

한국인 사구체 질환의 정보은행 구축 및 Nephrogenomics 기법을 이용한 예후인자의 탐색 : 제3차 년도 중간보고

서울대학교 의과대학 서울대병원 내과¹, 분당서울대병원 내과²

송영림¹ · 채동완²

본 연구과제는 전국의 23 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) 제 2세부과제: 이들 환자의 tumor necrosis factor-alpha의 -G308A 단일염기다형성과 nuclear factor-kappaB 삽입/결손유전자형, 안지오텐신변환효소, 안지오텐시노젠, 제1형 안지오텐신수용체, 그리고 transforming growth factor-β의 유전적 다양성이 사구체신염의 발병 및 임상소견 그리고 질병의 진행에 미치는 영향을 파악함을 목적으로 하였다. 2006년 8월 31일 기준으로 신생검으로 증명된 사구체신염환자 1929명에 대한 자료를 web site에 기반한 정보은행에 훈련을 받은 연구원들이 참여의료기관을 방문하여 등록하였고 사구체신염환자 1,712명의 DNA가 EB 바이러스로 형질변환된 비사멸세포에 저장되어있다.

제1세부 과제 결과보고

총 1929명의 신생검환자의 임상기록이 정보은행에 등록되었으며, 대상환자의 평균 나이 36.5±17.0세이었고 남녀비는 여자:남자 = 42.1:57.9 이었다.

병리학적 진단은 IgA 신병증 1,086명 (56.3%), 막성사구체신염 166명 (8.6%), 미소성변화 152명 (7.9%), 초점분절사구체경화증 111명 (5.8%), 막성증식성 사구체신염 57명 (3.0%), 낭창성신염 41명 (2.1%), 당뇨병성신증 20명 (1.0%), 반월상사구체염 32명 (1.7%), 그리고 기타 189명 (9.7%) 순이었다 (Fig. 1).

임상발현은 무증상요이상 747명 (48.8%), 신증후군 584명 (38.1%), 만성사구체신염 128명 (8.4%) 급성신염 44명 (2.9%) 급속진행성사구체신염 (1.8%) 순이었다 (Fig. 2).

대상환자의 37.3%에서 고혈압이 있었으며 평균 수축기 및 이완기 혈압은 각각 125.0±19.1/77.4±19 mmHg이었고, 하루 요단백량은 3.4±11.6 g, 요침사 검사에서 2.9±1.5(+)의 혈뇨가 있었다. 혈중헤모글로빈 농도는 13.0±2.2 g/dL, 혈중 creatinine은 1.3±

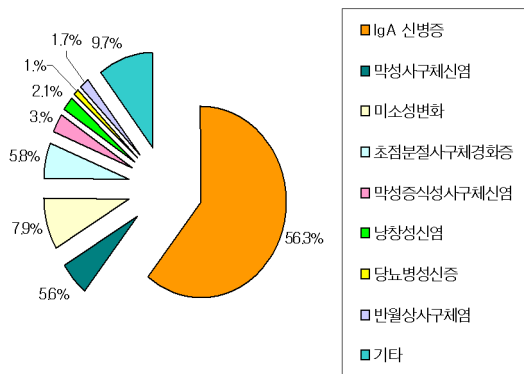


Fig. 1. 병리학적 진단.

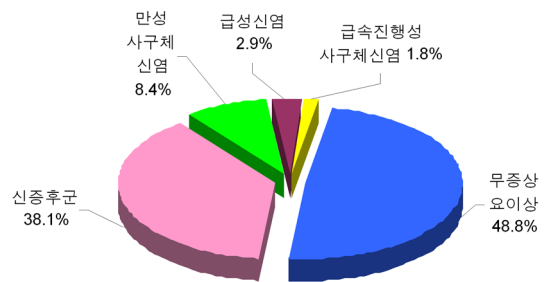


Fig. 2. 임상발현양상.

1.3 mg/dL (GFR: 94.6±62.3 mL/m by modified MDRD equation), 혈중 콜레스테롤은 223.6±102.0 mg/dL, 혈중 알부민은 3.6±3.6 g/dL, 혈중 요산치는

6.9±2.15 mg/dL, 그리고 혈중 소듐농도는 139.8±3.5 mEq/L이었다.

하루 요단백이 3.5 g 이상인 환자에서 3.5 g 미만인 환자에 비하여 남자의 비율이 높고, 연령이 많았으며 고혈압의 빈도가 높았으며 혈중 혈색소농도가 낮고 콜레스테롤농도가 높았다. 혈중 크레아티닌농도가 높았으며 특히 MDRD식으로 산출한 사구체여과

Table 3. 하루 요단백이 3.5 g을 으로 분류한 사구체신염 환자의 임상소견

	Proteinuria <3.5 g (n=1110)	Proteinuria ≥3.5 g (n=381)
M:F (%)	57.2:42.8	62.3:37.7* (p=0.00)
Age (yrs)	34±16.6	41.0±17.6* (p=0.034)
HTN (%)	35	48.3* (p=0.000)
SBP (mmHg)	123.8±17.6	131.8±22.7* (0.000)
DBP (mmHg)	76.5±12.6	81.4±33.0
Hb (g/dL)	13.0±2.0	12.99±2.5* (p=0.00)
Hct (%)	37.97±5.6	38.0±7.2* (p=0.000)
Cr (mg/dL)	1.21±1.0	1.50±1.4* (p=0.000)
GFR(MDRD e)	103.54±60.4	88.58±63.8
Na (mmol/L)	140.1±3.1	138±4.1
Chol (mg/dL)	193.7±66.8	320±127.9* (p=0.00)
Uric acid(mg/dL)	7.3±32.5	6.7±2.2
Albumin (g/dL)	4.0±4.6	2.5±0.78
IgA (mg/dL)	325.0±240.9	276.6±146.0
Pr/Cr (g/g)	1.1±0.96	10.0±21.5* (p=0.000)
Hematuria	3.0±1.5	2.8±1.4
Delta GFR/mon	0.1790±8.83	0.8420±8.71* (p=0.032)
Clinical presentation		
AUA	558 (61.9%)	60 (17.8%)*
NS	198 (22%)	248 (64.9%)*
CGN	100 (11.1%)	13 (3.9%)
AGN	29 (3.2%)	11 (3.3%)
RPGN	16 (1.8%)	5 (1.5%)
Pathologic Diagnosis		
IgAN	718 (61.9%)	131 (34.3%)*
MN	56 (5.0%)	68 (17.8%)*
MCD	44 (4.0%)	62 (16.2%)*
FSGS	56 (5.0%)	32 (8.4%)*
MPGN	26 (2.3%)	26 (6.8%)*
Others	209 (18%)	52 (13%)

*p<0.05

Table 4. 고혈압 유무를 기준으로 분류한 사구체신염 환자의 임상 소견

	Normotensive (n=948)	Hypertension (n=563)
M:F (%)	56:44	60.7:39.3
Age (yrs)	32.5±15.8	45.0±16.6
SBP	115.2±10.7	140.5±19.1* (p=0.000)
DBP	71.3±8.5	87.3±25.6* (p=0.000)
Hb (g/dL)	13.1±2.0	12.7±2.3* (0.004)
Hct	38.3±5.7	37.1±6.5* (0.002)
Cr (mg/dL)	1.1±0.9	1.6±1.5* (p=0.000)
GFR (MDRDe)	110.8±64.2	75.0±44.5* (p=0.000)
Na (mmol/L)	139.8±3.6	139.6±3.4
Chol (mg/dL)	220.3±110.0	235.8±95.0
Uric acid (mg/dL)	6.0±7.7	6.8±2.9
Albumin (g/dL)	3.86±4.8	3.3±0.9
IgA (mg/dL)	292.1±128.8	305.9±192.8
Pr/Cr (g/g)	2.8±7.7	4.8±18.0* (p=0.01)
Hematuria	3.0±1.5	3.0±1.5
Clinical presentation*		
AUA	226 (58.1%)*	200 (37.5%)*
NS	132 (33.9%)	225 (42.2%)*
AGN	6 (1.5%)	22 (4.1%)*
RPGN	6 (1.5%)	17 (3.2%)*
CGN	19 (4.9%)	69 (12.9%)*
Pathologic Diagnosis*		
IgAN	508 (54.7%)	266 (47.2%)*
MCD	99 (10.4%)	36 (6.4%)
MN	73 (7.7%)	71 (12.6%)*
FSGS	53 (5.6%)	42 (7.5%)
MPGN	53 (5.6%)	27 (4.7%)
Others	163 (17%)	121 (21%)

*p<0.05

율의 감소가 -0.84 ± 8.71 mL/min/month로 3.5 g 미만인 환자의 0.18 ± 8.83 mL/min/month에 비하여 빠르게 진행하였다. 병리학적 소견으로 막성사구체신염, 미소성변화, 초점성분절성사구체경화증의 비율이 높고

IgA신병증의 비율이 낮았다 (Table 3).

고혈압이 있는 환자의 남녀비나 연령은 고혈압이 없는 환자에 비하여 차이가 없었으나 혈중 철색소농도가 낮고 혈중 크레아티닌농도가 높았으며 사구체여과율이 낮았고 하루 단백질량이 많았다. 임상발현양상으로 신증후군, 만성사구체신염, 급성신염, 및 급속

Table 5. 사구체여과율 60ml/min을 기준으로 분류한 사구체신염 환자의 임상 소견

	GFR <60 mL/m (n=499)	GFR ≥60 mL/m (n=1430)
M : F (%)	65.3 : 34.7	55.2 : 44.8* (p=0.00)
Age (yrs)	44.65 ± 16.7	33.62 ± 16.1
HT (%)	62.1%	29.6%* (p=0.00)
SBP (mmHg)	134.2 ± 21.9	122.4 ± 17.3* (p=0.00)
DBP (mmHg)	82.2 ± 14.5	76.0 ± 20.0 13.3 ± 1.9* (p=0.00)
Hb (g/dL)	11.6 ± 2.4	13.3 ± 1.9* (p=0.00)
Hct (%)	34.1 ± 6.8	38.9 ± 5.3* (p=0.00)
Cr (mg/dL)	2.75 ± 2.0	0.91 ± 0.23
GFR(MDRDe)	30.1 ± 20.7	117.2 ± 55.8
Na (mmol/L)	138.8 ± 4.2	140.0 ± 3.2* (p=0.00)
Chol (mg/dL)	224.1 ± 93.8	223.5 ± 104.5* (p=0.03)
Uric acid (mg/dL)	7.7 ± 2.6	6.7 ± 28.2
Albumin (g/dL)	3.6 ± 7.6	3.6 ± 1.0
Pr/Cr (g/g)	4.56 ± 8.9	3.0 ± 1.5
Hematuria	3.0 ± 1.5	3.0 ± 1.5
Delta GFR/mon	1.70 ± 8.3	0.80 ± 8.3
Clinical presentation*		
AUA	105 (29.1%)	642 (54.9%)*
NS	141 (39.1%)	443 (37.9%)*
CGN	73 (20.2%)	55 (4.7%)*
AGN	24 (6.6%)	20 (1.7%)*
RPGN	18 (5.0%)	10 (0.5%)*
Pathologic Diagnosis*		
IgAN	275 (55.1%)	811 (56.7%)*
MN	20 (4.0%)	146 (10.2%)*
MCD	31 (5.1%)	121 (8.5%)*
FSGS	35 (7.0%)	76 (5.3%)*
MPGN	20 (4.0%)	37 (2.6%)*
Crescent GN	26 (5.2%)	6 (0.4%)*
Others	92 (18%)	233 (16%)*

*p<0.05

Table 6. 나이 60세를 기준으로 분류한 사구체신염 환자의 임상소견

	AGE ≤60 (N=1709)	AGE >60 (N=221)
M : F (%)	57.5 : 42.5	60 : 9 : 39.1* (p=0.024)
Age (yrs)	32.4 ± 13.3	68.1 ± 6.0
HT (%)	33.1	66.5* (p=0.000)
SBP (mmHg)	123.6 ± 18.2	135.2 ± 22.0* (p=0.000)
DBP (mmHg)	77.2 ± 19.8	78.8 ± 12.7
Hb (g/dL)	13.1 ± 2.1	11.8 ± 2.2
Hct (%)	38.3 ± 5.9	34.9 ± 6.2
Cr (mg/dL)	1.3 ± 1.2	1.8 ± 1.58* (p=0.000)
GFR(MDRD e)	98.6 ± 63.0	64.0 ± 46.8* (p=0.13)
Na (mmol/L)	139.9 ± 3.4	139.2 ± 4.0* (p=0.08)
Chol (mg/dL)	221.2 ± 101.7	242.1 ± 103.3
Uric acid (mg/dL)	6.1 ± 2.11	6.5 ± 2.3
Albumin (g/dL)	3.7 ± 3.9	3.0 ± 0.8
IgA (mg/dL)	303.5 ± 153.8	345.9 ± 455.4
Pr/Cr (g/g)	3.2 ± 11.0	5.4 ± 14.9* (p=0.02)
Hematuria	3.0 ± 1.5	2.7 ± 1.5
Clinical presentation*		
AUA	703 (52.6%)	44 (22.7%)*
NS	484 (36.2%)	100 (51.5%)*
CGN	98 (7.3%)	30 (15.5%)*
AGN	36 (2.7%)	8 (4.1%)*
RPGN	16 (1.2%)	12 (6.2%)*
Pathologic Diagnosis*		
IgAN	1020 (59.7%)	66 (30%)*
MN	125 (7.3%)	41 (18.6%)*
MCD	133 (7.8%)	19 (8.6%)*
FSGS	87 (5.1%)	24 (10.9%)*
MPGN	45 (2.6%)	12 (5.5%)*
Crescent GN	22 (1.3%)	10 (4.5%)*
Others	299 (16.2%)	48 (21.7%)*

*p<0.05

진행성사구체염이 많았고 무증상요이상으로 발현하는 빈도가 상대적으로 낮았다. 병리학적으로 막성사구체신염의 빈도가 높았고 IgA신병증의 빈도가 낮았다 (Table 4).

만성신질질환 3단계 이상에 해당하는 사구체여과율이 60 mL/min 이하인 환자에서 60 mL/min 이상인 환자에 비하여 남자의 비율이 높았고 혈중혈색소농도, 혈중클레스테롤농도 및 혈중소디움농도가 낮았으나 하루 단백뇨량이나 사구체여과율의 감소속도는 차이가 없었다. 임상발현양상으로 만성사구체신염, 급성신염, 및 급속진행성사구체염이 많았고 무증상요이상으로 발현하는 빈도가 상대적으로 낮았고 신증후군의 빈도는 차이가 없었다. 병리학적으로 막성사구체신염의 빈도가 낮고 반월상사구체신염의 빈도가 높았으나 다른 사구체염의 빈도의 차이는 없었다 (Table 5).

60세가 넘는 고령에서 사구체신염이 발생한 환자에서 60세 미만의 환자에 비하여 남자의 비율이 높았고 고혈압이 많았다. 혈중 혈색소농도가 낮고 혈중 크레아티닌농도가 높았으며 사구체여과율이 낮았고 하루 단백뇨량이 많았다. 임상발현양상으로 신증후군,

만성사구체신염, 급성신염, 및 급속진행성사구체염이 많았고 무증상요이상으로 발현하는 빈도가 상대적으로 낮았다 병리학적 소견으로 막성사구체신염, 초점성분절성사구체경화증, 그리고 막성증식성사구체신염의 비율이 높았고 IgA신병증의 비율이 낮았다 (Table 6).

4가지 원발성 사구체신염의병리적 진단에 따른 임상소견 비교에서 남녀의 차이는 없었고, IgA신병증이 다른 사구체신염에 비하여 발병연령이 낮았고 초점분절성사구체경화증은 다른 군에 비하여 더 높은 연령에서 발병하였다. 막성사구체신염과 초점분절성사구체경화증에서 IgA신병증과 미소성변화에 비하여 고혈압의 빈도가 더 높았으며 Modified MDRD공식에 의거하여 구한 GFR은 막성사구체신염과 미소성변화군이 다른 2군에 비하여 높았고 혈중클레스테롤은 초점분절성사구체경화증에서 가장 높았고 IgA신병증에서 낮은 수치를 보였다. 무증상요이상으로 내원한 경우가 많은 IgA신병증이 다른군에 비하여 단백뇨량이 적었고 혈중 알부민의 수치는 높았으나 혈뇨정도는 더 심하였다. 특징적으로 IgA신병증환자가 신증후군으로 발현하는 경우도 26.5%로 다른 나라의 보고에

Table 7. 병리학적 진단을 기준으로 분류한 사구체신염 환자의 임상 소견

	IgAN (n=1086)	MN (n=166)	MCD (n=152)	FSGS (n=111)
M : F (%)	58.5 : 41.5	64.5:35.5	64.5 : 35.5	52.3 : 47.7
Age (yrs)	34.3±14.5*	45.2±18.2 [†]	34.4±18.0 [†]	41.7±17.3*
HTN (%)	34.4*	49.3* [†]	26.7 ^{††}	44.2 [†]
SBP (mmHg)	122.8±17*	130.5±22.0* [†]	121.0±16.0 ^{††}	130.5±20.6 [†]
DBP (mmHg)	77.7±23.3	79.7±13.3	75.2±11.6	80.5±14.0
Hb (g/dL)	13.1±2.0 [†]	13.2±2.0 [†]	14.2±2.1* ^{††}	12.8±2.1 [†]
Hct	38.4±5.5*	38.4±5.8 [†]	41.2±6.0* ^{††}	37.6±5.8 [†]
Cr (mg/dL)	1.27±1.1*	0.96±0.45* [†]	1.11±0.71 [†]	1.5±1.4 ^{††}
GFR(MDRD e)	89.15±52.5*	105.7±60.7* [†]	107.6±76.5* [†]	79.7±46.9 ^{††}
Na (mmol/L)	140.1±3.1*	140.3±3.0* [†]	138.5±4.4* ^{††}	139.8±3.6 [†]
Chol (mg/dL)	195.5±68.7*	295.1±111.6* [†]	363.3±150.6* ^{††}	258.4±117.0* ^{††}
Uric acid (mg/dL)	6.3±8.0	6.0±1.8	6.4±2.6	6.8±4.7
Albumin (g/dL)	3.98±5.0*	2.8±0.9*	2.7±1.7*	3.3±1.0
Pr/Cr (g/g)	2.09±3.0*	6.3±15.4*	6.7±7.0*	5.9±15.6*
Hematuria	3.4±1.3*	2.7±1.4* [†]	1.8±1.5* ^{††}	2.4±1.6* [†]
Clinical presentation				
AUA	478 (61.0%)*	34 (23.1%)	24 (16.6%)	26 (27.4%)
NS	208 (26.5%)*	104 (70.7%)	114 (78.65%)	50 (52.6%)
AGN	19 (2.4%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	3 (3.2%)
CGN	71 (6.5%)	7 (4.8%)	4 (2.8%)	15 (15.8%)
RPGN	8 (1.0%)	0	1 (0.7%)	1 (1.1%)

**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

비하여 매우 많았다. 또한 IgA신병증은 막성사구체신염과미소성 변화에 비해서는 만성사구체염의 비율이 더 높았다. 초점분절성사구체경화증은 막성사구체신염과 미소성변화에 비해 신증후군의 빈도는 낮았고 만성사구체신염으로 내원한 경우가 많았다. 미소성변화와 막성사구체염간에 임상발현의 차이는 없었다 (Table 7).

임상발현양상을 기준으로 분류하였을 때 무증상요이상환자의 연령이 가장 어렸고 급속진행성사구체염환자의 연령이 가장 높았다. 무증상요이상환자에서 다른 임상증후군에 비하여 고혈압의 빈도가 낮고 혈중혈색소농도가 높고 사구체여과율이 높았으며 혈중소듐농도가 높고 혈중콜레스테롤치가 낮았다. 무증상요이상환자의 병리학조건은 IgA 신병증이 압도적으로 많았으며 다른 원발성신염의 비율은 상대적으로 미미하였다. 신증후군의 원인질환으로 IgA신병증이 특징적으로 가장 많았으며 미소성변화 및 막성사구체신염이 주요한 원인이었다고 만성사구체신염의 주

요한 원인질환은 IgA신병증과 초점성분절성사구체경화증이였다 (Table 8).

제2 세부과제 보고

병리학적인진단에 따른 tumor necrosis factor-alpha의 -G308A 단일염기다형성과 nuclear factor-kappaB 삽입/결손유전자형, 안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형, 안지오텐시노젠의 M235T, 제1형 안지오텐신수용체의 A1166C, TGF-β의 C509T, 및 T869C다형성유전자형 빈도는 Table 9와 같다. IgA 신병증에서 TNF-α의 -G308A 단일염기다형성중 GG 유전형의 빈도가 막성사구체신염에 비하여 높았고 안지오텐시노젠의 M235T단일염기다형성의 경우 TT유전자형의 빈도가 막성사구체신염이나 미소성변화에 비하여 높았으며 그외 병리학적인진단에 따른 차이는 관찰되지 않았다 (Table 9).

Table 8. 임상발현양상을 기준으로 분류한 사구체신염 환자조건

	AUA(n=747)	NS(n=584)	CGN(n=128)	AGN(n=44)	RPGN(n=28)
M : F (%)	56.9 : 43.1	58.4 : 41.6	59.4 : 40.6	54.5 : 45.5	57.1 : 42.9
Age (yrs)	32.4±15.7*	40.3±17.8 [†]	43.3±16.7*	36.2±20.6 [§]	50.6±23.2 ^{†*}
HTN (%)	29.2*	41.3*	56.1 ^{††}	56.4 ^{††}	63.0*
SBP (mmHg)	122.4±16.7*	126.6±20.8*	128.8±19.7*	132.8±21.9*	136.1±22.8*
DBP (mmHg)	75.4±11.8*	78.9±26.8	80.5±14.0	82.4±13.1*	79.1±13.2
Hb (g/dL)	13.3±5.2*	13.1±2.2 ^{††}	12.3±2.4 ^{*††}	11.4±1.9 ^{††§}	10.6±2.2 ^{*†§}
Hct	38.7±5.2*	38.3±6.3 ^{††}	36.0±6.5 ^{*††}	33.6±5.8 ^{††§}	31.0±6.2 ^{*†§}
Cr (mg/dL)	1.0±0.56*	1.2±0.9 ^{††}	1.8±1.3 ^{*†††}	2.4±2.6 ^{*††§}	4.0±3.3 ^{*††§}
GFR(MDRD e)	111.4±65.2*	93.6±58.9	66.8±47.0 ^{*††}	86.6±86.2 ^{*††§}	59.8±82.0 ^{*§}
Na (mmol/L)	140.3±3.2*	139.2±3.8*	139.6±2.6 [†]	138.5±4.6 ^{*§}	137.0±4.2 ^{*†§}
Chol (mg/dL)	189.4±58.0*	291.0±132.1 [†]	182.9±41.4 [†]	207.8±85.9 ^{*††}	175.4±52.2 [§]
Uric acid(mg/dL)	7.5±37.4	6.3±2.2	6.6±2.4	6.4±2.1	8.0±3.0
Albumin (g/dL)	4.0±0.7	2.9±1.2	5.0±12.9 [†]	3.4±0.7 [†]	3.1±0.8
Pr/Cr (g/g)	2.0±14.2*	6.2±11.0	1.95±2.0	5.8±19.0*	3.6±4.3
Hematuria	3.1±1.4*	2.8±1.5	3.1±1.6	3.3±1.2*	3.4±1.1
Pathologic Diagnosis*					
IgAN	478 (64.0%)	208 (35.6%)	71 (55.5%)	19 (43.2%)	8 (28.6%)
MN	34 (4.6%)	104 (17.8%)	7 (5.5%)	2 (4.5%)	1 (3.6%)
MCD	24 (3.2%)	114 (19.5%)	4 (3.1%)	2 (4.5%)	0
FSGS	26 (3.5%)	50 (8.6%)	15 (11.7%)	3 (6.8%)	1 (3.6%)
MPGN	20 (3.7%)	27 (4.6%)	5 (4.0%)	1 (2.3%)	2 (7.1%)
Others	165 (22.0%)	81 (0.14%)	26 (20.0%)	17 (38%)	16 (57%)

*p<0.05, AUA vs NS, CGN, AGN or RPGN, [†]p<0.05, NS vs CGN, AGN or RPGN

^{††}p<0.05, CGN vs AGN or RPGN, [§]p<0.05, AGN vs RPGN

hematuria : 0=0, trace=1, +=2, ++=3, +++=4, ++++=5.

Table 9. 병리학적 진단에 따른 유전자형빈도수

	IgAN n=630 (%)	MGN n=124 (%)	MCD n=118 (%)	FSGS n=80 (%)
TNF- α				
GG	582 (92.4)*	102 (82.3)*	97 (82.2)	72 (90)
GA	48 (7.6)*	22 (17.4)*	21 (17.8)	8 (10)
NF- κ B				
DD	100 (15.9)	24 (19.3)	23 (19.5)	18 (22.5)
ID	307 (48.7)	58 (46.8)	58 (19.2)	35 (43.8)
II	223 (35.4)	42 (33.9)	37 (31.4)	27 (33.8)
ACE				
DD	102 (16)	23 (18.6)	26 (22.0)	17 (21.2)
ID	292 (46.3)	59 (47.6)	51 (43.2)	31 (38.8)
II	247 (39.2)	42 (33.9)	41 (34.7)	33 (41.3)
AgT				
TT	400 (63.5)*	90 (72.6)*	87* (73.7)	55 (68.8)
MT	223 (35.4)	33 (26.6)	27 (22.9)	22 (27.5)
MM	18 (2.9)	1 (0.07)	4 (3.4)	4 (5)
AT1R				
AA	553 (87.8)	112 (90.3)	105 (89)	71 (88.8)
AI	84 (13.3)	11 (8.9)	13 (11)	10 (12.5)
II	4 (0.6)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
TGF- β C509T				
CC	177 (28.1)	25 (20.2)	36 (30.5)	22 (27.5%)
CT	316 (50.2)	71 (57.3)	54 (45.8)	39 (48.75)
TT	148 (23.5)	28 (22.6)	28 (23.7)	20 (25)
TGF- β T869C				
CC	148 (23.5)	29 (23.4)	28 (23.7)	20 (25)
TC	317 (50.3)	71 (57.6)	55 (46.6)	39 (48.75)
TT	176 (28)	24 (19.4)	35 (29.7)	22 (27.5)

* $p < 0.05$

1. IgA신병증환자에서 각물질의 유전자형과 임상소견 및 검사실소견과의 관계 (Table 10)

TNF- α 유전자다형성의 경우 GA형이 GG형에 비하여 남자의 비율이 높았고(GA : GG=64.6 : 32.6%, $p=0.005$) 수축기 혈압 및 고혈압의 비율이 높았다(GA : GG=45.24 : 32.55%, $p=0.027$). 생검당시 혈청 크레아틴의 수치가 높았고(GA : GG=1.62 \pm 1.8 : 1.21 \pm 1.0 mg/dL, $p=0.000$), modified MDRD공식에 의해 구한 사구체여과율은 더 낮은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다 ($p=0.358$).

단백뇨량의 경우는 GG형에서 더 많은 경향을 보였고 (GA : GG=1.51 \pm 1.4 : 2.11 \pm 3.2 g/24hr, $p=0.044$), NF- κ B 유전자형에 따른 임상소견의 차이는 없었으나 추적기간중 ID유전자형이 II유전자형과 비하여 신기능

진행 (delta GFR/mon)에서 차이를 보였다 ($p=0.007$).

Renin-angiotensin system 유전자 다형성과의 관계에서 안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형 간에 소디움농도 차이를 보이는 것 이외는 임상소견의 차이가 없었고 60세 이상군에서 안지오텐시노젠 M236T의 TT유전자형이 MT유전자형에 비하여 단백뇨량 더 많았고 (TT : MT=2.49 \pm 3.0 : 2.32 \pm 1.69 g/24hr, $p=0.027$) 제1형 안지오텐신 수용체유전자의 AI형이 AA형에 비하여 남자의 비율이 더 높았으며($p=0.000$) 단백뇨량이 더 많았다 (AA:AI=2.11 \pm 1.97 : 4.52 \pm 3.95, $p=0.003$).

Transforming growth factor- β 의 C509T는 임상소견과의 상관관계가 관찰되지 않았고 T869C의 CC형이 다른군에 비하여 수축기 혈압이 높은 경향을 보였으며 (CC : TC : TT=126.48 \pm 16 : 121.35 \pm 16.5 :

Table 10. IgA신병증에서 임상소견과 유전자 다형성과의 관계

	TNF- α		NF-KB		
	GG (N=582)	GA (N=48)	DD (N=100)	ID (N=307)	II (N=223)
AGE (yrs)	33.92±14.4	34.23±14.7	34.42±14.2	34.48±14.6	33.00±14.2
Sex (M:F, %)	32.6:67.4*	64.6:35.4	56.0:44.0	58.3:41.7	57.4:42.6
SBP (mmHg)	121.81±16.4*	129.24±23.7	123.65±18.0	122.24±16.7	121.93±17.5
DBP (mmHg)	77.4±27.0	81.38±17	75.03±11.1	79.13±36.0	76.97±12
HTN (%)	32.55*	45.24	35.70	33.50	32.67
Hb (g/dL)	13.16±1.9	13.26±1.8	13.23±1.9	13.21±1.9	13.08±2.0
Hct (%)	38.32±5.4	38.7±5.0	38.54±5.6	38.38±5.2	38.21±5.6
Cr (mg/dL)	1.21±1.0*	1.62±1.8	1.15±0.5	1.23±1.0	1.30±1.3
GFR (MDRD e)	91.85±55.4	76.81±42.5	83.90±40.6	90.99±57.8	93.36±55.6
Na (mmol/L)	140.19±3.3	140.67±2.9	139.59±4.2	140.40±3.3	140.28±2.9
Chol (mg/dL)	193.71±66.5	184.95±53.5	193.29±62.3	196.93±72.7	187.90±56.4
Alb (g/dL)	4.07±6.3	4.03±0.5	3.76±0.7	4.32±8.7	3.85±0.7
IgA (mg/dL)	334.61±179.9	443.64±897.0	307.14±119.3	334.13±217.1	370.91±430.7
Proteinuria (g/24hr)	2.11±3.2*	1.51±1.4	2.23±2.3	2.26±3.6	1.73±2.4
delta GFR/m	-0.46±8.2	1.15±12.6	-0.7563±4.5	-1.50±7.9*	1.59±10.4*

Table 10. Continued

	ACE			AgT		
	DD (N=102)	ID (N=292)	II (N=247)	TT (N=400)	MT (N=223)	MM (N=18)
Age (yrs)	36.58±14.9	33.69±14.6	33.44±14.2	33.43±13.9	35.21±15.4	33.61±15.2
Sex (M:F, %)	41.5:58.5	33.6:66.4	29.1:70.9	34.1:65.9	30.6:69.4	61.6:38.9
SBP (mmHg)	123.67±18.0	123.63±16.6	120.09±17.0	121.92±17.3	122.75±16.5	127.17±19.5
DBP (mmHg)	84.16±57.9	76.95±10.6	75.69±12.7	76.49±11.9	79.99±41.4	77.17±13.2
HTN (%)	55.9	61.30	55.50	57.80	58.70	44.40
Hb (g/dL)	13.23±1.9	13.18±1.9	13.13±1.9	13.12±1.8	13.25±2.1	13.32±2.0
Hct (%)	38.78±5.4	38.40±5.4	38.11±5.4	38.2±5.1	38.60±5.9	38.61±5.5
Cr (mg/dL)	1.17±0.6	1.26±1.2	1.26±1.1	1.22±1.1	1.28±1.1	1.35±2.0
GFR (MDRD e)	86.76±32.7	89.42±52.4	91.86±60.0	91.48±56.1	89.2±51.2	82.44±55.2
Na (mmol/L)	139.24±4.0*	140.49±3.1*	140.35±3.0*	140.36±3.3	139.98±3.3	141.06±3.7
Chol (mg/dL)	205.53±72.8	186.40±63.4	193.20±63.8	189.28±62.8	196.91±70.6	194.07±54.2
Alb (g/dL)	3.74±0.8	4.41±8.8	3.77±0.7	4.25±7.6	3.73±0.8	3.90±0.6
IgA (mg/dL)	353.71±322.7	324.79±130.9	357.55±409.5	330.15±194.1	367.17±433.8	294.84±121.0
Proteinuria (g/24hr)	2.67±3.6	1.85±2.5	2.02±3.3	1.84±2.9	2.43±3.3	2.02±2.0
delta GFR/m	-0.27±5.7	-0.19±6.8	-5.166±10.6	-4.862±7.4	-.20±10.1	0.86±3.6

120.66±17.7 mmHg, $p=0.01$), TT형이 다른 형에 비하여 단백뇨량이 더 많았다 (TT : TC : CC=2.69±4.2 : 1.63±2.1 : 2.10±2.8 g/24hr, $p=0.006$). 남자 IgA신병증의 경우 TGF- β C509T 및 T869이 모두 단백뇨량과의 상관관계를 보였고(T869C TT : TC=4.2±3.0 : 1.68±2.1 g/24hr, $p=0.021$, C509T; CC : CT=2.97±4.2 : 1.64±2.8 g/24hr, $p=0.017$) 여자의 경우는 수축

기 혈압의 차이를 보였다 (T869C; CC : TT=125.27±16.0 : 116.54±17.0 mmHg, $p=0.039$, C509T; TT : CC=125.90±17.5 : 116.54±16.7 mmHg, $p=0.018$).

2. 만성사구체신염환자에서 각물질의 유전자형과 임상소견 및 검사실소견과의 관계 (Table 11)

만성사구체신염에서 TNF- α 유전자다형성은 고혈

Table 10. Continued

	AT1R		TGFB-C509T		
	AA (N=553)	AlI (N=84)	CC (N=177)	CT (N=316)	TT (N=148)
Age (yrs)	33.67±14.4	36.73±15	34.14±14.5	33.66±14.2	34.80±15
Sex (M:F,%)	57.3:42.7	65.5:34.5	60.5:39.5	54.1:45.9	64.2:35.8
SBP (mmHg)	122.48±16.71	120.77±18.5	120.52±17.5	121.30±16.6	126.86±16.7
DBP (mmHg)	78.06±27.9	75.32±11.6	79.61±44.9	76.00±11.3	78.89±11.9
HTN (%)	32.70	36.80	32.90	31.10	37.80
Hb (g/dL)	13.15±1.9	13.31±2	13.54±1.9	12.86±2	13.37±1.8
Hct (%)	38.3±5.4	38.67±5.2	39.18±5.26	37.5±5.5	39.1±5.1
Cr (mg/dL)	1.26±1.12	1.19±0.7	1.11±0.51	1.34±1.3	1.21±0.9
GFR (MDRD e)	90.54±55.6	88.7±46.8	94.49±57.3	89.19±55.8	88.26±47.3
Na (mmol/L)	140.23±3.4	140.24±2.5	140.01±3.2	140.23±3.6	140.50±2.7
Chol (mg/dL)	191.90±64.6	194.49±71.6	199.94±70.9	186.95±64.6	193.44±60
Alb (g/dL)	4.10±6.439	3.78±0.7	3.72±0.8	4.35±8.5	3.86±0.7
IgA (mg/dL)	346.04±322.1	321.19±116	333.85±126.5	358.87±421.2	321.15±122.8
Proteinuria (g/24hr)	2.05±3.1	2.10±2.6	2.68±4.2	1.63±2.1	2.12±2.8
delta GFR/m	-0.2±8.7	-1.15±6.4	-1.12±6.4	-0.25±9.3	0.27±8.37

Table 10. Continued

	TGFB-T869C		
	CC (N=148)	TC (N=317)	TT (N=317)
Age (yrs)	34.74±15	33.61±14.2	34.28±14.5
Sex (M:F,%)	63.5:36.5	54.9:45.1	59.7:40.3
SBP (mmHg)	126.48±16.*	121.35±16.5*	120.66±17.7*
DBP (mmHg)	78.57±12.1	76.20±11.2	79.57±45.4
HTN (%)	38.50	29.90	34.40
Hb (g/dL)	13.33±1.8*	12.89±2*	13.53±1.9
Hct (%)	38.99±5.1*	37.59±5.5*+	39.15±5.+
Cr (mg/dL)	1.21±0.9	1.34±1.3	1.11±0.5
GFR (MDRD e)	87.45±47.8	89.13±55.7	95.3±57.0
Na (mmol/L)	140.53±2.7	140.21±3.6	140.02±3.2
Chol (mg/dL)	193.34±60	188.02±65.0	198.20±70.4
Alb (g/dL)	3.85±0.7	4.34±8.5	3.74±0.8
IgA (mg/dL)	320.80±122.3	356.87±422.5	337.48±125.6
Proteinuria (g/24hr)	2.10±2.8*	1.63±2.1+	2.69±4.2*+
delta GFR/m	0.22±8.3	-0.21±9.3	-1.14±6.4

압과 관련을 보여 GA형에서 고혈압의 빈도가 많았고 (GA:GG=63.2:46.5%, $p=0.047$) 남자 환자의 경우 생검당시 사구체 여과율의 차이를 보였다 (GA:GG=92.0±31.8:115.0±75.7, $p=0.049$). NF- κ B 유전자형은 임상소견과의 관련성이 관찰되지 않았고 여자 환자에서 DD형이 다른 군에 비하여 발병나이가 높았다(DD:ID:II=59.1±17.0:41.0±18.2:41.1±17, $p=0.035$).

Renin-angiotensin system 유전자 다형성과의 관

계에서 안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형 및 제1형 안지오텐신 수용체유전자형과 임상소견과의 상관관계는 관찰되지 않았고 안지오텐시노젠 M236T TT형이 MT형에 비하여 사구체 여과율이 낮았다(TT:MT=99.3±47.7:115.6±82.1 mL/min, $p=0.006$). 여자 환자의 경우 제1형 안지오텐신 수용체유전자형과 고혈압 빈도와 관련이 있었고 (TT:MT=41%:0, $p=0.000$) 남자 환자의 경우는 고혈압의 빈도 (TT:

표11. 만성사구체신염에서 임상소견과 유전자 다형성과의 관계

	TNF- α		NF- κ B		
	GG (N=102)	GA (N=22)	DD (N=24)	ID (N=58)	II (N=42)
Age (yrs)	44.66 \pm 18.3	44.50 \pm 15.8	46.38 \pm 17	45.16 \pm 18.2	42.90 \pm 18.2
Sex (M:F,%)	64.7:35.3	68.2:31.8	70.8:29.2	65.5:34.5	61.9:38.1
SBP (mmHg)	126.35 \pm 18	130.65 \pm 16.8	127.3 \pm 17.9	128.62 \pm 18	124.41 \pm 17.6
DBP (mmHg)	78.53 \pm 13.0	82.88 \pm 13.9	77 \pm 12.8	81.11 \pm 13.6	77.93 \pm 12.3
HTN (%)	46.50 *	63.2*	52.4	56.9	36.4
Hb (g/dL)	13.09 \pm 2.0	13.39 \pm 1.9	13.51 \pm 1.7	13.30 \pm 2	12.73 \pm 2.2
Hct (%)	38.16 \pm 5.7	39.035 \pm 5.8	39.59 \pm 5.1	38.68 \pm 5.5	37.09 \pm 6.2
Cr (mg/dL)	1 \pm 0.5	.904 \pm .2	0.96 \pm 0.4	0.93 \pm 0.3	1.02 \pm 0.6
GFR (MDRD e)	103.94 \pm 56.3	102.123 \pm 70.6	104.42 \pm 65.4*	102.04 \pm 57.5*	105.32 \pm 58.1
Na (mmol/L)	297.66 \pm 116.4	275.89 \pm 92.7	140.48 \pm 3.5	139.52 \pm 3.2	140.9 \pm 3.1
Chol (mg/dL)	2.76 \pm 1	2.67 \pm .91	329.27 \pm 112.3	290.4 \pm 111.6	279.2 \pm 113.1
Alb (g/dL)	140.36 \pm 3.2	139.30 \pm 3.2	2.72 \pm 1	2.8 \pm 0.9	2.69 \pm 1
IgA (mg/dL)	255.77 \pm 117.9	212.71 \pm 63.3	210.84 \pm 95.1	267.93 \pm 119.8	244.6 \pm 105.2
Proteinuria (g/24hr)	4.49 \pm 4.2	3.65 \pm 2.6	4.16 \pm 5.5	3.91 \pm 3.3	4.99 \pm 3.7
delta GFR/mon	-2.41 \pm 7	-0.91 \pm 2.8	-0.06 \pm 4.1	-2.01 \pm 5.2	-3.51 \pm 8.5

Table 11. Continued

	ACE			AgT	
	DD (N=23)	ID (N=59)	II (N=42)	TT (N=90)	MT (N=33)
Age (yrs)	43.78 \pm 17.3	43.24 \pm 18.2	47.05 \pm 17.9	43.77 \pm 17.2	46.36 \pm 19.7
Sex (M:F,%)	69.6:30.4	69.5:30.5	57.1:42.9	63.3:36.7	69.7:30.3
SBP (mmHg)	132.79 \pm 20.4	125.24 \pm 17.5	127.13 \pm 17.1	130 \pm 18.1	120 \pm 14.8
DBP (mmHg)	82 \pm 16.4	79.48 \pm 13.1	78.16 \pm 11.9	81.81 \pm 12.8	73.15 \pm 11.9
HTN (%)	47.1	50.0	50.0	53.2	39.3
Hb (g/dL)	13.52 \pm 2.1	13.15 \pm 2.2	12.95 \pm 1.7	12.97 \pm 2	13.59 \pm 2
Hct (%)	38.93 \pm 6.1	38.43 \pm 6.1	37.78 \pm 5	37.65 \pm 5.6	40.1 \pm 5.75
Cr (mg/dL)	0.99 \pm 0.34	1.0 \pm 0.5	0.91 \pm 0.4	0.99 \pm 0.5	0.9 \pm 0.3
GFR (MDRD e)	87.18 \pm 47.4	105.72 \pm 49.4	109.66 \pm 74.2	99.31 \pm 47.7*	115.55 \pm 82.1*
Na (mmol/L)	139.85 \pm 2.7	140.47 \pm 3.2	139.92 \pm 3.6	140.28 \pm 3.2	139.84 \pm 3.4
Chol (mg/dL)	265.26 \pm 97.2	303.98 \pm 123.6	293.64 \pm 101.4	278.75 \pm 108	339.35 \pm 117.7
Alb (g/dL)	2.74 \pm 0.9	2.83 \pm 1	2.61 \pm 0.9	2.80 \pm 0.9	2.64 \pm 1.0
IgA (mg/dL)	291.91 \pm 146.1	233.08 \pm 105.3	249.99 \pm 100.8	237.85 \pm 106.2	261.65 \pm 99.5
Proteinuria (g/24hr)	3.93 \pm 3.2	4.10 \pm 3.1	4.78 \pm 5.1	4.28 \pm 4	4.46 \pm 4.0
delta GFR/mon	-6.30 \pm 13.4	-1.78 \pm 5.5	-1.1 \pm 2.1	-2.17 \pm 6.5	-2.36 \pm 7.0

MT=54.8 : 0%, $p=0.000$)와 단백뇨량(TT : MT= 4.4 \pm 3.6 : 4.1 \pm 1.2 g/24hr, $p=0.044$)에서 차이를 보였다.

TGF- β 는 T869C와 C569T에서 모두 이완기혈압의 차이를 보였다(T869C CC : TC : TT=72.82 \pm 10.9 : 80.7 \pm 13.2 : 83.3 \pm 18.7 mmHg, $p=0.021$, C569T CC : CT : TT=84 \pm 12.8 : 80.77 \pm 13.2 : 71.81 \pm 10 mmHg, $p=0.007$).

3. 미소성변화환자에서 각물질의 유전자형과 임상소견 및 검사실소견과의 관계 (Table 12)

미소성 변화에서 TNF- α 유전자형에 따라 혈중 알부민의 차이를 보였고 (GA : GG=3.59 \pm 3.8 : 2.59 \pm 1.1 g/dL, $p=0.001$), NF- κ B 유전자형에 따른 임상소견의 차이는 없었다.

Renin-angiotensin system 유전자 다형성과의 관

Table 11. Continued

	AT1R		TGFβ -C509T		
	AA (N=112)	AI (N=11)	CC (N=25)	CT (N=71)	TT (N=28)
Age (yrs)	44.46±17.7	44.64±19.8	40.76±18.7	44.87±16.9	47.46±19.5
Sex (M:F, %)	63.4:36.6	81.8:18.2	72:28	66.2:33.8	57.1:42.9
SBP (mmHg)	127.82±17.7	120±19	131.38±18.3	127.96±17.9	121.62±16.4
DBP (mmHg)	79.95±13.1	71.67±11.7	84±12.8*	80.77±13.2*+	7 1.81±10+
HTN (%)	49.5	57.1	57.9	50.8	39.1
Hb (g/dL)	13.07±2	13.82±1.6	13.58±1.9	12.98±2.1	13.18±1.7
Hct (%)	38.06±5.8	40.53±4.7	39.39±5.4	37.93±6.1	38.24±4.8
Cr (mg/dL)	0.97±0.5	0.96±0.2	0.92±0.2	1.03±0.5	0.85±0.3
GFR (MDRD e)	103.01±57.1	109.83±78.7	110.90±56.1	100.92±58	103.96±64.4
Na (mmol/L)	140.26±3.2	139.5±3.6	140.04±2.4	140.36±3.5	139.84±3.3
Chol (mg/dL)	295.58±114.5	263.70±85.5	279.71±123.3	301.26±112.4	287.75±104
Alb (g/dL)	2.73±1	2.94±0.9	2.89±1.1	2.65±0.9	2.85±1
IgA (mg/dL)	252.56±112	213.17±103.7	250.48±137.1	255.62±86.8	224.93±146.5
Proteinuria (g/24hr)	4.44±4.1	2.99±2	2.79±3.1	4.68±4.2	4.36±3.6
delta GFR/mon	-2.34±6.6	0.2579±3.5	-3.02±7.2	-2.63±6.7	0.83±4

Table 11. Continued

	TGFβ -T869C		
	CC (N=29)	TC (N=71)	TT (N=24)
Age (yrs)	47.41±19.1	44.87±16.9	40.54±19.1
Sex (M:F, %)	58.6:41.4	66.2:33.8	70.8:29.2
SBP (mmHg)	122.55±16.6	127.96±17.9	130.67±18.7
DBP (mmHg)	72.82±10.9*+	80.77±13.2*	83.33±12.9+
HTN (%)	41.7	50.8	55.6
Hb (g/dL)	13.14±1.7	12.98±2.1	13.65±1.9
Hct (%)	38.18±4.7	37.93±6.1	39.51±5.5
Cr (mg/dL)	0.85±0.3	1.03±0.5	0.92±.2
GFR (MDRD e)	103.74±63.3	100.92±58	111.44±57.2
Na (mmol/L)	139.73±3.3	140.36±3.5	140.17±2.4
Chol (mg/dL)	302.66±122.2	301.26±112.4	265.74±104.9
Alb (g/dL)	2.80±1	2.65±0.9	2.95±1
IgA (mg/dL)	222.99±142.9	255.62±86.8	254.28±140.3
Proteinuria (g/24hr)	4.24±3.5	4.68±4.2	2.83±3.2
delta GFR/mon	0.49±4	-2.63±6.7	-3.03±7.5

계에서 안지오텐신변환효소의 삼입/결손유전자형 및 제1형 안지오텐신 수용체유전자형과 임상소견과의 상관관계는 관찰되지 않았고 안지오텐시노젠 M236T MT형이 TT형에 비하여 여자의 비율과 고혈압 빈도 (TT:MT=25:38.5%, $p=0.031$)가 많았고 혈중 알부민 수치는 더 높았다 (TT:MT=2.56±1.1:3.4±3.3 g/dL, $p=0.003$).

미소성변화에서 TGF-β 유전자와 임상소견과의 상

관관계는 관찰되지 않았다.

4. 초점분절사구체신염환자에서 각물질의 유전자형과 임상소견 및 검사실소견과의 관계 (Table 13)

TNF-α 유전자형과의 관련성을 보면 GA형에서 여자의 비율이 더 높았고 GG형에서 고혈압(GG:GA=46.3:33.3, $p=0.037$)의 빈도 및 수축기 혈압(GG

Table 12. 미소성변화에서 임상소견과 유전자 다형성과의 관계

	TNF- α		NF- κ B		
	GG (N=97)	GA (N=21)	DD(N=23)	ID(N=58)	II(N=37)
Age (yrs)	35.59±18.3	34.48±20.1	29.96±19.2	34.38±19.4	40.35±15.8
Sex (M:F, %)	57.7:42.3	71.4:28.6	65.2:34.8	63.8:36.2	51.4:48.6
SBP (mmHg)	122.24±16.9	114.81±16.3	119.19±15.1	119.70±18.5	123.78±15.5
DBP (mmHg)	76.44±11.6	74.12±13.6	76.31±10.3	73.09±12.3	80.59±11.2
HTN (%)	28.90	26.30	20.00	28.00	34.40
Hb (g/dL)	13.86±2.14	14.37±1.9	13.59±2.1	14.16±2.1	13.83±2.1
Hct (%)	40.2±6.1	41.64±5.5	39.4±6.6	40.98±6.2	40.241±5.5
Cr (mg/dL)	1.15±0.8	0.95±0.27	1.3±0.9	1.13±0.9	1.00±0.4
GFR (MDRD e)	111.04±81	112.13±102.7	130.87±143.5	109.0±73.0	102.52±44.7
Na (mmol/L)	138.48±4.7	138.32±4.1	136.57±4.7	138.54±4.5	139.42±4.4
Chol (mg/dL)	344.63±144.3	368.56±143.8	401.15±170.8	347.26±131.9	317.42±137.3
Alb (g/dL)	2.59±1.1*	3.59±3.8*	2.50±1.2	2.82±2.4	2.82±1.1
IgA (mg/dL)	252.85±97.5	274.57±158.7	260.41±126.4	270.56±122.9	234.60±75.2
Proteinuria (g/24hr)	7.07±8	5.43±5	8.75±9.15	6.94±6.4	5.47±8.2
delta GFR/mon	1.66±10.7	-4.99±9.4	-1.01±7.6	1.90±11.9	-0.12±10.3

Table 12. Continued

	ACE			AgT		
	DD (N=26)	ID (N=51)	II (N=41)	TT (N=87)	MT(N=27)	MM (N=4)
Age (yrs)	35.35±17.4	31.63±18.0	40.10±19.3	36.23±18.9	34.41±18	23.75±12.1
Sex (M:F, %)	61.5:38.5	56.9:43.1	63.4:36.6	57.5:42.5*	66.7:33.3*	75.0:25.0
SBP (mmHg)	125.78±17.7	116.14±16.1	123.36±16.5	121.51±18.1	120.64±14.3	112.50±12.6
DBP (mmHg)	80.39±12.9	73.50±12.7	76.36±10.2	75.93±12.7	76.41±10.0	75.00±12.9
HTN (%)	37.50	19.00	33.30	25.00 *	38.50 *	25.00
Hb (g/dL)	13.97±1.9	14.05±2.1	13.8±2.3	13.88±2.1	14.11±2.2	14.400±2.5
Hct (%)	40.03±5.5	40.83±5.8	40.3±6.7	40.46±5.85	40.3±6.7	41.50±5.5720
Cr (mg/dL)	0.99±0.35	0.99±0.5	1.36±1.1	1.1±0.8	1.18±.8	1.06±0.3
GFR (MDRD e)	105.91±37.9	128.1±111.6	93.58±62.1	111.86±83.5	110.74±95.4	100.94±36.1
Na (mmol/L)	138.92±3.7	138.57±4.6	137.97±5.2	138.40±4.9	138.44±3.9	139.5±4.2
Chol (mg/dL)	355.95±139.5	343.47±147.4	349.84±145.7	348.68±130.3	357.95±187.6	242.5±154.9
Alb (g/dL)	3.21±3.4	2.69±1.3	2.54±1.0	2.56±1.1*	3.38±3.3*	2.9±1.5
IgA (mg/dL)	265.39±132.1	233.81±95.2	275.12±110.6	258.11±110.7	250.94±114.7	264.0±52.3
Proteinuria (g/24hr)	7.71±5.9	5.81±7.2	7.54±9	6.64±8.0	7.60±6.2	7.24±0
delta GFR/mon	0.01±11.5	0.29±13.1	1.9±5.3	0.72±11.5	0.26±9.3	3.34±3

: GA=130.29±19.8:112±2.7 mmHg, $p=0.010$)이 더 높은 경향을 보였으며 NF- κ B와 초점분절성사구체 신염 임상소견과의 관련성은 관찰되지 않았다.

Renin-angiotensin system 유전자 다형성은 안지오텐신변환효소의 삽입/결손유전자형 및 안지오텐시노젠 M236T 유전자형과 임상소견과의 관련성은 관찰되지 않았고 제1형 안지오텐신 수용체 AI형이 AA형에 비하여 남자의 비율이 높고 단백질량이 더 많은

경향을 보였다(AA: AI=3.75±3.5: 18.40±41.2, $p=0.000$). 여자 환자의 경우 안지오텐시노젠 M236T TT형이 MT형에 비하여 발병 나이가 적었고(TT: MT=42.3±12.1: 53.3: 20.6, $p=0.021$), 남자 환자의 경우는 안지오텐시노젠 M236T TT형이 MT형에 비하여 사구체여과율이 낮았고(TT: MT=58.1±30.7: 88.5±77.1, $p=0.049$), 제1형 안지오텐신 수용체유전자 AA형이 AI형에 비하여 사구체여과율이 더 낮은 경향을 보였다

Table 12. Continued

	AT1R		TGF β -C509T		
	AI (N=105)	CC (N=13)	CC (N=36)	CT (N=54)	TT (N=28)
Age (yrs)	36.23±18.9	34.41±18	36.78±16.6	31.91±18.73	40.32±19.8
Sex (M:F, %)	57.5:42.5	66.7:33.3	58.3:41.7	61.1:38.9	60.7:39.3
SBP (mmHg)	121.51±18.1	120.64±14.3	119.04±14.4	120.26±20.1	124.74±11.8
DBP (mmHg)	75.93±12.7	76.41±10.0	76.54±8.7	74.79±14.4	78.00±10
HTN (%)	25.00	38.50	32.30	31.30	17.40
Hb (g/dL)	13.86±2.1	14.11±2.2	13.97±2.2	13.98±2.0	13.86±2.2
Hct (%)	40.46±5.9	40.3±6.7	40.3±6.5	40.55±5.7	40.50±6.2
Cr (mg/dL)	1.1±.8	1.2±0.8	1.07±.5	1.11±0.68	1.20±1.2
GFR (MDRD e)	111.86±83.5	110.74±95.4	106.79±80.0	114.39±74.9	110.85±108.5
Na (mmol/L)	138.40±4.9	138.44±3.9	139.46±4.6	138.18±4.7	137.60±4.3
Chol (mg/dL)	348.68±130.3	357.95±187.62	351.49±152.9	336.28±132	369.70±158.4
Alb (g/dL)	2.56±1.1	3.38±3.3	2.58±1.1	3.02±2.5	2.49±1.2
IgA (mg/dL)	258.11±110.7	250.94±114.7	253.43±127.7	271.84±107.6	229.89±84.1
Proteinuria (g/24hr)	6.64±8.0	7.60±6.2	6.88±9.0	6.96±7.3	6.60±6.8
delta GFR/mon	0.72±11.5	0.26±9.3	1.70±8.4	2.23±13.7	-2.24±8.1

Table 12. Continued

	TGF β -T869C		
	CC (N=28)	TC (N=55)	TT (N=35)
Age (yrs)	40.32±19.8	32.75±18.8	35.60±16.8
Sex (M:F, %)	39.3:60.7	58.2:41.8	62.9:37.1
SBP (mmHg)	124.74±11.8	120.27±20.3	119.07±14.1
DBP (mmHg)	78.00±1	74.66±14.6	76.67±8.5
HTN (%)	17.40	29.80	34.40
Hb (g/dL)	13.86±2.2	13.95±2	14.01±2.2
Hct (%)	40.50±6.2	40.45±5.6	40.4±6.64
Cr (mg/dL)	1.20±1.2	1.09±.7	1.08±0.5
GFR (MDRD e)	110.85±108.5	115.47±74.5	104.89±80.5
Na (mmol/L)	137.60±4.3	138.52±5	138.97±4.2
Chol (mg/dL)	369.70±158.4	341.90±129.6	342.40±157.6
Alb (g/dL)	2.49±1.12	2.97±2.4	2.63±1.2
IgA (mg/dL)	229.89±84.1	275.31±106.2	248.30±128.4
Proteinuria (g/24hr)	6.60±6.8	7.73±8.7	5.45±6.2
delta GFR/mon	-2.24±8.1	2.5±14	1.44±8.3

(AA : AI=61.4±63.7 : 91.6±89.5, $p=0.004$).

초점분절성사구체신염과 TGF- β 유전자와 임상소견과의 상관관계는 관찰되지 않았다.

고 찰

다기관에서 신생검을 시행한 환자의 임상소견 및 검사실 소견을 한곳에 모으는 renal biopsy registry

는 이미 여러 나라에서 다양한 형태로 시행되고 있다¹⁻⁹⁾. renal biopsy registry는 여러 유용한 임상적 및 역학적 연구의 토대를 제공하고 특히 DNA검사를 병행하여 genotype과 phenotype의 관계를 파악하면 이는 질병의 병인 및 진행에 관여하는 기전에 관한 중요한 정보를 얻을 수 있다¹⁰⁾.

사구체신염은 전세계적으로 당뇨병 및 고혈압에 이어 말기신부전의 3번째 원인질환으로 우리나라에서

Table 13. 촛점분절성사구체신염에서 임상소견과 유전자 다형성과의 관계

	TNF- α		NF- κ B		
	GG (N=72)	GA (N=8)	DD (N=18)	ID (N=35)	II (N=27)
Age (yrs)	40.53 \pm 15.3	49.25 \pm 24.1	37 \pm 14	43.83 \pm 16.6	41.19 \pm 17.6
Sex (M:F,%)	45.8:54.2*	75.0:25.0	50':50	54.3:45.7	40.7:59.3
SBP (mmHg)	130.29 \pm 19.8*	112 \pm 2.7	127.8 \pm 13.1	129.33 \pm 18.9	128.52 \pm 23.2
DBP (mmHg)	80.62 \pm 14.1	71.60 \pm 4.2	79.6 \pm 11.6	81.26 \pm 13.8	78.35 \pm 15
HTN (%)	46.3 *	33.3	46.7	51.5	36.0
Hb (g/dL)	12.62 \pm 2	12.45 \pm 1.5	12.58 \pm 2.2	12.9 \pm 1.7	12.15 \pm 2
Hct (%)	36.83 \pm 5.5	36.78 \pm 4.1	36.69 \pm 6	37.61 \pm 5.2	35.74 \pm 5.2
Cr (mg/dL)	1.48 \pm 1.4	1.49 \pm 1	1.48 \pm 1.15	1.48 \pm 1.6	1.47 \pm 1.
GFR (MDRD e)	80.1 \pm 49.3	63.16 \pm 37.4	82.02 \pm 59.7	79.48 \pm 36.8	74.61 \pm 54.5
Alb (g/dL)	3.23 \pm 0.9	2.59 \pm 1.26	2.98 \pm 0.9	3.25 \pm 1	3.15 \pm 1
Na (mmol/L)	140 \pm 3.7	138 \pm 4.4	140.56 \pm 2	139.86 \pm 4.6	139.09 \pm 3.4
Chol (mg/dL)	258.63 \pm 104.6	279.57 \pm 148.6	277.73 \pm 115.2	240.94 \pm 101.4	278.82 \pm 114.4
IgA (mg/dL)	248.05 \pm 132	282 \pm 182.4	295.47 \pm 165.4	247.79 \pm 121.7	219.47 \pm 115.5
Proteinuria (g/24hr)	5.97 \pm 16.1	1.86 \pm 2.8	4.48 \pm 4.1	3.37 \pm 3.5	9.14 \pm 25.6
delta GFR/m	0.72 \pm 6.4	-0.55 \pm 1.2	-1.53 \pm 3.9	1.49 \pm 7.4	0.63 \pm 4.2

Table 13. Continued

	ACE		AgT		
	DD (N=17)	ID (N=31)	TT (N=55)	MT (N=22)	MMt (N=4)
Age (yrs)	47.06 \pm 15.2	45.32 \pm 16.6	35 \pm 14.8	40.73 \pm 14.6	44.82 \pm 20.9
Sex (M:F,%)	47.1:52.9	45.2:54.8	51.5:48.5	50.9:49.1	45.5:54.5
SBP (mmHg)	125.21 \pm 22.2	130.92 \pm 19.9	128.64 \pm 17.6	129.64 \pm 19.7	127.56 \pm 20.9
DBP (mmHg)	82.07 \pm 10.3	80.28 \pm 15.9	78.45 \pm 13.3	80.90 \pm 13.8	77.75 \pm 14.5
HTN (%)	43.8	53.3	39.3	46.2	42.1
Hb (g/dL)	12.32 \pm 1.5	12.74 \pm 2.4	12.49 \pm 1.8	12.42 \pm 2	12.52 \pm 1.6
Hct (%)	36.19 \pm 3.8	37.15 \pm 6.9	36.48 \pm 4.9	36.27 \pm 5.5	36.88 \pm 4.9
Cr (mg/dL)	1.17 \pm 0.6	1.84 \pm 1.9	1.35 \pm 0.8	1.58 \pm 1.5	1.41 \pm 1
GFR (MDRD e)	86.93 \pm 54.9	71.07 \pm 43.9	79.20 \pm 49.6	76.34 \pm 43.8	74.69 \pm 60
Alb (g/dL)	3.27 \pm 0.8	2.92 \pm 1.1	3.27 \pm 1.0	3.21 \pm 1	3.01 \pm 1
Na (mmol/L)	140.2 \pm 2.	138.64 \pm 4.7	140.63 \pm 3.4	140.14 \pm 3.4	138.90 \pm 4.7
Chol (mg/dL)	259 \pm 79.1	288.2 \pm 135.4	236.93 \pm 88.0	256.35 \pm 100.9	262.35 \pm 121.8
IgA (mg/dL)	248.02 \pm 146.9	267.40 \pm 140	233.34 \pm 121.7	244.01 \pm 109.2	226.36 \pm 132.4
Proteinuria (g/24hr)	12.39 \pm 31.1	3.67 \pm 3.8	3.68 \pm 3.5	6.41 \pm 18.3	4.15 \pm 3.5
delta GFR/m	-0.5169 \pm 1.	1.43 \pm 8.3	0.09 \pm 4.2	1.36 \pm 6.7	-0.91 \pm 1.2

도 말기신부전 원인질환의 13.7%를 차지하는 중요한 질환이다¹¹⁾. 따라서 대한신장학회가 지원하는 최초의 협연사업으로 우리나라 사구체신염 환자를 대상으로 본 연구를 시행할 수 있음은 매우 의미가 있다고 생각한다. 본 연구는 5년간의 연구기간 동안 전국에 연결된 의료기관으로부터 원발성 사구체 질환 환자 3,000명 확보하고, 이로부터 임상정보와 DNA를 수집하여 한국인 원발성 사구체 질환 정보은행을 구축하

고, 임상정보 분석을 통하여 한국인 사구체 질환의 질병 정보를 확보하며, DNA의 nephrogenomics 분석을 통하여 한국인 사구체 질환의 질병 경과에 영향을 미치는 유전성 예후인자를 탐색함을 목적으로 하고 있으며 이번에 연구시행 3년 동안의 결과를 보고하게 되었다.

총 1929명의 대상환자의 병리학적진단으로 IgA신병증이 56.3%로 절대다수를 차지하였고 이어 막성사

Table 13. Continued

	AT1R		TGFβ-C509T		
	AA (N=71)	AI (N=10)	CC (N=22)	CTt (N=39)	TT (N=20)
Age (yrs)	41.75±16.1	39.6±18.9	41.91±16.6	38.44±16.5	46.95±14.8
Sex (M:F,%)	45.1:54.9*	70:30	31.8:68.2	56.4:43.6	50:50
SBP (mmHg)	128.93±20.2	127.71±12.7	123.37±17.1	130.78±19.3	132.07±22.3
DBP (mmHg)	80.50±13.9	76.43±12.8	75.16±12.6	80.44±13.3	85.47±14.6
HTN (%)	45.3	50.0	40.9	39.4	63.2
Hb (g/dL)	12.47±1.9	13.18±2.2	11.81±1.7	12.59±1.74	13.29±2.4
Hct (%)	36.41±5.4	38.62±6.3	34.77±4.7	36.58±5.1	38.96±6.4
Cr (mg/dL)	1.47±1.3	1.71±1.3	1.41±1	1.64±1.7	1.34±1
GFR (MDRD e)	77.48±43.4	79.37±78.7	87.68±67.1	70.16±38.1	81.46±41.8
Alb (g/dL)	3.08±1	3.54±1.1	3.12±1	3.08±1.1	3.27±0.8
Na (mmol/L)	139.66±4	140.67±2	139.60±3.2	139.60±3.3	140.33±5.2
Chol (mg/dL)	260.08±107.1	271.63±121.5	256.75±87.1	258.7±109.8	271.44±129.2
IgA (mg/dL)	250.19±138.4	243.36±84.3	229.72±84.8	212.73±103.2	367.57±185.4
Proteinuria (g/24hr)	3.75±3.5*	18.40±41.2*	8.72±25.1	3.69±3.6	4.44±3.8
delta GFR/m	0.71±6.3	-0.67±1.2	-0.49±2	2.17±8.1	-1.08±4.4

Table 13. Continued

	TGFβ-T 869C		
	CC (N=20)	TC (n=39)	TT (n=22)
Age (yrs)	41.91±16.66	38.44±16.5	41.91±16.6
Sex (M:F,%)	50:50	56.4:43.6	31.8:68.2
SBP (mmHg)	123.37±17.141	130.78±19.3	123.37±17.1
DBP (mmHg)	75.16±12.584	80.44±13.3	75.16±12.6
HTN (%)	63.2	39.4	40.9
Hb (g/dL)	11.81±1.7	12.59±1.7	11.81±1.7
Hct (%)	34.77±4.7	36.58±5.1	34.78±4.7
Cr (mg/dL)	1.41±.9	1.64±1.7	1.41±0.9
GFR (MDRD e)	87.68±67.1	70.16±38.1	87.68±67.1
Alb (g/dL)	3.12±3.2	3.08±1.1	3.12±1
Na (mmol/L)	139.60±87.1	139.60±3.3	139.60±3.2
Chol (mg/dL)	256.75±1	258.70±109.8	256.75±87.1
IgA (mg/dL)	229.72±84.8	212.73±103.2	229.72±84.8
Proteinuria (g/24hr)	8.72±25.1	3.69±3.6	8.72±25.1
delta GFR/m	-0.48±2	2.17±8.1	-0.48±2

구체신염, 미소성 변화, 초점분절사구체경화증의 순이었다. IgA신병증은 세계적으로 가장 흔한 원발성사구체신염이나 실재빈도는 스페인의 경우 17.2%, 프랑스의 34%에서 중국의 경우 45.2% 등으로 매우 다양하다, 그러나 브라질의 경우 초점분절성사구체경화증이 33.9 %로 가장 흔하고 IgA신병증은 11.3%로 막성사구체염에 이어 3번째를 차지하고 있다. 또한 중국의 경우 미소성변화가 0.95%로 매우 드물게 보고되고 있

다, 이러한 지역적 차이는 신생검 시행 정책의 차이, 위생상태 및 항생제 사용빈도 등에 의한 감염성질환 빈도 등의 환경적 차이와 함께 해당민족의 유전적차이에 기인하리라 생각된다. 신생검 당시 임상소견으로 무증상요 이상과 신증후군이 임상발현양상의 대다수를 차지하였는데 이는 일본의 보고와 유사하였으나 신증후군이 가장 흔한 임상양상이었던 스페인과 차이가 있었는데 이는 지역에 따른 신생검 정책의 상이함

을 잘 보여주고 있다.

시간경과에 따른 사구체염의 빈도 변화도 신생검 등록사업의 흥미로운 주제이며 서구에서는 항생제사용의 증가에 따른 PSGN의 발생빈도의 감소 및 초점분절사구체경화증의 증가가 보고되고있다. 본 협연사업은 불과 3년이 경과하여 자체로는 시간경과에 따른 사구체염의 빈도 변화를 파악할 수 없으나 70년대 중반에서 90년대 중반에 걸쳐 서울대병원¹²⁾ 및 연세대병원¹³⁾에서 시행한 신생검례분석에 의하면 미소성변화가 가장 흔한 질병이 이었고 IgA신병증은 성인원발성사구체신염의 22.1%에서 25.1%로 두 번째로 흔했음을 감안하면 우리나라에서 IgA신병증의 발생이 증가하고 미소성변화는 감소하는 경향이 있다고 판단된다. 이러한 변화가 실제 질병발생의 변화에 의한 것인지 혹은 신생검시행정책의 변화에 의한 것인지는 향후 관찰이 필요하다.

전체사구체신염환자의 소견에서 요단백량이나 고혈압의 존재에 따라 여러 임상소견의 차이가 발견된 점은 사구체신염에서 요단백량과 고혈압이 신손상의 유용한 지표이며 신손상의 진행에 관여하는 주요한 원인으로 작용하는 역할을 반영한다고 생각된다. 특히 하루 3.5 g 이상의 단백뇨가 있는 환자에서 혈압이 높고 혈중 크레아티닌치의 증가와 함께 신기능저하속도가 증가 함이 관찰되었는데 이는 사구체질환의 진행에 있어 단백뇨의 중요성을 보고한 최근의 여러연구와 일치되는 소견으로 생각된다.

60세가 넘는 고령의 환자에서 발생하는 사구체신염은 60세이하의 환자에 비하여 고혈압빈도가 높고 신기능이 낮으며 단백뇨량이 많은 등 심한 임상소견을 보였다. 서구의 경우 고령환자에 발생하는 사구체염중 가장 흔한 것은 혈관염에 의한 반월상신염, 막성사구체신염, 및 amyloidosis가 보고되고있으나 우리나라에서는 IgA신병증, 막성사구체신염, 초점분절성사구체경화의 순으로 매우 대조적이었다.

고혈압의 빈도가 일반인과 비슷하다고 알려진 미소성변화에 비하여 다른 사구체신염에서 고혈압의 빈도가 증가하여 사구체신염자체가 고혈압의 발생에 중요한 역할을 함을 시사하였다. 미소성변화에서 신증후군으로 발현하는 막성사구체신염 및 초점분절사구체경화증에 비하여 혈중 알부민농도가 낮고 혈중 콜레스테롤농도가 높았으며 헤모글로빈농도는 높았으나 혈중소디움은 낮은 점은 본 연구에서 비록 통계적 유

의성에 도달하지 못하였지만 미소성변화에서 단백뇨양이 다른 증후군에 비하여 많을 가능성이 있으나 다른 사구체신염에 없는 혈관투과성의 증가 등의 가능성도 있으리라 생각된다.

막성사구체신염환자의 환자의 발병연령이 높고 고혈압의 빈도가 높으며 다량의 단백뇨에도 불구하고 혈중 크레아티닌농도가 다른 사구체신염환자에 비하여 낮고 사구체여과율이 높은 점은 설명하기 어려우나 서양의 경우에 비하여 동양의 막성사구체신염이 예후가 좋은 점을 고려하면⁴⁾ 추후 관심을 지니고 보다 많은 증례를 모아 분석할 가치가 있다고 생각된다.

본 연구에서 우리나라 IgA신병증은 특징적으로 신증후군이 발현하는 비율이 26.5%로 서구의 5%전후에 비하여 매우 높았으며 70년대 중반에서 90년대 중반에 걸쳐 서울대병원에서 진단 받은 IgA신병증환자의 18.5%의 환자가 신증후군으로 발현하였다. 또한 IgA신병증 환자의 진단시 사구체여과율이 막성사구체신염에 비하여 오히려 낮았으며 이는 우리나라에서 발생하는 IgA신병증의 중증도가 높고 이는 서구에 비하여 상대적으로 신기능의 예후가 불량한 사실과 연관이 있으리라 판단된다.

다른 나라의 renal biopsy registry에 비하여 본 협연사업은 환자의 DNA검사를 병행하여 환자의 genotype과 phenotype 즉 사구체신염의 임상소견과의 관계를 연구할 수 있는 장점을 지니고 있다. 3년 차과제에서는 TNF- α 와 nuclear factor kappa-B (NF- κ B)의 유전자다형성에 대하여 연구하였다.

TNF- α 는 주로 monocyte/macrophage에서 생성되는 proinflammatory cytokine으로 TNF- α gene (TNFA)은 6번 염색체 단완, MHC III region에 존재하며 (250 kilobase centromeric of the HLA-B locus & 850 kilobase telomeric of HLA-DR), HLA-DR3와 DR4 haplotype이 높은 수치의 TNF- α 를 갖는 반면 DR2 haplotype은 TNF- α 생성이 적은 것으로 보고되면서¹⁴⁾ TNF- α gene을 조절하는 부위내 functional polymorphism이 존재할 것이라고 추정되었고 이후 promotor region내 polymorphism이 발견되었는데 최근 사람에서 promotor region -308부위와 -238부위에서 G->A 치환되는 polymorphism이 알려졌고 TNFA-2 (allele with G->A substitution at position-308 in the promotor region of TNF- α gene)가 TNFA-1에

비하여 더 많은 TNF- α 생성과 관련이 있는 것이 보고되었다¹⁵⁾.

IgA신병증에서 monocyte, macrophage와 mesangial cell에서의 TNF- α 분비 증가가 관찰되었고¹⁶⁾, 정상인에 비하여 IgA신병증환자의 혈청과 소변에서 TNF- α 수치가 더 높은 것이 보고되면서¹⁷⁾ IgA신병증 발병과 TNF- α 관련성이 제기되었고 그 후 TNF- α 유전자의 -G308A 단일염기다형성과 임상소견과의 관계에 대한 연구가 시행되었으나 보고자에 따라 결과가 상이하였다. 백인을 대상으로 한 연구에서 -G308A 단일염기다형성빈도가 정상대조군과 질병군에서 차이가 있었으나 임상소견과는 유의한 관계가 관찰되지 않았다. 그러나 한 연구에서 IgA신병증에서 G allele의 빈도가 높았던 반면¹⁸⁾ 다른 연구에서는 어히러 A allele의 빈도가 높았다¹⁹⁾. 본 연구에서는 TNF- α 의 생성이 높을 것으로 예상되는 GA환자에서 GG환자에 비하여 남자의 비율이 높고, 혈압이 높았으며 혈중크레아티닌의 농도가 높아 이 등²⁰⁾이 우리나라환자를 대상으로 보고한 결과와 유사하였다. 본 연구에서는 백인환자에 비하여 A allele의 빈도가 낮았으나 대만 환자²¹⁾들과는 유사한 빈도를 보였다.

백인 만성사구체신염환자에서 대조군에 비하여 A allele의 빈도가 높았으나 TNF- α 유전자의 -G308A 단일염기다형성은 내원시 나이 단백질 신기능 혈압 및 신기능 진행과는 관련이 없었다²²⁾. 본 연구에서는 GA유전자형에서 고혈압의 빈도가 높고 남자환자의 사구체여과율과 관련이 있었다.

백인 초점분절성사구체경화에서는 allele frequency가 대조군과 차이가 없었고 clinical parameter 및 renal progression과도 관련성이 없었으나²³⁾ 본 연구에서는 TNF- α 는 환자의 성별과 고혈압유무와 관련이 있었다.

NF- κ B는 nuclear transcription factor로 immune response를 조절하는데 중요한 역할을 하며 이러한 기능장애가 cancer, 염증성질환 및 자가면역질환 발병과 관련이 있는 것으로 생각되어 최근 IBD나 SLE, RA 등과 같은 자가면역질환과의 관련성에 대한 연구가 보고되고 있다. NF- κ B family는 다음과 같은 5개로 분류되며 (NF- κ B1/NF- κ B2/RelA (=p65)/RelB/c-Rel) 이들은 B lymphocyte의 kappa light chain gene의 expressor gene으로 처음 발견된 B/Rel protein으로 명명되는 structural homology를

갖는다. NF- κ B1과 NF- κ B2는 각각 precursor인 p105와 p100을 생성하며 이들은 ubiquitin/proteasome pathway를 통하여 p50과 p52로 전환되며 p105->p50 (NF- κ B1)로의 생성과정은 일정한 반면 p100->p52로의 과정은 엄격히 조절되는 과정이다. 대부분 세포에서 특정 자극 전에는 NF- κ B는 세포질내 'I κ B'로 명명되는 inhibitory protein과 inactive complex를 이루며 virus나 bacteria, cytokine 등의 자극이 전해지면 I κ B가 degradation되어 NF- κ B가 핵내로 이동하게 됨으로써 gene transcription을 조절하게 된다²⁴⁾. 최근 NF- κ B1 gene promotor region polymorphism이 발견된후 이에 대한 연구가 이루어지고 있는데 이중 -94ins/delATTG polymorphism에 대해 ATTG deletion 발생시 nuclear protein과의 결합능력이 상실되면서 in vitro에서 promotor activity가 감소되는 것이 보고되었고 이들은 폐양성대장암 발생과 관련이 있는 것으로 보고하였다²⁵⁾.

NF- κ B1 유전자의 -94ins/delATTG polymorphism과 사구체신염과의 관계에대하여 아직 보고된 바 없다. 본 연구에서 ID 유전자형을 지닌 IgA신병증 환자가 II유전자형에 비하여 신기능감소가 심하였고 만성사구체신염환자에서 D allele은 신생검 당시 사구체여과율이 낮았다. NF- κ B1 유전자의 -94ins/delATTG polymorphism은 주로 여성사구체신염환자의 임상소견과 관계가 관찰되었는데 만성사구체신염에서 발병나이와 단백뇨량, 초점분절사구체경화에서 발병나이 및 진단시 혈중 크레아티닌농도가 이에 해당하며 이는 향후 더 많은 증례 수집을 요한다.

결론적으로 본 협연연구가 3년이 경과하고 많은 사구체신염환자의 임상정보 및 유전정보가 축적됨에 따라 사구체신염의 연구와 진료에 유용한 다양한 결과가 도출되고 있다. 그러나 (1) 질병군에 비교할 수 있는 충분한 수의 대조군 DNA sample을 확보하고 (2) 자료처리에 유전적 및 역학적인 측면을 잘 반영할 수 있는 통계기법을 적용하고 (3) 병리학적 소견에 대한 일관성있는 morphometric analysis가 필요하고 (4) 환자의 치료와 경과관찰을 보다 표준화된 방식으로 진행하는 것이 필요하다고 생각된다.

끝으로 자신의 이해관계에 초연하게 3년이라는 긴 시간동안 시종일관 협조를 아끼지 않으신 참여 연구자들에게 머리 숙여 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, Roger S, McNeil JJ, Atkins AC: The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrology Dialysis Transplantation* **16**:1364-1367, 2001
- 2) Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, Penna DO, Barros RT, Romao-Junior JE: Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clinical Nephrology* **61**:90-97, 2004
- 3) Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia P: representing the Spanish Registry of Glomerulonephritis: requery of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* **17**:1594-1602, 2002
- 4) Research Group on Progressine Chronic Renal Disease: Nationwide and Long-Term Survey of Primary Glomerulonephritis in Japan as Observed in 1850 Biopsied Cases. *Nephro* **82**:3 1999
- 5) Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, Yoshi S, Shiohira Y, Oura T, Tozawa M, Fukiyama K: Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* **66**:914-919, 2004
- 6) Li L, Liu A: Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13519 renal biopsies. *Kidney Int* **66**:920-923, 2004
- 7) Paasseb PV, Peter JC, Van Breda Vriesman, Henk Van Rie, Jan Willem Ciheb Tervaert: Signs and symtoms of thin basement membrane nephropathy; A prospective regional study in primary glomerular disease-The Limburg Renal Registry. *Kid Int* **66**:909-913, 2004
- 8) van Paassen P, van Breda Vriesman PJ, van Rie H, Tervaert JW: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kid Int* **66**:905-908, 2004
- 9) Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Stripoli GF, Schena FP: Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology: The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* **66**:890-894, 2004
- 10) Schena FP, Gesualdo L: Introduction. *Kidney Int* **66**:809, 2004
- 11) 대한신장학회 등록위원회: 우리나라 신대체 요법의 현황 -인산 민병석 교수 기념 말기 신부전 환자 등록사업 2003- 대한신장학회지 **23**(suppl 2):S381-S404, 2004
- 12) 오윤규, 안규리, 이서진, 김정훈, 오국환, 김연수, 윤형진, 한진석, 김성권, 이정상, 이현순, 김용일: 성인 사구체신염. *대한신장학회지* **15**:289-293, 1996
- 13) Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Han JS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, Ha SK, Lee HY, Kim PK: An Analysis of 4514 Cases of Renal Biopsy in Korea. *Yonsei Medical Journal* **42**:247-254, 2001
- 14) Jacob CO, Fronck Z, Lewis GD, Koo M, Hansen JA, McDevitt HO: Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor α : Relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**:1233-1237, 1990.
- 15) Wison AG, Symons JA, Mcdowell TL, McDevitt HO, Dff GW: Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promotor in transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**:3195-3199, 1997
- 16) Yoshioka K, Takemura T, Murakami K: In situ expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney Int* **44**:825-833, 1993
- 17) Wu TH, Wu SC, Huang TP, Yu CL, Tsai CY: Increased excretion of tumor necrosis factor α and interleukin 1 β in urine from patients with IgA nephropathy and Schonlein-Henoch purpura. *Nephron* **74**:79-88, 1996
- 18) Serhan T, Patricia B, Freabcois B: Ploymorphisms of the tumor necrosis factor α gene at position-308 and TNF δ microsatellite in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **18**:724-731, 2003
- 19) Syrjanen J, Hurme M, Lehtimaki T, Mustonen J, Pasternack A: Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy. *Kidney Int* **61**:1079-1085, 2002
- 20) Lee EY, Yang DH, Hwang KY, Hong SY: Is TNF genotype (TNFA2/TNFA2) a genetic prognostic factor of an unfavorable outcome in IgA Nephropathy? *J Korean Med Sci* **16**:751-755, 2001
- 21) Shu KH, Lee SH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD: Impact of IL-1 receptor antagonist and TNF- α gene polymorphism on IgA nephropathy. *Kidney Int* **58**:783-789, 1998
- 22) Bantis C, Heering PJ, Aker S, Siekierka M, Kuhr N, Grabensee B, Ivens K: TNF- α gene G-308A polymorphism is a risk factor for the development of membranous glomerulonephritis. *Am J Nephrol* **26**:12-15, 2006

- 23) Christos B, Peter JH, Yvonne L, Sendogan A, Nicola K, Bernd G, Katrin I: Influence of Cytokines gene polymorphism on focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* **24**:427-431, 2004
- 24) Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *NEJM* **336**:1066-1071, 1997
- 25) Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI, Gallegos T, Potter JJ, Bailey-Wilson JE, Silverberg MS, Duerr RH, Cho JH, Gregersen PK, Wu Y, Achkar JP, Dassopoulos T, Mezey E, Bayless TM, Nouvet FJ, Brant SR: Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* **13**:35-45, 2004