대한내과학회지: 제 77 권 제 4 호 2009

종 설(Review)

IgA 신증 40여 년

경희대학교 의과대학 내과학교실

임 천 규

IgA nephropathy over 40 years

Chun Gyoo Ihm, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

IgA nephropathy is characterized by the predominant deposition of IgA in a granular fashion diffusely in the mesangial zones of glomeruli. IgA nephropathy was first described over four decades ago and is now the most common form of primary glomerular disease. Much progress has been made in the elucidation of potential pathogenetic mechanisms such as undergalactosylated IgA1 as well as in the fields of clinical features, prognosis, and treatment. This knowledge is being applied in the development of new diagnostic methods and hopefully in the future the creation of novel and rational therapeutic approaches. (Korean J Med 77:435-443, 2009)

Key Words: IgA nephropathy; Pathogenesis; Undergalactosylated IgA1; Bone marrow disorder; Chronic renal failure

서 론

면역글로부린 A형 신증(IgA 신증)은 사구체 메산지움에 IgA의 침착을 특징으로 하는 사구체 질환으로 1968년 Berger 등에 의해 처음 보고되었다[1]. 그 이후로 40여 년이 지나는 동안 면역형광 검사의 보편화 이후로 우리나라에서도 가장 흔한 사구체 질환으로 자리 잡았다. 또한 메산지움 세포 배양과 동물 모델 및 임상에서의 많은 연구들에 의해 IgA 신증의 역학과 증상, 병리학적 소견, 병인, 예후 및 치료에 있어서 커다란 발전이 있어 왔다. 나아가서 초기의 생각과 달리 장기적으로 서서히 진행하는 예후가 좋지만은 않은 질환으로 확인되었다.

최근 우리나라의 말기 신질환을 일으키는 원인 질환들 중 사구체 질환의 위치가 당뇨병과 고혈압성 신경화증 다음으로 3위로 떨어졌지만, 청소년부터 40대까지의 생산적인 연령에서는 계속 단연 1위의 원인이며(그림 1)[2], 고혈압성 신경화증이나 원인 불명으로 분류된 경우들의 많은 숫자가 사구체 질환일 가능성을 감안하면 그 수는 더 늘어날 것이다. 결국 가장 흔한 사구체신염인 IgA 신증은 중요한 말기 신질환의 원인 질환으로서 지대한 관심을 기울여야함은 분명한 사실이다.

발병률과 유병률이 높은 사구체 질환

IgA 신증의 유병률은 지역간 인종간 차이가 있어서 우리나라를 비롯해 일본, 싱가포르, 홍콩, 호주, 핀란드, 남부유럽 등에서 기타 미국 등에 비해 높은 유병률을 보인다[3]. 이러한 차이는 활발한 요검사 시행여부나 신조직 검사의 적응증에 있어서의 정책 차이도 일정 부분 반영된 것으로 생각된다.

이 질환의 발병률은 보고 자료에 따르면 인구 백만명당 프랑스에서 28명, 일본에선 45명이었고, 유병률은 프랑스에서 1천명당 2.4명으로 높게 나와 있다[4]. 우리나라의 경우 사

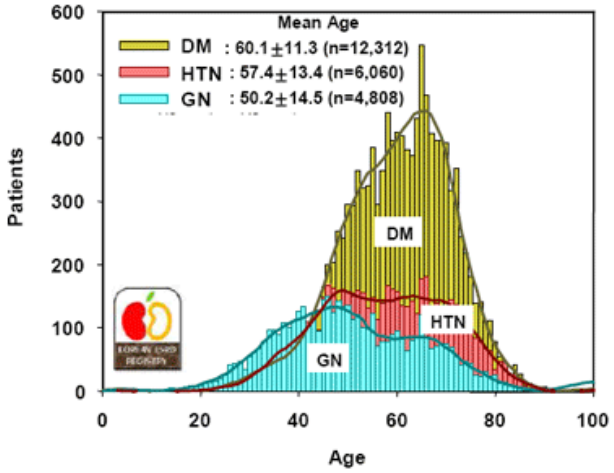

Figure 1. Underlying diseases and age distribution of dialysis patients. DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; GN, glomerulonephritis.

구체 질환의 22~39%를 차지한다고 보고되어 왔으며[5-8]. 2000년대 들어서며 미세변화신증후군 등은 감소 추세를 보이는데 반해 IgA 신증의 발병은 증가하고 있다[9]. 또한 혈뇨나 경한 단백뇨가 있으나 신장 조직검사를 시행하지 않았거나, 이미 만성 신부전으로 진행된 경우들도 IgA 신증인 경우가 많을 것으로 추정된다.

IgA 신증은 전 연령층에서 발생할 수 있으나 10대와 20대에 주로 발병하며, 성별은 외국에서는 2:1 정도로 남자가 많다[3]. 그러나 10년 전 수집된 대한신장학회의 IgA 신증 치료를 위한 다기관 공동연구 보고서(Protocol I)에 따르면[10] 남녀비는 1.15:1로서 일본의 1:0.9[11]와 비슷하게 남녀 차이가 없었으며, 연령은 15~25세에 28.9%, 25~35세에 28.1%로 분포되어 있었다.

아직 과제로 남은 유전자 연구

IgA 신증 환자들의 친지들에서도 환자들과 유사한 면역학적 이상이 관찰되었고, IgA 신증의 가족형태가 보고됨으로써 IgA 신증에서도 유전의 중요성이 강조되었다. 지금까지의 국내외의 많은 연구들에 의해 많은 유전자들의 다형성과 IgA 신증의 발병 또는 진행 및 치료에 대한 반응과의 관련에 관한 보고가 있어 왔다. ACE, angiotensinogen, angiotensin II receptor, HLA DQ β 부위나 면역글로부린의 heavy chain의 전환부위, T세포 수용체, interleukin (IL)-1과 IL-6, IL-1 수용체 길항제, transforming growth factor (TGF) β, uteroglobin 또는 갈락토오스가 결핍된 IgA1 생산의 원인인 효소 beta-1,3 galactosyltransferase, 가족력의 IgA 신증에서의 염색체 6q22-23 부위(IgAN1 locus)의 유전자들의 변이가 그 예이다[12-19].

그러나 현재로선 IgA 신증 발병과 연관된 특정 유전적 변형은 발견하지 못한 셈인데, 이는 연구 대상 환자들의 수가 적다든지 결과들이 연구마다 달라 결론을 도출하기가 어렵기 때문이다. 한 예를 들면, angiotensinogen 유전자와 ACE 유전자 I/D 다형성이 질환의 진행과 관련이 있는지에 관한 연구가 대표적인데 인종에 따라 또는 연구자들에 따라 반대의 결과들이 나와 있다.

요약하면 IgA 신증은 다양한 발병 및 진행 유전자들과 환경 요인들의 상호작용으로 일어난다고 할 수 있다. 향후 몇 년내 더욱 발달된 고효율의 차세대 서열 분석 등을 통해 IgA 신증 환자들의 개인별 게놈 서열이 완전히 밝혀진다면, 상상하지 못할 정도의 유전자 정보가 이 질환에서도 발견될 가능성이 있어서 우리를 설레게 만들고 있다.

점막-골수 축을 통한 비정상적인 IgA1의 생산

처음엔 IgA 신증이 면역질환이라는 정도는 추정할 수 있었으나 그 병인은 말 그대로 불가사의였다. 그러나 다음과 같은 중요한 단계적 발견과 연구들에 의해 그 병인이 밝혀져 왔다.

1. IgA1의 과다 생산과 메산지움 침착이 관찰되다

IgA 신증 환자들의 혈중에서 IgA1과 IgA1 함유 면역복합체가 증가되어 있고, 음식과 미생물에 대한 혈청 항체들은 거의 polymeric IgA1임이 관찰되었으며, 사구체 메산지움에 침착된 IgA도 IgA1형임이 밝혀졌다[20,21].

2. IgA 신증은 점막면역의 조절 장애 질환이다

IgA 신증 환자들에서 특징적으로 상기도 감염과 함께 육안적 혈뇨로 시작되는 경우가 많다. 이때 점막감염 수일 후 polymeric IgA1이 정상인에 비하여 증가됨이 보고되었다[21]. 그리고 많은 연구들에 의해 *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus parainfluenzae* 등의 감염원들이나 gluten, ovalbumin 등의 위장관의 항원들이 IgA 항체 반응을 일으키는 원인으로 제시되어 왔다[22-24]. 그러나 그 중 특정 항원이 정해지지 않은 점은 환자 자체의 병인 상태에서는 어떤 항원이든지 점막면역 이상에 기여할 수 있기 때문

으로 생각된다.

일찍이 oral tolerance failure에 의해 IgA 대신에 지속적인 IgG와 IgM의 증가가 초래되고 그로 인한 효과적인 보체 활성화로 인해 사구체신염이 일어난다는 주장도 거론되어 왔다[25]. 현재까지의 증거들을 정리한 소위 '점막-골수 축' 이론[26]에 따르면, 점막면역의 장애로 항원에 대해 감작되고 활성화된 특정 B 림프구들이 형질세포로 분화한 뒤 골수 등의 전신으로 퍼져서 IgA1을 계속 생산하고 이것이 메산지움에 침착되어 IgA 신증이 발병한다고 요약된다.

3. IgA1의 구조이상이 발견되다

IgA 신증 환자들에서 IgA1의 구조이상으로 hinge 부위의 O-linked glycan에서의 갈락토오스의 결핍이 1992년경 처음 보고된 이후로 현재 이 결함은 기본적인 병인으로 인정받고 있다[27,28]. 그 후의 연구들에 의해 B세포 내의 효소 beta-1,3 galactosyltransferase의 결함과 혈청 내 이 IgA1의 수치 증가 및 이에 대한 IgG 자가항체로 구성된 면역복합체의 존재가 알려지고, 메산지움의 면역 침착 내에도 이 IgA1이 함유되어 있음이 관찰되었다[29-31]. 이 결함을 가진 polymeric IgA1은 혈중에서 청소가 잘 되지 않으며 서로 응집되기 쉽고 메산지움의 세포외 기질에 부착이 잘 될 수 있다. 또한 이 구조적인 변형으로 항체생산의 되먹임 기전에 인지되지 않아 생산이 억제되지 못하고 계속될 수 있다. 최근 기대를 모으고 있는 내용으로 갈락토오스 결핍 IgA1에 대한 특정 IgG의 혈중 수치 측정이 진단적 가치가 있다는 보고가 나왔으며(그림 2), 나아가서 이 IgG의 variable region의 돌연변이가 일어나 IgG VH 분자의 A가 S로 치환된 사실도 관찰되었다[32]. 물론 환자들의 조직에서 IgG가 모두 관찰되는 것은 아니라는 점이나 이 경우 조직에서 관찰되는 보체는 classic 경로에 맞아야 하는데 그렇지 않은 점 또한 이 갈락토오스 결핍의 IgA1이 모든 환자들에서 관찰되는 것은 아니라든가, 이것이 유전적 결함이라기보다는 면역반응 과정에서의 변형 때문이라는 주장까지 아직 불확실한 점들이 연구 과제로 남아 있다.

4. IgA 신증은 골수 줄기세포 질환이다

IgA 신증에 의한 만성 신부전 환자에게 이식된 정상 신장에서 IgA 신증이 재발하고[33], IgA 신증 환자의 신장을 다른 원인에 의한 만성 신부전 환자에게 이식하면 사구체의 IgA 침착이 없어진다는 점[34]으로 미루어 보아 IgA 신증은 신장 외의 전신적인 요인에 의해 발병한다는 것은 확실하다.

IgA 신증 환자들에서 IgA의 생산조절 장애로 인한 과반응이 일어남이 일찍부터 관찰되어 왔다. 말초혈액과 골수, 편도선 등에서 IgA 특정 helper T세포가 증가되고, IgA의 Fc 수용체를 가진 CD_4 (+) T 림프구(Tα4 세포)가 말초혈액에 증가되어 있으며, 이들을 매개하는 cytokine인 IL-2, IL-4, IL-5, IL-6와 감마 인터페론, TGF β 등의 발현 및 분비가 증가되어 있음이 보고되었다[35-38].

특히 골수에서 polymeric IgA1을 생산하는 혈장세포가 증가되어 있으며 골수 이식에 따라 IgA 신증이 전이됨을 관찰함으로써 IgA 신증은 다름 아닌 골수 줄기세포 질환임이 제시되었다[39].

최근엔 helper T세포의 Th1 또는 Th2 세포인자들의 극단성으로 질환의 병인과 활성을 설명하는 주장이 나와 있다[40]. ddY 생쥐 모델에서 골수세포들에 의해 Th2 세포인자인 IL-4 대신 Th1 세포인자인 감마 인터페론을 생산하는 Th1 극성이 나타났을 때 IgA-IgG2a 면역복합체 생산을 통해 염증이 심하게 발생했으며, 반대일 경우엔 활성이 미약했다. 또한 이 골수세포들을 이식했을 때 그에 따라 IgA 신증이 전이됨을 관찰하고, IgA 신증은 다름 아닌 골수 질환이며 Th1 극성이 발생에 중요하다고 주장되고 있다.

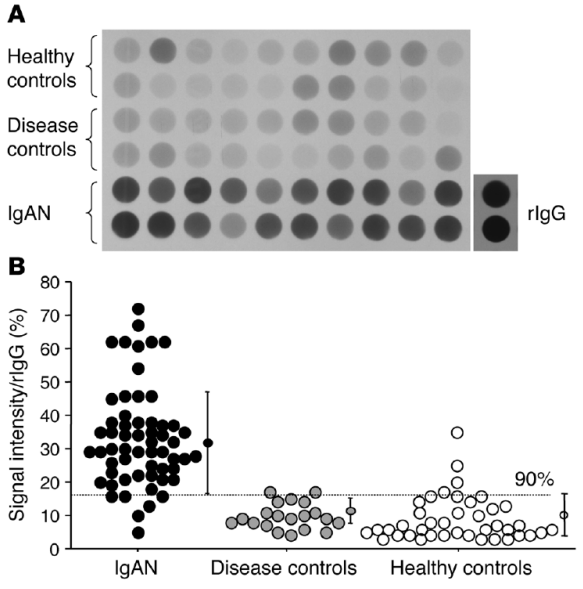

Figure 2. Serum levels of IgG specific for Gal-deficient IgA1 are elevated in patients with IgAN (Ref. 32). (A) Gal-deficient IgA1 (Ale) placed in 96-well plates was incubated with serum IgG from IgAN patients and controls. (B) Serum IgG from IgAN patients has significantly higher reactivity to Gal-deficient IgA1 compared with that from controls.

Table 1. Pathogenesis of IgA nephropathy

1. Polymeric IgA1 overproduction
2. Aberrant mucosal immunity
3. Undergalactosylated IgA1
4. Bone marrow stem cell disorder
5. IgA1 deposition and mesangial injury

5. IgA 침착에 의한 메산지움 손상은 다른 사구체 질환과 같다

먼저 IgA1이 메산지움에 침착하는 기전에 대해서는 여러 가설들이 있다. 먼저 polymeric IgA1은 메산지움의 세포외 기질에 부착될 수 있으며, IgG와의 면역복합체 형태로 침착하거나 IgA-fibronectin 형태로 메산지움의 콜라겐에 부착할 수도 있고, 또한 transferrin 수용체 등의 IgA1의 수용체를 통해 침착할 수 있으나 아직 논란이 되고 있다[41,42].

Polymeric IgA의 침착은 alternative 보체경로의 활성화 뿐만 아니라[43], lectin 경로의 보체 활성화도 일으키는데 이는 질환의 심한 정도와 관련이 있음이 최근 밝혀졌다[44]. 한편 IgA는 보체 활성화 능력이 약하므로 IgA-IgG 복합체의 IgG에 의한 보체 활성화가 중요하다는 주장도 아직 남아 있다[25].

사구체 메산지움의 polymeric IgA 침착도 다른 면역자극에서와 같이 각종 면역 매개인자와 염증성 인자들 즉, 세포성장인자, 접착분자, 단백분해효소 및 화학주성인자 등의 생산증가를 일으켜 메산지움 손상을 초래할 수 있다. 이 현상은 침윤된 단핵구와 메산지움 세포 또는 요 중에서 관찰되었다[45-50]. 특히 환자들의 갈락토오스 결핍의 IgA1이 메산지움 세포 손상을 잘 일으킴이 최근 보고되었다[51,52]. 결국 메산지움 세포와 다른 세포들 사이의 cross-talk를 통해서 IgA 신증의 병변이 완성된다고 생각된다.

이처럼 지금까지 40여 년 동안의 수많은 연구 결과들을 요약하면, IgA 신증의 병인은 일차적으로 점막을 통해 감작된 특정 B 림프구들이 골수로 전파되어 갈락토오스 결핍의 IgA1과 이를 함유한 면역복합체를 과다 생산하고, 이들의 메산지움 침착과 그에 따른 면역매개물질들의 활성화로 메산지움 증식성 사구체신염이 발생하는 것이라고 설명할 수 있겠다(표 1).

장기간 서서히 진행하고 비교적 예후가 좋지 않은 질환(표 2)

Table 2. Clinical features and laboratory findings of IgA nephropathy

1. Recurrent macroscopic hematuria or asymptomatic hematuria
2. Slowly progressive: End-stage renal disease 1~2%/year
3. Prognostic factors: Reduced GFR, Proteinuria >1 g/day, Hypertension
4. Strict follow-up management is needed even if a patient's initial clinical findings are comparatively mild.
5. Serum levels of IgG specific for Gal-deficient IgA1: diagnostic?

IgA 신증 환자들의 임상양상은 40~50%에서 상기도나 위장관 감염과 함께 나타나는('synpharyngitic') 육안적 혈뇨로 발견된다[3,53]. 25세 미만의 남자에 많다. 이때 감기와 같은 전신 증상이나 옆구리통증 등이 동반된다. 일부에선 급성신부전을 일으키기도 한다.

다음으로 가장 많은 양상으로 30~40% 환자들에서 건강검진 등으로 현미경적 혈뇨가 단독으로 또는 경한 단백뇨가 동반되어 발견되는 경우로 25세 이상의 남녀에서 많다. 이 경우 흔히 고혈압을 잘 동반하는데 고혈압과 현미경적 혈뇨가 있을 경우 IgA 신증이 가장 흔한 원인 질환이라는 주장도 있다. 일부에선 육안적 혈뇨가 반복 발생하고 그 사이사이에 이런 현미경적 혈뇨와 단백뇨가 지속되기도 한다.

그밖에 급성 사구체신염이나 신증후군의 증상을 보이기도 한다. 일부 환자들에서는 모르고 지내다가 진단 당시 이미 말기 신질환으로 진행된 경우도 있다.

Protocol I의 결과에 따르면 급성 신염이 25.3%, 신증후군 22.2%, 신부전 20.0%, 고혈압 41.6%로 나타났다[10]. 최근 우리나라의 한 보고에서는 고혈압 27%, 육안적 혈뇨 38%, 신증후군 범위의 단백뇨 25%, 신부전 20%로 나타났다[54].

처음 발견 때와 달리 이제 IgA 신증은 장기간 서서히 진행하고 비교적 예후가 좋지 않은 질환으로 알려져 있다. IgA 신증은 관해가 오는 경우는 드물며 현미경적 혈뇨와 단백뇨가 질병경과 중에 지속되는 것이 일반적이다. 일반적으로 말기 신부전으로 매년 1~2%씩 10년 후 10~20%, 20년 후엔 14~40%가 말기 신부전으로 진행하며, 결국 약 40% 이상의 환자들이 말기 신부전에 빠진다고 알려져 있다[3,53,55]. 우리나라에서는 Protocol I에 따르면 10년 신생존율이 40.7%로서 낮게 나왔으나[10] 최근 한 보고에서는 85%로 향상되었다[53]. 이는 치료 및 관리의 향상이거나 또는 대상 환자들의 조기 발견 등이 그 이유로 추정된다.

말기 신부전으로 진행되는 위험인자로는 진단 시의 신기능 감소, 지속적인 단백뇨, 고혈압, 남자, 나이가 많은 경우, 육안적 혈뇨가 없는 경우, 조직 소견에서 사구체경화증이나 간질섬유화가 있는 경우 등이 알려져 있다[55,56]. Protocol I에서는 내원 시 높은 혈청 크레아티닌과 단백뇨가 위험인자이었다[10]. 단백뇨는 그 양에 따라 예후가 달라지는데 최근 보고들에 따르면 1년 후 또는 달성된 단백뇨가 1일 1 g을 넘는지 여부에 따라 예후가 달라진다고 보고되었다[57]. 나아가 신기능이 저하되고 동시에 단백뇨의 양이 많을수록 신생존율 감소가 가속화된다. 일례로 신기능 저하와 단백뇨 1일 1 g 이상이 동반되면 10년 후 투석받을 가능성이 46%에 달했다.

한편 혈뇨만 있는 경증의 IgA 신증이더라도 반드시 예후가 좋은 것은 아니므로 추적관찰이 필요함이 역설되고 있다. 평균 7.6년 동안의 추적관찰을 통해 약 20~30%에서 단백뇨나 고혈압 또는 신기능 저하가 나타난다는 사실이 발표되었다[58].

최근에는 이상의 임상 소견들과 병리 소견들을 합하여 점수화함으로써 좀더 예후를 정확히 예측해보려는 시도들이 계속되고 있다[59].

혈청 검사에 의한 진단 가능성이 열리다?

IgA 신증의 진단에 단서가 되는 혈액 또는 요 검사는 아직 없다. 혈청 IgA가 IgA 신증 환자들의 33~50%에서 증가되어 있지만 진단적 가치는 없다[3]. 혈청 보체치는 정상인 점으로 보아 보체의 활성화는 신장에서만 일어나고 전신적인 반응은 있다 하더라도 미약함을 알 수 있다. 일부에서 혈중 IgA-fibronectin 응집체 수치가 증가되거나[42] IgA 류마치스양인자와 IgA ANCA가 발견될 수 있다. Protocol I에서 HBsAg이 7.1%에서 anti-HCV 항체가 2.6%에서 양성으로 나와 환자들의 발현율은 일반 대중과 차이가 없었다[10]. 특징적으로 피부 모세혈관에서 IgA 침착이 관찰될 수 있는데 그 다양성 때문에 진단적 가치는 아직 작다.

앞에서 거론된 바처럼, 높은 감수성과 특이성을 가진다고 주장되고 있는 dot-blot 분석을 통한 혈청중의 glycan 특정 IgG 항체 측정법이나 Helix aspersa lectin을 이용한 갈락토오스 결핍 IgA1의 측정법이 진단적 가치가 있는지가 최근 큰 주목을 받고 있다[29,32]. 소변 proteomics 연구를 이용해 IgA 신증을 진단하거나 활성을 판단하려는 시도도 있다.

다양한 병리학적 소견과 이를 통한 예후 판정

IgA 신증의 진단적인 소견은 면역형광 검사상 IgA가 메산지움에 현저하게 침착된 것이다[60-63]. 또한 과반수에서 IgG 또는 IgM 및 C_3가 동시 침착되나 C_{1q} 침착은 드물다. 그밖에 membrane attack complex와 fibrin, properdin 또는 lambda light chain 등이 침착되어 있음이 관찰된다.

광학현미경 소견은 메산지움의 세포증식과 세포외 기질 확장이 전형적이다. 세포증식은 다양하여 메산지움세포의 증식만 경하게 관찰되기도 하지만 더 흔히 국소성 또는 미만성의 증식성 사구체신염 소견을 보이며 심하면 국소성 괴사나 반월상까지 형성하기도 한다. 일부에선 이미 만성 사구체경화증 소견을 보이거나 혈관 경화증이나 간질의 단핵구들의 침윤이나 섬유화도 관찰된다.

전자현미경 소견상 메산지움 또는 메산지움 주위의 기저막 밑에 큰 전자고밀도 침착들이 관찰됨이 특징이다. 일부에선 국소적인 내피하 침착도 관찰된다. 단백뇨가 심한 환자들에서는 족돌기 융합이 동반된다.

한편 병리 소견은 임상양상의 반영이나 예후 판정에 도움이 되는데 그 의의가 있다. 병리학적 분류로는 Lee 등의 분류[61], 국소성 분절성 사구체경화증을 추가한 Haas의 분류[62] 등이 소개되어 왔으며, 최근 발표되는 옥스포드 분류나 국내 H. S. Lee의 사구체경화증과 반월상의 정도에 따른 분류[63]는 예후와 관련성이 좋다고 보고되어 있다. 이 분류들을 바탕으로 예후 및 치료 효과에 대한 임상 연구들이 계속되고 있다.

최근 정립되고 있는 증상에 따른 치료법들

IgA 신증의 병인이 완전히 규명되지 못한 상황에서 지금까지 수많은 치료법들이 시도되어 왔다. 본란에서는 그 중 대표적인 임상 연구들에서 도출된 증거들을 중심으로 제시되고 있는 증상에 따른 치료법들을 소개하고자 한다.

단백뇨가 1일 0.5 g 이상인 모든 IgA 신증 환자들을 대상으로 다른 만성 신장병과 마찬가지로 ACE 억제제나 ARB를 투여함이 바람직하다. 치료 목표는 혈압은 130/80 mmHg (단백뇨 1일 1 g 이상이면 125/75 mmHg)로 단백뇨는 1일 0.5 g 미만이다. 한 연구에 따르면 이 경우 ACE 억제제 투여가 단백뇨 감소 효과를 가짐은 물론 7년 후 혈청 크레아티닌 50% 이상으로 상승하지 않은 신생존율이 92%로서 대조군의 55%에 비해 유의하게 높았다[64]. 또한 단백뇨가 1일 1 g 이상이며 혈청 크레아티닌이 2.8 mg/dL 미만이거나 또는 단백뇨 양

에 관계없이 혈청 크레아티닌 1.4~2.8 mg/dL인 환자들을 대상으로 ARB를 투여한 한 연구에서는 대조군에 비해 단백뇨 감소와 GFR 감소율의 개선 효과를 나타냈다[65]. 나아가서 단백뇨 감소나 신기능 보호 효과의 증대를 위해 이 약제들의 고용량 사용이나 병용요법 또는 알도스테론 길항제나 레닌 억제제 등과의 병용요법들을 시도해 볼 수 있다.

이상의 치료로도 단백뇨 감소가 일어나지 않는 경우 면역억제요법 중 스테로이드 치료 요법이 많은 연구자들에 의해 시도되어 왔으나 신기능 보호 효과에 대해 그 결과들이 다양하였다. 최근 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이하이면서 단백뇨가 1일 1~3.5 g인 환자들을 대상으로 6개월 동안 메칠 프레드니솔론 충격 주사요법과 격일 프레드니손 0.5 mg/kg 복용을 격월로 시행한 후 10년 추적관찰하였을 때, 단백뇨 감소는 물론 혈청 크레아티닌이 두 배로 증가되지 않는 신생존이 대조군의 53%에 비해 97%로 높게 신기능을 안정화시켰다는 연구 결과가 발표됨으로써[66] 이것이 대표적인 스테로이드 치료요법에 관한 증거로 사용되고 있다.

문제는 진행성으로 신기능이 악화되는 환자들로서 진단 당시 이미 조직학적으로 진행된 소견을 보이거나 신기능 저하가 나타난 경우들이 많다. 이 경우 세포독성 약제들을 병용 투여한 임상 연구들이 많았으나 아직 그 효과에 대해선 논란이 남아 있다. 대표적인 것은 cyclophosphamide와 스테로이드의 병용요법을 시도한 임상 연구로써, 프레드니솔론과 함께 3개월간 cyclophosphamide를 그 이후엔 azathioprine을 계속 투여했을 때 5년 신생존율이 72%로서 대조군의 6%에 비해 높았다고 한다[67]. 그밖에 cyclosporine은 장기적 사용에 따른 신독성의 문제가 있으며 mycophenolate mofetil는 질환 초기에 효과적이라는 보고가 있었으나 효과가 없다는 반대 결과들도 나와 있다. 한편 이들 면역억제제들의 사용은 감염이나 당뇨병, 골수억제 등의 약제마다 다른 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 주의를 요한다. 향후 더 특이적이고 부작용이 적으며 효과적인 면역억제제의 출현이 기대된다.

또한 이 질환에서 일어나는 면역기전과 매개인자들에 의한 염증 및 경화증의 과정을 합목적적으로 차단하기 위해서는 면역억제제와 ACE 억제제나 ARB 등의 병합요법이 바람직할 것으로 생각되며, 예를 들면 스테로이드와 ARB의 병용요법 등이 시도되고 있으며 그 연구 결과들이 계속 발표되고 있다.

한편 신생검상 미세변화 신증후군 소견을 보이며 IgA의 침착이 있는 소위 IgA nephrosis 환자들에서는 미세변화 신증후군에서처럼 프레드니손에 반응이 좋아 완전 관해가 일어난다[68]. 반월상 IgA 신증에서도 다른 반월상 사구체신염에서처럼 메칠 프레드니솔론 충격요법과 cyclophosphamide 등의 강력한 면역억제제 병합투여가 도움이 될 수 있다[69]. 급성으로 육안적 혈뇨로 나타나는 경우는 일부 신기능 저하가 후유증으로 남는 경우 이외에는 특이치료 없이 대부분 회복된다.

Table 3. Treatment recommendations in IgA nephropathy

1. Proteinuria >0.5 g/day and Normal GFR
ACE inhibitor or ARB, Target BP <125/75 mmHg
2. Poor prognosis & Proteinuria >0.5 (1.0 g)/day with the above treatment
1) Serum creatinine <1.5 mg/dL
6 months of high-dose steroid
2) Progressive renal failure
Steroid and cytotoxic drugs

그밖에 생선 기름이나 항혈소판제, 저항원 식이요법, 항산화제인 비타민 E, 편도선절제술 등이 도움이 될 것으로 생각되나 아직 불확실하다. 생선 기름의 효과를 알아본 한 임상 연구에 따르면 1일 1 g 이상의 지속적 단백뇨와 혈청 creatinine 3 mg/dL 이하인 환자들을 대상으로 fish oil 12 g을 2년간 투여하였을 때 4년 후 사망하거나 말기 신부전으로 진행한 환자가 대조군에 비해 유의하게 적음이 보고되었다[70]. 그러나 이 치료 효과는 다른 연구들에서는 관찰되지 않았다. 현재 국내에서도 이에 대한 이중맹검 연구를 진행하고 있어서 향후 그 결과가 주목되고 있다.

이상을 요약하여 표 3과 같이 현재의 치료 가이드라인을 정리해 볼 수 있겠다.

소변검사와 혈압 측정을 통한 조기 진단의 중요성

이상과 같이 국민을 대상으로 한 소변검사와 혈압 측정 등을 통해 환자들을 조기에 발견함이 바람직하다. 또한 유념할 것은 단백뇨가 1일 0.5 g 미만이면서 신기능이 정상인 IgA 신증 환자들은 대부분 예후가 좋지만 일부에서 진행성을 가질 수 있으므로 반드시 정기적인 추적검사가 필요하다. 물론 진행 위험이 있는 환자들은 초기부터 증거 중심의 적극적인 치료를 시행함이 중요하다.

나아가서 향후 병인에 대한 특이 치료법들이 계속 개발되고, 매개인자들의 수용체 길항제 등을 통한 진행억제 치료법들이 더 소개되면 임상에 큰 도움이 될 것으로 생각된다. 물

론 유전자 연구들을 통해 가히 혁명적인 새로운 치료가 도래될 몇 년 내의 미래가 기대된다.

중심 단어: IgA 신증; 갈락토오스 결핍 IgA1; 점막 골수 질환; 증거 중심 치료

REFERENCES

1) Berger J, Hinglais N. *Ses Depots intracapillaires d'IgA-IgG. J Urol 73:694-695, 1968*
2) 대한신장학회 등록위원회. 우리나라 신대체 요법의 현황. *2007*
3) Galla JH. *IgA nephropathy. Kidney Int 47:377-387, 1995*
4) Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N. *Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. Kidney Int 66:905-908, 2004*
5) 김명재, 임천규, 조병수, 김윤화, 양문호. IgA nephropathy의 병리조직학적 검색. 대한신장학회잡지 *4:197-210, 1985*
6) Choi IJ, Jeong JH, Han DS, Lee JS, Lee HY, Kim PK. *An analysis of 2361 cases of renal biopsy in Korea. Yonsei Med J 32:9-15, 1991*
7) 김기현, 권혁찬, 김문범, 안원석, 감동호, 김상곤, 김성은, 김종성. 신생검 증례에 의한 사구체 신질환의 분석. 대한내과학회지 *49:674-682, 1995*
8) 오윤규, 안규리, 이서진, 김정훈, 오국환, 김연수, 윤형진, 한진석, 김성권, 이정상, 이현순, 김용일. 성인 사구체 신염. 대한신장학회지 *15:289-299, 1996*
9) Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Jeong HJ, Lee HY. *Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. Nephrol Dial Transplant 24:2406-2410, 2009*
10) 대한신장학회. IgA 신병증 치료를 위한 다기관 공동 연구 보고서 (Protocol I): IgA 신병증의 예후요인 규명을 위한 후향적 다기관 공동 임상 연구. 서울, 의학문화사, *1998*
11) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. *Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Am J Kidney Dis 29:526-532, 1997*
12) Fennessy M, Hitman GA, Moore RH, Metcalfe K, Medcraft J, Sinico RA, Mustonen JT, D'Amico G. *HLA-DQ gene polymorphism in primary IgA nephropathy in three European populations. Kidney Int 49:477-480, 1996*
13) Yoshida H, Mitarai T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasuwa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O. *Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. J Clin Invest 96:2162-2169, 1995*
14) 박미나, 정경환, 문주영, 이태원, 임천규, 이상호. IgA 신병증 환자에게 있어 ACE 유전자 다형성에 따른 Angiotensin receptor blocker의 치료 효과. 대한신장학회지 *27:13-19, 2008*
15) Liu ZH, Cheng ZH, Yu YS, Tang Z, Li LS. *Interleukin-1 receptor antagonist allele: is it a genetic link between Henoch-Schoenlein nephritis and IgA nephropathy? Kidney Int 51:1938-1942, 1997*
16) Lim CS, Kim YS, Chae DW, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Kim IS. *Association of C-509T and T869C polymorphisms of transforming growth factor-beta1 gene with susceptibility to and progression of IgA nephropathy. Clin Nephrol 63:61-67, 2005*
17) Qin W, Zhou Q, Yang LC, Li Z, Su BH, Luo H, Fan JM. *Peripheral B lymphocyte beta1,3 -galactosyltransferase and chaperone expression in immunoglobulin A nephropathy. J Intern Med 258:467-477, 2005*
18) Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, Cooper K, Amoroso A, Viola BF, Battini G, Caridi G, Canova C, Farhi A, Subramanian V, Nelson-Williams C, Woodford S, Julian BA, Wyatt RJ, Lifton RP. *IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. Nat Genet 26:354-357, 2000*
19) Hsu SI. *Racial and genetic factors in IgA nephropathy. Semin Nephrol 28:48-57, 2008*
20) van den Wall Bake AW, Daha MR, van der Ark A, Hiemstra PS, Radl J, van Es LA. *Serum levels and in vitro production of IgA subclasses in patients with primary IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 74:115-120, 1988*
21) Jones CL, Powell HR, Kincaid-Smith P, Robertson DM. *Polymeric IgA and immune complex concentrations in IgA-related renal disease. Kidney Int 38:323-331, 1990*
22) Long JA, Cook WJ. *IgA deposits and acute glomerulonephritis in a patient with staphylococcal infection. Am J Kidney Dis 48:851-855, 2006*
23) Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, Tsukada H, Arakawa M. *Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. Lancet 343:12-16, 1994*
24) Coppo R, Amore A, Roccatello D. *Dietary antigens and primary immunoglobulin A nephropathy. J Am Soc Nephrol 2(10 Suppl):S173-S180, 1992*
25) Emancipator SN. *Immunoregulatory factor in the pathogenesis of IgA nephropathy. Kidney Int 38:1216-1229, 1990*
26) Suzuki Y, Tomino Y. *Potential immunopathogenic role of the mucosa-bone marrow axis in IgA nephropathy: insights from animal models. Semin Nephrol 28:66-77, 2008*
27) Mestecky J, Tomaya 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 104:172-182, 1993*
28) Hiki Y, Horii A, Iwase H, Tanaka A, Toda Y, Hotta K, Kobayashi Y. *O-linked oligosaccharide on IgA1 hinge region in IgA nephropathy: fundamental study for precise structure and possible role. Contrib Nephrol 111:73-84, 1995*

29) Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JV, Tomana M, Julian B, Mestecky J, Huang WQ, Anreddy SR, Hall S, Hastings HC, Lau KK, Cook WJ, Novak J. *Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose deficient IgA1 levels. Kidney Int 71:1148-1154, 2007*

30) Tomana M, Matousovic K, Julian BA, Radl J, Konecny K, Mestecky J. *Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. Kidney Int 52:509-516, 1997*

31) Hiki Y, Iwase H, Saitoh M, Saitoh Y, Horii A, Hotta K, Kobayashi Y. *Reactivity of glomerular and serum IgA1 to jacalin in IgA nephropathy. Nephron 72:429-435, 1996*

32) Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, Chatham WW, Suzuki Y, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Lee JY, Robinson J, Tomana M, Tomino Y, Mestecky J, Novak J. *Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. J Clin Invest 119:1668-1677, 2009*

33) Mathew TH. *Recurrence of disease following renal transplantation. Am J Kidney Dis 12:85-96, 1988*

34) Cuevas X, Lloveras J, Mir M, Aubia J, Masramon J. *Disappearance of mesangial IgA deposits from the kidneys of two donors after transplantation. Transplant Proc 19:2208-2209, 1987*

35) van den Wall Bake AW, Daha MR, Evers-Schouten J, van Es LA. *Serum IgA and the production of IgA by peripheral blood and bone marrow lymphocytes in patients with primary IgA nephropathy: evidence for the bone marrow as a source of mesangial IgA. Am J Kidney Dis 12:410-414, 1988*

36) Lee TW, Kim MJ. *Production of IL-2 and expression of IL-2 receptor in IgA nephropathy. Korean J Intern Med 7:31-39, 1992*

37) Schena FP. *Immunogenetic aspects of primary IgA nephropathy. Kidney Int 48:1998-2013, 1995*

38) Lai KN, Ho RT, Leung JC, Lai FM, Li PK. *Increased mRNA encoding for transforming factor-beta in CD4+ cells from patients with IgA nephropathy. Kidney Int 46:862-868, 1994*

39) Imasawa T, Nagasawa R, Utsunomiya Y, Kawamura T, Zhong Y, Makita N, Muso E, Miyawaki S, Maruyama N, Hosoya T, Sakai O, Ohno T. *Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy: role of a stem cell disorder. Kidney Int 56:1809-1817, 1999*

40) Suzuki H, Suzuki Y, Aizawa M, Yamanaka T, Kihara M, Pang H, Horikoshi S, Tomino Y. *Th1 polarization in murine IgA nephropathy directed by bone marrow-derived cells. Kidney Int 72:319-327, 2007*

41) Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A, Leroy V, Sadaka C, Mahlaoui N, Lepelletier Y, Vrtovsnik F, Haddad E, Benhamou M, Monteiro RC. *Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 16:2667-2676, 2005*

42) Cederholm B, Wieslander J, Bygren P, Heinegard D. *Circulating complexes containing IgA and fibronectin in patients with primary IgA nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A 85:4865-4868, 1988*

43) Wyatt RJ, Julian BA. *Activation of complement in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 12:437-442, 1988*

44) Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, Stahl GL, Matsushita M, Fujita T, van Kooten C, Daha MR. *Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. J Am Soc Nephrol 17:1724-1734, 2006*

45) Nagata M, Akioka Y, Tsunoda Y, Komatsu Y, Kawaguchi H, Yamaguchi Y, Ito K. *Macrophages in childhood IgA nephropathy. Kidney Int 48:527-535, 1995*

46) de Caestecker MP, Bottomley M, Telfer BA, Hutchinson IV, Vose BM, Ballardie FW. *Detection of abnormal peripheral blood mononuclear cell cytokine networks in human IgA nephropathy. Kidney Int 44:1298-1308, 1993*

47) Yoshioka K, Takemura T, Murakami K, Okada M, Yaki K, Miyazado H, Matsushima K, Maki S. *In situ expression of cytokines in IgA nephritis. Kidney Int 44:825-833, 1993*

48) Lim CS, Yoon HJ, Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Lee HS, Chae DW. *Clinicopathological correlation of intrarenal cytokines and chemokines in IgA nephropathy. Nephrology 8:21-27, 2003*

49) Ihm C, Park JK, Lee TW, Kim MJ, Cha DR. *IgA aggregates stimulate monocyte chemotactic peptide-1 expression in human mesangial cells. Nephrology 5:99-103, 2000*

50) Gomez-Guerrero C, Gonzalez E, Hernando P, Ruiz-Ortega M, Egido J. *Interaction of mesangial cells with IgA and IgG immune complexes: a possible mechanism of glomerular injury in IgA nephropathy. Contrib Nephrol 104:127-137, 1993*

51) Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, Yanagihara T, Suzuki H, Raska M, Hall S, Brown R, Huang WQ, Goepfert A, Kilian M, Poulsen K, Tomana M, Wyatt RJ, Julian BA, Mestecky J. *IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. Contrib Nephrol 157: 134-138, 2007*

52) Tam KY, Leung JC, Chan LY, Lam MF, Tang SC, Lai KN. *Macromolecular IgA1 taken from patients with familial IgA Nephropathy or their asymptomatic relatives have higher reactivity to mesangial cells in vitro. Kidney Int 75:1330-1339, 2009*

53) Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. *Glomerulonephritis. N Engl J Med 339:888-899, 1998*

54) 진규복, 김정은, 윤정수, 성정훈, 곽진호, 황은아, 한승엽, 박성배, 김현철. IgA 신증의 장기 예후. 대한신장학회지 *25:365-373, 2006*

55) Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. *Natural history of primary IgA*

nephropathy. Semin Nephrol 28:4-9, 2008

56) Barratt J, Feehally J. *Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 69:1934-1938, 2006*

57) Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. *Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 18:3177-3183, 2007*

58) Shen P, He L, Li Y, Wang Y, Chan M. *Natural history and prognostic factors of IgA nephropathy presented with isolated microscopic hematuria in Chinese patients. Nephron Clin Pract 106:c157-c161, 2007*

59) 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 [Epub ahead of print]*

60) Jennette JC. *The immunohistology of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 12:348-352, 1988*

61) Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, Katz AI. *IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. Hum Pathol 13:314-322, 1982*

62) Haas M. *Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. Am J Kidney Dis 29:829-842, 1997*

63) Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, Park SY, Han JS, Kim S, Lee JS. *Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. Nephrol Dial Transplant 20:342-348, 2005*

64) Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. *Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. J Am Soc Nephrol 14:1578-1583, 2003*

65) Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, Tang AW, Wong TY, Yung CY, Yung JC, Yu AW, Szeto CC. *Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Kidney Dis 47:751-760, 2006*

66) Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. *Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 15:157-163, 2004*

67) Ballardie FW, Roberts IS. *Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 13:142-148, 2002*

68) Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Association of IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 5:157-164, 1985*

69) Tumlin JA, Hennigar RA. *Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. Semin Nephrol 24:256-268, 2004*

70) Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. *A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. N Engl J Med 331:1194-1199, 1994*