballardie FW. IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1041-6.
  - 32) Ikezumi Y, Suzuki T, Imai N, Ueno M, Narita I, Kawachi H, et al. Histological differences in new-onset IgA nephropathy between children and adults. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3466-74.
  - 33) Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1126-30.