

IgA 신병증의 진행 예측 공식의 도출과 Point of no Return에 관한 고찰

아주대학교 의과대학 신장내과학교실, 병리학교실*, 조은내과†

송영수 · 김정은[†] · 박지은 · 최용준 · 정희선 · 김미정
임병국 · 정혁준 · 임현이* · 신규태 · 김홍수

〈요 약〉

목적: IgA 신병증 환자의 진행을 예측할 수 있는 국내 보고는 없다. 이에 저자는 IgA 신병증 환자에서 알려진 예후인자들로 신기능을 예측할 수 있는 공식을 도출하고자 하였으며 1993년 D'Amico 등과 1999년 Schölli 등이 보고한 point of no return을 확인해 보고자 하였다.

방법: 1994년 10월부터 2004년 8월까지 신조직 검사로 IgA 신병증이 진단된 88명의 환자를 대상으로 진단시와 추적관찰시 나이, 성별, 체중, 신장, 평균 동맥압, 육안적 혈뇨, 혈청 IgA, 혈청 크레아티닌치, 크레아티닌 청소율, 단회뇨의 단백질과 크레아티닌치를 조사하였고 조직학적 분류를 시행하였다. 회귀분석을 통하여 크레아티닌 청소율의 변화량과 연관된 인자를 찾아내고 신기능 진행 예측공식을 도출하였다. 또한 추적관찰 중 최대 크레아티닌치에 따른 말기신부전 진행 여부를 분석하고 point of no return 유무를 확인하였다.

결과: 선형회귀 분석에서 추적관찰시 평균 동맥압과 단회뇨의 크레아티닌에 대한 단백질의 비가 크레아티닌 청소율의 변화와 연관성이 있었으며 ($p < 0.05$), 진행예측 공식은 다음과 같다. $\Delta CCr = 2.206 - (0.128 \times PCR_{follow-up}) - (0.023 \times MAP_{follow-up})$ ($MAP_{follow-up}$: 추적관찰기간 중 평균동맥압, 회귀계수 = -0.023 ($p < 0.05$); $PCR_{follow-up}$: 추적관찰기간 중 단회뇨상 크레아티닌에 대한 단백질의 비, 회귀계수 = -0.128 ($p < 0.05$)) 추적관찰 기간 중 측정된 환자의 최고 혈청 크레아티닌치가 4.1 mg/dL 이상인 환자는 말기신부전으로 진행하는 것으로 분석되었다.

결론: IgA 신병증 진행에 유의한 인자인 평균 동맥압과 단백질뇨의 정도를 이용하여 진행 예측 공식을 도출할 수 있었고 이 공식은 반정량적으로 환자의 투석시작 시기를 예측하는데 유용할 것으로 기대된다. 또한 point of no return의 존재를 확인할 수 있었다.

서 론

IgA 신병증은 1968년 Berger와 Hinglais에 의해 처음으로 보고된 면역복합체 매개성 사구체 신염으로 사¹⁾, 사구체 매산지움의 면역글로불린 A가 침착되는

것을 특징으로 하는 사구체 질환이다. IgA 신병증은 전 세계적으로 가장 흔한 원발성 사구체 신염으로 알려져 있으며²⁾, 신조직 검사 시행의 적응증이 나라마다 다른 이유도 있으나, 대개 아시아에서 그 유병률이 높은 것으로 보고되고 있다³⁻⁵⁾. 또한 여러 나라에서 말기신부전에 도달하는 원발성 사구체 신염 가운데 두 번째 또는 세 번째로 많은 원인을 차지한다고 보고된 바 있다⁶⁻⁸⁾. 이 질환은 과거 그 임상 경과가 양호한 것으로 알려져 왔으나, 저절로 임상적인 관해가 이르는 경우부터 말기 신부전으로 진행되는 경우까지 그 경과가 다양하다. 우리나라의 경우 IgA 신병증은 전체 사구체 질환의 22.5-39.5%를 차지하고 있으며 5년

본 논문의 요약은 2005년 제25차 대한신장학회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

접수: 2005년 8월 19일, 승인: 2005년 10월 24일

책임저자: 김홍수 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5

아주대학교 의과대학 신장내과학교실

Tel)031)219-5130, Fax: 031)219-5137

E-mail: nephrohs@ajou.ac.kr

과 10년 신생존율은 각각 79.3%와 40.7%로 그 예후가 좋지 않은 것으로 보고된 바 있다⁹⁾.

이전 연구들에서 말기신부전으로의 진행에 영향을 주는 위험인자로 진단 당시의 신기능 저하가 보고된 바 있으며¹⁰⁻¹⁷⁾ 그 외 심한 단백뇨와 조절되지 않는 혈압, 사구체의 간질성 손상 (간질 섬유화와 세뇨관 위축) 등이 말기신부전 진행의 위험인자로 보고된 바 있다¹⁸⁻²²⁾. 그러나 이는 말기신부전으로 진행된 소수의 환자에 관한 예후인자이며 다수의 IgA 신병증 환자의 진행을 예측할 수 있는 공식은 국내에서 보고된 바 없다. 이에 저자는 IgA 신병증 환자에서 알려진 예후인자들을 사용하여 신기능을 예측할 수 있는 공식을 도출하고자 하였다.

1993년 D'Amico 등은 IgA 신병증 환자의 장기관찰 연구에서 말기신부전으로 진행한 환자와 진행하지 않은 환자에서 알려진 예후인자가 서로 유의한 차이를 보이지 않아 이러한 인자들이 말기신부전으로의 진행을 예측하는 데 충분하지 않다고 기술한 바 있다¹⁹⁾. 그리고 혈청 크레아티닌치가 2.5-3.0 mg/dL 사이의 어떤 점을 넘으면 빠르게 말기신부전으로 진행하는 것을 관찰하여 이 지점을 point of no return이라고 명명하여 예후와 치료 측면에서 그 중요성을 보고하였다¹⁹⁾. 또한 Schödl 등도 혈청 크레아티닌치가 3.0 mg/dL를 초과한 환자는 모두 말기신부전으로 진행하여 소위 point of no return의 존재를 보고한 바 있다²³⁾. 이후 보고에서는 혈청 크레아티닌이 point of no return을 초과하여도 면역억제제를 투여하여 말기신부전으로의 경과를 가능한 늦출 것을 제안하기도 하였으나^{24, 25)} 이에 관한 국내보고는 없어 이에 저자는 한국인 IgA 신병증 환자의 임상경과 중 point of no return의 존재를 확인해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1994년 10월부터 2004년 8월까지 신조직 검사를 통해 IgA 신병증으로 진단된 환자 중 13세 이상의 6개월 이상 추적관찰이 가능하였던 88명의 환자를 대상으로 하였으며 전신성 홍반성 낭창, 헤노쉬-쉬라인자반증, 만성 간질환 등 전신성 질환이 동반된 환자는 배제하였다. 대상 환자의 성별과 IgA 신병증 진단 당시의 나이, 체중, 신장, 평균 동맥압, 육안적 혈뇨 유무, 혈청 IgA 수준, 혈청 크레아티닌치, 단회뇨의 단

백과 크레아티닌치를 측정하였다. 그리고 추적관찰 기간 동안 대상 환자의 체중, 평균 동맥압, 혈청 크레아티닌치, 단회뇨의 단백과 크레아티닌치를 후향적으로 조사하였다. 크레아티닌 청소율은 한국인에서 계측된 강 등이 도출한 공식을 이용하였고 (식 1)²⁶⁾, 사구체 여과율의 변화 속도는 크레아티닌 청소율의 변화 속도로 산정하였으며 IgA 신병증 진단시의 크레아티닌 청소율과 마지막 추적시 크레아티닌 청소율의 차를 구하고 이를 추적기간으로 나누어 신기능의 변화속도를 추정하는 값으로 사용하였다 (식 2). 가역적인 급성신부전은 신부전의 전신증상과 함께 크레아티닌 청소율이 40% 이상 감소 후 3개월 이내에 회복되는 경우로 정의하였으며 이 경우 해당 기간을 절단하였다.

식 1)

$$\text{Male : Creatinine Clearance (CCr, mL/min)} \\ = (260 - \text{age}) \times \text{body weight} / 160 \times \\ \text{serum creatinine (mg/dL)}$$

$$\text{Female : Creatinine Clearance (CCr, mL/min)} \\ = (236 - \text{age}) \times \text{body weight} / 180 \times \\ \text{serum creatinine (mg/dL)}$$

식 2)

$$\Delta \text{CCr} = (\text{CCr}_{\text{int}} - \text{CCr}_{\text{last follow-up}}) / \text{duration of follow up} \\ (\text{months}) (\text{mL/min/months})$$

CCr_{int}: CCr at the time of diagnosis of IgA nephropathy

CCr_{last follow-up}: CCr at the time of last follow-up

Point of no return의 존재를 추정하기 위하여 추적관찰 기간 중 시간에 따른 혈청 크레아티닌의 변화를 각 환자별로 도식화하였다. 보다 정확히 혈청 크레아티닌의 진행을 조사하기 위해 적어도 6개월 이상의 충분한 임상경과를 겪은 환자만을 대상으로 하였으며 가역적인 급성신부전이 있는 경우 해당 기간을 역시 절단하였다.

혈청 IgA 농도는 nephelometry법 (Immage[®], Beckman Institute, CA, USA)으로 본원 진단검사의학과에서 측정하였으며, IgA의 정상치는 93-365 mg/dL였다. 채취된 신조직은 사구체가 적어도 6개 이상 포함된 검체만을 조사하였으며 광학현미경 검사, 면역형광 검사, 전자현미경 검사를 통하여 전형적인 메산지움의 증식과 IgA의 메산지움내 침착이 있는 경우 IgA 신병증으로 진단을 하였고 단일 병리학자가 검사하였다. 조직병리 소견은 Haas 분류법²⁷⁾을 이용하여 5등급 (grade)으로 분류하였다.

대상 환자들은 임상경과 중 필요한 경우 항고혈압제제 (주로 안지오텐신 전환효소 길항제와 안지오텐신 수용체 차단제)와 스테로이드 및 싸이클로스포린이 투약되었다.

1. 통계

대상환자의 IgA 신병증 진단 당시의 나이, 체중, 신장, 수축기와 이완기 혈압 및 평균 동맥압, 혈청 IgA 수준, 혈청 크레아티닌치, 단회뇨의 단백질과 크레아티닌치의 비 (protein/creatinine ratio; P/C ratio), 그리고 추적관찰기간 동안 수축기와 이완기 혈압 및 평균 동맥압, 단회뇨의 P/C ratio를 크레아티닌 청소율의 시간에 따른 변화량에 대하여 단순 선형회귀분석을 시행하였다. 단순 선형회귀분석에서 F 검정 통계량에 대한 p값이 0.05 이하인 인자들을 이용하여 중선형회귀분석을 시행하였고 이를 이용하여 신기능의 변화를 예측할 수 있는 모형을 도출하고자 하였다. 또한 point of no return의 존재를 알아보기 위하여 혈청 크레아티닌치와 크레아티닌 청소율의 상한선의 변화에 따른 말기신부전 진행여부를 receiver operating characteristic (ROC) curve를 이용하여 분석하였다. 대상 환자의 신생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 분석하였다.

통계분석을 위해 SPSS version 12.0 statistical software를 이용하였으며 MedCalc version 6.16 프로그램을 이용하여 ROC curve를 분석하였다. 모든 값은 평균±표준편차로 나타내었고 p값이 0.05 미만을 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. IgA 신병증의 진단시와 마지막 추적관찰시의 임상적 특징 (Table 1)

대상 환자는 총 88명이었고, 남자는 53명, 여자는 35명으로 남녀비는 1.5:1이었다. IgA 신병증 진단 당시의 나이는 34.1±13.6 (13-74)세였으며, IgA 신병증 진단시부터 추적관찰 기간은 55.7±31.4 (6-121)개월 이었고 IgA 신병증 증상의 발현부터 추적관찰 기간은 62.3±31.9 (6-122)개월이었다. IgA 신병증 진단시 혈청 크레아티닌치와 크레아티닌 청소율은 각각 1.4±0.9 mg/dL와 69.7±28.9 mL/min였으며 평균 동맥압은 103±17 mmHg, 단회뇨의 P/C ratio는 3.39±3.37

이었다. 마지막 추적관찰시의 혈청 크레아티닌과 크레아티닌 청소율은 각각 3.4±4.3 mg/dL, 58.7±38.9 mL/min이었다.

전체 환자에서 조직병리 소견을 확인할 수 있었고 Haas 분류법에 따라 분류한 결과, 1등급 10예 (11.4%), 2등급 2예 (2.3%), 3등급 24예 (27.3%), 4등급 43예 (48.9%), 5등급 9예 (10.2%)의 분포를 보였다.

2. 추적관찰 중 임상적 특징

모든 환자의 IgA 신병증 진단 후부터 추적관찰 중 전 기간에 걸쳐 각 환자당 평균 20.9회 조사한 수축기혈압과 이완기혈압, 동맥압은 각각 130±14 mmHg, 82±10 mmHg, 98±11 mmHg였으며 단회뇨의 P/C ratio는 2.50±2.42이었고 크레아티닌 청소율의 변화속도로 산정한 사구체 여과율의 변화속도는 -0.366±0.821 mL/min/month (-4.392±9.852 mL/min/year)이었다.

경과관찰 기간 중 가역적인 급성신부전을 보인 환자는 3명 (3.4%)으로 2명은 각각 IgA 신병증의 증상 발현시와 경과관찰 중 급성신부전의 경과를 보였고, 나머지 1명은 만성신부전의 급성 악화로 인하여 해당 기간을 절단하였다.

임상경과 중 안지오텐신 전환효소 길항제는 전체 환자 중 70명 (79.5%)에서 사용되었으며 안지오텐신 수용체 차단제는 40명 (45.5%), 스테로이드는 16명 (18.2%), 싸이클로스포린은 7명 (8.0%)에서 사용되었

Table 1. Characteristics of the Patients with IgA Nephropathy at Baseline and Last Follow-up

Variable	Baseline	Last follow-up
Age (year)	34.1±13.6	38.4±14.1
Sex (male:female)	53:35	-
Height (cm)	167±10	-
Weight (kg)	62.8±11.5	63.5±12.1
Gross hematuria	25 (28.4%)	-
Serum IgA level (mg/dL)	341±137	-
Serum creatinine (mg/dL)	1.4±0.9	3.4±4.3
Creatinine clearance (mL/min)	69.7±28.9	58.7±38.9
Mean arterial pressure (mmHg)	103±17	98±13
Random urine protein to creatinine ratio	3.39±3.37	2.53±3.88

고 기타 칼슘통로 길항제와 교감신경 차단제 등이 사용되었다. 본 연구에서 스테로이드를 사용한 16명의 환자 중 말기신부전으로 진행한 환자는 3명 (18.8%)이었으며 스테로이드를 사용하지 않은 72명의 환자 중 말기신부전으로 진행한 환자는 15명 (20.8%)으로 스테로이드 사용 여부에 따른 말기신부전 진행 여부에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$). 또한 스테로이드 사용 여부에 따른 사구체 여과율의 변화속도는 스테로이드를 사용한 군에서 -0.241 ± 0.992 mL/min/month이며 사용하지 않은 군에서는 -0.394 ± 0.783 mL/min/month로 스테로이드 사용군에서 진행속도가 느린 것으로 분석되었으나 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$). 안지오텐신 전환효소 길항제나 안지오텐신 수용체 차단제 사용여부에 따른 말기신부전 진행 여부에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$). 또한 사구체 여과율의 변화속도는 안지오텐신 전환효소 길항제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 사용한 환자군 ($n=78$)에서 -0.412 ± 0.783 mL/min/month, 사용하지 않은 군 ($n=10$)에서 -0.06 ± 1.053 mL/min/month로 분석되어 안지오텐신 전환효소 길항제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 사용한 군에서 진행속도가 빨랐으나 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$).

3. 말기신부전으로 진행한 환자군과 진행하지 않은 환자군의 진단시의 비교

IgA 신병증 진단시 나이, 성별, 키, 몸무게, 혈청 IgA 수준, 평균 동맥압, 단회뇨의 P/C ratio는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 혈청 크레아티닌과 크레아티닌 청소율은 두 군간에 유의한 차이를 보였다 ($p<0.05$) (Table 2).

조직병리 소견은 말기신부전으로 진행하지 않은 군에서 3등급, 말기신부전으로 진행한 환자군은 5등급에서 두 군간 빈도의 차이가 유의하였다 (Table 3).

본 연구에서 말기신부전으로 진행한 환자 18명 중 스테로이드를 사용한 환자는 3명 (16.7%), 말기신부전으로 진행하지 않은 환자 70명 중 스테로이드를 사용한 환자는 13명 (18.7%)이었으며 두 군간에 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$). 또한 말기신부전으로 진행한 환자 18명중 안지오텐신 전환효소 길항제나 안지오텐신 수용체 차단제를 사용한 환자는 17명 (94.4%), 말기신부전으로 진행하지 않은 환자 70명 중 약제를 사

용한 환자는 61명 (87.1%)이었고 두 군간에 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$).

4. 신기능 예측공식의 도출

사전에 선정된 가능한 예측인자들과 사구체 여과율 사이의 관련성을 알아보기 위하여 시행한 단순 선형 회귀분석에서, 추적관찰 기간 동안의 평균 동맥압과 단회뇨의 P/C ratio가 유의한 인자인 것으로 분석되었고 (Table 4), 이를 이용한 중선형 회귀분석에서 두 변수는 모두 독립적으로 크레아티닌 청소율과 유의한 관련성을 보이는 것으로 분석되었다 (Table 7). 따라서 추적관찰기간 동안의 평균 동맥압과 단회뇨의 P/C ratio를 이용하여 산출한 공식은 다음과 같다.

Table 2. Comparisons of Clinical Characteristics at the Time of Diagnosis Based on Progression to End-Stage Renal Disease (ESRD)

Variable	Non-ESRD (n=70)	ESRD (n=18)
Age (year)	33.7±13.1	35.6±15.6
Sex (male)	41 (58.6%)	12 (66.7%)
Height (cm)	166±9	168±10
Weight (kg)	62.7±11.7	63.3±11.3
IgA level (mg/dL)	356±149	288±61
Serum creatinine (mg/dL)*	1.2±0.6	2.2±1.3
Creatinine clearance (mL/min)*	74.3±25.4	51.9±35.2
Mean arterial pressure (mmHg)	103±17	106±18
Random urine protein to creatinine ratio	3.18±3.36	4.22±3.33

* $p<0.05$ between non-ESRD and ESRD

Table 3. Comparisons of Histologic Grade* Based on Progression to End-Stage Renal Disease (ESRD)

	Non-ESRD (n=70)	ESRD (n=18)
Grade I	9 (12.9%)	1 (5.6%)
Grade II	2 (2.9%)	0 (0.0%)
Grade III [†]	23 (32.9%)	1 (5.6%)
Grade IV	32 (45.7%)	11 (61.1%)
Grade V [†]	4 (5.7%)	5 (27.8%)

*Pathologic grade by Haas

[†] $p<0.05$ between non-ESRD and ESRD

식 3)

$$\Delta \text{CCr} = 2.206 - (0.128 \times \text{PCR}_{\text{follow-up}}) - (0.023 \times \text{MAP}_{\text{follow-up}})$$

(MAP_{follow up} (mmHg); 추적관찰 중 평균 동맥압; 회귀계수=-0.023 (p<0.05), PCR_{follow-up}; 추적관찰 중 단회뇨의 P/C ratio; 회귀계수=-0.128 (p<0.05))

신기능의 변화에 유의한 상관관계를 보이는 인자인 추적관찰기간 동안의 평균 동맥압과 단회뇨의 P/C ratio는 초기 5년간 큰 변화를 보이지 않았으며 (Table 6) 추적관찰 전 기간에 걸쳐서도 유의한 변화를 보이지 않았다.

5. IgA 신병증의 진행 및 신생존율 (Fig. 1)

추적관찰 기간동안 말기신부전으로 진행한 환자는 18명 (20.5%)이었으며 1년, 3년, 5년, 7년 신생존율은 각각 96.5%, 88.4%, 82.3%, 70.1%였다.

Table 4. Association with decline in Creatinine Clearance by Univariate Linear Regression Analysis

Variable	p value
Age at diagnosis	0.376
Sex	0.526
Serum IgA level at baseline	0.337
Serum creatinine at baseline	0.289
Creatinine clearance at baseline	0.601
Mean arterial pressure at baseline (mmHg)	0.701
Random urine protein to creatinine ratio at baseline	0.566
Mean arterial pressure during follow-up (mmHg)	0.001*
Random urine protein to creatinine ratio at follow-up	0.000*

*p<0.05

Table 5. Regression Coefficients and Standardized β Coefficients for the Multiple Linear Regression Model

Parameter	Regression coefficients	Standardized β coefficients
Intercept	2.206	
Random urine protein to creatinine ratio at follow-up	-0.128	-0.379
Mean arterial pressure during follow-up	-0.023	-0.301

Adjusted R²=0.25, Durbin-Watson (U): 2.12

6. Point of no return에 관한 분석

본 연구의 추적관찰 기간 중 66명의 환자는 신기능이 안정상태로 유지되었으며 4명의 환자에서 신기능의 급성악화 후 회복되었고 18명 (20.5%)의 환자는 말기신부전으로 진행하였다. Fig. 2는 신기능이 안정된 환자군과 말기신부전으로 진행한 환자군의 IgA 신병증 진단 후부터 시간에 따른 개별 환자의 혈청 크레아티닌치를 도식화하였다. 이 Fig. 2을 통하여 혈청 크레아티닌이 3.0-4.0 mg/dL을 넘는 환자에서는 비가역적이며 빠른 속도로 말기신부전으로 진행되는 것을 추정할 수 있었다. 추적관찰 중 혈청 크레아티닌치의 상한선의 변화에 따른 말기신부전 진행여부, 이른바 point of no return을 알아보기 위하여 ROC curve 분석을 이용한 결과 (Table 7), 혈청 크레아티닌치 4.1 mg/dL 초과 시 (민감도 100%, 특이도 100%) 비가역적으로 말기신부전으로 진행되는 것으로 분석되었다.

고 찰

본 연구에서는 한국인 IgA 신병증 환자에서 남자, 고령, IgA 신병증 진단시 신기능 저하, 심한 단백뇨, 조절되지 않는 고혈압 등 말기신부전 진행의 알려진 위험인자와 신기능 감소 사이의 연관성을 분석하고 신기능 감소를 예측할 수 있는 진행 예측 공식을 도출해 보고자 하였다. 로지스틱 회귀분석 (logistic regression)이나 Cox 비례 위험함수 (Cox proportional hazard model)를 이용하여 말기신부전으로의 진행과 관련된 위험인자를 알아보려고 하는 분석과 달리, 본 연구에서는 기존에 알려진 여러 위험인자와 시간에 따른 크레아티닌 감소량 사이의 상관관계를 통하여 IgA 신병증의 신기능 감소와 유의한 연관성을 가진 인자를 찾아보고자 하였다. 비록 말기신부전으로 진행한 환자군에서 진단시 신기능의 감소와 조직병리 소

견에서 5등급의 병리소견 (Haas에 의한 분류법)이 많은 것으로 분석되었으나 (Table 2, 3), 신기능 감소와 연관된 인자로는 추적관찰 기간 중 단회뇨의 P/C ratio와 추적관찰 기간 중 평균 동맥압으로 분석되었

Table 6. Patient Clinical and Laboratory Data Averaged over Different Time Spans from the Diagnosis of IgA Nephropathy

Variable	Year (s)	Mean ± SD
Random urine protein to creatinine ratio	0-1	2.64 ± 2.68
	0-2	2.50 ± 2.43
	0-3	2.44 ± 2.37
	0-4	2.46 ± 2.43
	0-5	2.46 ± 2.44
Mean arterial pressure (mmHg)	0-1	99 ± 12
	0-2	98 ± 11
	0-3	98 ± 11
	0-4	98 ± 11
	0-5	98 ± 11

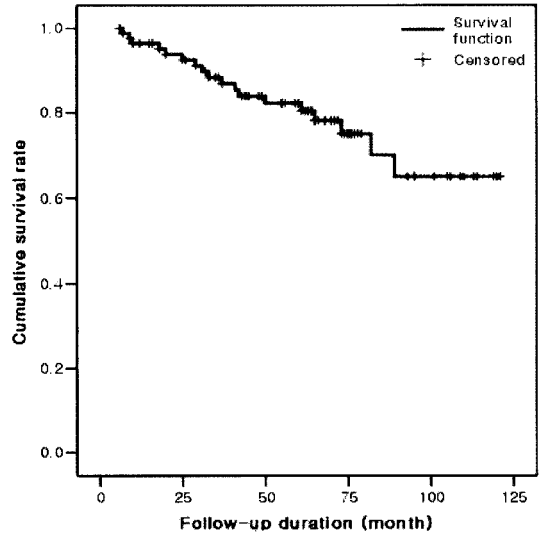


Fig. 1. Renal survival of the patients with IgA nephropathy from diagnosis.

Table 7. Predictive Value of Maximal Creatinine Value during Follow-up between no Return Group and Return Group

Maximal creatinine cut-off value	No return		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive PV* (%)	Negative PV* (%)	
	+	-					
>2.0	+	18	15	100	78.6	54.5	100
	-	0	55				
>2.2	+	18	11	100	84.3	62.1	100
	-	0	59				
>2.5	+	18	10	100	85.7	64.3	100
	-	0	60				
>2.6	+	18	9	100	87.1	66.7	100
	-	0	61				
>2.7	+	18	6	100	91.4	75.0	100
	-	0	64				
>3.0	+	18	5	100	92.9	78.3	100
	-	0	65				
>3.5	+	18	3	100	95.7	85.7	100
	-	0	67				
>4.0	+	18	2	100	97.1	90.0	100
	-	0	68				
>4.1	+	18	0	100	100	100	100
	-	0	70				
>5.4	+	17	0	94.4	100	100	98.6
	-	1	70				
>7.3	+	16	0	88.9	100	100	97.2
	-	2	70				

*Predictive value

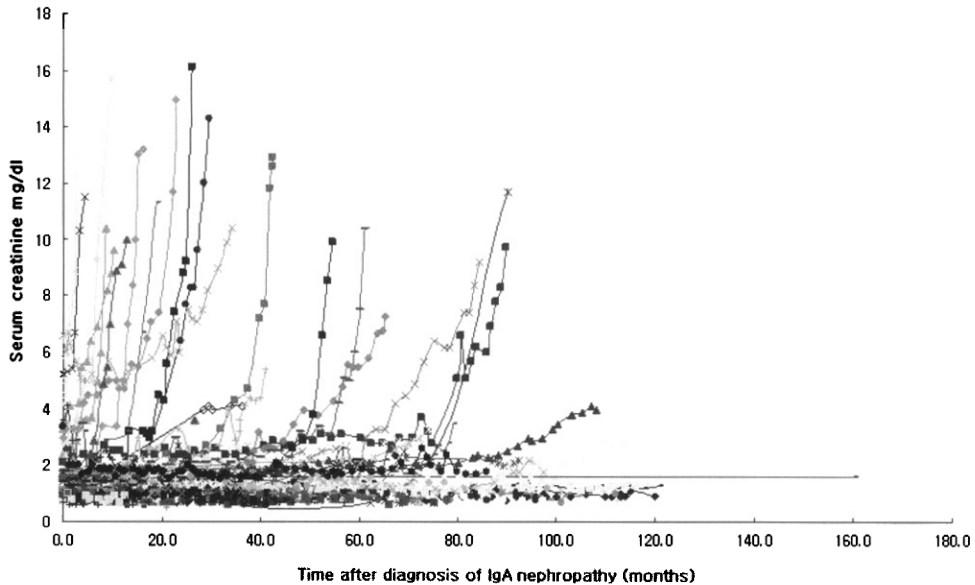


Fig. 2. The courses of serum creatinine over time in individual patients of IgA nephropathy. Eighteen patients progressed to end-stage renal disease (ESRD) and other 66 patients maintained stable renal function below around 4 mg/dL of serum creatinine. Once serum creatinines exceeds certain limits, those patients progressed to ESRD within 9.4 months averaged.

고 ($p < 0.05$) 이를 이용하여 신기능 예측 공식을 도출할 수 있었다 (식 3).

진단시 신기능 저하와 단백뇨의 정도, 동맥압, 혈청 IgA 수준, 나이, 성별, 조직학적인 인자 등 어느 것도 신기능 감소와 독립적으로 유의한 상관관계가 없는 것으로 분석되었다 ($p > 0.05$). 신기능 감소와 유의한 관련이 있는 인자로는 추적관찰 기간 중 단백뇨의 P/C ratio와 추적관찰 기간 중 평균 동맥압이며 각각의 표준화 β 계수 -0.379 과 -0.301 로 추적관찰 중 단백뇨의 P/C ratio가 평균 동맥압보다 크레아티닌 청소율의 변화에 기여하는 정도가 더 높은 것으로 분석되었다 (Table 5). 이전에 국내에서 보고된 신기능 감소와 연관된 인자로는 진단시 신기능 저하와 단백뇨의 정도, 동맥압의 수준, 연령, 조직학적 인자 (세뇨관 위축 소견 등)이나²⁸⁻³⁰⁾ 이러한 연구들은 진단시 검사 소견만을 분석하였고 본 연구와 분석 방법이 다르기 때문에 차이가 있다고 생각된다. 본 연구의 결과는 질병초기의 혈압과 단백뇨의 정도보다 경과 관찰 중 혈압과 단백뇨의 변화가 신기능 감소에 더욱 중요하게 관여한다는 것을 시사하며 이 두 인자에 대한 조절이 무엇보다 중요할 것으로 판단된다.

중등도 이상의 단백뇨를 가진 환자에서 단백뇨의

감소 및 신기능의 보전에 스테로이드가 유의한 효과를 보인다고 보고되었으나³¹⁾, 본 연구에서는 스테로이드 사용군의 사구체 여과율의 변화속도는 사용하지 않은 환자군의 진행속도와 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 본 연구가 후향적 연구이며 환자군의 특성이 이질적이며 스테로이드 투여 용량이나 투여 기간 등에 관한 일치된 프로토콜의 부족으로 생각된다. 또한 안지오텐신 전환효소 길항제나 안지오텐신 수용체 차단제 사용여부에 따른 말기신부전 진행 여부는 차이가 없었고, 사구체 여과율의 감소 속도는 안지오텐신 전환효소 길항제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 사용한 환자군에서 더 빨랐는데 이는 대다수의 환자에서 이 약제를 사용하였으며 단백뇨의 정도가 심한 환자에서 안지오텐신 전환효소 길항제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 사용하는 경향으로 생각된다.

IgA 신병증 환자의 병리조직학적 소견인 간질성 손상의 중요성에 관한 보고가 있었으나 본 연구에서는 신기능 감소 사이의 의미있는 상관관계를 찾지 못하였다. 그 이유로 Haas 분류법은 세뇨-간질성 손상이 5군 (subclass V)에서만 분류되어 있으며 이에 해당하는 환자가 9예 (10.2%)에 불과한 것이 원인으로 보인다. 그러나 본 연구에서는 IgA 신병증 진단시 병

리조직학적 소견이 신기능 감소에 독립적으로 영향을 주지 않으며 추적관찰 중 평균 동맥압과 단백뇨의 정도 등 임상적인 지표가 더 중요한 것으로 분석되었고 이는 Bartosik 등의 보고와 동일하였다³²⁾.

본 연구에서는 신기능을 측정하는 방법으로 크레아티닌 청소율을 그 지표로 삼았는데 연령, 성별, 근육량 등으로 보정한 Cockcroft-Gault 공식을 한국인과 북미인 간의 종족간 체형, 단위 체중당 요크레아티닌 배설량의 차이를 보정한 공식을 이용하여 좀더 한국인의 신기능에 가까운 계측치를 얻고자 하였다³⁶⁾. 또한 대상 환자의 크레아티닌 청소율의 변화속도로 산정한 사구체 여과율의 변화속도는 -4.392 ± 9.853 mL/min/year로 이는 스웨덴의 보고³³⁾보다는 그 진행속도가 빠르나 미국, 캐나다 등지의 보고^{32, 34)}와는 다소 느리거나 비슷한 것으로 분석되었다. 이처럼 보고마다 다른 이유는 인종학적인 특성 외에 신조직 검사를 시행하는 적응증이 나라마다 차이가 있는 것도 원인일 것으로 보인다^{35, 36)}. 본 연구에서는 신조직 검사시 단회뇨의 P/C ratio가 평균 3.39로 대체로 중등도 이상의 단백뇨를 가진 환자를 대상으로 하였으므로, 사구체성 혈뇨나 경도의 단백뇨를 동반한 환자를 포함하여 통상적 신조직 검사를 시행하는 경우보다 빠른 속도로 신기능 감소가 이어질 것이 예상되며 이로 인한 차이가 있을 것으로 보인다.

본 연구에서 도출한 공식을 근거로 IgA 신병증 환자에서 신기능의 변화가 없는 환자는 평균 동맥압 93 mmHg (120/80 mmHg) 미만, 단회뇨의 P/C ratio 0.18 미만인 경우로 추정된다. 또한 평균 동맥압이 107 mmHg (140/90 mmHg), 단회뇨의 P/C ratio가 2인 환자의 사구체 여과율의 감소량은 식 3)에 의거, 0.511 mL/min/month, 즉 1년 단위로 6.132 mL/min의 사구체 여과율의 감소를 예상할 수 있으며, 이를 통하여 신기능이 알려진 IgA 신병증 환자에서 말기신부전 진행까지의 기간을 반정량적으로 추정할 수 있을 것으로 기대된다. 그리고 평균 동맥압과 단회뇨의 P/C ratio가 예측 공식의 변수로서 일정한 의미를 갖기 위해서는 각기 다른 시기에 비교적 일정한 값을 가져야 한다. 이를 조사한 결과 대상 환자군의 IgA 신병증 진단시부터 추적관찰 전 기간에 걸쳐 상기의 변수들이 일정한 것으로 조사되었다. 또한 Durbin-Watson 검증 통계량이 2.12로 두 변수가 서로 독립적임을 확인할 수 있었다 (Table 5).

본 연구에서 도출된 공식은 보정된 결정계수 (adjusted R²)가 0.25로 해당 변수들이 신기능 감소의 25%만을 설명하여 불완전한 것으로 판단된다. 추적관찰 중 혈압의 조절 정도나 단백뇨의 정도 외에도 환경적인 인자, 유전적 인자, 안지오텐신 전환효소 길항제나 면역억제제 등 약제에 의한 영향 등이 관여했을 것으로 추정되나 향후 이러한 점에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 D'Amico¹⁹⁾, Schöller 등²³⁾이 주장한 point of no return이 혈청 크레아티닌 4.1 mg/dL를 초과시 존재하는 것을 확인할 수 있었다. ROC curve로 분석한 결과로 혈청 크레아티닌 4.1 mg/dL를 초과시 모든 환자에서 비가역적으로 말기신부전으로 진행되었다. 말기신부전으로 진행한 환자 18명에서 혈청 크레아티닌 4.1 mg/dL에서 말기신부전으로 진행까지의 기간은 약 9.4개월이 걸렸으며 혈청 크레아티닌 3 mg/dL에서 6 mg/dL로 진행되는 데는 약 11.6개월이 걸린 것으로 분석되었는데 이는 말기신부전으로 진행한 환자에서 혈청 크레아티닌 3.0 mg/dL에서 6.0 mg/dL로 진행하는데 약 10개월이 걸렸다는 이전의 보고²³⁾에 비해 다소 긴 것으로 조사되었다. 그러나 일부 보고²⁴⁾에서 혈청 크레아티닌 3.0 mg/dL를 초과한 환자에서 면역억제제 사용 후 장기간 신기능을 유지하였고, 연구시점에 따른 오차를 극복하기 위하여 이러한 point of no return이 치료와 예후인자로서의 의미 있는 기준이 될 수 있는 지에 관해서는 좀더 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 한계는 후향적 관찰 연구라는 것이다. IgA 신병증의 자연경과에 따른 신기능의 경과를 관찰하여 이를 통한 공식의 도출과 point of no return의 확인이 한국인 IgA 신병증의 경과를 알아보는 좋은 방법일 것이라고 판단되나, 본 연구에서는 일부 환자에서 면역억제제와 안지오텐신 전환효소 길항제, 안지오텐신 수용체 차단제 등의 약물치료로 질환의 자연경과가 바뀌었을 가능성이 있다. 그러나 전체 환자 중 20% 미만의 환자만이 면역억제제를 사용하였으며 안지오텐신 전환효소 길항제와 안지오텐신 수용체 차단제 등은 현재 임상에서 대부분의 환자에서 사용되고 있음을 고려할 때 본 연구의 진행공식과 point of no return의 존재에 관한 고찰은 현재 한국인에서의 IgA 신병증 환자의 진행상태를 비교적 정확하게 반영할 것으로 생각된다. 또한 본 연구의 환자 신생존율도 다른 보고와

큰 차이를 보이지 않아^{9, 32)} 간접적으로는 신질환이 진행되는 경과나 속도도 다른 기관의 그것과 크게 다르지 않을 것으로 보이며 따라서 본 연구에서 도출한 신기능 예측 공식도 보편성이 있을 것으로 생각된다. 그러나 향후 치료 방법간 신기능의 진행을 정량적 혹은 반정량적으로 계측할 수 있는 연구와 치료적인 측면에서 면역억제제 등의 적극적인 치료가 도움이 될 수 있는 한계 신기능에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

= **Abstract** =

Is it Possible to Predict the Progression Rate in Korean IgA Nephropathy Patient?

Young-Soo Song, M.D., Jung Eun Kim, M.D.[†]
Ji-Eun Park, M.D, Yongjun Choi, M.D.
Heesun Jung, M.D., Mi Jung Kim, M.D.
Byung Kook Im, M.D., Hyuck Joon Chung, M.D.
Hyunee Yim, M.D.^{*}, Gyu-Tae Shin, M.D.
and Heungsoo Kim, M.D.

Department of Nephrology,
Department of Pathology*,
Ajou University School of Medicine, Suwon,
Choeun Medical Clinic[†], Korea

Background : The progression rate of IgA nephropathy is known to be variable. We tried to draw an equation that can predict the interval till end stage renal disease (ESRD).

Methods : We retrospectively checked the risk factors of the progression such as demographic, clinical, laboratory, and histologic data by using simple linear regression in eighty eight (M:F=53:35) patients with biopsy-proven IgA nephropathy from Oct 1994 to Aug 2004. By multiple linear regression, a semiquantitative equation estimating the rate of progression was developed. We also evaluated whether there is a "point of no return" that progresses to ESRD which was shown by D'Amico ('93) and Schödl ('99) by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results : Mean age and follow-up period were 34.1 ± 13.6 years and 55.7 ± 31.4 months. Among the risk factors, spot urine protein to creatinine ratio and mean arterial pressure during the follow-up period were significantly associated with the rate of progression ($p < 0.05$). A semiquantitative equation estimating the rate of progression using the two factors

was developed as follow. $\Delta CCr = 2.206 - (0.128 \times PCR_{\text{follow-up}}) - (0.023 \times MAP_{\text{follow-up}})$ ($MAP_{\text{follow-up}}$: mean arterial pressure; regression coefficient = -0.023, $PCR_{\text{follow-up}}$: spot urine protein/creatinine; regression coefficient = -0.128). By ROC curve analysis, all patients with maximum serum creatinine over 4.1 mg/dL during follow-up were found to progress to ESRD.

Conclusion : We conclude that in Korean IgA nephropathy patients we could predict the rate of decline in renal function for individual patients semiquantitatively and we could confirm the existence of a "point of no return" during the course of IgA nephropathy. (**Korean J Nephrol** 2006;25(1):35-44)

Key Words : IgA nephropathy, Predicting progression, Point of no return

참 고 문 헌

- 1) Berger J, Hinglais N: Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol (Paris)* 74:694-695, 1968
- 2) Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J: IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. A neglected disease in the United States? *Am J Med* 84:129-132, 1988
- 3) Li PKT, Lai KN: IgA nephropathy in Hong Kong. *J Hong Kong Med Assoc* 41:93-95, 1989
- 4) Nakamoto Y, Asano Y, Dohi K, Fujioka M, Iida H, Kida H, Kibe Y, Hattori N, Takeuchi J: Primary IgA glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura nephritis: clinicopathological and immunohistological characteristics. *Q J Med* 47: 495-516, 1978
- 5) Woo KT, Edmondson RP, Wu AY, Chiang GS, Pwee HS, Lin CH: The natural history of IgA nephritis in Singapore. *Clin Nephrol* 25:15-21, 1986
- 6) Levy M, Berger J: Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 12:340-347, 1988
- 7) Schena FP: A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med* 89:209-215, 1990
- 8) Research Group on Progressive Chronic Renal Disease: Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 82:205-213, 1999
- 9) 대한신장학회: IgA 신병증 치료를 위한 나기관 공동연구 보고서 (Protocol I): IgA 신병증의 예후요인 규명을 위한 후향적 다기관 공동 임상 연구. *의학문회사*, 1998
- 10) Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davi-

- son AM: Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Q J Med* **84**: 619-627, 1992
- 11) Bogenschutz O, Bohle A, Batz C, Wehrmann M, Pressler H, Kendziorra H, Gartner HV: IgA nephritis: On the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients. *Am J Nephrol* **10**:137-147, 1990
 - 12) To KF, Choi PC, Szeto CC, Li PK, Tang ML, Leung CB, Wang AY, Ho KK, Wong TY, Lui SF, Lai FM: Outcome of IgA nephropathy in adults graded by chronic histological lesions. *Am J Kidney Dis* **35**:392-400, 2000
 - 13) Frimat L, Briancon S, Hestin D, Aymard B, Renoult E, Huu TC, Kessler M: IgA nephropathy: Prognostic classification of end-stage renal failure. L'Association des Nephrologues de l'Est. *Nephrol Dial Transplant* **12**:2569-2575, 1997
 - 14) Beukhof JR, Kardaun O, Schaafama W, Poortema K, Donker AJ, Hoedemaeker PJ, van der Hem GK: Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int* **29**:549-556, 1986
 - 15) Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP: Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **8**:199-207, 1997
 - 16) Ibels LS, Gyory AZ, Caterson RJ, Pollock CA, Mahony JF, Waugh DA, Roger SD, Coulshed S: Primary IgA nephropathy: Natural history and factors of importance in the progression of renal impairment. *Kidney Int* **61**(Suppl):S67-S70, 1997
 - 17) Kang SW, Choi KH, Park JH, Lee SW, Lee HY, Han DS, Seong SH, Jeong HJ, Choi IJ: Prognostic factors and renal survival rates in IgA nephropathy. *Yonsei Med J* **36**:45-52, 1995
 - 18) Galla JH: IgA nephropathy. *Kidney Int* **47**:377-387, 1995
 - 19) D'Amico G, Ragni A, Gandini E, Fellin G: Typical and atypical natural history of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* **104**:6-13, 1993
 - 20) Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP: Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **8**:199-207, 1997
 - 21) D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, Fellin G, Ferrario F, Barbiano di Belgioioso G, Fogazzi G, Duca D: Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephritis. *Q J Med* **59**:363-378, 1986
 - 22) D'Amico G, Colasanti G, di Belgioioso GB, Fellin G, Ragni A, Egidi F, Radaelli L, Fogazzi G, Pomtielli C, Minetti L: Long-term follow-up of IgA mesangial nephritis: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol* **7**:355-358, 1987
 - 23) Schöhl U, Wastl U, Risler T, Braun N, Grabensee B, Heering P, Schollmeyer P, Zauner I, Stein G, Funfstuck R, Keller F: The "point of no return" and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis. *Clinical Nephrology* **52**: 285-292, 1999
 - 24) Pozzi C, Del Vecchio L, Locatelli F: Can immunosuppressive therapy be useful in IgA nephropathy when the "point of no return" has already been exceeded? *Nephron* **92**:699-701, 2002
 - 25) Ota F, Ueki K, Naruse T, Nojima Y: Patients with IgA nephropathy whose renal function remains stable for a long time even after exceeding the "point of no return". *Clinical Nephrology* **54**:175-176, 2000
 - 26) 강우현, 서기현, 이방홍, 김범, 이승구, 오동진, 김혜영, 이윤하, 허우성, 김윤구, 김대중, 오하영: 한국인에서 혈청 크레아티닌을 이용한 크레아티닌 청소율의 측정. *대한신장학회지* **17**:866-871, 1998
 - 27) Haas M: Histologic Subclassification of IgA Nephropathy: A Clinicopathologic Study of 244 Cases. *Am J Kidney Dis* **29**:829-842, 1997
 - 28) 김현철, 이수형, 주 일, 이운우, 박성배, 박관규: IgA 신증의 예후인자. *대한내과학회지* **48**:152-159, 1995
 - 29) 장미경, 이영호, 김난희, 차대룡, 구자룡, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규, 원남희: IgA 신증의 임상상 및 예후인자에 대한 고찰. *대한내과학회지* **49**:66-72, 1995
 - 30) 빈기태, 나기량, 오선미, 김종섭, 김성숙, 이강욱, 신영태, 서광선, 이정호: IgA 신병증의 예후인자에 대한 연구. *대한내과학회지* **51**:796-804, 1996
 - 31) Pozzi C, Andrulli S, Vecchio LD, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F: Corticosteroids effectiveness in IgA nephropathy: Long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* **15**:157-163, 2004
 - 32) Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* **38**:728-735, 2001
 - 33) Rekola S, Bergstrand A, Bucht H: Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by Cr-EDTA clearance. *Kidney Int* **40**:1050-1054, 1991
 - 34) 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* **41**:65-71, 1994
 - 35) Ibels Ls, Gyory AZ: IgA nephrotho: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* **73**:79-102, 1994
 - 36) D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* **64**: 709-727, 1987