

만성 신이식 거부반응의 병리

연세대학교 의과대학 병리학교실

정 현 주

만성 신이식 거부반응은 장기 이식신 소실의 주요 원인으로 적어도 이식한지 3개월 이후 서서히 신기능이 저하되며 특징적인 신조직 변화를 동반한다¹⁾. 만성 거부반응의 조직 소견은 사구체 경화, 세뇨관 위축, 간질의 섬유화 및 혈관의 비후로 요약될 수 있다. 이중 세뇨관 위축과 간질의 섬유화는 대개 손상 정도가 비례하며, 비교적 판정이 용이한 반면 비특이적이고, 동맥과 사구체의 변화는 특이적이나 부분적으로 나타나서 검출되지 않을 수 있다. 각 조직 구성성분별 변화는 다음과 같다.

1. 사구체

만성 신이식 거부반응시 가장 흔히 관찰될 수 있는 변화는 사구체 경화이나, 특이적 소견은 만성 이식 사구체병증 또는 이식 사구체병증의 출현이다. 이식 사구체병증은 사구체 메산지움의 확장과 사구체 기저막의 비후 및 이중화를 특징으로 하므로²⁾ 특발성 막증식성 사구체신염과 유사한 형태학적 소견을 보인다. 분절성 사구체 경화 또는 사구체 모세혈관 고리의 Bowman 피막으로의 유착 등이 이식 사구체병증에 동반될 수 있다. 형광현미경 검사를 하면 대개 IgM과 IgG, 그리고 fibrin이 모세혈관고리와 메산지움내 과립상 침착을 보인다. 전자현미경 검사에서 내피세포창(fenestra)의 소실, 내피하 기저막의 확장 및 사구체 기저막의 이중화를 보인다. 메산지움 기질은 증가되거나 또는 용해되기도 하며, 사구체 기저막내 세포질 돌기가 끼어 있기도 한다. 상피세포의 죽돌기는 부분적 또는 광범위하게 소실되어 있다. 내피하에는 전자고밀도 물질이 침착되어 있지 않기 때문에 막증식성 사구체신염같은 면역복합체성 사구체신염과는 감별이 가능하다³⁾. 이 변화는 내피세포에 대한 반복 또는 지속적인 면역반응의 결과로 추정되며, 세포매개성 면역과 체액성 면역 모두가 관여될 수 있으나, 동물 실험은 체액성 면역의 역할을 지지하고 있다^{4, 5)}.

임상적으로 이 병변이 있는 환자는 다량의 단백뇨를 동반한다⁶⁾.

이외 만성거부반응에서 관찰될 수 있는 사구체 경화 중 분절성 사구체 경화는 잔여신원에 의한 과여과와 관련있다고 추정되며, 역시 다량의 단백뇨 및 이식신 생존율의 감소와 관련이 있다^{7, 8)}.

2. 세뇨관 및 간질

세뇨관과 간질은 대개 비례하여 손상된다. 세뇨관은 위축되어 관강이 좁아지며, 세뇨관 기저막이 두꺼워지거나 소실되며, 잔여세뇨관은 비후되기도 한다. 간질은 섬유화와 함께 소수의 염증세포 침윤이 혈관이나 사구체 주위에서 관찰된다. 이상의 변화는 요로 폐색, 만성 cyclosporine 독성, 피막하 섬유화 등에서도 관찰될 수 있다.

만성거부반응에 의한 세뇨관과 간질의 변화는 허혈과 반복되는 급성거부반응에 기인할 것으로 추정된다. 세뇨관 주위 모세혈관의 기저막이 증상화되면서 점차 파괴되는 것⁹⁾도 세뇨관의 허혈성 손상을 유발시킨다. 이식환자에서 간혹 관찰되는 항세뇨관기저막 항체도 세뇨관 손상에 관여할 수 있다¹⁰⁾.

3. 혈관

혈관은 모든 크기의 동맥을 다 침범할 수 있으나 큰 혈관일수록 내막의 비후가 뚜렷하며, obliterative arteriopathy, accelerated atherosclerosis 등으로도 불리운다¹¹⁾. 비후된 내막은 동심원상으로 섬유조직이 증가되어 있으며, 내탄력판은 파괴되거나 증상화될 수 있고 단핵세포의 침윤도 관찰된다.

혈관 내피병변은 초기에는 endarteritis로 시작하여 점차 기질과 근세포가 축적되고 염증세포들이 침윤되어 결국 섬유화로 이행한다고 생각된다¹²⁾. 세동맥은 초자양 물질이 침착될 수 있는데, 이는 거부반응외에도 당뇨, 고혈압, 노화, cyclosporine 독성에 의해

서도 나타날 수 있다. 세뇨관 주위 모세혈관은 기저막이 증상화된다⁹⁾. 혈관의 병변은 면역학적 및 비면역학적 인자가 모두 관여하며, 동물실험에 의하면 T 세포, 대식세포 및 항체가 모두 관여하나, 섬유화 단계에는 항체의 역할이 큰 것으로 추정된다¹³⁾. 비면역학적 인자로 허혈 및 혈전 형성에 관련있는 고혈압, 고지혈증, cyclosporine 독성 등이 있으며, 이들은 면역학적 손상에 의한 병변의 진행을 가속화시킨다.

이상의 조직학적 손상 정도를 등급화하는 체계로 Banff 분류¹⁴⁾, chronic allograft damage index (CADI) 지표 등¹⁵⁾이 있다. Banff 분류는 만성 이식 신 사구체병증, 세뇨관 위축, 간질 섬유화 및 혈관내막의 비후 정도를 각각 0-3으로 구분하였으며, CADI 지표는 사구체 경화, 세뇨관 위축, 간질 섬유화, 혈관내막의 비후, 매산지움 확장 및 사구체 기저막 이중화를 0-3으로 점수화하며 총 0-18점으로 계산하였다. 이러한 체계들은 앞으로 임상경과 및 약제에 대한 평가 등에 있어 중요한 지표가 될 수 있으며, 거부반응에 좀 더 특이한 소견들의 발견 및 이들에 의한 평가와 병변의 정량화가 앞으로 이루어질 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Yilmaz S, Taskinen E, Häyry P, Isoniemi H: Protocol core biopsy as intermediate efficacy endpoint in chronic kidney allograft rejection. *Transplant Proc* 28:491, 1996
- 2) Maryniak RK, First MR, Weiss MA: Transplant glomerulopathy: Evolution of morphologically distinct changes. *Kidney Int* 27:799, 1985
- 3) Andresdottir MB, Assmann KJM, Koene RAP, Wetzels JFM: Immunohistological and ultrastructural differences between recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis and chronic transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 32: 582, 1998
- 4) De Heer E, Davidoff A, van der Wal A, van Geest M, Paul LC: Chronic renal allograft rejection in the rat. Transplantation-induced antibodies against basement membrane antigens. *Lab Invest* 70:494, 1994
- 5) Duivestijn AM, van Breda Vriesman PJC: Chronic renal allograft rejection. Selective involvement of the glomerular endothelium in humoral immune reactivity and intravascular coagulation. *Transplantation* 52:195, 1991
- 6) Habib R, Zurawska A, Hinglais N, Gubler M-C, Antignac C, Niaudet P, Broyer M, Gagnadoux M-F, Lacoste M, Beziau A, Sich M: A specific glomerular lesion of the graft: allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 44(Suppl 42):S104, 1993
- 7) Jeong HJ, Kim YS, Oh CK, Park K, Choi IJ: Proteinuria after renal allograft: assessment based on severity and causes. *Transplant Proc* 26:2132, 1994
- 8) Cosio FG, Frankel WL, Pelletier RP, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM: Focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts with chronic nephropathy: implications for graft survival. *Am J Kidney Dis* 34:731, 1999
- 9) Monga G, Mazzucco G, Messina M, Motta M, Quaranta S, Novara R: Intertubular capillary changes in kidney allografts: a morphologic investigation on 61 renal specimens. *Mod Pathol* 5:125, 1992
- 10) Rotellar C, Noel LH, Droz D, Kreis H, Berger J: Role of antibodies directed against tubular basement membranes in human renal transplants. *Am J Kidney Dis* 7:157, 1986
- 11) Foegh ML: Chronic rejection-graft arteriosclerosis. *Transplant Proc* 22:119, 1990
- 12) Goulesbrough DR, Axelsen RA: Arterial endothelialitis in chronic renal allograft rejection: a histopathological and immunocytochemical study. *Nephrol Dial Transplant* 9:35, 1994
- 13) Colvin RB: Renal transplant Pathology. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, pp.1466, 1998
- 14) Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, Häyry P, Jennette JC, Keown PA, Marcussen N, Mihatsch MJ, Morozumi K, Myers BD, Nast CC, Olsen S, Racussen LC, Ramos EL, Rosen S, Sacho DH, Salomon DR, Sanfilippo F, Verani R, von Willebrand E, Yamaguchi Y: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44: 411, 1993
- 15) Isoniemi H, Taskinen E, Häyry P: Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 58:1195, 1994