

## 급속 진행성 사구체신염, IgA 신병증, 막증식성 사구체신염의 치료지침

한림대학교 의과대학 내과학교실

노 정 우

### Rapidly Progressive Glomerulonephritis (급속 진행성 사구체신염)

#### 1. 서 론

급성사구체신염의 임상양상을 보이는 대부분 예들에서 신기능이 빠르게 정상으로 회복되는 것과 달리, 매우 적은 예에서는 경도의 요독증, 핍뇨 등의 임상상이 기대와 달리 빠르게 회복되지 않으며 사구체 여과율(GFR)이 계속 감소하여, 처음 발병 후 수주 내지 수개월내에 급속하게 만성신부전증(CRF) 상태로 발전하게 되는 경우가 있다. 이같은 병의 진전을 보이는 경우를 급속 진행성 사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis : 이하 RPGN)이라고 한다. 이 질환의 특징적인 병리소견으로 crescentic glomerulonephritis(이하 CGN)가 잘 알려져 있는데, 임상적 진단인 RPGN의 많은 예에서 신생검하였을 때 관찰한 사구체의 약 50-70%이상에서 반월(crescent)형성을 확인하는 경우가 많고 이것을 CGN이라고 진단할 수 있다<sup>1)</sup>. 그러나 원인론적인 관점에서 볼 때 반월형성은 어떤 형태의 증식성 사구체신염이나 혈관염에서도 발생할 수 있으므로 반월형성 그 자체가 어떤 특정 신질환의 특이적 병리소견은 아닌 것으로 생각된다<sup>2)</sup>. 또한 RPGN 환자에서도 이같이 특징적인 extensive extracapillary proliferative(crescentic) GN의 병리소견만을 보이는 것이 아니라 드물게는 반월이 거의 없는 segmental 또는 diffuse necrotizing GN 또는 diffuse endocapillary proliferative GN의 조직병리소견을 보이기도 하고<sup>1)</sup>, RPGN과 유사한 임상양상을 보이나 병리적으로 뚜렷이 다른 비 사구체 질환의 병리소견을 보이는 thrombotic microangiopathies, atheroembolic renal diseases, acute tubular necrosis, acute interstitial nephritis 같은 질환들도 있어<sup>3)</sup>

RPGN을 정확히 진단하는 것은 임상적 또한 병리적 진단의 뒷받침이 되어야만 가능하다. 따라서 환자가 RPGN양상을 보이는 경우 정확한 원인 질환 특히 가장 대표적인 질환인 CGN을 진단하고 적절한 치료를 위하여 신생검을 조기에 실시하여 RPGN양상을 보이는 타 신질환들과의 감별진단을 초기 부터 시도하여야 하고 그 결과에 따른 적극적인 치료로 신기능의 회복 및 유지를 도모하는 것이 반드시 필요할 것으로 사료된다. 또한 CGN으로 진단되더라도 RPGN의 임상양상이 아니라 신증후군의 양상으로 나타나는 CGN이 있는가 하면<sup>4)</sup>, 심한 반월형성에도 불구하고 만성신부전에 이르는 데 10여년의 기간이 소요가 되는 경우도 있어<sup>5, 6)</sup> 병리조직진단인 CGN을 지칭하는데 임상적 진단인 RPGN을 항상 같은 의미로 사용하는 것은 바람직하지 않다고 생각된다. 또한 이와 반대로 RPGN을 지칭하는데 CGN이라는 진단명을 같이 사용하는 것도 옳지 않다고 생각된다<sup>3)</sup>. 반월은 여러 가지 원인 또는 기전으로 발생한 사구체 모세혈관의 손상으로 인하여 기저막이 파열되고 이 때 혈액성분과 함께 섬유소원(fibrinogen)이 보우만강내로 유입되며 생성이 시작되는 것으로 알려져 있는데 이후 응고기전의 활성화에 의하여 섬유소(fibrin)가 생성되고 이어 이들을 탐식하기 위한 대식세포를 비롯한 여러 염증세포의 침윤과 함께 활성화된 여러 종류의 cytokine들과 성장인자들이 관여하여 보우만강의 상피세포들이 증식된 후 여기에 교원질, 비교원질단백 등의 기질단백 침착이 진행되어 섬유화가 이루어지고 사구체경화가 진행되며 이에 의하여 사구체 기능이 없어지는 것으로 생각된다<sup>1, 3, 4)</sup>. 그러나 이 같은 관점에서 보면 반월형성의 기전 자체는 타 조직의 손상시 섬유화가 발생하는 기전과 크게 차이가 없다. 다만 발생장소가 특수하게 사구체이어서 반월형성이라는 특징적인 병리소견을 보이는 것으로 생각된다<sup>7)</sup>. 또한 반월형성이

시작되어 사구체에 이 같은 변화가 이루어지면 사구체경화만이 아니라 신피질의 간질조직에도 섬유화가 같이 발생하며<sup>1, 3, 4, 7-10</sup>, 이같은 변화는 사구체가 없는 신수질의 간질조직에서도 관찰된다<sup>11</sup>). 그러므로 일부의 예외가 있을 수 있겠으나 병리진단인 반월상 사구체신염 환자의 경우 대부분에서 빠르게 신기능의 감소를 보이는 것은 피할 수 없을 것으로 판단된다. 빠른 신기능의 감소는 이같은 신조직의 섬유화가 빠른 진행, 기존의 사구체질환 이외에, 사구체의 반월형성 자체가 신조직의 섬유화와 무관하게 사구체의 기능을 빠르게 감소시키기 때문인 것으로 생각된다. 그 이유는 반월형성시 사구체를 싸고 있는 보우만강이 여러 단백질과 염증세포 등 여러 세포 등에 의하여 충만하게 되어 실질적으로 GFR을 감소시키 때문인 것으로 생각된다. 이같은 이유로 혈장 creatinine이 크게 증가한 CGN 환자의 대부분에서 예후가 좋지 않으나 일부 소수의 환자에서는 적극적인 치료로 거의 정상에 가까운 회복을 볼 수도 있는 것으로 생각된다. 이같은 특성을 가지는 CGN은 이미 앞에서 언급한 바와 같이 한가지 원인이 아니라 여러 원인의 신질환에 의하여 발생하는 비특이적 병리소견이므로 기저 신질환 또는 전신질환에 따라 진단과 치료가 달라질 수 있다. 저자는 이같이 중요하고 독특한 임상적 의미를 가지고 있는 반월상 사구체신염의 발생 및 만성 신기능부전으로의 빠른 진행방지와 치료에 도움을 줄 수 있는 치료지침을 제시하고자 한다.

## 2. 반월상 사구체신염의 원인(Table 1)

CGN은 여러 형태의 신질환에서 발생할 수 있는데 그 원인을 분류하면 임상적으로 다음과 같이 크게는 두가지 또는 네가지의 상태에서 발병하게 되는데 그 분류는 보고자마다 조금씩 다르다<sup>1-4</sup>). 그중 Glasscock 등은 다음과 같이 분류하였다<sup>3</sup>(Table 1). 이것은 크게는 CGN을 일차성 CGN과 이차성 CGN으로 나누고 이차성 CGN의 원인을 다시 감염에 의한, 전신질환에 의한, 약물에 의한 CGN으로 나누어 모두 네 종류로 나누었다. 또한 일차성 CGN도 처음부터 CGN으로 발병하는 군(primary diffuse CGN)과 이미 기존의 신질환 등이 있던 상태에서 발병하는 군(CGN superimposed on another primary glomerular diseases)의 두 군으로 나누었는데 다른 보고자들도 이와 유사한 분류를 하고있다<sup>1-4</sup>). 일차성 CGN의 분류

**Table 1. Classification of Disorders Associated with Extensive Glomerular Crescents and Rapidly Progressive Glomerulonephritis**

### Primary Glomerular Diseases

#### Primary diffuse crescentic glomerulonephritis

Type I : anti-GBM-mediated disease, without pulmonary hemorrhage(with anti-GBM)

Type II : immune complex-associated disease (without anti-GBM or ANCA)\*

Type III : pauci-immune(with ANCA)<sup>†</sup>

Type IV : mixed pattern(with anti-GBM and ANCA)

Type V : pauci-immune(with ANCA or anti-GBM)

#### Superimposed on another primary glomerular disease

Mesangiocapillary glomerulonephritis (especially typeII)

Membranous glomerulonephritis(with or without anti-GBM)

IgA nephropathy

Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis

Focal sclerosis(rare)

### Associated with Infectious Disease<sup>†</sup>

Poststreptococcal glomerulonephritis

Infective endocarditis

Visceral abscesses

Hepatitis B and C

Mycoplasma infection

Histoplasmosis

Influenza(?)

### Associated with Multisystem Disease<sup>†</sup>

Systemic lupus erythematosus

Goodpasture disease(anti-GBM with pulmonary hemorrhage)

Schonlein-Henoch purpura

Systemic polyangiitis

Microscopic polyangiitis(with ANCA)

Wegener granulomatosis(with ANCA)

Churg-Strauss syndrome

Other variants

Mixed(IgG/IgM) cryoimmunoglobulinemia(hepatitis C)

Relapsing polychondritis

Carcinoma(lung, bladder, prostate)

Lymphoma

### Associated with Medications<sup>†</sup>

Allopurinol

Rifampin

D-Penicillamine

Bucillamine

Hydralazine

\*ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody.

<sup>†</sup>May be a forme fruste of microscopic polyangiitis. Most patients have ANCA.

및 원인의 감별에 중요한 것은 임상상과 신조직 검사 소견 이외에 특징적으로 중요한 두 개의 자가 항체, anti-GBM antibody와 ANCA의 존재유무이다. 일차성 사구체질환에 의해 미만성 CGN(diffuse CGN)이 발생하는 경우는 이 두가지 항체의 발현상태 및 조직 소견, 임상상 등에 따라 다섯가지 형으로 나뉘는데 간단히 정리하면 다음과 같다. Type I은 혈중 anti-GBM antibody가 확인되고 면역글로불린(Immunoglobulin: 이하 Ig)의 선상침착이 있으나 임상적으로 폐출혈 등 신증상 이외의 증상이 없는 경우이고 type II는 anti-GBM antibody와 ANCA가 확인되지 않으며 면역복합체의 과립상침착이 있는 경우이고, type III는 ANCA가 확인되나 Ig의 침착이 없는 경우이고, type IV는 혈중 anti-GBM 항체와 ANCA가 동시에 확인되며 Ig의 선상침착도 같이 있는 경우이며 type V는 anti-GBM antibody와 ANCA가 확인되지 않고 면역글로불린의 침착도 없는 경우이다<sup>3)</sup>. 이차성 CGN도 약물투여 등의 병력, 혈액내 항원, 항체 검사, 신조직 검사 소견 등에 의하여 확인될 수 있는데 예를 들면 CGN의 조직소견과 함께, 혈관간조직에 IgA의 침착이 있으며 antinuclear antibody(ANA) 등이 음성이면 IgA nephropathy, antistreptolysin O titer의 상승과 함께 혈중보체의 감소 및 subepithelial hump 등이 보이는 경우 poststreptococcal GN, ANA 및 double stranded DNA 항체 등에 양성인 경우 전신성홍반성 낭창, 특별한 소견이 없이 CGN의 발생유발 가능 약물 등을 투여한 과거력을 확인하는 등의 경우 각각의 원인에 의한 이차성 CGN의 발생을 확인할 수 있다<sup>1-3)</sup>. 일차성 CGN의 진단은 이차성 CGN을 감별 제외시킨 후 진단할 수 있는데 실제로 있어서는 이들 이차성 CGN의 원인들이 잘 드러나지 않거나 미미하게 표현되는 경우도 적지 않으므로 실제 이들의 정확한 감별은 어려운 경우가 많다. 따라서 최근에는 CGN을 위와 같이 일차성, 이차성으로 구분하지 않고, 발생기전 별로 크게 immune-complex CGN, anti-GBM GN, pauci-immune CGN으로 나눈 후 이들 각각에서 기저 질환의 존재유무를 확인하여 감별하기도 하는데(Fig. 1) 이들 각각의 질환의 임상적 특징 및 치료, 예후 등은 서로 다르다<sup>1-3)</sup>.

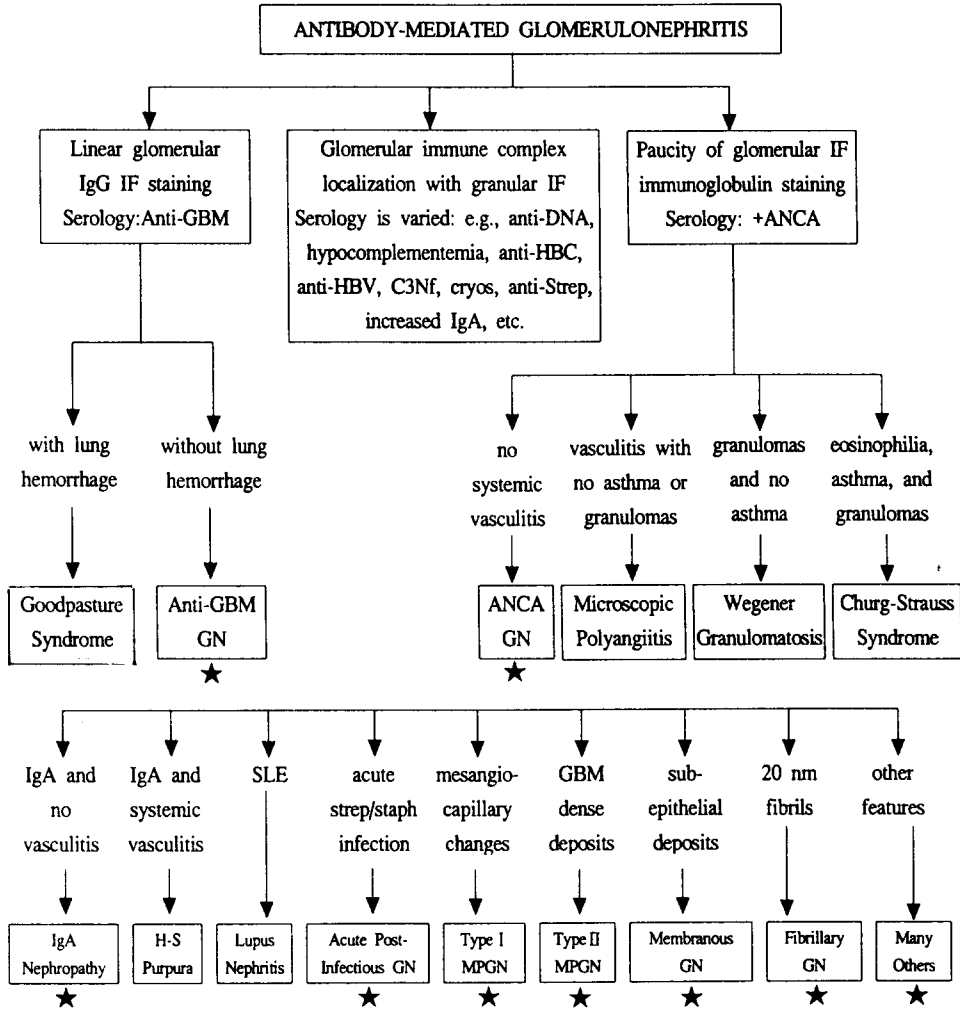
### 1) 일차성 반월상 사구체신염

일차성 사구체질환에 의한 CGN은 임상적으로는 매우 드문 질환이다(Table 1). 크게는 다섯 형으로 분

류 되는데 다음과 같이 각 질환의 특성을 비교하여 정리할 수 있다<sup>1, 3)</sup>.

#### (1) Primary CGN, type I(Anti-GBM Antibody mediated CGN without pulmonary hemorrhage)

이 질환의 치료<sup>3)</sup>는 먼저 혈장내 anti-glomerular basement membrane(anti-GBM) antibody와 염증세포의 증개물(mediator) 및 cytokine 등을 제거하기 위하여 plasmapheresis를 시행하는데 하루 2-4 liter 씩 albumin을 대치액으로 4-14일간 anti-GBM antibody의 역가가 매우 낮거나 없어질 때까지 시행한다. 이때 hypovolemia induced hypotension, anaphylactoid reaction, hypocalcemia 등의 합병증이 올 수 있는데 0.05% 정도의 사망율을 보인다. 동시에 새로운 항체의 생성을 억제하기 위하여 면역억제를 시행하는데 glucocorticoid 단독 또는 cyclophosphamide와 같이 사용하는데 anti-GBM Ab 관련 신질환의 경우 plasmapheresis를 시행하며 pulse steroid therapy같이 과량의 steroid 투여의 치료 효과는 아직 불분명하여 모든 경우에 다 적극적으로 권장되지는 않아 단순히 경구로 prednisone 1 mg/kg을 첫 1개월에 투여하고 다음 2, 3개월에 alternate day therapy로 tapering 하는 것이 권장된다. 그러나 실제로 환자의 상태가 급속히 진행하므로 CGN의 induction 치료에 과량의 methylprednisolone을 투여하는 경우가 많다. 그러나 이경우도 과거와 같이 하루에 1 gram씩 3일간 정맥주사하는 것이 아니라 하루 7 mg/kg씩 3일간 투여한 후 상기에 언급한 양의 prednisone을 경구투여를 계속하는 것이 권장된다. Cyclophosphamide는 경구로 매일 2.0 mg/kg, 주사로는 1개월에 1번 0.5 g/m<sup>2</sup>BSA의 양을 starting dose로 투여하는데 이때 약제의 투여량은 잔여신기능과 백혈구 수에 따라 조정한다. 이같은 cytotoxic therapy의 기간은 보고자에 따라 다르나 보통 6-12개월 정도 시행하는 것이 보통인데 일부 예에서 3, 4개월 치료 후 azathioprine으로 약제를 바꾸기도 한다. 짧게는 anti-GBM antibody가 검출되지 않는 경우 3개월 정도 치료하기도 한다. 이 같은 치료는 혈장 creatinine이 7 mg/dL 이하인 경우 시행하는 것이 좋은데 그 이유는 이 이하에서 상기치료를 시작하는 경우 약 90%에서 1년 뒤 신기능을 보존할 수 있었으나 그 이상의 상태에서 치료를 시작한 경우 약 10% 만이 1년 뒤 신기능을 보존할 수 있었



**Fig. 1.** Algorithm for categorizing glomerulonephritis that is known to be or suspected of being mediated by antibodies. This categorization applies to glomerulonephritis with crescents as well as glomerulonephritis without crescents. The diseases with stars beneath them can be considered primary glomerular diseases, whereas those without stars are secondary to (components of) systemic diseases.

기 때문이다. 특히 반월형성이 사구체를 다 둘러가며 있던지(circumferential crescent), 심한 세뇨관위축, 간질섬유화, 사구체섬유화 또는 반월이 진행된 경우 신기능이 악화된 경우 등에서 예후가 좋지 않다. 또한 GFR이 5 mL/min 정도로 신기능이 악화된 경우도 예후가 좋지 않은 경우가 많다. 신기능이 악화되어 투석을 시행하고 있는 환자에게 언제까지 면역억제 치료와 plasmapheresis를 시도하는지에 대하여는 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 폐출혈이 있는 경우와

신조직검사상 fibrosis의 소견이 적은 경우, 혈중 creatinine이 7 mg/dL 이하인 경우에 주로 적극적인 면역억제 치료와 plasmapheresis를 시도하는 것으로 알려져 있다. 따라서 폐출혈이 없는 anti-GBM GN의 경우 혈중 creatinine이 7 mg/dL 이하인 경우에, 조직검사상 fibrosis의 증거가 뚜렷한 경우 적극적인 면역억제 치료와 plasmapheresis를 시도하지 않는다. 그러나 적극적인 치료로 신기능이 회복되기도 하는데, 이것은 교원질침착에 의한 경화가 오기전이라도 보우

만강내의 proteinaceous matrix의 축만, 여러 세포의 유입에 의한 세포성 반월 등에 의해 GFR이 감소될 수도 있기 때문에 생각되고 이같은 기전은 모든 CGN에서 회복되는 경우에 적용될 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 혈중 creatinine 농도가 7 mg/dL 이상이라 하더라도 신생검상 active CGN을 보이는 경우 적어도 4주간 immunosuppression을 시도한다. 그러나 폐출혈이 없거나 4-8주내에 신기능의 회복이 없으면 immunosuppression 치료를 중단한다. 병변에서 fibrin related antigen이 자주 발견되므로 항응고제의 사용이 도움이 될 수 있을 것으로 판단되나 실제 크게 도움이 되지 않고 오히려 요독증이 있는 경우는 이미 응고기전의 장애가 있으므로 heparin, warfarin 등의 약제를 사용하는 경우 출혈을 조장할 수 있으므로 사용하지 않는 것이 좋다. 특히 이같은 약제를 사용시 anti-GBM antibody 관련 신질환의 경우 폐출혈이 더 동반될 수도 있고, 신생검을 실시하는 경우가 많으므로 생검후 출혈이 더 잘 발생할 수 있으므로 특히 주의하여야 한다. 그러나 anti-GBM antibody에 의해 유발된 가토의 CGN에서 ancred 투여에 의한 defibrination의 보고<sup>11)</sup>나 tissue plasminogen activator의 투여가 효과가 있었다는 보고<sup>12)</sup>는 항응고 치료보다 fibrinolysis 유도가 효과가 있을 것이라는 것을 추측케 하나 아직 이에 대한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

#### (2) Primary CGN, type II(Immune complex mediated CGN)

Type II primary CGN의 치료<sup>3)</sup>는 현재로서는 pulse steroid 요법이 가장 효과적이고 안전한 것으로 판단된다<sup>13)</sup>. 200-1,000 mg의 methylprednisolone을 매일 또는 격일로 한번씩 총 3-4회 투여하는 경우, 드물지만 급사와 같이 치명적일 수 있는 합병증을 유발한다는 보고도 있어 이를 예방하기 위해 수시간에 걸쳐서 투여해야 하는데<sup>14, 15)</sup> 이후 수주간 경구로 prednisolon을 1 mg/kg 정도 투여한 후 감량한다. 신기능이 빠르게 나빠지는 경우, ANCA는 음성이지만 혈관염의 소견을 같이 보이는 경우 cyclophosphamide를 병용하는 것이 더 좋다고 알려져 있으나 plasmapheresis 치료는 큰 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

#### (3) Primary CGN, type III

이 질환의 치료<sup>3)</sup>는 역시 대부분의 경우 만성신부전으로 빠르게 진행하므로 ANCA에 양성이고 혈관염을

의심하게 하는 소견이 있을 때 glucocorticoid와 alkylating agent인 cyclophosphamide의 투여가 권장된다. 신기능이 급속히 감소하고 있는 경우의 초기치료는 pulse steroid therapy가 권장되는데 500 mg 이상의 과량 glucocorticoid를 주사하는 것은 크게 권장되지 않고 하루 7 mg/kg씩 3일간 투여한 후 prednisone을 경구투여를 계속하는 것이 권장된다<sup>13)</sup>. 이후 glucocorticoid 단독요법으로는 큰 효과가 없는 경우가 많으므로 cyclophosphamide를 단독으로 또는 glucocorticoid와 함께 경구로 매일 투여하던지, 간헐적으로 주사로 투여하는 치료를 시행하는데 cyclophosphamide의 투여 방법과 관계없이 비슷한 치료효과와 안전도를 보인다. 2주 간격으로 WBC를 검사하여 3,000/mm<sup>3</sup>를 nadir로 유지하게 약제의 용량을 조정한다. 약 6개월간 치료하여 remission이 있는 경우 약제의 투여를 중단할 수 있으나 치료에 반응이 없는 경우 12개월 까지 치료하는 것이 보통이다. 1개월에 1번 투여하는 pulse cyclophosphamide 요법이 불충분하다하여 경구투여를 선호하는 경우도 있다. 치료가 효과적으로 되는 경우 ANCA의 역가는 빠르게 감소하고 초기부터 적극적인 치료를 하는 경우 약 70-85%의 환자에서 신기능의 호전을 보이는 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>.

Plasmapheresis의 효과는 확실하지 않아 이경우에 잘 사용되지 않으나 투석이 필요한 신부전까지 진행하여 내원한 경우에 면역억제제와 같이 투여시 효과를 볼 수도 있다는 보고들이 있고 따라서 이같은 경우 혈중 creatinine 농도가 7 mg/dL 이상이라 하더라도, 특히 신생검상 active CGN을 보이는 경우 적어도 12주간 까지 immunosuppression을 시도한다. 그 이유는 신기능이 회복되는 경우는 대개 12주 이내에 돌아오기 때문이다. 그 이상의 immunosuppression 치료는 의미가 없을 것으로 생각된다. Cyclophosphamide를 너무 조기에 끊거나 감량하거나 azathioprine으로 대체하는 경우 특히 ANCA가 계속하여 확인되는 경우에는 재발할 수 있으므로 주의하여야 한다<sup>14)</sup>. IV immunoglobulin의 효과는 잘 알려져 있지 않다.

#### (4) Primary crescentic glomerulonephritis, type IV

Type IV는 혈중 anti-GBM antibody와 ANCA가 동시에 확인되며 IgG의 선상침착이 같이 있는 경우이며 따라서 type I과 III가 섞인 형인데 primary CGN

의 5% 이내의 적은 빈도로 발생한다. Anti-GBM antibody가 ANCA와 동시에 나타나는 경우도 있으나 앞서서 경우가 있다. 따라서 Goodpasture syndrome 때와 같이 hemoptysis가 동반될 수 있다. 또한 이같은 이유로 anti-GBM antibody 검사에 양성반응을 보이는 경우에도 반드시 ANCA를 같이 검사하는 것이 바람직하다. 이 질환의 임상상도 type I과 III가 섞인 임상상을 보인다. 이경우는 anti-GBM antibody만 있는 type I 보다 조금 더 예후가 좋다. 따라서 혈중 creatinine 농도가 7 mg/dL 이상이라 하더라도 immunosuppression 치료를 실시하는 것이 권장된다.

#### (5) Primary crescentic glomerulonephritis, type V

Anti-GBM antibody와 ANCA가 확인되지 않고 면역글로불린의 침착도 없는 경우이다. 엄밀한 의미에서 유일한 pauci-immune CGN이라 할 수 있으며 true idiopathic CGN이다. 임상상, 치료, 예후는 type II와 유사하다.

이상 언급한 다섯형의 primary CGN 이외에도 기존의 일차성 사구체질환에서 병발되는 경우도 적지 않은데 idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis 특히 type II에서 잘 발생하나 이외에도 idiopathic membranous glomerulonephritis, focal and segmental glomerulosclerosis, fibrillary or immunotactoid glomerulonephritis와 IgA nephropathy 등에서도 발병할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 이들 각 질환에서 발병하는 경우 임상상 및 검사소견은 기존의 신질환의 양상을 보이는 경우가 많은데 역시 치료도 조기 신생검에 의한 조기진단 후 상황에 따라 적절한 면역억제제를 plasmapheresis 실시와 함께 또는 단독으로 투여하고 필요시 조심하여 항응고제나 섬유소용해제 투여를 시도하여보는 것으로 알려져 있다.

#### 2) 이차성 반월상 사구체신염

또한 CGN은 일차성 사구체질환에 의해서서 만이 아니라 감염성 질환자체 또는 이에의한 신질환, 약물, multisystem disease와 관련하여 발생할 수 있다 이중 대표적인 것들은 Goodpasture syndrome과 Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa 같은 ANCA양성 systemic necrotizing vasculitis에 의한 신질환, 연쇄상구균감염 후 사구체신염 등이 있다. 그러나 이들의 임상상은 이미 일차성 CGN의 임상상과 같거나 유사한 점이 많다. 또한 검사소견들과 또한 치

료방법도 그 발병기전이 유사한 경우는 서로 비슷한 면이 많다.

#### (1) Goodpasture syndrome

이차성 CGN을 일으키는 대표적인 질환이나 국내에서는 매우 드물다. 면역글로불린의 침착된 모양이 고운 선 모양의 CGN을 보이고 anti-GBM antibody가 확인되는 등 앞에서 언급된 type I primary CGN과 임상적, 병인론적으로 유사한 점이 많다. 그러나 lung purpura나 hemoptysis가 동반되는 것이 type I primary CGN과 다르다. 한편 Goodpasture syndrome 중 폐증상이 미미한 경우 type I primary CGN으로 진단될 수도 있어 이 두 질환은 하나의 질환으로 여겨질 수도 있다. 따라서 진단방법은 상기 언급한 type I primary CGN의 진단방법과 대동소이하다. Hemoptysis는 pulse steroid therapy에 잘 반응하나 신질환인 CGN은 이에 잘 반응하지 않는 경우가 많아 plasmapheresis가 이들 면역억제치료와 동반되는 경우 특히 좋은 결과를 보이는 경우가 많다. 다만 plasmapheresis 등의 치료에 반응을 안하는 경우도 적지 않은데 특히 이질환의 일부의 예에서 ANCA가 같이 나타나고<sup>16)</sup> IgM-ANCA가 확인되는 경우는 폐출혈과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있는데 이 IgM-ANCA는 membrane plasma cell separator에 의하여 거의 제거가 안되므로 치료에 잘 반응 안하는 것으로 생각된다<sup>17)</sup>. 이 질환의 치료 및 예후는 hemoptysis에 대한 치료 및 예후에 대한 영향만을 제외하면 type I primary CGN의 치료와 예후와 크게 다르지 않아 plasmapheresis를 주축으로 하고 면역억제제 등을 사용하는데 일차성 반월상 사구체신염의 type I과 매우 유사하다.

#### (2) Post streptococcal glomerulonephritis (PSGN)

감염성 질환과 관련된 면역복합체의 과립상침착의 대표적인 질환으로 드물게 CGN으로 발전한다. 또 이외의 여러 가지 질환에 의한 면역복합체의 과립상침착이 동반된 CGN은 상기 언급한 type II primary CGN과 유사한 점을 많이 보여 그 치료방법 등이 유사한 점이 있으나 기저 질환에 따라 치료방법 및 예후가 달라질 수 있다. PSGN에 병발하여 CGN이 발병하는 경우가 타 원인에 의한 경우보다 예후가 좋은 것으로 알려져 있으나<sup>4)</sup>, immune-complex mediated CGN이 anti-GBM CGN이나 pauci-immune CGN

보다 적극적인 immunosuppression 치료에 더 잘 반응한다는 보고는 없다.

### (3) ANCA 관련 혈관염 및 사구체신염

이 질환은 주로 Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa 등의 혈관염에서 발생하는 사구체 질환을 지칭하는데 ANCA는 Goodpasture syndrome과 type I primary CGN 등 혈관염 이외의 경우에서 anti-GBM Ab 또는 다른 자가항체 등과 같이 발견되는 수가 적지 않다. 특히 ANCA와 관련된 일차성 CGN에서는 anti-GBM Ab가 확인이 안되는 경우는 type III primary CGN이라 칭하고 anti-GBM Ab가 확인되는 경우는 type IV primary CGN이라 하는데 그 치료와 예후도 이 항체들의 존재 여부에 따라 type III primary CGN과 type IV primary CGN의 치료 및 예후와 크게 다르지 않아 혈관염에 의한 CGN은 plasmapheresis에 잘 반응하지 않고 cyclophosphamide 등의 치료가 주를 이루고 그 예후도 anti-GBM Ab와 관련된 CGN의 경우 보다는 좋은 경우가 많은 것으로 알려져 있다. Wegener's granulomatosis 환자에게 trimethoprim-sulfamethoxazole의 투여는 CGN에 도움이 되지 않는다.

### 3) 신이식

Anti-GBM antibody, ANCA가 없어지는데 약 1-2년 걸리므로 신질환의 재발을 막기 위하여 신장이식은 이 시기가 지난 후 이들 항체 검사를 하여 음성소견이 나온 후 실시하는 것이 바람직하다. 또한 SLE에 의하여 CGN이 발생하고 이에 의한 RPGN이 발생하여 CRF로 발전한 경우에도 즉시 수술하지 않고 약 6-12개월 정도의 요독 상태를 거치면 대부분의 경우 lupus activity가 감소하므로 이를 임상적으로, 또한 검사로 확인하고 신이식을 고려한다. 신이식 후 lupus의 재발은 매우 드물다. Anti-GBM antibody가 사라진 후 신이식을 시행하는 경우 anti-GBM CGN의 재발은 매우 드물다. 그러나 ANCA와 관련된 CGN의 발병은 이보다 더 높고(약 20%) 이식 수술 전 ANCA의 존재여부와 관련이 없다는 보고도 있다. 이외 Alport 증후군 환자가 신 이식을 받는 경우 이식 신에 CGN이 발생한다는 보고도 있다.

### 4. 반월상 사구체신염의 치료의 일반적 문제점

Wiggins 등은 가토의 항사구체기저막항체에 의한 CGN모델에서 혈청 creatinine, 단백뇨, 및 신피질에

서 type I 교원질 mRNA, 교원질 생성속도, 교원질 축적정도, Masson-trichrome 염색정도를 비교하여 이들 사이에 시간적, 임상적 의미의 중요성을 확인한 바 있다<sup>18)</sup>. Masson-trichrome 염색을 통하여는 초기 반월형성이 어느 정도 이루어진 상태에도 계속 반월형성이외에는 교원질의 침착을 확인하기 힘들었으나 이때는 이미 type I collagen mRNA의 수준은 최고조에 달해 있고 교원질의 생성속도도 거의 최고조에 달한 상태이어서 이론적으로 이후는 교원질단백의 축적만이 남은 것으로 생각된다. 즉 CGN이 확인되고 특히 Masson trichrome 염색으로 교원질 등의 침착이 확인되기 시작하는 경우에 이미 gene 수준에서는 교원질단백의 mRNA가 최고조에 달한 후 감소하는 상태이거나 교원질의 생성속도가 최고조에 도달하여 있어 이제는 교원질이 다량침착하는 단계만 남아 있는 상태이므로 이때에는 환자가 발견되더라도 치료에 큰 의미가 없어질 것으로 사료된다. 따라서 CGN 또는 이 질환의 사구체경화증으로 발전을 차단시킬 수 있는 의미있는 치료를 위하여는 신질환 발생의 매우 초기에 신조직에서 이들 교원질 및 비교원질 단백질의 유전자 발현정도를 확인하는 것이 매우 중요한 것으로 생각된다. 이같이 이론적으로는 매우 초기에 유전자 정보를 얻는 등의 첨단진단을 통하여 CGN을 진단하고 치료를 시작하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 한편 임상적으로는 이미 GFR이 감소하여 혈장 creatinine이 증가한 경우에 환자를 치료하기 시작하는 경우가 많은데, 이때 혈장 creatinine이 실제 신손상 후 사구체경화의 정도를 반영하는 경우도 많겠으나 일부의 예에서는 반월에 교원질 등 기질단백의 축적없이 세포성반월을 형성하여 GFR이 감소하게 되거나, 반월형성 이외의 원인에 의하여 혈장 creatinine의 증가를 보일 수도 있고 또한 시간 경과에 따른 반월의 소산율도 적지 않다고 알려져 있으므로 이미 늦었다고 생각되는 경우에도 신생검에 의하여 교원질의 침착과 사구체경화가 확인되기 전까지는 적극적인 치료가 권장된다. 일반적으로 혈장 creatinine이 6 mg/dL 이상인 경우 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 국내의 보고에서도 80% 이상의 반월형성, 내원시 혈장 creatinine이 높은 경우는 예후가 좋지 않음을 보고하고 있다. 그러나 ANCA 양성 pauci-immune CGN 환자의 경우 anti-GBM antibody에 의한 CGN의 경우와 달리 요독증이 심하여 투석치료를 받는 중에서

도 적극적인 면역억제 치료를 시도하여 추후 신기능이 회복된 보고들이 있으므로 또한 반월형성은 기전이 다른 여러 사구체 질환에 의한 사구체 손상의 결과로 일어나는 비특이적 반응으로, 그 원인질환에 따라 치료의 방법 및 그 반응이 다른 것이 보고 되어 왔으므로 CGN을 진단시 여러 검사 방법을 이용하여 원인질환을 확인하여 각 원인에 맞는 치료가 필요할 것으로 생각된다.

### 5. 반월형성기전 및 조기진단 방법, 치료의 최신 지견

반월의 생성은 사구체가 여러 종류의 손상에 의하여 사구체 모세혈관벽에 비교적 큰 상처를 입어 모세혈관벽의 열공(Gap)을 통하여 보우만강에 여러 염증세포와 함께 fibrin이 유입되는 경우 공통적으로 나타나는 반응이다. 즉 모세혈관벽에 큰 상처를 입은 후 나타나는 반응은 신장 이외의 조직에서 조직손상 후 나타나는 염증 후 조직보수(repair)와 크게 다르지 않고 다만 이 보수과정이 사구체와 사구체주위간질조직에서 빠르게 일어나므로 특징적인 반월형성을 보이고 사구체경화 및 신섬유화를 통한 비가역적 손상을 가져오는 것으로 알려져 있다. 이제까지의 경험 및 연구에 의하면 반월상 사구체신염의 치료는 의심이 되는 경우 조기 신생검에 의한 조기진단 후 상황에 따라 적절한 면역억제제를 plasmapheresis 실시와 함께 또는 단독으로 투여하고 항응고제나 섬유소용해제 등을 투여하는 것으로 알려져 있다. 그러나 이미 언급한 바와 같이 신생검에 의하여 반월형성이 확인되는 경우에는 이미 교원질 유전자의 발현이 높아져서 어떤 의미로는 치료의 적기를 놓쳤다고 판단된다. 따라서 조기 신생검에 의한 이 질환의 단순 조기진단 이외에, 아주 초기에 질환자체가 매우 애매하게 의심되는 상태에서 사구체경화나 신섬유화로 발전할 가능성이나 그 정도를 예측 할 수 있는 진단 또는 예측 방법을 발견하는 경우 이제까지 알려진 치료 보다 더욱 효과적인 치료를 할 수 있을 것으로 생각된다. 조직의 신섬유화 진행이 시작된 정도를 알아보는 방법으로 Noh 등은 항가토기저막항체에 의한 가토의 반월상 사구체신염 실험모델에서 손쉽게 채취할 수 있는 요에서 신섬유화 및 사구체경화증과 매우 밀접하게 관련된 것으로 알려진 TGF- $\beta$ 를 측정하고 초기에 요중의 크레아티닌으로 보정된 요중 TGF- $\beta$  농도가

높은 경우 심한 사구체경화나 신섬유화와 관련이 있는 것을 보고한 바 있으나<sup>19)</sup>, 아직 임상적 유용성은 확실하지 않다. 또한 deMiguel 등은 동일한 실험모델에서 MRI를 이용 섬유화의 정도와 MRI 소견을 비교하여, 사구체경화증과 신섬유화의 확인 및 이들의 조기 발견에 MRI 이용을 시도하여 의미있는 결과를 얻은 바 있고<sup>20)</sup>, 특히 Lee 등은 동일한 실험모델에서 조기 신생검으로 얻어진 신피질조직에서 collagen type I( $\alpha$ )의 유전자에 대한 정량 PCR을 시행하여 심한 사구체경화나 신섬유화를 예측할 수 있음을 보고하여<sup>21)</sup> 앞으로 이 같은 검사들이 발병 초기에 적절히 시행되는 경우 이제까지 보다 훨씬 발병 초기에 비교적 용이하게 사구체경화나 신섬유화가 발생할 가능성이나 그 정도를 예측할 수 있게 되어 급속한 신기능의 감소가 동반되는 반월상 사구체신염의 조기치료에 큰 도움을 주어 미래에 반월상 사구체신염의 많은 예에서 신기능의 보전을 기할 수 있을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 이같은 방법들을 타 사구체 질환이나 타 장기 질환에 적용하는 경우 각 사구체 질환에서 사구체경화나 신섬유화가 발생할 가능성이나 타장기의 섬유화 정도를 미리 예측하는데 도움을 주어 치료에도 도움을 줄 수 있을 것으로도 생각된다. 이같이 신섬유화나 사구체경화를 발병 초기에 예측하는 것만이 아니라, 또한 앞에서 언급한 바와 같이 어떠한 원인에 의하여 반월이 형성된 경우에 초기 반월이 형성된 사구체 정도만큼 추적 신생검에서 사구체경화를 가져오지는 않는 경우도 많이 관찰되고, 이와 대조적으로 초기에 반월형성의 수가 적었는데도 불구하고 추적조직검사에서는 초기 보다 훨씬 많은 수의 사구체에서 사구체경화가 발생하는 경우도 관찰되므로 이같이 특히 RPGN과 밀접하게 관련된 반월상 사구체신염에서 시간에 따른 반월형성 정도의 변화 및 사구체경화, 신섬유화 정도의 감소 또는 증가와 관련된 기전이 정확하게 밝혀지면 이를 통하여 반월상 사구체신염 발생의 예방 뿐 아니라 반월형성 후 사구체경화증의 발생을 억제하는 치료 방법을 개발하여 환자에서 발병전의 신기능을 최대한 보존 유지할 수 있을 것으로 생각된다.

Nishikawa K 등이 항 ICAM 항체투여로 항기저막항체투여에 의한 반월상 사구체신염의 생성을 억제할 수 있었던 보고<sup>22)</sup>, Lan과 Nikolic-Paterson 등에 의한 interleukin-1 receptor antagonist 투여에 의한

항기저막항체로 유발된 반월상 사구체신염의 발생역제<sup>23-25)</sup>, 등이 이같은 새로운 치료방법의 시도로서 하나라 하겠다. 이외에도 여기서 언급하지 않은 많은 기존의 또는 새로운 여러 가지 치료방법이 시도되고 있는데<sup>26)</sup> 그러나 이같은 치료 방법의 개발은 아직 시작 단계로 완전한 이론정립 및 인체에의 적용에는 더욱 많은 연구가 필요하다 하겠다.

## IgA nephropathy(IgA 신병증)

### 1. 서론

IgA 신병증은 가장 많이 볼 수 있는 사구체질환으로 특히 동양인, Caucasian에게 빈발하는 질환이다. 그러나 African-American에게는 비교적 드물게 발생하나 그 이유는 확실하지 않다. IgA 신병증은 신생검에 의하여 확진되고 특히 면역형광현미경 검사상 주로 mesangium에 IgA의 침착과 더불어 IgG, C3의 침착이 특징적이나 조직 소견은 환자에 따라 다르게 나타날 수도 있어 focal 또는 diffuse segmental proliferative 사구체신염으로 나타난다. IgA 신병증의 발병기전<sup>26-28)</sup>은 아직 확실하지 않으나 IgA 조절 장애가 그 원인이 아닌가 생각되는데 특히 여러 상황에서 mucosal IgA 반응이 과하게 일어나 IgA 신병증으로 발전하는 것으로도 생각되나 아직 확실하지 않다. 이외 IgA의 제거가 원활치 않은 간경화증도 IgA 신병증의 원인이므로 IgA의 제거 장애도 IgA 신병증 발생의 한 원인으로 생각된다. 어디에서 IgA 면역체가 형성되는지도 아직 확실하지 않으나, IgA 면역체가 어떻게 사구체 신조직에 침착하는 지도 확실하지 않다. 다만 가능성 있는 기전으로는 대부분의 IgA가 포함되지 않은 면역결합체는 C1과 결합하여 혈중 보체의 classical pathway를 활성화시키는데 그 결과 C3b의 생성이 증가된 후 이들이 적혈구의 C3b receptor에 붙게되고 결국 적혈구가 순환하며 이들을 reticuloendothelial system으로 인도하여 결국 면역결합체는 monocyte-macrophage에 의하여 제거된다. 그러나 IgA가 포함된 면역결합체는 alternate pathway를 활성화시켜 C1을 활성화시키지 않는다. 따라서 alternative pathway는 classical pathway보다 면역결합체 제거능력이 느려서 혈중에서 잘 제거되지 않아 사구체에 많이 침착되는 것으로 생각된다. 일단 면역결합체가 침착되면 다시 보체가 활성화되고 cyto-

kine들이 분비되어 사구체 손상이 오게 되는 것으로 생각된다. 또한 IgA가 포함된 면역결합체에 fibronectin이 붙어있는 경우가 많은데, 이 fibronectin으로 인해 IgA가 포함된 면역결합체가 mesangium에 쉽게 침착하게되어 IgA 신병증이 발생한다는 가설도 있다. 이외에도 IgA 신병증환자의 IgA(IgA1)가 비정상적 glycosylation구조(the deficiency of galactose in O linked carbohydrate)를 가지고 있어 이 비정상적 IgA1이 mesangium에 잘 달라 붙게되어 IgA 신병증이 발생하게 된다는 보고들도 있다. 그러나 IgA 신병증의 발생에 있어서 IgA가 중요한 역할을 한다는 이상의 보고들과 달리 오히려 같이 침착되는 IgG가 더 중요한 역할을 한다는 보고도 있다. 즉 환자의 IgG, 주로 IgG2(일반적으로 carbohydrate에 대한 반응으로 생성되는 것으로 알려져 있음)가 환자의 IgA1의 galactose deficient hinge region과 반응하여 IgA-IgG 면역결합체가 형성된 후 아직 밝혀지지 않은 기전에 의하여 mesangium에 침착하여 IgA 신병증이 발생한다는 기전도 있으나 아직 확실한 정설은 없다. 이상과 같이 발병기전이 뚜렷치 않은 IgA 신병증의 발생의 원인은 원인불명 이외에 기타 여러 질환들이 보고되어 있으며(Table 2) 또한 IgA 신병증이 아니면서도 IgA의 침착이 확인 되는 lupus nephritis 등의 질환들도 있어서 이들 원인질환에 따라 증상 및 치료가 달라지게 된다. 또한 IgA 신병증의 경우에도 임상상이 무증상성 혈뇨, 급성신우신염, 급속 진행성 사구체신염, 신증후군, 만성 신부전 등으로 다양하게 나타나므로 이들 임상상에 따라 치료와 예후가 달라지게 된다.

### 2. IgA 신병증의 원인 또는 동반 질환(Table 2)

### 3. IgA 신병증의 치료원칙 및 치료

어느 임상상으로 환자가 오게 되었건 신생검상 IgA 등의 침착이 확인되고 IgA 신병증으로 진단되는 경우 제일먼저 IgA nephropathy의 기저질환이 있는지를 확인하는 것이다. 특히 최근에는 소화기계의 악성종양도 기저질환으로 의심되기도 하며<sup>29)</sup>, 루푸스 환자에서 신장의 침범이 루푸스 신염이 아니라 단순 IgA 신병증에 의한 것이라는 보고들도 있는바<sup>30)</sup> IgA 신병증 진단시 기저질환 또는 유사질환에 대한 철저한 감별진단이 반드시 필요한 것으로 판단된다. 특히

**Table 2. Classification of IgA Nephropathy<sup>747-779</sup>**

Primary IgA nephropathy
Secondary IgA nephropathy
Schönlein-Henoch purpura
Human immunodeficiency virus infection
Toxoplasmosis
Seronegative spondyloarthropathy
Celiac disease
Dermatitis herpetiformis
Crohn disease
Liver disease
Alcoholic cirrhosis
Ankylosing spondylitis
Reiter syndrome
Neoplasia
Mycosis fungoides
Lung cancer
Mucin-secreting cancer
Cyclic neutropenia
Immunothrombocytopenia
Gluten-sensitive enteropathy
Scleritis
Sicca syndrome
Mastitis
Pulmonary hemosiderosis
Berger disease
Leprosy
Familial IgA nephropathy

Nut-cracker syndrome 등과 같은 비사구체 질환도 IgA 신병증과 매우 유사한 임상증상을 보여 IgA 신병증으로 오진되는 경우도 있을 수 있으므로 치료 전 IgA 신병증과 유사한 임상증상을 보이는 여러 질환들을 감별하여 IgA 신병증의 확진에 만전을 기하여야 한다<sup>31)</sup>. 어떠한 치료이건 IgA 신병증의 진행을 뚜렷하게 억제시킨다는 보고는 아직 없는데 기저질환이 없는 일차성 IgA 신병증에 대하여 현재 사용되는 치료방법은 다음과 같다.

**1) Corticosteroid**

이제까지의 IgA 신병증의 치료를 확인하여 보면 prednisone 단독 요법은 큰 의미가 없는 것으로 판단된다<sup>32)</sup>. 그러나 18-36개월간 corticosteroid를 사용한 연구에서 단백뇨를 줄이고 GFR을 대조군 보다 잘 유지할 수 있었다는 보고도 있어<sup>26, 33)</sup> 아직 이에 대한 결론을 내리는 것은 정확하지 않다. 한편 crescentic, rapidly progressive IgA nephropathy의 경우 앞에서 언급한 바와 같이 pulse steroid therapy 등에 효

과가 있을 것으로 판단된다. 그러나 이 경우, 이 약제 사용의 효과가 IgA 생성 이상에 대한 치료에 기인하는 것이 아니고 타 원인에 의한 crescentic, RPGN의 경우와 같이 급성염증손상의 억제에 기인하는 것으로 생각된다. 대부분의 nephrologist들은 stable 또는 very slowly progressive IgA 신병증 환자를 corticosteroid로 치료하지 않는다. 이것은 2년간 alternate steroid therapy를 실시한 최근의 전향적 연구에서 이 약제의 치료시 만성 신부전으로의 진행도 없었으나 단백뇨의 감소나 신기능의 호전에 도움이 되지 않았다는 보고<sup>34)</sup>들이 있었기 때문이다. 다만 소아 IgA 신병증에서 corticosteroid therapy가 효과가 있다는 보고들이 일부에서 나오고 있다. 그러나 IgA 신병증의 한 subset로서 혈뇨는 거의 없으며 nephrotic range의 proteinuria가 있으며 조직소견상 IgA의 많지 않은 침착과 함께 전자현미경상 diffuse foot process effacement가 있어 미소변화성 사구체신염양 변화가 동반되는 경우 corticosteroid에 비교적 잘 반응하여 미소변화성사구체신염에 대한 corticosteroid의 반응 정도를 보이고 역시 frequent relapse나 steroid dependent 등의 경우 cyclophosphamide의 투여가 필요할 수 있다<sup>35, 36)</sup>.

**2) Cyclophosphamide**

또한 미소변화성사구체신염양 IgA 신병증에서 미소변화성사구체신염의 경우와 같이 corticosteroid에 frequent relapse, non responder, steroid dependent인 경우는 사용이 가능하다<sup>35, 36)</sup>. 그러나 mild to moderate proteinuria(평균 1.7 g/day) IgA 신병증 환자에서 oral cyclophosphamide(6개월)+dipyridamole(2년)+warfarin(2년)을 경구로 투여 후 그 효과를 투여 안한 군과 비교하여 본 결과 큰 의미는 없었다는 보고도 있고<sup>37)</sup> 같은 치료를 moderate proteinuria를 보이는 환자에게 3년간 투약했더니 효과가 있었다는 보고도 있었다<sup>38)</sup>. 따라서 사용시에는 장기간 투여하는 것이 바람직할 것으로 생각되나 아직 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**3) Warfarin, antiplatelet antiaggregants**

이들 약제를 단독으로 사용하는 것이 아니라 면역억제제와 같이 사용하여 역시 일치되지 못한 결과를 얻었다<sup>37, 38)</sup>.

#### 4) Miscellaneous therapies

##### (1) Cyclosporine

Recurrent IgA 신병증에 대하여 conflicting result를 보인다. Proteinuria와 혈중 IgA 농도를 감소시키고 신질환의 진행을 다소 늦출 수 있으나 장기간 사용시 cyclosporine nephrotoxicity에 의하여 cyclosporine을 사용 안한 group 보다 혈중 creatinine이 더 증가하고 나아가서 사용을 중단하는 경우 곧 신질환이 재발하는 경우가 많아 그 효과가 제한된다<sup>39, 40</sup>.

##### (2) CGN으로 인한 RPGN으로 발전하는 경우

Pulse steroid therapy, IV cyclophosphamide, plasmapheresis를 단독으로 또는 병합하여 치료

##### (3) Immuglobulin 투여

Rostocker 등은 low and high dose의 immunoglobulin을 moderate and severe IgA 신병증의 진행을 억제하고 검사소견 및 임상상의 호전이 있다는 보고를 하여 IgA 신병증 치료의 한 새로운 방법을 제시하였다<sup>41, 42</sup>.

##### (4) Fish oil과 식이요법

IgA 신병증환자에서 essential fatty acid의 결핍이 보고된바 있다. 이 Fish oil을 투여한 결과 단백뇨와 고혈압에 대한 의미는 거의 없었으나 GFR의 감소속도를 줄일 수 있었다는 보고가 있다<sup>43, 44</sup>. 또한 저단백식이 사구체 압을 낮추고 저 cholesterol 음식이 고지혈증에 의한 신손상을 억제하는 것은 잘 알려져 있다.

##### (5) Ace inhibitor

IgA 신병증 환자의 잔여 사구체 압을 낮추어 단백뇨를 감소시키고 CRF로의 진행을 늦출 수 있다<sup>45, 46</sup>. 특히 DD genotype에서 효과가 좋은 것으로 알려져 있다.

##### (6) 실험적 치료방법

Border 등이 항  $\theta$ -1 항체로 유발시킨 쥐의 급성 간질세포중식성 사구체신염모델에서 초기에 사구체경화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 TGF- $\beta$ 에 대한 항혈청을 투여하여 이 질환의 발병을 뚜렷하게 억제하였다고 보고하였다<sup>47</sup>.

#### 5) IgA 신병증 환자의 신장이식<sup>48-54</sup>

20-75%(평균 50%)의 신이식 환자에서 IgA 신병증이 재발하는데, 대부분의 경우 microscopic hematuria, asymptomatic proteinuria로 나타난다. 특히 living related donor에서 받는 경우가 높아서 genetic susceptibility가 있을 수 있음을 시사한다. HLA

B35, DR4인 경우 특히 재발의 가능성이 높다. 이같이 비교적 높은 재발율에도 불구하고 과거에는 graft loss는 비교적 낮아서 10% 이하로 생각해 왔으나 15년 이상을 추적한 결과 20% 정도까지 증가하여 시간이 증가함에 따라 graft loss도 증가하는 것으로 생각된다. 그리고 IgA 신병증환자가 cadaveric transplantation을 받는 경우 더욱 예후가 좋은 것으로 알려져 있는데 특히 anti-HLA IgA 항체가 있는 경우가 없는 경우보다 2 year survival rate(100%:70%)가 좋다.

#### 6) Pregnancy in IgA nephropathy

IgA 신병증 환자에서 임신은 비교적 잘 유지가 된다. 그러나 GFR이 70 mL/min 이하, uncontrolled hypertension, 신조직검사상 심한 arteriolar and tubulo-interstitial disease가 있는 경우는 신기능이 악화되고 임신중독증의 가능성이 특히 높아지므로 이에 대한 사전 설명 및 주의가 필요하다<sup>55</sup>.

#### 4. 결론

이상을 종합해 볼 때 mild to moderate proteinuria, intermittent hematuria만 있는 stable 또는 very slowly progressive IgA 신병증의 경우는 면역억제제의 사용을 피하고 신기능의 보존을 위하여 고전적으로 사용되는 low protein diet, ACE inhibitor 그리고 antiplatelet antiaggregants 등을 사용해 볼 수 있을 것으로 생각되고 이것은 non nephrotic range proteinuria 환자의 대부분에게 적용할 수 있을 것으로 생각된다. Fish oil은 특히 예후가 안 좋아 보이는 경우에 투여하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 그러나 신증후군 환자에서 low grade IgA 신병증소견을 보이며 미소변화사구체신염 소견을 보이는 경우 corticosteroid의 사용은 반드시 필요할 것으로 생각된다. 급속 진행성 사구체신염에서 특히 반월상 사구체신염에 대한 치료의 일환으로 plasmapheresis 등과 함께 pulse steroid therapy가 반드시 필요하며 이후에도 일정기간 corticosteroid의 투여가 필요할 수 있다. 그러나 만성 신부전이 진단된 경우에는 corticosteroid 등 면역억제제의 사용이 필요 없다.

**Membranoproliferative-glomerulonephritis,  
Mesangiocapillary glomerulonephritis**  
(MPGN: 막중식성 사구체신염)

**1. 서론**

본 질환은 비교적 드문 신질환이며 역시 여러 원인에 의하여 발생한다. 조직 소견에 따라 1형(type 1), 2형(type 2)의 두 종류로 크게 나뉘어지는데 신생검에 의하여 이같이 진단이 되는 경우 여러 가지 원인 질환을 반드시 찾아보아야 한다. 이같은 원인 질환이 확인 안되는 경우 idiopathic form으로 진단 할 수 있는데 주로 8-30세 정도에서 발생한다<sup>56, 57</sup>. 이같이 조직형에 따라, 원인질환의 여부에 따라 치료가 달라질 수 있을 뿐만 아니라, 이들 질환의 임상양상이 다음과 같이 크게 다르게 나타날 수 있으므로 이에 따라 치료가 달라질 수 있을 것으로 생각된다<sup>58</sup>.

임상상;

- 1) Post streptococcal glomerulonephritis와 같은 acute nephritic syndrome의 양상(20-30%)
- 2) IgA nephropathy와 유사하게 recurrent episodes of gross hematuria의 양상
- 3) IgA nephropathy와 유사하게 asymptomatic urinary abnormality의 양상
- 4) Insidious onset의 nephrotic syndrome 양상 (50%)

등 크게 네 종류의 임상상을 보인다.

**2. 원인 질환(Table 3)**

**3. 치료지침 및 치료**

MPGN의 치료 및 예후는 원인질환의 존재여부에 따라 다르다. 원인질환이 있는 경우는 원인 질환을 치료하거나 원인질환이 좋아지는 경우 같이 좋아진다. 일반적으로 원인불명성 MPGN의 경우 예후가 나쁜 경우가 많다. Type I MPGN 환자의 1/3은 remission이 오고 1/3-1/2는 결국 CRF로 발전하는 경우가 많고 1/3은 오랜 기간에 걸쳐 wax and wane 양상의 임상상을 보이거나 결코 사라지지 않는다. idiopathic MPGN의 적절한 치료는 아직 확실하지 않는데 다만 type II MPGN, early renal insufficiency, hypertension, heavy proteinuria, severe tubulo-inter-

stitial nephritis 등의 경우 예후가 나쁘다<sup>58-61</sup>. 따라서 각 환자들의 상황에 따른 치료가 필요할 것으로 생각되는데 nephrotic range의 heavy proteinuria로 발현된 환자들을 제외하고는 비교적 예후가 매우 나쁘지 않으므로 immunosuppressive agent 등 특별한 치료는 잘 사용하지 않는다. 또한 기저질환의 존재유무에 따라서 치료가 달라질 수 있으므로 기저질환의 진단에 주의하여야 한다.

Type I MPGN의 치료를 하기 위하여 다음의 사항을 알고 아래와 같이 치료하여야 한다. Type II MPGN의 특별한 치료는 잘 알려져 있지 않다.

**1) 기저질환이 있나?**

- ① Hepatitis B virus infection: observation only  
α - interferon ?  
lamivudine

**Table 3. Classification of Membranoproliferative Glomerulonephritis<sup>581-590</sup>**

Idiopathic	
	Type I
	Type II
	Type III
Secondary	
Infections	
	Hepatitis C and B
	Visceral abscesses
	Infective endocarditis
	Shunt nephritis
	Quartan malaria
	Schistosoma nephropathy
	Mycoplasma infection
Rheumatologic diseases	
	Systemic lupus erythematosus
	Scleroderma
	Sjögren syndrome
	Sarcoidosis
	Mixed essential cryoglobulinemia with or without hepatitis C infection
	Anti-smooth muscle syndrome
Malignancy	
	Carcinoma
	Lymphoma
	Leukemia
Inherited diseases	
	α -Antitrypsin deficiency
	Complement deficiency(C2 or C3) with or without partial lipodystrophy

immunosuppressive therapy는 금기

- ② Hepatitis C virus infection :  $\alpha$  - interferon
- ③ Bacterial endocarditis, infected ventriculo-atrial shunt: early antibiotic therapy
- ④ Chronic lymphocytic leukemia : chemotherapy
- ⑤ Lupus nephritis : immunosuppressive therapy
- ⑥ Mixed cryoglobulinemia : plasmapheresis 등

## 2) 기저질환이 없는 경우: Idiopathic form의 경우

### (1) Corticosteroid

소아에서 많이 보고되었고 효과도 인정되었으나 본 약제의 중요한 부작용인 hypertension 등에 대한 문제점이 도외시되었다<sup>56, 62</sup>. 그러나 본 약제가 성인의 MPGN에 어떠한 효과가 있는지는 아직 잘 확인되지 않고 있다. 소아의 경우 보다 단기간동안 corticosteroid를 투여한 후향적 연구<sup>63, 64</sup>에서는 의미있는 효과를 보여주지 못하였다.

### (2) 항혈소판제제(antiplatelet agent)

본제제 사용의 이론적 근거는 MPGN 환자에서 platelet consumption이 증가하고 따라서 platelet가 사구체손상에 관여할 것이라는 가설에 있다. 또한 본제제를 투여하여 MPGN의 진행을 늦추었다는 보고들이 있다<sup>64, 65</sup>. 이 약제가 단기간 GFR 등 신기능을 유지하는데는 도움을 주나 이들 약제를 단기간 사용한 후 10년 후의 결과는 같아서 본 약제의 지속적인 치료가 필요할 것으로 생각된다<sup>65</sup>. 실제 이 약제들을 3년 투여한 경우에 의미있는 효과가 있었다는 보고가 있다<sup>66</sup>. 그러나 항응고제인 warfarin의 투여는 출혈 합병증의 빈도를 크게 높여 이 질환에서 warfarin의 투여는 권장되지 않는다<sup>67</sup>.

### (3) Cytotoxic drugs

본 약제만으로 MPGN을 치료한 경험은 별로 보고되지 않고 있다. 다만 cyclophosphamide와 항응고제를 같이 투여한 보고가 있으나 의미있는 치료효과를 보이지 않았다<sup>68</sup>.

### (4) 신장이식

신이식 후에 이질환은 모두 재발하는 경우가 많다. Type I MPGN의 경우 약 20-30%의 재발율을 보이는데 chronic transplant rejection의 경우 de novo MPGN을 보이는 경우가 있으므로 실제 재발율은 이보다 낮을 것으로 생각된다<sup>69-72</sup>. 재발하는 경우 증상이 없거나 단백뇨나 혈뇨가 있게 된다. 이때 hypo-

complementemia의 존재와 무관하게 이들 환자의 약 30-40%에서 graft loss가 따른다. 이 경우 특별한 치료방법은 없고 aspirin과 dipyridamole을 병합투여하는 것이 신기능을 안정시킨다는 보고가 있다. Cyclosporine의 효과는 확실하지 않은데 cyclosporine의 도입 후 MPGN의 재발율이 30에서 10%로 감소하였다는 보고가 있다.

Type II의 경우 50-100%의 재발율을 보여 Type I의 경우보다 매우 높다<sup>69, 70, 72</sup>. 재발하는 경우는 이식 1년 이내에 non nephrotic range의 단백뇨를 보이는 경우가 많다. 이같은 재발로 인한 graft loss는 10-20% 정도로 알려져 있는데 한 보고는 약 50%의 graft loss를 보이고 있다<sup>73</sup>. 역시 특별한 치료가 없으나 plasmapheresis가 조직학적 개선과 함께 clinical remission을 가져 왔다는 보고가 있다<sup>74</sup>.

### 3) 기저질환이 있는 경우 : 기저질환의 치료

## 결 론

Non nephrotic range의 심하지 않은 proteinuria를 보이는 Idiopathic MPGN에 대하여서는 특별한 면역억제 등의 치료를 시도하지 않는 것이 좋을 것으로 사료된다. 그 이유는 이들의 경우 적지 않은 수에서 비교적 예후가 나쁘지 않으며 소수의 예에서는 spontaneous remission도 기대되기 때문이다. 다만 일반적인 치료로서 저단백식이, ACE inhibitor 그리고 항혈소판제제의 투여를 시도해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

그러나 nephrotic syndrome으로 발현한 성인 환자는 idiopathic MPGN에 의하여 발생한 소아 신증후군 환자에서 low dose corticosteroid가 효과가 있었다는 결과를 인용하여 alternate day steroid therapy를 권하기도 한다. 즉 120 mg prednisone을 2일 간격으로 8-12주간 투여하며 추적 검사하여 반응이 있는 경우 몇개월에 걸쳐 2일 간격으로 하루 20 mg 투여하는 양까지 감량한 후 이 유지량을 수년간 투여하는 방법을 사용하기도 한다.

항혈소판제제의 사용은 아직 확실하지 않은데 사용하는 오랜 기간동안 충분히 사용하는 것이 그래도 도움이 되는 것으로 보고되고 있다. 또한 corticosteroid 치료를 거부하거나, 치료에 반응하지 않는 경우 일반적인 치료로 항혈소판제제와 함께 저단백식이, ACE

inhibitor의 투여 등을 시도해야 할 것으로 생각된다. 이차성 MPGN은 위에서 언급한 바와 같다. 또한 빠르게 신기능이 나빠지며 RPGN의 양상을 보이는 경우 신조직검사를 통해 CGN으로 발전하였는지를 확인하여야 하며 이 경우 pulse steroid therapy 등 RPGN에 대한 적절한 치료를 하며 신기능 보전을 시도하여야 한다.

신이식에 있어서 특히 recipient의 만성신부전 기저 질환이 Type II인 경우 MPGN의 재발 가능성에 주의할 크게 기울여야 한다.

### 참 고 문 헌

- 1) Glassock RJ, Brenner BM: The major glomerulopathies. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL ed. Harrison's principle of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw Hill, p1297-1299, 1994
- 2) Black BM: Rapidly progressive glomerulonephritis. In: Black BM ed. Rose & Black's clinical problems in nephrology. 2nd ed. Boston: Little Brown, p352-357, 1996
- 3) Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG, Primary glomerular diseases. In: Brenner BM ed. The Kidney. 5th ed. Philadelphia: Saunders, p1402-1411, 1995
- 4) Heptinstall RH: Crescentic glomerulonephritis. In: Heptinstall RH ed. Pathology of the kidney. 4th ed. Boston: Little, Brown, p627-675, 1992
- 5) Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, Gluck M, Spinowitz B: The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 31: 790-794, 1987
- 6) Takeda S, Kida H, Yokoyama H, Tomosugi N, Kobayashi K: Two distinct types of crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 37:285-293, 1992
- 7) Holzman LB, Wiggins RC: Consequences of glomerular injury: glomerular crescent formation. *Seminar Nephrol* 11:346-353, 1991
- 8) Segelmark M, Butkowski R, Wieslander J: Antigen restriction and IgG subclasses among anti-GBM antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 5:991-996, 1990
- 9) Wiggins RC, Glatfelter A, Brukman J: Procoagulant activity in glomeruli and urine of rabbits with nephrotoxic nephritis. *Lab Invest* 53:156-165, 1985
- 10) Wiggins RC: Hageman factor in experimental nephrotoxic nephritis in the rabbit. *Lab Invest* 53: 335-348, 1985
- 11) Thomson MN, Holdsworth SR, Simpson IJ, Peters DK: Defibrination with anicrod in nephrotoxic nephritis in rabbits. *Kidney Int* 10:343-347, 1976
- 12) Zoya C, Corna D, Macconi D, Zilio P, Bertani T, Remuzzi G: Tissue plasminogen therapy of nephrotoxic nephritis. *Lab Invest* 62:34-40, 1990
- 13) Bolton WK: Use of pulse methyl prednisolone in primary and multisystem glomerular diseases. In Robinson RR ed. *Kidney* 1st ed. New York, Springer Verlag, p1464-1480, 1984
- 14) Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ, Jones S, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during longterm follow-up of seventy patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 6: 689-694, 1991
- 15) McDougal BA, Whittier FC, Dross DE: Sudden death after bolus steroid therapy for acute rejection. *Transplant Proc* 8:493-496, 1976
- 16) Jayne DRW, Marshall PD, Johns SJ, Lockwood CM: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 37:965, 1990
- 17) Esnault VL, Soleimani B, Keogan MT, Brownlee AA, Jayne DR, Lockwood CM: Association of IgM with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Kidney Int* 41:1304-1310, 1992
- 18) Wiggins RC, Downer G, Phan S: Inflammation to sclerosis. How long does it take? Implications for therapeutic approaches in inflammatory renal diseases. Proceedings of the Xth international congress of nephrology. p532-537, 1988
- 19) Noh JW, Wiggins R, Phan SH: Urine transforming growth factor- $\beta$  activity is related to the degree of scarring in crescentic nephritis in the rabbit. *Nephron* 63:73-78, 1993
- 20) De Miguel MH, Yeung HN, Goyal M, Noh JW, Aisen AM, Phan SH, Wiggins RC: Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging as a non invasive technique for measuring renal scarring in a rabbit model of anti glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 4:1861-1868, 1994
- 21) Lee SK, Wiggins RC, Goyal M, Dysko R, Killen PD: Renal biopsy collagen I(CI) m RNA predicts renal scarring in model of crescentic nephritis in rabbits. *J Am Soc Nephrol* 6:899, 1995(abstract)
- 22) Nishikawa K, Guo YJ, Miyasaka M, Tamatani T, Collins AB, Sy MS, McClusky RT, Andres G: Antibodies to intercellular adhesion molecule-1/

- lymphocyte function associated antigen 1 prevent crescent formation in rat autoimmune glomerulonephritis. *J Experi Med* 177:667-77, 1993
- 23) Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Zarama M, Vannice JL, Atkins RC: Suppression of experimental glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist. *Kidney Int* 43:479-485, 1993
  - 24) Nikolic-Paterson DJ, Lan HY, Hill PA, Vannice JL, Atkins RC: Suppression of experimental glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist: Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Am Soc Nephrol* 4:1695-1700, 1994
  - 25) Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, Vannice JL, Atkins RC: Interleukin-1 receptor antagonist halts the progression of established rat crescentic glomerulonephritis in the rat. *Kidney Int* 47:1303-1309, 1995
  - 26) Van Es L: Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 41:1720, 1992
  - 27) Rodicio J: Idiopathic IgA nephropathy. *Kidney Int* 25:717, 1984
  - 28) Allen AC, Feehally J: IgA1 glycosylation and the pathogenesis of IgA nephropathy. *Am J Kid Dis* 35:551-554, 2000
  - 29) Gandini E, Allaria P, Castiglioni A, AmatoID, Schiaffino E, Giangrande A: Minimal change nephrotic syndrome with cecum adenocarcinoma. *Clin Nephrol* 45:268-270, 1996
  - 30) Basile C, Semeraro A, Montanaro A, Giordano R, De Padova F, Marangi AL, Ligorio VA, Santese D: IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus(letter). *Nephrol Dial Transplant* 13:1891-1892, 1998
  - 31) Russo D, Minutolo R, Iaccarino V, Andreucci M, Capuano A, Savino FA: Gross hematuria of uncommon origin: the nutcracker syndrome. *Am J Kid Dis* 32:E3
  - 32) Galla J: IgA nephropathy. *Kidney Int* 47:377, 1995
  - 33) Kobayashi Y, Hiki Y, Fujii K, Kurokawa A, Tatenos S: Moderately proteinuric IgA nephropathy: Prognostic prediction of individual clinical courses and steroid therapy in progressive cases. *Nephron* 53:250, 1989
  - 34) Julian B, Barker C, Woodford S: Alternate-day prednisone treatment of patients with IgA nephropathy(abstract). *J Am Soc Nephrol* 4:681, 1993
  - 35) Mustonen J, Pasternack A, Rantala A: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: Response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 20:172, 1983
  - 36) Cheng I, Chan K, Chan M: Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: Disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis* 14:361, 1989
  - 37) Walker R, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P: The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: A two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 34:103, 1990
  - 38) Woo K, Lee GS, Pall AA: Effect of triple therapy in IgA glomerulonephritis: A follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol* 36:60, 1991
  - 39) Lai K, Lai FM, Leung AC, Ho CP, Wallace-Owen J: Plasma exchange in patients with rapidly progressive idiopathic IgA nephropathy: A report of 2 cases and review of literature. *Am J Kidney Dis* 10:66, 1987
  - 40) Cattran D: Current status of cyclosporine A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 25(Suppl 1):S43, 1991
  - 41) Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, Andre C, Adnot S, et al: Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* 69(3):327-34, 1995
  - 42) Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, Andre C, Adnot S, et al: High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med* 120:476-484, 1994
  - 43) Holman R, Johnson SB, Bibus D, Spencer DC, Donadio J Jr: Essential fatty acid deficiency profiles in idiopathic immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 23:648, 1994
  - 44) Donadio J Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE: A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 331:1194, 1994
  - 45) Cattran D, Greenwood C, Ritchie S: Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: A comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 23:247, 1994
  - 46) Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Ruggiu C, Sanna G, Sasdelli M, Zuccala A, Zucchelli P: ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: A

- multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 9:265, 1994
- 47) Border WA, Okuda S, Languino LR, Sporn MB, Ruoslahti E: Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor  $\beta$ 1. *Nature* 346:371-374, 1990
- 48) Matthew T: Recurrence of disease following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 12:85, 1988
- 49) Morzycka M, Croker BP Jr, Siegler HF, Tisher CC: Evaluation of recurrent glomerulonephritis in kidney allograft. *Am J Med* 72:588, 1982
- 50) Bachman U, Biava C, Amend W, Feduska N, Melzer J, Salvatierra O, Vincenti F: The clinical course of IgA-nephropathy and Henoch-Schonlein purpura following renal transplantation. *Transplantation* 42:511, 1986
- 51) Berger J: Recurrence of IgA nephropathy in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 12:371, 1988
- 52) Brensilver J, Mallat S, Scholes J, McCabe R: Recurrent IgA nephropathy in living-related donor transplantation: Recurrence or transmission of familial disease? *Am J Kidney Dis* 12:147, 1988
- 53) Odum J, Peh CA, Clarson Ar, Bannister KM, Seymour AE, Gillis D, Thomas AC, Mathew TH, Woodroffe AJ: Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 9:309, 1994
- 54) Lim E, Chia D, Gjertson DW, Koka P, Terasaki PI: In vitro studies to explain high renal allograft survival in IgA nephropathy patients. *Transplantation* 55:996, 1993
- 55) Abes S: The influence of pregnancy on the long-term renal prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 41:61, 1994
- 56) West C: Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management. *Kidney Int* 29:1077, 1986
- 57) Rennke H: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 47:643, 1995
- 58) D'Amico G, Ferrario F: Mesangiocapillary glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2(10suppl):S159, 1992.
- 59) Bennett W, Fassett RG, Walker RG, Fairley KF, d'Apice AJ, Kincaid-Smith P: Mesangiocapillary glomerulonephritis type II(dense-deposit disease): Clinical features of progressive disease. *Am J Kidney Dis* 13:469, 1989
- 60) Moulin B, Ronco PM, Mougnot B, Francois A, Fillastre JP, Mignon F: Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int* 42:127, 1992
- 61) Neugarten J, Baldwin D: Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 77:297, 1984
- 62) Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone: A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 6:123, 1992
- 63) Donadio J jr, Offord K: Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 14:445, 1989
- 64) Schena F, Cameroon J: Treatment of proteinuric glomerulonephritides in adults. *Am J Med* 85:315, 1988
- 65) Donadio J Jr, Anderson CF, Mitchell JC 3rd, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V, Chesebro JH: Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of antiplatelet inhibitor therapy. *N Engl J Med* 310:1421, 1984
- 66) Zauner I, Bohler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P: Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: A multicentre prospective clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 9:619, 1994
- 67) Zimmerman S, Moorthy AV, Dreher WH, Friedman A, Varanasi U: Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 75:920, 1983
- 68) Cattran D, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PC, Ritchie SM, Corey PN: Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 27:436, 1985
- 69) Mathew T: Recurrence of disease following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 12:85, 1988
- 70) Cameroon J: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 34:237, 1982
- 71) Glicklich D, Matas AJ, Sablay LB, Senitzer D, Tellis VA, soberman R, Veith FJ: Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type I in successive renal transplant. *Am J Nephrol* 7:143, 1987
- 72) Habid R: Glomerular lesions in the transplanted kidney in children. *Am J Kidney Dis* 10:198, 1987
- 73) Eddy A, Sibley R, Mauer SM, Kim Y: Renal allograft failure due to recurrent dense intramembranous deposit disease. *Clin Nephrol* 21:305, 1984
- 74) Oberkircher OR, Enama M, West JC, Campbell P, Moran J: Regression of recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type II in a transplanted kidney after plasmapheresis therapy. *Transplant Proc* 20:418, 1988