

IgM nephropathy의 병리조직학적 검색

경희대학교 의과대학 병리학교실, 내과학교실*, 소아과학교실**

김윤화 · 양문호 · 김명재* · 조병수**

서 론

1974년 Van de Putie 등¹⁾이 재발성 혈뇨환자의 신 조직검사에서 IgM의 선택적 mesangial deposit를 보이는 증례 보고한 이래 1978년 Cohen 등²⁾, Bhasin 등³⁾은 각기 "Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits", "Mesangial proliferative glomerulonephritis" 등의 제목으로 심한 단백뇨 환자 신 조직검사에서 mesangium에 주로 IgM과 C₃의 심한 침착을 관찰하고 이들이 새로운 독립적인 신 질환일 수 있다고 주장하였다.

그 후 Lawler 등⁴⁾은 "IgM associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis", Helin 등⁵⁾은 "IgM-associated glomerulonephritis", Cohen 등⁶⁾은 "IgM nephropathy", Tejani 등⁸⁾은 "Mesangial IgM nephropathy" 등의 이름으로 동일한 소견을 보이는 증례들을 보고하여 현재 독립된 신질환으로 간주하는 경향이 높아졌다. 그러나 이들이 보고한 예들의 다수가 광학현미경 소견으로는 Minimal histologic lesion에서 mesangium에 IgM이 침착하는 경우와 관찰하지 않은 경우를 비교하여 임상적으로 유의한 가치가 없다고 보고하였으며 Yang 등¹⁰⁾은 Idiopathic nephrotic syndrome 환자에서 IgM의 침착이 별 의미가 없는 소견이라고 주장하여 IgM nephropathy가 독립된 신질환이라는 주장을 부정하고 있어 신장학계에서도 아직 많은 의견대립이 되고 있는 실정이다.

한편 IgM nephropathy를 단독 질환군으로 주장하는 저자들은 mesangium에 IgM 및 C₃가 침착되지 않은 소위 pure minimal change lesion 증례들의 임상소견을 비교관찰한 결과 침착되는 예들의 더 심한 단백뇨 및 nephrotic syndrome, 혈뇨, 고혈압, 높은 재발빈도 등의 소견을 제시하여 steroid제 치료에 반응도가 적다고 보고하여 병의 예후에 분명한 차이가 있다고 보고하고 있다^{2-4,6-9,11-13)}.

우리나라에서는 1980년대에 와서야 IgM nephropathy에 대한 관심을 가지기 시작하였으며, 아직 문헌상 보고례는 거의 없는 실정이다.

이에 저자는 신 생검조직 면역형광 검사에서 IgM과 C₃가 선택적 혹은 가장 심하게 침착되어 소위 IgM nephropathy라고 진단되어진 증례들의 병리조직학적 소견을 재검토하고 문헌상 보고된 예와 비교하기 위하여 본 연구를 시행하는 바이다.

재료 및 방법

1. 검색재료

1981년 1월부터 1986년 7월까지 경희의대 병리학교실에서 검사된 신 생검조직중 면역형광검사를 병행하였던 총 461예중 전신질환 혹은 선행되는 질환이 없고 mesangium에 IgM과 C₃가 선택적 혹은 가장 심하게 침착되어 IgM nephropathy로 진단된 27예를 대상으로 하였으며 IgM만 침착되고 C₃가 침착되지 않은 예는 제외하였다. 그리고 steroid에 대한 치료 반응도를 보기위해 추적조사가 가능했던 25예의 Minimal histologic change 환자를 임상적 치료반응도를 조사하였다.

*본 논문의 요지는 1985년도 춘계 병리학회에서 구연하였음.

2) 광학현미경적 검사

생검한 신 조직을 길이로 2등분하여 이중 한 개를 즉시 alcoholic Bouin액에 고정시켜 통상 paraffin포매방법으로 조직표본을 제작하고, 2 μ 절편조직은 hematoxylin-eosin 염색(이하 HE염색), periodic acid silver methenamine염색(이하 PA silver염색)을 시행하고, 3 μ 절편조직은 Masson trichrome염색을 시행하여 점검하였다.

3) 면역형광 검사

2등분 신 조직중 1개를 즉시 prechilled isopentene 병에 넣어 액체 질소용기내에서 순간 동결시킨후 검사조직 1개당 8개 slide에 각 4~5개의 2 μ 동결절편조직을 붙여서 IgG, IgA, IgM, C₃, C₄, C_{1q}, albumin 및 fibrinogen에 대한 면역형광 염색을 시행하여 Olympus BH-2 면역형광 현미경으로 관찰 하였다.

<면역형광 염색법>

- ① air dry : 30분
 - ② washing with PBS buffer(pH 7.4) 2분씩 4번
 - ③ fixation(acetone): 5분
 - ④ fixation(acetone): 20분
 - ⑤ washing with PBS buffer(pH 7.4): 2분씩 4번
 - ⑥ incubation with antiserum in humidifying chamber:30분
 - ⑦ washing with PBS buffer(pH 7.4) : 2분씩
 - ⑧ mounting with cover slip
- antiserum은 DAKO 및 Boerling 제제를 사용하였고 희석배수는 1 : 9로 하였다.

결 과

1) 신 생검조직의 광학현미경적 진단분포

총 461예의 신 생검조직을 H-E염색, PAS염색, Masson-trichrome염색 및 PA-silver염색을 시행하여 광학현미경으로 주어진 진단의 분포는 129예가 Minimal histologic change 로 27.9%에 이르고, Mesangial proliferative glomerulonephritis 90예 (19.5%), Focal and segmental glomerulosclerosis

38예 (8.2%) Membranous glomerulonephritis 29예 (6.2%), Postinfectious glomerulonephritis 19예 (4.1%), Membranoproliferative glomerulonephritis 19예 (4.1%), Focal proliferative glomerulonephritis 46예 (9.9%), Henoch-Schorlein purpura 8예 (1.7%), Amyloidosis 1예 (0.2%), Congenital infantile nephrotic syndrome 1예 (0.2%), Rejection 2예 (0.4%)등이고 이들은 다시 성인군과 소아군으로 나누어 보면 성인에서는 총 375예중 100예 (26.6%)가 Minimal histologic change로 가장 많고, Mesangial proliferative glomerulonephritis 70예 (18.6%), Membranous glomerulonephritis 26예 (6.9%), Focal and segmental glomerulosclerosis 41예 (10.9%), Membranoproliferative glomerulonephritis 15예 (4.0%) 및 기타 표 2와 같으며 Membranous glomerulonephritis의 빈도가 약간 증가되었다.

소아에서는 총 86예중 29예 (33.7%)가 Minimal histologic change로 성인군보다 빈도가 높았으며 Postinfectious glomerulonephritis 6예 (6.9%), Focal and segmental glomerulosclerosis 4예 (4.6%), Mesangial proliferative glomerulonephritis 20예 (23.3%), Membranoproliferative glomerulonephritis 4예 (4.6%), Henoch-Scholein 3예 (5.8%)등이고 나머지는 표 3과 같다.

2) 면역형광검사를 병행한 신생검조직 진단분포

총 461예의 신 생검조직을 면역형광검사를 시행하여 광학현미경 소견과 종합하여 내려진 확진중에는 107예 (23.2%)가 IgA nephropathy로 가장 많았으며, Minimal histologic change 78예 (16.9%), Membranous glomerulonephritis 30예 (6.5%), Postinfectious glomerulonephritis 24예 (5.2%), Focal and segmental glomerulosclerosis 14예 (3.0%), Henoch-Schonlein purpura 17예 (3.6%), Lupus nephritis 14예 (3.0%), Immune complex nephritis, type undetermined 7예 (1.5%), Membranoproliferative glomerulonephritis 10예 (2.1%)등이며 IgM nephropathy는 24예로써 (5.8%) 이는 Primary glomerulopathy의 8.2%에 해당되었다. 기타는 표1과 같다.

이들을 다시 성인군과 소아군으로 나누면 성인군에

Table 1. Light microscopic and immunopathologic diagnosis of the renal biopsies

| LM Diagnosis | | IF Diagnosis |
|------------------|--|------------------|
| 129 (27.9%) | Minimal histologic change | 78 (16.9%) |
| 38 (8.2%) | Focal and segmental glomerulosclerosis | 14 (3.0%) |
| 46 (9.9%) | Focal proliferative glomerulonephritis | 6 (1.3%) |
| 90 (19.5%) | Mesangial proliferative glomerulonephritis | 4 (0.8%) |
| 19 (4.1%) | Postinfectious glomerulonephritis | 24 (5.2%) |
| 5 (1.0%) | Crescentic glomerulonephritis | 3 (0.6%) |
| 29 (6.2%) | Membranous glomerulonephritis | 30 (6.5%) |
| 19 (4.1%) | Membranoproliferative glomerulonephritis | 10 (2.1%) |
| | IgA nephropathy | 107 (23.2%) |
| | IgM nephropathy | 27 (5.8%) |
| 8 (1.7%) | Henoch-Schönlein purpura | 17 (3.6%) |
| 4 (0.8%) | Lupus nephritis | 14 (3.0%) |
| 9 (1.9%) | Diabetic glomerulopathy | 9 (1.9%) |
| | Hemolytic uremic syndrome | 1 (0.2%) |
| 8 (1.7%) | Chronic glomerulonephritis | |
| 6 (1.3%) | Acute tubular necrosis | 5 (1.0%) |
| 12 (2.6%) | Chronic interstitial nephritis | 6 (1.3%) |
| 1 (0.2%) | Immune complex glomerulonephritis | 7 (1.5%) |
| | Preeclamptic nephropathy | 3 (0.6%) |
| 5 (1.0%) | Arteriolonephrosclerosis | 1 (0.2%) |
| 1 (0.2%) | Microabscess | |
| | Steroid effect | 1 (0.2%) |
| 1 (0.2%) | Congenital infantile nephrotic syndrome | 1 (0.2%) |
| | No specific deposits | 15 (3.2%) |
| 28 (6.0%) | None made | 76 (16.4%) |
| 1 (0.2%) | Amyloidosis | |
| 2 (0.4%) | Rejection | 2 (0.4%) |
| Total 461 | | Total 461 |

서는 총 375예 중 IgA nephropathy가 93예 (24.8%)로 가장 많고, Minimal histologic change 58예 (15.4%), Membranous glomerulonephritis 27예 (7.2%), Postinfectious glomerulonephritis 17예 (4.5%), Lupus nephritis 14예 (3.7%), Focal and segmental glomerulosclerosis 8예 (2.1%), Henoch-Schönlein purpura 9예 (2.4%) 등이고 IgM nephropathy는 19예 (5.0%)로써 primary glomerulopathy중에서는 7.7%에 해당되었다. 기타는 표 2와 같다.

소아에서는 총 54예 중 Minimal histologic change가 20예 (37.0%)로 가장 많고, Focal and segmental glomerulosclerosis 6예 (11.1%), Henoch-Schönlein

purpura 8예 (14.8%), IgA nephropathy 14예 (25.9%), postinfectious glomerulonephritis 3예 (5.6%) 등이고 IgM nephropathy는 8예 (14.8%)로써 이는 primary glomerulopathy의 약 12.1%에 해당되었다. 기타는 표 3과 같다. 성인군과 비교하면 IgA nephropathy와 Membranous glomerulonephritis의 빈도가 적은 것이 차이점이었다.

3) IgM nephropathy의 광학현미경적 소견 및 진단분포

총 461예의 면역형광 검사를 병행하여 IgM nephropathy로 확진된 총 27예의 광학현미경적 소견

Table 2. Light microscopic and immunopathologic diagnosis of the renal biopsies in adult

| LM Diagnosis | | IF Diagnosis |
|------------------|--|------------------|
| 100 (26.6%) | Minimal histologic change | 58 (15.4%) |
| 34 (9.0%) | Focal and segmental glomerulosclerosis | 8 (2.1%) |
| 41 (10.9%) | Focal proliferative glomerulonephritis | 4 (1.0%) |
| 70 (18.6%) | Mesangial proliferative glomerulonephritis | 4 (1.0%) |
| 13 (3.4%) | Postinfectious glomerulonephritis | 17 (4.5%) |
| 5 (1.3%) | Crescentic glomerulonephritis | 3 (0.8%) |
| 26 (6.9%) | Membranous glomerulonephritis | 27 (7.2%) |
| 15 (4.0%) | Membranoproliferative glomerulonephritis | 8 (2.1%) |
| | IgA nephropathy | 93 (24.8%) |
| | IgM nephropathy | 19 (5.0%) |
| 3 (0.8%) | Henoch-Schönlein purpura | 9 (2.4%) |
| 4 (1.0%) | Lupus nephritis | 14 (3.0%) |
| 9 (2.4%) | Diabetic glomerulopathy | 9 (2.4%) |
| | Hemolytic uremic syndrome | |
| 8 (2.1%) | Chronic glomerulonephritis | |
| 5 (1.3%) | Acute tubular necrosis | 4 (1.0%) |
| 10 (2.6%) | Chronic interstitial nephritis | 5 (1.3%) |
| 1 (0.2%) | Immune complex glomerulonephritis | 7 (1.8%) |
| | Preeclamptic nephropathy | 3 (0.8%) |
| 5 (1.3%) | Arteriolonephrosclerosis | 1 (0.2%) |
| 1 (0.2%) | Microabscess | |
| | Steroid effect | 1 (0.2%) |
| | Congenital infantile nephrotic syndrome | |
| | No specific deposits | 13 (3.4%) |
| 22 (5.8%) | None made | 66 (17.6%) |
| 1 (0.2%) | Amyloidosis | |
| 2 (0.5%) | Rejection | 2 (2.5%) |
| Total 375 | | Total 375 |

을 재검토하여 본 결과 11예 (40.7%)에서는 사구체의 소견이 거의 정상범위에 속하는 소위 Minimal histologic change의 소견이 보이고 mesangial cell의 증식과 matrix의 증가, 5예 (18.5%)에서는 미만성의 mesangial cell 증식과 matrix의 증가를 보였다. 또한 1예에서 특징적인 focal segmental sclerosis와 global sclerosis를 제시하고 1예에서 segmental한 crescent형성도 관찰되어 다양한 조직상을 제시하였다. 이들의 광학현미경적 진단을 열거하면 Minimal histologic change가 11예 (40.7%)를 차지하고 Focal glomerulonephritis 7예 (29.5%), Mesangial proliferative glomerulonephritis 5예 (18.5%),

Focal and segmental glomerulosclerosis 1예 (3.7%)이며 광학현미경적 진단을 내릴 수 없었던 예가 있었다(표6).

4) IgM nephropathy의 면역형광 검사소견

총 27예 중 9예에서 IgM이++이상 염색되고 나머지는 모두 +염색되었으며 C₃도 동등한 정도로 동시에 염색되었으며 IgG는 모두 음성이었다고 IgA는 8예에서 ±(trace)정도의 염색을 보였으며, 1예에서 C₄, C₁q등의 early acting complement의 +염색이 관찰되었다(표4).

Table 3. Light microscopic and immunopathologic diagnosis of the renal biopsies in children

| LM Diagnosis | | IF Diagnosis |
|--------------|--|-----------------|
| 29 (33.7%) | Minimal histologic change | 20 (23.2%) |
| 4 (4.6%) | Focal and segmental glomerulosclerosis | 6 (6.9%) |
| 5 (5.8%) | Focal proliferative glomerulonephritis | 2 (2.3%) |
| 20 (23.2%) | Mesangial proliferative glomerulonephritis | |
| 6 (6.9%) | Postinfectious glomerulonephritis | 7 (8.1%) |
| | Crescentic glomerulonephritis | |
| 3 (3.4%) | Membranous glomerulonephritis | 3 (3.4%) |
| 4 (4.6%) | Membranoproliferative glomerulonephritis | 2 (2.3%) |
| | IgA nephropathy | 14 (16.2%) |
| | IgM nephropathy | 8 (9.3%) |
| 5 (5.8%) | Henoch-Schönlein purpura | 8 (9.3%) |
| | Lupus nephritis | |
| | Diabetic glomerulopathy | |
| | Hemolytic uremic syndrome | 1 (1.1%) |
| | Chronic glomerulonephritis | |
| 1 (1.1%) | Acute tubular necrosis | 1 (1.1%) |
| 2 (2.3%) | Chronic interstitial nephritis | 1 (1.1%) |
| | Immune complex glomerulonephritis | |
| | Preeclamptic nephropathy | |
| | Arteriolonephrosclerosis | |
| | Microabscess | |
| 1 (1.1%) | Congenital infantile nephrotic syndrome | 1 (1.1%) |
| | No specific deposits | 2 (2.3%) |
| 6 (6.9%) | None made | 10 (11.6%) |
| | Amyloidosis | |
| Total | 86 | Total 86 |

5) IgM nephropathy의 임상적 소견

(1) 성별 및 연령별 발생빈도 : 총 27예 중 남성이 17예 (62.9%), 여성이 10예 (37.0%)로써 남녀비는 17:10로 남자에 호발하였다. 연령별 분포는 20~29세에 10예 (37.0%)로 가장 호발하였고 10~19세에 8예 (29.6%), 0~9세 2예 (7.4%), 30~39세 2예 (7.4%), 40~49세 2예 (7.4%), 50~59세 3예 (11.1%)로 10대에서 20대의 젊은 연령층에 가장 호발하였다. 이들을 다시 성인과 소아군으로 나누면 소아(14세 이하)에서 8예 (29.6%), 성인에서 19예 (70.3%)로 성인에서 호발하였다(표 5).

(2) 임상증상 : 병원에 내원하여 신 생검을 시행할 당

시의 임상증상은 edema 16예 (59.2%), nephrotic syndrome 15예 (55.5%), nonnephrotic proteinuria 10예 (37.0%) gross hematuria 2예 (7.4%), hypertension 2예 (7.4%)의 순으로 반수이상에서 microscopic hematuria와 nephrotic syndrome을 보이고 5예를 제외한 전 증례에서 nephrotic syndrome을 포함하는 proteinuria 19예 (70.3%)에서 hematuria를 제시하였다(표 7).

(3) 과거력 및 임상검사소견 : 총 27예 중 9예 (33.3%)에서 상호흡기도 감염의 과거력을 가지고 있었으며 나머지 18예는 특별한 것이 없었다. 24시간 단백뇨의 정도를 보면 13예에서 3.9 gm부터 21 gm까지 심한 단백뇨를 보이고 나머지는 200 mg부터 2.24 gm정도였다.

Table 4. Light microscopic diagnosis and immunofluorescence findings of IgM nephropathy

| Patient No. | Age/Sex | LM diagnosis | IF findings | | | | | | Fibrinogen | |
|-------------|---------|----------------------------------|-------------|-----|-----|----------------|----------------|-----------------|------------|---------|
| | | | IgM | IgA | IgM | C ₃ | C ₄ | C _{1q} | | Albumin |
| 1 | 34/M | Minimal histologic change | - | - | # | - | - | - | - | - |
| 2 | 9/M | Poststreptococcal GN, resolving | - | ± | + | + | - | - | - | - |
| 3 | 32/F | Minimal histologic change | - | ± | # | # | - | - | - | - |
| 4 | 7/M | Minor mesangial hypercellularity | - | ± | # | + | - | - | - | - |
| 5 | 50/M | Focal & diffuse proliferative GN | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 6 | 11/M | Minimal histologic change | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 7 | 17/M | None made | - | - | + | ± | - | - | - | - |
| 8 | 11/F | Minimal histologic change | - | - | + | ± | - | - | - | - |
| 9 | 25/F | None made | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 10 | 11/M | Minimal histologic change | - | + | # | - | - | - | - | - |
| 11 | 13/M | Minimal histologic change | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 12 | 29/M | Mesangial proliferative GN | - | - | # | # | - | - | - | - |
| 13 | 44/M | Focal segmental GN | - | - | # | # | + | + | - | - |
| 14 | 21/M | Minimal histologic change | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 15 | 21/F | Minimal histologic change | - | - | + | ± | - | - | - | - |
| 16 | 10/F | Mesangial proliferative GN | - | ± | + | + | - | - | - | - |
| 17 | 39/M | Minimal histologic change GN | - | - | + | # | - | - | - | - |
| 18 | 51/F | Focal proliferative GN | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 19 | 42/M | Focal proliferative GN, mild | - | ± | + | + | - | - | - | - |
| 20 | 57/M | Mesangial proliferative GN | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 21 | 11/M | Mesangial proliferative GN | - | - | # | # | - | - | - | ± |
| 22 | 27/M | Mesangial proliferative GN | - | - | + | ± | - | - | - | ± |
| 23 | 28/M | Focal proliferative GN | - | - | # | + | - | - | - | - |
| 24 | 21/F | Focal proliferative GN | - | ± | + | ± | - | - | - | - |
| 25 | 29/M | Focal proliferative GN | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 26 | 25/F | Minimal histologic change | - | - | # | + | - | ± | - | - |
| 27 | 24/F | Focal proliferative GN | - | - | + | + | - | - | - | - |

*GN: glomerulonephritis

Table 5. Age and sex distribution of IgM nephropathy

| Years | M | F | Total | % |
|-------|----|----|-------|-------|
| 0~9 | 2 | 0 | 2 | 7.4 |
| 10~19 | 5 | 3 | 8 | 29.6 |
| 20~29 | 5 | 5 | 10 | 37.0 |
| 30~39 | 1 | 1 | 2 | 7.4 |
| 40~49 | 2 | 0 | 2 | 7.4 |
| 50~59 | 2 | 1 | 3 | 11.1 |
| Total | 17 | 10 | 27 | 100.0 |

cholesterol은 enzymatic method로 측정된 결과 16에
에서 증가되어 있었으며 HBsAg, antinuclear anti-

body (ANA), lupus erythematosus(LE) 및 Rheuma-
toid factor (RA) 검사가 모두 음성이었다(표 8).

**6) Minimal change nephrotic syndrome 환자
와 비교한 IgM nephropathy 환자의 임상경과**

같은 기간동안 추적조사가 가능했던 Minimal
change nephrotic syndrome (MCNS) 으로 진단된 환
자과 IgM nephropathy 환자와의 임상양상을 비교해
보았다 (표 9).

발병당시 평균연령은 통계학적으로 의미는 없지만,
MCNS 환자군보다 IgM nephropathy 환자군에서 다

Table 6. Light microscopic diagnosis of IgM nephropathy

| | | |
|---|----|-------|
| Minimal change lesion | 11 | 40.7% |
| Focal proliferative glomerulonephritis | 7 | 25.9 |
| Mesangial proliferative glomerulonephritis | 5 | 18.5 |
| Focal & segmental glomerulosclerosis | 1 | 3.7 |
| Poststreptococcal glomerulonephritis, resolving phase | 1 | 3.7 |
| None made (Insufficient specimen) | 2 | 7.4 |
| Total | 27 | 100.0 |

Table 7. Presenting symptoms of IgM nephropathy

| | | |
|-----------------------|----|------|
| Gross hematuria | 2 | 7.4% |
| Microscopic hematuria | 16 | 59.2 |
| Proteinuria | 10 | 37.0 |
| Nephrotic syndrome | 15 | 55.5 |
| Hypertension | 2 | 7.4 |
| Edema | 16 | 59.2 |
| Total | 27 | |

소 높게 나타났으며, 신증후군은 IgM nephropathy 환자군에서 55.5%로 MCNS 환자군보다 낮았고($P < 0.0005$), 혈뇨는 IgM nephropathy 환자군에서 59.2

Table 8. Past history & laboratory findings of IgM Nephropathy

| Case No. | URI history | Urine protein gm/24 hr | Cholesterol (mg%, enzymatic method) | HBsAg | ANA/LE/RA |
|----------|-------------|------------------------|-------------------------------------|-------|-----------|
| 1 | - | 16.4 gm | 642 | (-) | -/-/- |
| 2 | + | 9.0 gm | 475 | (-) | •/•/• |
| 3 | + | 16.5 gm | 1059 | (-) | -/•/- |
| 4 | - | 3.9 gm | 510 | (-) | -/-/• |
| 5 | - | 78.8 gm | 128 | (-) | -/-/• |
| 6 | - | 6.52 gm | 700 | (-) | •/•/• |
| 7 | - | | | (-) | •/•/• |
| 8 | ± | 16.3 gm | 377 | (-) | •/•/- |
| 9 | + | 1.4 gm | 165 | (-) | -/-/- |
| 10 | + | 5.7 gm | 473 | • | •/•/• |
| 11 | - | 11.2 gm | 475 | (-) | •/•/• |
| 12 | - | 1.23 gm | 176 | (-) | •/-/- |
| 13 | + | 8.33 gm | 479 | • | -/-/- |
| 14 | - | 2.24 gm | 420 | (-) | -/-/- |
| 15 | - | 58.5 gm | 152 | (-) | -/-/• |
| 16 | - | 40.0 gm | 217 | (-) | -/-/• |
| 17 | - | 21.0 gm | 515 | (-) | •/•/• |
| 18 | - | 1.07 gm | 194 | (-) | -/-/• |
| 19 | - | 14.7 gm | 379 | • | -/•/- |
| 20 | - | 5.0 gm | 676 | (-) | -/-/- |
| 21 | + | 14.4 gm | 905 | (-) | -/-/- |
| 22 | + | 0.75 gm | 156 | (-) | -/-/- |
| 23 | - | 18.3 gm | 604 | (-) | -/-/± |
| 24 | - | 0.2 gm | 149 | (-) | -/-/- |
| 25 | - | - gm | 163 | (-) | -/-/- |
| 26 | - | 0.6 gm | 306 | (-) | -/-/- |
| 27 | + | 0.6 gm | 164 | (-) | -/-/- |

Table 9. Clinical course of IgM nephropathy patients compared to patients with minimal change nephrotic syndrome

| | MCNS(n=25) | IgM(n=27) |
|------------------------|--------------|--------------|
| 1) Age at onset, years | 20.6 | 23.4 |
| 2) Nephrotic syndrome | 25/25(100%) | 15/27(55.5%) |
| 3) Hematuria | 2/25(8%) | 16/27(59.2%) |
| 4) Steroid-dependent | 3/16(18.8%) | 7/13(53.8%) |
| 5) Steroid-responsive | 11/16(68.7%) | 4/13(30.7%) |

MBNS: Minimal change nephrotic syndrome

%로 나타나 MCNS 환자군의 8%보다 높게 나타났다 ($P < 0.001$).

임상적으로 중요한 의미를 갖는 steroid에 대한 치료반응을 보면, steroid responsive를 prednisolone 으로 치료하고 있는 동안, 완전히 완해가 와서 투약을 중단한 뒤 2개월간 완해가 계속되는 경우로 하고, steroid dependent로 치료중에는 완전히 완해가 왔으나 약용량을 줄이거나, 치료를 중단한 뒤 2개월이 내에 재발되는 경우를 말하며, 또 최대용량으로 적어도 10주간 계속 치료해도 완해가 오지 않는 경우를 steroid resistant라 했을 때, IgM nephropathy에서 steroid dependency는 53.8%로 MCNS의 19%에 비해 의미있게 높았고 ($P < 0.05$), steroid responsiveness는 30.7%로 MCNS의 69%보다 의미있게 낮은 것으로 나타났다 ($P < 0.01$).

고 찰

IgM nephropathy는 서론에서 기술한 바와 같이 아직 완전히 독립된 신질환군으로써 정립은 되어 있지 않은 실정이다. 그러나 이의 독립성을 주장하는 저자들은^{2-6,8-11)} IgM이 mesangium에 침착함으로써 야기되는 Mesangiopathic glomerulonephritis로써 소위 Mesangial proliferative glomerulitis의 하나로 생각하고 이때 그 면역학적 기전을 뒷받침해 줄 수 있는 C_3 가 동시에 침착함을 강조하고 있다. 또한 신 생검 조직의 광학현미경적 소견에 있어서도 거의 정상 사구체로 부터 global sclerosis 및 crescent 까지 다양한 변화를 보고하고 있어 소위 pure minimal histologic change와는 상이한 점이 많은 것 같다. 이에 대한 문헌고찰을 보면 Cohen등²⁾이 보고한 12예는 거의 모두에서 미만성인 mesangial cell의 증식을 보

였고 이 중 4예에서는 global sclerosis를 기술하였으며, Masson trichrome 염색으로 fusciphilic 물질의 mesangium 내 침착을 7예에서 보았고 이는 전자현미경 검사에서도 증명되어 Minimal histologic change 증례의 소견과는 확실히 차이가 있음을 시사하였다. 또한 Lawler등⁴⁾은 197예의 신 생검조직에서 47예가 Primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis였고 이 중 23예(12%)가 IgM nephropathy에 해당되었다. 이들의 광학현미경 소견에서 16예가 focal segmental 혹은 global sclerosis를 그리고 7예에서 crescent를 보고하였으며, Helin등⁵⁾은 374예의 신 생검조직 검사 중 26예(약 7%)가 IgM nephropathy로써 이 중 17예에서 mesangial cell의 증식을 보고하였고, Cavallo등¹¹⁾은 Minimal histologic change 진단에 중 IgM이 mesangium에 침착된 21예를 재검토해 본 결과 7예에서 mesangial cell의 증식, 15예에서 mesangial matrix의 증가를 보고하여 소위 pure minimal histologic change와의 차이점을 보고하였다. 저자가 검색한 27예의 IgM nephropathy에서는 광학현미경적으로 11예 (40.7%)가 minimal histologic change에 해당하는 사구체소견, 12예(44.4%)에서 국소적 혹은 미만성의 mesangial cell 증식, 1예에서 focal segmental 및 global sclerosis, 그리고 1예에서 crescent를 제시하였다. 이는 Cohen등²⁾, Lawler등⁴⁾, Helin등⁵⁾ 및 Cavallo등¹¹⁾이 보고한 것과 수치상으로 일치하지 않지만 사구체 병변의 다양성과 그 범위에 있어서는 동일한 소견이라 볼 수 있겠다. 저자의 검색 예에도 Cohen등²⁾이 보고한 바와 같이 fusciphilic 물질의 mesangium 내 침착을 Masson trichrome으로 관찰할 수 있었다. 또한 면역형광 검사소견에 있어서도 IgM이 유일한 또는 주로 침착되는 면역글로블린이며 Cohen등²⁾은 특히 C_3 의 동시 침착

을 강조하고 있다. 저자의 보고는 IgM만 침착되는 예는 제외하였고 IgM과 C₃가 유일하게 혹은 주로 침착된 예들만을 IgM nephropathy로 진단하였다. 이러한 사실은 IgM 단독 침착은 간혹 정상 혹은 다른 신 질환에서 비특이성이므로 침착된 가능성이 있기 때문에 이를 배제하기 위함이다.

이상의 형태학적 소견을 종합하면 IgM nephropathy는 지금까지 알려진 전형적인 minimal histologic change와는 상이한 것으로 후자에 있어서는 거의 정상의 사구체 소견과, 면역형광 검사에서 특기할만한 면역글로불린의 침착을 볼 수 없어야 하며, 특히 focal segmental sclerosis, global sclerosis 및 crescent 등은 없어야 한다고 알려져 있다. 그러나 Bloom등¹⁴⁾은 정상 신장의 약 1/2에 있어 IgM이나 C₃ 등의 비특이적 침착을 보았다고 보고하였고, Yang등¹⁰⁾은 25예의 정상 대조군 신장조직 중 약 60~80%에서 IgM, IgG, IgA, C₃ 등의 침착을 기술한 바 있으나 이러한 사실은 대부분의 이 분야 학자들에게서 인정을 받지 못하였으며 저자의 경험으로도 정상 신장조직 내지 minimal histologic change의 면역형광검사에서 간혹 focal segmental하게 trace 정도의 면역부 침착은 관찰할 수 있으나 IgM nephropathy같이 mesangium에 과립상으로 심한 침착은 볼 수 없었다. 이는 Cohen등^{2,6,7)}을 위시하여 이미 언급한 저자들³⁻⁵⁾의 의견과 일치하고 있다. 특히 Yang등¹⁰⁾의 보고예를 검토해 보면 IgM, IgA, C₃ 등이 유의하게 침착된 예는 그 예후에 큰 차이가 없었다 하더라도 IgA nephropathy나 IgM nephropathy로 진단을 주어야 타당하리라 생각되며, 예후에 대해서는 보다 더 긴 시간을 관찰해야 한다고 생각된다. 또한 Yang등¹⁰⁾은 IgM nephropathy를 부정하는 이유의 하나로써 어떤 공통적인 형태학적 소견이 없다는 점을 들고 있는 바 이는 mesangiopathic glomerulopathy의 발생기전을 고려하면 거의 정상소견으로부터 crescent 혹은 global sclerosis 까지 다양한 변화를 기대할 수 있기 때문에 틀린 주장이라 사료된다. 성별 및 연령별 발생분포를 보면 Lawler등⁴⁾이 보고한 23예 중 10~19세에 약 30%, 10~29세에 약 50%가 발생되어 저자의 보고예와 비슷하였고 소아군과 성인군으로 나누어 보면 저자의 검색예에서 27예 중 8예가 소아에서 발생한 바 이는 Cohen등⁶⁾이 보고한 20예중 9예와 거의 일치하고 있다.

성별분포는 남녀비가 Lawler등⁴⁾은 13 : 10, Helin등⁵⁾은 12 : 14, Cavallo등¹¹⁾은 7 : 14, Cohen등²⁾은 4 : 12로 일관성이 없으며 저자의 검색예는 17 : 10으로 남성에 호발한 점이 다소 차이가 있다 하겠다.

내원당시 임상증상에서 hematuria가 59.2% (이 중 gross hematuria 7.4%), nephrotic syndrome 55.5%, proteinuria (non-nephrotic) 37.0% 등이 중요 임상소견으로 이들은 Lawler등⁴⁾ 및 Helin등⁵⁾의 보고예와 유사하며 공통적으로 소위 pure minimal histologic change보다 심한 proteinuria를 보이고 보다 많은 혈뇨 및 nephrotic syndrome을 주소로 하고 있어 임상증상에 있어서도 차이가 많음을 알 수 있었다. 고혈압을 동반하는 예의 빈도도 이들의 보고예와 유사하였다.

기타 16예에서 cholesterol의 증가를 보인 이외에는 특기할만한 소견이 없었다. 검사소견에서는 과거력에서 상호흡기도 감염예가 27예 중 9예에서 있는 바 이는 흥미있는 사실로써 상호흡기도 감염과 밀접한 관계를 가지고 있는 IgM nephropathy와 비교하여 이와 유사한 발생기전을 추측하게 할 수 있는 점이라 사료되지만 이에 대한 결론은 아직 낼 수 없다고 본다.

예후에 관해서는 Vilches등³⁰⁾ 및 Yang등¹⁰⁾은 특발성 신증후군에서 IgM 침착여부가 steroid 치료에 대한 반응도와 상관이 없다고 보고한 반면, Tejani등⁸⁾은 광학현미경소견상 minimal change lesion을 보이는 경우, 면역형광검사에서 IgM 침착이 있는 경우가 침착이 없는 경우에 비하여 steroid 치료에 대한 반응이 좋지 않다고 보고하였다. 한편 저자들의 관찰에서는 mesangial IgM nephropathy에서 MCNS에 비하여 steroid dependency가 높고 (53.8% vs 19%, $P < 0.05$), steroid responsiveness가 낮은 것 (30.7% vs 69%, $P < 0.01$)으로 나타났다.

결 론

1981년 1월부터 1986년 7월까지 경희대학교 의과대학 병리학교실에서 검사된 신 생검조직 중 면역형광 검사를 병행하였던 총 461예를 광학현미경적 및 면역병리학적으로 재검토하고, 이 중 IgM nephropathy로 진단된 27예에 대한 병리조직학적 및 임상적소견을 정리 검토하여 문헌고찰과 함께 다음과 같은 결론을 얻

1) IgM nephropathy의 발생빈도는 모든 신 생검 조직진단 중 약 5.8%에 해당되었고, 이는 primary glomerulopathy의 8.2%로써 성인군의 7.7%, 소아군의 12.1%였다.

2) 성별분포는 남녀비가 약 1.7:1로 남자에 호발하였다.

3) 연령분포는 10세 미만에 7.4%, 10~19세 29.6%, 20~29세 37%, 30~39세 7.4%, 40~49세 7.4%, 50~59세 11.1%로써 약 66%가 10~29세의 젊은 연령층에서 발생하였다.

4) 임상중세는 gross hematuria 7.4%, microscopic hematuria 59.2%, proteinuria (non-nephrotic) 37%, nephrotic syndrome 55.5%, hypertension 7.4% 및 edema 59.2%였다.

5) 과거력은 9예 (33.3%)에서 상호흡기도 감염의 과거력을 가지고 있었고, 나머지는 특별한 과거력은 없었다.

6) 기타 임상검사 소견에서 24시간 뇨 단백량은 13예 (48.1%)에서 3.9 gm부터 21 gm까지 심한 단백뇨를 보였고 나머지는 400 mg부터 2.24 gm정도였다. antinuclear antibody, lupus erythematosus 및 rheumatoid factor 검사들은 모두 음성이었다.

7) 광학현미경적 진단분포는 minimal histologic change 11예 (40.7%), focal glomerulonephritis 7예 (25.9%), mesangial proliferative glomerulonephritis 5예 (18.5%), focal and segmental glomerulosclerosis 1예 (3.7%) 및 poststreptococcal glomerulonephritis 1예 (3.7%)였다.

8) 면역형광검사소견은 27예 모두 IgM 및 C₃가 선택적으로 mesangium에 침착되었고, 8예에서 IgM가 ± (trace), 1예에서 C₄ 및 C_{1q}가 침착되었다.

9) Steroid 치료에 반응도를 minimal change nephrotic syndrome (MCNS)와 비교해 본 결과 mesangium에 IgM 침착이 있는 IgM nephropathy와 침착이 없는 MCNS는 서로 임상경과를 달리하며, IgM 침착이 있는 경우가 예후나 치료에 대한 반응이 다소 나쁜 것으로 관찰되었다.

REFERENCES

1) Van de Putte LBA, DeLa Riviere B and Van Breda

Vriesman PJ: *Recurrent or persistent hematuria, sign of mesangial immune-complex deposition, New Engl J Med* 290:1165-1170, 1974

2) Cohen AH, Border WA and Glasscock RJ: *Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. Lab Invest* 38:610, 1978

3) Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R and Esparza AR: *Mesangial proliferative glomerulonephritis. Lab Invest* 39:21-29, 1978

4) Lawler W, Williams G, Tarpey P and Mallick NP: *IgM associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. J Clin Pathol* 33:1029-1038, 1980

5) Helin H, Mustonen J, Pasternack A and Anttonen J: *IgM-associated glomerulonephritis. Nephron* 31:11-16, 1982

6) Cohen AH: *Masson's trichrome stain in the evaluation of renal biopsies; an appraisal. Am J Clin Pathol* 65:631, 1976

7) Cohen A, Border W, Fong H, Glasscock R and Trygstad C: *Glomerulonephritis with mesangial IgM deposits. Kidney Int* 21:147, 1982

8) Tejani A and Anthony DN: *Mesangial IgM nephropathy. Nephron* 35:1-5, 1983

9) Tejani A, Gurumurthy K and Nicatri AD: *Mesangial IgM nephropathy in children. Kidney Int* 23:135, 1982

10) Yang Ji-Yun, Trone Melvin, Richard Sibley and Alfred F Michael: *No evidence for a specific role of IgM in mesangial proliferation of idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int* 25:110, 1984

11) Cavallo T and Johnson MP: *Immunopathologic study of minimal change glomerular disease with mesangial IgM deposits. Nephron* 27:281-284, 1981

12) Mampaso F, Gonzalo A, Teruel J, Losada M, Gallego N, Ortuno J and Bellas C: *Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndrome. Clin Nephrol* 16:230-234, 1981

13) Pardo V, Berian MB, Levi KF and Strauss J: *Benign primary hematuria. Am J Med* 67:817-882, 1979

14) Bloom PM, Filo RS and Smith EJ: *Immunofluorescent deposits in normal kidneys (abstr). Kidney Int* 10:539, 1976

15) Allen WR, Travis LB, Cavallo T, Brouhard BH and Cunningham RJ III: *Immune deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome: clinical relevance. J Pediatr*

- 100:188-191, 1982
- 16) Berger J, Yaneva H and Hinglais N: *Immunohistochemistry of glomerulonephritis. Adv Nephrol 1:11, 1971*
- 17) Bohle A, Fischbach H, Wehner H, Woerz U, Edel HH, Kluthe R and Scheler F: *Minimal change lesion with nephrotic syndrome and focal glomerular sclerosis (variations of minimal proliferative intercapillary glomerulonephritis with the nephrotic syndrome). Chin Nephrol 2:52, 1974*
- 18) Churg J, Habib R and White RHR: *Pathology of the nephrotic syndrome in children. Lancet 1:1299, 1970*
- 19) Cohen AJ: *Masson's trichrome stain in the evaluation of renal biopsies; an appraisal. Am J Clin Pathol 65:631, 1976*
- 20) Cohen AH, Mampaso F and Zamboni L: *Glomerular podocyte degeneration in human renal disease; an ultrastructural study. Lab Invest 37:30, 1977*
- 21) Glasscock RJ and Bennett CM: *The glomerulopathies. In the kidney, edited by Brenner BM, Rector FC Jr, p. 941, Philadelphia, WB Saunders Co., 1976*
- 22) Grund KE, Hara M and Bohle A: *Diffuse mesangial cell proliferation in focal sclerosing glomerulonephritis. Virchow Arch (Pathol Anat) 370:297, 1976*
- 23) Grupe WE: *Relapsing nephrotic syndrome in childhood. Kidney Int 16:75-85, 1979*
- 24) Hyman LR and Burkholder PM: *Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis; a clinicopathologic analysis. Lab Invest 28:553, 1973*
- 25) McCluskey RT: *Case records of the Massachusetts General Hospital, No. 32-1980. New Engl J Med 303:382-389, 1980*
- 26) Morel-Maroger L, Leathem A and Richet G: *Glomerular abnormalities in nonsystemical diseases; relationship between findings by light microscopy and immunofluorescence in 433 renal biopsy specimens. Am J Med 53:170, 1972*
- 27) Prasad DR, Zimmerman SW and Burkholder PM: *Immunohistologic features of minimal change nephrotic syndrome. Arch Pathol Lab Med 101:345, 1977*
- 28) Rardo V, Riesgo I, Zilleruelo G and Strauss J: *Clinical significance of mesangial IgM deposits in the idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 21: 211, 1982*
- 29) Solomon LR, Cairns SA, Lawler W, Johnson WG and Mallick NP: *Reduction of post-transplant proteinuria due to recurrent mesangial proliferative (IgM) glomerulonephritis following plasma exchange. Clin Nephrol 16:44-50, 1981*
- 30) Vilches AR, Turner DR, Cameron JS, Ogg CS, Chantler C and Williams DG: *Significance of mesangial IgM deposition in Minimal change nephrotic syndrome Lab. Invest 46:10, 1982*
- 31) Woodroffe AJ, Border WA, Theofilopoulos AN, Gotze O, Glasscock RJ, Dixon FJ: *The detection of circulating immune complexes in patients with glomerulonephritis. Kidney Int 12:268, 1977*

— Abstract —

A Histopathological Study of IgM Nephropathy

Youn Wha Kim, M.D. and Moon Ho Yang, M.D.

Kyung Hee University, School of Medicine,
Dept. of Pathology

Myung Jae Kim, M.D.

Kyung Hee University, School of Medicine,
Dept. of Internal Medicine

Byoung Soo Cho, M.D.

Kyung Hee University, School of Medicine,
Dept. of Pediatrics

461 cases of renal biopsy specimens were summarized correlated with their light microscopic and immunofluorescence findings, which obtained from Jan. 1981 to Jul. 1986 at Department of Pathology, Kyung Hee School of Medicine, The results were as follows:

1) The incidence of IgM nephropathy was about 5.8 % of the primary glomerulopathy.

2) Sex distribution showed male preponderance with male: female ratio of 1.7:1.

3) Age distribution were 0-9 years 7.4 %, 10-19 years 29.6 %, 20-29 years 37.0 %, 30-39 years 7.4 %, 40-49 years 7.4% and 50-59 years 11.1%.

4) The clinical symptoms were gross hematuria 7.4%, microscopic hematuria 59.2%, proteinuria (nephrotic) 37.0%, nephrotic syndrome 55.5%, hypertension 7.8% and edema 59.2%.

5) 9 cases (33.3%) had past histories of upper respiratory infections.

6) The distributions of the light microscopic diagnosis were minimal histologic change 11 cases (40.7%), focal glomerulonephritis 7 cases (25.9%), mesangial proliferative glomerulonephritis 5 case (18.5%), focal and segmental glomerulosclerosis 1 case (3.7%) and poststreptococla glomerulonephritis 1 case (3.7%).

7) Immunofluorescence study showed significant diffuse mesangial granular deposits of IgM and C3 in all of the 27 cases.

8) It was demonstrated that in the patients with nephrotic syndrome, the prognosis for the patients with IgM deposition were less favorable than those without IgM deposition.

Figures for Legends

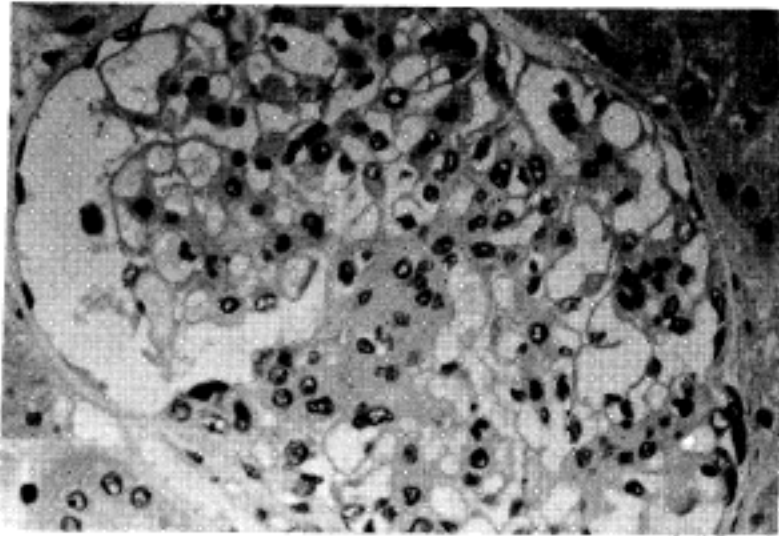


Fig. 1. IgM nephropathy, showing segmental mesangial cell proliferation with increase of matrix. (H-E stain, $\times 200$)

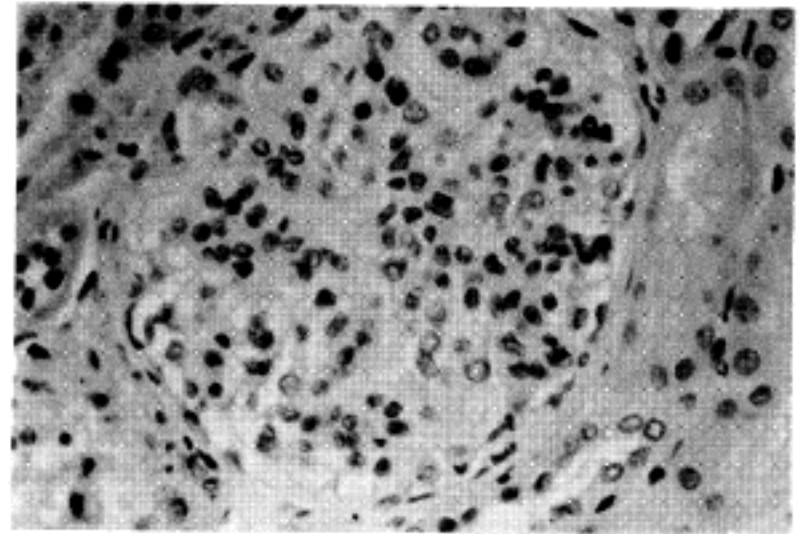


Fig. 2. IgM nephropathy, showing diffuse mesangial cell proliferation and increase of matrix. (H-E stain, $\times 200$)

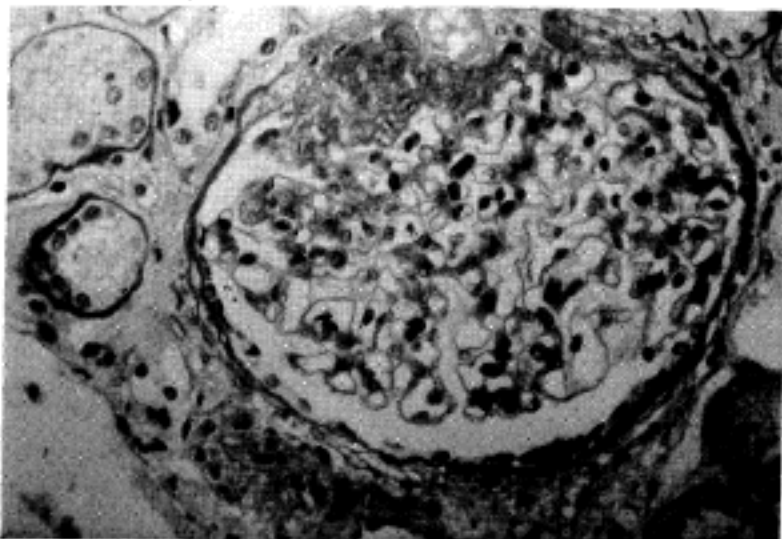


Fig. 3. IgM nephropathy, showing focal segmental sclerosis of the mesangium. (H-E stain, $\times 200$)

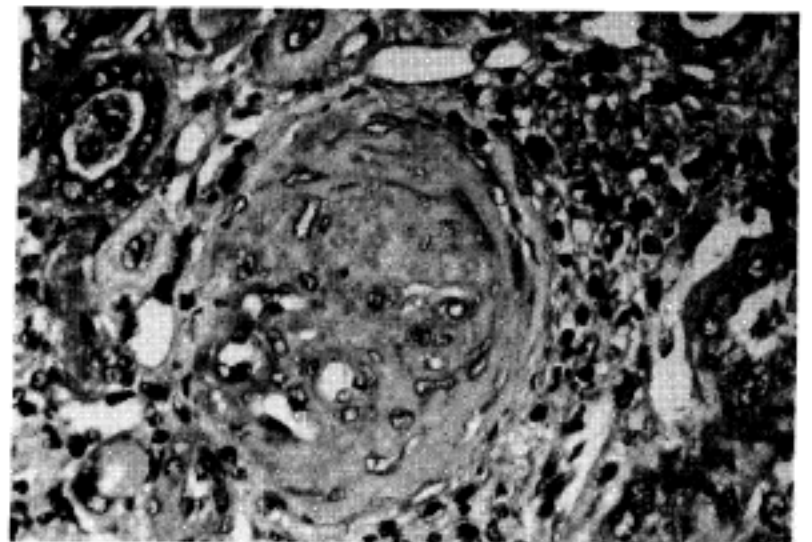


Fig. 4. IgM nephropathy, showing global sclerosis. (Masson-trichrome stain, $\times 200$)

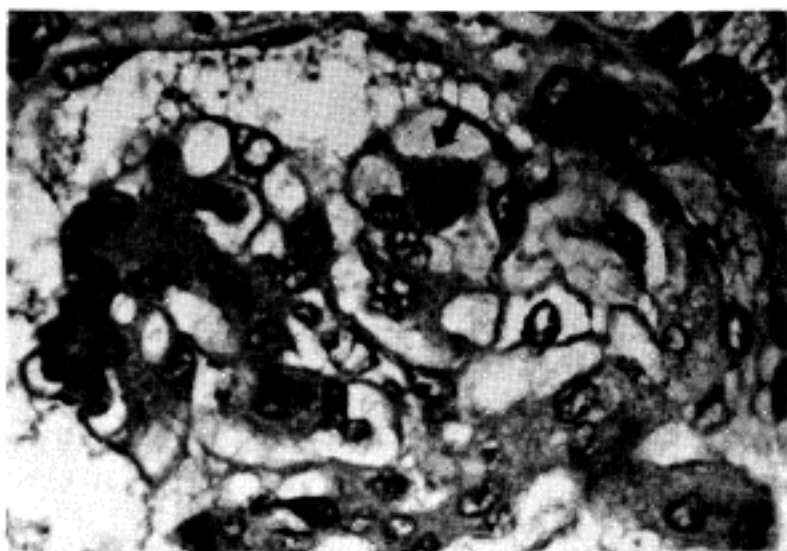


Fig. 5. IgM nephropathy, showing granular fusciphilic deposits in the mesangium. (Masson-trichrome stain, $\times 400$)

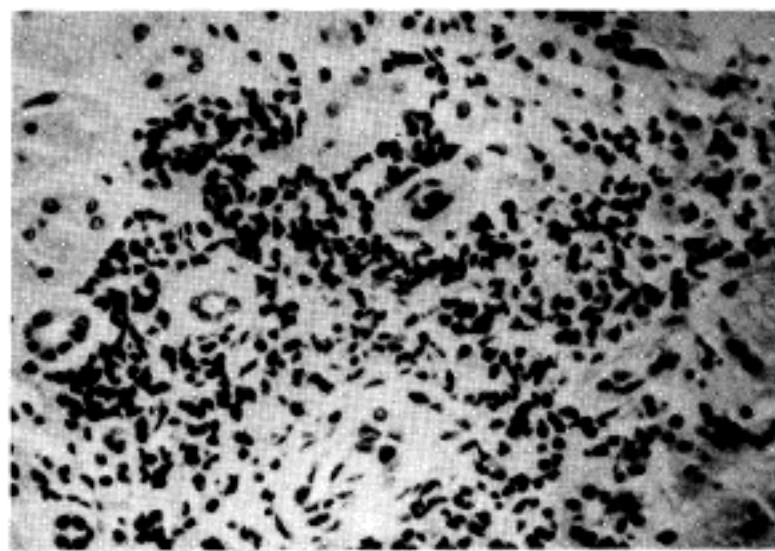


Fig. 6. IgM nephropathy, showing focal interstitial chronic inflammatory cells infiltration. (H-E stain, $\times 200$)

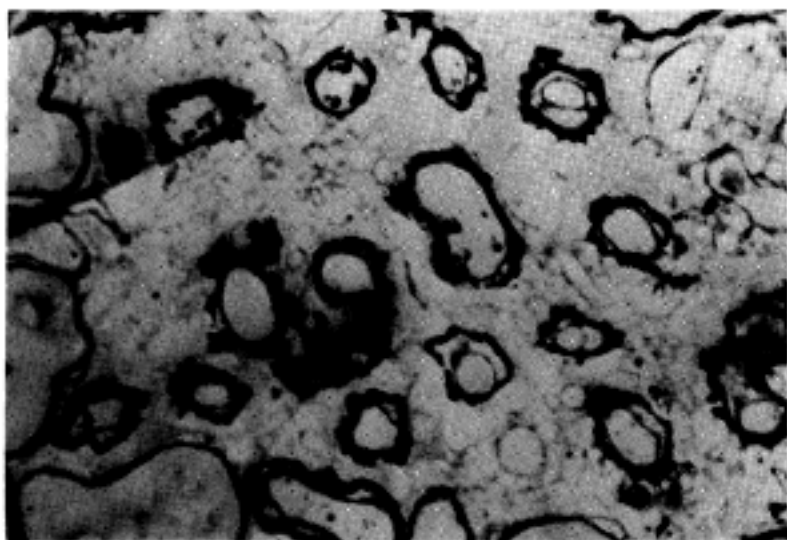


Fig. 7. IgM nephropathy, showing tubular atrophy. (PA silver stain, $\times 200$)

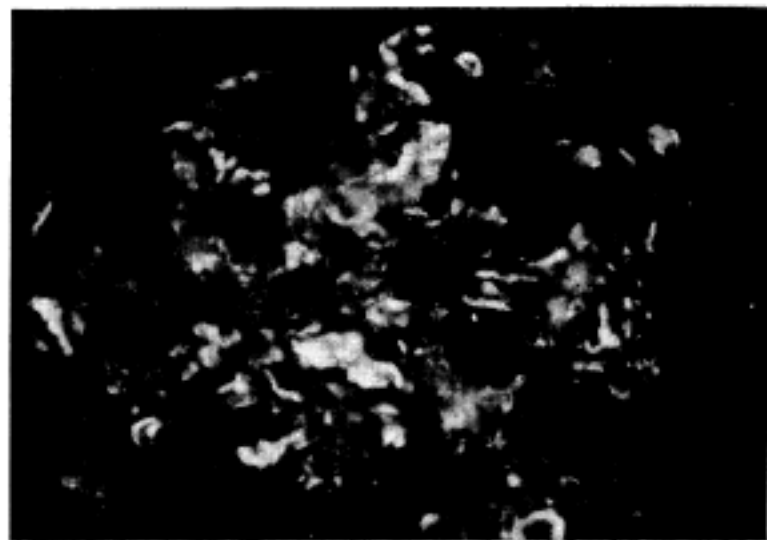


Fig. 8. IgM nephropathy, showing granular mesangial deposits of IgM. (Immunofluorescence stain, IgM, $\times 200$)

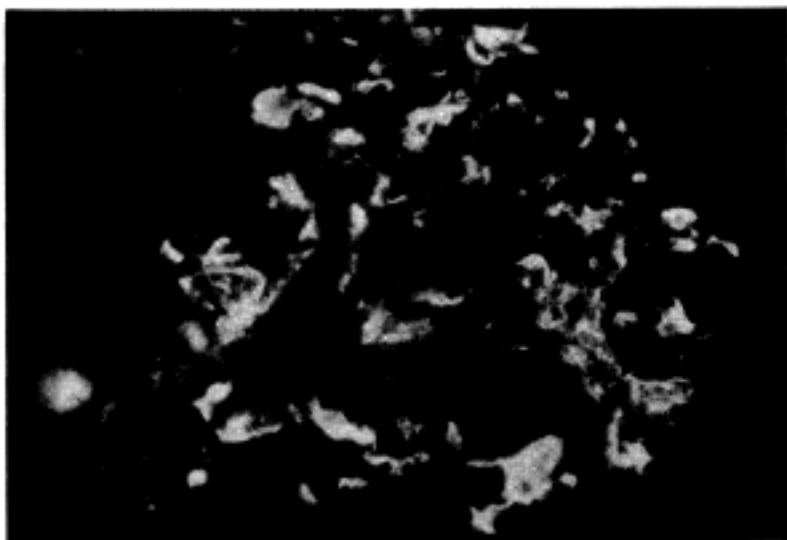


Fig. 9. IgM nephropathy, showing granular mesangial deposits of C3. (Immunofluorescence stain, C3, $\times 200$)

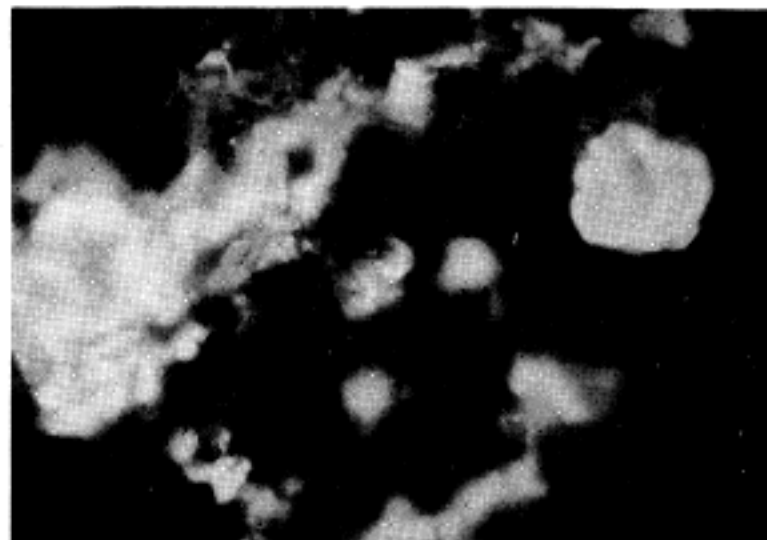


Fig. 10. IgM nephropathy, showing granular mesangial deposits with segmental accentuation. (Immunofluorescence stain, IgM, $\times 400$)