Alport 증후군의 예후와 관련된 위험요인 분석

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*, 외과학교실**, 신장질환연구소
변지윤 · 백승연 · 이영목 · 김지홍 · 이재승 · 김병길 ·
홍순원* · 정현주* · 김순일** · 김유선** · 박기일**

= Abstract=

Risk Factors Affecting Long-term Outcome of Alport syndrome

Ji-Yoon Byun, M.D., Seoung-Yon Baek, M.D., Young-Mock Lee, M.D., Ji-Hong Kim, M.D.,
Jae Seung Lee, M.D., Pyung-Kil Kim, M.D., Soon-Won Hong*, M.D.,
Hyeon-Joo Jeong*, M.D., Soon-Il Kim**, M.D., Yu-Seun Kim**, M.D., Ki-il Park** M.D.,

Departments of Pediatrics, Pathology and Surgery**, The Institute of Kidney Disease, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : Alport syndrome is a hereditary nephrotic disease characterized by progressive nephrotic symptom, sensorineural hearing loss, ophthalmic abnormality, typical microscopic findings, and familial occurrence. In this study, we tried to find the risk factors related with its prognosis by taking a close observation on clinical symptoms of children with Alport syndrome reviewing retrospectively.

Materials & methods : We chose children diagnosed as Alport syndrome in renal biopsy during 20 years(from 1980, Jan. until 1999, Dec.) who could receive follow up studies in the department of pediatrics. They were divided into two groups by comparing renal function at the time of diagnosis and at current status. We compared several clinical aspects in them, and applied nonparametric test for statistical analysis.

Results : The sex ratio(male:female) of 24 children was 3:1. The most common clinical symptom presented at their first visit was gross hematuria. Among those 24 children, 11 cases(46%) of progressing into chronic renal failure(Group II) were observed. Hypertension, proteinuria and edema were seen much frequently in group II. The level of serum protein, albumin, and creatinine clearance were decreased while BUN, creatinine were relatively increased. All the results were statistically significant.

Conclusion : Clinically significant risk factors related to prognosis in Alport syndrome were the presence of hypertension, edema, and proteinuria at the time of diagnosis. Also, the level of serum protein, albumin, BUN, creatinine, and glomerular filtration rate were proved to be

important factors in predicting prognosis. We believe that studies on these possible risk factors would be of great help in treating and predicting prognosis of children suffering with Alport syndrome. **(J. Korean Soc Pediatr Nephrol 2001 ; 5 : 164-75)**

Key words : Chronic renal failure, Hypertension, Edema, Proteinuria, Serum protein, Albumin, BUN, Glomerular filtration rate

서 론

1927년 Alport[1]에 의해 처음 보고된 Alport 증후군은 유전성 신질환중 가장 많은 형태로서 제 IV형 콜라겐의 이상으로 전신적으로 기저막에 영향을 미쳐 진행성의 신장염, 감각신경성 난청, 시력장애등의 증상을 일으키는 질환이다[2]. 이 질환은 유전양상 및 발현되는 임상양상이 매우 다양하게 나타나는데, 신장만 침범하기도 하고 청각장애, 안과적 이상, 혈액학적 변화 및 평활근육의 양성종양과 같은 신장외 증상을 보이기도 한다. 그리고 대부분의 경우 가족력 동반을 특징으로 한다[3,4].

임상증상으로는 무증상 현미경적 혈뇨, 육안적 혈뇨의 재발을 보인다. 소수에서 감각신경성난청이 오며 진행되면 고주파수 영역에서부터 언어영역, 난청에 이른다. 약 15-40%에서 백내장, 전원추수정체, 각막반손상 등의 눈의 이상이 관찰될 수 있다[5]. 전자현미경 소견상으로는 특징적인 사구체 기저막의 비후, 박층화, 분절화및 중복화와 전자고밀도성 과립성 물질(electron dense granules)의 침착을 기저막에서 볼 수 있는 질환이다[6]. 80% 정도에서 성염색체 우성 유전되며, 15-20% 에서는 상염색체 열성 유전, 5% 미만에서 상염색체 우성으로도 유전되며 자연돌연변이의 경우도 있어 전체적으로 유전성 이질성양상을 관찰할 수 있다[7,8].

신부전으로의 이행율은 다양하며 남아에게서 더 심한 증상을 초래하며 청소년기에 만성 신부전으로 진행되며 여아에서는 비교적 경한 경과를 취한다고 알려져 있다[9]. 예후는 불량하여 남자, 가족력이 있는 경우, 나이가 어릴수록, 청력 및 눈의 이상이 심할수록, 사구체 기저막의 비후가 심할수록 불량하다고 보고되고 있다[10].

대부분의 경우 임상적으로 재발성 혈뇨 및 단백뇨 등의 소견을 보이므로 IgA 신병증이나 양성 재발성 혈뇨 등과의 감별이 중요하며 신장외의 귀, 눈의 이상을 조기에 발견하는 것이 중요하다. 국내에서 몇몇 보고가 있었으나[11-14], 소아에서 이 질환에 대한 임상양상과 예후에 관련된 요인에 대한 보고는 미미한 상태이다. 이에 저자들은 24명의 Alport 증후군 환자들을 대상으로 임상적 특성 및 예후에 관련된 임상적 위험요인을 분석하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1980년부터 1999년 12월까지 20년 동안 소아과에서 시행한 신장조직 검사에서 Alport 증후군으로 진단후 최소 1년이상 추적관찰이 가능하였던 환아 24명을 대상으로 하였다. Alport 증후군의 진단은 신장조직에서 사구체 기저막의 특징적인 전자현미경 소견을 주 근거로 하며 그 밖에 난청, 안과적 이상소견 등 신장외 장기침범의 동반 여부, 기타 임상 양상 및 가족력을 통한 유전양상 등을 종합하여 판정하였다.

접수 : 2001년 7월 20일, 승인 : 2001년 9월 12일
책임저자 : 김병길
연세의대 소아과학교실
전화: 02) 361-5532 FAX : 02) 393-9118
E-mail: ped@yumc.yonsei.ac.kr

대상 환아 24명 모두에서 신장조직검사를 시행하였으며 진단 당시의 혈액학적 검사, 일반화학검사, 요화학검사 결과와 현재의 신장기능검사 결과를 비교하였고, 모든 환아에서 청각검사와 안과적 정밀검사를 시행하였다.

고혈압은 1주일 간격으로 3회 이상 혈압을 측정하여 모두가 통계학적으로 같은 연령 및 같은 성의 혈압 분포중 95 백분위수 이상일때로 정의하였다. 현미경적 혈뇨는 신선뇨의 10 ㎖의 원침뇨중 적혈구수가 250배 고배율 현미경 시야에서 6개 이상 (>5 RBC /HPF) 인 경우로, 단백뇨는 24시간 소변검사상 단백량이 1 g이상일 경우로 정의하였다. 부종은 전신부종이 나타난 경우로 하였으며 청각이상은 청력측정검사상 30-80 dB 사이의 중등도 이상의 감각신경성 청력장애로 정의하였다. 안과적 이상은 안과 정밀검사상 Alport 증후군의 특징적인 소견인 원추수정체, 황반변증, 구형수정체, 중심와 반사의 감소, 백내장으로 하였다. 병리소견은 광학현미경, 면역형광현미경, 전자현미경으로 모두 관찰하였으며, 특히 전자현미경적 검사상 특징적으로 사구체 기저막이 점차적으로 비후되어 고밀도층(lamina densa)의 분절화, 중복화 등이 나타나며 사구체 기저막의 심한 변형을 보이는 것을 진단기준으로 삼았다. 만성 신부전은 사구체 여과율의 감소가 정상의 20-30% 일때로 정의하였다.

예후와 관련된 위험요인을 찾고자, 전체 24명의 환아중 현재까지 정상적인 신장기능을 유지하고 있는 군(Group I)과 만성신부전으로 진행한 군(Group II)의 두 집단으로 나누어 Group I과 Group II 사이에서 진단시의 임상양상과 임상병리검사 결과를 비교하였으며 통계학적 방법으로는 비모수 검정법을 이용하였다.

결 과

환아 24명의 남녀비는 3:1이었으며 신증상 발현시의 연령은 1년 2개월에서 17년 6개월로 평균 5.2±3.6세였으며, 내원 당시 나이는 2세에서 17년 6개월로 평균 7.8±4.4세였다. 남아에서의 신증상 발현 연령은 평균 4.9±3.9세, 여아의 경우에는 평균 6.1±2.5세로 남아의 신증상 발현 연령이 여아보다 낮았으나 통계학적 의미는 없었다. 신증상 발생후 신조직검사가 시행될 때까지의 평균 기간은 2.6±2.8년이었고, 현재까지의 평균 추적관찰기간은 10.4±7.4년이었다(Table 1).

Table 1. Patient characteristics: sex, onset o nephritis, age at biopsy and current age

Case No.	Sex	Onset of nephritis(yrs)	Age at biopsy(yrs)	Current age(yrs)
1	M	1.1	7.3	15.7
2	M	1.5	2.0	3.5
3	M	1.7	3.7	10.9
4	M	2.0	2.0	10.1
5	M	2.7	2.7	8.2
6	M	2.9	3.9	11.1
7	F	3.0	7.9	9.3
8	M	3.0	5.6	26.2
9	M	3.3	3.3	11.5
10	F	3.6	3.6	4.6
11	M	3.6	5.2	21.3
12	M	4.3	7.8	16.8
13	M	5.0	8.9	10.9
14	M	5.0	15.0	33.6
15	M	5.1	11.0	20.8
16	M	5.3	5.6	16.1
17	F	6.0	11.6	30.0
18	F	6.7	8.4	9.7
19	M	6.9	8.7	13.6
20	M	7.1	7.1	13.2
21	F	8.0	15.6	26.4
22	F	9.6	9.6	12.7
23	M	10.7	14.5	17.3
24	M	17.4	17.4	23.2
Mean(yrs)±SD		5.2±3.6	7.8±4.4	15.6±7.8

처음 내원 당시의 주증상으로는 육안적 혈뇨만 있었던 경우가 15예(62%)이었고, 전신부종이 있었던 경우는 7예(29%) 있었으며, 현미경적 혈뇨만 있었던 경우, 현미경적 혈뇨와 단백뇨가 동반되었던 경우가 각각 1예씩 있었다(Table 2).

Table 2. Chief complaints on initial visit

Main symptoms	Number of patients (%)
Gross hematuria	15 (63)
Generalized edema	7 (29)
Microscopic hematuria	1 (4)
Microscopic hematuria/Proteinuria	1 (4)
Total	24(100)

신장조직검사와 임상적 특징을 종합하여 Alport 증후군을 진단했을 당시의 환아들 임상양상을 보면 가족력이 있는 경우가 17예(70%) 있었고, 육안적 혈뇨는 18예(75%)에서 관찰되었으며, 육안적 혈뇨없이 현미경적 혈뇨만 보인 경우는 3예(12%) 있었다. 고혈압이 동반된 경우는 6예(25%)이었으며, 1일 요단백이 1 g이상인 경우는 14예(58%)이었고, 부종은 14예(58%)에서 관찰되었다(Table 3).

Table 3. Clinical features at diagnosis

Case No.	Family history	Hyper-tension	Gross hematuria	Microscopic hematuria	Proteinuria	Edema
1	+	+	+	+	+	+
2	+	-	+	+	-	-
3	+	-	+	+	-	-
4	-	-	+	+	+	+
5	+	-	+	+	-	-
6	+	-	+	+	-	-
7	+	-	+	+	+	+
8	+	-	+	+	+	+
9	+	-	+	+	-	-
10	+	-	-	+	-	-
11	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+	+
13	-	+	+	+	+	+
14	-	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	+
16	-	-	+	+	-	-
17	+	-	+	+	+	+
18	-	-	-	+	+	+
19	+	-	+	+	-	-
20	-	-	+	+	-	-
21	+	-	-	-	+	+
22	+	-	-	+	-	-
23	-	-	-	-	+	+
24	+	-	-	-	+	+
Total	17(70%)	6(25%)	18(75%)	21(87%)	14(58%)	14(58%)

proteinuria (≥1g/24hr)

진단 당시의 일반혈액검사상 8예(33%)에서 빈혈의 소견을 보였으며, 혈소판의 수나 혈액응고검사는 모두 정상이었다. 일반화학검사에서는 2예(8%)에서 혈중 알부민 2.5 mg/dL이하의 저알부민혈증이 있었고, 6예(25%)에서 blood urea nitrogen(BUN), creatinine의 상승소견과 사구체 여과기능의 감소 소견이 관찰되었다. 전체 24명의 환아중 신장기능이 점차 악화되어 만성신부전으로 진행된 경우는 11예(45%)였고, 만성신부전 진단시의 나이는 7.8세에서 22.6세까지 평균 12.4±4.7세였고, 만성신부전으로의 이환 기간은 3.9년에서 14.9년까지 평균 6.8±3.8년이었다. 이중 말기신부전으로 진행되어 신장이식후 관찰중인 경우가 7예 있었다(Table 4, 5).

추적관찰기간 중 청각검사에서 이상소견을 보인 경우는 12예(50%)였는데, 청각이상이 발견된 시기는 7.4세부터 20.0세까지 평균연령은 11.2±4.3세였고, 신증상 발현 시기부터 청각이상 발견까지의 기간은 1.6년에서 10.0년까지 평균 5.3±2.8년이었다(Table 6).

추적관찰기간 중 안과적 정밀검사에서 이상소견을 보인 경우는 5예(20%)였는데, 안과적 이상이 발견된 시기는 7.0세부터 16.3세까지 평균연령은 9.9±3.7세였고, 신증상 발현 시기부터 안과적 이상 발견까지의 기간은 3.7년에서 8.5년까지 평균 5.8±2.4년이었다(Table 7).

전체 환아 24명중 신증상 발현이후 계속해서 신장 기능이 유지되고 있는 집단을 Group I으로 하고, 만성신부전으로 진행한 집단을 Group II라고 할 때, 이 두 집단의 성별과 연령분포는 7세이하 19명의 환아중 9명이 만성신부전으로 진행하였고, 7세부터 12세에서는 1예, 12세 이상에서는 1예가 만성신부전으로 진행하였고, 만성신부전으로 진행된 환아 11예중 남자가 9예, 여자가 2예였다. 그러나, 신증상 발현연령과 성별은 Alport 증후군에서 만성신부전 진행여부와 연관된 위험인자로서의 통계학적인 의미는 없었다(Table 8).

Table 4. Laboratory findings at time of diagnosis and current clinical state

Case No.	Hb/Hct (g/dL/%)	Platelet (μL)	Initial BUN/Cr (mg/dL)	T.Pro/Alb (mg/dL)	Ccr (mL/min/ 1.73m²)	Latest BUN/Cr (mg/dL)	Current Status
1	9.2/28	295,000	22.3/0.8	6.4/4.0	61.4	36.8/2.3	CRF**+H/D §+O/L‖
2	9.8/30	341,000	14.0/0.4	6.4/4.1	82.0	16.9/0.6	Nephritis
3	9.5/27	403,000	14.4/0.4	6.6/4.0	91.5	17.2/0.8	Nephritis
4	11.0/33	350,000	12.4/0.5	5.4/2.8	67.6	24.7/0.7	Nephritis
5	12.8/37	428,000	14.0/0.5	7.7/4.8	65.3	13.0/0.5	NS*+H/D §
6	10.3/32	316,000	14.0/0.5	6.1/3.8	91.0	21.6/1.9	CRF**
7	12.5/35	293,000	11.0/0.3	5.7/3.6	74.7	6.8/0.5	Nephritis
8	12.7/40	376,000	15.0/0.6	5.4/3.0	97.9	33.0/2.2	T/P†+H/D §
9	9.7/30	414,000	19.1/0.4	6.8/4.3	93.9	17.3/0.9	Nephritis+O/L‖
10	12.0/35	347,000	10.0/0.5	6.6/4.4	94.6	13.5/0.4	Nephritis
11	13.7/40	266,000	15.0/0.9	5.4/3.2	97.0	26.7/1.9	T/P†+H/D §+O/L‖
12	9.6/28	550,000	84.0/3.6	4.8/2.6	14.0	42.3/2.9	T/P†+H/D §+O/L‖
13	7.7/24	191,000	30.0/1.6	4.0/2.7	25.6	34.0/2.3	T/P†
14	7.8/22	250,000	62.0/3.1	5.0/2.5	16.0	20.0/1.4	T/P†+H/D §
15	7.3/22	266,000	51.0/2.7	5.5/3.1	23.0	32.0/1.6	T/P†
16	12.0/37	216,000	12.6/0.6	6.4/4.2	67.1	13.7/1.0	Nephritis+H/D §
17	10.6/31	234,000	25.0/1.8	5.1/3.2	23.4	46.0/3.4	CRF**
18	12.8/37	376,000	12.9/0.5	5.1/3.2	94.1	17.3/0.5	Nephritis+H/D §
19	12.0/37	404,000	16.0/1.0	6.7/4.3	69.0	11.3/0.7	Nephritis+H/D §
20	11.3/32	277,000	15.1/0.7	6.9/4.5	97.9	17.1/0.9	Nephritis+H/D §
21	13.7/40	315,000	32.2/1.5	4.5/3.0	46.4	26.2/1.5	T/P†+H/D §+O/L‖
22	12.7/41	280,000	11.0/0.7	7.1/4.4	116.0	10.4/0.7	Nephritis
23	12.0/34	348,000	9.0/0.7	3.5/1.5	67.8	17.0/0.9	NS*
24	14.0/41	271,000	16.0/1.1	5.1/2.7	50.0	30.6/1.9	CRF**+H/D §
Mean±SD	11.1±1.9/ 33±5.7	325,000 ±80,000	22.4±18.3/ 1.0±0.9	5.7±1.0/ 3.4±0.8	67.2 ±30.3	22.7±10.5/ 1.3±0.8	

NS *: Nephrotic syndrome CRF**: Chronic renal failure
T/P†: Kindney transplantation H/D §: Hearing defect O/L‖: Ocular lesion
Hb: hemoglobin Hct: hematocrit BUN: blood urea nitrogen Cr: creatinine
T.Pro: total protein Alb: albumin Ccr: creatinine clearance

Table 5. Interval between onset of nephritis and onset of CRF

Case No.	Age(yrs)		Duration (yrs)
	Onset of nephritis	Onset of CRF*	
1	1.1	15.0	13.9
6	2.9	7.8	4.9
8	3.0	17.9	14.9
11	3.6	8.5	4.9
12	4.3	9.0	4.7
13	5.0	8.9	3.9
14	5.0	10.1	5.1
15	5.1	9.5	4.4
17	6.0	11.6	5.6
21	8.0	15.6	7.6
24	17.4	22.6	5.2
Mean age (yrs)±SD	5.6±4.3	12.4±4.7	6.8±3.8

*CRF: Chronic renal failure

Table 6. Interval between onset of nephriti and onset of hearing defect

Case No.	Age(yrs)		Duration (yrs)
	Nephritis	Hearing defect	
1	1.1	7.4	6.3
5	2.7	8.1	5.4
8	3.0	11.9	8.9
11	3.6	7.6	4.0
12	4.3	7.0	2.7
14	5.0	8.5	3.5
16	5.3	14.3	9.0
18	6.7	8.3	1.6
19	6.9	16.9	10.0
20	7.1	10.4	3.3
21	8.0	14.9	6.9
24	17.4	20.0	2.6
Mean age(yrs)±SD	5.9±4.1	11.2±4.3	5.3±2.8

Table 7. Interval between onset of nephritis and onset of ocular lesions

Case No.	Age(yrs)		Duration (yrs)
	Nephritis	Ocular lesions	
1	1.1	9.6	8.5
9	3.3	7.0	3.7
11	3.6	8.0	4.4
12	4.3	8.5	4.2
21	8.0	16.3	8.3
Mean age(yrs)±SD	4.0±2.5	9.9±3.7	5.8±2.4

Group I과 Group II 사이의 진단 당시 임상양상의 차이를 보면 고혈압, 단백뇨 및 부종의 빈도가 만성신부전으로 진행한 Group II에서 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다(Table 9).

임상병리검사 소견에서 Group I과 Group II의 차이를 보면 혈중 총단백량, 알부민치가 만성신부전으로 진행한 Group II에서 통계적으로 유의하게 감소하여 있었고, 진단시의 혈중 BUN, creatinine은 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다. 또한 creatinine 청소율은 역시 Group II에서 통계적으로 유의하게 감소되어 있었다(Table 10).

고 찰

Alport 증후군은 1927년 Alport가 혈뇨와 난청을 동반하는 유전성 가족질환으로 처음 보고한[1] 이래 1956년 Sohar가 이 질환에 시력 장애가 동반됨을 보고하였다[5]. 이 질환은 특징적인 사구체 기저막의 이상을 포함하는 진행성 신질환으로 난청과 안구의 이상 등을 동반하는 가장 흔한 형태의 유전성 신염으로 알려져 있다[1]. 미국의 경우 환자 빈도는 5,000-10,000명당 1명 정도이며 Alport 증후군은 사구체 기저막의 중요한 구성 성분인 제 IV형 콜라겐을 조절하는 유전자의

Table 8. Age and sex distribution in group I and II

Age group	Group I		Group II		Total	
	Male(%)	Female(%)	Male(%)	Female(%)	Male(%)	Female(%)
< 7yrs	7 (30)	3 (13)	8 (33)	1 (4)	15 (63)	4 (17)
7-12yrs	2 (8)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	2 (8)	2 (8)
>12yrs	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Total	9 (38)	4 (17)	9 (37)	2 (8)	18 (75)	6 (25)

Group I: preserving normal renal function at current status
Group II: having progressed to chronic renal failure at current status

Table 9. Comparison of clinical features between group I and II

	Group I(N=13)	Group II(N=11)	*P* value
Sex(M:F)	2.2 : 1	4.5 : 1	NS*
Onset age of nephritis(yrs)	4.9±3.0	5.5±4.3	NS
Family history	8 (61.5%)	9 (81.8%)	NS
Hypertension	0 (0.0%)	6 (54.5%)	0.003
Gross hematuria	9 (69.2%)	9 (81.8%)	NS
Microscopic hematuria	12 (92.3%)	9 (81.8%)	NS
Proteinuria	4 (30.8%)	10 (90.9%)	0.004
Edema	4 (30.8%)	10 (90.9%)	0.004
Hearling defect	5 (38.5%)	7 (29.1%)	NS
Ocular abnormality	1 (7.7%)	4 (16.6%)	NS

*NS: not significant

Table 10. Comparison of laboratory findings between group I and II at diagnosis of Alport syndrome

	Group I(N=13)	Group II(N=11)	*P* value
Hemoglobin(g/dL)	11.5±1.1	10.6±2.5	NS*
Hematocrit(%)	34.2±3.7	31.7±7.4	NS
Platelet(μL)	344,000±63,000	302,000±95,000	NS
Total protein(㎎/dL)	6.2±1.0	5.2±0.6	0.011
Albumin(㎎/dL)	3.8±0.8	3.0±0.4	0.014
BUN(㎎/dL)	13.1±2.7	33.3±22.9	0.016
Creatinine(㎎/dL)	0.5±0.1	1.6±1.0	0.006
24-hr Urine protein(㎎/d)	1431.0±2765.0	3679.0±3416.0	NS
Creatinine clearance (mL/min/1.73㎡)	83.1±15.9	48.4±33.0	0.007

*NS: not significant

돌연변이에 의해 초래되며 만성 신부전증의 1-2%를 차지한다. 임상적으로는 초기에 지속적인 현미경적 혈뇨 또는 반복적인 육안적 혈뇨가 나타나며 결국에는 말기 신부전으로 진행하게 된다[16,17]. Flinter 등은 Alport 증후군의 진단기준을 신염의 가족력, 고음에 대한 감각신경성 난청, 눈의 이상 및 특징적 전자현미경 소견 중 적어도 3가지 이상을 가질 때 진단할 수 있다고 하였으나[19], Habib 등은 Aport 증후군의 가족력은 돌연변이율이 높아 가족력이 없이도 나타날 수 있다고 하였고 유전적 질환을 밝히기 싫어하는 관습 때문에 정확한 가족력의 파악이 어렵다고 하였다[20].

임상증상은 대부분 5세 이전에 나타나며 무증상 현미경적 혈뇨, 육안적 혈뇨의 재발을 보인다[9]. 육안적 혈뇨는 상기도 감염이나 심한 운동 후에는 심하게 나타난다. 현미경적 혈뇨와 단백뇨를 보이면 신생검의 적응이 된다. 단백뇨는 남아에서 흔히 발생되나[21] 어린 환아에서는 반드시 동반되는 것은 아니다. 단백뇨는 연령이 증가함에 따라 점진적으로 증가하여 10-15년 후에는 1 g/24 hr 이상으로 증가하여 약 40%에서는 신증후군으로 발전한다. 여아에서는 단백뇨는 거의 없으며 있더라도 간헐적으로 소량 보인다.

본 연구에서는 남녀비가 3:1로 보고되었으며 신증상이 나타난 나이는 평균 5.2±3.6세였으며 처음 내원시의 주된 증상은 육안적 혈뇨가 15예(63%)로 월등히 많았으며, 이는 상기도감염이나 심한 운동후에 심하게 나타났었다.

청각장애는 25-80%의 다양한 빈도를 보이며 일측성으로 나타나기도 하지만 대부분은 양측성이며 고음에 대한 신경성 난청이 특징이며 신기능이 저하되고 병이 진행됨에 따라 악화되는 것으로 보고되고 있다[9,18,22]. 신증 초기에는 경도의 청각장애를 환자 스스로 인지 못할 수있기 때문에 유전성 신염을 의심하는 모든 환자에서 청력측정검사를 시행해야 하며 신장이식 후 청각장애가 호전되었다는 보고도 있다[9,23]. 이는 아마도 청력에 같이 영향을 미쳤던 요독증이 해결됨에 따라서 부분적으로 청각장애가 호전된 것으로 사료된다. 청각장애는 특히 10세 이전의 남아에서 발견할 수 있다.

본 연구에서는 24예에서 모두 청력측정감사를 시행하였으며 12예(50%)에서 청각이상 소견을 보였으며 이들 모두 양측성으로 30-80 dB 사이의 중등도 이상의 감각신경성 장애 소견을 보였다.

눈의 이상은 주로 수정체와 망막을 침범하며 Alport 증후군 환자의 15-40%에서 볼 수 있으며 양측 원추수정체는 가장 특징적인 눈의 이상이며 구형수정체, 백내장 및 흑점 등 여러 병변이 보고되고 있다[5,24]. 중심와반사의 감소 또한 특징적인 소견이다.

본 연구에서는 5예(20%)에서 안과적 이상소견을 보였으며, 이중 2예에서 황반병변증 을 보였고, 1예에서는 중심와반사의 감소와 황반병변증의 소견을 보였으며, 1예에서는 중심와반사의 감소소견이 보였으며 나머지 1예에서는 백내장소견이 보였다.

신장외 증상은 매우 드물게 보고되고 있으며 고프로린혈증, 고아미산뇨, 어린선 및 serum IgA deficiency, 갑상선기능항진증, 대뇌기능이상, 다발성신경증, 부갑상선기능이상등이 보고되었으며[3,4] Epstein 등이 첫 보고한[25] Macrothrombocytopenia nephritis and deafness syndrome이래 거대혈소판증 및 혈소판 감소증은 지금까지 25예가 보고되었으며 혈소판 이상으로 인한 출혈성 소인이 나타난다고 알려져 있다[26]. 그외 식도의 광범위한 평활근종[27], 기관지 평활근종이 보고되었고 Cochatet 등은 여성에서 음핵 및 질의 비후등을 보고하였다[28]. 이들은 전형적인 성염색체 우성유전의 Alport 증후군에서 관찰되었다. 혈소판 이상증, 평활근종등은 Alport 증후군의 신장외 증상인지 아니면 우연히 동반된 다른 질환인지는 아직까지 계속 연구해야 할 과제이다.

Alport 증후군의 광학현미경 소견은 10세까지는 거의 이상 소견이 없으나, 그 이후로는 맥관간질의 증식, 모세혈관벽 비후, 진행성 사구체 경화증, 세뇨관 위축, 간질염증 및 섬유화, 포말(foam)세포를 볼 수 있다. 면역형광 소견은 음성이며, 전자현미경 소견은 특징적으로 사구체 기저막이 점차적으로 비후되어 고밀도층의 분절화, 중복화 등이 나타나며 사구체 기저막의 심한 변형을 관찰할 수 있는데[6,29] 바구니 엮는

(basket-weave)형의 사구체 기저막 변화가 특징적이다. 사구체 기저막의 비후는 병이 심할수록 또는 나이가 많을수록 심해지며 병의 초기나 나이가 어릴때는 사구체 기저막의 박층화 소견을 보일 수도 있고 Alport 증후군 환자의 전자현미경 소견상 1%에서 사구체 기저막이 정상 또는 박층화된 소견을 보일 수도 있다고 보고되고 있다[30].

Alport 증후군의 진단은 전자현미경상 관찰되는 특징적 사구체 기저막의 변화이며 그 외에 가족력, 난청 또는 눈의 이상 동반 등이 도움이 된다. Alport 증후군 진단은 쉽지 않기에 사구체 기원의 지속적인 혈뇨가 가족력이 없을 경우에라도 꼭 염두에 두어야 하며 정기적인 청력측정검사와 안과적 진찰이 필요하다. 신생검을 통해 IgA 신병증과 같은 다른 신질환을 감별해야 한다.

치료방법은 현재까지 특별한 것은 알려져 있지 않으며 만성신부전으로 진행된 경우에는 신부전에 대한 전반적인 보존적 치료방법과 투석요법이나 신이식을 시행한다. Hayes 등[31]은 신이식을 받은 19예를 추적관찰한 결과 5년간 생존율이 약 57%로 보고하였으며 Katznelson 등에 의하면[32] Alport 증후군 환아 623명에서 신이식 후 1년 및 5년 신생존율은 각각 85%, 73%로 IgA 신병증 및 다낭종성신장과 함께 기타 다른 질환으로 신이식을 시행받은 경우보다 유의하게 높은 5년 생존율을 나타내었다. 국내에서는 김 등[33]이 신이식을 받은 7명의 환아를 약 7년간 추적관찰한 결과 신장 및 환자생존율은 각각 71%, 86%로 높아, Alport 증후군에서 말기 신부전으로 이행된 환자에서의 신이식은 궁극적 치료로 좋은 결과를 기대할 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 만성신부전으로 진행된 Group II 11명 환아 중에서 7명에서 신장이식을 시행하였으며, 현재 추적관찰중이다.

Alport 증후군의 예후는 불량하며 대부분의 남아는 말기신부전으로 진행하게 되며 10세 이전에 신부전에 이르는 경우는 드물고 대개 15세 이후이며, 만성 신부전증의 1-2%를 차지한다. 특별한 치료는 없으며 만성신부전에 이르면 보존적 치료 및 만성투석요법이나 신이식을 시행하게 된다. 이식후 이식신장에 존재하는 제 IV형 콜라겐의 α5사슬이 신염유발항원으로 작용하여 항사구체기저막 신염이 발생하기도 한다. 최근 몇몇 연구에서 cyclosporine이나 angiotensin 전환효소 억제제치료로 단백뇨를 감소시켜 병의 진행속도를 늦추었다는 보고도 있다[34,35]. 여자는 정상 생존하며 다만 불현성 청각소실이 있을 수 있다. 예후는 남자, 가족력이 있는 경우, 나이가 어릴수록, 청력 및 눈의 이상이 심할수록, 사구체 기저막의 비후가 심할수록 불량하다고 보고되고 있다[10]. 정기적으로 24시간 소변 검사를 시행한 결과 단백량이 증가추세이면 불량한 예후를 암시하는 것으로 볼 수 있다. 광학 현미경상 사구체, 세뇨관, 간질의 변화유무, 사구체 기저막의 비후화, 분절화소견, 사구체기저막 항원성의 결핍도 불량한 예후를 나타낸다.

본 연구에서는 초기 진단시 임상증상으로 고혈압, 부종, 단백뇨가 있을 경우에 만성신부전으로의 이행이 높은 것으로 나타났고, 임상병리검사 소견에서 혈중 총단백량, 알부민치가 만성신부전으로 진행한 군에서 통계적으로 유의하게 감소되어 있었다. 초기 진단시의 혈중 BUN, creatinine 역시 만성신부전으로 진행한 군에서 유의하게 증가되어 있었고 creatinine 청소율은 유의하게 감소되어 있었다. 그러나, 성별이나 신증상 발생연령, 가족력은 신부전으로의 진행과 연관이 없었으며, 청각이상이나 안과적 이상소견도 이 질환의 장기예후와는 관련이 없었다. 이런 결과로 미루어 볼 때, 진단시의 고혈압, 부종, 단백뇨의 유무와 혈중 BUN, creatinine, 사구체여과율이 Alport 증후군의 예후와 관련된 위험요인으로 생각되어지며, 추적관찰시 필요한 중요한 항목으로 여겨진다.

현재까지 국내에서의 Alport 증후군에 대한 연구보고는 미미한 상태로 질환의 정확한 이해를 통한 진단이 필요하며, 진단된 환아들에 대한 계속적인 추적관찰 및 적극적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

한 글 요 약

목 적 : Alport 증후군은 1927년 Alport에 의해 처음 보고된 유전성 신질환으로 전신적으로 기저막에 영

향을 미쳐 계속적으로 진행하는 신질환과 감각신경성 난청, 눈의 이상, 전자현미경상 특징적 소견, 그리고 대부분의 경우 가족력 동반을 특징으로 한다. 저자들은 Alport 증후군 환아의 임상적 특징을 중심으로 관찰하여 이 질환의 예후에 관련된 위험요인을 알아보고자 후향적 조사를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1980년 1월부터 1999년 12월까지 20년동안 소아과에서 시행한 신장조직검사에서 Alport 증후군으로 진단 후 추적관찰이 가능하였던 환아 24명을 대상으로 하였다. 처음 내원 당시와 현재의 신장기능을 비교하여 현재까지 정상의 신장기능을 유지하고 있는 군(Group I)과 만성신부전으로 진행한 군(Group II)으로 나누어 Group I과 Group II간의 여러 가지 임상양상을 비교하였으며 통계학적 방법으로는 비모수 검정법을 이용하였다.

결 과 : 24명의 환아 중 남녀의 비는 3:1이였고 신증상 발현시의 연령은 평균 5.2±3.6세였으며 내원 당시 나이는 평균 7.8±4.4세였다. 처음 내원 당시의 주증상은 육안적 혈뇨가 15예(62%)로 가장 많았고, 진단 당시의 환아들의 임상양상으로는 가족력이 있는 경우가 17예(70%), 육안적 혈뇨는 18예(75%), 단백뇨가 있었던 경우가 14예(58%), 부종은 14예(58%), 고혈압은 6예(25%)에서 관찰되었다. 전체 24명의 환아 중 만성신부전으로 진행된 경우는 11예(46%)였고, 이 중 말기신부전으로 진행되어 신장이식 후 관찰 중인 경우가 7예(29%) 있었다. 청각이상소견을 보인 경우는 12예(50%)였으며, 안과적 정밀검사상 이상소견을 보인 경우는 5예(21%)였다. 신증상 발현이후 계속해서 신장기능이 유지되고 있는 집단을 Group I(n=13), 만성신부전으로 진행한 집단을 Group II(n=11)라고 할 때, 이 두 집단 사이의 진단당시의 임상양상의 차이를 보면 고혈압, 단백뇨 및 부종의 빈도가 Group II에서 통계적으로 유의하게 증가되어 있으며, 임상병리검사 소견에서는 혈중 총단백량, 알부민, creatinine 청소율이 Group II에서 통계적으로 유의하게 감소되어 있고, BUN, creatinine은 통계적으로 유의하게 증가되었다.

결 론 : Alport 증후군 환아에서 임상적으로 유의미한 예후와 관련된 위험요인으로는 진단시의 고혈압, 부종, 단백뇨 유무 여부와 혈중 총단백량, 알부민, BUN, creatinine, 사구체 여과율이 중요하며, 이런 가능한 위험요인의 분석과 관찰이 Alport 증후군 환아의 치료와 예후 인지에 많은 도움이 되리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Br Med J 1927 ; 1 : 504-506
2. Greotz N, Broyer M, Brunner H, Donckerwolcke RA, Jacobs C, Kramer P, et al. Alport syndrom as a cause of renal failure in Europe. Pediatr Nephrol 1987 ; 1 : 411-415
3. Marin OSM, Tyler HR. Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy. Neuro- logy 1961 ; 11 : 999-1005
4. Miyoshi K, Suauki M, Ohno F, Yamano T, Yagi F, Khono H. Antithyroid antibodies in Alport's syndrome. Lancet 1975 ; 2 : 480-482
5. Arnott EJ, Crawfurd MD, Toghill PJ. *Anterior lenticonus and Alport's syndrome.* Br J Opthal- mol 1966 ; 50 : 390-403
6. Kashtan CE, Kleppel MH, Butkowski RT, Micheal AF, Fish AJ. Alport's syndrome, basement membrane and collagen. Pediatr Nephrol 1990 ; 4 : 523-542
7. Gaboard GA, Edefonti A, Imbasciati E. Alport's syndrome(progressive hereditary nephritis). Clin Nephrol 1974 ; 2 : 143-156
8. Beathart GA, Granholm NA. Development of the characteristic ultrastructural lesion of hereditary nephritis during the course of the disease. Am J Med 1977 ; 62 : 751-756
9. Grünfeld JP. The clinical spectrum of hereditarey nephritis. Kidney Int 1985 ; 27 : 83-92

10. Grünfeld JP, Noel LH, Hafez S, Dorz D. Renal prognosis in women with hereditary nephritis. Clin Nephrol 1985 ; 23 : 267-271
11. 이정배, 이종균, 김병길. Alport 증후군 1예. 소아과 1987 ; 30 : 1040-1048
12. 신희영, 유한욱, 정해일, 이환종, 최용, 김용일 등. Alport 증후군에 대한 임상적 고찰. 대한의학협회지 1987 ; 30 : 1205-1212
13. 박치형, 박신, 조성윤, 차성호, 조병수, 안창일 등. 자매에서 발생한 Alport 증후군의 이해. 소아과 1992 ; 35 : 1324-1319
14. 정해일. Alport 증후군의 최신 지견. 소아과 1992 ; 35 : 1173-1182
15. Sohar E. Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. Arch Intern Med 1956 ; 97 : 627-630
16. Tryggvason K. Mutations in type IV collagen genes and Alport phenotypes. Contrib Nephrol 1996 ; 117 : 154-171
17. Antignac C. Molecular genetics of basement membranes: the paradigm of Alport syndrome. Kidney Int 1995 ; 47(Suppl 49) : 29-33
18. Winter LE, Cram BM, Banovertz JD. Hearling loss in hereditary renal disease. Arch Oto- laryngol 1968 ; 88 : 238-241
19. Flinter FA, Bobrow M, Chanter C. Alport's syndrome or hereditary nephritis. Pediatr Nephrol 1987 ; 1 : 436—440
20. Habib R, Gubler MC, Hinglais N, Noel LH, Droz D, Levy M, et al. Alport's syndrome; Experience at Hospital Necker. Kidney Int 1982 ; 21 : 5-20
21. Gubler MC, Levy M, Broyer M. Alport's syndrome: a report of 58 cases and review of the literature. Am J Med 1981 ; 70 : 493-505
22. Flinter FA, Carneron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M. Genetics of classic Alport's syndrome. Lancet 1988 ; 2 : 1005-1007
23. Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E. Oxford Textbook of Clinical Nephrology 11th ed. New York:Oxford univ. press. 1992 ; 2197-2206
24. Perrin D, Junger P, Grünfeld JP. Perimacular changes in Alport's syndrome. Clin Nephrol 1985 ; 23 : 237-271
25. Epstein CJ, Sahud MA, Piel CF, Goodmann JR, Bernfield MR, Kushner JH, et al. Hereditary macrothrombocytopenia, nephritis and deafness. Am J Med 1972 ; 52 : 299-310
26. Cochat P, Guibaud P, Garcia TR, Roussel B, Guarner V, Larbre F. Diffuse leiomyomatosis in Alport's syndrome. J Pediatr 1988 ; 113 : 339-343
27. Arnott EJ, Crawfurd MDA, Toghill PJ. Anterior lenticonus and Alport's syndrome. Br J Ophthalmol 1966 ; 50 : 390-403
28. Grünfeld JP, Grateau G, Noel LH. Variants of Alport's syndrome. Pediatr Nephrol 1987 ; 1 : 419-421
29. Churg J, Scherman RL. Pathologic characteristics of hereditary nephritis. Arch Pathol 1993 ; 95 : 374-379
30. Spear GS. Alport's syndrome; A consideration of pathogenesis. Clin Nephrol 1973 ; 1 : 336-337
31. Hayes DK, Majeski JA, Alexander JW, Rajagopalan AR, Fitts CT, First MR, et al. Renal transplantation in Alport syndrome. Am Surg 1985 ; 51 : 414-417
32. Katznelson S, McClelland J, Cecks JM. Primary disease effects and associations. Clin Transpl 1994 ; 2 : 403-417

33. 김현영, 김병길, 최진욱, 김유선, 박기일. Alport 증후군에서 신장이식을 시행한 환아의 예후. 대한이식학회지 1996 ; 10 : 123-130
34. Callis L, Vila A, Nieto J. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. Pediatr Nephrol 1992 ; 6 : 140-144
35. Cohen EP, Leman J. In hereditary nephritis angiotensin converting enzyme inhibition decreases proteinuria and may slow the rate of progression. Am J Kidney Dis 1996 ; 27 : 199-203