

IgA Nephropathy

경희대학교 의과대학 병리학교실

양 문 호

IgA 신병증은 1968년 Berger와 Hinglais에 의해 처음으로 기술된 질환으로서 당시에는 Berger's disease라는 명칭을 사용하였다. 육안적 혈뇨를 동반하는 환자에서 사구체 맥관막기질내에 다량의 IgA 및 C₃의 침착이 관찰되는 것이 가장 특징적인 소견이나 IgG, IgM 등의 다른 면역 글로블린 침착도 가끔 관찰할 수 있다. 발생 빈도는 지역에 따라 차이가 있으며, 영국, 네덜란드, 북미지역은 원발성 사구체 질환중 2-5% 정도의 낮은 빈도를 보이는 반면 프랑스, 싱가포르, 호주, 한국 등은 약 20-45% 정도의 높은 발생 빈도를 보이고 있다. 사구체 맥관막기질내 IgA가 다량 침착되는 병변은 IgA 신병증 이외에도 Henoch-Schönlein자반증, 전신성 홍반성 낭창, 간경화증등이 포함된다. IgA는 정상 혈장내에 소량 존재하는데 중합체 형태는 간에서 분해되므로 대부분은 단량체 형태이다. 그러나 IgA 신병증 환자에서는 혈장내의 중합체 IgA₁이 증가되어 있으며 때로는 혈중 IgA₁ 면역복합체를 가지고 있기도 한다. IgA 신병증의 직접적인 발생기전은 아직 규명되지 못하고 있지만 다음과 같은 몇 가지 가능성이 생각되고 있다. 첫째, 사구체간질내 IgA 침착을 동반하는 많은 신질환 및 IgA 신병증 환자의 일부에서 면역복합체 및 한성 글로블린(cryoglobulin)등이 검출될 수 있어 면역 복합체 질환의 가능성이 있으나 IgA 신병증 환자의 혈중 C₃는 거의 대부분 정상치를 보이는 사실을 해석하기 어렵다. 둘째, 면역형광검사서서 C_{1q}, C₄등의 초기 반응 보체가 거의 관찰되지 않아 교대 보체경로의 가능성이 있으나 역시 대부분 정상 혈중 C₃치를 설명하기 어렵다. 셋째, 임상적으로 혈중 IgA가 증가하고 상기도 감염과 거의 동시에 시작되는 특징이 있어 이러한 감염에 대한 반응으로 상기도 림프 조직의 IgA 생산이 증가하여 일어날 수 있는 가능성이 있다. 넷째, 간경변성 사구체 경화증에서도 사구체맥관막기질내에 다량의 IgA 침착

이 동반될 수 있는데 이는 간기능 저하로 인하여 혈중 IgA의 정상적인 제거가 되지 않아 발생될 수 있고, 위장관 질환시는 장점막에서 IgA가 너무 많이 생성 및 흡수되어 일어날 수 있다고 추측되어 간이나 장점막의 병변에 기인될 가능성이 제시된 바 있으나 실제 이러한 질환들에 병발되는 예는 소수에 불과하다. 다섯째, 최근에 와서 HLA-BW35와 DR₄일배체형에서 빈도가 높다는 보고가 있어 유전적 소질의 존재 가능성과 이러한 환자에서 단핵식세포계의 결합이 보고된 바 있다. 여섯째, 감염, 이종단백 등 여러 가지 외적요인에 대한 반응으로 IgA 생산이 증가하고 이에 더하여 선천적 혹은 후천적인 IgA 조절 기능결함이 있을 때 일어날 수 있다고 생각되기도 한다. 종합하여서 다음과 같은 가설을 세울 수 있기도 한다. 유전적 혹은 후천적인 면역조절기능의 이상으로 박테리아, 바이러스 등의 인자에 대한 호흡기와 위장관 점막의 IgA 생성이 증가하게 되고, IgA₁과 IgA₂ 면역 복합체가 사구체 맥관막기질내에 포착(entraping)되어 교대 보체 경로를 활성화시킴으로서 사구체 손상이 시작된다. Celiac disease나 포진성 피부염 환자에서 IgA 신병증의 이환율이 높은 사실도 상기 가설로서 설명할 수 있다. 위의 두가지 질환과 함께, IgA 복합체의 간 제거에 장애가 있는 간질환이 동반된 경우등을 이차성 IgA 신병증으로 분류할 수 있다. IgA 신병증은 어느 연령군에서도 발생할 수 있으나 젊은층(2nd-3rd decade)에 가장 호발하며 성별분포는 남녀비가 평균 2:1 정도로 남성에 많다. 특징적인 임상소견은 상기도 감염 직후 혹은 동시(synpharyngitic)에 육안적 혈뇨와 요구리 통증을 주소로 하나 발작간 시기에는 현미경적 혈뇨 및 적혈구 원주체, 경도의 단백뇨 등이 보인다. 혈뇨는 보통 수시간동안 지속되다가 사라진다. 때로는 급성 신염 증후군으로 나타날 수도 있으며 소수에서는 단기간의 급성 췌도성 신부전을 거쳐 스스로 회복되기

도 한다. 발병 초기에는 양성경과를 취하지만 서서히 진행하여 20년후에는 약 50% 정도가 만성 신부전에 빠지게 된다. 발생연령이 늦는 경우와 심한 단백뇨, 고혈압을 동반하는 경우는 진행될 위험이 높으며 이식 신에서도 약 50%가 재발한다.

형태학적 소견

1. 광학 현미경적 소견

저의 정상 사구체 소견부터, 경도의 맥관막 기질 증가, 맥관막 기질 증가 및 세포증식, 초점성 분절성 경화, 반월체 형성 및 전 사구체 경화까지 다양한 소견을 보일 수 있으나 가장 흔한 경우는 맥관막 증식성 사구체 신염의 소견이다. Masson's-trichrome염색에서 fuchsin친화성 물질이 맥관막 기질내 특징적으로 침착하는 경우가 자주 관찰된다. 간질의 만성 염증세포 침윤, 세포관 위축 및 섬유화등도 관찰될 수 있고 혈관경화소견이 동반될 수 있다.

2. 면역 형광 소견

주로 IgA 및 C₃가 맥관막기질내에 과립성 침착을 보임을 특징으로 하나 가끔 IgG, IgM 등이 소량 침착되고 심한 경우는 fibrinogen침착도 볼 수 있다. 극히 드물게는 C₁Q, C₄ 등의 소량 침착도 보고되고 있다.

3. 전자현미경 소견

광학현미경 소견에서 기술한 바와 같이 여러가지 양상 및 정도가 보일 수 있으나 가장 특징적인 소견은 맥관막 기질의 증가와 주로 paramesangium에 커다란 전자밀도 물질의 침착이다. 그러나 대부분 예에서 paramesangium이외의 맥관막 기질내에도 전자밀도 물질 침착을 볼 수 있으며, 가끔 맥관막 기질에 인접한 혈관내피하 확장을 보이며 이러한 경우를 제2형 IgA 신병증으로 명명하기도 한다. 기타 족돌기 소실, 경화, 반월체등 다양한 소견이 동반될 수 있다.

Fig. 1. Mesangial proliferative glomerulonephritis with proteinaceous deposits in the mesangium(IgA nephropathy, H-E stain).

Fig. 2. Large fuchsinophilic deposits in the mesangium (IgA nephropathy, Masson's-trichrome stain).

Fig. 3. Large fuchsinophilic deposits in the mesangiums (IgA nephropathy, Masson's-trichrome stain).

Fig. 6. Increased mesangial matrix with large proteinaceous deposits (IgA nephropathy, silver-methenamine stain)

Fig. 4. Focal segmental sclerosis (IgA nephropathy, Masson's-trichrome stain)

Fig. 7. Heavy granular deposits in the mesangiums (IgA nephropathy, Immunofluorescence stain, IgA)

Fig. 5. Crescent formation (IgA nephropathy, Masson's-trichrome stain)

Fig. 8. Large paramesangial electron dense deposit (IgA nephropathy, EM, X3500)