

Lupus Nephritis

한양대학교 의과대학 병리학교실

박 문 향

SLE는 여러 장기를 침범하는 자가면역성의 전형적인 질환으로 여러가지 자가항체들 중 특히 antinuclear antibodies가 나타나는 것이 특징이다. SLE에서 신장의 병이 생기는 정도는 진단기준에 따라 다양하여 35-90%까지 다양하지만 진단시 신장을 침범하였다는 임상적인 소견이 있는 예는 SLE환자 중 약 2/3 정도 된다. 그러나 신생검이나 부검을 한다면 신장의 침범 빈도는 거의 90%이다. SLE신질환에서 임상적 소견과 진행 과정이 매우 다양하다. 신장 질환의 임상 양상은 약간의 단백뇨나 혈뇨만 나타나는 경우에서부터 신증후군으로 나타나고 혼히는 신부전까지 동반하게 된다. 고혈압이 나타나기도 하고 때로 동맥 및 정맥의 혈전성 합병증도 나타나게 된다. SLE는 주로 여자에서 호발하여 20세에서 64세 사이의 여성 700명 중 1명으로 남녀비는 1 : 9이다. 대개 10대-20대에 발생하고 소아에서와 어느 나이에도 발생한다.

검 사 소 견

항체 생성 : SLE의 주된 특징이 자가항체 생성인데 골수나 말초혈액에서 항체생성세포가 증가된다. 핵항원 특히 DNA에 대한 항체가 있는 것이 SLE의 ARA분류의 진단기준에도 포함되어 있다. 그러나 순환 항체들이 흔히 cross-reactivity를 갖는다. 흔한 것으로 phosphodiester-linked phosphate group인데 glycoaminoglycan, cardiolipin, other phospholipid, cytoskeleton, Raji cells, B & T cells, erythrocytes와 DNA등이다. 대표적으로 ANA(FANA), dsDNA, Anti-ssDNA antibodies등이 있다.

Complement : C³H50나 혈청 complement 성분들이 감소된다.

소변검사 : 자주 이상 소견이 나타나는데 dysmorphic RBC, WBCs와 hyaline & broad casts가 나오

므로 이를 telescoped urine이라 한다. 소변의 단백질은 poorly selective하다.

병 리 소 견

WHO 분류가 널리 사용되고 있다. 순환하는 면역복합체의 성분에 따라 혈관간부와 단핵대식세포의 기능, 면역침착물의 크기, 성분, 면역복합체 혹은 항원의 charge등에 따라 처음은 혈관간부에 침착되고 진행되어 사구체 말초 모세혈관으로 넘쳐서 내피세포아래(subendothelial)에 침착된다. 다른 기전으로는 순환하는 항체가 ssDNA같이 십어진 항원이나 내인성 사구체 항원에 대하여 in situ로 면역복합체가 형성되면 상피하(subepithelial)에 침착이 생길 수 있다. LM, IF와 EM소견에 따라 WHO분류로 Lupus신염을 나누고 활동성질환인 경우 그 활성도를 정도로 표현하거나 점수(score)로 표시하게 된다. 또한 만성적인 변화를 평가하기도 한다. 활성도의 기준은 사구체의 세포 증식도, 백혈구의 침윤, 핵의 karyorrhexis, 섬유성 괴사(fibrinoid necrosis), 세포성 반월형성, 내막하 침착, hematoxyphil bodies, hyaline thrombi, 혈관염, 간질 단핵구 침윤 및 부종등이 있다. 만성적 변화로는 세뇨관 위축, 간질 섬유화, 사구체 경화, 섬유성 반월형성, 세동맥경화증 등이 있다. 이런 active or chronic lesions은 예후와 치료에 중요하다. Austin등이 score(표 참조)를 사용하고 있으나 chronicity index가 예후를 예측하는 지표로 유용하다고 보고하였으나 그 예측도에 대해서는 논란이 있다.

WHO Class I. 정상 (Normal Glomeruli)

WHO Class II. 혈관간부성 사구체 신염 (Mesangial (Mesangiopathic)GN)

Class IIa는 LM상 이상이 없으나 IF나 EM에서

혈관간부에 침착이 있을 경우이다.

Class II b는 혈관간세포의 증식이 보이고 IF나 EM에서도 혈관간부에 국한되는 작은 면역 침착이 관찰되는 경우이다.

WHO Class III. 초점성 분절성 증식성 사구체 신염(Focal Segmental Proliferative GN)

혈관간부의 확장과 더불어 일부의 사구체에서 분절성으로 세포증식과 중성백혈구의 침윤, 내피세포수의 증가가 보이고 핵의 karyorrhexis, pyknosis등이 관찰된다. 증식의 정도가 사구체 면적의 50%미만으로 국한된 경우이다. IF도 IgG, IgM, IgA, C1q, C4, C3등이 혈관간기질 뿐아니라 소량이지만 모세혈관벽으로 확장되어 있으나 역시 초점성이며 분절성으로 관찰된다. EM으로도 혈관간세포의 증식 및 면역성 침착과, 부분적으로 내피하 침착이 보인다.

WHO Class IV. 미만성 증식성 사구체 신염(Diffuse Proliferative and Necrotizing GN)

이는 class III와 비슷하나 보다 진행된 형태로 세포 증식이 더 광범위하게 확산되어 사구체 면적의 50% 이상을 침범한 경우이다. 심한 경우 다수의 백혈구 침윤이 보이고 부분적인 괴사 소견도 뚜렷하게 되고, 가장 진단적인 hematoxyphil bodies도 관찰 될 수 있다. 이는 둥글거나 불규칙한 모양의 라일락꽃 색깔의 구조이다. 모세혈관벽이 두꺼워지고 다량의 내막하 침착이 보이는 wire loop 병소도 잘 관찰된다. 이들이 모세혈관내로 튀어 나와 hyaline thrombi의 모양을 보인다. 상피하 침착이 드물게 동반되기도 한다. 크고 작은 세포성 반월 형성이 보이고 괴사 부위에 모세혈관 내강이나 Bowman강내에 fibrin이 관찰 되기도 한다. 어떤 경우는 혈관간세포의 심한 증식으로 말초로 확장되어 mesangial interposition으로 MPGN과 비슷한 소견을 보이기도 한다.

세뇨관 위축 및 간질의 염증성 세포 침윤, 부종, 섬유화등이 흔히 동반된다.

IF와 EM에서 다량의 면역성 침착이 여러 부위에서 잘 관찰되며 특히 커다란 내막하 침착이 특징적이다. 다양한 정도의 사구체이외 Bowman 피막, TBM, 세뇨관 사이 간질의 모세혈관 기저막이나 간질에 면역 침착이 관찰된다.

WHO Class V. 막성 루푸스 신염(Membranous Lupus Nephritis)

이는 다른 막성 신병증과 유사하나 혼히는 다소간의 혈관간세포의 증식이나 면역 침착이 동반된다. ISKDS분류에서는 4가지로 세분하여 WHO의 혼합형(mixed form)을 여기에 포함시키고 있다. 그러나 class V + III나 class V + IV의 임상적 소견이나 예후는 순수한 막성신병증보다는 class III나 class IV와 비슷하므로 유념해야 한다.

WHO Class VI. 경화성 사구체 신염(Glomerular Sclerosis)

ISKDC에서는 진행된 경화성 사구체신염을 구분하고 있으나 대개 class VI는 따로 나누지 않고 있다.

세뇨관 간질성 병소(Tubulointerstitial disease, TID)가 동반되는데 간질 염증, 간질 섬유화와 세뇨관 상피세포의 변화는 모든 예에서 흔히 관찰되나 심한 TID는 class III나 class IV에서 가장 흔히 본다. 염증이 심할 때는 세뇨관 위축이나 괴사, TBM의 비후와 간질섬유화가 동반되기도 한다. EM에서 면역성 침착이 관찰되며, IF상 granular TBM deposits가 나타나고, 드물게 linear deposits로 anti-TBM antibodies가 있음을 시사한다.

혈관 병소는 여러가지 형태학적으로 구별되는 양상을 나타낸다. 즉 uncomplicated vascular immune deposits, noninflammatory necrotizing vasculopathy, thrombotic microangiopathy와 microscopic polyarteritis nodosa(PAN) type의 true vasculitis로 다양하다.

SLE에서 혈관에 면역복합체의 침착이 가장 흔히 볼 수 있는데 세동맥, 소동맥 또는 드물게 정맥의 벽에서 관찰된다. 혈전이나 괴사 및 염증세포 침윤이 없고 혈관 내강도 좁아지지 않으며 정상으로 보이거나 내피하 또는 중피 근세포 사이에 호산성 물질이 관찰된다. IF로 IgG, IgM과 complements 성분이 보이고, EM으로 과립성의 전자 치밀도가 높은 뚜렷한 물질이 혈관내피하에 혹은 기저막에서 관찰된다.

비염증성 괴사성 혈관병증은 덜 흔한데 주로 preglomerular arteriole에 때로 소엽간 동맥에 나타나고 대개 활동성 class IV lupus 신염에 흔히 동반될 수 있다. 광학 현미경상 fibrin에 대해 부분적으로 양

Renal Pathology Scoring System

Activity Index	Chronicity Index
Glomerular Abnormalities <ol style="list-style-type: none"> 1. Cellular proliferation 2. Fibrinoid necrosis, karyorrhexis 3. Cellular crescents 4. Hyaline thrombi, wire loops 5. Leukocyte infiltration Tubulointerstitial Abnormalities <ol style="list-style-type: none"> 1. Mononuclear cell infiltration 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glomerular sclerosis 2. Fibrous crescents <ol style="list-style-type: none"> 1. Interstitial fibrosis 2. Tubular atrophy

**Fibrinoid necrosis and cellular crescents are weighed by factor of 2.
Maximum score of activity index is 24, of chronicity index is 12*

성인 smudgy eosinophilic, fuchsinophilic material이 내강에 있고 내피에서 media로 확장되어 있고, 때로 pyknotic nuclear fragments와 media의 근세포의 변성이 보이고 소수의 림프구 침윤이 내강에서 관찰된다. IF와 EM에서 fibrin이 동반된 insudation이나 과립상 면역 침착물이 보인다.

혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)은 TTP나 antiphospholipid antibody syndrome이 동반된 lupus환자의 혈관에서 나타날 수 있으나 이런 전신적인 혈전성 소인이 없어도 볼 수 있다. 조직학적으로는 HUS, TTP나 malignant hypertension, scleroderma등과 동일하다. 즉 현저한 intraluminal, subendothelial or medial에 fibrin이 축적되어 내강이 협소해지거나 완전히 막혀 보이고, 대개 내피세포의 종창, denudation과 때로는 찢어지른 적혈구가 보인다. IF나 EM에서 fibrin이 주로 구성되어 있고 뚜렷한 면역 침착은 없다. 만성기에는 혈관벽에 백혈구 침윤이 없이 내막의 점액양 부종이나 “양과 껍질”모양의 intimal fibroplasia가 나타나기도 한다.

진성 신 혈관염(true renal vasculitis)은 가장 드물게 나타나고 현미경적으로 PAN과 동일하다. 주로 소엽간 동맥에 흔히 침범하는데 중성 백혈구, 단핵구들이 동맥벽에 주로 침윤한다. 이런 mural inflammation은 급성기에는 부분적으로 치우쳐서 혹은 전체적으로 섬유양 괴사가 동반된다. 때로 elastic lamellae의 파열이 관찰되기도 한다.

Tubuloreticular Structure (TRS, Tubulovesicular Structure)

거의 모든 SLE생검에서 주로 내피세포의 세포질에서 TRS가 관찰되어 과거에는 myxovirus와 비슷한 구조로 virus와 연관성이 있다고 생각 했었으나 변형된 ER로 생각되며 Lupus nephritis이외에도 다른 질환들에서 관찰되며 특히 HIV associated GN에서 다수 관찰된다.

Organized Deposits (기질화된 침착물)

EM으로 전자 치밀성 침착물은 대개 균질성이거나 섬세한 과립상의 물질로 구성되어 있으나 때로 crystalline acilinear, parallel-arranged substructure로 지문(fingerprint)처럼 보인다. 이 구조는 lupus의 진단적 소견으로 생각되나 cryoglobulin과 관련이 있다고 하는 주장도 있다.

Transformations (변형)

SLE의 진행과정에서 신생검을 되풀이하여 보면 class II에서 class III나 class IV로 변형되는 경우를 볼 수 있다. 치료에 반응하여 class IV가 class V로 변형되기도 한다.

임상-병리학적 상관관계

신생검에 나타나는 소견과 환자의 경과와는 유의한 연관성이 있다. 활동성 지수(Activity Index)는 치료에 반응할 가능성이 있음을 시사하므로 적극적인 치료를 하여야 한다. 그러나 예후의 예측 인자로서는 만성

화 지수(Chronicity Index)가 더 유효하다. 어떤 보고에 따르면 조직학적 분류와 임상 및 검사 소견간에 연관성을 찾지 못하였고, 아직도 이에 대한 논란이 있다.

REFERENCES

- 1) Pollak VE and Pirani CL: *The kidney in systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ and Duboid EL ed. Dubois' Lupus Erythematosus. 3rd Ed. Lea & Febiger, philadelphia, 1987:105-129*
- 2) Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D: *Long-term follow-up of patients with lupus nephritis: A study based on the classification of the Whorld Health Oraganization. Am J Med 83 :877-885, 1987*
- 3) Park MH, D'Agati VD, Appel GB, Pirani CL: *Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: Relationshil to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular change, renal function, and prognosis. Nephron 44 :309-319, 1986*
- 4) Austin HA, Muenz LZ, Joyce KM, et al: *Prognostic factors in lupus nephritis: Contribution of renal histologic data. Am J Med 75 :382-391, 1983*
- 5) Appel GB, Pirani CL, D'Agati VD: *Renal vascular complication of systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 4 :1499-1515, 1994*
- 6) Schwarts MM, Bernstein J, Hill GS, Holly K, Phillips EA: *The Lupus Nephritis Collaboratory Study Group: The predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. Kidney Int 36 :891-896, 1989*