

고립성 현미경적 혈뇨 환자에서
신장 조직검사 시행 여부의 결정을
위한 요중 β ig-h3의 유용성

연세대학교 대학원
의 학 과
문 성 진

고립성 현미경적 혈뇨 환자에서
신장 조직검사 시행 여부의 결정을
위한 요중 β ig-h3의 유용성

지도교수 강 신 욱

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2007년 6월

연세대학교 대학원

의 학 과

문 성 진

문성진의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2007년 6월

감사의 글

먼저 하나님께 감사 드립니다. 또한 본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 따뜻한 지도로 이끌어 주신 강신욱 교수님께 진심으로 고개 숙여 감사 드리며, 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 홍순원, 류동렬 교수님께 깊이 감사 드립니다. 함께 옆에서 격려해준 한승혁, 이정은, 김동기, 이태희 선생님께도 감사 드리며, 연구실의 이금희, 김진주, 정동섭, 곽승재, 박제현 선생님께도 감사의 말씀을 전합니다. 지금까지 사랑과 격려를 아끼지 않으신 부모님과 장인, 장모님께도 감사 드립니다. 끝으로, 저와 영원히 함께 할 제 아내 조희정과 예쁜 딸 서연이에게 사랑과 감사를 전하며, 이 모든 분께 논문을 바칩니다.

저자 씀

차례

| | |
|--|----|
| 국문 요약 | 1 |
| I. 서론 | 4 |
| II. 대상 및 방법 | 6 |
| 1. 대상 | 6 |
| 2. 방법 | 6 |
| 가. 신조직 검사 | 6 |
| 나. 연구 방법 | 7 |
| 다. 요충 TGF- β 및 β ig-h3 에 대한 ELISA 검사 | 7 |
| 3. 통계 분석 | 8 |
| III. 결과 | 10 |
| 1. 대상 환자의 임상적 특성 및 병리학적 소견 | 10 |
| 2. 대상 환자의 검사실 소견 | 12 |
| IV. 고찰 | 18 |
| V. 결론 | 25 |
| 참고 문헌 | 27 |
| 영문 요약 | 33 |

그림 차례

Figure 1. Urinary β ig-h3/Cr Ratio in the Two
Groups-----16

Figure 2. Receiver Operating Characteristic (ROC)
Curve for Urinary β ig-h3/Cr -----17

표 차례

| | |
|--|----|
| Table 1. Clinical and Pathological Characteristics of Patients----- | 11 |
| Table 2. Comparison of Laboratory Findings--- | 14 |
| Table 3. Comparison of Urinary TGF- β /Cr and β ig-h3/Cr----- | 15 |

국문 요약

고립성 현미경적 혈뇨 환자에서 신장 조직검사 시행 여부의 결정을 위한 요중 β ig-h3의 유용성

혈뇨는 소변 검사상 흔히 발견되는 이상 소견으로 그 원인은 매우 다양하다. 혈뇨 환자에서 사구체신염의 진단을 위해서는 신장 조직검사가 필수적이나, 검사의 합병증 등으로 인하여 모든 혈뇨 환자에서 조직검사를 시행하지는 못하는 실정이다. 이에 본 연구자는 고립성 현미경적 혈뇨 환자를 대상으로 사구체 질환이나 당뇨병성 신병증 환자에서 증가하는 것으로 알려져 있는 요중 transforming growth factor- β (TGF- β)와 TGF- β -inducible gene-h3 (β ig-h3)을 측정하여 신장 조직검사 시행 여부를 결정하는 인자로써의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

2001년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 고립성 현미경적 혈뇨를 주소로 내원하여 신장 조직검사를 시행받은 환자를 대상으로, 대표적인 사구체 질환인 IgA 신병증 환자군 (IgA군)과 조직검사상 정상 또는 미세한 변화를 보인 환자군 (NM군)으로

나누어 임상적 특성, 혈액 검사, 혈청 생화학적 검사, 그리고 요중 TGF- β 와 β ig-h3 농도를 비교 분석하였다.

대상 환자는 총 77명으로 IgA군 37명, NM군 40명이었다. 대상 환자의 평균 연령은 IgA군 28.1 \pm 9.7세, NM군 27.5 \pm 9.9세이었으며, 남녀비는 각각 0.95:1, 1.22:1로 양군 사이에 연령과 성비에는 의미있는 차이가 없었다.

혈액 검사상 혈색소는 IgA군, NM군에서 각각 13.4 \pm 1.6 g/dL, 13.7 \pm 1.5 g/dL로 양군 사이에 유사하였으며, 혈청 생화학 검사상 양군 사이에 유의한 차이는 없었다.

요중 TGF- β /Cr 비는 IgA군에서 14.8 \pm 2.1 pg/mg, NM군에서 13.7 \pm 5.1 pg/mg으로 양군 사이에 의미있는 차이가 없었던 반면, 요중 β ig-h3/Cr 비는 IgA군에서 6.63 \pm 2.6 ng/mg로 NM군의 4.46 \pm 2.6 ng/mg에 비하여 의의있게 높았다 ($p < 0.05$). 요중 β ig-h3/Cr 비가 4.5일 때 IgA 신병증 진단에 대한 receiver operating characteristic curve의 면적은 0.79 ($p < 0.05$, 95% confidence interval 0.69-0.89)로 가장 컸으며, 민감도와 특이도는 각각 85.0% 와 77.8%로, β ig-h3/Cr 비가 IgA 신병증 진단에 유용한 변수로 나타났다.

이상의 결과로, 고립성 현미경적 혈뇨 환자에서 요중 β ig-h3의 배설이 증가된 경우 사구체 질환이 동반되어 있을 가능

성이 높으므로 신장 조직검사를 적극적으로 고려해야 할 것으로 생각된다.

핵심 되는 말: 고립성 현미경적 혈뇨, 신장 조직검사, TGF- β ,
 β ig-h3

고립성 현미경적 혈뇨 환자에서 신장 조직검사 시행 여부의 결정을 위한 요증 β ig-h3의 유용성

<지도교수 강 신 옥>

연세대학교 대학원 의학과

문 성 진

I. 서 론

소변 검사는 신장 및 요로계의 이상 여부를 알아보기 위하여 시행하는 기본적인 검사로, 혈뇨는 단백뇨와 더불어 흔히 발견되는 이상 소견이다. 혈뇨의 빈도는 보고자에 따라 차이는 있지만, 건강 검진을 시행받는 일반인의 약 4~13%에서 동반되는 것으로 알려져 있다^{1, 2}. 혈뇨의 원인으로는 사구체신염, 간질성 신염, 혈관계 질환, 낭종성 신질환, 신결석, 혈액응고 장애, 요로 감염, 외상, 종양 등 거의 대부분의 요로계 질환을 포함할 정도로 매우 다양하다³. 따라서 혈뇨를 동반한 환자에서 혈뇨의 원인을 찾기 위하여 각종 비뇨기과적 검사와 방사선학적 검사를 시행하게 되며, 이러한 검사에도 불구하고 원인을 알 수 없는 경우에는 사구체 질환의 감별을 위한 신장 조직검사가 필수적이다. 그러나 검사의 합병증 등으로 인하여

모든 환자에서 신장 조직검사를 시행하지는 못하기 때문에 각종 검사를 통하여 사구체신염을 시사하는 소견을 찾기 위한 노력이 계속 있어 왔다.

현재까지는 혈뇨와 함께 단백뇨가 동반되어 있는 경우와 이형 적혈구나 적혈구 원주가 보이는 경우에 사구체신염의 가능성이 높은 것으로 되어 있으나, 이형 적혈구의 경우 관찰자에 따라 변이가 심하며, 적혈구 원주는 비교적 심한 경우에만 보일 수 있다는 제한점이 있다^{4, 5}. 따라서 단백뇨가 동반되어 있지 않은 고립성 현미경적 혈뇨 환자에서 사구체신염을 감별하기 위한 확고한 검사실 소견은 아직까지 전무한 상태이다.

이에 본 연구자는 고립성 현미경적 혈뇨를 주소로 내원하여 신장조직검사를 시행받은 환자 중 국내에서 가장 많은 사구체신염인 IgA 신병증 환자와 조직 검사상 정상 또는 미세한 변화를 보인 환자를 대상으로 조직검사 결과에 따른 임상적 특성, 혈액검사, 그리고 혈청 생화학 검사를 비교하였다. 또한 사구체신염 환자에서 요중 배설이 증가된다고 보고되어 있는 transforming growth factor- β (TGF- β)와 TGF- β 에 의하여 유도되는 TGF- β -inducible gene-h3 (β ig-h3)의 소변내 농도를 측정하여 이들이 고립성 현미경적 혈뇨 환자에서 신장 조직검사 시행 여부를 결정하는 데에 유용한 인자인지를 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 무증상의 고립성 현미경적 혈뇨를 주소로 내원하여 신장 조직검사를 시행받은 환자를 대상으로 하였다. 고립성 현미경적 혈뇨는 단백뇨가 없으면서 현미경하 고배율 시야에서 3개 이상의 적혈구가 관찰된 경우로 정의하였다. 환자들은 경정맥 요로 조영술, 복부 초음파 검사, 그리고 요세포 검사 등을 시행하여 비뇨기과적 질환을 배제한 상태에서 신장 조직검사를 시행받았다. 당뇨 또는 고혈압이 동반되었던 환자, 육안적 혈뇨의 과거력이 있었던 환자, 안지오텐신-전환 효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제, 또는 부신피질 호르몬제를 복용하였던 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

가. 신장 조직검사

대상 환자에서 신장 조직검사는 초음파 유도 하에서 시행하였다. 환자를 복와위로 누이고 신장 조직검사 전에 신장 부위의 피부를 소독한 후 초음파로 생검 위치를 정하였다. 그 후 생검침이 들어갈 부위를 작게 절개하고 초음파 유도 하에서 16G 생검침을 이용하

여 좌측 신장 하부에서 신피질 조직을 채취하였다. 전 예에서 최종 병리학적 진단을 위하여 광학현미경, 면역 형광 현미경, 그리고 전자 현미경 검사를 시행하였다.

나. 연구 방법

대상 환자 중 신장 조직검사상 국내에서 가장 흔한 사구체신염인 IgA 신병증으로 진단된 환자 (IgA군)와 정상 또는 미세한 변화 소견을 보인 환자 (NM군) 사이의 임상적 특성과 검사실 소견을 비교하였다.

임상적 소견으로는 연령, 성별 등을 조사하였으며, 검사실 소견에는 혈색소, 혈중 요소 질소, 크레아티닌, 총 단백, 알부민, 총 콜레스테롤, IgG, IgA, IgM, C3, C4, 그리고 HBs Ag 등이 포함되었다. 또한 신장 조직검사 당일에 채취한 소변을 이용하여 측정된 요중 TGF- β , β ig-h3 농도도 분석하였다.

다. 요중 TGF- β 및 β ig-h3에 대한 ELISA 검사

조직검사 당일 소변 50 mL을 채취하여 1,200 X g로 10분간 원심 분리하여 그 상층액을 -20℃에 저장한 후 나중에 한꺼번에 검사하였다. 요 검체를 해동한 후 제작 회사의 매뉴얼에 따라 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 검사를 시행하였다.

요중 TGF- β 측정은 Quantikine kit (R&D Systems, Mineapolis, MN, USA)를 사용하여 정량하였다. TGF- β 를 활성화시키기 위하여 시료를 상온에서 1.0 N HCl로 1시간 동안 처리한 다음 1.2 N NaOH/0.5 mol/L HEPES로 중성화시킨 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

요중 β ig-h3 농도는 indirect competitive ELISA (Regen Biotech, Seoul, Korea) 방법을 사용하여 측정하였다. 60 μ L의 요검체를 1:100으로 희석한 anti-human β ig-h3 항체가 있는 플레이트에서 37 $^{\circ}$ C로 90분간 incubation 하였다. 이후 β ig-h3가 코팅되어 있는 플레이트로 옮긴 후 다시 상온에서 30분간 incubation 하였다. 플레이트를 세척액으로 5회 세척한 후 anti-rabbit IgG Ab로 상온에서 90분간 incubation 하였으며, 5회 재세척한 후 100 μ L의 substrate 용액으로 상온의 암실에서 30분간 incubation 하였다. 이후 1.6 N sulfuric acid 100 μ L로 반응을 멈춘 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

요중 TGF- β 와 β ig-h3 농도는 소변 농축 정도에 따른 변화를 감안하여 요중 크레아티닌 농도로 보정하였다.

3. 통계 분석

모든 자료의 통계 처리는 개인용 컴퓨터 프로그램 SPSS for

window version 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하여 수행하였으며, 기술적 자료는 평균 \pm 표준편차 및 백분율로 표시하였다. 비연속 변수의 비교에는 Chi-Square test 또는 Fisher's Exact test를 이용하였으며, 연속 변수의 비교는 Student t-test 또는 Mann-Whitney U test를 사용하여 분석하였다. IgA 신병증의 진단을 위한 요중 β ig-h3/Cr 비의 유용성을 알아보기 위하여, 요중 β ig-h3/Cr 값을 0.5 단위로 나누어 receiver operating characteristic (ROC) curve를 산출하여 가장 적절한 민감도와 특이도를 가진 요중 β ig-h3/Cr 비를 결정하였다. p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성 및 병리학적 소견

대상 환자는 총 77명으로 남자 40명, 여자 37명이었으며, 평균 연령은 27.8 ± 9.8 (16-52)세이었다. 대상 환자를 조직 검사 결과에 따라 IgA군과 NM군으로 나누어 보았을 때 IgA군은 37명, NM군은 40명이었다. IgA군 환자는 Haas 분류에 따른 subclass I, II, III, IV, V는 각각 10 (27.0%), 8 (21.6%), 12 (32.4%), 7 (18.9%), 0 (0.0%)명 이었으며, NM 군은 정상 소견 11명 (27.5%), 미세 변화 소견 29명 (72.5%)이었다 (Table 1).

평균 연령은 IgA군 28.1 ± 9.7 세, NM군 27.5 ± 9.9 세이었으며, 남녀비는 IgA군과 NM군에서 각각 0.95:1, 1.22:1로 양군 사이에 연령과 성비에는 의미있는 차이가 없었다.

Table 1. Clinical and Pathological Characteristics of Patients

| | | |
|--|-------------------|------------------|
| Age (years) | 27.8±9.8 | (16 – 52) |
| Sex (M:F) | 40 : 37 | |
| IgAκ (Subclass) | | 37 |
| I | 10 (27.0%) | |
| II | 8 (21.6%) | |
| III | 12 (32.4%) | |
| IV | 7 (18.9%) | |
| V | 0 (0.0%) | |
| NMκ | | 40 |
| Normal | 11 (27.5%) | |
| Minor change | 29 (72.5%) | |

2. 대상 환자의 검사실 소견

혈액 검사상 혈색소는 IgA군 13.4 ± 1.6 g/dL, NM군 13.7 ± 1.5 g/dL로, 두 군 사이에 의미있는 차이가 없었다. 혈청 크레아티닌 농도는 양군 모두에서 0.8 ± 0.2 mg/dL로 동일하였으며, Modification Diet in Renal Disease (MDRD) 공식에 의하여 산출한 사구체 여과율은 IgA군 101 ± 19 ml/min/1.73m², NM군 104 ± 21 ml/min/1.73m²로 두 군 사이에 의미있는 차이가 없었다.

IgA군에서 혈청 IgA 농도는 270 ± 80 mg/dL로, NM군의 214 ± 84 mg/dL에 비하여 높았으나 통계학적 의미는 없었다. 또한, 양군 사이에 혈청 IgG, IgM, 그리고 C3, C4의 농도에는 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

요중 TGF- β /Cr 비는 IgA군과 NM군 사이에 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었으나 (IgA군; 14.8 ± 2.1 vs. NM군; 13.7 ± 5.1 pg/mg, $p > 0.1$), 요중 β ig-h3/Cr 비는 IgA군에서 6.63 ± 2.6 ng/mg으로, NM군의 4.46 ± 2.6 ng/mg에 비하여 유의있게 높았다 ($p < 0.05$) (Table 3, Figure 1).

요중 β ig-h3/Cr 비가 4.5일 때 IgA 신병증 진단에 대한 ROC curve의 면적은 0.79 ($p < 0.05$, 95% confidence interval 0.69-0.89)로 가장 컸으며, 이 때의 민감도와 특이도는 각각 85.0%와 77.8%로, β ig-h3/Cr 비가 IgA 신병증 진단의 유용한 변수로 나타

났다 (Figure 2).

Table 2. Comparison of Laboratory Findings

| | IgA⁺ | NM⁺ | p-value |
|--|------------------------|-----------------------|----------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 13.4 ± 1.6 | 13.7 ± 1.5 | NS* |
| Protein (g/dL) | 7.1 ± 0.4 | 7.2 ± 0.4 | NS |
| Albumin (g/dL) | 4.2 ± 0.3 | 4.5 ± 0.3 | NS |
| BUN (mg/dL) | 12.6 ± 3.7 | 12.5 ± 3.0 | NS |
| Creatinine (mg/dL) | 0.8 ± 0.2 | 0.8 ± 0.2 | NS |
| MDRD GFR[†] (ml/min/1.73m²) | 101 ± 19 | 104 ± 21 | NS |
| IgG (mg/dL) | 1290 ± 231 | 1177 ± 316 | NS |
| IgA (mg/dL) | 270 ± 80 | 214 ± 84 | NS |
| IgM (mg/dL) | 113 ± 46 | 105 ± 33 | NS |
| C3 (mg/dL) | 101.0 ± 25.8 | 92.9 ± 16.2 | NS |
| C4 (mg/dL) | 22.7 ± 7.7 | 16.9 ± 5.1 | NS |
| HBs Ag (+) | 2 (5%) | 0 (0%) | NS |

[†] Modification Diet in Renal Disease Glomerular Filtration Rate; $186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 1.210$ if black $\times 0.742$ if female

* NS: not significant

Table 3. Comparison of Urinary TGF- β /Cr and β ig-h3/Cr

| | IgA $\bar{\square}$ | NM $\bar{\square}$ |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------|
| TGF- β /Cr (pg/mg) | 14.8 \pm 2.1 | 13.7 \pm 5.1 |
| β ig-h3/Cr (ng/mg) | 6.63 \pm 2.6 [†] | 4.12 \pm 2.6 |

[†] p<0.05 vs. NM $\bar{\square}$

Figure 1. Urinary β ig-h3/Cr Ratio in the Two Groups

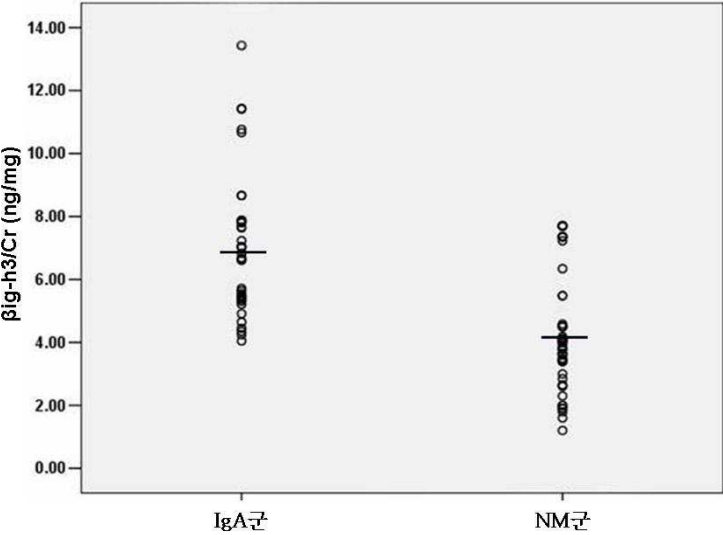
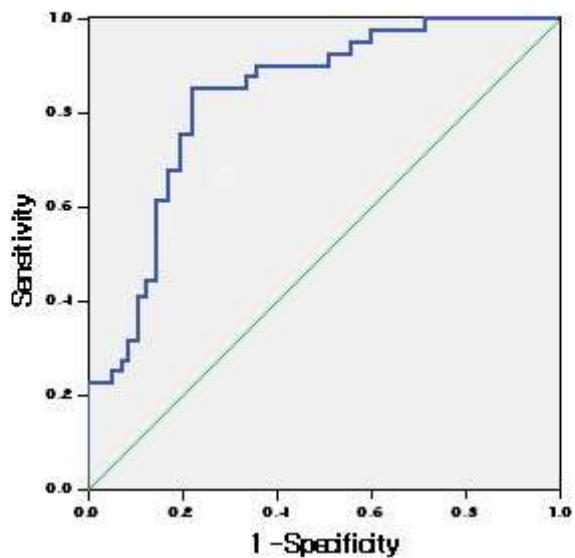


Figure 2. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Urinary β ig-h3/Cr



A cut-off β ig-h3/Cr value 4.5 has a sensitivity of 85.0% and a specificity of 77.8%. The area under the curve was 0.79 ($p < 0.05$, 95% confidence interval 0.69-0.89).

IV. 고 찰

무증상의 현미경적 혈뇨는 소변 검사상 흔히 발견되는 소견으로, 실제 임상에서는 혈뇨의 발생 부위를 확인하고 원인을 규명하는 것이 중요하다. 혈뇨의 발생 부위는 신장에서 요도까지 전 신장-요로계를 포함하는데, 이중 방광이 30% 내외로 가장 많고, 하부 요로감염을 제외하면 대부분의 혈뇨는 상부 요로계에서 발생한다고 한다⁶. 무증상의 현미경적 혈뇨 환자에서 원인 규명을 위하여 제반 검사를 어디까지 해야 할 지는 결정하기 어려운 문제로, Grossfeld 등^{7, 8}은 무증상의 현미경적 혈뇨 환자에서 진단을 위한 비뇨기과적 접근 방법을 제시하였는데, 흡연의 병력이 있거나, 나이가 40세 이상, 이상 배뇨 증상, 육안적 혈뇨의 병력, 화학 물질이나 방사성 물질에 노출된 병력, 이전에 비뇨기과적 병력이 있는 환자를 고위험 환자로 분류하여, 고위험 환자의 경우 상부 요로계 영상 진단, 세포병리학 검사 및 방광경 검사 등의 적극적인 검사를 시행하고, 검사에도 불구하고 지속적으로 혈뇨를 동반하는 경우에는 신장 조직 검사를 시행할 것을 권하였다.

무증상의 현미경적 혈뇨 환자에서의 신장 조직검사 결과에 대한 보고는 종종 있어 왔다. 보고자에 따라 다소 차이는 있었으나, 국내의 보고 및 일본을 비롯한 동양의 보고에서는 IgA 신병증이 가장 흔한 원인 질환으로 나타났다. 비록 고립성 현미경적 혈뇨 환자

만을 대상으로 한 연구는 아니지만, Yamagata 등⁹은 중등도의 단백뇨와 함께 무증상의 혈뇨를 동반한 151명의 환자를 대상으로 신장 조직검사를 시행한 결과, 103명(68.2%)의 환자에서 IgA 신병증으로 진단되었다고 하였으며, 박 등¹⁰은 단백뇨를 동반하지 않은 무증상의 현미경적 혈뇨 환자 17명 중 11명 (64.7%)에서 IgA 신병증으로 진단되었다고 하였다. 김 등¹¹도 55명의 고립성 현미경적 혈뇨 환자를 대상으로 시행한 신장 조직검사상 38명 (69.1%)에서 비정상적인 신조직 소견이 있었으며, 그 중에서 IgA 신병증이 24명 (43.6%)으로 가장 많았다고 하였다. IgA 신병증은 1968년 Berger와 Hingalis가 재발성 혈뇨 환자의 신생검상 메산지움내에 현저한 IgA의 침착을 보고한 이래¹², 지역에 따라 다소 차이는 있으나 동양에서는 가장 흔한 사구체 질환으로 알려져 있다¹³. 1970년대에는 예후가 좋은 양성 질환으로 생각되었으나, 장기 추적관찰 연구들에 의하면 진단 후 10년이 경과되면 약 20% 내외의 환자에서 신부전증이 동반되는 것으로 보고되고 있다¹⁴. IgA 신병증과는 대조적으로 비박형 사구체 기저막 질환이나 사구체 내에 미세한 변화만 동반되어 있는 경우에는 예후가 양호하기 때문에 이들을 감별할 수 있는 지표가 있다면 위험 부담이 있는 신장 조직검사를 사구체신염이 강력히 의심되는 환자에서 선별적으로 시행할 수 있을 것으로 생각된다. 현재까지는 단백뇨가 동반되어 있는 경우 사

구체신염의 가능성이 높은 것으로 알려져 있으며¹⁵, IgA 신병증 환자에서 혈청 IgA 농도가 증가되어 있다는 보고도 있으나^{16, 17}, 많은 연구에서는 혈청 IgA 농도가 IgA 신병증의 진단에 도움이 되지 않는 것으로 되어 있다^{18, 19}. 최근에는 IgA의 양적인 이상보다는 IgA 분자의 glycosylation 이상이 IgA 신병증의 병인과 관련이 있다는 연구 보고도 있다²⁰. 본 연구에서도 혈청 IgA 농도가 IgA군과 NM군 사이에 차이가 없었기 때문에 혈청 IgA 농도만으로 양군을 감별하기는 어려울 것으로 사료된다.

TGF- β 는 세포외 기질의 합성을 증가시킬 뿐만 아니라 세포외 기질 단백질의 분해에 관여하는 효소의 생성을 억제시킴으로써 신장을 포함한 각종 조직에서의 섬유화를 유발시키는 대표적인 사이토카인이다^{21, 22}. 여러 국내외 보고를 통하여 당뇨병성 신병증, 루푸스 신염, IgA 신병증 등의 각종 사구체 질환에서 TGF- β 의 발현이 증가되어 있는 것으로 알려져 있으며²³⁻²⁶, 일부 질환에서는 사구체 내 TGF- β 의 발현 정도가 세포외 기질의 축적 정도뿐만 아니라 24시간 요 단백질 배설량, 사구체 여과율, 그리고 사구체경화증 진행에 따른 세포 사멸과도 밀접하게 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다²⁷⁻³⁰. 최근에는 신조직 내의 TGF- β 이외에도 요중 TGF- β 가 각종 신병증의 진단 및 예후와 관련이 있다는 연구 결과들이 있다. Murakami 등³¹은 다양한 사구체 질환에서 요중 TGF- β 배설이 증

가되었으며, 이러한 증가는 간질성 섬유화나 메산지움 내 세포의 기질의 축적과 관계가 있을 것이라고 주장하였다. 단백뇨를 동반한 당뇨병성 신병증 환자에서도 신세뇨관 손상과 연관되어 요중 TGF- β 의 배설이 증가되었다는 보고가 있다²³. 한편, IgA 신병증 환자 37명을 대상으로 한 박 등³²의 연구에 의하면 대조군에 비하여 IgA 신병증 환자군에서 요중 TGF- β /Cr 비가 유의하게 높았을 뿐 아니라 요중 TGF- β /Cr 비가 신병증 진행의 가장 중요한 예측 인자로 나타났다. 기존의 연구 결과와는 달리 본 연구에서는 IgA 군과 NM군 사이에 TGF- β /Cr 비에 의미있는 차이는 없었다. 이러한 상반된 결과는 대상 IgA 신병증 환자군의 차이에서 기인하였을 것으로 생각된다. 기존의 연구에서는 단백뇨를 동반한 IgA 신병증 환자들이 포함되었던 반면, 본 연구에서는 단백뇨가 동반되어 있는 경우 요중 TGF- β /Cr 비와는 무관하게 사구체 질환의 가능성이 높기 때문에 TGF- β /Cr 비의 진단적 유용성이 경감될 수 있을 것으로 생각되어 고립성 현미경적 혈뇨 환자만을 대상으로 하였기 때문으로 사료된다.

TGF- β 는 여러 종류의 세포에서 생리적으로 비활성 (inactive) 또는 잠복 (latent) 상태로 분비된 다음, N-terminal latency associated protein의 분할 과정을 거친 후 활성화된다³³⁻³⁵. 따라서 TGF- β mRNA나 단백질 발현 증가가 TGF- β 의 생물학적 활동

성 증가와 일치하지 않을 수 있으며, 이러한 이유에서 TGF- β 의 활성도를 정확하게 측정한다는 것이 쉽지만은 않다. 현재까지 TGF- β 의 활성을 알아보기 위한 bioassay 방법으로는 밍크 폐 상피세포의 성장 억제 효과나 fibronectin 전사 형태를 관찰하는 방법이 사용되어 왔는데, 이러한 방법들 조차도 hepatocyte growth factor, retinoic acid, 그리고 1,25 dihydroxy vitamin D3와 같은 인자들에 의하여 영향을 받는 것으로 알려져 있다^{25, 36}. 최근에는 TGF- β 의 활성도 측정에 TGF- β 에 의하여 유도되는 β ig-h3라는 세포외 기질 단백질이 유용한 것으로 보고되고 있다³⁷. β ig-h3는 68 kDa의 단백질로 사람의 선암세포에서 처음 발견된 이후, 유선 상피세포, 섬유모세포, 유두 진피, 각막 상피세포, 혈관 등 다양한 세포에서 생성되며, 세포의 증식, 유착 및 이동에 관여하는 것으로 알려져 있다³⁷⁻³⁹. 정상 신장에서는 사구체 근접부 장치(juxtaglomerular apparatus)의 혈관과 근위 세뇨관의 pars recta(S3 segment)에서 발현이 관찰되어지며^{37, 40}, 당뇨병성 신병증이나 사이클로스포린 신독성에서 TGF- β 의 활성도 증가와 더불어 β ig-h3 발현이 증가되었다는 보고가 있다^{37, 38, 41}. 요중 활성형 TGF- β 는 측정하기가 어려운데 반하여 요중 β ig-h3는 TGF- β 의 활성도를 반영할 뿐만 아니라 상대적으로 농도가 높아서 측정하기가 쉽다는 장점이 있다. 이러한 요중 β ig-h3는 신장 내에서의 발현을

어느 정도 반영하는 것으로 알려져 있기 때문에, 사구체보다는 세뇨관, 특히 근위 세뇨관의 손상과 연관이 있는 것으로 보고되고 있다⁴². 그러나 세뇨관-간질 질환이 아닌 사구체 질환에서도 요중 β ig-h3의 배설이 증가되었다는 연구 결과들이 있는데, 단백뇨를 동반한 당뇨병성 신병증 환자에서 요중 β ig-h3 배설이 증가되었으며, 요중 β ig-h3와 요중 TGF- β 사이에 밀접한 상관관계가 있었다는 보고가 있으며⁴², 요중 β ig-h3 농도가 루푸스 신염의 활성도를 반영한다는 보고도 있다⁴³. 한편, 대표적인 사구체 질환인 IgA 신병증 환자에서 요중 β ig-h3 배설을 분석한 기존의 연구는 극히 미미한 실정이다. 홍 등⁴⁴이 IgA 신병증을 포함한 다양한 신질환 중 메산지움 증식이 동반된 경우에만 요중 β ig-h3 배설이 증가되어 있었다는 연구 결과를 보고하였으며, 최 등⁴⁵은 IgA 신병증 환자에서 신조직 내 β ig-h3 발현 정도가 사구체 경화나 간질 섬유화와는 관련이 있었으나 요중 β ig-h3 배설과 조직학적 진행 정도 사이에는 유의있는 연관성이 없었다고 보고하였다. 본 연구 결과상 IgA군과 NM군 사이에 요중 TGF- β /Cr 비에는 유의한 차이가 없었으나, 요중 β ig-h3/Cr 비는 NM군에 비하여 IgA군에서 의미있게 높았다. 이는 홍 등의 기존 결과와는 일치하는 소견이나, 본 연구에서의 요중 β ig-h3/Cr 비의 절대 값은 홍 등⁴⁴이나 최 등⁴⁵의 연구 결과에 비하여서는 극히 낮은 것으로 나타났다. 이러한 결과의 차이는 대

상 환자의 선정에 차이가 있었기 때문으로 생각되는데, 기존의 연구에서와는 달리 본 연구에서는 단백뇨를 동반한 환자를 대상에서 제외하였기 때문에 상대적으로 사구체경화나 세뇨관-간질의 손상이 심하였던 환자가 포함되지 않았기 때문으로 사료된다. 그럼에도 불구하고 IgA군에서 요중 β ig-h3/Cr 비가 NM군에 비하여 높았던 것은 IgA 신병증에서 병변의 진행 정도가 심하지 않은 경우라도 정도의 메산지움 세포 증식이나 메산지움 확장만으로도 요중 β ig-h3 배설이 증가될 수 있다는 가능성을 뒷받침하는 소견이라 할 수 있겠다. 또한, β ig-h3/Cr 비 4.5를 기준으로 한 민감도와 특이도가 각각 85.0%와 77.8%이었던 점을 고려할 때 무증상의 고립성 현미경적 혈뇨 환자에서 IgA 신병증을 포함한 사구체신염의 확진을 위한 신장 조직검사 시행여부를 결정하는 데에 요중 β ig-h3/Cr 비가 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 생각되며, 요중 β ig-h3의 배설이 증가된 경우 적극적인 신장 조직검사를 고려해야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

고립성 현미경적 혈뇨 환자에서 신장 조직검사 시행 여부를 결정하는 데에 유용한 인자를 알아보기 위하여 2001년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 고립성 현미경적 혈뇨를 주소로 입원하여 신장 조직검사를 시행 받았던 환자 중 IgA 신병증 환자군 (IgA군) 37명과 정상 또는 미세한 변화를 보인 환자군 (NM군) 40명을 대상으로 임상적 특성, 혈액 검사, 혈청 생화학 검사, 그리고 요중 TGF- β 와 β ig-h3를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 평균 연령은 IgA군 28.1 ± 9.7 세, NM군 27.5 ± 9.9 세이었으며, 남녀비는 IgA군과 NM군에서 각각 0.95:1, 1.22:1로 양군 사이에 연령과 성비에는 의미있는 차이가 없었다.
2. 양군 사이에 혈색소, 크레아티닌, MDRD GFR, IgG, IgA, IgM, C3, 그리고 C4 등에도 유의한 차이가 없었다.
3. 요중 TGF- β /Cr 비는 양군 사이에 통계학적으로 유의있는 차이가 없었으나, 요중 β ig-h3/Cr 비는 IgA군에서 NM군에 비하여 의미있게 높았다 (6.63 ± 2.6 vs. 4.46 ± 2.6 ng/mg, $p < 0.05$).
4. 요중 β ig-h3/Cr 비가 4.5일 때 IgA 신병증 진단에 대한 ROC curve의 면적은 0.79 ($p < 0.05$, 95% confidence interval

0.69-0.89)로 가장 컸으며, 이 때의 민감도와 특이도는 각각 85.0%와 77.8%였다.

이상의 결과로, 요중 β ig-h3/Cr 비는 고립성 현미경적 혈뇨 환자에서 신장 조직검사 시행 여부를 결정하는 데에 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 생각되며, 요중 β ig-h3의 배설이 증가된 경우 적극적인 신장 조직검사를 고려해야 할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Yamagata K, Takahashi H, Tomida C, Yamagata Y, Koyama A. Prognosis of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in men. High prevalence of IgA nephropathy among proteinuric patients found in mass screening. *Nephron* 2002;91:34-42.
2. House AA, Cattran DC. *Nephrology: 2. Evaluation of asymptomatic hematuria and proteinuria in adult primary care.* *CMAJ* 2002;166:348-53.
3. Silkensen JR, Kasiske BL. Laboratory Assessment of Kidney Disease: Clearance, Urinalysis, and Kidney Biopsy. In: Brenner BM, editor. *Brenner & Rector's the kidney.* Philadelphia: Saunders; 2004. p.1128-30.
4. Ward JF, Kaplan GW, Mevorach R, Stock JA, Cilento BG, Jr. Refined microscopic urinalysis for red blood cell morphology in the evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in a pediatric population. *J Urol* 1998;160:1492-5.
5. Pollock C, Liu PL, Gyory AZ, Grigg R, Gallery ED, Caterson R, et al. Dysmorphism of urinary red blood cells--value in diagnosis. *Kidney Int* 1989;36:1045-9.
6. Ahn C. Diagonostic Approach to Hematuria. *Korean J Intern Med* 1998;55:778-85.
7. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Jr., Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001;57:604-10.
8. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic

hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001;57:599-603.

9. Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 1996;45:281-8.
10. Park JH, Kim HK, Oh ES, Park JH, Yang CW, Kim YS, et al. Long-Term Follow-up of Asymptomatic Hematuria and/or Proteinuria in Adults. *Korean J Nephrol* 1999;18:543-9.
11. Kim HJ, Choi HY, Kim DK, Kim HJ, Chang JH, Kim HW, et al. Clinical Significance of Renal Biopsy in Adults with Asymptomatic Microscopic Hematuria. *Korean J Nephrol* 2003;22:684-91.
12. Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris)* 1968;74:694-5.
13. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709-27.
14. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, Holley KE, Spencer DC. Clinical and histopathologic associations with impaired renal function in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *Clin Nephrol* 1994;41:65-71.
15. Droz D, Kramar A, Nawar T, Noel LH. Primary IgA nephropathy: prognostic factors. *Contrib Nephrol* 1984;40:202-7.
16. Kim MS, Shin GT, Yim H, Kim SJ, Sheen SS, Ma KA, et al. The Effectiveness of the Serum IgA Level in Diagnosing IgA nephropathy. *Korean J Nephrol* 2002;21:152-7.
17. Yagame M, Suzuki D, Watanabe K, Nakao E, Eguchi K, Miyazaki M, et al. Significance of levels of circulating IgA-class immune complex in discriminant analysis of patients with

- IgA nephropathy before renal biopsy. *Nephron* 1991;57:433-8.
18. Emancipator SN, Lamm ME. IgA nephropathy: pathogenesis of the most common form of glomerulonephritis. *Lab Invest* 1989;60:168-83.
 19. Allen A, Feehally J. IgA glycosylation in IgA nephropathy. *Adv Exp Med Biol* 1998;435:175-83.
 20. Mestecky J, Hashim OH, Tomana M. Alterations in the IgA carbohydrate chains influence the cellular distribution of IgA1. *Contrib Nephrol* 1995;111:66-71.
 21. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-92.
 22. Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2495-508.
 23. De Muro P, Faedda R, Fresu P, Masala A, Cigni A, Concas G, et al. Urinary transforming growth factor-beta 1 in various types of nephropathy. *Pharmacol Res* 2004;49:293-8.
 24. Niemir ZI, Stein H, Noronha IL, Kruger C, Andrassy K, Ritz E, et al. PDGF and TGF-beta contribute to the natural course of human IgA glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;48:1530-41.
 25. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1814-8.
 26. Yang CW, Hsueh S, Wu MS, Lai PC, Huang JY, Wu CH, et al. Glomerular transforming growth factor-beta1 mRNA as a marker of glomerulosclerosis-application in renal biopsies. *Nephron* 1997;77:290-7.
 27. Chihara Y, Ono H, Ishimitsu T, Ono Y, Ishikawa K, Rakugi H, et al. Roles of TGF-beta1 and apoptosis in the progression of glomerulosclerosis in human IgA nephropathy. *Clin Nephrol*

- 2006;65:385-92.
28. Han SY, Ihm CG, Cha DR, Kang YS, Han KH, Kim HK, et al. Effect of IgA aggregates on transforming growth factor- β 1 production in human mesangial cells and the intraglomerular expression of transforming growth factor- β 1 in patients with IgA nephropathy. *Korean J Intern Med* 2005;20:40-7.
 29. Lai KN, Ho RT, Leung JC, Lai FM, Li PK. Increased mRNA encoding for transforming factor- β 1 in CD4⁺ cells from patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 1994;46:862-8.
 30. Wada T, Hamakawa S, Hori Y, Kaname S, Shimizu S, Kurokawa K, et al. Immunohistochemical localization of latent transforming growth factor- β 1 binding protein in IgA nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S182-4.
 31. Murakami K, Takemura T, Hino S, Yoshioka K. Urinary transforming growth factor- β 1 in patients with glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 1997;11:334-6.
 32. Park JE, Kim SJ, Yim H, Sheen SS, Ma KA, Kim HS. Urinary Transforming Growth Factor - β 1 is a Robust Predictor of Kidney Disease Progression. *Korean J Nephrol* 2005;24:755-62.
 33. Sharma K, Ziyadeh FN. The emerging role of transforming growth factor- β 1 in kidney diseases. *Am J Physiol* 1994;266:F829-42.
 34. O'Connor-McCourt MD, Wakefield LM. Latent transforming growth factor- β 1 in serum. A specific complex with alpha 2-macroglobulin. *J Biol Chem* 1987;262:14090-9.
 35. Yamaguchi Y, Mann DM, Ruoslahti E. Negative regulation of transforming growth factor- β 1 by the proteoglycan decorin. *Nature* 1990;346:281-4.
 36. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell

- hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992;90:456-61.
37. Gilbert RE, Wilkinson-Berka JL, Johnson DW, Cox A, Soulis T, Wu LL, et al. Renal expression of transforming growth factor-beta inducible gene-h3 (beta ig-h3) in normal and diabetic rats. *Kidney Int* 1998;54:1052-62.
 38. Rumble JR, Cooper ME, Soulis T, Cox A, Wu L, Youssef S, et al. Vascular hypertrophy in experimental diabetes. Role of advanced glycation end products. *J Clin Invest* 1997;99:1016-27.
 39. Skonier J, Bennett K, Rothwell V, Kosowski S, Plowman G, Wallace P, et al. beta ig-h3: a transforming growth factor-beta-responsive gene encoding a secreted protein that inhibits cell attachment in vitro and suppresses the growth of CHO cells in nude mice. *DNA Cell Biol* 1994;13:571-84.
 40. Lee SH, Bae JS, Park SH, Lee BH, Park RW, Choi JY, et al. Expression of TGF-beta-induced matrix protein betaig-h3 is up-regulated in the diabetic rat kidney and human proximal tubular epithelial cells treated with high glucose. *Kidney Int* 2003;64:1012-21.
 41. O'Brien ER, Bennett KL, Garvin MR, Zderic TW, Hinohara T, Simpson JB, et al. Beta ig-h3, a transforming growth factor-beta-inducible gene, is overexpressed in atherosclerotic and restenotic human vascular lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:576-84.
 42. Ha SW, Kim HJ, Bae JS, Jeong GH, Chung SC, Kim JG, et al. Elevation of urinary betaig-h3, transforming growth factor-beta-induced protein in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65:167-73.

43. Kim II, Hong CH, Cho HS, You SJ. Urinary transforming growth factor β induced gene-h3 (β ig-h3) as a marker of lupus activity in SLE with nephritis. J Korean Rheum Assoc 2003;10:365-73.
44. Hong HJ, Kim SD, Lee BC, Yoon HJ, Bae EH, Cho BS. Urinary Trasforming Growth Factor-beta-inducible Gene-h3 in Patients with Glomerular Diseases. Korean J Nephrol 2006;25:229-34.
45. Choi HJ, Choi JY, Park JY, Lee HC. The relationship between the histological findings and β ig-h3 in IgA nephropathy. Korean J Nephrol 2004;23:898-906.

ABSTRACT

The usefulness of urinary β ig-h3 in differential diagnosis of isolated microscopic hematuria

Sung Jin Moon

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed By Professor Shin-Wook Kang)

Microscopic hematuria is the most common abnormal finding on urinalysis and more than 50% of microscopic hematuria, without gross abnormality on urinary tract, is supposed to be associated with glomerulonephritis. To diagnose glomerulonephritis, renal biopsy is necessary but cannot be performed in all microscopic hematuria patients. This study was undertaken to elucidate the usefulness of urinary β ig-h3 concentrations, which has been used to assess the biologic activity of TGF- β in the kidney, in patients with isolated microscopic hematuria.

Seventy-seven patients, in whom renal biopsy was performed due to

microscopic hematuria without proteinuria, were enrolled. The patients were divided into two groups, IgA group (patients with IgA nephropathy, N=37) and NM group (patients with normal or minor change on renal biopsy, N=40), and the clinical characteristics and laboratory findings were compared between the two groups. TGF- β and β ig-h3 concentrations in urine were determined by ELISA and were compared between the two groups. To establish the optimal cut-off value of β ig-h3/creatinine (Cr) ratio for the diagnosis of IgA nephropathy, a receiver operating characteristic curve was constructed and the sensitivity and specificity were calculated.

A comparative analysis with 77 isolated hematuria patients revealed no significant differences in age and sex ratio between the two groups. There were no differences in serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 levels between the two groups. The urinary β ig-h3/Cr ratio was significantly higher in the IgA group compared to the NM group (6.63 ± 2.6 vs. 4.46 ± 2.6 ng/mg Cr, $p < 0.05$), whereas there was no significant difference in the urinary TGF- β /Cr ratio between the two groups (14.8 ± 2.1 vs. 13.7 ± 5.1 pg/mg Cr, $p > 0.05$). A cut-off β ig-h3/Cr ratio 4.5 has a sensitivity of 85.0% and a specificity of 77.8%.

The urinary β ig-h3/Cr ratio was a good predictor for the diagnosis of IgA nephropathy. Therefore, renal biopsy should be considered in isolated microscopic hematuria patients with high urinary β ig-h3/Cr ratio.

Key words: isolated microscopic hematuria, renal biopsy, TGF- β , β ig-h3.