

폐결핵에 동반된 IgA 신병증

서울대학교 의과대학 병리학교실

김 미 경 · 이 현 순

서 론

IgA 신병증은 전신성 홍반성 난창, Henoch-Schoenlein purpura, 간경변증 등의 전신적 질환이 없는 환자에서 면역 형광 현미경 검사상 신사구체의 mesangium 내에 IgA가 가장 강하게 침착되는 것을 특징으로 하는 신사구체염이다.

이 병은 우리나라를 포함하여 세계적으로도 가장 흔한 신사구체염이며¹⁻³⁾, 지역에 따른 빈도의 차이는 인종적 차이뿐 아니라 신생검 및 요검사 시행 방침의 차이로 이해되고 있다^{2,3)}. 또한 이 병은 특발성 질환으로 알려져 있었으나 최근 가계조사 및 유전자 연구를 통해 가족적 성향도 관여함이 밝혀졌다⁴⁾.

임상적으로 대부분의 환자들은 우발적인 육안적 혈뇨나 증상을 동반하지 않는 요이상으로 발현하고, 약 20%의 환자에서는 진행하여 투석 및 신장이식을 요하는 말기 신부전에 이를 수 있음이 알려져 있다⁵⁾. 특히 노령에 질병이 시작된 경우, 육안적 혈뇨의 기왕력이 없을 때, 고혈압이나 지속적인 단백뇨가 있을 때, 남자인 경우, 그리고 사구체 병변의 조직학적 등급이 높은 경우에 나쁜 예후와 관련될 가능성이 높다고 알려져 있다⁶⁾.

이상의 높은 빈도와 진행성 본질을 갖는 IgA 신병증의 병인론은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나, 임상적 관찰 및 실험적 관찰을 통해 IgA 신병증은 하나의 면역 복합체성 사구체염이고⁷⁾, 특징적으로 mesangium 내 침착되는 IgA는 환자의 혈청내에서 높은 수치로 나타나는

거대분자 형태의 IgA와 밀접한 관련이 있을 것으로 믿어지고 있으나⁸⁻¹⁰⁾, IgA의 근원이나 대상항원, 거대분자의 구성성분, 침착기전, 사구체 손상기전 등에 대해서는 아직 확실한 결론이 나와있지 않다^{3,7-9,11,12,14-17)}.

최근에는 IgA 신병증과 관련한 여러 병변들이 잇달아 보고되고 있는 바, IgA 신병증을 원발성 및 이차성으로 구분하기도 하는데, 이차성 IgA 신병증은 다른 질병들과 연관되어 나타나나 병리학적으로는 원발성 IgA 신병증과 구별할 수 없다. 지금까지 연관성이 있으리라 보고된 질병으로는 간담관계 질환, cystic fibrosis¹⁸⁾, celiac disease¹⁹⁾, regional enteritis²⁰⁾ 등의 소화기계 질환외에도, mycosis fungoides²¹⁾, 점액성 선세포 암종²²⁾, mixed cryoglobulinemia²³⁾, Sjogren 증후군²⁴⁾, dermatitis herpetiformis¹⁹⁾, ankylosing spondylitis²⁵⁾, 마이코플라즈마성 감염²⁶⁾, Yersinia infection²⁷⁾, thrombocytopenia²⁸⁾ 등 매우 광범위하다.

폐질환중에서도 폐헤모시데린증²⁹⁾, 소세포 암종³⁰⁾, 마이코플라즈마성 및 폐구균성 폐염²⁶⁾과의 관련성이 밝혀져 있고, Endo 등³¹⁾은 만성 폐쇄성 세기관지염, 기관지폐염, 급성 간질성 폐염, 원발성 간질성 폐염 및 폐암 환자의 부검예에서 신사구체내 IgA 침착을 기술하였고, Cohen 및 Rosenstein³²⁾은 결핵과 관련하여 발생한 IgA 신병증 1예를 보고한 바 있다.

우리나라에서 폐결핵은 한국동란 이후 그 유병율이 점차 떨어지고 있으나 1985년 조사에서 2.2%로 밝혀진 비교적 높은 유병율의 질환으로 IgA 신병증과의 연관 관계를 밝히는 것은 매우 시급하며 또한 지금까지 그 원인이 확실하게 밝혀지지 않은 IgA 신병증의 병인론을 파악하는데도 도움이 되리라 생각한다.

*본 논문의 요지는 1989년 대한병리학회 제41차 추계 학술대회에서 발표되었음.

*본 연구에 소요된 경비의 일부는 1987년도 서울대학교병원 임상연구비(이현순)로 충당되었음.

연구 목적

신장 생검을 통하여 IgA 신병증으로 진단이 내려진 환자의 병록열람을 통하여 임상적으로 폐결핵이 동반된 환자에서 결핵균의 배양여부, 흉부 X-선 소견, 치료성적, 육안적 혈뇨 유무, 단백뇨양, 신기능 검사, 혈청학적 소견등을 종합한 후 신생검 조직의 광학 현미경, 면역형광 현미경, 전자현미경 소견과 비교 검토함으로써 IgA 신병증의 환자에서 폐결핵의 유병률 및 병리학적 성상을 밝힘으로써, 폐결핵이 IgA 신병증의 병인 인자로서 작용할 가능성을 타진하고 지금까지 확실히 밝혀지지 않은 IgA 신병증의 병인론을 밝히는데 도움을 준다.

재료 및 방법

1979년 3월 이후 만 6년간 서울대학교 의과대학 병리학 교실에 검사의뢰된 신장 생검조직중 IgA 신병증으로 진단된 환자 총 386명 중 병록 열람을 통하여 폐결핵이 합병된 17예에 대하여 다음과 같은 검색을 시행하였다.

1. 임상 소견

병록 열람을 통하여 신생검 당시 주소, 동반 증상들, 육안적 혈뇨 유무, 상기도 감염과의 관련성, 당시 임상 진단, complete blood count, C-reactive protein (CRP), B형 간염 항원, antinuclear antibody 등을 포함한 혈청 검사, 혈청내 BUN, creatinine, protein, albumin, cholesterol, IgG, IgA, IgM, C₃, C₄ 수치, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate), 24시간 단백뇨량, 요중 적혈구 및 백혈구수, 알부민뇨증의 정도, creatinine clearance, acid-fast bacilli (AFB) 등 미생물 검사, 흉부 X-선을 포함한 방사선 검사 소견 등을 확인하고, 신생검 이후 항결핵제 치료내용 및 이후 요검사 소견을 추적 조사하였다.

흉부 X-선 소견은 그 정도에 따라 병변이 한쪽 폐의 제 2연골-흉골 결합부 혹은 제 4흉추의 체부 위에 한정되는 경우에 "minimal"로 하고, 중등이하의 밀도로 한쪽 폐를 넘지않는 병변이거나 농밀한 융합성 병변이 한쪽 폐의 삼분의 일을 넘지 않거나

4 cm 이하의 공동을 보일 때 "moderately advanced"로 하며, 이보다 큰 경우 "far advanced"로 하였

다.

또한 활동성 정도는 AFB가 검출되거나 X-선 소견이 변동할 때 혹은 폐결핵성 농양, 기관지 늑막루, 늑막피부루, 기관지내 결핵 등이 있을 때는 "active"로 하며, 3개월간 세균이 검출되지 않고 흉부 X-선 소견이 변동이 없을 때 "quiescent"로 하며, 6개월간 세균이 검출되지 않고 흉부 X-선 소견의 변동이 없을 때 "inactive"로 한다. 한편 과거 흉부 X-선 필름과 비교할 수 없을 때는 "undetermined"로 하였다.

2. 병리조직학적 검색

1) 광학 현미경 검사 : 5% 중성 포르말린에 고정된 신장조직을 파라핀 포매후 2마이크론 두께로 연속 박절하여 H&E, PAS, MASSON TRICHROME, PASM 및 AFB 염색을 실시하여 관찰한다. 신사구체의 세포수 증가, 초점성 괴사, 분절 및 반흔 형성, 반월체 형성, 유착 형성 유무와 정도에 대해 검색하고 아울러 신세뇨관, 간질 및 혈관의 변화에 대해서도 조사하였다.

신사구체 병변의 정도는 수정된 Meadow 분류법에 따라 등급을 매겼다.

① 정상으로 반월체 형성이나 반흔, 유착, 괴사 등의 분절성 병변이 없음.

② 50% 미만의 신사구체에서 mesangial cell의 증식이 보이며, 15% 미만의 신사구체에서 반월체 형성이나 분절성 병변을 보임.

③ 50% 이상의 신사구체에서 증식이 있으며, 50% 미만의 신사구체에서 반월체 형성이나 분절성 병변을 보임.

④ ③의 병변으로 50% 내지 75%의 신사구체에서 반월체 형성, 분절성 병변, total glomerular sclerosis가 동반됨.

⑤ ③의 병변으로 75% 이상의 신사구체에서 반월체 형성, 분절성 병변, total glomerular sclerosis가 동반됨.

2) 면역 형광 현미경 검사 : 상품화된 fluoresceinated anti-human IgG, IgM, IgA, C₃, fibrinogen, albumin을 사용하여 직접 형광 면역학적 방법으로 검색한다. 형광 면역 침착물의 정도는 음성은 -, 양성은 그 정도에 따라 1+부터 4+로 표시하였다.

3) 전자 현미경 검사 : 2.5% 글루타르알데하이드 용액으로 고정된 신생검 조직 1 입방 mm 크기의 투과 전

자현미경용 절편을 채취하여 pH 7.4의 0.1 M 인산완충 용액으로 세척한 후 1% OsO₄ 용액에 2시간 동안 후고정 하였다. 이후 50% 에칠알코올로 5분, 70% 에칠알코올로 5분, 80% 에칠알코올로 5분, 95% 에칠알코올로 10분, 그리고 100% 에칠알코올로 20분 탈수시키고, propylene oxide에 침투시킨 후 epon 혼합액에 포매하였다. 1 μm 두께의 semithin 표본을 만들어 toluidine blue로 염색하여 관찰 부위를 선정하였다. 그후 LKB 마이크로톰으로 50 nm 두께의 초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하여 Hitachi H-500 투과형 전자현미경으로 검경하였다. 면역침착물의 존재여부와 침착장소를 기술하고 아울러 모세혈관벽의 변화에 대해서도 조사하였다.

연구 성적

대상으로 삼은 총 386명의 IgA 신병증 환자중 병록 열람을 통해 폐결핵이 확인된 예는 17명으로 4.4%를 접하였다.

1. 병리학적 소견 (Table 1, 2)

광학 현미경 검사상 17명 모두에서 신생검 조직내에 육아종이나 AFB는 발견되지 않았고, 조직학적 등급은 1등급이 한 명, 2등급이 8명, 3등급이 5명, 4등급이 3명이었다 (Fig. 1~3).

면역 형광 현미경 검사상 16명에서 IgA가 1+ 내지 4+의 강도로 mesangium 내에 가장 우세하게 침착되었고, 1명에서는 IgG와 동등하게 우세하게 침착되었고, 2명과 8명에서 각각 IgG와 IgM이 IgA보다는 미약하게 동반되어 침착되었다 (Fig. 4).

전자 현미경 검사는 16명에서 시행된 바 mesangial deposit는 16명 모두에서 중등도 내지 강하게 관찰되었고, subendothelial deposit는 7명에서, subepithelial deposit는 1명에서 동반되었다. 그외 사구체 기저막 이상은 7명에서, mesangiolysis는 1명에서, mesangial interposition은 2명에서, foot process effacement는 7명에서 관찰되었다 (Fig. 5).

2. 임상 소견

17명중 남자가 10명, 여자가 7명이며, 연령은 6세부

Table 1. Results of light and immunofluorescence microscopy

Patient No.	Histologic grading	IgA	IgG	IgM	C3	Fibrinogen
1.	I	3+	-	-	2+	-
2.	II	1+	-	-	-	-
3.	II	3+	-	-	±	-
4.	III	2+	-	-	-	1+
5.	III	2+	-	1+	1+	-
6.	II	3+	-	-	-	1+
7.	III	4+	2+	1+	1+	-
8.	II	4+	2+	1+	-	2+
9.	III	4+	-	3+	-	3+
10.	IV	3+	-	-	2+	-
11.	II	4+	-	2+	1+	-
12.	IV	4+	-	2+	1+	-
13.	II	4+	±	-	3+	-
14.	II	4+	-	-	3+	2+
15.	III	4+	-	2+	1+	±
16.	IV	4+	-	2+	2+	-
17.	II	4+	-	-	-	-

Table 2. Ultrastructural features

Patient No.	Mesangial deposit	Subendothelial deposit	Subepithelial deposit
1.	3+		
2.	2+		
3.	2 to 3+	1+	
4.	2+		
5.	±		
6.	ND		
7.	3 to 4+	1+	
8.	3+		
9.	3+		
10.	4+		
11.	3+		
12.	3 to 4+	1+	
13.	4+	1+	
14.	3+		
15.	4+	4+	1+
16.	3+	1+	
17.	3 to 4+	1+	

ND : not done

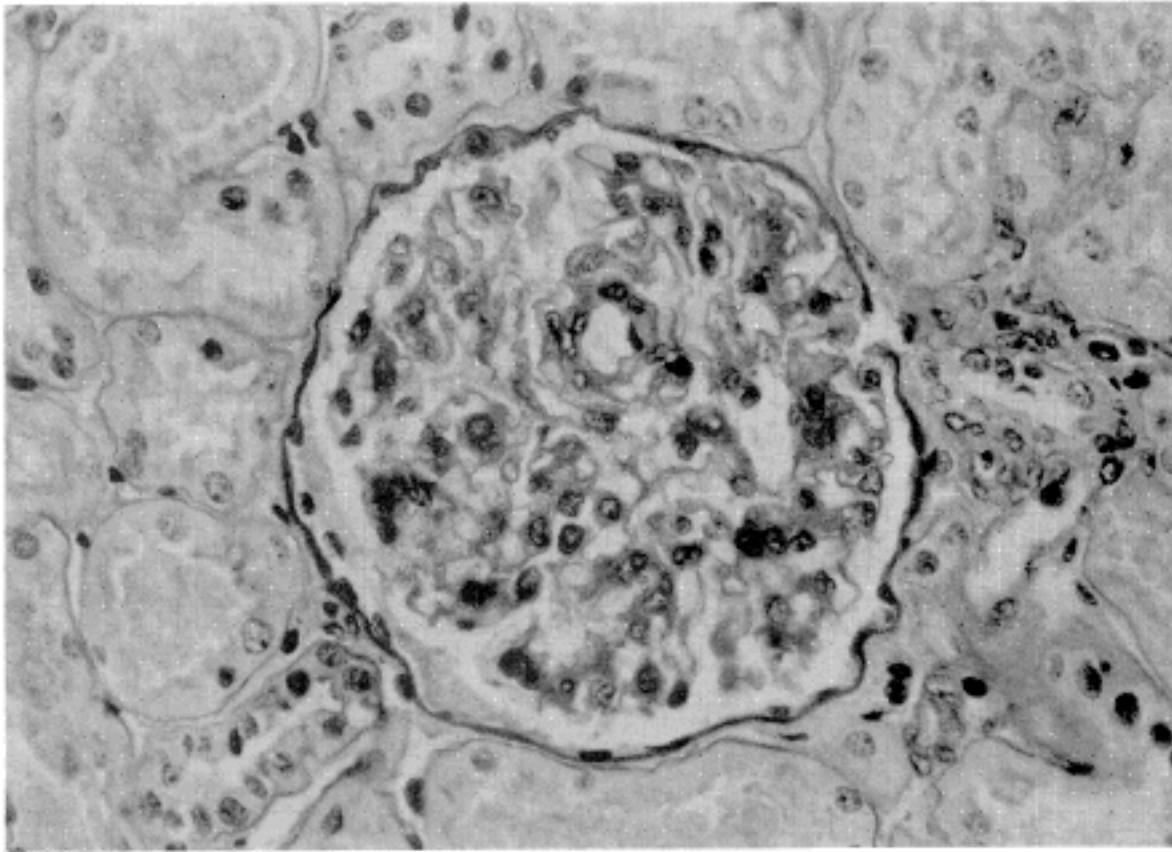


Fig. 1. Grade II, showing a slight segmental increase in glomerular mesangial matrix (PAS, $\times 400$).

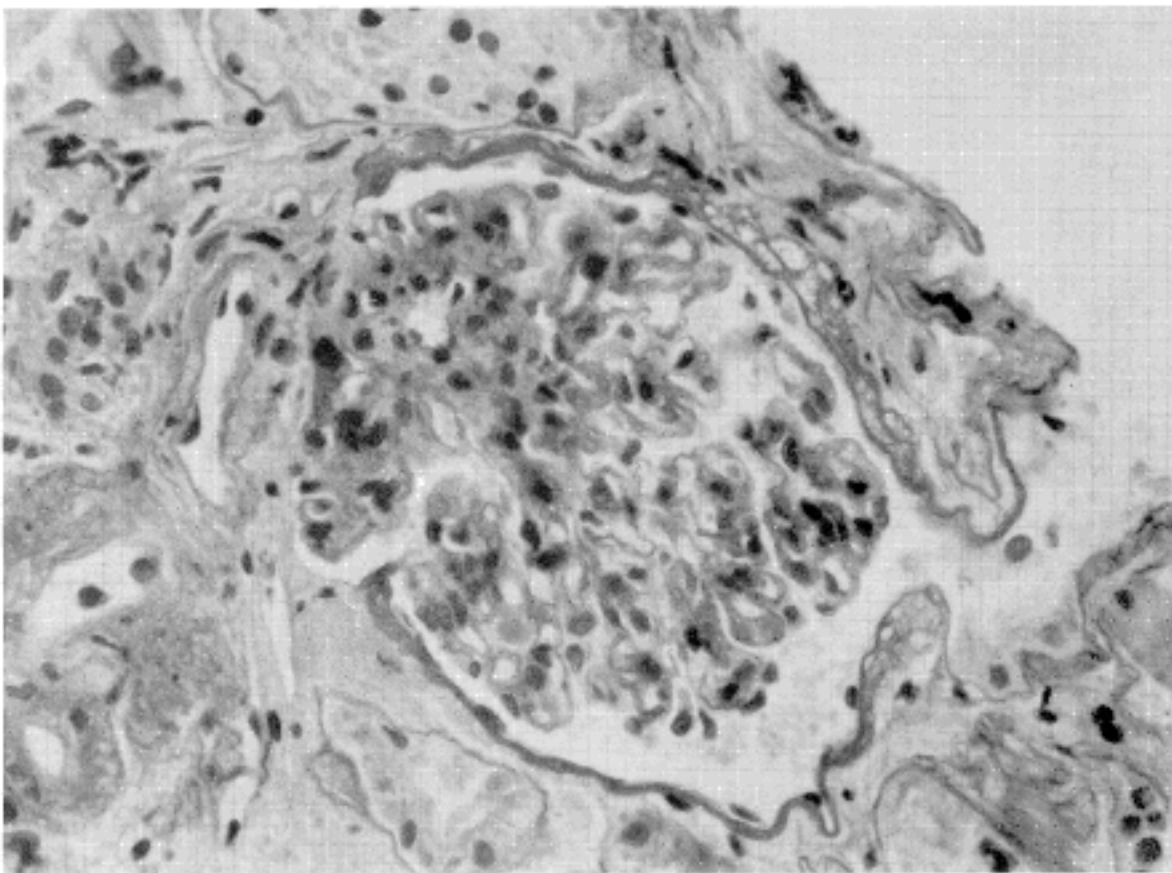


Fig. 2. Grade III, showing an increase in matrix and cellularity of glomerular mesangium (PAS, $\times 400$).

터 61세까지 다양하였다. 내원 당시 환자들은 혈뇨, 단백뇨, 부종, 피로감, 기침 및 가래를 동반한 호흡곤란, 흉통, 요통 및 정규검진시 발견된 현미경적 혈뇨나 단백뇨 등 다양한 증상을 호소하였다.

이학적 검사상 2명은 고혈압을 보였고, 1명은 청진상 우상부 폐엽에서 crepitant rale이 들렸다.

혈액 검사상 6명에서 1.5 mg% 이상의 혈청 creati-

nine치를 보였고, 7명에서 3.3 mg% 미만의 저알부민혈증을 보였으며, 2명에서 270 mg% 이상의 고콜레스테롤혈증을 보였다.

생검당시 시행한 요검사상 5명은 육안적 혈뇨를 보였고, 7명에서 현미경 고배율 시야당 5개 이상의 적혈구를 보였고, 4명에서 7개 이상의 백혈구를 보였다. 11명에서 1일 1 gm 이상의 단백뇨가 검출되었고, 그 중 5명은 3.5 g

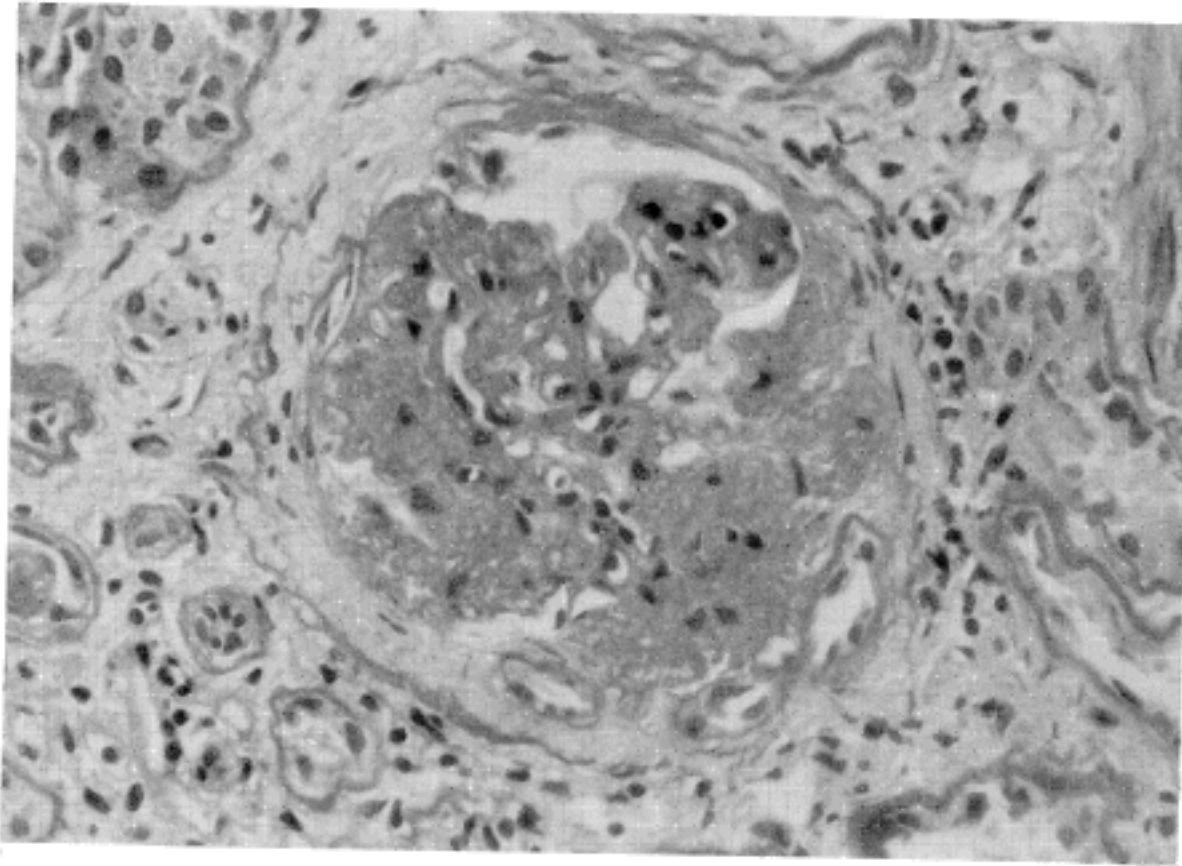


Fig. 3. Grade IV, showing near total sclerosis of a glomerulus with capsular adhesion (PAS, × 400).

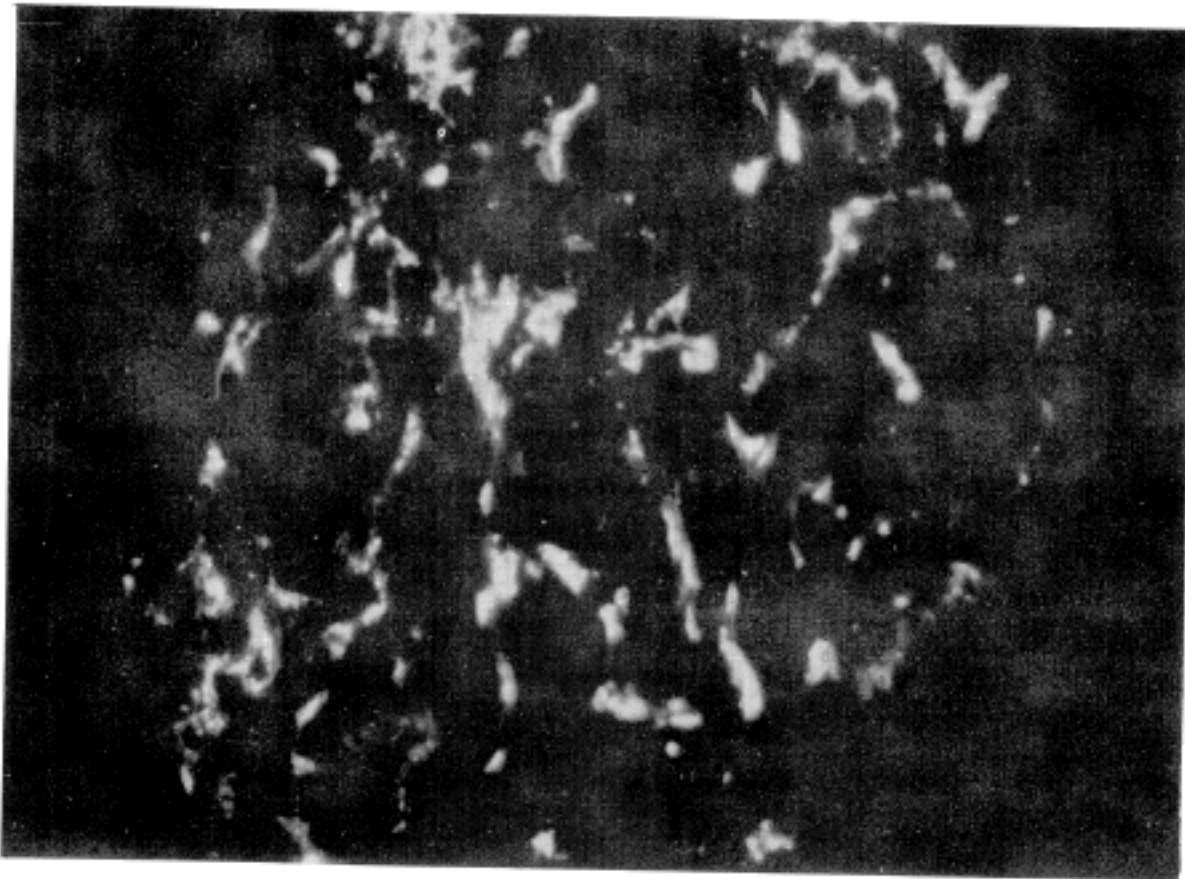


Fig. 4. Granular fluorescence for IgA in glomerular mesangia.

이상의 심한 단백뇨를 보였다.

혈청 검사상 4명은 CRP 양성을 보였고, 1명은 rheumatoid factor에 대하여 반응성을 보였다. 혈청 immunoglobulin 정량은 5명에서 시행되었는데 그중 2명(case 9, 16)에서 IgA 증가를 보였다(Table 3).

임상적으로 결핵의 진단은 주로 흉부 X-선 소견을 바탕으로 이루어졌고, 일부에서 AFB 검출 및 조직생검이

병행되었다.

폐결핵과 IgA 신사구체염 발병과의 시간적 관계를 보면, 11명(case 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17)은 폐결핵으로 진단받고 항결핵제 투여중에 요이상이 생겼고, 두명(case 4, 13)은 각각 10년전, 12년전에 폐결핵으로 진단받고 항결핵제 투여가 일단 완료된 후 요이상이 발생하였고, 나머지 4명(case 7, 14, 15, 16)은 요이상으로 내

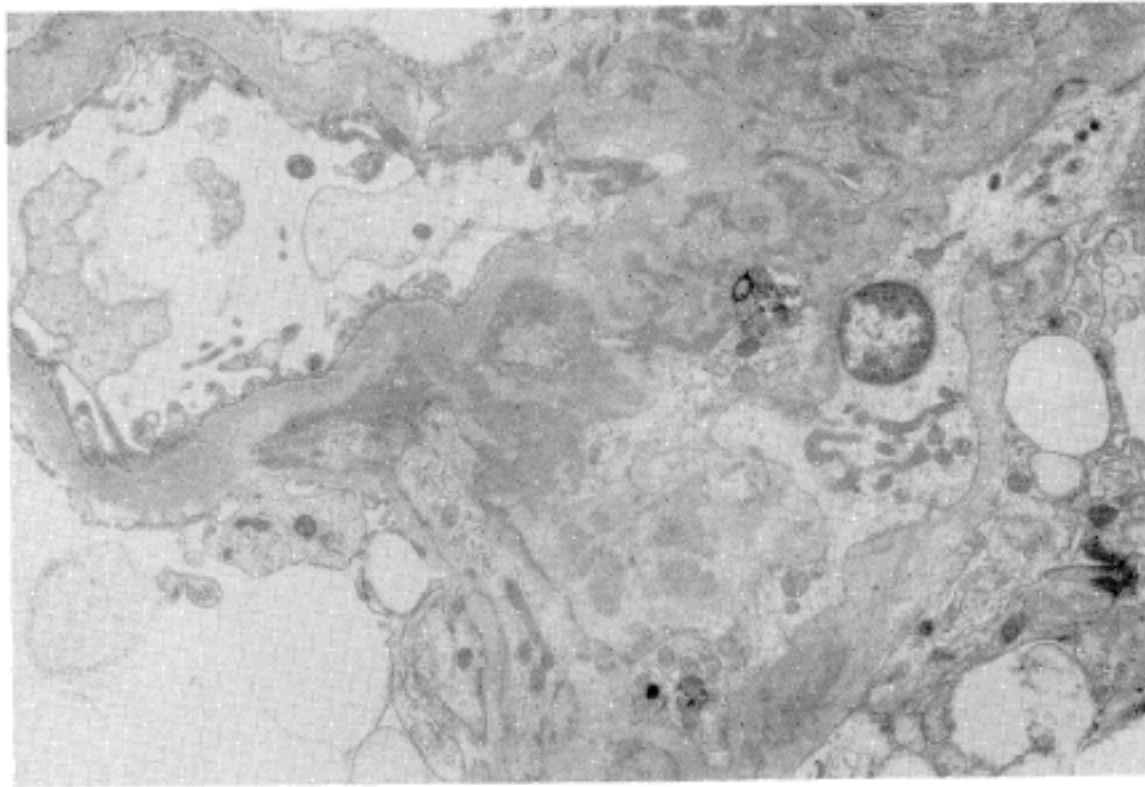


Fig. 5. Electron micrograph, exhibiting heavy mesangial deposits ($\times 11,200$).

Table 3. Clinical features at time of biopsy

Patient No.	Sex/Age	SCr (mg%)	Urine protein (g/day)	Urine RBC/HPF	Urine WBC/HPF
1.	M/30	0.8	±	many	0 - 1
2.	M/24	1.8	1.2	GH	0 - 1
3.	M/48	0.9	1.2	GH	0 - 1
4.	M/29	1.6	1.7	0 - 1	15-20
5.	F/49	0.6	1.6	3 - 5	7 - 10
6.	M/24	1.0	1.6	0 - 1	2 - 3
7.	F/22	0.9	2.4	GH	2 - 3
8.	M/21	0.6	4.7	many	2 - 3
9.	F/6	0.8	4.1	3 - 5	0 - 1
10.	M/32	4.5	1.8	many	many
11.	F/24	1.1	5.3	3 - 5	3 - 5
12.	M/50	1.4	3.0	15-20	0 - 1
13.	M/20	1.0	0.9	many	3 - 4
14.	F/61	16.4	0.1	GH	3 - 4
15.	M/31	2.2	0.5	many	2 - 3
16.	F/54	1.9	4.0	GH	many
17.	M/59	1.0	3.4	4 - 8	0 - 1

* SCr : serum creatinine, GH : gross hematuria.

원하여 검사중 흉부 X-선상 늑막염을 동반한 폐결핵 혹은 과거 결핵의 흔적을 발견하였다.

생검이전까지 결핵의 상병기간은 확실하게 알 수는 없으나, 2명은 생검시 활동성 결핵 병변을 처음 발견하였

고, 4명은 일년미만, 7명은 5년미만, 2명은 10년 이상의 상병기간을 가졌고, 나머지 2명은 생검시 흉부 X-선 촬영에서 우연히 발견된 비활동성 병변으로 발병시기는 알 수 없었다.

Table 4. State of pulmonary lesion suggestive of tuberculosis

Patient No.	Chest X-Ray Findings	Culture for AFB	Pulmonary granuloma
1.	undetermined		
2.	undetermined	urine (-)	
3.	undetermined		
4.	undetermined		
5.	undetermined		
6.	minimal		
7.	pleurisy (+)	urine (-)	+
8.	moderately advanced	urine (-)	
9.	pleurisy (+)		
10.	pleurisy (+)		+
11.	undetermined		
12.	minimal, inactive		
13.	undetermined		
14.	far advanced, active, pleurisy (+)	sputum (+) urine (-)	
15.	undetermined		
16.	undetermined	sputum (-)	
17.	pleurisy (+)		

결핵균 검사상 1명(case 14)에서는 객담에서 AFB가 검출되었고, 2명(case 7, 10)에서는 늑막 생검상 만성 육아종성 염증소견을 볼 수 있었다(Table 4).

신생검 이후 1년 내지 8년간(평균 6.65년) 추적조사된 6명을 보면, Case 2은 정기검진 중 발견된 현미경적 혈뇨 및 흉부 X-선 이상 소견을 주소로 내원하여 신생검상 1등급의 조직소견을 보이고, 요검사상 다수의 적혈구와 미량의 단백뇨가 검출되었다. 이후 항결핵제 투여로 폐결핵이 치유되고 생검 후 5년 뒤 혈청 BUN, creatinine 수치는 14 mg%, 1.0 mg%였고, 요중 적혈구는 고배율 시야당 7내지 14개이며, 요단백은 검출되지 않았다.

Case 3은 3년전 폐결핵으로 진단받고 치료중 육안적 혈뇨 및 1일 1.2 g 정도의 단백뇨가 검출되어 신생검 결과 2등급의 조직소견을 보였다. 8년간 추적 조사가 이루어졌는데, 생검 후 4년뒤부터 요중 적혈구는 5내지 7개, 단백뇨증은 미량으로 호전되었다.

Case 4는 약 15년전에 시작된 단백뇨와 신우신염 및 결핵으로 치료받은 병력이 있는 환자로 혈청 creatinine 수치는 1.6 mg%, 24시간 요단백양은 1.7 g이고, 3등급

의 조직 소견을 보였다. 생검 후 3년 뒤 고혈압이 생기고 질소혈증이 심해지다가 6년 후에는 creatinine 3.2 mg%, 24시간 요단백 1.72 gm을 보이고 그때 다시 시행한 신생검에서는 만성 신사구체염의 소견을 보였다.

Case 7은 생검 3년전 우측 요통으로 내원하여 시행한 요검사상 3+의 알부민뇨증을 보이고, 약 반년 후에는 흉부 X-선상 늑막염을 보이고, 요검사서 다수의 적혈구, 3+의 알부민뇨증, 7내지 10개의 백혈구가 발견되었다. 늑막 생검에서는 폐육아종이 발견되었다. 항결핵제 투여 후 흉부 X-선 소견은 점차 해소되나 혈청 BUN, creatinine 수치는 13.5 mg%, 0.9 mg%이고 요검사상 3+의 단백뇨증, 다수의 적혈구 및 24시간 요단백양 2.4 g 등 호전되지 않아 신생검을 시행한 결과 grade III의 조직 소견을 보였다. 그 후 지속적인 치료와 함께 서서히 호전되어 2년 뒤에는 단백뇨가 1+로 저하되고 4년 후 혈청 BUN, creatinine 수치가 10 mg%, 0.7 mg%로 떨어지고 약 5.5년 후 요검사상 미량의 단백뇨만이 검출되었다.

Case 8은 Guillain-Barre 증후군으로 치료중 “moderately advanced”의 폐결핵과 psoas 농양을 동반한 척추결핵을 발견하고 동시에 요중 다수의 적혈구 및 1일 4.7 g의 단백뇨가 발견되어 신생검 시행결과 1등급의 조직 소견을 보였다. 이후 치료결과 생검 1년 후 흉부 X-선상 “inactive” 소견을 보이고 3회 연속 AFB가 음성이었으며 요검사상 혈뇨나 단백뇨는 완전히 소실되었고 BUN, creatinine은 15.9 mg%와 0.7 mg%였다.

Case 9는 5개월전 결핵성 늑막염으로 INH, ethambutol로 치료중 안면 부종이 생겨 전원되어 검사상 1일 4.05 gm의 단백뇨가 검출되어 생검한 결과 3등급의 조직소견을 보였다. 이후 5개월간 항결핵제 투여 후 흉부 X-선 소견이 정상화되고, 1년 후 단백뇨증이 소실되고 혈청 BUN, creatinine 수치가 초기의 13.7 mg%, 0.8 mg%에서 0.8 mg%, 0.6 mg%으로 저하되었다.

상기 6예이외에 약 3개월 추적조사된 Case 14는 히스테리성 행동으로 정신과 병동에서 신경안정제로 치료받고 있던 중 3개월간 지속된 육안적 혈뇨 및 부종으로 내과로 전과되어 검사상 혈청 creatinine 수치가 13.2 mg%, 2+의 알부민뇨증을 보였다. 흉부 X-선상 양측 폐상부 및 우하부에 hazy increased density를 보이고 객담에서는 AFB가 검출되었다. 신생검상 2등급의 사구체 병변 및 급성 신세뇨관 괴사의 조직소견이 보였고,

Table 5. Sequential clinical data in patients with follow-up

Patient No.	Histologic grade	Duration biopsy	Urine RBC (/HPF)	Urine Protein (g/day)	SCr (mg%)	State of last follow-up
1.	I	5 yr	many 7-14	± —	0.9 1.0	improved
3.	II	8 yr	GH 5-7	1.2 ±	0.9 0.9	improved
4.	III V	6 yr	0-1 0-1	1.7 1.7	1.6 3.2	deteriorated
7.	III	5.5yr	GH many	2.4 ±	0.9 0.7	improved
8.	II	1 yr	many 0-1	4.7 —	0.6 0.7	improved
9.	III	1 yr	0-1 0-1	4.1 —	0.8 0.6	improved
14.	II	3 mo	GH many	1.3 —	13.2 0.9	improved

* GH : gross hematuria

경과중 혈청 creatinine 수치가 16.4 mg%까지 상승하는 급성 신부전을 보여 투석치료를 요하였으나 항결핵제 치료후 3개월만에 혈청 creatinine 수치가 0.9 mg%로 떨어지고 육안적 혈뇨는 소실되고 현미경적 혈뇨만 남았다(Table 5).

한편 환자들중 다른 질환들이 병합된 경우가 있었는데 case 1은 intravenous pyelography 상 생검하지 않은 반대편 신장에서 이중요관을 보였고, case 3은 당뇨병으로 진단 받은 적이 있으며, case 5은 생검당시 심부전의 소견을 보이고 있었으며, case 8은 앞서 기술한 바와 같이 일년전 Guillain-Barre 증후군으로 진단받았으며, 생검당시 후유증이 남아있었다. case 17은 5년전에 고혈압으로 진단받고 이후 약물치료중이었다.

고 찰

Cohen과 Rosenstein³²⁾은 과증성 결핵으로 치료도중 지속적인 혈뇨를 보인 59세 남자 환자에서 신생검을 시행하여 전형적인 IgA 신병증의 소견이 나타남을 보고하였다. 또한 이들은 이 환자에서 항결핵 치료후 소변의 비정상적 소견이 모두 해소됨을 관찰한 바, IgA 신병증은 과증성 결핵과 관련되어 생긴 합병증으로 생각하였

다.

지금까지 결핵과 관련되어 나타나는 신병변으로는 육아종성 병변외에도 신사구체염³³⁾, 신증후군³⁴⁾, amyloidosis³⁵⁾, Henoch-Schonlein purpura³⁶⁾, 등이 보고되고 있고, cryoglobulinemia와 함께 나타난 면역 복합체성 신사구체염 및 Rifampicin 치료와 관련된 rapidly progressive glomerulonephritis³⁷⁾가 최근 보고되었다.

결핵에 대하여 액성 면역 반응은 숙주면역성에 대한 역할은 불분명하나 일차적으로 작동하여 처음에는 IgM이 상승하고 이어 IgG가 상승하여 지속한다고 알려져 있다. 또한 한 연구에서는 IgG 및 IgA 혈청 수치가 상당히 증가하며 이때 IgA 농도는 병의 정도와 상관되어 질병이 심할수록 IgA 농도는 높은 경향을 보였다³⁸⁻⁴¹⁾. 또한 많은 연구에서 결핵환자의 혈청내 순환성 면역 복합체가 발견되고^{42,43)}, 복합체들은 IgG, IgA와 IgM으로 구성되고 mycobacterial antigen을 포함하고 있는 것으로 알려졌다^{42,43)}. 순환성 면역 복합체들의 의미는 분명치 않아 항결핵 약물치료 효과의 한 지표로 이용할 수 있는 반면⁴³⁾, Shribman 등⁴⁴⁾이 보고한 면역 복합체성 신사구체염과 같이 해로운 영향을 끼칠 가능성도 있다. 이상의 결과는 결핵에 대한 인체의 액성 면역반응은 IgA 신병증을 일으키기에 적합한 조건을 만들 수 있음을

보여준다.

저자들의 연구에서 386명의 IgA 신병증 환자중 병력상 결핵이 확인된 17명 환자들의 임상상 및 병리 조직 소견을 바탕으로 IgA 신병증과 이전에 앓은 폐결핵과의 연관성을 논의하는데 있어서 몇가지 부족한 면이 있다. 우선 상기 17명의 환자는 대부분 흉부 X-선 검사 소견을 바탕으로 결핵 진단을 받았고 미생물학적으로 혹은 조직학적으로 뒷받침된 경우는 3예에 불과하였다. 또한 흉부 X-선 소견상 결핵의 활동성은 다양하며, 결핵의 진단과 IgA 신병증의 발현사이의 간격도 다양하여 결핵으로 인한 비정상적인 IgA 증재성 면역반응 및 그로인한 신병변에의 실제 기여도는 예측할 수 없으며 환자마다 다를 것으로 생각된다. 또한 IgA 증재성 면역반응의 비정상 정도를 예측할 수 있는 IgA 및 면역 복합체의 혈청 내 농도도 대부분에서 검사되지 않았고, 더우기 이러한 액성 면역 반응이 폐결핵으로 인한 것임을 입증할 자료도 없다. 신병변에 대한 일반적인 병리조직학적 검사외에 mesangium 내에서 mycobacterium 항원이나 침착된 IgA의 구성 및 isotype에 대한 검사는 시행하지 못하였다.

한국에서 폐결핵은 높은 유병율을 갖는 질환으로, 국가결핵관리사업의 일환으로 보건사회부와 대한결핵협회 주최로 1965년 제 1차 전국결핵실태조사 후 매 5년마다 거듭 실시하여 결핵문제의 크기와 동태 등 결핵관리 대책수립에 필요한 정확한 자료를 얻고 있다. 이에 따른 엑스선상 폐결핵 유병율은 1965년에 5.0%, 1970년 4.4%, 1975년 3.3%, 1980년 2.4% 그리고 1985년에는 2.2%였다⁴⁵⁾. 따라서 본 연구의 결과로서 IgA 신병증 환자중 엑스선상 폐결핵의 유병율로 밝혀진 4.4%는 대상 기간의 엑스선상 폐결핵의 유병율인 2.4% 및 2.2%와 비교할 때 두배이상이다. 또한 본 연구의 대상인 신생검 조직들은 전국 각지의 병원에서 조직검사가 의뢰된 경우들로서 인종이나 지역, 특정 병원에 다른 selection bias는 배제된다. 그러나 IgA 신병증 자체의 성별, 연령 등에서 특성이 bias를 초래할 가능성은 배제할 수 없으므로 약간의 보정은 필요할 것으로 생각한다.

추적조사된 7명중 6명에서 폐결핵이 치료됨에 따라 요 이상 및 신기능의 호전을 보였는데 이환자들은 일년 이내의 병력으로 비교적 초기에 신생검이 이루어졌고, 흉부 X-선상 4명은 명백한 활동성 병변을 보였고, 그중 한명은 객담내 AFB가 검출되었고, 또 한명은 폐 육아종

을 볼 수 있었다. 한편 만성 신부전에 이른 case 4는 발병후 15년 뒤에 생검이 시행된 경우로 추적 조사된 환자중 병력이 가장 길고, 폐결핵은 10년전에 치료가 일단 완료된 상태였다. 따라서 항결핵 치료후 3개월 내지 6년 후 요 이상이 소실된 6명의 환자는 활발한 액성 반응을 일으키고 있던 결핵이 해소됨에 따라 신사구체에 영구적 변화가 일어나기 전에 혈청내 항체 및 면역 복합체가 정상수준으로 되고 이에따라 신기능이 호전된 것으로 생각된다. 특히 case 9에서는 경과중 IgA의 혈청내 증가가 증명된 바 있다.

반면 만성 신사구체염에 이른 case 4는 아마도 초기의 불충분한 치료로 인하여, 혹은 하기도 및 폐에 심한 병변을 입어 지속적인 antigenemia를 야기함으로써 사구체 병변이 진행했을 가능성이 있다.

한편 17명 모두에서 Rifampicin 치료와 관련된다고 알려진 간질성 신염 및 혈관내 용혈의 소견은 관찰되지 않은 바, 사구체 병변은 Rifampicin 치료와는 무관할 것으로 생각한다.

Endo 등³¹⁾은 폐질환 환자에서 mesangium 내 침착되는 IgA는 하기도에서 다양한 병원체에 의한 만성염증시 점막의 비특이적 반응의 결과로서 생각하였고, Emancipator³²⁾도 IgA 신병증의 재발에 그 원인인자가 동일할 필요는 없다고 하였다. 따라서 17명의 환자에서 폐결핵은 IgA 신병증에 있어서 한시점에 작용할 수 있는 외부 병인인자중 하나이다. 그러나 비교적 만성적 경과를 보이는 질병의 성격상 IgA 신병증을 지속적으로 진행시킬 수 있는 잠재력이 있으며, 하기도 점막 및 폐조직에 영구적인 병변을 남겨 다른 인자들에 의한 IgA 증재성 면역 반응을 일으키기에 적합한 환경을 조성할 수 있다는 점에서 중요할 것으로 생각된다.

향후 폐결핵과 IgA 신병증의 연관성을 밝히기 위해서는 결핵을 갖고 있는 모든 환자들에서 신기능이 철저하게 평가되어야 하고, 혈청내 IgA 수치 및 IgA를 포함하는 면역 복합체의 농도, 혈청 및 mesangium에서 발견되는 면역 복합체의 구성, IgA의 isotype, mycobacterium을 비롯한 대상 항원의 동정 및 결핵 병변의 해소에 따른 IgA 및 IgA 포함 면역 복합체의 수치 변화와 신기능 및 요검사 소견의 변동 추이를 살펴보면 도움이 되리라 생각한다. 또한 결핵을 갖고 있는 환자에서 혈뇨나 단백뇨 등의 요 이상이 있을 때는 다른 여러가지 신병변과 함께 IgA 신병증의 진단도 고려되어야 하며 나

아가 혈청학적 검사, 신생검 등의 적극적인 진단 노력도 따라야 한다고 생각한다.

결 론

저자들의 연구 대상으로 삼은 386명의 IgA 신병증 환자중 폐결핵의 유병율은 4.4%(17명)이었다. 병리조직학적으로 다양한 소견을 보인 바, grade I 이 한명, grade II가 8명, grade III가 5명, grade IV가 3명이었다.

일곱명에서 추적조사가 이루어졌고, 그 결과 6명은 3개월 내지 6년내에 요이상이 소실되었으며 한명은 발병 후 이십년 후에 만성 신부전이 되었다. 이상의 소견들은 폐결핵이 IgA 신병증의 발생에 부분적으로 관여할 수 있음을 암시한다고 생각한다. 또한 이들 두 병의 연관성을 더욱 규명하기 위해서는 결핵환자들에서 요이상 소견을 보일 때 이를 요로 결핵으로만 속단하지 말고 다른 여러 가지 신병변과 함께 IgA 신병증의 진단을 고려하여야 하며, IgA 증재성 면역반응에 대한 혈청학적 검사와 함께 필요한 경우 신생검도 시행되어야 할 것으로 사료되는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lee HS, Koh HI, Lee HB, Park HC: *IgA nephropathy in Korea: a morphological and clinical study. Clin Nephrol* 27:131-140, 1987
- 2) Levy M, Berger J: *Worldwide perspective of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5:340-347, 1988
- 3) Emancipator SN, Lamm ME: *IgA nephropathy: pathogenesis of the most common form of glomerulonephritis. Lab Inv* 60:168-183, 1989
- 4) Julian BA, Woodford SY, Baehler RW, McMorrow RG, Wyatt RJ: *Familial clustering and immunogenetic aspects of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5:366-370, 1988
- 5) D'Amico G: *Clinical features and natural history in adults with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5: 353-357, 1988
- 6) Gallo GR, Katafuchi R, Neelakantappa K, Baldwin DS: *Prognostic pathologic markers in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5:362-365, 1988
- 7) Emancipator SN: *Experimental models of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5:415-419, 1988

- 8) Hebert LA: *Disposition of IgA-containing circulation immune complexes. Am J Kidney Dis* 5:388-392, 1988
- 9) Rifai A: *Characteristics of nephritogenic IgA immune complexes. Am J Kidney Dis* 5:402-405, 1988
- 10) van Es LA, van den Wall Bake AWL, Valentijn RM, Daha MR: *Composition of IgA-containing circulating immune complexes in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5:397-401, 1988
- 11) Bene MC, Faure GC: *Mesangial IgA in IgA nephropathy arises from the mucosa. Am J Kidney Dis* 5:406-409, 1988
- 12) Coppo R: *The pathogenetic potential of environmental antigens in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5:420-424, 1988
- 13) Jackson S: *Immunoglobulin-antiimmunoglobulin interactions and immune complexes in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5:425-429, 1988
- 14) Sakai H: *Cellular immunoregulatory aspects of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 5:430-432, 1988
- 15) Schena FP, Pastore A, Montinaro V: *The role of polymeric IgA in complement-mediated solubilization of IgG and IgA immune complexes. Am J Kidney Dis* 5:433-436, 1988
- 16) van den Wall Bake AWL, Daha MR, Evers-Schouten J, van Es LA: *Serum IgA and the production of IgA by peripheral blood and bone marrow lymphocytes in patients with IgA nephropathy: Evidence for the bone marrow as the source of mesangial IgA. Am J Kidney Dis* 5:410-414, 1988
- 17) van den Wall Bake AWL, Daha MR, Haaijman JJ, Radl J, van der Ark A, van Es LA: *Elevated production of polymeric and monomeric IgA by the bone marrow in IgA nephropathy. Kidney Int* 35:1400-1404, 1989
- 18) Abramowsky CR, Swinehart GL, Dahms BB: *IgA associated glomerular deposits in liver disease: Studies in cystic fibrosis as a human model. Lab Invest* 48:1A, 1983
- 19) Moorthy AV, Zimmerman SW, Maxim PE: *Dermatitis herpetiformis and celiac disease: Association with glomerulonephritis, hypocomplementemia and circulating immune complexes. JAMA* 239:2019-2021, 1978
- 20) Hubert D, Beaufils MN, Meyrier A: *Immunoglobulin A glomerular nephropathy associated with inflammatory colitis. Apropos of 2 cases. Presse Med*

- 13: 1083 -1085, 1984
- 21) Ramirez G, Stinson JB, Zawada ET, Moatamed F: *IgA nephritis associated with mycosis fungoides. Arch Intern Med 141:1287-1291, 1981*
 - 22) Sinniah R: *Mucin-secreting cancer with mesangial IgA deposits. Pathology 14:303-308, 1982*
 - 23) Makdassy R, Beaufrils MN, Meyrier A, Mignon F, Moulounguet-Doleris L, Richet G: *Pathologic conditions associated with mesangial IgA nephropathy. Proceedings, IXth International Congress of Nephrology, Los Angeles, 108, 1984*
 - 24) Fujimoto T, Dohi K, Fujimoto J, Ishikawa H: *Renal involvements in sicca alone cases of Sjogren's syndrome. Proceedings, IXth International Congress of Nephrology, 87, 1984*
 - 25) Shu KH, Lian JD, Yang YF, Lu YS, Lan JL, Chou G: *Glomerulonephritis in ankylosing spondylitis. Clin Nephrol 25(5):169-174, 1986*
 - 26) Kanayama Y, Shiota K, Kotumi K, Ikuno Y, Yasumoto R, Ishii M, Inoue T: *Mycoplasma pneumoniae pneumonia associated with IgA nephropathy. Scand J Infect Dis 14(3):231-233, 1982*
 - 27) Friedberg M, Larsen S, Denneberg T: *Yersinia enterocolitica and glomerulonephritis. Lancet 1:498-499, 1978*
 - 28) Gutenberger J, Trygstad CW, Stiehm ER: *Familial thrombocytopenia, elevated serum IgA levels and renal disease. Am J Med 49:729-741, 1970*
 - 29) Yum MN, Lampton LM, Bloom PM, Edwards JL: *Asymptomatic IgA nephropathy associated with pulmonary hemosiderosis. Am J Med 64:1056-1060, 1978*
 - 30) Mustonen J, Helin H, Pasternack A: *IgA nephropathy associated with bronchial small-cell carcinoma. AJCP 76:652-656, 1981*
 - 31) Endo Y, Hara M: *Glomerular IgA deposition in pulmonary diseases. Kidney Int 29:557-562, 1986*
 - 32) Cohen AJ, Rosenstein ED: *IgA nephropathy associated with disseminated tuberculosis. Arch Int Med 145:554-556, 1985*
 - 33) Berman LB, Antonovych TT, Duke J: *Glomerular abnormalities in tuberculosis. Arch Pathol Lab Med 69:278-285, 1960*
 - 34) Meyrier A, Valensi P, Sebaoun J: *Mesangio-capillary glomerulonephritis and the nephrotic syndrome in the course of disseminated tuberculosis. Nephron 49:341-342, 1988*
 - 35) Kennedy AC, Burton JA, Allison ME: *Tuberculosis as a continuing cause of renal amyloidosis. Br Med J 2:795, 1974*
 - 36) Nakamoto Y, Asano Y, Dohi K, et al: *Primary IgA glomerulonephritis and Schoenlein-Henoch purpura nephritis: Clinicopathological and immunohistological characteristics. Q J Med 47:495-516, 1978*
 - 37) Murray AN, Cassidy MJD, Templecamp C: *Rapidly Progressive glomerulonephritis associated with rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis. Nephron 46:373-376, 1987*
 - 38) Grange JM: *The humoral immune response in tuberculosis: its nature, biological rate and diagnostic usefulness. Adv Tuberc Res 21:1, 1984*
 - 39) Skvor J, Trnka L, Kugukovova Z: *Immunoprofile studies in patients with pulmonary tuberculosis. II. Correlations of levels of different classes of immunoglobulin and specific antibodies with the extent of tuberculosis. Scand J Respir Dis 60:168-171, 1979*
 - 40) Bhatnagar R, Malaviya AN, Narayanan S, Rajgopalan P, Kumar R, Bharadwaj OP: *Spectrum of immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 115:207-212, 1977*
 - 41) Kaplan MH, Chase MW: *Antibodies to mycobacteria in human tuberculosis. II. Response to nine defined mycobacterial antigens with evidence for an antibody common to tuberculosis and lepromatous leprosy. J Infect Dis 142:835, 1980*
 - 42) Johnson NMcl, McNichol MW, Burton-Kei EJ, Mowbray JF: *Circulating immune complexes in tuberculosis. Thorax 36:610-617, 1981*
 - 43) May JJ, Katilus J, Henson PM, Dreisin RB: *The purification and identification of circulating immune complexes in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 128:920, 1983*
 - 44) Shribman JH, Eastwood JB, Uff J: *Immune complex nephritis complicating miliary tuberculosis. Br Med J 287:1593-1594, 1983*
 - 45) Ministry of Health & Social Affairs Korean National Tuberculosis Association: *Report on the 5th Tuberculosis Prevalence Survey in Korea, 1985*

= Abstract =

IgA Nephropathy Associated with Pulmonary Tuberculosis

Mikyung Kim, M.D. and Hyun Soon Lee, M.D.

*Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University*

There have been a few reports suggesting that the immune response to pulmonary tuberculosis provides the appropriate setting for the development of IgA nephropathy (IgAN). To define better the relation between pulmonary tuberculosis and IgAN, we evaluated the prevalence of pulmonary tuberculosis among 386 Korean patients with IgAN. Seventeen cases (4.4%) showed abnormal chest X-ray findings suggestive of pulmonary tuberculosis. Ten patients were male and seven were female. Only one case was a child. Urinary abnormalities were detected during the course of antituberculous medication in 11 patients, and after completion of chemotherapy in 2.

Chest abnormalities were noted in the remaining 4 patients after IgAN had been diagnosed. Clinical diagnosis of tuberculosis was made mainly based on the chest X-ray findings, but sputum Acid-Fast Bacilli were detected in one patient and pulmonary granuloma was noted in 2. The patients presented various clinical manifestations such as gross hematuris (5 cases), nephrotic syndrome (5 cases), asymptomatic urinary abnormalities (4 cases) and pyuria (1 case) at time of biopsy. Histologic grading of the glomerular lesions was made with modified Meadow classification (1972): one had grade I lesion, 8 grade II, 5 grade III and 3 showed grade IV. Follow-up studies were made in 7 patients. Six showed resolution of urinary abnormalities after completion of antituberculous medication, while one pursued chronic renal failure 20 years after the onset. The above clinical and morphologic features suggest that pulmonary tuberculosis may be partly related to the occurrence of IgAN in some Korean patients.

Key Words: IgA nephropathy, Pulmonary tuberculosis