

IgA 신증의 전자 현미경적 소견에
따른 예후

연세대학교 대학원

의 학 과

이 준 영

IgA 신증의 전자현미경적 소견에
따른 예후

지도 한 병 근 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2014년 1월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 준 영

이준영 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 엄 민 섭 인

심사위원 _____ 한 병 근 인

심사위원 _____ 양 재 원 인

연세대학교 대학원

2014년 1월 일

감사의 글

논문이 완성되기까지 많은 도움을 주신 여러 선생님들에게 감사드립니다. 이번 석사 논문을 준비하며 제 자신의 부족함을 더욱 알게 되었고, 교수님들의 지도를 받으며 더욱 존경하는 마음을 갖게 되었습니다.

우선 논문 작성을 위한 연구계획서에서 부터 논문 작성에 대한 전반적인 조언을 해주신 한병근 교수님, 양재원 교수님께 감사드립니다. 또한 연구 및 논문 작성 과정에서 같이 고민해 주시고 아낌없이 격려해 주신 최승옥 교수님과 김재석 교수님께 감사드립니다. 본 논문의 병리학적인 검사 방법 및 진행과정에 대해 조언해 주신 엄민섭 교수님께 감사드립니다. 본 논문의 통계학적 방법 및 논문 진행과정에 대해 조언해 주신 예방의학 교실 최은희 교수님께도 감사드립니다. 끝으로 항상 저에게 늘 힘이 되어 주시는 아버님, 어머님께 감사하며 이 논문을 바칩니다.

저자 드림

차 례

그림 차례	-----	iii
표 차례	-----	iii
국문요약	-----	3
제1장 서론	-----	5
제2장 대상 및 방법	-----	7
2.1. 대상	-----	7
2.2. 방법	-----	7
2.3. 연구 윤리 및 통계	-----	9
제3장 결과	-----	10
3.1. 전체 대상자의 임상적 특징과 검사실 소견, 및 병리학적 소견	-----	10
3.2. Oxford 분류에 따른 IgA 신증의 예후 인자 비교	-----	14
3.3. 전자 현미경 소견에 따른 IgA 신증의 예후 인자 비교	-----	16
3.4. Oxford 분류에 따른 IgA 신증의 신생존의 예측	-----	17
3.5. 전자 현미경 소견에 따른 IgA 신증의 예후 인자 비교	-----	17
제4장 고찰	-----	21
제5장 결론	-----	24
참고문헌	-----	26
영문요약	-----	31

그림 차례

그림. 1	Oxford 분류에 따른 IgA 신증의 예후 인자 비교-----	15
그림. 2	전자 현미경 소견-발돌기 융합정도에 따른 생존율 곡선-----	18
그림. 3	전자 현미경 소견-전자 밀도 침착 부위에 따른 생존율 곡선-----	19
그림. 4	전자 현미경 소견-사구체 기저막 두께에 따른 생존율 곡선-----	20

표 차례

표 1.	전자 현미경 소견의 정의 및 분류 -----	9
표 2.	대상 환자들의 임상 및 검사 소견-----	11
표 3.	WHO 와 Oxford 분류법 비교-----	12
표 4.	전자 현미경 소견에 따른 분류-----	18

국 문 요 약

배경 : IgA 신증의 조직학적 소견은 IgA 신증의 예후인자 중 하나로 최근 Oxford 분류법이 제시되었고, 그 유용성에 대해서는 향후 연구가 더 필요한 상황이다. 본 연구에서는 후향적 연구를 통해 IgA 신증 환자에 대해 oxford 분류법을 적용해 기존의 예후인자와의 상관성, 신장 생존에 대한 예측을 평가해보았다. 또한 전자 현미경 소견을 근거로 환자를 분류한 후 예후 인자와의 상관관계를 확인하고 신생존의 예측 여부를 평가하였다.

방법 : 1997년 1월부터 2007년 12월까지 연세대학교 원주 세브란스 기독병원에 내원하여 신조직 검사를 통해 IgA 신증을 진단 받은 환자를 대상으로 하였다. 신장 조직 슬라이드를 WHO, Oxford 분류법으로 분류하였다. 또한 전자 현미경을 통해 발달기 융합, 사구체 기저막 두께, 전자 밀도 침착 부위에 따라 평가하였다. WHO, Oxford 분류법 및 전자 현미경 소견을 통해 기존의 예후 인자와의 상관관계 및 각각 분류 항목에 대해 신생존을 조사하였다.

결과 : Oxford 분류의 M 항목은 혈청 크레아티닌과, S 항목은 소변 단백/크레아티닌 비와, T 항목은 나이, 성별, 혈청 크레아티닌과 유의한 상관성을 보였다. 전자 현미경 소견 중 사구체 기저막 두께와 성별, 소변 단백/크레아티닌 비가 상관성을 보였다. 그리고 Oxford 전자현미경 소견 모두 신생존율과 유의한 상관성을 보이지 않았다.

고찰: Oxford 분류법에는 각 항목을 총괄한 총체적인 중증도 평가가 없는 점이 제한점으로 생각된다. 기존의 IgA 신증 분류법들은 광학 현미경 소견만을 근거로 한 분류법으로 전자 현미경 소견에 대한 구체적인 연구가 필요한 상황이다. 미세변화 콩팥병증, 당뇨병성 신증 등 다른 신질환에는 전자 현미경 소견과 임상 양상 및 예후와의 관계를 보고한 연구들이 있다. 본 연구에서는 사구체기저막 두께와 성별만이 유

의한 상관성을 보였다. 또한 신생존의 예측에 있어서도 유의한 결과를 확인 할 수 없어 전자 현미경 소견은 IgA 신증의 예후를 판단하는데 유용한 지표로 사용하기에는 한계가 있을 것으로 생각된다.

핵심 되는 말: IgA 신증, Oxford 분류법, 전자현미경 소견, 예후

IgA 신증의 전자현미경적 소견에 따른 예후

<지도교수 한 병 근>

연세대학교 대학원 의학과

이 준 영

제1장 서 론

IgA 신증은 가장 흔한 일차성 사구체 질환으로 질환의 임상경과가 무증상의 혈뇨부터 만성 신부전에 이르기까지 다양하며, 평생 동안 신기능 저하 소견을 보이지 않는 환자가 있는 반면, 6~43% 는 진단 후 10년 이내에 말기 신부전으로 진행한다¹⁻³. 따라서 IgA 신증 환자는 질환의 중증도를 파악하고 예후를 예측하여 적극적인 관리와 치료를 받는 것이 중요하다⁴. 이에 따라 IgA 신증의 예후에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위한 많은 연구가 진행되었고 현재, 고령, 남자, 고혈

압, 하루 1g 이상의 단백뇨, 진단 당시의 신기능 감소 등이 불량한 예후 인자로 알려져 있다⁵⁻⁸. 신 조직검사의 병리학적 분류도 예후를 예측하는 인자로 알려져 있으며, IgA 신증의 질환 활성도를 파악하는데 중요한 근거가 된다⁹⁻¹⁴. IgA 신증의 병리학적 분류는 전통적으로 Lee, Haas, WHO 의 분류법이 사용되어 왔다^{15,16,17}. 하지만 2009년 기존의 병리학적 분류의 기능적 제한을 넘어서 예후를 예측하기 위한 적극적이고 새로운 분류법이 제안되었는데 바로 Oxford 분류법이다^{18,19}. Oxford 분류법은 IgA 신증의 질환의 활성도와 예후를 예측할 수 있는 병리학적인 소견으로 4가지를 제시하였는데, 메산지움의 세포과다 (mesangial hypercellularity), 분절성 경화 (segmental sclerosis), 모세혈관 내 세포과다 (endocapillary hypercellularity), 세뇨관의 위축과 섬유화 (tubular atrophy and fibrosis)이다^{18,19}. Oxford 분류법은 현재 다양한 연구를 통해 검증되고 있으며 그 유용성에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요한 상황이다^{20,21,22,23}.

본 연구에서는 후향적 연구를 통해 기존에는 WHO 분류법으로 적용된 IgA 신증 환자에 대해 Oxford 분류법을 적용해 보았으며 기존의 알려진 예후 인자와의 상관성, 신장 생존에 대한 예측을 평가해 보았다. 또한 기존의 분류법에서 근거가 된 광학현미경 소견이 아닌 전자현미경 소견을 근거로 환자를 분류한 후 예후 인자와의 상관관계를 확인하고 신생존의 예측 여부를 평가하여 IgA 신증의 새로운 분류법으로서의 가치를 확인해 보고자 하였다.

제2장 대상 및 방법

1. 대상

1997년 1월부터 2007년 12월까지 연세대학교 원주세브란스기독병원에 내원하여 신조직 검사를 통해 IgA 신증으로 진단된 환자 259명을 대상으로 하였다. 환자 대상 군에서 임상 자료가 부족한 경우, 병리조직이 충분하지 않은 경우, 슬라이드와 검체가 보관되지 않아 재평가가 불가능한 경우, 헨노흐-쇤라인 자색반 콩팥염 (Henoch-Schonlein Purpura Nephritis)로 진단된 경우, 환자가 조직 검사 이후 추적이 되지 않은 경우인 18명은 연구 대상에서 제외하였다.

2. 방법

환자의 의무기록과 혈액 및 소변 검사 결과를 후향적으로 조사하였다. 또한 신장 생검 조직 슬라이드를 재검토하여 기존에 보고된 WHO 분류법에 추가하여 Oxford 분류법을 적용하였다. 광학 현미경 검사 이외에 전자 현미경 검사도 재검토하였는데, 전자 현미경 검사는 발돌기 융합 (foot process fusion)정도, 사구체 기저막 두께 (glomerular basement membrane thickness), 전자 고밀도 침착 위치 (electron dense deposit site)를 평가하였다. 발돌기 융합정도는 융합 병태의 범위에 따라 정상 (normal), 국소 (focal), 광범위 (diffuse) 범위로 나누어 평가하였고, 사구체 기저막 두께는 정상 (normal), 불규칙 (irregular), 두꺼워진 (thickened), 얇아진 (thinned) 두께로 나누어 평가하였다. 마지막으로 전자 고밀도 침착 부위는 침착 부위에 따라

메산지움 (mesangium), 내피하 (subendothelium), 상피하 (subepithelium) 병태로 나누어 평가하였다 (표1).

환자의 임상 경과 확인에 있어서는 본원에서 지속적으로 추적 관찰을 하고 있는 환자의 경우, 환자의 동의하에 최근의 검사 소견을 확인하였으며 또한 직접 면담을 통해 현재 상태를 평가하였다. 반면 그 동안 추적 관찰이 되지 않은 환자들은 유선으로 환자의 상태를 파악하였고, 가능한 경우 본원에 내원하여 혈액 및 소변 검사를 통해 현재의 신기능과 단백뇨 여부 등을 확인하였다.

수집된 데이터를 통해 WHO 와 Oxford 분류법을 각각 적용해 보았으며 Oxford 분류법의 경우는 질환의 중증도가 총점수화 되어 있지 않아 각각의 항목에 대해 기존에 알려진 예후 인자 (고령, 남자, 단백뇨, 신기능 저하, 고혈압)와의 상관관계를 분석해 보았다. 또한 연구의 종료점 (end point)은 말기 신부전으로 진행하여 이식 또는 투석을 시행한 경우로 정의하여 신생존을 조사하였고 Oxford 분류법 항목 각각에 대해 신생존을 유의하게 예측할 수 있는지 확인하였다.

전자 현미경 소견에 대해서도 각각의 조사 항목과 기존의 예후 인자와의 상관관계를 확인하였으며 신생존의 예측 여부도 조사하였다.

표1. 전자현미경 소견의 정의 및 분류

전자 현미경 소견	평가 방법
	정상 (normal): <10%
발돌기 융합 정도(foot process fusion)	국소 (focal): 10~50%
	광범위 (diffuse): >50%
사구체 기저막 두께 (glomerular basement membrane thickness)	정상 (normal) 불규칙 (irregular) 두꺼워짐 (thickened) 얇아짐 (thinned)
전자 고밀도 침착 부위 (electron dense deposit site)	메산지움 (mesangium) 내피하 (subendothelium) 상피하 (subepithelium)

3. 연구 윤리 및 통계

본 연구는 연세대학교 원주의과대학 대학원 연구 윤리 심의 위원회의 승인을 받았다. 통계는 SAS 9.2 Ver.(SAS Inc., Cary, North carolina, U.S.A.) 프로그램을 사용하여 분석하였다. WHO, oxford 분류 단계와 예후 인자의 관련성은 독립 표본 t 검정 (Independent t-test)을 이용하였으며, 신생존에 대한 분석은 로그 순위 검정 (Log rank test)을 이용하였다. 통계학적 유의성은 P 값이 0.05 미만으로 정의하였다.

제3장 결 과

1. 전체 대상자의 임상적 특징, 검사실 소견, 및 병리학적 소견

총 대상 환자의 진단 당시 평균 연령은 32 ± 15 (7~85) 세였으며, 총 241 명 중 남성은 133 명, 여성은 108 명이였다. 진단 당시 24시간 소변의 단백은 평균 $1,416 \pm 1,772$ mg/day이었고, 평균 혈청 크레아티닌은 1.0 ± 0.5 mg/dL이었다. 임상 경과에서 28 (12.1%)명이 신부전에 이르러 투석을 하거나 이식을 하였으며 사망한 환자는 7명 이었다 (표 2).

WHO 분류법에서는 2 군의 환자가 제일 많았으며 5 군의 환자가 제일 적었다. Oxford 분류법에서는 각 항목별로 '0' 단계가 '1' 단계 혹은 '2' 단계에 비해 상대적으로 많았다 (표 3). 이에 따라 두 분류법의 평가 체계가 달라 통계적으로 명확하게 비교할 수는 없었으나 두 분류법 모두 본 연구의 대상 환자들이 전반적으로 질환의 중증도가 낮다는 것을 시사하였다.

발돌기 융합 소견에 있어서는 국소 범위의 병소를 보이는 경우가 가장 많았고 사구체 기저막 두께에 있어서는 불규칙한 소견이 가장 많았다. 마지막으로 전자 고밀도 침착 부위는 메산지움 부위가 제일 많았다 (표 4).

표 2. 대상 환자들의 임상 및 검사 소견

항 목	결 과
성별 (남/ 여)	133 / 108(55.2%/44.8%)†
나이 (세)	32 ± 15 (7~85)‡
총 추적기간 (개월)	61 ± 47
수축기 혈압 (mmHg)	127 ± 17
이완기 혈압 (mmHg)	80 ± 12
24시간 소변 단백 (mg/day)	1416 ± 1772
혈청 크레아티닌 (mg/dL)	1.0 ± 0.5

결과: 평균 ± 표준편차(† 백분율, ‡ 범주)

표 3. WHO 와 Oxford 분류법

분류법	분류단계	대상 수(n)	%
WHO	1	24	10.0
	2	127	53.1
	3	69	28.9
	4	16	6.7
	5	3	1.3
Oxford	M0	137	57.3
	M1	102	42.7
	S0	149	62.3
	S1	90	37.7
	E0	153	64.0
	E1	86	36.0
	T0	199	83.2
	T1	29	12.1
	T2	11	4.6

표 4. 전자 현미경 소견에 따른 분류

전자현미경 소견		대상 수(n)	%
발돌기 융합 정도	정상	8	3.9
	국소	138	67.0
	광범위	60	29.1
사구체 기저막 두께	정상	66	32.2
	불규칙	112	54.6
	두꺼워진	6	2.9
	얇아진	21	10.2
전자고밀도 침착부위	메산지움	136	68.0
	내피하	54	27.0
	상피하	10	5.0

2. Oxford 분류에 따른 IgA 신증의 예후 인자 비교

Oxford 분류의 각 항목과 IgA 신증에서 기존에 불량한 예후 인자로 알려져 있던 5가지 항목 (고령, 남성, 단백뇨, 신기능 저하, 고혈압)과의 상관성을 분석하였다. 그 결과, 나이 항목의 경우 다른 항목은 상관이 없었으나 세노관의 위축과 섬유화를 나타내는 T 항목의 경우 0인 경우에 비해 1의 경우가 나이가 더 많으며 ($p < 0.01$), 1인 경우보다 2의 경우 나이가 더 많았다 ($p = 0.02$)(그림 1A). 소변 단백/크레아티닌 비 (Protein/Cr ratio) 의 경우 단지 분절성 경화를 평가하는 S 항목의 1인 경우에 더 증가하였다 ($p = 0.01$)(그림 1B). 혈청 크레아티닌의 경우 두 항목에 의미 있는 소견이 보였다. 메산지움의 세포과다를 평가하는 M 항목의 1인 경우 혈청 크레아티닌 수치가 증가하였다 ($p = 0.01$). T 항목의 경우 1인 경우 0인 경우보다 크레아티닌 수치가 높았고 ($p < 0.01$), 2인 경우 1인 경우보다 크레아티닌 수치가 높았다 ($p = 0.04$)(그림 1C). 하지만 수축기, 이완기 혈압은 각각의 Oxford 항목과 유의한 상관관계를 보이지 않았다(그림 1D, E).

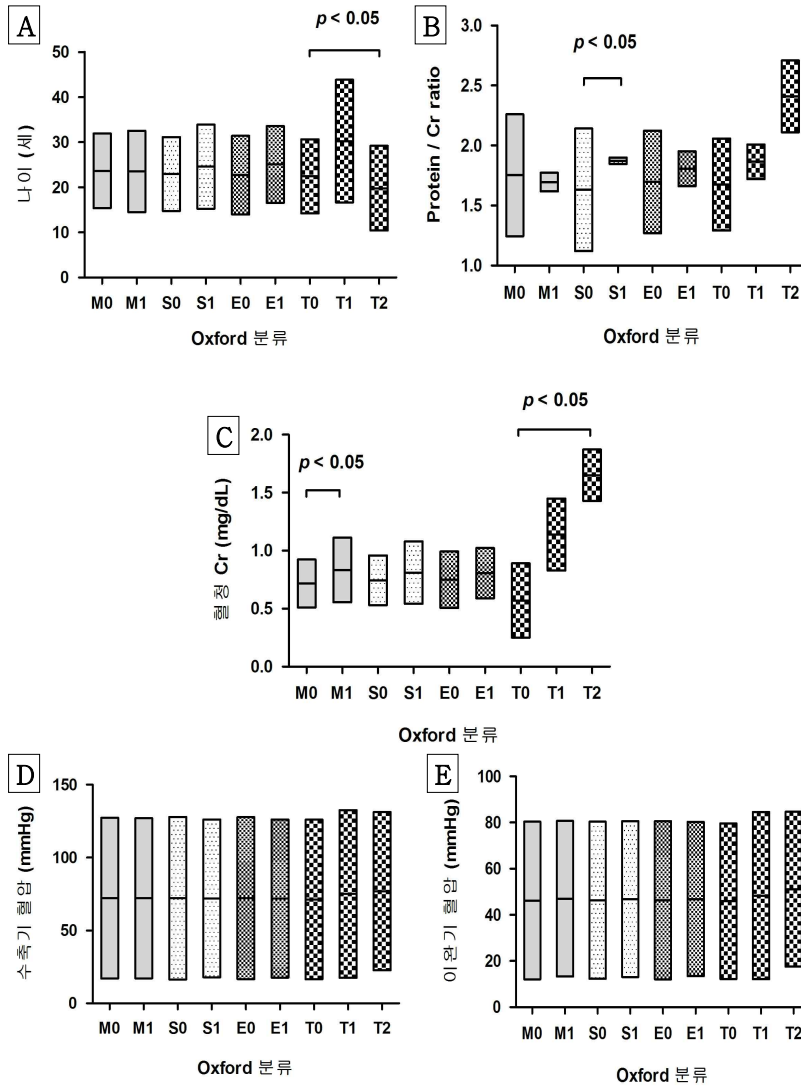


그림 1. Oxford 분류에 따른 IgA 신증의 예후 인자와의 비교결과. A. 나이, B. 소변 내 단백 크레아티닌 비, C. 혈청 크레아티닌, D. 수축기 혈압, E. 이완기 혈압

3. 전자 현미경 소견과 예후 인자와의 상관성

전자 현미경 소견과 예후 인자와의 상관성을 분석하였다 (표 4). 그 결과 사구체 기저막 두께 수치와 성별간에 상관관계가 있었고 ($p=0.020$), 소변 단백/크레아티닌 비도 경향성을 보였다($p=0.050$). 발달기 융합 정도와 전자 밀도 침착 위치에 따른 분류는 유의한 상관관계를 보이는 예후 인자가 없었다.

표 4. 전자 현미경 소견에 따른 IgA 신증의 예후 인자 비교

항목	발달기 융합	전자 밀도 침착	사구체 기저막 두께
	<i>P</i> value		
나이	0.720	0.688	0.138
성별	0.714	0.934	0.023
혈청 크레아티닌	0.879	0.738	0.443
소변단백/크레아티닌 비	0.172	0.189	0.050
수축기 혈압	0.287	0.433	0.708
이완기 혈압	0.937	0.317	0.843

4. Oxford 분류에 따른 신생존의 예측

Oxford 분류의 각 항목의 신생존율 예측을 분석하였다. 그 결과 oxford 분류법에 의한 M ($p=0.238$), S ($p=0.910$), E ($p=0.073$), T ($p=0.584$) 항목 모두 신생존율과 유의한 상관성을 보이지 않았다.

5. 전자 현미경 소견에 따른 IgA 신증의 예후 인자 비교

전자 현미경 소견의 각 항목과 신생존율 예측을 분석하였다. 그 결과 발돌기 융합 정도 ($p=0.079$), 사구체 기저막 두께 ($p=0.462$), 전자 고밀도 침착 위치 ($p=0.305$) 모두 신생존율과 유의한 상관성을 보이지 않았다 (그림 2-4).

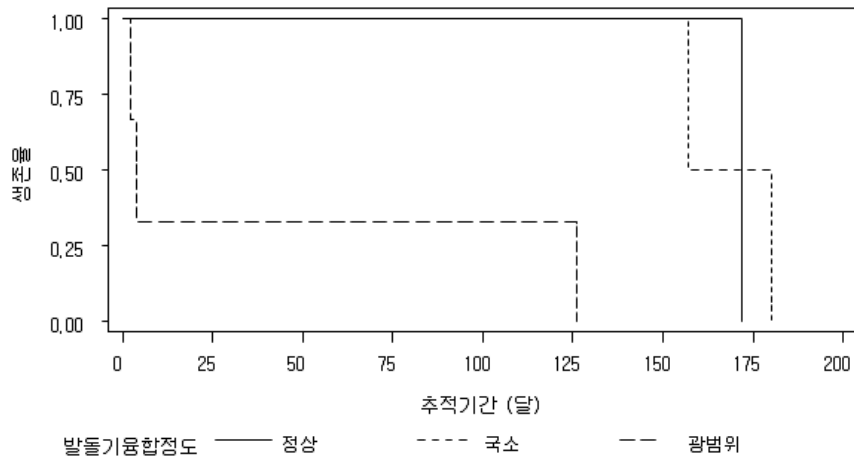


그림 2. 전자 현미경 소견-발돌기 융합 정도(foot process fusion)에 따른 생존율 곡선 (p=0.079)

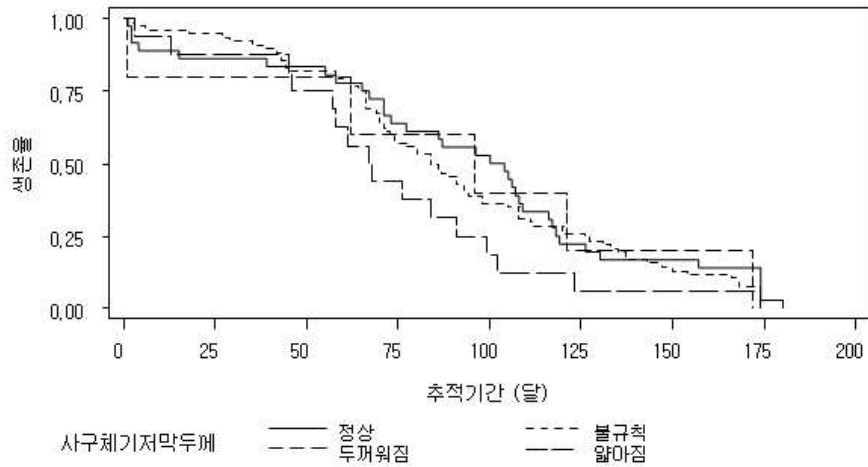


그림 4. 전자 현미경 소견-사구체 기저막 두께 (glomerular basement membrane thickness)에 따른 생존율 곡선 (p=0.305)

제4장 고 찰

IgA 신증은 무증상의 미세혈뇨로부터 심한 단백뇨와 신기능의 저하에 이르기까지 질환의 양상이 다양하며 임상 경과로는 평생 동안 신기능의 저하가 없는 사람에서부터 수년 내에 신기능의 상실을 경험하는 사람에 이르기까지 경과의 범위가 다양하다¹⁻³. 따라서 IgA 신증의 예후를 예측하고자 하는 많은 연구가 있었고 그 결과, 고령, 남성, 단백뇨, 진단 당시의 신기능 저하, 고혈압이 불량한 예후 인자로 알려져 왔다⁴⁻⁸.

병리학적 소견도 질환의 중증도를 반영하고 예후를 예측하는 인자로 고려되고 있으며 최근에는 Oxford 분류법과 같이 병리학적인 진단의 새로운 시도가 이루어지고 있다^{9-14,18,19}. 다만 Oxford 분류법은 아직 임상적 유용성이 여러 연구를 통해 검증 중에 있으며, 몇몇 연구에서 oxford 분류법의 임상적 유용성을 보고한 바가 있다²⁰⁻²⁶. Kang 등에 의한 연구에서는 M1, S1, E1, T1, T2 가 WHO 분류에서의 높은 활성도 (activity index score)와 유의한 상관관계를 보이는 것으로 보고하였고 S1, T1, T2 가 높은 만성도 (chronicity index score)와 유의한 상관관계를 보이는 것으로 보고하였다²⁰. 그 밖에도 M1, S1 에서 각각 M0, S0 보다 진단 당시의 단백뇨가 더 많은 것을 확인하였고 경과를 추적하였을 때 T 단계가 높을수록 면역억제치료가 필요한 경우가 많았고 신기능 감소가 심하였다. 그리고 T 항목은 말기 신부전으로의 진행이나 50%의 신기능 감소를 예측하는 것으로 보고하였다²⁰. 본 연구에서는 Oxford 분류법을 통해 기존의 알려진 예후 인자와의 상관성을 비교하였을 때, M1 은 M0 에 비해 혈청 크레아티닌이 유의하게 높았으며, S1 은 S0 에 비해 소변 단백/크레아티닌 비가 유의하게 높

았다. T 항목은 나이, 성별, 혈청 크레아티닌과 유의한 상관성을 관찰할 수 있었는데, T 단계가 올라갈수록 혈청 크레아티닌이 상승하는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 신생존의 예측에 있어서는 Oxford 분류 항목 중 어느 것도 유의한 소견을 보이지 않았다.

Oxford 분류법은 각 항목을 총괄한 총체적인 중증도 평가가 없는 상태로 Oxford 분류법에 의한 임상양상과 예후의 예측은 각각의 항목에 따라 개별적으로 이루어졌는데 이러한 점은 Oxford 분류의 제한점으로 생각되었다. Oxford 분류법의 장점은 다른 기존의 분류법과 비교하여 세뇨관의 변화와 간질의 섬유화 정도를 추가하여 좀 더 포괄적인 등급을 분류할 수 있다고 생각되지만, 최종적으로 IgA 신증의 예후를 추정할 수 있는 등급의 분류가 되지 않아서 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요하며, 암종의 분류와 같이 각각의 항목을 비교한 후 최종적인 병기를 제시하는 것과 비슷하게 수정이 되어야 한다고 생각된다.

Oxford 분류법을 포함한 기존의 IgA 신증의 분류법들은 광학 현미경 소견만을 근거로 한 분류법으로 전자 현미경적 소견은 고려하지 않고 있다. 따라서 전자 현미경 검사의 임상적 가치는 아직 구체적인 연구가 더 필요한 상황이다. IgA 신증이 아닌 다른 신장질환의 경우에는 전자 현미경 소견과 임상 양상 및 예후의 관계를 보고한 연구가 몇몇 있는데, 미세변화 콩팥병증 (minimal change disease)의 경우 발돌기 융합이 많을수록 사구체 여과율 (glomerular filtration rate)이 감소하는 소견을 기술한 보고가 있었으며²⁷, 당뇨병성 신증 (diabetic nephropathy)의 경우에 사구체 기저막 두께가 증가할수록 단백뇨가 증가하는 것을 보고한 연구가 있었다²⁸. 그밖에 막증식성 사구체 신염 (membranoproliferative glomerulonephritis)에서 전자 밀도 침착과 임상 양상의 관련성에 대한 연구도 있었다²⁹. IgA 신증의 경우에는 일

부 전자 현미경 소견에 대한 연구가 있으나 아직 전자 현미경 소견을 예후 인자로 확인한 연구는 없는 상태이다³⁰⁻³². 본 연구에서는 기존의 문헌에서 신장질환과 관련이 있는 것으로 언급된 전자 현미경 소견인 발달기 융합, 사구체 기저막 두께, 전자 밀도 침착 부위를 근거로 하여 대상 환자들을 분석하였고, 임상적인 예후 인자들과의 상관성을 살펴 보았다. 하지만 결과에서 사구체 기저막 두께와 성별만이 유의한 상관성을 보였고, 다른 측면에서는 유의한 결과를 확인하지 못하였다. 또한 신생존의 예측에 있어서도 유의한 결과를 확인할 수 없었다.

결론적으로 IgA 신증에서 전자 현미경 소견의 임상적 유용성을 확인할 수는 없었으며, 따라서 현재까지는 기존의 광학 현미경 소견에 근거한 분류법이 우선으로 고려되어야 한다. 향후 더 많은 연구와 실험이 진행되어 체계적인 전자 현미경 분류법이 제시되고 그에 따른 분류가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

제5장 결 론

1. Oxford 분류법을 통한 예후 인자와의 상관성

(1) M 항목은 혈청 크레아티닌과 유의한 상관관계를 보였다 ($p=0.01$).

(2) S 항목은 소변 단백/크레아티닌 비와 유의한 상관관계를 보였다 ($p=0.01$).

(3) E 항목은 유의한 상관관계를 보이는 예후 인자가 없었다.

(4) T 항목은 나이, 성별, 혈청 크레아티닌과 유의한 상관성을 보였다 ($p<0.01$).

2. 전자 현미경 소견과 예후 인자와의 상관성

(1) 사구체 기저막 두께와 성별만이 유의한 상관성을 보였다 ($p=0.02$).

(2) 발돌기 융합 정도와 예후 인자와의 비교에서는 상관관계를 보이지 않았다.

(3) 전자 밀도 침착 위치와 예후 인자와의 비교에서는 상관관계를 보이지 않았다.

3. Oxford 분류법에서 M, S, E, T 항목 모두 신생존율과 유의한 상관성을 보이지 않았다.

4. 전자 현미경을 이용한 발돌기 융합 정도, 사구체 기저막 두께, 전자

밀도 침착 위치 분류법은 모두 신생존율과 유의한 상관성을 보이지 않았다.

본 연구에서는 기존의 분류법에서 사용되지 않은 전자 현미경 소견을 근거로 임상 양상 및 예후를 평가하였을 때 유의한 결과를 확인할 수가 없었다. 결론적으로 IgA 신증의 임상 양상과 예후의 평가에 있어서는 광학 현미경 검사를 근거로 한 기존의 분류법이 더 우선하는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Giuseppe D'Amico. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome Seminars in Nephrology 2004; 24 :179-196
2. Jae Hyun Chang, Dong Ki Kim, Hyun Wook Kim, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korea adults: a review of 20 years of experience. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2406-2410
3. Unnikrishnan Pillai, Krishna Balabhadraputani and Zeenat Bhat. Immunoglobulin A Nephropathy : A Review of current literature on Emerging pathophysiology. Am J Med Sci 2013; 5: 1-5
4. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 2800-2810.
5. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al. Predicting progression in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 2001; 38: 728-735.
6. Ikee R, Kobayashi S, Saigusa T, et al. Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesions in IgA nephropathy. Hypertens Res. 2006; 29: 15-22.
7. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:

3177-3183.

8. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 752-761.

9. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis.* 1991; 18: 9-12.

10. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20: 315-23.

11. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 227-237.

12. Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001; 110: 434-7.

13. Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol.* 2005; 64: 171-179.

14. Michael Walsh, Aylin Sar, Diane Lee, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA

- nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 425-430.
15. Mark Haas. Histological subclassification of IgA nephropathy : A clinicopathologic study of 244 cases. Am J Kidney Dis 1997; 29: 829-842.
 16. Lee SMK, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy : morphologic predictors of progressive renal disease. Hum Pathol 1982; 13: 314-322.
 17. Sinniah R. IgA mesangial nephropathy : Burger's disease Am J Nephrol 1985; 5: 73-83
 18. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int. 2009; 76: 534-545.
 19. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int. 2009; 76: 546-556.
 20. Kang SH, Choi SR, Park HS, et al. The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 252-258.
 21. Hoyoing Lee, Sul Hee Yi, Mi Seon Seo, et al. Validation of the oxford classification of Ig A nephropathy: A single-center study in korea. Korean J Intern Med 2012;

27: 293-300.

22. Chai-Hong Zeng, Weibo Le, Zhaohui Ni, et al. A multicenter application and evaluation of the Oxford classification of IgA Nephropathy in adult chinese patients. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 812-820

23. Andrew M. Herzenberg, Agnes B. Fogo, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2011; 80: 310-317.

24. Yau T, Korbet SM, Schwartz MM, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: a retrospective analysis. *Am J Nephrol.* 2011; 34: 435-444.

25. Eric Alamartine, Catherine Sauron, Blandine Laurent, et al. The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2384-2388.

26. Lv J, Shi S, Xu D, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 891-899.

27. Sven-Olof Bohman, George Jaremko, Ann-Britt Bohlin, et al. Foot process fusion and glomerular filtration rate in minimal change nephrotic syndrome. *Kidney international* 1984; 25: 696-780.

28. I. Tygai, U. Agrawal, V. Amitabh, et al. Thickness of glomerular and tubular basement membranes in preclinical and clinical stages of diabetic nephropathy. *Indian J Nephrol* 2008;

18: 64-69.

29. M. Danilewicz, M. Wagrowska-Danilewicz. Morphometric comparison of glomerular basement membrane thickness and density of the deposits in idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis type I and II. *Nephrologia* 1997; 17: 304-309.

30. Wing Ling Ng, K.W. Chang, C.K. Yeung, et al. Peripheral glomerular capillary wall lesions in IgA nephropathy and their implications. *Pathology* 1984; 16: 324-330.

31. Trinn C, Nagy J. The thinning of the glomerular basal membrane in IgA glomerulonephritis. *Orv Hetil* 1992 11; 133: 2627-2629.

32. Sasaki T. Electron microscopy study on alterations of glomerular basement membrane in IgA nephropathy. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35: 1033-41.

Abstract

Prognosis of Immunoglobulin A Nephropathy with electron microscopic finding

Jun Young, Lee

Dept. of Medicine

The Graduate School

Yonsei University

Background : Oxford classification is one of pathologic prognostic classification of Immunoglobulin(Ig) A nephropathy. But it need more research for it's availability. Our study, retrospectively, researched for correlationship with established prognostic factors and forecast renal survival using Oxford classification to IgA nephropathy patients. Also based on electron microscopy, studied for correlationship with prognostic factor and renal survival.

Methods: We reviewed and reclassified by Oxford, WHO Classification for 241 patients who came Wonju Sevrance christian hospital and diagnosed IgA nephropathy from 1997 Jan to 2007 Dec. Through electron microscopic finding, classificated slide by foot

process fusion, glomerular basement membrane thickness, electron dense deposit sites. By those three classification we researched for correlation with prognostic factors and renal survival.

Results : Oxford M classification was related with creatinine, S classification was with urinary Protein creatinine ratio, T classification was with age, sex, and creatinine. Glomerular basement membrane thickness related with sex, urinary protein creatinine ratio. All of those classification was not associated with renal survival.

Discussion : Limitation of Oxford classification is absence of summation of each prognostic factors. Existing classifications were based on optimal microscopic classification and there was no electron microscopic classification. There were other reports about by using electron microscopic finding were related with clinical features and prognosis in minimal change disease, diabetic nephropathy, etc. But our research showed only glomerular basement membrane thickness was related with only sexuality. There was no relationship about renal survival so we could not found effectiveness about electron microscopic finding

Key words: IgA nephropathy, Oxford classification, prognosis, electron microscopy