

사구체 신염에서 세뇨관 간질 손상의 기전

울산대학교 의과대학 내과학교실

이 상 구

1. 사구체 신염에서 세뇨관 간질 손상이 사구체 손상보다 신 기능의 악화에 더 중요한 위험 인자라는 임상적 근거는 있는가?

1844년 Henle 등이 사구체 신염에서 세뇨관 간질 부위가 신기능의 악화에 매우 중요한 역할을 할 것임을 시사한 이래 1968년 Ridson 등에 의해 처음으로 세뇨관 위축의 정도가 사구체 손상의 정도보다 사구체 여과율의 감소에 더 좋은 상관 관계를 갖고 있음이 확인되었다. 이어 Bohle, Striker, Atkin 등을 비롯한 많은 연구자들에 의해 세뇨관 간질 손상이 사구체 손상의 정도보다 신기능의 감소에 더 중요하며 또한 신기능 악화의 예후를 결정하는 중요한 인자임이 확인된 바 있다.

사구체 신염 뿐만 아니라 비사구체 신염인 만성 신우신염, 고혈압성 신경화증, 다낭성 신질환 등에서도 세뇨관 간질의 변화는 신기능의 감소에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.

2. 세뇨관 간질 손상은 어떤 기전으로 신기능의 악화에 영향을 미치는가?

여러 기전들이 제기되고 있으나 아직도 확실히 밝혀진 바는 없으며 일반적으로는 다음과 같은 2가지 기전으로 설명하고 있다.

1) atrophic tubule 및 atubular glomeruli가 형성됨으로써 신기능의 악화에 영향을 미칠 수 있다.

2) Postglomerular blood flow의 감소:

(1) cortical interstitial expansion이 유발되면 intertubular capillaries의 갯수 및 capillary area의 감소가 동반되며 이러한 변화는 efferent arteriole의 resistance를 증가시켜 신혈장유량(RPF)을 감소시키고 사구체 고혈압을 유발시키며 사구체의 크기도 증가되는 변화를 유발시킬 가능성이 있다.

(2) cortical interstitial expansion은 세뇨관과 모세관 사이의 거리를 증대시켜 모세관의 재흡수능에

영향을 미칠 수 있으며 이에 따른 Na의 재흡수 감소는 distal Na delivery를 증가시켜 tubuloglomerular feedback을 활성화시킴으로써 신혈류량(RBF) 및 사구체 여과율(GFR)을 감소시킬 가능성이 있다.

(3) 간질 내로 침윤된 염증세포나 손상된 세뇨관세포에서 분비되는 여러 혈관 수축 물질(angiotensin II, endothelin, PDGF), reactive oxygen species, cytokine 및 성장인자 등에 의해 세뇨관으로의 혈류양(tubular blood flow) 감소 및 조직 손상이 유발될 가능성이 있다.

3. 세뇨관 간질 손상은 어떤 병리학적 소견으로 나타나는가?

세뇨관 간질로 대식세포, T 림프구 등의 염증 세포가 유입되고 이어 세포외 기질 단백질이 생성 및 축적되면서 세뇨관 위축, 확장 및 간질의 섬유화로 진행되는 소견을 보인다. 따라서 세뇨관 간질의 손상에는 세뇨관 상피세포, 염증세포 및 섬유아세포 등이 중요한 역할을 담당하고 있을 것으로 생각하고 있다.

4. 세뇨관 간질 손상에 각각의 세포는 어떠한 영향을 미칠 수 있는가?

1) 세뇨관 상피세포

(1) 세뇨관 상피세포는 염증세포의 유입에 직접 관여할 수 있다: 근위 세뇨관 상피세포는 여러 자극에 의해 대식 세포, T 림프구 등의 염증세포를 유입시킬 수 있는 여러 chemotactic factor를 분비할 수 있으며 또한 ICAM-1, VCAM-1 등 adhesion molecule들의 발현이 증가될 수 있다.

예) 세뇨관 상피세포에서 분비될 수 있는 여러 chemotactic factor 들

MCP-1 by IFN- γ , IL-1 α , TNF- α , albumin

RANTES by IL-1 α , TNF- α , albumin

Endothelin by albumin, IgG, transferrin,

HDL

Lipid chemoattractant by albumin carrying fatty acid

C5a by IL-2, ammonia

(2) 세뇨관 상피세포는 antigen presenting cell로 작용할 수 있으며 T 임파구의 활성화를 조정(modulation)할 수 있다 :

세뇨관 상피세포는 IFN- γ 같은 cytokine의 자극에 의해 MHC class II antigen 및 costimulatory molecule인 CD40의 발현이 증가되며 따라서 CD4 T 임파구의 증식 및 활성화를 유발시킬 수 있고 CD8 T cell-mediated cytotoxicity도 유발시킬 수 있다.

(3) 세뇨관 간질의 섬유화(scarring)에도 직접 관여할 수 있다: 근위 세뇨관 상피세포에서 분비되는 platelet derived growth factor(PDGF)는 섬유아세포를 간질로부터 이동시킬 수 있으며 endothelin은 대식세포 유입 뿐만 아니라 간질 내 섬유아세포의 증식을 유발하고 세포외 기질 형성을 촉진시킬 수 있다. 또한 세뇨관 상피세포 자체도 EGF(epidermal growth factor), TGF- β (transforming growth factor- β) 등의 cytokine에 의해 collagen-producing fibroblast-like phenotype으로 변해 collagen I and III, fibronectin 등의 세포외 기질을 직접 형성할 수 있다.

2) 염증세포

간질 내로의 대식세포 및 T 임파구 침윤의 정도는 신기능 감소 및 조직학적 손상의 정도와 밀접한 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있으며 특히 IgA 신병증 및 낭창성 신염에서 잘 알려져 있다. 또한 이들 세포의 유입을 억제하면 세뇨관 간질의 손상도 호전되는 것으로 알려져 있다.

이러한 염증세포는 여러 oxidant, protease, cytokine 및 성장인자들을 분비하여 세뇨관 간질 손상에 관여할 것으로 생각하고 있다.

3) 섬유아세포

세뇨관 간질 섬유화에 주된 역할을 한다.

5. 사구체 신염에서 세뇨관 간질 손상의 기전으로는 어떠한 것들이 제기되고 있는가?

사구체 신염에서의 세뇨관 간질 손상의 기전으로는 다음과 같은 여러 기전들이 제기되고 있다.

- 1) Proteinuria
- 2) Ischemia
- 3) Glomerular cytokine hypothesis
- 4) Immune complex mediated

5) Cell-mediated immunity

6. 이러한 가설들은 어떠한 근거를 가지고 있는가?

1) 단백뇨(proteinuria)

(1) 요단백이 세뇨관 간질 손상의 기전으로 생각되는 임상적 혹은 실험적 근거로는 어떠한 것들이 있는가?

① 임상적 근거

a. The Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) study(Lancet, 1997): 비당뇨성 신질환 환자에서 요단백의 정도는 시간이 경과함에 따라 사구체 여과율의 감소 정도와 상관 관계가 있음이 보고된 바 있다.

b. Breyer et al.(Kidney Int, 1996)

인슐린 의존성 당뇨병 환자에서 요단백이 신기능의 예후를 결정하는 가장 중요한 인자임이 보고된 바 있다.

c. 요단백은 IgA nephropathy, membranous and membranoproliferative glomerulopathy, focal glomerulosclerosis, diabetic nephropathy 등의 사구체 신염 환자에서 신기능의 악화를 예측할 수 있는 독립적인 위험 인자임이 확인된 바 있으며 ACE inhibitor의 투여는 요단백의 양을 감소시켜 원인 질환에 상관없이 신기능의 악화를 방지할 수 있다.

② 실험적 근거

a. albumin은 세뇨관 상피세포에서 MCP-1, RANTES, endothelin, PDGF, lipid chemoattractant의 분비를 증가시킬 수 있다.

b. albumin은 세뇨관 상피세포가 기저막에 부착되는 데 필요한 $\alpha V \beta 5$ integrin의 발현 및 분포를 변화시키며 fibronectin과 같은 세포외 기질 형성을 촉진시킬 수 있다.

c. albumin은 세뇨관 상피세포에서 MHC class II antigen의 발현을 증가시켜 T 임파구를 활성화시킬 수 있다.

d. 여러 실험동물 모델에서 요단백의 정도는 세뇨관 간질 손상 정도와 비례하며 저단백식이나 ACE inhibitor의 투여로 요단백의 양이 줄어들면 세뇨관 간질 손상이 호전된다.

e. protein overload proteinuria rat model: bovine serum albumin을 백서의 복강 내로 투여하면 단백뇨가 발생하고 이어 염증세

포의 침윤, 간질의 섬유화 등 세뇨관 간질 손상이 유발된다.

(2) 요단백은 어떤 기전으로 세뇨관 간질 손상을 유발시키는가?

① 요단백의 직접적인 독성 효과(direct toxic effect of proteinuria): 과량으로 재흡수된 요단백에 의해 세뇨관 상피세포의 lysosome이 손상됨으로써 lysosomal enzyme 즉 lysozyme, N-acetyl- β -glucosaminidase 같은 lysosomal enzyme 들이 소변으로 배출되는 것을 관찰할 수 있다.

② vasoactive and proinflammatory molecules 의 분비 자극: 요단백은 세뇨관 상피세포를 자극하여 MCP-1, RANTES, endothelin, PDGF, lipid chemoattractant 등의 분비를 촉진시킨다.

③ oxidant 형성: 사구체에서 여과된 transferrin 에서는 proximal tubular fluid의 낮은 pH 때문에 철분이 유리되어 나올 수 있으며 이 철분은 oxidant 의 형성을 촉진하여 세포질 및 세포벽에 lipid peroxidative damage를 유발시킬 수 있다.

④ 보체 활성화(complement activation)

a. 사구체에서 여과된 complement가 세뇨관 상피세포에 의해 활성화 될 수 있으며, 또한 세뇨관 상피세포에서도 요단백에 의해 complement가 직접 생성될 수 있다.

b. 세뇨관 상피세포에서 요단백의 재흡수가 증가함에 따라 ammonia의 형성도 증가되며 ammonia는 보체 활성화를 증폭시킬 수 있다.

c. 보체 활성화를 억제하는 membrane cofactor protein(MCP), decay-accelerating factor(DAF)가 혈중에 비해 소변에는 상대적으로 적기때문에 보체 활성화가 더 쉽게 일어날 수 있다

d. 보체 활성화를 억제하는 물질(soluble complement receptor 1 or Cobra venom factor)을 투여하면 세뇨관 간질 손상이 감소된다.

⑤ nephron obstruction: Tamm-Horsefall protein과 여과된 요단백이 결합하여 cast nephropathy를 유발시킬 수 있으며 또한 Tamm-Horsefall protein 자체도 염증 반응을 유발시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

(3) 요단백은 어떤 과정을 통해 세뇨관 상피세포에서 재흡수 되는가?

주로 endocytosis에 의해 재흡수 되며 일부 동물에서는 receptor-mediated pathway도 관찰된 바 있다. 재흡수된 요단백은 lysosome에서 amino acid로 분해되며 과량이 재흡수 되는 경우에는 lysosome의 손상이 유발될 수 있다.

(4) 요단백중 어떤 단백질이 세뇨관 간질 손상에 관여하는 것으로 알려져 있는가?

① 알부민

② transferrin-Fe complex

③ lipoprotein: 여과된 지단백이 세뇨관 상피세포에서 대사되면서 chemotactic lipid factor를 분비할 수 있다. HDL이 LDL에 비해 효과가 크며 또한 LDL은 HDL보다 크기가 커서 사구체에서 여과되기가 더 어려운 것으로 알려져 있다.

④ 보체(complement)

⑤ insulin growth factor I: 세뇨관 내강 내에서 결합 단백질 분리된 IGF-1은 세뇨관 세포의 mitogenesis를 자극하고 collagen type I 및 IV의 생성을 촉진시킬 수 있다.

⑥ 지방산(fatty acid): 세포 배양 실험에서 lipid-depleted albumin을 투여하면 inflammatory factor가 분비되지 않는다는 보고도 있어 albumin에 결합되어 있는 지방산도 세뇨관 간질 손상에 관여할 가능성이 제기되고 있다. 실제 albumin에는 최고 7개까지 지방산이 결합할 수 있으며 albumin에 결합된 지방산의 종류에 따라서도 세뇨관 상피세포의 증식에 차이를 보이는 것으로 알려져 있다.

(5) 미세변화성질환(minimal change disease)에서는 왜 세뇨관 간질의 손상을 관찰하기 어려운가?

확실히 밝혀진 바는 없으나 다음과 같은 이유들로 설명하고 있다.

① 미세변화성질환에서의 단백뇨는 주로 selective proteinuria이다.

② 미세변화성질환은 부신피질호르몬 치료로 대부분 완전 관해가 일어나므로 단백뇨의 지속 기간이 짧다.

③ 세뇨관 간질 손상은 미세변화성질환에서는 보기 어려운 ischemia 같은 다른 위험 인자가 동반되어야 발생할 가능성도 있다.

2) Ischemia

사구체 염증 및 scarring에 의해서 peritubular

capillary에 ischemia가 발생하며 ischemia는 interstitial fibrosis가 증가됨에 따라 postglomerular capillary가 obliteration되어 더욱 더 증폭될 수 있다.

(1) ischemia는 신장 내에서 angiotensin II(Ag II)의 형성을 자극하며 Ag II는 근위 세뇨관 비후를 유발하고 아울러 교원질 생성을 촉진하여 세뇨관 손상을 더욱 증폭시킬 수 있다.

(2) hypoxia 자체는 세뇨관 상피세포에서의 Type IV 교원질의 생성 및 ICAM-1의 발현을 증가시키며 아울러 matrix metalloproteinases의 감소 및 MMP inhibitor를 증가시킬 수 있다.

(3) Ag II 외의 여러 vasoactive factors들도 신장의 혈행역학적 조절에만 관여하는 것이 아니라 다른 여러 효과를 통해 세뇨관 간질 손상의 유발 및 진행에 관여하는 것으로 알려지고 있다.

3) Glomerulus-derived cytokines and growth factor(glomerular cytokine hypothesis)

사구체에서 생성된 여러 cytokines 및 growth factor가 직접 세뇨관 손상을 유발할 수 있다.

(1) 사구체에서 생성된 여러 cytokines 및 growth factor는 어떤 방법으로 세뇨관 간질에 도달하는가?

① 사구체에서 여과되어 세뇨관 상피세포에 직접 작용:(소변에서 여러 cytokines 및 growth factor들이 실제 검출된다)

② efferent arteriole을 통해 peritubular capillary의 내피 세포에 작용

예) MRL-lpr lupus mice 모델에서 systemic M-CSF는 신장에서 유래된 것이 확인된 바 있다

③ diffusion into tubulointerstitium through Bowman's capsule

예) Anti-GBM nephritis, anti-Thy 1 disease, puromycin nephrosis 실험 동물 모델에서 세뇨관 간질로의 염증 세포 유입은 초기에는 periglomerular 및 hila of glomeruli로 부터 시작하는 것을 관찰할 수 있다.

④ mesangial channel을 통해 efferent arteriole, lymphatics, 원위세뇨관으로 도달할 수 있다.

예) accelerated Anti-GBM nephritis

4) Immune complex mediated

(1) Lupus nephritis에서는 immune complex가 사구체 뿐만 아니라 peritubular capillary 및 tubular basement membrane(TBM)에도 침착되어

사구체의 변화와 무관하게 세뇨관 간질 손상을 유발시킬 수 있다.

(2) 항사구체기저막질환에서는 사구체 항원에 대한 항체가 TBM과 결합하여 세뇨관 간질 손상을 유발시킬 수 있다.

(3) passive Heymann nephritis에서는 사구체 상피 세포에 대한 항체가 subepithelial TBM과 결합하여 세뇨관 간질 손상을 유발시킬 수 있다.

5) Cell-mediated immunity

사구체 항원과 세뇨관 항원이 일부 같거나 아니면 cross reaction에 의해 T 림파구에 인식되어 세뇨관 간질 손상이 유발될 수 있다 혹은 immune tolerance 기전의 소실에 따라 cell-mediated delayed hypersensitivity type의 반응이 유발되어 세뇨관 간질 손상이 유발될 수 있다

참 고 문 헌

- 1) Nath KA: Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 20:1-17, 1991
- 2) Yee J, Kuncio GS, Neilson EG: Tubulointerstitial injury following glomerulonephritis. *Seminars in Nephrology* 11:361-366, 1991
- 3) Burton CJ, Walla J: Proximal tubular cell, proteinuria and tubulointerstitial scarring. *Nephron* 68:287-293, 1994
- 4) Picler R, Giachelli C, Young B, Alpers CE, Couser WG, Jhonson RJ: The pathogenesis of tubulointerstitial disease associated with glomerulonephritis: The glomerular cytokine theory. *Miner Electrolyte Metab* 21:317-327, 1995
- 5) Remuzzi G: Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4:339-342, 1995
- 6) D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP: Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: Its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 26:124-132, 1995
- 7) Abbate M, Bertani T, Remuzzi G: Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 14:304-312, 1999
- 8) Muller GA, Strutz F: Interstitial pathomechanisms underlying progressive tubulointerstitial damage. *Kidney Blood Press Res* 22:71-80, 1999
- 9) Wolf G: Vasoactive factors and tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res* 22:62-70, 1999