

독립된 질환군으로서의 C1q 신병증

신정하 · 김태은 · 이교영 · 심상인
최영진

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실

C1q Nephropathy: A Distinct Pathologic Entity

Jung-Ha Shin, Tae-Eun Kim, Kyo-Young Lee, Sang-In Shim and Yeong-Jin Choi

Department of Hospital Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : C1q nephropathy (C1qN) is a controversial diagnostic entity defined by Jennette and Hippi in 1985. The prevalence is very low and a few large scale studies have been reported. Application of the criteria for clinical diagnostics of C1qN may cause confusion with other glomerulonephropathies, such as minimal change disease (MCD) or focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). In order to clarify the confusion with glomerulonephropathies, we did this study to identify the clinicopathological characteristics and the exact disease entity of C1qN. **Methods :** A total of 5,258 kidney biopsies at Kangnam St Mary's Hospital were reviewed. Twenty three cases (0.44%) met the criteria of C1qN. Twenty eight cases showing dominant C1q deposits without electron dense deposits (EDD) grouped as C1q+EDD-, and previously diagnosed typical cases of MCD and FSGS were selected for this study. Four groups were compared to each other with regard to the clinical and pathological aspects of the disease. **Results :** C1qN patients had an average age of 30.4 years. Eighteen were males and 5 were females. Eighty seven percent had proteinuria and 18% had hematuria. By electron microscopy analysis, 100% had mesangial EDD and 47.8% showed foot process effacement. C1qN had some significant differences compared with C1q+EDD-, MCD and FSGS. **Conclusions :** C1qN is clinically and morphologically different from MCD and FSGS. However, additional long term studies are needed to fully define C1qN from other glomerulonephritis with C1q deposits.

Key Words : C1q complement; Glomerulonephritis; Minimal change glomerulopathy; Focal segmental glomerulosclerosis

접 수 : 2009년 3월 5일
게재승인 : 2009년 4월 21일

책임저자 : 최 영 진
우 137-701 서울시 서초구 반포동 505
가톨릭의대 부속 강남성모병원 병리과
전화: 02-2258-1610
Fax: 02-592-4190
E-mail: mdychoi@catholic.ac.kr

C1q 신병증은 1985년 Jennette 등이 처음 정의한 질환으로, 이들이 정의한 바에 따르면 첫째, 메산지움에 우세한 또는 동일하게 우세한 C1q 침착이 있으면서, 둘째 전자현미경에서 전자고밀도 침착을 보이고 셋째, 임상적 그리고 혈청학적으로 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)의 증거가 없을 때를 말한다.^{1,2}

Jennette 등은 C1q 신병증을 정의하면서, 소아와 젊은 성인에게 스테로이드에 저항성을 보이는 신증후군 증상을 주로 보인다고 하였는데, 이에 대해서는 아직까지 대규모의 연구는 적고, 특히 소아에 대한 보고는 꾸준히 되고 있지만 성인에 대한 보고는 많지 않아 이 질환에 대한 해석에 많은 논란이 있다.³⁻⁵

Markowitz 등⁶은 C1q 신병증을 미소변화질환(minimal change disease, MCD)과 초점분절사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)의 한 아형으로 생각하여, C1q의 침착은 크게 의미가 없다고 하였으며, Fukuma 등⁷은 C1q 신병

증의 진단 기준에 맞추어 보았을 때, 대부분이 MCD에 속한다고 하였다. 또한 Andrew 등⁸은 루프스신염(lupus nephritis)과 같은 조직학적 소견을 보이지만 혈청학적 증거가 없는 'seronegative lupus nephritis' 라고 진단되었던 경우가 C1q 신병증에 해당한다고 하였다.

그러나 최근 Isabel,³ Alenka,⁴ Wong 등⁵이 비교적 오랜기간 추적 관찰한 결과에 따르면, C1q 신병증이 다양한 임상 양상과 형태학적 특징을 보이고 재발 위험도 있지만 예후는 좋은 질환군으로 받아들여지고 있다.

국내에서 C1q 신병증은 네 편의 보고가 있었으며 총 10예가 제시되었으나,⁹⁻¹² 일부는 Jennette 등의 정의와 달리 전자고밀도 침착이 없는 경우도 포함되어 있었다.⁹

이에 저자들은 C1q 신병증의 정확한 진단을 위한 진단 기준을 확립하고 타 질환과의 감별을 위한 병리적, 임상적 특징을 알아 보기 위해서 본 연구를 시행하였다. 특히 C1q 침착이 우세하지

만 전자고밀도 침착이 없는 군과 기존의 MCD, FSGS와 비교함으로써 C1q 신병증의 병리적, 임상적 특징을 분석하였다.

재료와 방법

1982년부터 2008년까지 17년간 가톨릭의대 강남성모병원에서 C1q를 포함한 면역형광 검사가 실시된 5,258예를 대상으로 하였다. 이때 C1q가 메산지움에 우세하게 침착되거나 다른 면역 침착과 동일하게 우세한 경우를 선별하였고, SLE의 임상 및 혈청학적 소견이 없으며 막증식사구체신염(membranoproliferative nephropathy, MPGN), 막사구체신염(membranous glomerulonephropathy, MGN)의 조직 소견을 보이지 않는 경우를 일차 대상으로 삼았다.

또한 신생검 진단 시 조직 및 면역형광 소견으로 일차 진단이 내려지므로 일차 대상 선정에서는 Jennette의 기준 중 메산지움의 전자고밀도 침착물의 존재는 제외하였다. 그 결과 총 51증례가 선정되었는데, 이 중 전자고밀도 침착이 양성인 증례가 23증례(C1q+EDD+), 음성인 예가 28증례(C1q+EDD-)였다. 또한 비교군으로 임상 추적 관찰이 가능한 MCD 20예, FSGS 24예도 포함하였다.

환자 기록은 후향적으로 임상 증상과 검사실 소견, SLE 소견의 유무, 치료, 추적 관찰에 관하여 조사하였는데 환자 연령이 18세 미만인 경우를 소아 청소년으로, 18세 이상을 성인으로 정의하였다. 이때 성인의 경우 24시간 소변 중 단백 3.5 g 이상인 경우를 신증후군 범위로 제한하였고, 혈뇨는 고배율당 적혈구가 다섯 개보다 많은 경우로 정의하였다. 또한 소아는 신증후군 범위를 소변 단백 40 mg/hr/m²일 때로 정의하였다.

추적 관찰 결과는 마지막 검사 자료를 이용하였고, 정상인 경우와, 무증상 소변 이상인 경우는 만성 신부전으로 분류하였다.

신생검 조직은 10% 중성 포르말린에 고정된 후, 통상 paraffin 포매 방법으로 조직표본을 제작, 4 µm 두께로 박절하고, hematoxylin-eosin, periodic acid-Schiff, trichrome 염색과 silver methenamine 염색을 시행한 후 광학현미경 검사를 하였다. 이때 사구체, 신세관 및 간질, 혈관의 형태학적 소견을 백분율로 표시하거나 그 정도에 따라 등급을 0-4점으로 반 정량화(1=trace or <10%, 2=mild or <25%, 3=moderate or <50%, 4=severe or >50%)하였다.

면역형광염색은 조직을 즉시 동결하고 동결 절편기를 이용 3 µm 두께로 박절한 후, rabbit antihuman IgG, IgM, IgA, C3, C1q, fibrinogen (Dako Corporation, Santa Barbara, CA, USA)으로 염색하였으며, 면역 침착의 양적인 정도 및 강도에 따라 0-4점으로 점수화하였다.

전자현미경은 초박절편을 얻어서 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하고 JEM-1010형 투과전자현미경으로 관찰하였다. 이때 전자고밀도 침착 여부를 관찰하였는데 족돌기의 융합

정도를 50%를 기준으로 국소성 및 미만성 융합으로 나누어서 반 정량 점수화하였다(1=focal, 2=diffuse).

자료의 통계학적 처리는 Stata v. 10.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) 통계 프로그램을 이용하였고, 각 군 간의 연령은 independent T test, 남녀 성별의 차이는 χ^2 Pearson chi-square test로, 혈뇨, 단백뇨, 신증후군 빈도수의 차이는 나이, 성별을 보정한 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis), 혈청 콜레스테롤, 혈청 크레아티닌, 24시간 뇨단백은 나이, 성별을 보정한 선형 회귀분석(linear regression analysis), 반정량 점수들의 차이는 순서형 로지스틱 회귀분석(ordinal logistic regression analysis)으로 분석하였고, 통계적 유의 수준은 p값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

총 5,258예의 신생검 중 C1q 양성 51예(0.97%)는 면역형광 검사에서 C1q는 메산지움에서 우세하게 침착되었거나 다른 면역 침착과 동일하게 우세하였는데 이들의 처음 진단은 Table 1에 정리하였다.

또한 C1q 양성이며 전자고밀도 양성(C1q+EDD+)인 C1q 신병증, C1q 양성이면서 전자고밀도 음성군(C1q+EDD-) 그리고 MCD, FSGS의 임상 소견은 Table 2에 정리하였다.

C1q 면역 침착이 양성이며 전자고밀도 침착이 있어서 C1q 신병증의 기준에 합당한 생검 조직은 5,258예 중 총 23증례로 빈도는 0.44%였는데, 이들의 나이는 15세부터 73세까지 분포하였으며, 평균 나이는 30.4세였다. 특히 소아 2명, 성인 21명으로 대부분 젊은 성인을 알 수 있었고, 남녀 비는 3.6:1 (남자 18명 여자 5명)로 남자가 우세하였다.

한편, 23명의 C1q 신병증 환자 중 고혈압(수축기 140 mmHg, 이완기 90 mmHg 이상)환자가 1예 있었는데, 입원 기간 중 정상화되었으며, 나머지 환자는 모두 정상이었다. 혈청 크레아티닌

Table 1. Initial pathologic diagnoses of 51 cases with immunofluorescent C1q deposits

Pathologic diagnosis	Electron microscopic finding	
	EDD+ (C1qN)	EDD-
C1qN	8	2
MsPGN	7	7
MCD	3	16
FSGS	2	2
FPGN	2	1
IgMN	1	0
Total	23	28

EDD, electron dense deposits; C1qN, C1q nephropathy; MsPGN, mesangial proliferative glomerulonephritis; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; FPGN, focal proliferative glomerulonephropathy; IgMN, IgM nephropathy.

은 모두 정상 소견이었으며, 콜레스테롤은 평균 312.6 mg/dL로 200.0 mg/dL 이상인 고 콜레스테롤 경우가 10예(43.5%)였고, 혈뇨는 22명 중 4명(18.2%), 단백뇨는 23명 중 20명(87.0%)이었다. 24시간 소변 단백질량은 평균 8.6 g으로 10명(43.5%)이 신증후군으로 진단되었다.

또한 C1q+EDD-군은 28명으로 평균 나이가 28.2세였으며, 남자가 60.7%이었고, 혈청 크레아티닌, 콜레스테롤 정도 및 혈뇨, 단백뇨의 빈도에서는 전자고밀도 양성군 즉 C1q 신병증군과 차이가 없었다. 신증후군은 C1q 신증 23명 중 10명(43.5%) C1q+EDD-군 28명 중 20명(71.4%)이 신증후군으로 나타나 빈도에서 유의한 차이를 보였다(logistic regression analysis, $p<0.05$).

C1q 신병증과 MCD의 비교에서 MCD는 평균 나이 29.9세,

남녀 성별 비는 2.3:1이었으며, 혈뇨, 단백뇨, 혈청 크레아티닌, 24시간 뇨단백의 양은 통계학적으로 차이가 없었고, 알려진 바와 같이 MCD에서 콜레스테롤이 높았다(linear regression analysis, $p<0.05$). 또 신증후군의 빈도가 C1q 신병증에서는 43.5%였던 반면에 MCD군에서는 95%로 높았다(logistic regression analysis, $p<0.05$).

FSGS에서는 임상적으로 혈중 크레아티닌이 1.4 mg/dL로 C1q 신병증보다 높았고(linear regression analysis, $p<0.05$), 그 외 혈뇨, 단백뇨 등의 빈도 등은 유의한 차이가 없었다.

C1q 신병증, C1q+EDD-, MCD, FSGS의 병리학적 소견은 Table 3에 정리하였으며, C1q 신병증에서의 IF 침착은 Table 4에 정리하였다. 특히 C1q 신병증에서 사구체의 숫자는 3개에서

Table 2. Clinical findings in C1q nephropathy, C1q positive EDD negative group, minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis

	C1q+EDD+ (C1qN)	C1q+EDD-	MCD	FSGS
Age (year; mean \pm SD)	30.4 (24.1-36.8)	28.2 (23.7-32.7)	29.9 (24.9-34.8)	38.4 (30.9-45.8)
Sex (male%)	78.3	60.7	70.0	70.8
Hematuria (%)	18.2	44.4	15.0	16.7
Proteinuria (%)	87.0	96.4	100.0	79.2
Serum creatinine (mg/dL; mean \pm SD)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.8-1.0)	0.8 (0.8-1.0)	1.4 (1.0-1.7)*
Serum cholesterol (mg/dL; mean \pm SD)	312.6 (240.6-384.6)	344.8 (266.1-423.4)	456.9* (389.4-524.4)	288.9 (216.8-360.9)
Mean 24 h urine protein (g/day; mean \pm SD)	8.6 (3.6-13.5)	6.1 (3.0-9.1)	12.4 (6.0-18.8)	4.9 (2.4-7.4)
Nephrotic syndrome (%)	43.5	71.4*	95.0*	33.3

* $p<0.05$ when comparing C1qN versus C1q+EDD-, C1qN versus MCD and C1qN versus FSGS.

EDD, electron dense deposits; C1qN, C1q nephropathy; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis.

Table 3. Pathologic findings of C1qN, C1q+EDD-, MCD and FSGS

	C1q+EDD- (C1qN)	C1q+EDD-	MCD	FSGS
Mean No of glomeruli sampled (mean \pm SD)	11.9 (9.1-14.8)	9.6 (7.0-12.2)	13.1 (9.4-16.8)	14.5 (11.8-17.2)
Glomerulosclerosis, global (%; mean \pm SD)	2.4 (-0.01-4.86)	5.1 (-1.0-11.2)	0.3 (-0.3-1.0)	1.54 (7.6-23.2)*
Glomerulosclerosis, segmental (%; mean \pm SD)	6.5 (0.2-12.8)	1.4 (-1.1-3.8)	0.4 (-0.5-1.3)	13.4 (8.1-18.6)
Crescent formation (%; mean \pm SD)	0.4 (-0.2-1.0)	0.0	0.0	1.7 (-0.04-3.4)
Mesangial proliferation (mean \pm SD)	1.2 (0.9-1.4)	0.9 (0.6-1.2)	0.7 (0.5-0.9)*	1.1 (0.8-1.4)
Grade (0/1/2/3/4)	1/17/5/0/0	8/15/5/0/0	6/14/0/0/0	4/14/6/0/0
TA and interstitial fibrosis (mean \pm SD)	0.7 (0.4-1.0)	0.3 (0.1-0.5)*	0.2 (0.01-0.4)*	1.1 (0.8-1.4)
Grade (0/1/2/3/4)	7/13/2/0	22/5/1/0	16/4/0/0	4/14/5/1
Interstitial inflammation (mean \pm SD)	0.9 (0.7-1.1)	0.7 (0.5-0.9)	0.0	1.1 (0.9-1.4)
Grade (0/1/2/3/4)	3/18/3/0	10/16/2/0	20/0/0/0	2/18/5/1
Amount of IF deposition (mean \pm SD)	1.7 (1.3-2.1)	1.2 (1.0-1.4)*	1.0 (0.7-1.3)*	1.2 (0.9-1.4)
Grade (0/1/2/3/4)	0/13/5/4/1	23/4/1/0	4/12/4/0/0	2/16/6/0/0
Mean intensity for IgG (mean \pm SD)	1.3 (0.9-1.7)	1.1 (0.7-1.4)	0.1 (-0.1-0.2)	0.0
Mean intensity for IgM (mean \pm SD)	1.7 (1.4-1.9)	1.9 (1.6-2.2)	1.2 (0.8-1.6)*	1.2 (0.9-1.4)*
Mean intensity for IgA (mean \pm SD)	0.5 (0.2-0.8)	0.8 (0.5-1.1)	0.6 (0.2-0.9)	0.3 (0.03-0.5)
Mean intensity for C3 (mean \pm SD)	1.0 (0.6-1.5)	0.5 (0.1-0.8)*	0.3 (0.1-0.5)*	0.3 (0.1-0.4)*
Mean intensity for C1q (mean \pm SD)	2.7 (2.4-3.0)	2.7 (2.4-3.0)	0.4 (0.1-0.6)*	0.3 (0.1-0.5)*
Cases with FPE (%)	47.8	85.8*	100	100
Mean degree of FPE (mean \pm SD)	0.7 (0.3-1.0)	1.5 (1.2-1.8)*	1.8 (1.5-2.0)*	1.8 (1.5-2.0)*
Grade (0/1/2)	12/6/5	4/6/18	0/4/12	0/4/13

* $p<0.05$ when comparing C1qN versus C1q+EDD-, C1qN versus MCD and C1qN versus FSGS.

EDD, electron dense deposits; FPE, foot process effacement; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; TA, tubular atrophy; IF, immunofluorescent.

Table 4. Immunofluorescent findings with C1q nephropathy

Case	Immune deposit amount	Intensity					Initial diagnosis
		IgG	IgA	IgM	C3	C1q	
1	Small	1	1	2	2	3	MsPGN
2	Moderate	3	0	2	2	4	MsPGN
3	Moderate	0	0	1	0	3	MCD
4	Small	1	1	2	1	2	MsPGN
5	Scanty	0	0	2	2	2	FSGS
6	Scanty	1	0	2	1	3	MsPGN
7	Large	3	2	3	4	4	MsPGN
8	Scanty	1	0	2	0	3	C1qN
9	Scanty	0	0	0	0	2	MsPGN
10	Scanty	1	2	1	0	2	FPGN
11	Scanty	1	0	2	1	3	C1qN
12	Scanty	2	1	2	0	3	C1qN
13	Scanty	1	1	2	1	3	MCD
14	Scanty	1	0	1	1	2	C1qN
15	Scanty	0	0	2	0	3	C1qN
16	Scanty	1	1	2	1	2	IgMN
17	Moderate	0	1	2	1	2	MCD
18	Scanty	2	0	1	1	2	MsPGN
19	Small	2	0	1	1	2	FPGN
20	Scanty	2	0	1	0	3	FSGS
21	Moderate	2	1	2	3	4	C1qN
22	Small	2	1	2	1	3	C1qN
23	Small	2	0	1	1	3	C1qN

Intensity scale=0, negative; 1, trace; 2, mild; 3, moderate; 4, marked. C1qN, C1q nephropathy; MsPGN, mesangial proliferative glomerulonephritis; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; FPGN, focal proliferative glomerulonephropathy; IgMN, IgM nephropathy.

23개로, 평균 12개가 관찰되었는데, 사구체의 경화는 10예(43%)에서 빈번하게 관찰되었지만, 총 사구체 중에서는 10% 미만의 낮은 정도로 관찰되었다. 총 22예(96%)에서는 메산지움의 증식이 1점 또는 2점으로, 국소적이며 경도 증식이 관찰되었다. 세뇨관 위축 및 간질 섬유화 역시 13예(57%)에서 1점, 2예(9%)에서 2점으로 빈번하게 관찰되었으나 정도는 심하지 않았다.

면역형광 침착물은 주로 메산지움에 존재하였고, 미량이거나 소량인 경우가 18예(78%)로, IgG, IgM, IgA, C3, C1q 각각의 평균 강도는 1.3, 1.7, 0.5, 1.0, 2.7이었으며, 모두 전자현미경에서 메산지움 또는 파라 메산지움에 전자고밀도 침착물을 보였고, 족돌기 융합을 보인 증례가 11예(47.8%) 있었는데, 그 중 5예(21.7%)는 50% 이상의 융합 소견을 보였다.

전자고밀도 양성군 즉 C1q 신병증과 전자고밀도 음성군(C1q+EDD-)을 비교하였을 때, 전자고밀도 음성군은 광학현미경하에서 세뇨관 위축과 간질의 섬유화 정도가 6예(21%)에서만 관찰되었으므로 C1q 신병증보다 낮은 빈도와 정도를 보여주었다(ordinal regression analysis, $p<0.05$). 또 면역형광 검사에서는 침착의 양이 C1q 신증보다 적었으며, 각각의 강도 중 C1q 외에 C3의 형광 강도가 유의하게 약했다(ordinal regression analysis,

$p<0.05$). 그리고 전자현미경 검사에서는 전자고밀도 침착 음성군에서는 족돌기의 융합이 더 많이 관찰되었다(logistic and ordinal regression analysis, $p<0.05$).

C1q 신병증과 MCD를 비교해보면 광학현미경에서는 MCD군의 크레센트 형성, 메산지움 증식, 간질 변화의 정도가 미약하였고(ordinal regression analysis, $p<0.05$), 면역형광 검사에서도 침착의 양과 강도가 미약하였으며, IgA는 두 군 모두 큰 차이가 없었다. 또 MCD군은 정의와 같이 전자고밀도 침착은 없으면서, 전자현미경에서 족돌기의 융합 소견을 보였다(ordinal regression analysis, $p<0.05$).

한편 C1q 신병증을 FSGS와 비교해보면, FSGS에서 경화성 사구체의 비율이 높았으며(linear regression analysis, $p<0.05$), 면역형광 침착의 양은 차이가 없으면서, IgG, IgA를 제외한 IgM, C3, C1q의 강도는 약하였다(ordinal regression analysis, $p<0.05$). 그리고 모든 예가 전자현미경에서의 족돌기의 변화를 보였는데 그 정도도 C1q 신병증에서보다 심하였다(ordinal regression analysis, $p<0.05$).

또한 C1q 신병증에서는 모두 15예의 추적 관찰 자료를 볼 수 있었는데, 이들의 추적 관찰 기간은 평균 58.6개월이었으며, 이들 중 11예가 정상이었고, 4예에서 무증상 단백뇨를 보였으며, 만성신부전은 없었다. 전자 고밀도 음성군(C1q+EDD-)에서는 평균 64개월의 추적 관찰 기간 동안 11예가 정상, 10예가 무증상 소변 이상, 2예가 만성신부전 소견을 보였다. 그리고 MCD군은 106개월의 추적 관찰 기간 중 18예가 정상, 2예에서 무증상 소변 이상을 보였으며, FSGS군에서는 42개월의 추적 관찰 기간 중 12예가 정상, 9예가 무증상 소변 이상, 3예가 만성신부전 소견을 보였다(Fig. 2).

고 찰

C1q는 보체 고전경로(classical pathway)의 첫번째 구성 요소로 면역 복합체의 제거와 자멸사한 세포(apoptotic bodies)를 제거하는 역할을 하는데, 신장 조직 검사 시 루프스신염, 막증식사구체신염, 막사구체신염, MCD, FSGS에서도 침착을 보일 수 있다. 특히 루프스신염에서는 질병의 활성화와 관련되어 있음은 잘 알려진 사실이다.¹³

이렇듯 C1q 침착이 여러 질환에서 보이고, 특히 Jennette과 Hipp의 정의에 따르면 여러가지 광학현미경적 소견을 보일 수 있어, C1q 신병증을 또 하나의 분류로 나누어야 하는지 아니면 기존 분류의 아형으로 보아야 하는지에 대해서는 의문이 제기되기도 하였다.^{6,14}

그러나 기본 정의에 충실히 따르면 MPGN, MGN은 메산지움보다는 기저막과 모세혈관의 변화가 더 두드러진다는 점에서 감별이 가능하고, MCD나 FSGS에서는 C1q 침착이 거의 없거나 EDD가 드물게 관찰된다는 점에서 감별이 가능하다.

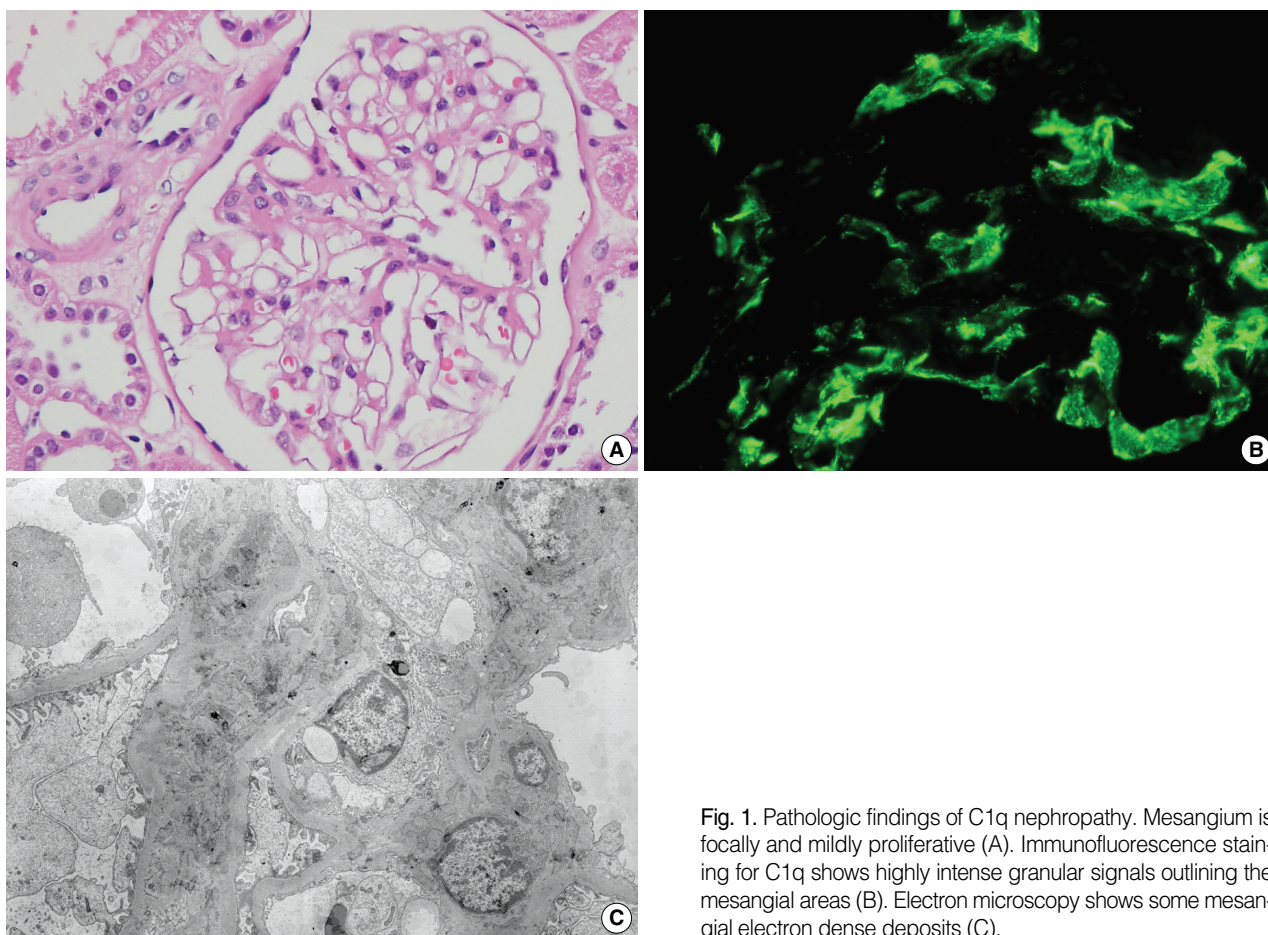


Fig. 1. Pathologic findings of C1q nephropathy. Mesangium is focally and mildly proliferative (A). Immunofluorescence staining for C1q shows highly intense granular signals outlining the mesangial areas (B). Electron microscopy shows some mesangial electron dense deposits (C).

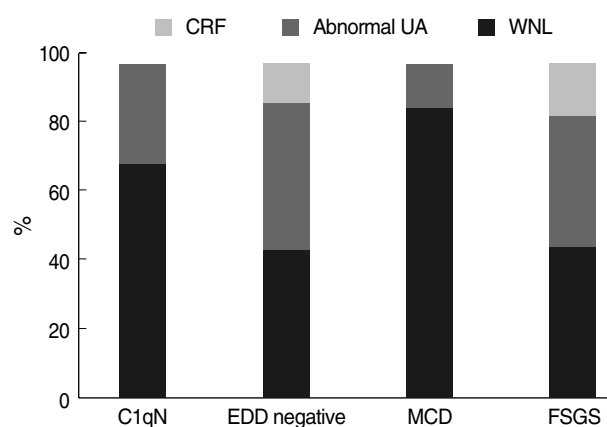


Fig. 2. Clinical follow up data of C1q nephropathy, C1q+EDD-, minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis.

본 연구에서는 Jennette과 Hipp의 정의에 따라 C1q 신병증을 진단하였는데(Fig. 1), 진단결과 23예가 나타나 0.43%의 빈도를 보였다. C1q 신병증의 빈도는 보고자에 따라 0.2%에서 16.0%까지 다양하게 보고되고 있는데^{6,14,15} 특히 소아를 대상으로 한 연구에서 빈도가 더 높다. 그러나 각 기관마다 신장 생검에 대한 지침이 차이가 있을 수 있고, C1q 면역형광 검사가 모든 기관에

서 시행되지 않았을 가능성, C1q 신병증이 빈도가 높지 않기 때문에 C1q 신병증에 합당하여도 다르게 진단되었을 가능성, 그리고 전자현미경에서 가끔 거짓 음성 결과(false negative)를 보일 수 있음을 고려해 볼 때 실제 빈도는 더 높아질 수 있을 것이다. 본 연구에서는 발생 빈도도 높지 않았고, 평균 나이도 30.7세로 다른 보고에 비해 발생 연령이 높았는데, 이는 본 기관에서 소아의 신장 생검 빈도가 낮음에 기인할 것으로 생각된다. 서구 연구에 따르면 백인보다 흑인에게서 더 발생 빈도가 높고^{6,14} 남녀 비는 보고자마다 다르지만 남자의 비율이 더 높았는데^{2,7,14} 본 연구에서도 남자의 비율이 더 높았다.

임상 증상은 신증후군 범위의 단백뇨가 가장 흔한 증상으로 알려져 있으나, 본 연구에서는 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 경우가 10예, 신증후군 범위가 아닌 단백뇨를 보인 경우가 10예로 두 경우 같은 빈도를 보여 단백뇨가 가장 흔한 증상임을 알 수 있었다.

C1q 신병증의 조직학적 소견은 매우 다양한데 초기의 보고는 메산지움 증식성이라고 하였으나, 그 후의 보고들은 MCD 아형 또는 FSGS 아형이라는 의견이 많았고,^{6,7} 최근에는 다양한 소견을 보일 수 있는 이질성(heterogeneous) 질환군으로 여겨지고 있다.^{4,16} 본 연구에서는 16예(69.6%)에서 메산지움 증식성이었

고, MCD 아형이 3예(13.0%), FSGS가 2예(8.7%) 관찰되어 메산지움 증식성 병변이 가장 주된 소견이었다.

본 연구는 1982년부터의 신생검을 대상으로 하였는데, C1q 신병증을 인지하고 처음으로 진단한 것은 1993년 증례부터이다. 다른 C1q 신병증의 처음 진단을 살펴보면, 메산지움 증식성 신염, IgM 신병증 등으로 진단하였던 경우가 10예(43%), MCD로 진단한 경우가 3예(13%), FSGS로 진단한 경우가 2예(15%) 있었다.

다른 연구 등에서 빈도가 높다고 한 C1q 신병증의 MCD 아형은 13%로 모두 C1q가 3+의 강한 침착을 보였으며, C1q 신병증의 FSGS 아형으로 진단한 증례 2예(8.7%)는 모두 신증후군 범위의 단백뇨 소견을 보였고, 57%, 13%의 경화성 사구체 및 죽돌기 융합의 소견을 나타내었다. 특히 1예는 140개월의 추적 관찰에서 신기능이 정상 소견임을 확인하였고, 또 다른 1예는 69개월 후 신기능 검사에서 protein/creatinine ratio 1.23으로 이상 소견이 관찰되었다. 그 외 증례들은 부분증식성 신병증 및 IgM 신병증으로 진단되었는데 이는 C1q 침착이 저명하였음에도 C1q 침착을 고려하지 않았음에 기인한 것으로 보인다.

C1q 신병증을 C1q 양성 전자고밀도 음성군과 비교하였을 때 C1q의 강도는 유사하였으나, 그 양은 적으면서 죽돌기의 융합은 더 빈번하였고 정도도 심하게 관찰되었다. 이러한 많은 부분은 MCD로 포함시킬만한 예이지만, 한편으로는 전자현미경의 표본 오류일 가능성도 생각된다. 그러므로 전자고밀도 침착이 없는 증례의 일부는 C1q 신병증일 가능성도 고려되어야 할 것이다.

또한 MCD나 FSGS와 비교하였을 때, 현미경 소견과 면역형광, 전자현미경 소견이 차이를 보이는 것으로 보아, C1q 신병증을 MCD 또는 FSGS의 아형으로 생각하기보다는 우선은 하나의 독립된 질환으로 진단하고 더 많은 증례를 연구할 필요가 있다고 생각된다.

C1q 신병증의 예후 및 치료에 관한 다른 연구자의 논문을 살펴보면 드물게 급진행성 사구체신염으로 진행된 경우도 있지만,¹⁷ 비교적 오랜 추적 관찰이 이루어진 최근의 보고에 따르면 잦은 재발, 스테로이드 치료에 대한 저항성을 보이기는 하지만 예후는 비교적 좋은 것으로 알려져 있다.^{3,5}

본 연구의 임상 경과를 살펴보면 추적 관찰이 가능하였던 C1q 신병증의 환자 중 73%가 정상, 27%가 무증상 단백뇨 소견을 보였으며 만성 신부전으로 진행된 경우는 없었다. 다른 연구 결과를 보면 대부분은 좋은 예후를 보인다고 하였는데,³ FSGS 같은 소견을 보인 경우는 33%에서 만성 신부전으로 진행하였다는 보고가 있고,⁴ 또 다른 연구에서는 65%에서 치료에 저항성을 보이거나 무증상 소변 이상을 보였다고 보고되었다.¹⁶

또한 본 연구에서 C1q 신병증 환자의 일부는 외부 병원 의뢰 환자가 포함되어 있고 임상 치료 및 추적 관찰 결과 자료가 미비하여 각 군 사이의 예후에 대한 자세한 통계적 비교는 시행하지 못하였다. 그러나 장기간의 추적 관찰에서 만성신부전이나 이상 신기능을 보이는 증례의 빈도는 높지않아 C1q 신병증의 예후는

나쁘지 않은 것으로 추측된다.

결론적으로 본 연구 결과에 의하면 C1q 신병증은 젊은 성인에게 발생하는 빈도가 높게 나타났고, 특히 남자에게서 많이 발생하며 단백뇨를 가장 흔한 증상으로 보였다. 또한 형태적 소견을 종합해볼 때 다른 질환과는 유의한 차이를 보이지만 아직까지 자료가 충분치 않으므로 MCD, FSGS에 포함시키는 것보다 하나의 독립된 질환으로 분류하여야 할 것으로 생각된다. 그리고 전자 고밀도 침착 없이 C1q 침착이 저명한 경우에 대하여 추후 임상 및 병리 소견, 추적 관찰 자료의 축적이 질환 규명에 도움이 되리라 생각한다.

참고문헌

- Jennette JC, Hippi CG. Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 415-20.
- Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Clin Kidney Disease* 1985; 6: 103-10.
- Roberti I, Baqi N, Vyas S, Kim DU. A single-center study of C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 77-82.
- Vizjak A, Ferluga D, Rozic M, *et al.* Pathology, clinical presentations and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2237-44.
- Wong CS, Fink CA, Baechle J, Harris AA, Staples AO, Brandt JR. C1q nephropathy and minimal change nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 761-7.
- Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, *et al.* C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64: 1232-40.
- Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, *et al.* Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 412-8.
- Sharman A, Furness P, Feehally J. Distinguishing C1q nephropathy from lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1420-6.
- Kim HC, Joo I, Park SB. C1q nephropathy in minimal change nephrotic syndrome: sign of delayed response to steroid therapy? *Korean J Nephrol* 1994; 13: 841-6.
- Lee JW, Cho SJ, Lee SJ, Sung SH. A case of C1q nephropathy in steroid dependent nephrotic syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2001; 5: 206-9.
- Ahn HS, Ha TH, Na HS. A case of C1q mediated glomerulonephritis manifested by asymptomatic hematuria. *Korean J Nephrol* 2005; 24: 957-9.
- Lim IS, Yun KW, Moon KC, Cheong HI. Proteinuria in a boy with infectious mononucleosis, C1q nephropathy, and Dent's disease. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 928-31.

13. Potlukova E, Kralikova P. Complement C1q and anti-C1q antibodies in theory and in clinical practice. *Scand J Immunol* 2008; 67: 423-30.
14. Lau KK, Gaber LW, Delos Santos NM, Wyatt RJ. C1q nephropathy: features at presentation and outcome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 744-9.
15. Iskandar SS, Browning MC, Lorentz WB. C1q nephropathy: a pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 459-65.
16. Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y, *et al*. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1637-43.
17. Srivastava T, Chadha V, Taboada EM, Alon US. C1q nephropathy presenting as rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 976-9.