

한국인 사구체 질환의 정보은행 구축 및 Nephrogenomics 기법을 이용한 예후인자의 탐색 : 제2차년도 중간보고

서울대학교 의과대학 분당서울대병원 내과

채 동 완

제2차년도 협연사업의 개요

본 연구과제는 전국의 39개 거점 의료기관을 네트워크로 연결하여 신생검으로 확진된 사구체 질환 환자 1,500여명의 자료를 확보하여 ① 제1세부과제: 한국인 사구체 질환 정보은행을 구축하여 한국인 성인 남녀에서 발생하는 사구체신염에 대한 임상상을 분석하며 ② 제2세부과제: 이들 환자의 안지오텐신변환효소, 안지오텐시도젠, 제1형 안지오텐신 수용체, 그리고 transforming growth factor- β 의 유전적 다양성이 사구체신염의 발병 및 임상조건 그리고 질병의 진행에 미치는 영향을 파악하며 ③ 제3세부과제: 확보된 환자 중 임상 시험 기준에 부합되는 약 150여명을 선정하여 ACE 억제제 및 안지오텐신 수용체 길항제에 대한 치료 반응을 분석하고, 치료 반응과 유전자 분석 결과와의 상관관계를 분석하고자 하였다.

2005년 5월 31일 기준으로 신생검으로 증명된 사구체신염 환자 1,375명에 대한 자료를 web site (www.gn.or.kr)에 기반한 정보은행에 훈련을 받은 연구원들이 참여의료기관을 방문하여 등록하였고 사구체신염 환자 1,585명의 DNA가 EB 바이러스로 형질변환된 비사멸세포에 저장되어 있다. 그러나 불행하게 신장학회의 예산문제로 제2차년도 협연연구지원금이 당초의 계획에 비하여 40% 삭감된 60%에 불과하여 제3세부과제의 수행은 불가능하였다. 따라서 본 보고서에서는 제1 및 제2세부과제에 대한 결과를 보고드리고자 한다.

한국인 성인남녀에 발생한 사구체신염의 임상상

1. 전체 대상 환자의 임상조건

대상환자 1,375명의 나이는 36.4 ± 16.8 세이었고 남성이 57.5%, 여성이 42.5%이었다. 대상환자의 병리학적진단은 IgA 신병증이 807명으로 전체의 58.7%를 차지하였으며 막성사구체신염 (115명, 8.4%), 미소성변화 (97명, 7.1%), 초점분절사구체경화증 (77명, 5.6%), 막성증식성사구체신염 (47명, 3.4%), 반월상신염 (31명, 2.3%), 헤노크-셴라인 자반증 (31명, 2.3%), 낭창성신염 (29명, 2.1%), 당뇨성신병증 (10명, 0.7%), 그리고 기타 (131명, 9.5%) 순이었다.

무증상요이상이가 가장 흔한 임상발현양상으로 전체의 50.9%, 신증후군이 38.7%로 무증상요이상과 신증후군이 임상발현양상의 대다수를 차지하였고 만성사구체신염 (5.6%), 급성사구체신염 (3.0%), 급속진행성사구체신염 (1.7%)의 순이었다.

대상환자의 43.3%에서 고혈압이 존재하였으며 신생검 당시 하루 요단백량은 3.3 ± 6.5 g, 요침사검사에서 2.9 ± 1.5 (+)의 혈뇨가 있었으며 헤모글로빈 농도는 13.8 ± 2.3 g/dL, 혈중 creatinine은 1.3 ± 1.1 mg/dL, 혈중 콜레스테롤은 228.5 ± 104.9 mg/dL, 혈중 요산치는 6.4 ± 7.5 mg/dL, 혈중소듐 농도는 140.3 ± 11.1 mEq/L이었다.

대상환자의 하루 요단백량의 평균치인 3.3 g 이상의 단백뇨가 있는 환자에서 3.3 g 미만인 환자에 비하여 나이가 많고 고혈압의 빈도가 높았으며 헤모글로빈 농도와 혈중 일부민 농도가 낮았고 혈중 크레아티닌 농도와 혈중 콜레스테롤의 농도가 높았으며 병리학적진단으로 막성사구체신염, 미소성변화, 그리고

초저분질사구체경화증의 빈도가 높았다 (Table 1).

고혈압이 있는 환자에서 고혈압이 없는 환자에 비하여 나이가 많았고 헤모글로빈 농도와 혈중 알부민 농도가 낮았으며 혈중 크레아티닌 농도와 혈중 콜레스테롤의 농도가 높았으나 하루 단백뇨량, 혈중 요산 및 소듐 농도는 차이가 없었으며 병리학적인 진단으로 막성사구체신염과 초점분질사구체경화증의 빈도가 높았고 미소성변화의 빈도가 낮았다 (Table 2).

2. 병리학적인 진단에 의한 사구체신염의 임상소견의 비교 (Table 3)

본 연구대상 환자의 주된 4가지 원발성 사구체신염의 임상소견의 비교에서 IgA 신병증과 미소성변화에 비하여 막성사구체신염과 초점분질사구체경화증 환자

의 발병연령이 높고 고혈압의 빈도가 높았다. 대다수의 환자가 무증상요이상으로 발현한 IgA 신병증 환자에 비하여 다른 3가지 사구체신염 환자는 신증후군으로 발현빈도가 높아 혈중 알부민, 혈중콜레스테롤 및 요단백량에서 유의한 차이가 있었으며 혈중 IgA 농도는 IgA 신병증 환자에서 유의하게 높았다.

미소성변화는 신증후군으로 발현하는 빈도나 단백뇨량이 막성사구체신염 및 초점분질사구체경화증과 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 이들에 비하여 혈중 알부민 농도가 낮고 혈중 콜레스테롤 농도가 높았으며 헤모글로빈 농도는 높았으나 혈중소듐은 낮았다.

막성사구체신염 환자의 신생검 당시 혈중 크레아티닌과 혈중 요산 농도가 다른 사구체신염 환자에 비하여 낮았다.

Table 1. 하루 요단백뇨 3.3 g을 기준으로 분류한 사구체신염 환자의 임상소견

	Proteinuria <3.3 g (n=721)	Proteinuria ≥3.3 g (n=295)
M : F (%)	58.5 : 41.5	55.3 : 44.7
Age (yrs)	34.3 ± 15.90	41.3 ± 17.89*
HT (%)	38.3	53.1*
SBP (mmHg)	125 ± 18.2	133 ± 22.4*
DBP (mmHg)	77 ± 12.7	81 ± 13.1*
Hb (g/dL)	13.4 ± 5.61	12.6 ± 2.51*
Hct	38.2 ± 5.4	38.2 ± 21.8
Cr (mg/dL)	1.2 ± 1.83	1.5 ± 1.41*
Na (mmol/L)	141 ± 14.3	139 ± 4.1*
Chol (mg/dL)	199 ± 76.4	304 ± 122.9*
Uric acid (mg/dL)	6.4 ± 9.73	6.5 ± 2.34
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.77	2.5 ± 0.79*
IgA (mg/dL)	314 ± 139.8	293 ± 144.4
Pr/Cr (g/g)	1.1 ± 0.92	8.7 ± 10.15*
Hematuria	3 ± 1.5	3 ± 1.4
Clinical presentation		
AUA	265 (63.4%)	44 (22.4%)
NS	99 (23.7%)	138 (70.4%)*
AGN	15 (3.6%)	6 (3.1%)
RPGN	6 (1.4%)	3 (1.5%)
CGN	33 (7.9%)	5 (2.6%)
Pathologic diagnosis		
IgAN	495 (68.7%)	107 (36.3%)*
MN	30 (4.2%)	50 (16.9%)*
MCD	31 (4.3%)	37 (12.5%)*
FSGS	32 (4.4%)	26 (8.8%)*
Others	133 (18.7%)	75 (25.5%)

*p<0.05.

Table 2. 고혈압의 존재를 기준으로 분류한 사구체신염 환자의 임상소견

	Normotensive (n=474)	Hypertension (n=362)
M : F (%)	57.6 : 42.4	60.5 : 39.5
Age (yrs)	32.1 ± 16.02	44.5 ± 16.57*
Hb (g/dL)	13.4 ± 6.06	12.7 ± 2.29*
Hct	38.3 ± 5.72	38.3 ± 18.72
Cr (mg/dL)	1.0 ± 0.57	1.6 ± 1.48*
Na (mmol/L)	141 ± 15.9	140 ± 3.4
Chol (mg/dL)	223 ± 106.9	244 ± 102.4*
Uric acid (mg/dL)	6.3 ± 10.92	6.8 ± 2.29
Albumin (g/dL)	3.6 ± 1.02	3.3 ± 0.91*
IgA (mg/dL)	297 ± 137.2	300 ± 137.4
Pr/Cr (g/g)	3.2 ± 6.96	4.2 ± 7.95
Hematuria	3 ± 1.5	3 ± 1.4
Clinical presentation*		
AUA	226 (58.1%)	106 (42.4%)
NS	132 (33.9%)	109 (43.6%)
AGN	6 (1.5%)	10 (4.0%)
RPGN	6 (1.5%)	6 (2.4%)
CGN	19 (4.9%)	19 (7.6%)
Pathologic diagnosis*		
IgAN	257 (54.2%)	159 (43.9%)*
MN	35 (7.4%)	49 (13.5%)*
MCD	43 (9.1%)	25 (6.9%)*
FSGS	28 (5.9%)	29 (8.0%)*
Others	116 (23.4%)	100 (27.7%)

*p<0.05.

Table 3. 병리학적 진단을 기준으로 분류한 사구체신염 환자의 임상소견

	IgAN (n=807)	MN (n=115)	MCD (n=97)	FSGS (n=77)
M : F (%)	58.6 : 33.4	60.9 : 39.1	57.7 : 42.3	57.1 : 42.9
Age (yrs)	34.2±14.30	44.5±18.59*	36.3±18.81 [†]	41.5±17.58*
HT (%)	38.2	58.3*	36.8 [†]	50.9 [†]
SBP (mmHg)	124±17.3	134±24.1*	124±16.4 [†]	131±20.0* [†]
DBP (mmHg)	78±11.6	82±14.0*	78±12.0	80±13.0
Hb (g/dL)	14.9±32.50	13.0±2.17	14.0±2.22 [†]	12.9±2.04 [†]
Hct	39.1±15.89	37.8±6.21	40.6±6.15 [†]	37.9±5.65 [†]
Cr (mg/dL)	1.3±1.01	1.0±0.42*	1.2±0.70 [†]	1.4±0.84* [†]
Na (mmol/L)	141±15.4	141±4.0	138±4.4 [†]	141±3.5 [†]
Chol (mg/dL)	198±72.5	301±116.0*	375±148.0* [†]	279±127.0* [†]
Uric acid (mg/dL)	6.5±10.56	5.8±1.89	6.7±2.72 [†]	6.4±1.88
Albumin (g/dL)	3.8±0.76	2.7±0.92*	2.4±1.08* [†]	3.2±1.02* [†]
IgA (mg/dL)	334±138.9	242±119.4*	269±103.4*	259±124.4*
Pr/Cr (g/g)	2.2±2.96	5.3±4.45*	7.7±14.77*	4.8±6.29*
Hematuria	3±1.5	3±1.3	2±1.5* [†]	3±1.4 [†]
Clinical presentation				
AUA	267 (68.6%)	14 (20.9%)	11 (13.9%)	12 (26.1%)
NS	82 (21.0%)	50 (74.6%)*	62 (78.5%)*	29 (63.0%)*
AGN	12 (3.1%)	2 (3.0%)	2 (2.5%)	0
RPGN	4 (1.0%)	0	1 (1.3%)	1 (2.2%)
CGN	24 (6.2%)	1 (0.95%)	3 (3.8%)	4 (8.7%)

*p<0.05, IgA vs MN, MCD or FSGS, [†]p<0.05, MN vs MCD or FSGS

[‡]p<0.05, MCD vs FSGS, Hematuria : 0=0, trace=1, +=2, ++=3, +++=4, ++++=5

사구체신염 환자에서 renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성이 사구체신염의 발생, 중증도 및 진행에 미치는 영향

1. renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 사구체신염의 발생과의 관계

IgA 신병증, 막성사구체신염, 초점분절사구체경화증, 미소성변화 및 이들 전체 사구체신염 환자와 정상대조군 300명간의 안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형, 안지오텐신노젠의 M235T, 제1형 안지오텐신수용체의 A1166C, TGF-β의 C509T, 및 T869C 다형성 분포의 차이는 없었다 (Table 4).

여성 막성사구체신염 환자의 안지오텐신노젠 M235T의 T대립유전자의 발생빈도가 87.5%로 여성대조군의 78.4% 보다 많았으나 유의하지 않았고 (p=0.071) 안지오텐신노젠의 M235T의 유전자형이 TT이면서 TGF-β의 C509T의 대립유전자가 T인 경우가

여성 막성사구체신염 환자에서 63.8%로 여성대조군의 43.7%에 비하여 유의하게 높아 (p=0.029) 안지오텐신노젠의 M235T과 TGF-β의 C509T의 유전형의 상호작용에 의하여 여성에서 막성사구체신염의 발생빈도가 증가하였다 (Table 5).

2. renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 사구체신염의 임상소견과의 관계

Renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 전체 사구체신염의 임상소견들과 상관관계가 관찰되지 않았으나 병리학적 진단과 성별에 따라 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

(1) IgA 신병증의 임상소견과 renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 관계

안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형, 제1형 안지오텐신수용체의 A1166C 유전자형과 IgA 신병증의 임상소견과 상관관계는 관찰되지 않았다.

Table 4. 사구체신염과 대조군에서 Renin-angiotensin System 및 Transforming Growth Factor-β의 유전적 다형성

	Control	Ig AN	MGN	MCD	FSGS
TGFB C509T					
CC	81 (27.0%)	117 (25.9%)	18 (19.1%)	24 (27.9%)	16 (25.4%)
CT	140 (46.7%)	220 (48.8%)	51 (54.3%)	44 (51.2%)	28 (44.4%)
TT	79 (26.3%)	114 (25.3%)	25 (26.6%)	18 (20.9%)	19 (30.2%)
TGFB T869C					
TT	81 (27.0%)	116 (25.7%)	17 (18.1%)	24 (27.9%)	16 (25.4%)
TC	140 (46.7%)	221 (49.0%)	51 (54.3%)	44 (51.2%)	28 (44.4%)
CC	79 (26.3%)	114 (25.3%)	26 (27.7%)	18 (20.9%)	19 (30.2%)
ACE					
DD	34 (11.3%)	75 (16.6%)	18 (19.1%)	18 (20.9%)	10 (15.9%)
ID	163 (54.3%)	212 (47.0%)	46 (48.9%)	42 (48.8%)	25 (39.7%)
II	103 (34.3%)	164 (36.4%)	30 (31.9%)	26 (30.2%)	28 (44.4%)
AGT					
MM	13 (4.3%)	12 (2.7%)	2 (2.1%)	3 (3.5%)	4 (6.3%)
MT	93 (31.0%)	149 (33.0%)	21 (22.3%)	17 (19.8%)	17 (27.0%)
TT	194 (64.7%)	290 (64.3%)	71 (75.5%)	66 (76.7%)	42 (66.7%)
ATRI					
AA	272 (90.7%)	394 (87.3%)	86 (91.5%)	75 (87.2%)	56 (88.9%)
AC	27 (9.0%)	57 (12.6%)	8 (8.5%)	11 (12.8%)	7 (11.1%)
CC	1 (0.3%)				

Table 5. 여성 만성사구체신염환자와 여성대조군에서 안지오텐 M235T TGF-β의 C509T의 유전자형 조합의 분포

	Female MN	Female control	
AG (TT)+TGF-β (CT or TT)	23	66	89
the others	13	85	96
	36	151	p=0.029

남성 IgA 신병증 환자에서 안지오텐시노젠의 M236T의 유전자형이 TT인 환자가 MT 또는 MM인 환자에 비하여 혈중 콜레스테롤농도가 낮았고 수축기 혈압 및 하루 요단백량도 낮은 경향이 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었다 (Table 6). 여성 IgA 신병증 환자의 임상소견과 안지오텐시노젠의 M236T의 유전형과의 상관관계는 관찰되지 않았다.

TGF-β의 C509T의 유전자형과 남성 IgA 신병증의 임상소견과는 상관관계가 없었으나 CC 유전자형인 여성 IgA 신병증 환자의 사구체여과율이 TT나 CT형 환자에 비하여 높았고 (84.4±25.3 mL/min vs 72.5±31.3 mL/min p=0.027) 수축기혈압도 낮은 경

향이 있었다 (120.3±16.7 mmHg vs 125.5±15.9 mmHg p=0.060).

(2) 만성사구체신염의 임상소견과 renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 관계

제1형 안지오텐신 수용체의 A1166C 유전자형, TGF-β의 C509T 및 T869C 다형성 분포와 만성사구체신염의 임상소견과 상관관계는 관찰되지 않았다.

남성 만성사구체신염 환자에서 안지오텐신변환효소의 삼입/결손유전자형의 II 유전자형을 지닌 환자의 발병나이가 다른 유전자형에 비하여 유의하게 높았으나 (DD vs ID vs II; 38.5±16.1세 vs 38.8±17.4세 vs 52.6±19.7세 p=0.035) 여성환자의 경우 오히려 DD 유전자형에서 발병나이가 높았다 (DD vs ID vs II: 61.0±10.1세 vs 43.8±15.9세 vs 44.9±16.4세 p=0.047). 또한 여성환자에서 혈중 요산 농도는 DD 유전자형에서 가장 높았고 II형에서 가장 낮았으며 ID는 중간치를 보였다 (DD vs ID vs II: 6.0±0.8 mg/dL vs 5.1±1.4 mg/dL vs 3.5±1.7 mg/dL p=0.015).

IgA 신병증과 대조적으로 남성 만성사구체신염 환자에서 안지오텐시노젠의 M236T의 유전자형이 TT

Table 6. 남성 IgA 신병증 환자에서 안지오펜시노젠의 M236T의 유전자형에 따른 임상조건

	age	SBP	DBP	GFR	ur protein	cholesterol	Na	uirc acid
TT	31.2±12.7	124±17	77±12	91.3±43.3	1.62±2.38	182±62	144±30	6.72±1.7
MT/MM	32.7±13.7	129±17	80±11	86.6±50.3	2.64±3.65	204±88	140±29	9.76±2.6
p value	0.401	0.061	0.137	0.277	0.065	0.042	0.350	0.080

인 환자가 MT 또는 MM인 환자에 비하여 수축기 혈압 (TT vs MT or MM; 137.8±16.3 mmHg vs 125.9±17.4 mmHg p=0.029) 및 확장기 혈압이 높았고 (TT vs MT or MM; 85.0±12.9 mmHg vs 75.0±13.9 mmHg p=0.031) 140/90 mmHg 이상의 고혈압 빈도도 높았으나 (TT vs MT or MM; 71.4% vs 33.3% p=0.037) 여성환자의 경우 차이가 없었다.

(3) 미소성변화의 임상조건과 renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 관계

제1형 안지오펜신 수용체의 A1166C 유전자형, 안지오펜시노젠의 M235T, TGF-β의 C509T 및 T869C 다형성 분포와 미소성변화의 임상조건과 상관관계는 관찰되지 않았다.

남성 미소성변화 환자에서 안지오펜신변환효소의 삽입/결손유전자형의 DD 유전자형을 지닌 환자의 수축기고혈압이 다른 유전자형에 비하여 높았으며 (DD vs ID vs II; 140.8±11.0 mmHg vs 121.9±14.8 mmHg vs 130.1±16.8 mmHg p=0.033) 고혈압의 빈도도 높았으나 (DD vs ID vs II; 83.3% vs 29.4% vs 57.1% p=0.046) 여성환자의 경우 차이가 없었다.

(4) 초점분절사구체경화증의 임상조건과 renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 관계

제1형 안지오펜신 수용체의 A1166C 유전자형과 초점분절사구체경화증의 임상조건과 상관관계는 관찰되지 않았다.

남성 초점분절사구체경화증 환자에서 안지오펜신변환효소의 삽입/결손유전자형의 DD 유전자형에서 발병나이가 가장 많았고 II 유전자형에서 가장 적었으며 ID 유전자형에서 중간치를 보였으나 (DD vs ID vs II; 54.0±12.4세 vs 48.9±15.5세 vs 24.3±7.6세 p=0.000) 여성환자에서는 차이가 없었다.

남성 초점분절사구체경화증 환자에서 안지오펜시노젠의 M236T의 유전자형이 TT인 환자가 MT 또는 MM인 환자에 비하여 수축기 혈압이 높았고 (TT vs

MT or MM; 138.4±15.7 mmHg vs 117.5±5.0 mmHg p=0.010) 사구체여과율이 낮았고 (TT vs MT or MM; 59.5±29.3 mL/min vs 104.4±72.8 mL/min p=0.012) 혈중 요산농도가 높았으나 (TT vs MT or MM; 7.6±1.4 mg/dL vs 5.9±1.3 mg/dL p=0.030) 여성환자에서는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다.

남성 초점분절사구체경화증 환자에서 TGF-β의 C509T의 유전자형이 CC인 환자의 혈중 요산농도가 CT나 TT인 환자에 비하여 낮았다 (CC vs CT or TT; 5.8±1.1 mg/dL vs 7.6±1.4 mg/dL).

3. renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 IgA 신병증의 진행과의 관계

단일 기관에서 5년 이상 추적한 IgA 신병증 환자 305명을 대상으로 renin-angiotensin system 및 transforming growth factor-β의 유전적 다형성과 IgA 신병증의 진행과의 관계를 분석하였다. 환자의 나이, 성별 그리고 고혈압의 존재는 질병의 진행에 영향이 없었으나 하루 단백뇨량이 3 g 이상이면 1 g 미만에 비하여 관찰 기간 내에 혈중 크레아티닌 농도가 2배 이상 상승하거나 말기신부전에 도달할 가능성이 2.937배 증가하였고 (95% CI; 1.355-6.344 p=0.006) 진단시 사구체여과율이 60 mL/min 이상인 환자에 비하여 30 mL/min 이상 60 mL/min 미만인 환자가 관찰 기간 내에 혈중 크레아티닌 농도가 2배 이상 상승하거나 말기신부전에 도달할 가능성이 2.937배 증가하였고 (95% CI; 2.521-11.029 p=0.000) 30 mL/min 미만인 환자는 10.155배 증가하였다 (95% CI; 3.832-29.663 p=0.000).

안지오펜신변환효소의 삽입/결손유전자형과 제1형 안지오펜시노젠의 M236T의 유전자형이 TT인 환자가 MT 또는 MM인 환자에 비하여 관찰 기간 내에 혈중 크레아티닌 농도가 2 배 이상 상승하거나 말기신부전에 도달할 가능성이

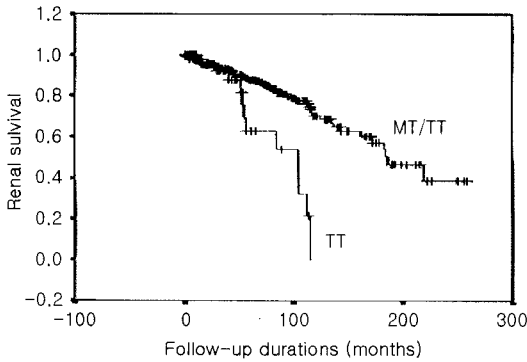


Fig. 1. Renal survival curve of IgA nephropathy according to genotype of angiotensinogen M235T.

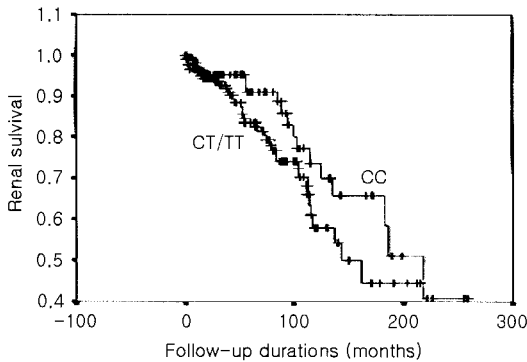


Fig. 2. Renal survival curve of IgA nephropathy according to genotype of TGFβ C509T.

2.911배 증가하였다 (95% CI; 1.288-6.581 p=0.010) (Fig. 1).

TGF-β의 C509T의 유전자형이 CT나 TT인 환자가 CC인 환자에 비하여 관찰 기간 내에 혈중 크레아티닌 농도가 2배 이상 상승하거나 말기신부전에 도달할 가능성이 2.33배 증가하였다 (95% CI; 1.288-6.581 p=0.025) (Fig. 2).

IgA 신병증 환자의 신생존 예후가 가장 양호한 안지오펜시노젠의 M236T의 MM/MT 유전자형+TGF-β의 C509T의 CC 유전자형을 기준으로 하였을 때 M236T의 MM/MT 유전자형+C506T의 CT/TT의 진행위험도는 2.506배 증가, M236T의 TT 유전자형+C506T의 CC의 진행위험도는 4.903배 증가하였고 예후가 가장 불량한 조합인 M236T의 TT 유전자형+C506T의 CT/TT의 진행위험도는 6.840배 증가하였다.

고 찰

사구체신염은 전세계적으로 당뇨병 및 고혈압에 이어 말기신부전의 3번째 원인질환으로¹⁾ 우리나라에서도 말기신부전 원인질환의 13.7%를 차지하는 중요한 질환이다²⁾. 따라서 대한신장학회가 지원하는 최초의 협연사업으로 우리나라 사구체신염 환자를 대상으로 본 연구를 시행할 수 있음은 매우 의미가 있다고 생각한다. 본 연구는 5년간의 예정된 연구기간 동안 전국에 연결된 의료기관으로부터 원발성 사구체 질환 환자 3,000명 확보하고, 이로부터 임상정보와 DNA를 수집하여 한국인 원발성 사구체 질환 정보은행을 구축하고, 임상정보 분석을 통하여 한국인 사구체 질환의 정보를 확보하며, DNA의 nephrogenomics 분석을 통하여 한국인 사구체 질환의 질병 경과에 영향을 미치는 유전성 예후인자를 탐색함을 목적으로 하고 있으며 이번에 연구시행 2년 동안의 결과를 보고하게 되었다.

2005년 5월 31일 기준으로 신생검으로 증명된 사구체신염 환자 1,375명에 대한 자료를 web site (www.gn.or.kr)에 기반한 정보은행에 훈련을 받은 연구원들이 참여의료기관을 방문하여 등록하였고 사구체신염 환자 1,585명의 DNA가 EB 바이러스로 형질변환된 비사멸세포에 저장하였다. DNA sample보다 환자의 임상소건의 수가 적은 이유는 환자의 자료 입력을 4개월에 한번씩 의무기록실을 설정하여 연구원들이 해당의료기관을 직접 방문하여 가록하기 때문이며 의무기록실이 거둬질수록 보다 많은 임상소건이 정보은행에 저장되리라 판단된다.

대상환자의 병리학적 진단은 IgA 신병증이 전체의 58.7%로 가장 많았고 이어 막성사구체신염, 미소성변화, 초점분절사구체경화증, 막성중식성사구체신염, 반월상신염, 헤노크-쇼렌라인 자반증 낭창성신염 순이었는데 이는 1973년에서 1995년에 걸쳐 우리나라에서 시행된 신생검분석³⁾과 차이가 있었다. 이는 본 대상환자에서 신생검이 비교적 최근에 이루어져 신생검 시행정책의 변화, 및 우리나라에서 사구체신염 발생 양상의 변화 등이 반영된 결과로 생각된다.

신생검 당시 임상소건으로 무증상요이상과 신증후군이 임상발현양상의 대다수를 차지하였는데 이는 일본의 보고⁴⁾와 유사하였으나 신증후군이 가장 흔한 임

상양상이었던 스페인⁵⁾과 차이가 있었는데 이는 지역에 따른 신생검 정책의 상이함에 기인한다고 생각된다.

전체 사구체신염 환자의 소견에서 요단백량이나 고혈압의 존재에 따라 여러 임상소견의 차이가 발견된 점은 사구체신염에서 신손상을 반영하고 신손상의 진행에 관여하는 요단백량과 고혈압의 중요한 역할을 반영한다고 생각된다.

미소성변화에서 신증후군으로 발현하는 막성사구체신염 및 초점분절사구체경화증에 비하여 혈중 알부민 농도가 낮고 혈중 콜레스테롤 농도가 높았으며 헤모글로빈 농도는 높았으나 혈중소디움은 낮은 점은 본 연구에서 비록 통계적 유의성에 도달하지 못하였지만 미소성변화에서 단백뇨량이 다른 증후군에 비하여 많을 가능성이 있으나 다른 사구체신염에 없는 혈관투과성의 증가 등에 기인한 가능성도 있으리라 생각된다.

막성사구체신염 환자의 신생검 당시 혈중 크레아티닌과 혈중 요산 농도가 다른 사구체신염 환자에 비하여 낮은 점은 설명하기 어려우나 서양의 경우에 비하여 동양의 막성사구체신염이 예후가 좋은 점을 고려하면⁴⁾ 추후 관심을 지니고 보다 많은 증례를 모아 분석할 가치가 있다고 생각한다.

본 연구에서 관찰된 renin-angiotensin system 및 transforming growth factor- β 의 유전적 다형성과 사구체신염의 발생, 사구체신염 환자의 임상소견, 그리고 IgA 신병증의 진행에 관한 결과에서 가장 특징적인 점은 환자의 성별과 유전형의 상관관계이다. 특정 사구체신염 환자를 성별의 구분없이 전체로 분석하였을 때 유전형과의 질병의 발생이나 임상소견과의 상관관계가 관찰되지 않았으나 대상환자의 성별을 구분하여 분석하면 여러 의미있는 결과들이 관찰되었는데 이미 기존에 보고된 renin-angiotensin system의 유전적 다형성과 성별 및 환경과의 상호작용⁶⁾을 고려하면 이는 매우 흥미로운 결과이다.

표준적인 염분섭취를 하는 본태성고혈압 환자를 대상으로 시행한 연구에서 여성에서는 안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형의 I 대조유전자가 많을수록 thiazide에 의한 혈압하강효과가 큰 반면 남성환자에서는 D 대조유전자가 많을수록 혈압이 많이 강하하였다⁷⁾. 본 연구의 미소성변화에서 안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형의 남성 DD 유전자형에서 혈압이 높았으나 여성 DD 환자는 혈압의 변화가 없음은 D 대조유전자의 혈압에 대한 영향이 남성에서 강함을

시사한다고 생각한다.

제1형 안지오텐신 수용체의 A1166C 유전자형의 AA유전자형을 지닌 남성의 혈압이 높았으나 여성의 경우 유전자형과 혈압의 관계가 관찰되지 않았다⁸⁾. 그러나 본 정상대조군이나 사구체신염 환자의 90%에서 AA가 발현하는 편향성으로 안지오텐신 수용체의 A1166C 유전자형과 환자의 임상소견과의 유의한 관계를 관찰할 수 없었다.

안지오텐시노제의 M236T의 TT 유전자형을 지닌 남성은 다른 유전자형을 지닌 남성에 비하여 운동에 따른 확장기 혈압강하가 작았으나 여성에서는 운동에 의한 혈압강하와 유전자형과의 상관관계가 관찰되지 않았고 특히 안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형의 D 대조유전자를 지닌 안지오텐시노제의 M236T의 TT 유전자형남성에서는 운동에 의한 혈압강하가 없었다⁹⁾. 이는 안지오텐시노제의 M236T의 유전자형의 혈압효과가 주로 남성에 국한됨을 의미하는데 본 연구의 막성사구체신염과 초점분절사구체경화증 남성환자에서만 TT 유전형에서 혈압이 상승한 소견은 이전의 연구결과와 잘 합치한다고 생각된다.

본 연구에서 안지오텐시노제의 M236T의 유전자형이 TT인 IgA 신병증 환자에서 신기능의 예후가 불량한 점은 최근의 보고와 잘 일치한다¹⁰⁾. 일본의 IgA 신병증 환자를 대상으로한 TGF- β 의 C509T의 유전자형이 CC인 환자에서 단백뇨가 많았고 메산지움증식도 보다 저명하였으나¹¹⁾ 본 연구에서는 CC 유전자형이 오히려 예후가 좋았다. 그러나 CC 유전자형에서 TGF- β 가 보다 적게 생성되고¹²⁾ 사구체신염의 진행에서 TGF- β 의 작용을 고려할 때 본 연구결과가 타당하리라 생각하나 향후 다른 연구자에 의한 검증이 필요하리라 생각된다.

본 연구의 또 하나의 특징은 여러 유전자 다형성간에 상호작용이 관찰된 점이다. 여성에서 안지오텐시노제의 M235T의 유전자형이 TT이면서 TGF- β 의 C509T의 대립유전자가 T인 경우에 막성사구체신염의 발생이 여성대조군에 비하여 증가하거나 M236T의 TT 유전자형+C506T의 CT/TT의 조합에서 IgA 신병증의 진행위험도가 증가한 결과는 사구체신염이 작은 작용을 지닌 여러 유전자의 상호작용으로 발생한다는 사실에 부합된다고 생각된다.

끝으로 약제에 대한 반응에도 여러 유전적 다형성이 관여함은 잘 알려져 있다. 특히 안지오텐신 변환효

소 억제제에 의한 혈압강하나 단백뇨 감소효과는 개인의 renin-angiotensin system의 유전적 다형성에 의하여 많은 영향을 받음이 보고되고 있다. 본 협연을 통하여 확보된 사구체신염의 임상정보와 환자의 다양한 유전형은 사구체신염의 치료에 미치는 유전적 다양성의 영향을 연구할 수 있는 이상적인 상황으로 생각되며 본 협연에서 원래 계획된 제3세부과제가 예산 문제로 실행되지 못하는 점이 매우 안타까우며 향후 상황의 개선을 기대한다.

그동안 본 협연과제에 적극적으로 참여해 주신 공동연구자 여러분들께 진심 어린 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Maisonneuve P, Agoda L, Gellert R, et al.: Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: Results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* **35**:157-165, 2000
- 2) 대한신장학회 등록위원회: 우리나라 신대체 요법의 현황 -인산 민병석 교수 기념 말기 신부전 환자 등록사업 2003-. *대한신장학회지* **23**(suppl 2): S381-S404, 2004
- 3) Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, et al.: An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* **42**:247-254, 2001
- 4) 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
- 5) Rivera F, Lopez-Gomez J, Perez-Garcia R, et al.: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transpl* **17**:1594-1602, 2002
- 6) Miller JA, Scholey JW: The impact of renin-angiotensin system polymorphism on the physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hyperten* **13**:101-106, 2004
- 7) Schwartz G, Turner S, Chapman A, et al.: Interacting effects of gender and fenotype on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Kidney Int* **62**:1718-1723, 2002
- 8) Reich H, Duncan J, Weinstein J, et al.: Interaction between gender and angiotensin type 1 receptor gene polymorphism. *Kidney Int* **63**: 1443-1449, 2003
- 9) Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, et al.: AGT M235T and ACE IO polymorphism and exercise blood pressure in the HERITAGE family study. *Am J Physiol* **279**:H368-H374, 2000
- 10) Bantis C, Ivens K, Kreuzer W, et al.: Influence of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on IgA nephropathy. *Am J Nephrol* **24**:258-267, 2004
- 11) Sato F, Narita I, Goto S, et al.: Transforming growth factors- β 1 gene polymorphism modifies the histological and clinical manifestations in Japanese patients with IgA nephropathy. *Tissue Antigen* **64**:35-42, 2004
- 12) Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, et al.: Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor beta1. *Hum Mol Genet* **8**:93-97, 1999