

IgA 신증에 동반된 만성 고요산성 신증

아주대학교 의과대학 신장내과학교실¹, 병리학교실²

조진희¹ · 유수경¹ · 박정일¹ · 이명희¹ · 임남규¹ · 박인휘¹ · 김홍수¹ · 임현이² · 신규태¹

IgA Nephropathy Associated with Chronic Urate Nephropathy

Jin Hee Cho, M.D.¹, Su Kyong Yu, M.D.¹, Jung Il Park, M.D.¹
Myoung Hee Lee, M.D.¹, Nam Kyu Lymm, M.D.¹, In Whee Park, M.D.¹,
Heungsoo Kim, M.D.¹, Hyunee Yim, M.D.², Gyu-tae Shin, M.D.¹

Departments of Nephrology¹, Pathology² Ajou University school of Medicine, Suwon, Korea

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis and characterized by deposition of IgA in glomerular mesangial area. Chronic urate nephropathy is characterized by precipitation of uric acid crystals in the collecting ducts and medullary interstitium. We report a case of IgA nephropathy associated with chronic urate nephropathy. A 57 year old man underwent percutaneous renal biopsy for gross hematuria, generalized edema and renal failure. Renal biopsy showed typical findings of IgA nephropathy: increased mesangial matrix, cellular proliferation and positive staining of IgA. In addition, crystalline deposits of uric acid, which is typical of chronic urate nephropathy, were seen in the medullary interstitium.

Key Words : IgA nephropathy, Uric acid, Glomerulonephritis

서 론

IgA 신증은 가장 흔한 일차성 사구체 질환으로 1969년 Berger에 의해 처음 보고되었다^{1, 2)}. IgA 신증은 면역혈청글로불린 A (Immunoglobulin A, IgA)가 메산지움에 침착되어 발생하는 메산지움 증식성 사구체 신염이다.

고요산 혈증에 의한 신장애로는 요산성 신석증 (uric acid nephrolithiasis), 종양 용해 증후군 (tumor lysis syndrome)과 관련된 급성 요산성 신증 (acute urate nephropathy), 통풍성 신증 (gout nephropathy)이라 불리우는 만성 요산성 신증 (chronic urate nephropathy)등이 있다³⁾. 최근 고요산혈증이 고혈압, 심혈관 질환의 위험 인자, 신부전의 진행을 유발하는 것으로 알려져 중요성이 증대되고 있다. 저자들은 국내에서 아직 보고된 예가 없는 IgA 신증에서 만

접수 : 2007년 7월 10일, 승인 : 2008년 1월 22일
신규태 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지
아주대학교 의과대학 신장내과학교실
Tel : 031)219-5130, Fax : 031)219-5137
E-mail : gtshin@ajou.ac.kr

성 요산성 신증이 동반된 1례를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 57세

주 소 : 전신 부종

현병력 : 57세 남자 환자는 1997년 B형 간염 보균자 진단 받았고 약 1년 전부터 간헐적으로 전신부종 있었으나 치료 받지 않고 지내다가 2006년 7월 시행한 검사에서 신부전 및 고혈압이 발견되어 신장내과로 전원됨

과거력 및 사회력 : 만성 B형 간염, 고혈압. 음주력은 없었고 흡연력은 10갑년이었고 10년 전 중단

직업력 : 가구제조 및 판매업 10년 전 중단

가족력 : 특이소견 없음

진찰 소견 : 혈압 119/82 mmHg, 맥박 61 회/min, 체온 36.5°C, 호흡수 20 회/min였고 육안적 혈뇨 및 전신부종 관찰되었다.

검사소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구 5300/ μ L, 혈색소 12.7 g/dL, 헤마토크릿 36.6%, 혈소판 79000/ μ L이었다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 41.2 mg/dL, 크레아티닌 2.3 mg/dL, 총단백 6.8 mg/dL, 알부민 3.7 mg/dL, AST 36 U/L, ALT 60 U/L, 총빌리루빈 0.8 g/dL, 나트륨 142 mmol/L, 칼륨 3.8 mmol/L, 칼슘 8.8 mg/dL, 인 4.1 mg/dL, 요산 9.2 mg/dL이었다. 소변검사상 pH 5.5, 요단백 3+, RBC 8/HPF, 요단백량은 3.41 g/day였다. 면역 혈청 검사에서 HBsAg 양성, anti-HBe 양성, C3/C4 116/26 mg/dL (정상치: 90-180/9-37), IgA 352 mg/dL, 요단백 전기영동상 알부민뇨, 혈청단백 전기영동상 이상소견 관찰되지 않았다.

신생검 : 조직생검상 2개의 사구체가 포함되었고 메산지움의 확장과 세포증가, 림프구 침윤이 관찰되었다 (Fig. 1). 수질에 바늘 모양의 크리스탈 구조 침착과 조직구 반응이 두 군데에서 관찰되었고 세동맥벽 및 muscular artery의 내막이 두꺼워졌고, 세관의 부분적 위축이 관찰되었다 (Fig. 2). 면역 형광에서 IgA, IgM, C3가 메산지움에 강한 염색을 보였고 (Fig. 3), 전자 현미경에서 메산지움내에 강한 침착이 관찰 되었다 (Fig. 4).

치료 및 경과 : 환자는 통풍이나 요산 결석의 경험이 없었으나 이후 요산이 11.6 mg/dL까지 증가되어 allopurinol 치료를 시작하였고 치료 2개월 후 혈청 크레아티닌 2.3 mg/dL에서 2.1 mg/dL로 호전 되었고, 요산은 12.1 mg/dL에서 7.2 mg/dL로 호전 되었다. 혈중 납 농도는 0.76 μ g/dL이었고 EDTA 킬레이트에 의한 납 검출은 시행하지 않았다.

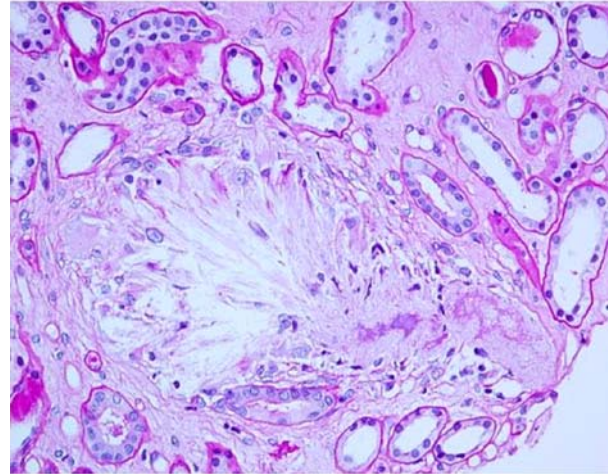


Fig. 2. Needle shaped crystal like structure surrounded by histiocytic reaction in medullary interstitium, focal atrophy of tubule and arteriolar wall thickening (PAS, \times 400).

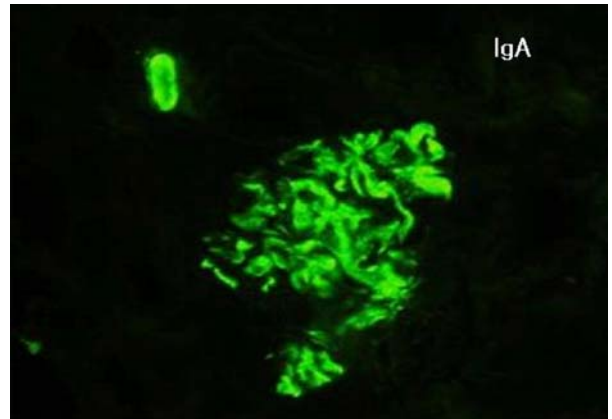


Fig. 3. Immunofluorescence shows strong mesangial staining of IgA (\times 400).

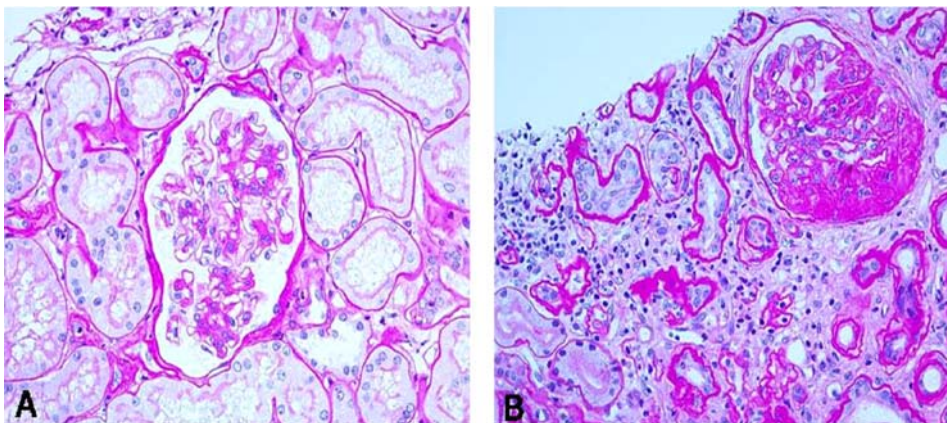


Fig. 1. Glomerulus shows mesangial matrix expansion and lymphocyte infiltration with segmental mesangial cell proliferation (A) and segmental sclerosis (B) (PAS, \times 400).

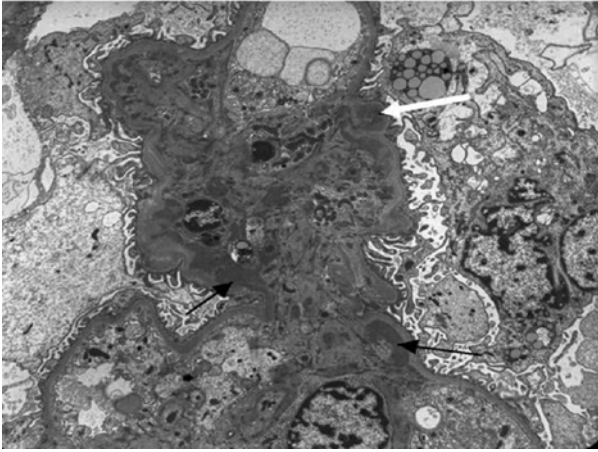


Fig. 4. Section show intact glomerulus with prominent dense deposits at mesangium (EM, ×5,000).

고 찰

IgA 신증은 메산지움에 면역혈청글로불린 A가 침착되는 메산지움 증식성 사구체 신염으로 전 세계적으로 가장 흔한 일차성 사구체 질환이다¹⁾. IgA 신병증의 병인론은 아직 밝혀지지 않았으나 IgA 면역복합체 형성에 의해 발병되는 것으로 여겨지며 기전으로는 유전적 혹은 후천적 면역조절 기능의 이상으로 박테리아, 바이러스 등에 의한 호흡기와 위장관 점막의 IgA 생성이 증가하여 IgA 면역 복합체가 사구체 메산지움내에 포착되고 교대 보체경로를 활성화 시켜 사구체 손상이 시작된다는 것과 간경변증과 같은 간 질환으로 IgA 복합체의 간 제거에 장애가 생겨 IgA 신증이 발생할 수 있다는 가설이 있다^{4, 5)}. 요산은 퓨린 복합체의 마지막 대사물로 대부분은 신장을 통해 배설되며, 소량만이 소화관을 통해 배설되어 장내세균에 의해 분해된다. 요산의 신장에 의한 배설은 여과 (filtration), 재흡수 (reabsorption), 분비 (secretion), 재흡수 (postsecretory reabsorption)의 4단계를 거쳐 여과량의 10%만이 배설되는데 사구체 여과율이 감소되는 경우 요산의 여과도 감소되어 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하인 경우 요산이 9 mg/dL 이상, 1.5-2.0 mg/dL인 경우 10 mg/dL 이상, 2 mg/dL 이상인 경우 12 mg/dL 이상을 고요산혈증으로 진단 하는 것처럼 요산 수치는 신기능에 밀접한 영향을 받는다^{6, 7)}. 고요산혈증은 3/4 이상이 분비의 이상이고 1/4 정도는 요산의 과다생성에 기인하여 여러 형태의 신질환을 유발한다. 가장 먼저 밝혀진 것이 요산성 신석증으로 신집합관에 요산의 침착에 의해 생기며 소변에 배설되는

요산의 양과 소변의 산성도, 소변의 양 등이 중요한 요인이다⁸⁾. 두번째 요산에 의한 신질환은 급성 요산성 신증으로 최근 예방적 치료로 빈도가 줄었으나 중양 용해 증후군에서 관찰되는 것으로 단기간 내에 증가된 요산성 입자가 신우, 집합관, 요도등에 침착 되어 생기는 폐쇄성 신증으로 적절한 치료로 회복 가능한 질환이다⁹⁾. 세번째로 본 증례에서와 같은 고요산혈증이 있는 환자에서 나타나는 만성 요산성 신증으로 요산 결정체가 원위 집합관이나 세뇨관으로부터 빠져나와 신수질부위 간질조직에 침착하면서 주위 거대세포반응으로 사구체에 경화와 위축, 간질의 섬유화, 염증반응 등을 보여 신부전을 일으키는 것이다^{3, 10, 11)}. 만성 요산성 신증에서 신조직의 손상은 나이 및 고혈압과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 또한 고요산혈증 및 만성 요산성 신증은 만성 납중독성과 연관되어 올 수가 있어 이 병을 가진 환자에서 혈중 납 농도를 측정하는 것과 납에 대한 노출 병력을 조사하는 것이 중요하겠다¹³⁾. 본 증례에서는 환자의 직업상 만성적인 납에 대한 노출의 가능성은 낮아 보이며 비록 기술적인 문제로 EDTA 킬레이트 검사는 하지 않았으나 혈중 납 농도도 정상으로 납중독을 의심하기는 어려웠다. 그러나 고요산혈증이 만성 요산성 신증의 원인이라는 하지만 고요산혈증의 정도와 신증의 발병에는 큰 연관성이 없다는 것이 보고되었다¹²⁾. 한편 과거 부검을 하여 조사한 연구를 보면 통풍 병력이 없는 환자에서도 신조직 내 요산의 침착이 있는 것이 발견되었는데 이 경우 대부분 환자에서 고요산혈증을 유발하는 만성 신부전과 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{14, 15)}.

또한 최근 고요산혈증이 요산 결정체에 의한 신손상 외에도 다른 기전에 의한 신기능 악화를 유발한다는 연구들이 소개되고 있다. Kang 등¹⁶⁾은 고요산혈증이 레닌-안지오텐신 시스템의 활성화와 COX-2의 활성화를 통해 신동맥 평활근의 비후를 초래하고, 사구체 경화와 세뇨관내 섬유화를 유발함을 보였다. 또한 국내외 여러 연구에서 IgA 신증에서 고요산혈증은 간질 섬유화, 세뇨관 위축, 세동맥 경화에 영향을 미쳐 신부전 진행의 독립적인 인자임을 보였다^{6, 17-19)}.

Sui 등²⁰⁾은 Allopurinol 투여로 요산 수치를 감소시킴으로 신기능 진행을 늦출 수 있음을 보였고, Neal 등²¹⁾은 CSA (cyclosporine) 투여 중인 간이식 환자에서 allopurinol이 신기능을 호전시켰음을 보고 하였다.

본 증례에서 환자는 진단 당시 고혈압, 신부전, 단백뇨 등이 동반된 비교적 예후가 나쁜 IgA 신증과 (통풍의 과거력도 없었으나) 고요산성 신증이 동반 되어 빠른 신부전의 진행을 보였다. 진단 후 요산성 신증 치료를 위해 allopurinol 투약

을 시작하였고 혈청 크레아티닌 및 요산 수치의 호전소견을 보였다. 본 저자들은 비록 조직검사 소견이 불충분 하였지만 국내에서 보고가 없는 만성 요산성 신증이 동반된 IgA 신증 1례를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lee KW: The long-term prognostic factors of IgA nephropathy. *Korean J Nephrol* 25:349-352, 2006
- 2) Berger J, Hinglais N: Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol*(Paris) 74:694-695, 1968
- 3) Cameron JS: Uric acid and renal disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 25:1055-1064, 2006
- 4) Han GG, Pack JH, Bae SJ, Ji SR, Lim JH, Jang GY, Kim SE, Kim KH: A clinical study of IgA nephropathy with serum hepatitis B surface antigen. *Korean J Nephrol* 19:437-443, 2000
- 5) Combes B, Shorey J, Barrera A, Stastny P, Eigenbrodt EH, Hull AR, Carter NW: Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 2:234-237, 1971
- 6) Sung KH, Chung SH, Kang KW, Kim JH, Kim JH, Park CH, Kang CM, Park HC: Effects of gout and hyperuricemia on renal function. *Korean J Nephrol* 10:518-525, 1991
- 7) Murray T, Goldberg M: Chronic interstitial nephritis : Etiologic factors. *Ann Intern Med* 82:453-459, 1975
- 8) Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA: Uric acid nephrolithiasis. *Curr Rheumatol Rep* 9:251-257, 2007
- 9) Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ: Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 116:546-554, 2004
- 10) Khan SR: Crystal-induced inflammation of the kidneys : results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 8:75-88, 2004
- 11) Nickeleit V, Mihatsch MJ: Uric acid nephropathy and end-stage renal disease-Review of a non-disease. *Nephrol Dial Transplant* 12:1832-1838, 1997
- 12) Chonko AM, Richardson WP: Urate and uric acid nephropathy, cystinosis and oxalosis in Renal Pathology (vol 2), edited by Tisher CC, Brenner BM, ed, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989, p1413-1439
- 13) Niamane R, El Hassani S, Bezza A, Lazrak N, Hajjaj-Hassouni N: Lead-related gout. A case report. *Joint Bone Spine* 69:409-411, 2002
- 14) Linnane JW, Burry AF, Emmerson BT: Urate deposits in the renal medulla. Prevalence and associations. *Nephron* 29:216-222, 1981
- 15) Ostberg Y: Renal urate deposits in chronic renal insufficiency. *Acta Med Scand* 183:197-201, 1968
- 16) Kang DH, Nakagawa T: Uric acid and chronic renal disease : possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin nephrol* 25:43-49, 2005
- 17) Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, Helin H, Rantala I, Pasternack A, Mustonen J: Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 20:89-95, 2005
- 18) Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M: Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 87:333-339, 2001
- 19) Chin HJ, Na KY, Cheong HI, Kim YS, Kim S, Chae DW: The impact of serum uric acid level on the progression of IgA nephropathy. *Korean J nephrol* 26:174-181, 2007
- 20) Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH :Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 47:51-59, 2006
- 21) Neal DA, Tom BD, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ: hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. *Transplantation* 72:1689-1691, 2001