

제 2형 당뇨병 환자에서 동반된 비당뇨병성 신질환의 임상 양상

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

이승철 · 류동열 · 김형종 · 유태현 · 최훈영 · 김주성 · 장태익 · 이정은
박정탁 · 문용화 · 김병창 · 최규현 · 이호영 · 한대석 · 강신욱

〈요 약〉

목 적 : 제 2형 당뇨병 환자의 9-66%에서 비당뇨병성 신질환이 동반되는 것으로 보고되는데, 국내에서는 당뇨병 환자에서의 비당뇨병성 신질환에 대한 보고가 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구자는 제 2형 당뇨병 환자에서 동반된 비당뇨병성 신질환의 임상 양상과 이의 예후 인자를 알아보기 위해 당뇨병 환자 중 신조직 검사를 시행한 환자를 대상으로 임상적 특성 및 조직병리학적 소견을 분석하였다.

방 법 : 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1994년 1월부터 2003년 12월까지 신조직 검사를 시행받은 제 2형 20세 이상의 당뇨병 환자를 대상으로 연령, 성별, 당뇨병 유병 기간, 혈압, 혈청생화학 검사, 24시간 요단백과 요알부민 배설량, 혈뇨의 유무, 당뇨병성 망막병증 및 신경병증의 유무, 그리고 신조직 검사를 시행한 이유와 결과를 분석하였다.

결 과 : 대상 환자는 총 56명이었으며, 신조직 검사를 시행한 이유로 혈뇨의 동반이 14명 (25.0%)으로 가장 많았고, 신증후군 범위의 단백뇨의 돌연한 발생 13명 (23.2%), 신부전증이나 단백뇨를 동반하면서 당뇨병 유병 기간이 10년 미만인 경우 13명 (23.2%), 급격한 신기능의 악화 10명 (17.9%), 그리고 신부전증이나 단백뇨를 동반하면서 당뇨병성 망막병증이 없었던 경우가 5명 (8.9%)이었다. 신조직의 병리학적 소견으로는 당뇨병성 신병증이 20명 (35.7%)으로 가장 많았고, 비당뇨병성 신질환 중에서는 막성 사구체신염 (membranous nephropathy)이 9명 (16.1%), 미세변화 질환 (minimal change disease) 6명 (10.7%), 국소성 분절성 사구체경화증 (focal segmental glomerulosclerosis) 5명 (8.9%)의 순이었다. 대상 환자를 당뇨병성 신병증군 (20명, DN군)과 비당뇨병성 신질환군 (36명, NDRD군)으로 나누어 분석한 결과, 양군 간에 연령, 성별, 혈압, 혈청 크레아티닌, 총 단백, 알부민, 총 콜레스테롤, 당화혈색소, 24시간 요단백과 요알부민 배설량, 그리고 당뇨병성 신경병증의 유무에는 통계학적 차이가 없었다. 그러나, 당뇨병의 유병 기간은 NDRD군이 4.5 ± 0.9 년으로 DN군의 10.3 ± 1.3 년에 비해 유의있게 짧았다. 또한, 혈뇨를 동반한 환자는 NDRD군에서 26명 (72.2%)으로 DN군의 4명 (20.0%)에 비해 유의있게 많았던 반면, 당뇨병성 망막병증을 동반한 환자 비율은 NDRD군에서 53.8% (7/13)로 DN군의 93.3% (14/15)에 비해 통계학적으로 유의하게 적었다.

결 론 : 신질환이 의심되는 제 2형 당뇨병 환자에서 당뇨병의 유병 기간이 짧거나, 혈뇨가 동반되거나, 당뇨병성 망막병증이 없는 경우에는 반드시 비당뇨병성 신질환의 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

접수 : 2004년 7월 26일, 승인 : 2004년 8월 31일

책임지자 : 강신욱 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02)361-5428, Fax : 02)393-6884, E-mail : kswkidney@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

당뇨병성 신병증은 당뇨병의 유병 기간이 20년 이상인 경우 40%에서 발생하게 되며, 당뇨병의 중요한 합병증 중 하나일 뿐만 아니라 말기 신부전증에 이르는 가장 흔한 원인 질환이다¹⁾. 당뇨병의 유병 기간이 10년 이상인 환자에서 동반된 신질환의 경우 당뇨병성 신병증의 가능성이 높아 신조직 검사가 진단적으로 반드시 필요하지는 않다. 또한, 당뇨병성 망막병증과 같은 미세혈관성 병변이 동반되어 있는 경우 신조직 검사 없이도 당뇨병성 신병증으로 진단할 수 있다.

부검 연구에서는 제 2형 당뇨병 환자에서 비당뇨병성 신질환의 빈도가 극히 낮았으나²⁾, 외국의 후향적인 연구 결과상 제 2형 당뇨병 환자의 9-66%에서 다양한 스펙트럼을 가진 비당뇨병성 신질환이 동반되며³⁾, 당뇨병 환자에서 비당뇨병성 신질환을 예측할 수 있는 인자로 나이 들어 당뇨병이 발생한 경우⁴⁾, 당뇨병성 망막병증이나 신경병증이 없는 경우^{4, 5)}, 그리고 다른 전신적인 질환이 동반되어 있는 경우^{4, 5)} 등이 있다. 이외에도 당뇨병 환자에서 단백뇨와 혈뇨가 같이 동반되어 있는 경우⁶⁾, 당뇨병의 유병 기간이 짧은 경우⁴⁾, 그리고 신부전증이 급속히 진행되는 경우⁷⁾에도 비당뇨병성 신질환의 동반 가능성이 높은 것으로 알려져 있다. 이러한 다수의 외국 보고에 비해 국내에서는 당뇨병 환자에서의 비당뇨병성 신질환에 대한 보고가 거의 없는 실정이다⁸⁾.

이에 본 연구자는 제 2형 당뇨병 환자에서 동반된 비당뇨병성 신질환의 임상 양상과 당뇨병성 신병증과의 차이점을 알아보고자 신조직 검사를 시행받은 당뇨병 환자를 대상으로 이들의 임상적 특성 및 조직병리학적 소견을 분석하여 제 2형 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신병증과 구별되는 비당뇨병성 신질환을 예측할 수 있는 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1) 대상 환자

1994년 1월부터 2003년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 신질환으로 신조직 검사를 시행받은 20세 이상의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로

하였다.

2) 제외 기준

스테로이드 투여로 인해 유발된 당뇨병 환자, 전신성 홍반성 낭창 등의 자가면역 질환이 동반된 환자, 신이식 환자, 신종괴의 병리학적 진단을 위해 신조직 검사를 시행받은 환자는 제외하였다.

2. 방법

본 연구는 후향적인 연구로, 대상 환자들의 의무기록을 검토하여 과거력과 증상 및 징후를 조사하였으며 혈청생화학 검사, 요검사, 그리고 신조직 검사 결과를 분석하였다. 당뇨병은 환자의 과거력을 포함하여 입원 기간 동안 공복시 혈당 126 mg/dL 이상으로 2회 이상 측정된 경우로 정의하였다.

대상 환자에서 연령, 성별, 당뇨병의 유병 기간, 혈압, 신조직 검사 시행 전후로 혈중 요소질소, 혈청 크레아티닌, 총 단백, 알부민, 총 콜레스테롤, 당화혈색소, 혈뇨 유무, 24시간 요단백 및 요알부민 배설량, 그리고 크레아티닌 청소율을 확인하였다. 안과 의사에 의한 안저검사와 형광 안저검사로 당뇨병성 망막병증의 동반여부와 신경 자극 진도검사로 당뇨병성 신경병증의 동반 여부를 조사하였으며, 신증후군 범위의 단백뇨는 24시간 요단백 배설량이 3.5g 이상인 경우로, 그리고 현미경적 혈뇨는 고배율 시야하에서 3개 이상의 적혈구가 관찰된 경우로 정의하였다.

대상 환자에서 신조직 검사를 시행한 이유를 조사하였으며, 대상 환자는 초음파 유도하에 경피적 신조직 검사를 시행받았고, 최종 병리학적 진단을 위하여 광학 현미경, 면역형광 현미경, 그리고 전자 현미경 검사를 시행하였다.

대상 환자를 신조직 검사 결과에 따라 당뇨병성 신병증군 (DN군)과 비당뇨병성 신질환군 (NDRD군)으로 분류하여 양군 사이의 임상적 특성과 검사실 소견을 비교하였다.

3. 통계학적 처리

모든 기술적 자료 (descriptive data)는 평균±표준오차 또는 백분율 (%)로 나타내었고, DN군과 NDRD군 사이의 비교는 Mann-Whitney U-test와 Chi-square test, 또는 Fisher exact test를 이용하여 분석하였다. 모든 자료의 통계 처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS Window release Ver. 11.0

Package를 이용하여 수행하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 신조직 검사를 시행한 이유

지속적인 혈뇨가 14명 (25.0%)으로 가장 많은 신조직 검사의 적응증이었으며, 갑자기 발생한 신증후군 범위의 단백뇨가 13명 (23.2%), 비교적 짧은 당뇨병 유병 기간이 13명 (23.2%), 급속한 신기능의 악화가 10명 (17.9%), 당뇨병성 망막병증의 부재가 5명 (8.9%), 그리고 기타가 1명 (1.8%)이었다 (Table 1).

2. 신조직 검사 결과

대상 환자 56명의 신조직 검사 결과상 당뇨병성 신병증이 20명 (35.7%), 비당뇨병성 신질환이 36명 (64.3%)이었다. 당뇨병성 신병증은 미만성(diffuse type) 8명, 결절성 (nodular type) 6명이었으며, 두 병변이 동시에 존재하는 경우가 6명이었다. 비당뇨병성 신질환으로는 막성 사구체신염 (membranous nephropathy)이 9명 (16.1%)으로 가장 많았으며, 미세 변화 질환 (minimal change disease) 6명 (10.7%), 국소성 분절성 사구체경화증 (focal segmental glomerulosclerosis) 5명 (8.9%), IgA 신병증 4명 (7.1%), 만성 간질성신염 4명 (7.1%)의 순이었으며, 이외에도 막증식성 사구체신염 (membranoproliferative glomerulonephritis) 2명 (3.6%), 경도의 이상 소견 (minor change) 2명 (3.6%), 그리고 메산지움 증식성 사구체신염 (mesangioproliferative glomerulonephri-

tis)이 1명 (1.8%)이었다. 당뇨병성 신병증과 비당뇨병성 신질환이 같이 동반되어 있던 경우가 3명 (5.4%)이었었는데, 비당뇨병성 신질환으로는 IgA 신병증, 막증식성 사구체신염, 그리고 C형 간염 바이러스와 관련된 신병증 (HCV-associated nephropathy)이 각각 1명이었다 (Table 2).

3. 당뇨병성 신병증군과 비당뇨병성 신질환군의 임상적 특성과 검사실 소견

대상 환자 56명을 조직병리학적 소견에 따라 당뇨병성 신병증군 (DN, N=20)과 비당뇨병성 신질환군 (당뇨병성 신병증과 비당뇨병성 신질환이 같이 동반되어 있던 경우 포함, NDRD, N=36)으로 나누어 분석한 결과, 양군간에 연령, 성별, 수축기 및 이완기 혈압, 혈중 요소질소, 혈청 크레아티닌, 총 단백, 알부민, 총 콜레스테롤, 당화혈색소, 24시간 요단백 및 요알부민 배설량, 그리고 크레아티닌 청소율 등에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나, 당뇨병 유병 기간은 NDRD군에서 4.5 ± 0.9 년으로 DN군의 10.3 ± 1.3 년에 비해 유의하게 짧았다 ($p=0.002$) (Table 3).

4. 당뇨병성 신병증군과 비당뇨병성 신질환군에서 당뇨병성 망막병증의 유병률

56명의 대상 환자 중 28명 (DN군 15명, NDRD군 13명)이 당뇨병성 망막병증에 대한 검사를 시행받았

Table 1. Reasons for Renal Biopsy

Reasons	Patients (%)
Persistent hematuria	14 (25.0)
Sudden onset of nephrotic-range proteinuria	13 (23.2)
Proteinuria and/or renal failure with DM duration <10 years	13 (23.2)
Rapid deterioration of renal function	10 (17.9)
Proteinuria and/or renal failure without DM retinopathy	5 (8.9)
Other	1 (1.8)
Total	56 (100.0)

Table 2. Results of Renal Biopsy

Pathologic diagnosis	Patients (%)
DM nephropathy	20 (35.7)
Non-diabetic renal disease	36 (64.3)
Membranous nephropathy	9 (16.1)
Minimal change disease	6 (10.7)
Focal segmental glomerulosclerosis	5 (8.9)
IgA nephropathy	4 (7.1)
Chronic interstitial nephritis	4 (7.1)
Membranoproliferative glomerulonephritis	2 (3.6)
Minor change	2 (3.6)
Mesangioproliferative glomerulonephritis	1 (1.8)
DM nephropathy + Other*	3 (5.4)
Total	56 (100.0)

*Other : IgA nephropathy, membranoproliferative GN, HCV-associated nephropathy

Table 3. Comparison of Clinical Characteristics and Laboratory findings between DN and NDRD Groups

	DN (N=20)	NDRD (N=36)	p
Age (years)	50.7 ± 2.4	55.8 ± 1.8	NS
Sex (M/F)	12/8	19/17	NS
DM duration (years)	10.3 ± 1.3	4.5 ± 0.9	0.002
Systolic blood pressure (mmHg)	133.0 ± 3.6	132.8 ± 2.7	NS
Diastolic blood pressure (mmHg)	84.0 ± 2.2	82.0 ± 1.8	NS
Blood urea nitrogen (mg/dL)	31.8 ± 3.8	25.1 ± 2.8	NS
Creatinine (mg/dL)	2.6 ± 0.6	1.8 ± 0.3	NS
Total protein (g/dL)	5.5 ± 0.2	5.5 ± 0.2	NS
Albumin (g/dL)	2.8 ± 0.1	2.9 ± 0.1	NS
Total cholesterol (mg/dL)	291.1 ± 26.7	312.6 ± 22.4	NS
HbA1c (%)	9.0 ± 0.7	8.5 ± 0.5	NS
24 hr urinary protein excretion (g)	5.2 ± 1.8	4.4 ± 2.3	NS
24 hr urinary albumin excretion (g)	3.3 ± 1.3	2.4 ± 1.9	NS
Creatinine clearance (mL/min)	43.0 ± 5.5	53.7 ± 5.4	NS

Data are mean ± SEM, NS: Not significant

다. 안저 검사상 당뇨병성 망막병증이 확인된 환자는 DN군에서 14명 (93.3%), NDRD군에서 7명 (53.8%)으로, DN군에서 NDRD군에 비해 당뇨병성 망막병증을 동반한 환자가 유의있게 많았다 ($p=0.029$) (Table 4).

5. 당뇨병성 신병증군과 비당뇨병성 신질환군에서 당뇨병성 신경병증의 유병률

56명의 대상 환자 중 18명 (DN군 10명, NDRD군 8명)이 당뇨병성 신경병증에 대한 검사를 시행받았다. 신경전도 검사상 신경병증이 확인된 환자는 DN군에서 8명 (80.0%), NDRD군에서 5명 (62.5%)으로, 양군 사이에 당뇨병성 신경병증의 유병률에는 유의한 차이가 없었다 (Table 5).

6. 당뇨병성 신병증군과 비당뇨병성 신질환군에서 혈뇨의 유병률

DN군 20명 중 4명 (20.0%), 그리고 NDRD군 36명 중 26명 (72.2%)에서 지속적인 혈뇨를 동반하여, NDRD군에서 DN군에 비해 혈뇨를 동반한 환자가 유의있게 많은 것으로 나타났다 ($p=0.01$) (Table 6).

7. 신조직 검사 시행 이유에 따른 조직병리학적 소견

신조직 검사를 시행한 이유에 따른 조직병리학적 소견을 분석하였다. 지속적인 혈뇨, 비교적 짧은 당뇨

Table 4. Prevalence of DM Retinopathy in DN and NDRD Groups

DM retinopathy	DN (%)	NDRD (%)
(-)	1 (6.7)	6 (46.2)
(+)	14 (93.3)	7 (53.8)
Total	15 (100.0)	13 (100.0)

* $p=0.029$

Table 5. Prevalence of DM Neuropathy in DN and NDRD Groups

DM retinopathy	DN (%)	NDRD (%)
(-)	2 (20.0)	3 (37.5)
(+)	8 (80.0)	5 (62.5)
Total	10 (100.0)	8 (100.0)

* $p>0.05$

Table 6. Prevalence of Hematuria in DN and NDRD Groups

Hematuria	DN (%)	NDRD (%)
(-)	16 (80.0)	10 (27.8)
(+)	4 (20.0)	26 (72.2)
Total	20 (100.0)	36 (100.0)

* $p=0.01$

Table 7. Pathologic Diagnosis According to the Reasons for Renal Biopsy

Reasons	DN (%)	NDRD (%)
Persistent hematuria	5 (35.7)	9 (64.3)
Sudden onset of nephrotic-range proteinuria	7 (53.8)	6 (46.2)
Proteinuria and/or renal failure and DM duration <10 years	4 (30.8)	9 (69.2)
Rapid deterioration of renal function	3 (30.0)	7 (70.0)
Proteinuria and/or renal failure without DM retinopathy	0	5 (100.0)
Other	1 (100.0)	0

병 유병 기간, 급속한 신기능의 악화, 그리고 당뇨병성 망막병증이 없었던 경우에 비당뇨병성 신질환이 더 많았다 (Table 7).

고 찰

제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 비당뇨병성 신질환의 임상 양상을 연구한 결과, 당뇨병 유병 기간이 비교적 짧거나, 지속적인 혈뇨가 동반되거나, 또는 당뇨병성 망막병증이 없는 경우에 비당뇨병성 신질환이 동반된 경우가 많았으며, 비당뇨병성 신질환으로는 막성 사구체신염 (16.1%), 미세변화 질환 (10.7%), 국소성 분절성 사구체경화증 (8.9%), 그리고 IgA 신병증 (7.1%)의 순이었다.

제 2형 당뇨병의 유병 기간이 10년 이상인 환자에서 동반된 신질환은 대부분이 당뇨병성 신병증일 것으로 생각되어져 왔다. 그러나 최근에 제 2형 당뇨병 환자에서 동반된 비당뇨병성 신질환에 대한 빈도와 그 스펙트럼에 대한 외국의 연구 결과를 종합해 보면, 제 2형 당뇨병 환자에서 많게는 66% (평균 25%)에서 비당뇨병성 신질환이 동반되었으며 이들의 조직병리학적 소견상 막성 사구체신염, IgA 신병증, 감염 후 사구체신염, 그리고 미세변화 질환 등이 주된 병변이었다^{5, 9-14)}. 이러한 다수의 외국 보고에 비해 국내에서는 당뇨병 환자에서 동반된 비당뇨병성 신질환에 대한 보고가 거의 없는 실정이다.

이 등⁸⁾은 22명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 신조직 검사 결과를 분석한 결과, 14명 (64%)에서 비당뇨병성 신질환이 동반되었으며, 질환별로는 IgA 신병증이 42.9%로 가장 많았고, 막성 사구체신염 21.4%, 미세변화 질환 21.4% 순이었다고 보고하였다. 본 연구에서도 신조직 검사를 시행받은 제 2형 당뇨병 환자 56명 중 36명 (64.3%)에서 비당뇨병성 신질환이

동반되어 이 등⁸⁾의 결과와 유사한 유병률을 보였다. 한편, 본 연구에서는 비당뇨병성 신질환의 조직병리 소견상 막성 사구체신염이 9명 (16.1%)으로 가장 많았으며, 미세변화 질환 6명 (10.7%), 국소성 분절성 사구체경화증 5명 (8.9%), 그리고 IgA 신병증 4명 (7.1%)의 순이었다. 이는 당뇨병이 없는 성인 신증후군 환자나 무증상 혈뇨 환자에서 주로 동반되는 사구체 질환의 스펙트럼과 거의 유사한 결과이다. 다만, 이 등⁸⁾의 보고에서는 비당뇨병성 신질환으로 IgA 신병증이 가장 많았던 반면에 본 연구에서는 막성 사구체신염이 가장 많았다. 이러한 차이는 신조직 검사를 시행한 이유나 기준이 달랐기 때문으로 생각된다.

대부분의 기존 연구를 보면, 제 2형 당뇨병 환자에서 혈뇨가 동반된 경우나 신증후군 범위의 단백뇨가 갑자기 발생한 경우, 또는 급속히 진행하거나 이유를 설명할 수 없는 신부전증이 동반된 경우에 신조직 검사가 시행되었다.

반면, 본 연구에서는 상기의 경우 외에도 당뇨병 유병 기간이 10년 미만으로 비교적 짧으면서 단백뇨나 경도의 신부전증이 동반된 경우가 포함되었기 때문에 간질성신염으로 진단된 비당뇨병성 신질환이 4명 있었을 것으로 생각된다. 이렇게 비당뇨병성 신질환 중 막성 사구체신염이나 미세변화 질환이 많은데, 이 경우 당뇨병성 신병증과는 달리 면역억제제 사용으로 치료 효과를 기대할 수 있기 때문에 이의 진단이 매우 중요하다 할 수 있겠다.

본 연구에서 당뇨병성 망막병증에 대한 검사를 시행받은 환자 28명 중에서 당뇨병성 망막병증이 없었던 7명의 환자 중 1명 (14.3%)에서만 당뇨병성 신병증이 동반되었으며, 당뇨병성 망막병증이 동반되었던 21명의 환자 중에서는 14명 (66.7%)에서 당뇨병성 신병증이 동반되었다. 외국의 연구에서는 당뇨병성 망막병증은 당뇨병성 신병증이 동반된 제 2형 당뇨병 환

자의 40-75%에서 동반되는 것으로 보고되고 있으며^{11, 15, 16)}, 당뇨병성 망막병증이 없는 경우 비당뇨병성 신질환의 가능성이 높아지는 것으로 알려져 있다^{2, 11, 17, 18)}. Parving 등¹¹⁾은 미세알부민뇨가 동반된 35명의 제 2형 당뇨병 환자에서 시행한 신조직 검사상 당뇨병성 신병증으로 진단된 27명 중 15명에서 (55.6%) 당뇨병성 망막병증이 동반되었으며 비당뇨병성 신질환이 동반된 8명 모두에서는 당뇨병성 망막병증이 없었다고 보고하였다. 한편, 국내의 이 등⁸⁾은 당뇨병성 망막병증이 없었던 9명의 제 2형 당뇨병 환자 중 7명 (77.8%)에서 비당뇨병성 신질환이 동반되었다고 하였다. 따라서 본 연구와 국내외의 연구를 종합해 볼 때 당뇨병성 망막병증이 동반된 환자에서는 당뇨병성 신병증이 동반되어 있을 가능성이 높음을 재확인할 수 있었다.

최근 Kveder 등¹⁸⁾은 당뇨병성 망막병증이 없으면서 단백뇨가 동반된 제 2형 당뇨병 환자 76명에서 신조직 검사를 시행한 결과 전형적인 당뇨병성 신병증이 22.4%, 비당뇨병성 신질환 48.7%, 그리고 당뇨병성 신병증과 비당뇨병성 신질환이 같이 동반된 경우가 27.6%이었다고 보고하였다. 그들은 대상 환자 중 전형적인 신증후군 환자 18명만을 따로 분석한 결과 5명에서만 당뇨병성 신병증이 동반되었으며, 9명의 환자에서는 당뇨병성 신병증과 비당뇨병성 신질환이 동시에, 나머지 4명의 환자에서는 비당뇨병성 신질환만이 동반되어 있었다고 보고하면서 당뇨병성 망막병증이 동반되지 않은 당뇨병 환자에서 신증후군이 동반된 경우 신조직 검사를 시행하여야 한다고 주장하였다. 그러나, Mak 등¹⁹⁾은 당뇨병 환자에서 동반된 비당뇨병성 신질환의 경우 신증후군 범위 이하의 단백뇨가 동반된 빈도가 높다고 보고하였으며, Am-oah 등³⁾은 제 1형 및 2형 당뇨병 환자에서 단백뇨의 부재가 비당뇨병성 신질환의 예측 인자라고 하였다. 본 연구에서는 신증후군 범위의 단백뇨가 갑자기 발생한 환자 13명에서 시행한 신조직 검사 소견을 분석한 결과 당뇨병성 신병증과 비당뇨병성 신질환의 빈도에 차이가 없었다. 따라서 본 연구 결과만으로는 신증후군 범위의 단백뇨를 비당뇨병성 신질환의 예측 인자로 볼 수 없을 것으로 사료되나, 대상 환자 수가 적어 명확한 결론을 내릴 수는 없을 것으로 생각된다.

보고자에 따라 다소 차이는 있으나 당뇨병성 신병증의 신기능은 1 mL/min/month 정도의 속도로 악화

되는 것으로 되어 있으며^{20, 21)}, 이보다 더 급속히 악화되는 경우에는 비당뇨병성 신질환이 동반되어 있을 가능성을 반드시 고려해야 한다⁷⁾. 실제로 Venkateswara 등²²⁾은 막성 사구체신염과 병합된 당뇨병성 신병증에서 신기능이 급속히 저하되었다고 보고하였다. 본 연구에서도 신기능의 급속한 악화로 신조직 검사를 시행한 경우 비당뇨병성 신질환의 빈도가 더 높아 외국의 보고와 유사한 결과를 보였다.

본 연구에서 당뇨병성 신병증 환자의 20% (4/20)에서 혈뇨가 동반되어 있었으며, 혈뇨가 동반되어 있는 경우의 86.7% (26/30)에서 비당뇨병성 신질환이 동반되었다. 기존의 연구에서 전형적인 당뇨병성 사구체경화증에서 많게는 35%에서 혈뇨가 동반되는 것으로 보고되고 있다^{4, 23)}. Mak 등¹⁹⁾은 당뇨병성 신병증 환자의 29%에서 혈뇨가 동반되었지만, 지속적인 혈뇨가 비당뇨병성 신질환과 밀접한 관련이 있었으며, 이 경우 대부분이 IgA 신병증이었다고 하였다. 또한, 혈뇨와 비당뇨병성 신질환 사이의 연관성은 이미 Kasinath 등⁶⁾의 연구를 통해 증명된 바 있다. 따라서, 본 연구와 기존의 연구를 종합해보면 제 2형 당뇨병 환자에서 혈뇨가 지속되는 경우 비당뇨병성 신질환의 동반 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

당뇨병성 신경병증과 당뇨병성 신병증 사이의 관계에 대해서는 연관성이 있다는 보고가 있는 반면^{4, 11)}, 밀접한 연관성이 없다는 연구^{19, 24, 25)}도 있어 아직까지 명확한 결론은 없는 상태이다. 본 연구에서는 당뇨병성 신경병증 유무가 당뇨병성 신병증의 예측에 도움이 되지는 않았다. 그러나, 본 연구에서 당뇨병성 신경병증에 대한 검사를 시행받은 환자가 13명으로 너무 적어 향후 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과로, 제 2형 당뇨병 환자에서 당뇨병 합병 기간이 비교적 짧거나, 지속적인 혈뇨가 동반되거나, 또는 당뇨병성 망막병증이 없는 경우에는 비당뇨병성 신질환이 병발되었을 가능성이 높으므로 적극적인 신조직 검사를 고려해야 할 것으로 생각된다.

= Abstract =

Clinical Characteristics of Non-diabetic Renal Disease in Type 2 Diabetic Patients

Seung Chul Lee, M.D., Dong Ryeol Ryu, M.D.
Hyung Jong Kim, M.D., Tae Hyun Yoo, M.D.
Hoon Young Choi, M.D., Joo Seong Kim, M.D.
Tae Ik Chang, M.D., Jung Eun Lee, M.D.
Jung Tak Park, M.D., Yong Wha Moon, M.D.
Byung Chang Kim, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.
Ho Yung Lee, M.D., Dae Suk Han, M.D.
and Shin-Wook Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, The Institute of
Kidney Disease, College of Medicine,
Yonsei University, Seoul, Korea

Background : Non-diabetic renal diseases are accompanied in 9-66% of type 2 diabetic patients and some clinical and laboratory findings are known as predictors of these non-diabetic renal disease. In Korea, however, there have been few studies on the clinical and pathologic findings of non-diabetic renal disease in diabetic patients. The purpose of this study was to explore the clinical, laboratory, and pathologic features of non-diabetic renal disease and to clarify the factors that could predict non-diabetic renal disease in type 2 diabetic patients.

Methods : The medical records of type 2 diabetic patients who were over 20 years old and underwent renal biopsy between January, 1994 and December, 2003, were retrospectively reviewed.

Results : A total of 56 patients were enrolled. Persistent hematuria (25.0%) was the leading reason for renal biopsy in type 2 diabetic patients, followed by sudden onset of nephrotic-range proteinuria (23.2%), short duration (<10 years) of DM (23.2%), rapid deterioration of renal function (17.9%), and absence of diabetic retinopathy (8.9%). Renal biopsy revealed diabetic nephropathy (DN) in 20 patients (35.7%), non-diabetic renal disease (NDRD) in 33 patients (58.9%), and NDRD with concomitant DN in 3 patients (5.4%). The most common NDRD was membranous nephropathy, accompanied in 9 patients (16.1%), followed by minimal change disease (10.7%), focal segmental glomerulosclerosis (8.9%). When the patients were divided into DN (20 patients) and NDRD (36 patients) groups, NDRD group had significantly shorter duration of DM, more patients with hematuria, and less patients with DM retinopathy. In contrast, there were no differences in age, sex, blood

pressure, blood urea nitrogen, serum creatinine, albumin, and total cholesterol levels, 24 hr urinary protein and albumin excretion, creatinine clearance, and proportion of patients with DM neuropathy between the two groups.

Conclusion : There were significant differences in the duration of DM, the presence of hematuria, and the presence of retinopathy between DN and NDRD groups. Therefore, we must consider NDRD in type II DM patients with short duration of DM, hematuria or without retinopathy. (*Korean J Nephrol* 2004;23(6):949-956)

Key Words : Diabetic nephropathy, Non-diabetic renal disease, Renal biopsy

참 고 문 헌

- 1) Olsen S : Identification of non-diabetic glomerular disease in renal biopsies from diabetic - a dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 14:1846-1849, 1999
- 2) Waldherr R, Ilkenhans C, Ritz E : How frequent is glomerulonephritis in diabetes mellitus type II? *Clin Nephrol* 37:271-273, 1992
- 3) Olsen S, Mogensen CE : How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? : An analysis of renal biopsied and the literature. *Diabetologia* 39:1638-1645, 1996
- 4) Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, Sturgill BC, Kaiser DL, Bolton WK : Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol* 8:204-211, 1988
- 5) Richards NT, Greaves I, Lee SJ, Howie AJ, Adu D, Michael J : Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 7:397-399, 1992
- 6) Kasinath BS, Mujais SK, Spargo BH, Katz AI : Non-diabetic renal disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 75:613-617, 1983
- 7) Carstens SA, Hebett LA, Grancis JC, Piering WF, Lemann J : Rapidly progressive glomerulonephritis superimposed on diabetic glomerulosclerosis. *JAMA* 247:1453-1457, 1982
- 8) Lee EY, Chung CH, Choi SO : Non-diabetics renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Yonsei Med J* 40:321-326, 1999
- 9) Foster K, Salinas-Madrigal L, Miller B, Liapis H : Diabetic glomerulopathy : Unusual patterns and dual disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*

- 19:160-174, 2002
- 10) Suzuki Y, Ueno M, Hayashi H, Nishi S, Satou H, Karasawa R, Inn H, Suzuki S, Maruyama Y, Arakawa M: A light microscopic study of glomerulosclerosis in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus and histologic features. *Clin Nephrol* **42**:155-162, 1994
 - 11) Parving HH, Gall MA, Skott P, Jørgensen HE, Løkkegaard H, Jørgensen F, Nielsen B, Larsen S: Prevalence and causes of albuminuria in noninsulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* **41**:758-762, 1992
 - 12) Kleinknecht D, Bennis D, Altman JJ: Increased prevalence of non-diabetic renal pathology in type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* **7**:1258-1259, 1992
 - 13) Gambará V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T: Heterogenous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* **3**:1458-1466, 1993
 - 14) John GT, Date A, Korula A, Jeyaseelan L, Shastri JC, Jacob CK: Nondiabetic renal disease in noninsulin-dependent diabetics in a South Indian hospital. *Nephron* **67**:441-443, 1994
 - 15) Schmitz A, Vaeth M: Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med* **5**:125-134, 1988
 - 16) Gall MA, Neilsen FS, Smítz UM, Parving HHH: The course of kidney function in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* **36**:1071-1078, 1993
 - 17) Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Battle D, The Collaborative Study Group: Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. *Nephrol Dial Transplant* **13**:2547-2552, 1998
 - 18) Kveder R, Kajtna-Koselj M, Rott T, Bren AF: Nephrotic syndrome in patients with diabetes mellitus is not always associated with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **16**:86-87, 2001
 - 19) Mak SK, Gwi E, Chan KW, Wong PN, Lo KY, Lee KF, Wong AK: Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* **12**:2588-2591, 1997
 - 20) Mogensen CE: Renal function changes in diabetes. *Diabetes* **25**:872-879, 1976
 - 21) Vibetti GC, Bilous RW, Mackintoshi D, Keen H: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy: a prospective study. *Am J Med* **74**:256-264, 1983
 - 22) Venkateswara K, Crosson JT: Idiopathic membranous glomerulonephritis in diabetic patients: report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med* **140**:624-627, 1980
 - 23) O'Neill WM Jr, Wallin JD, Walker PD: Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* **74**:389-395, 1983
 - 24) Lipkin GW, Yeates C, Howie A, Michael J, Adu D, Richards NT: More than one third of type 2 diabetics with renal disease do not have diabetic nephropathy: a prospective study (abstract). *J Am Soc Nephrol* **5**:379, 1994
 - 25) Christensen PK, Larsen S, Horn T, Olsen S, Parving HH: Cause of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int* **58**:1719-1731, 2000