

## IgA 신장병의 장기 추적에 따른 임상 경과 및 예후 인자

계명대학교 의과대학 내과학교실

백진혁 · 김예림 · 박하연 · 황은아 · 한승엽 · 박성배

### Clinical Manifestations and Prognostic Factors of IgA Nephropathy with Long-Term Follow-Up

Jin Hyuk Paek, Yae Rim Kim, Ha Yeon Park, Eun Ah Hwang, Seung Yeup Han, and Sung Bae Park

*Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

**Background/Aims:** Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is the most common type of primary glomerulonephritis worldwide. Although several studies have identified IgAN prognostic factors in Korea, the follow-up period was insufficient to evaluate the natural history of IgAN.

**Methods:** A total of 471 patients were diagnosed with IgAN after percutaneous renal biopsy between April 1985 and March 2003. Patients with secondary IgAN and patients with a follow-up < 10 years since their diagnosis were excluded. Thus, 184 patients were enrolled.

**Results:** Among the 184 patients, 97 were males (52.7%) and 87 were females (47.3%). The mean age was  $33.7 \pm 11.5$  years, and the mean follow-up period was  $181.3 \pm 46.3$  months. During the follow up, 73 patients (36.9%) had progressed to end-stage renal disease (ESRD). The mean duration to ESRD was  $98.1 \pm 55.9$  months. The overall renal survival rate was 60.3%, the 10-years renal survival rate was 74.3%, and the 20-years renal survival rate was 49.3%. Univariate analyses indicated that hypertension, serum creatinine > 1.3 mg/dL, estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, serum albumin < 3.5 g/dL, proteinuria  $\geq 1$  g/day, and severe renal pathology by the Haas sub-classification were significantly associated with ESRD. When these factors were included in multivariate Cox regression analyses, only severe renal pathology by the Haas sub-classification was an independent prognostic factor for IgAN.

**Conclusions:** Careful follow-up and treatment is recommended, particularly in patients with IgAN and severe renal pathology by the Haas sub-classification. (Korean J Med 2015;88:46-53)

---

**Keywords:** Glomerulonephritis; IgA nephropathy; Prognosis

---

Received: 2014. 3. 24

Revised: 2014. 5. 22

Accepted: 2014. 6. 5

Correspondence to Sung Bae Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7913, Fax: +82-53-253-7976, E-mail: sbpark@dsmc.or.kr

\* **Conflict of Interest:** The authors disclose no potential conflict of interest.

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서 론

Immunoglobulin A (IgA) 신장병은 1968년 Berger와 Hinglais 에 의해 처음 보고된 이후, 전 세계적으로 가장 흔한 일차성 사구체신염으로 알려져 있다[1]. 임상 양상은 다양하여 무증 상적 요이상, 육안적 혈뇨, 심한 부종을 동반한 신증후군으 로 나타나기도 하고, 초승달 사구체신염의 형태를 보이는 급 속 진행성 사구체신염을 일으키기도 한다. 이 질환의 가장 흔한 임상 경과는 장기적으로 서서히 진행되는 것으로 발병 후 10년 이내에 6-43% [2], 20년 이내에는 25-50%에서 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다[3]. IgA 신장병의 임상 경과 및 예후 인자를 찾으려는 다양한 노력들이 있었 고 말기 신부전으로의 진행을 예측할 수 있는 예후 인자로 는 진단 당시 나이, 성별, 고혈압, 신기능, 단백뇨, 혈뇨, 조직 학적 변화, IgA/C3비, 혈청 알부민 등이 알려져 있다[4-7].

또한 IgA 신장병은 아시아인과 백인에 흔하며 아프리카 인, 특히 흑인에는 드문 것으로 알려져 있다[8]. 우리나라에 서는 최소 변화 콩팥병증이나 막증식 사구체신염은 감소하 는 반면 IgA 신장병은 상대적으로 증가하는 양상을 보인다 [9]. 우리나라 말기 신부전의 원인 질환 중 세 번째로 흔한 질환이 만성 사구체신염이지만, 10대에서 40대까지의 젊은 연령층에서는 만성 사구체신염이 가장 흔하며 그 중 IgA 신 장병이 가장 많다[10]. 이러한 임상적 특징으로 국내에서도 IgA 신장병의 예후와 임상 양상을 예측하기 위한 많은 연구 가 진행되어 왔다. 국내에서 시행한 연구들은 IgA 신장병의 자연 경과에 비해 추적 기간이 짧으며 그 대상 환자들 또한 적었다[11-13]. 이에 저자는 신생검을 통해 IgA 신장병을 진 단 받고 10년 이상 추적 관찰한 환자들을 대상으로 임상 경 과 및 예후 인자에 대하여 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 대상

1985년 4월부터 2003년 3월까지 계명대학교 동산의료원 신장 내과에 입원하여 경피적 신생검을 시행하고 조직 소견 으로서 IgA 신장병으로 진단된 환자는 471명이었다. 이들 중 진단 당시에 진찰 소견 및 검사 소견상 Henoch-Schönlein purpura, 전신 홍반성 낭창, 간경화 등에 의한 이차성인 경우 를 제외하였고, 일차성 IgA 신장병으로 진단된 환자는 453

명이었다. 이들 중 10년 이상 추적 관찰이 가능했던 184명을 대상으로 하였다.

### 방법

환자들의 신생검 당시 나이, 성별, 고혈압, 육안적 혈뇨, 현미경적 혈뇨, 혈청 크레아티닌, 추정 사구체 여과율, 혈청 알부민, 24시간 단백뇨량, 혈청 IgA/C3비, 병리조직학적 소 견을 후향적으로 조사하였다.

고혈압은 진단 당시 측정된 수축기 혈압이 140 mmHg 이 상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우, 혹은 첫 방 문 시 이미 고혈압 제제를 복용 중인 경우로 정의하였다. 현 미경적 혈뇨는 고배율 시야당 5개 이상의 적혈구가 관찰되 는 경우로 정의하였다. 단백뇨는 24시간 요검사를 통해 측 정하였다. 추정 사구체 여과율은 환자의 성별, 혈청 크레아 티닌, 나이의 정보를 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식에 대입하여 계산하였으며 MDRD 공식은 아 래와 같다.

$$\begin{aligned} \text{MDRD eGFR (mL/min per 1.73 m}^2 \text{ of body surface)} \\ = 186 \times (\text{serum creatinine [mg/dL]})^{-1.154} \times (\text{age [in years]})^{-0.203} \\ (\text{For women, the value was multiplied by 0.742}) \end{aligned}$$

위험인자 분석을 위해 혈청 크레아티닌은 1.3 mg/dL 미만 인 군과 1.3 mg/dL 이상인 군으로 나누었고 혈청 알부민은 3.5 g/dL 미만인 군과 3.5 g/dL 이상인 군으로 나누었다. 단백 뇨는 1.0 g/day 미만인 군과 1.0 g/day 이상인 군으로 나누었 다. 혈청 IgA/C3비는 3.32 미만인 군과 3.32 이상인 군으로 나누었다[6]. 추정 사구체 여과율은 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만 인 군과 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상인 군으로 나누었다.

신생검 시 병리조직학적 소견은 Haas 분류법에 의하여 I 군(사구체 경화나 반월체가 없는 분절성 미세한 세포 증식), II 군(활동성 세포증식이 없는 초점성 분절성 사구체 경화), III 군(초점성 증식성 사구체 신염), IV군(미만성 증식성 사구체 신염), V군(40% 이상의 사구체 전경화를 보이거나 40% 이 상의 피질 세뇨관의 위축)으로 분류하였다[14].

### 통계 분석

SPSS ver. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 처리를 하였고 연속 변수는 평균 ± 표준편차로 표시하

였으며, 명목 변수는 숫자와 백분율로 표시하였다. 각 군 간의 임상적 특성을 비교하기 위하여 Student *t*-test와 Chi-square 검정법을 사용하였으며, 신생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하였다. Log-rank test를 이용하여 단일 변량 분석을 하였으며, Cox 비례위험 회귀모형을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다. 통계적 유의수준은 *p*값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

**Table 1. Clinical manifestations of patients at the time of renal biopsy**

Characteristic	Value
Number of patients	184
Age, yr	33.7 ± 11.5
Sex ratio, male:female	1.1:1
Hypertension, %	35 (19.0)
Gross hematuria, %	52 (28.3)
Microscopic hematuria, %	114 (61.9)
Serum creatinine, mg/dL	1.1 ± 0.5
EGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	78.7 ± 31.8
Serum albumin, g/dL	4.0 ± 2.8
Proteinuria, g/day	2.5 ± 2.4
Serum IgA/C3 ratio	5.9 ± 5.2

EGFR, estimated glomerular filtration rate; IgA, immunoglobulin A.

**Table 2. Comparison of characteristics between the renal survival and ESRD groups**

	Renal survival	ESRD	<i>p</i> value
Number of patients	111	73	-
Age, yr	33.4 ± 11.0	34.0 ± 12.4	0.729
Sex, male/female	56/55	41/32	0.448
Hypertension, %	15 (11.5)	20 (27.4)	0.019
Gross hematuria, %	37 (31.4)	15 (20.5)	0.060
Microscopic hematuria, %	65 (58.6)	49 (67.1)	0.242
Serum creatinine, mg/dL	1.0 ± 0.4	1.3 ± 0.5	< 0.001
EGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	84.4 ± 27.7	69.9 ± 35.6	< 0.001
Serum albumin, g/dL	4.2 ± 3.6	3.7 ± 0.6	0.210
Proteinuria, g/day	2.1 ± 2.0	3.2 ± 2.8	< 0.001
Serum IgA/C3 ratio	6.3 ± 5.9	5.4 ± 4.0	0.280

ESRD, end stage renal disease; EGFR, estimated glomerular filtration rate; IgA, immunoglobulin A.

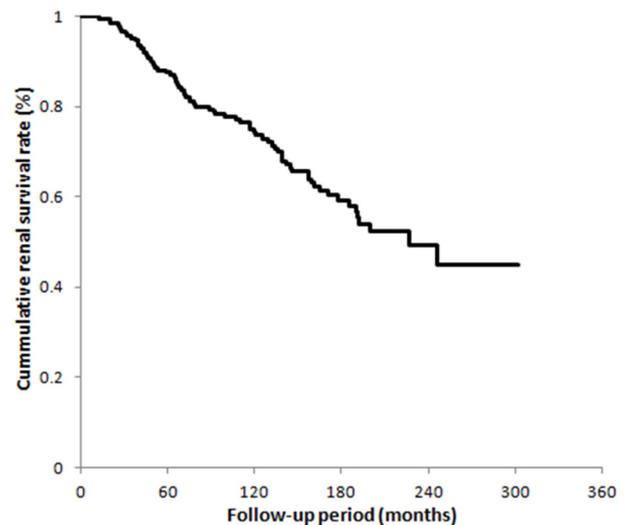
## 결 과

### 환자의 특성

대상 환자는 총 184명이었고 남자 97명, 여자 87명으로 남녀비는 1.1:1이었다. 평균 연령은 33.7 ± 11.5세(12-35세)이었고 평균 추적 관찰 기간은 181.3 ± 46.3개월(12.9-305.6개월)이었다. 또한 신생검 당시 고혈압 35예(19.0%), 육안적 혈뇨 52예(28.3%), 현미경적 혈뇨 114예(61.9%)였고 평균 혈청 크레아티닌은 1.1 ± 0.5 mg/dL, 추정 사구체 여과율은 78.7 ± 31.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 혈청 알부민은 4.0 ± 2.8 g/dL, 24시간 단백뇨량은 2.5 ± 2.4 g/day, 혈청 IgA/C3비는 5.9 ± 5.2였다 (Table 1).

### 신생존

신기능을 추적 관찰한 결과, 말기 신부전으로 진행된 환자가 73명(39.6%)이었으며 진단 당시로부터 말기 신부전으로의 진행 기간은 평균 98.1 ± 55.9개월(12.9-245.6개월)이었다. 전체 신생존율은 60.3%이었고 Kaplan-Meier법을 이용한 5년, 10년, 15년, 20년 신생존율은 각각 87.5%, 74.3%, 59.2%, 49.3%이었다(Fig. 1). 신생존군과 말기 신부전군 간의 비교에서 신생검 당시의 고혈압, 단백뇨량, 혈청 크레아티닌, 추정 사구체 여과율 등이 의미 있는 차이를 보였고 성별, 나이, 혈청 알부민, 혈청 IgA/C3비, 육안적 혈뇨, 현미경적 혈뇨는 차이를 보이지 않았다(Table 2).



**Figure 1.** Renal survival rate of patients with immunoglobulin A nephropathy.

Log-rank test를 이용한 단일 변량 분석에서 고혈압( $p = 0.003$ ), 1.3 mg/dL 이상의 혈청 크레아티닌( $p < 0.001$ ), 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만의 추정 사구체 여과율( $p < 0.001$ ), 3.5 g/dL 미만의 혈청 알부민( $p < 0.001$ ), 1 g/day 이상의 단백뇨량( $p = 0.002$ ), 진행된 조직학적 소견( $p < 0.001$ ) 등이 유의한 위험인자로 나타났다(Table 3). 단일 변량 분석에서 통계학적으로 유의한 것으로 나타난 인자들을 바탕으로 Cox 비례위험 회귀모형을 이용하여 다변량 분석을 시행한 결과 진행된 조직학적 소견만이 독립적인 위험인자로 나타났다. Haas 분류법 V군을 기준으로 I군( $p = 0.009$ ), II군( $p < 0.001$ ), III군( $p < 0.001$ )

은 통계학적으로 유의하게 신생존율이 높았고 IV군은 V군에 비하여 신생존율은 높으나 통계학적으로 유의한 정도는 아니었다(Table 4).

### 병리조직학적 특성

Haas 분류법에 따른 환자의 특징과 신생검 당시의 임상상을 표 5에 요약하였다. I군은 8명(4.3%), II군은 67명(35.8%), III군은 81명(44.5%), IV군은 19명(10.3%), V군은 9명(4.9%)으로 III군에서 가장 많았으며, I군에서 가장 적었다. 각각의 조직학적 분류에 해당하는 환자들 사이에 나이 및 성별 차이는 없었다. 신생검 당시 혈청 크레아티닌은 조직학적 병변이 심할수록 증가하는 경향을 보였으며 추정 사구체 여과율은 낮아지는 경향을 보였다. 단백뇨 또한 조직학적 소견이 심할수록 전반적으로 증가하는 경향을 보였으나 I군에서 4.5 ± 3.6 g/day로 II, III, IV군보다 더 많은 단백뇨의 배설이 있

**Table 3. Univariate analysis of prognostic factors for renal survival**

		10-yr renal survival rate (%)	<i>p</i> value
Age, yr	< 34	71.6	0.161
	≥ 34	78.2	
Sex	male	72.0	0.211
	female	76.9	
Hypertension	(+)	59.7	0.003
	(-)	77.8	
Gross hematuria	(+)	80.4	0.055
	(-)	71.9	
Microscopic hematuria	(+)	72.7	0.105
	(-)	76.9	
Serum creatinine, mg/dL	< 1.3	83.5	< 0.001
	≥ 1.3	53.5	
EGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	< 60	50.9	< 0.001
	≥ 60	83.9	
Serum albumin, g/dL	< 3.5	46.7	< 0.001
	≥ 3.5	79.7	
Proteinuria, g/day	< 1.0	93.2	0.002
	≥ 1.0	68.5	
Serum IgA/C3 ratio	< 3.32	71.9	0.383
	≥ 3.32	74.7	
Haas sub-classification	I	87.5	< 0.001
	II	89.3	
	III	75.6	
	IV	42.1	
	V	11.1	

EGFR, estimated glomerular filtration rate; IgA, immunoglobulin A.

**Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors for renal survival**

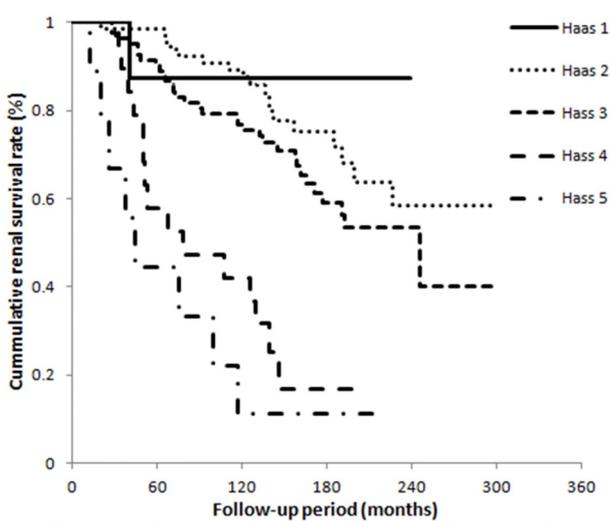
	HR	95% CI	<i>p</i> value	
Hypertension				
	(-)	1.00		
(+)	1.04	0.56-1.92	0.911	
Serum creatinine				
	< 1.3 mg/dL	1.00		
≥ 1.3 mg/dL	1.40	0.70-2.83	0.343	
EGFR				
	≥ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1.00		
< 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1.81	0.89-3.68	0.103	
Serum albumin				
	≥ 3.5 g/dL	1.00		
< 3.5 g/dL	1.65	0.91-2.99	0.097	
Proteinuria				
	< 1.0 g/day	1.00		
≥ 1.0 g/day	1.86	0.87-4.00	0.112	
Haas sub-classification				
	V	1.00		
	I	0.06	0.01-0.50	0.009
	II	0.15	0.06-0.37	< 0.001
	III	0.20	0.08-0.46	< 0.001
IV	0.44	0.18-1.08	0.072	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; EGFR, estimated glomerular filtration rate.

**Table 5. Clinical features of patients according to the Haas sub-classification**

	I	II	III	IV	V
Number of patients, %	8 (4.3)	66 (35.8)	82 (44.5)	19 (10.3)	9 (4.9)
Age, yr	35.3 ± 14.1	33.0 ± 11.1	35.4 ± 12.1	30.8 ± 12.1	35.6 ± 6.7
Sex, male/female	4/4	30/36	47/35	9/10	7/2
Hypertension, %	2 (25)	11 (16.6)	12 (14.6)	8 (42.1)	2 (22.2)
Gross hematuria, %	1 (12.5)	22 (33.3)	25 (30.4)	4 (21.0)	0 (0.0)
Microscopic hematuria, %	5 (62.5)	38 (57.5)	50 (60.9)	13 (68.4)	8 (88.8)
Proteinuria, g/day	4.5 ± 3.6	1.7 ± 1.6	2.5 ± 2.0	3.2 ± 2.1	5.7 ± 5.2
Serum creatinine, mg/dL	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.4
EGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	95.6 ± 27.6	85.9 ± 25.0	76.2 ± 32.1	67.5 ± 47.4	57.1 ± 16.1
Serum IgA/C3 ratio	3.9 ± 0.7	5.6 ± 3.9	6.7 ± 6.7	4.8 ± 2.5	5.1 ± 2.6
ESRD, %	1 (12.5)	18 (27.2)	31 (37.8)	15 (78.9)	8 (88.8)

EGFR, estimated glomerular filtration rate; IgA, immunoglobulin A; ESRD, end stage renal disease.



**Figure 2.** Renal survival rate according to the Haas sub-classification.

었다. 고혈압, 육안적 혈뇨, 현미경적 혈뇨, 혈청 IgA/C3비는 조직학적 분류 간에 차이를 보이지 않았다. 말기 신부전으로의 진행은 조직학적 병변이 심할수록 증가하는 양상을 보여 I군에서는 10년 신생존율이 87.5%였고, V군에서는 11.1%였다 (Fig. 2).

### 고찰

IgA 신장병은 1968년 처음으로 보고된 이후, 전 세계적으로 가장 흔한 원발성 사구체 신염으로 알려져 있다[1]. 이 병

의 가장 흔한 임상 경과는 천천히 진행하여 말기 신부전으로 진행되는 것이다[2]. 이러한 질환의 특성으로 IgA 신장병의 조기 발견의 중요성이 대두되었을 뿐 아니라 IgA 신장병 진행의 위험인자를 찾고, 말기 신부전으로의 진행을 지연시킬 수 있는 방법에 대한 연구가 많이 이루어졌다. Song 등 [15]은 평균 동맥압과 단백뇨의 정도를 이용하여 IgA 신장병의 진행 예측 공식을 산출한 바 있고, Berthoux 등[16]은 고혈압, 단백뇨량 및 조직학적 병변의 심한 정도를 이용한 absolute renal risk를 통해 투석 혹은 사망 위험 예측이 가능함에 대해 보고한 바 있다. 하지만 IgA 신장병의 임상 양상의 다양성으로 인해 장기 예후를 예측하는 것은 어렵다. 본 연구에서는 일차성 IgA 신장병을 진단 받고 10년 이상 추적 관찰한 환자들을 대상으로 IgA 신장병의 임상 경과 및 예후 인자에 대하여 후향적으로 조사하였다.

IgA 신장병은 발병 후 10년 이내에 6-43% [2], 20년 이내에는 25-50%에서 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있으며[3], 아시아 지역이나 유럽에서 북미 지역에 비하여 신생존율이 높은 것으로 알려져 있다. 우리나라에서는 10년 신생존율을 82%, 20년 신생존율을 70.8%로 보고하였다[17]. 일본에서는 10년 신생존율을 85%, 20년 신생존율은 61%로 보고하였고[5,18], 중국에서는 10년 신생존율을 83%, 20년 신생존율은 64%로 보고하였다[7]. 유럽에서는 10년 신생존율을 77-94%로 보고하였고 북미에서는 10년 신생존율을 57-78%로 보고하였다[2]. 북미 지역에서 다른 지역에 비하여 신생존율이 낮은 것은 인종 간의 유전학적 차이 때문일 수도 있으나

호발 연령대인 소아나 청소년기의 소변 검사 시행 여부에 따른 차이, 또는 신생검 적응증에 대한 지역차에 의한 것으로 시간 단축 비폴립 때문일 가능성이 가장 높을 것으로 추정하고 있다[19]. 본 연구에서 10년 신생존율은 74.3%, 20년 신생존율은 49.3%로 다른 아시아 지역보다 낮으며 최근 보고된 우리나라의 다른 연구와 비교해서도 낮은 편이다[17]. 진단 당시의 단백뇨와 혈청 크레아티닌 등이 이전 연구에 비하여 평균값이 높으며, 이는 본 연구가 이전의 연구들과 비교하여 평균 추적 관찰 기간이 가장 긴 연구로 임상 증상이 경한 환자들이 추적 관찰 기간 도중 추적되지 않은 경우가 임상 증상이 심한 환자보다 많아 신생존율이 낮다고 생각된다.

IgA 신장병은 전 연령층에서 발생할 수 있으나 젊은 연령층에서 주로 발생하며, 본 연구에서 평균 연령은  $33.7 \pm 11.5$  세(12-35세)였다. 또한 성별에 따른 발생 빈도는 지역적인 차이가 있어 호주, 북미, 유럽 등지에서는 2:1 이상 남자에서 발생 빈도가 높았으나, 일본에서는 성별에 따른 차이가 없었다[8]. 국내의 다른 보고에서는 남녀 간의 발생 빈도는 차이를 보이지 않는다고 하였고[17] 본 연구에서도 남녀비는 1.1:1로 차이가 없었다. 여러 연구들에서 고령과 남성은 불량한 예후 인자로 보고되었으나[2,20] 다른 연구에서는 남성보다는 여성에서 예후가 나쁘다는 보고가 있었고[21], 최근 일본의 대규모 연구에서는 30세 이하의 연령이 예후가 더 나쁘다고 보고되었다[5]. 본 연구에서는 나이와 성별에 따른 신생존율의 차이는 없었다.

여러 연구들에서 고혈압, 많은 단백뇨량, 신기능 저하는 IgA 신장병의 나쁜 예후 인자로 알려져 있다[2,5-7,11,17]. 고혈압은 IgA 신장병 환자의 6-49%에서 관찰되며 본 연구에서는 19%에서 고혈압이 동반되었으나 조직학적 병변에 따른 차이는 보이지 않았다[2]. 단백뇨량은 보고에 따라 3.5 g/day 이상인 경우에 예후가 나쁘다는 보고가 있었고 1.0 g/day 이상인 경우에 예후가 나쁘다는 연구도 있었다[7,12,22]. Pozzi 등[23]은 단백뇨량을 줄이기 위해 대부분의 IgA 신증 환자에서 안지오텐신 수용체 길항제를 투약하고 있고, 중등도 이상의 단백뇨를 가진 환자에서 스테로이드의 투약이 신기능 보전에 유의한 효과를 가져올 수 있다고 보고하였다. Choi 등[24]은 안지오텐신 수용체 길항제와 스테로이드를 함께 투약한 환자에서 단백뇨량이 유일한 주요 예후 인자로 보고하였다. 본 연구에서는 단백뇨량이 1.0 g/day 이상인 환자에서 불량한 예후를 보였지만 다변량 분석에서는 통계학적으로

의미가 없었다. 신기능 저하 또한 단일 변량 분석에서는 불량한 예후를 보였으나 다변량 분석에서는 의미가 없었고, 단백뇨량과 신기능 저하는 조직학적 변화가 심할수록 전반적으로 증가하는 경향을 보였다. 본 연구에서 약제 투약에 따른 신기능 및 단백뇨량 변화에 대한 분석은 없었던 상태로 추후 이에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 보인다.

IgA 신장병은 아직까지 발병 과정이 완전하게 밝혀지지 않았지만 IgA1의 글리코실화 패턴이 중요할 것으로 여겨진다. IgA 신장병 환자에서 중쇄의 경첩 부위에 부착하는 O-linked glycan의 갈락토오스 결핍을 보이는 IgA1이 증가되어 있음이 발견되었고, 이는 기본적인 병인으로 인정받고 있다[25,26]. 또한 동물 실험을 통해 줄기 세포 단계에서 혈청 IgA의 변화를 결정하며 골수 이식으로 IgA 신장병이 호전될 수 있음을 관찰함으로써 IgA 신장병이 골수 줄기 세포 결함임이 제시되었다[27]. IgA 신장병은 골수에서 IgA1을 과다 생산하게 되고 이것이 메산지움에 침착되는 것이 주기전으로 알려져 있으며, IgA1의 메산지움 침착과 함께 C3, IgG 등도 함께 침착하는 것으로 알려져 있다[28,29]. 또한 IgA 신장병이 진행함에 따라 보체의 활성화를 통해 혈청 C3가 감소하게 된다[30]. 이전 연구들에서 심한 조직학적 변화를 가진 IgA 신장병 환자들이 경한 조직학적 변화를 가진 IgA 신장병 환자들에 비해 혈청 IgA/C3비가 높다는 사실을 바탕으로 높은 혈청 IgA/C3비가 나쁜 예후 인자로서의 의미를 가진다는 보고들이 있었다[6,30]. 본 연구는 혈청 IgA/C3비를 연구한 이전 논문들에 비해 장기간 추적 관찰하였으며 더 많은 환자를 대상으로 한 연구로, 혈청 IgA/C3비는 예후 인자로서의 의미를 가지고 있지 않았다. 또한 Haas 분류법에 따라 IgA 신장병을 조직학적으로 분류하여 혈청 IgA/C3비를 비교하였을 때에도 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

IgA 신장병은 미세 병변부터 미만성 증식성 초승달 사구체 신염까지 병리조직학적 소견이 다양하다. IgA 신장병이 처음으로 보고된 이후, 여러 가지 조직학적 분류법들이 제시되었으나 IgA 신장병에서 관찰되는 형태학적 소견을 모두 반영하지는 못하고 있다. 그러나 신조직의 병리학적 소견은 IgA 신장병의 진단에 필수적일 뿐만 아니라 많은 연구 결과에서 그 자체로 중요한 예후 인자로 알려져 있다[4,5]. IgA 신장병의 조직학적 분류는 크게 두 분류로 나뉜다. 하나는 주로 사구체 병변을 기준으로 하며 세뇨관, 간질, 혈관의 변화에 기반을 둔 것이고, 다른 하나는 반정량적 분류로서 메

산지움의 과증식, 분절성 사구체 경화, 모세혈관 내 과증식, 세뇨관 위축/간질 섬유화로 나누어 각각의 점수를 매겨 분류하는 것이다. 전자에 속하는 것으로는 Haas 분류법이 있으며, 후자에는 Oxford 분류법이 포함된다[14,31,32]. 본 연구에서는 Haas 분류법에 의하여 IgA 신장병을 조직학적으로 나누었다. Haas 분류법 III군이 82명(44.5%)으로 가장 많았으며 V군을 기준으로 I군, II군, III군은 통계학적으로 유의하게 신생존율이 높았고 IV군은 V군에 비하여 신생존율은 높으나 통계학적으로 유의한 정도는 아니었다. 이는 Haas의 연구에서 III군이 가장 많으며 I군과 II군이 양호한 예후를 보이고 IV군과 V군이 불량한 예후를 보였던 것과 일치하는 결과이다[14].

본 연구는 이전 연구들과 비교하여 평균 추적 관찰 기간이 가장 긴 연구이나 단일 기관 연구라는 제한점이 있으며, 후향적 연구이기 때문에 선택 비뮴림이 있을 수 있다. 많은 연구들에서 예후 인자로 알려진 단백뇨와 혈청 크레아티닌은 본 연구의 단일 변량 분석에서는 통계학적으로 의미가 있었으나, 다변량 분석에서는 의미를 가지지 못했다. 이는 단백뇨량이 적거나 혈청 크레아티닌이 낮은 경우 임상적으로 증상이 없는 경우가 많아 장기간의 추적 관찰 기간 동안 추적되지 않은 경우가 증상이 있는 경우에 비하여 많기 때문으로 생각된다. 본 연구는 진단 당시 임상 양상과 조직 검사를 바탕으로 조사한 연구이지만 추적 관찰 기간 동안 예후 인자들의 변화 또한 결과를 예측하는 데 있어 중요한 것이라 생각된다. 또한 치료 인자에 대한 조사를 하지 못해 치료군과 비치료군이 모두 포함되어 치료군의 치료에 의한 영향이 반영되지 않았다.

결론적으로 본 연구에서는 진단 당시 진행된 조직학적 소견이 IgA 신장병 환자의 나쁜 예후를 예측할 수 있는 의미 있는 예후 인자였다. 향후 보다 많은 환자들을 대상으로 한 전향적인 연구를 통하여 새로운 예후 인자를 찾는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** IgA 신장병은 전 세계적으로 가장 흔한 일차성 사구체신염으로 임상 경과가 다양하며 25-50%에서 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다. 국내에서 시행한 연구들은 IgA 신장병의 자연 경과에 비해 추적 관찰 기간이 짧으며 그 대상 환자들 또한 적었다. 이에 IgA 신장병을 진단 받

고 10년 이상 추적 관찰했던 환자들을 대상으로 임상 경과 및 예후 인자에 대해 연구를 시행하였다.

**방법:** 1985년 4월부터 2003년 3월까지 계명대학교 동산의료원 신장내과에 입원하여 경피적 신생검을 시행하여 IgA 신장병으로 진단된 471명의 환자 중 일차성 IgA 신장병으로 진단 받고 10년 이상 추적 관찰이 가능했던 184명을 대상으로 조사하였다.

**결과:** 총 184명의 환자 중 남자 97명, 여자 87명으로 남녀비는 1.1:1이었다. 평균 연령은  $33.7 \pm 11.5$ 세(12-35세)였고 평균 추적 관찰 기간은  $181.3 \pm 46.3$ 개월(120.3-305.6개월)이었다. 추적 관찰 기간 동안 말기 신부전으로 진행한 환자가 73명(39.6%)이었으며 진단 당시로부터 말기 신부전으로의 진행 기간은 평균  $98.1 \pm 55.9$ 개월(12.9-245.6개월)이었다. 추적 관찰 기간 동안 5년, 10년, 15년, 20년 신생존율은 각각 87.5%, 74.3%, 59.2%, 49.3%였다. 신생존군과 말기 신부전군 간의 단일 변량 분석에서 고혈압, 1.3 mg/dL 이상의 혈청 크레아티닌, 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만의 추정 사구체 여과율, 3.5 g/dL 미만의 혈청 알부민, 1 g/day 이상의 단백뇨량, 진행된 조직학적 소견 등이 유의한 위험인자로 나타났다. 나이, 성별, 혈청 IgA/C3비, 육안적 혈뇨, 현미경적 혈뇨 등은 유의한 차이를 보이지 않았다. 다변량 분석에서는 진행된 조직학적 소견만이 독립적인 위험인자로 나타났다.

**결론:** 일차성 IgA 신장병을 평균 15.1년간 장기 추적 관찰한 결과, 진단 당시 진행된 조직학적 소견을 보였던 환자에서 말기 신부전으로의 진행률이 유의하게 높았다.

**중심 단어:** 사구체신염; IgA 신장병; 예후

## REFERENCES

- Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. J Urol Nephrol (Paris) 1968;74:694-695.
- D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Semin Nephrol 2004;24:179-196.
- Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. J Nephrol 2005;18:503-512.
- Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. Semin Nephrol 2008;28:4-9.
- Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study.

- Nephrol Dial Transplant 2009;24:3068-3074.
6. Zhang J, Wang C, Tang Y, et al. Serum immunoglobulin A/C3 ratio predicts progression of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2013;18:125-131.
  7. Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1479-1485.
  8. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med* 1990;89:209-215.
  9. Chang JH, Kim DK, Kim HW, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2406-2410.
  10. ESRD Registry Committee; Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea. In: Cho CT, Kim SW, eds. *Proceedings of the 33th symposium of Korean Society of Nephrology*; 2013 Oct 12; Gwangju, Korean Society of Nephrology, 2013:7-35.
  11. Jin GB, Kim JE, Yoon JS, et al. Long-term prognosis of IgA nephropathy. *Korean J Nephrol* 2006;25:365-373.
  12. Sohn SH, Jung SH, An WS, Rha SH, Kim SE, Kim KH. Clinical study on prognostic markers in IgA nephropathy. *Korean J Nephrol* 2006;25:375-384.
  13. Moon CM, Kim PK, Lim BJ, Song JS, Jeong HJ. Clinicopathologic changes of IgA nephropathy in children during long-term (average 10.8 yrs) follow-up. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2010;14:154-165.
  14. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy A: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29:829-842.
  15. Song YS, Kim JE, Park JE, et al. Is it possible to predict the progression rate in Korean IgA nephropathy patient? *Korean J Nephrol* 2006;25:35-44.
  16. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752-761.
  17. Lee HJ, Kim DK, Oh KH, et al. Mortality of IgA nephropathy patients: a single center experience over 30 years. *Plos One* 2012 Dec 4 [Epub]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0051225>.
  18. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research group on progressive renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1997;29:526-532.
  19. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1541-1548.
  20. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:319-329.
  21. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1197-1203.
  22. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227-237.
  23. Pozzi C, Andrulli S, Vecchio LD, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:157-163.
  24. Choi S, Lee D, Jeong KH, et al. Prognostic relevance of clinical and histological features in IgA nephropathy treated with steroid and angiotensin receptor blockers. *Clin Nephrol* 2009;72:353-359.
  25. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993;104:172-182.
  26. Hiki Y, Horii A, Iwase H, et al. O-linked oligosaccharide on IgA1 hinge region in IgA nephropathy: fundamental study for precise structure and possible role. *Contrib Nephrol* 1995;111:73-84.
  27. Imasawa T, Nagasawa R, Utsunomiya Y, et al. Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy: role of a stem cell disorder. *Kidney Int* 1999;56:1809-1817.
  28. Barratt J, Smith AC, Molyneux K, Feehally J. Immunopathogenesis of IgAN. *Semin Immunopathol* 2007;29:427-443.
  29. Suzuki Y, Tomino Y. Potential immunopathogenic role of the mucosa-bone marrow axis in IgA nephropathy: insights from animal models. *Semin Nephrol* 2008;28:66-77.
  30. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Eto T. Relationship between serum IgA/C3 ratio and progression of IgA nephropathy. *Intern Med* 2004;43:1023-1028.
  31. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-545.
  32. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546-556.