

임상 및 병리조직학적 상관관계

계명대학교 의과대학 내과학교실

박 성 배

대구가톨릭대학교 의과대학 병리학교실

김 용 진

서 론

사구체신질환의 정확한 진단과 평가를 위해서는 사구체의 병리조직학적 분석이 필수적이다. 이를 위한 신생검의 기술적인 방법은 1950년대 부터 개발되어 정확한 방법과 안전성이 확립되었으며 최근에는 전자현미경적 및 면역조직화학적 기술적인 방법의 진전으로 인해서 조직병리학, 병인적 연구 및 신질환분류에 많은 진보를 할 수 있게 되었다. 이러한 발전과 더불어 대단히 중요한 의미를 지닌 신생검 결과를 분석하고, 임상에 응용하기 위해서는 신장 병리학자와 임상 신장학자 사이에 매우 가깝고, 의미있는 그리고 적시의 교류가 필수적이다. 이에 연자들은 임상 및 병리조직학적 상관관계를 이해하기 위해서 신생검후에 임상적 진단과 치료방침의 변화에 관한 문헌적 고찰과 함께 이러한 일부 증례들을 재검토 해 보고자 한다.

본 론

경피 신생검을 위한 기술은 1950년대 초기부터 임상적으로 이용되기 시작하였다. Alwall¹⁾이 실제로 1944년경 부터 13예에서 경피 흡인 신생검을 시행했으나, 그 자신이 너무 위험하다고 생각해서 방법을 포기하여서 1952년까지 그 자신의 경험을 보고하지 않았다. 그후 Iversen과 Brun등²⁾의 노력에 의해서 보다 쉽고 정확한 방법이 개발되고 신생검의 필요성과 안전성이 확립되어 여러 학자들에 의해서 널리 임상에 이용되기 시작하였다. 경피 신생검은 1950년대 중반

부터 이용빈도가 현저히 증가하고, 1960년대부터는 광범위하게 임상에 사용되었다. Pirani³⁾가 기술한 신생검역사에 의하면 1950년대 부터 현재까지를 세계의 중요시기로 구분하여 요약정리 할 수 있다. 1952년에서 1961년까지는 일부 중심되는 임상 신장센터에서 신생검기술을 도입하여 시행하였으며, 대부분 신장학자들이 신생검은 안전하고 유용한 진단적 방법으로 생각하였다. 1961년부터 1975년까지는 전자현미경과 면역형광현미경이 추가되어 진단적 능력을 더욱 향상시켰으며, 사구체질환의 병인적 이해에 도움을 주었다. 1975년부터 현재까지는 보다 더 개발되고 진보된 방법으로 인해서 신생검은 조직병리학, 병인적 연구 및 신질환의 분류에 대해서 어떤 다른 방법보다도 엄청나게 많은 분량의 정보를 축적할 수 있게 되었다.

경피성 신생검 방법의 성공적인 도입이후, 초기보고들에서 신질환의 특정한 형태의 진단, 예후를 위한 정보획득, 또한 신질환의 경과와 신손상기전 연구에 대한 유용성이 입증되었다. 비록 대부분의 신장학자와 병리학자들이 전통적으로 신생검의 임상적 가치에 대해 동의 하지만, 그러나 최근에 이 관점에 대해서 꾸준히 도전을 받아 왔다. 일부 학자들은 성인의 특발성 신증후군의 신생검의 필요성에 대해서 의문을 제기해 왔다^{4,5)}. Danovitch등⁶⁾은 신증후군 평가에 신생검은 중요한 부분을 차지하는 사실에는 동의하지만, 그러나 비신증후군성 범위의 단백뇨, 단백뇨를 동반한 혈뇨 혹은 단독 혈뇨, 전형적인 경과의 당뇨병성 신질환, 급성 혹은 만성신부전의 일부 환자에 대해서는 회의론 표시 하였다. Donadio⁷⁾는 특히 이해할 수 있는 형태학적 및 면역조직화학적 신생검의 평가가 완전히 이루어

어 질 때까지 조직학적 진단을 유보 하였다. 그러나 이러한 유보는 만일 경험과 지식이 풍부한 병리학자가 신생검소견을 분석한다면 이러한 주장들이 옳지 않다고 생각이 된다. 더욱이 명백한것은 신생검을 의미있는 임상적용하기 위해서는 신장 병리학자와 신장학자 사이에 반드시 매우 가깝고, 의미있는 그리고 적시의 교류가 있어야 한다.

신생검후 임상적 진단과 치료방침이 변화 되어진다. Paone 등⁸⁾은 신생검후 신증후군 환자 19%에서 치료방법의 상당한 변화가 있었으며, 33%의 환자에서 다른 종류의 치료방법으로 전환 하게 되었다. Cohen 등⁹⁾은 급성신부전 환자 50%에서 신생검이 치료적 변화를 가져오게 했으며, 전체적으로 사구체신질환 환자의 34%에서 치료방침의 변화를 초래하였다. Tuner 등¹⁰⁾은 80명의 환자에서 임상적 치료를 위한 신생검 효과를 전향적인 방법으로 평가한 결과, 44%의 환자에서 신생검전에 추정한 조직학적 진단이 신생검후에 다른 진단명으로 변경되었으며, 57%의 환자에서 예후추정이 변화되었고, 31%에서 치료방법이 변경되어서 신생검이 사구체 신질환 관리에 있어서 현저한 효과가 있음을 주장하였다. Manaligod 등¹¹⁾은 25-30% 환자에서 신생검후 진단이 변경되었으며, 약 20%가 치료방침 변경에 영향을 미쳤다. 이들은 대략 50%에서 임상적 진단 결정에 신생검만으로도 의문점들이 제거 되어 새로운 치료적 접근이 가능하였음을 강조 하였다.

소아의 특발성 신증후군은 대부분이 신생검상에서 전형적인 미세변화형 신증후군을 나타내므로 바로 스테로이드 치료해도 별다른 문제가 없으므로 신생검이 예후결정에 어떤 치질적인 역할을 하지 않는다. 그러나 성인에서는 특발성 신증후군 환자의 소수만이 미세변화형 신증후군이고, 나머지 대부분은 신생검상에서 초점성 사구체경화증, 막성신염, 혹은 다른 사구체병변을 지니게 된다. 더욱이 일부 환자에서는 미만성 메산지를 증식성 변화, 사구체비대, IgM 혹은 Clq 침착, 그리고 일부 환자에서 보이는 간질성 섬유화는 생검조직 표본상에서는 보이지 않는 반흔화된 사구체의 존재를 시사하기도 한다. 미세변화형 신증후군을 지닌 일부 환자에서, 특히 노인 환자의 경우에는, 흔히 급성신부전의 발생을 경험 할 수도 있다¹²⁾. 신생검은 진정한 미세변화형 병변을 확인 할수 있고 신부전의 가역성 여부를 알수 있다.

최근 초점성 분절성 사구체경화증의 빈도가 증가 되고 있다. 이는 특발성 신증후군 형태 혹은 이차성 원인에 의해서 발생한다. 신생검은 이들의 원인, 예후 및 치료방침 결정에 중대한 열쇠를 제공하기도 한다. 이차성 초점성 분절성 사구체경화증을 지닌 환자의 대부분은 일차성 초점성 분절성 사구체 경화증보다 상피성 족세포의 소실이 비교적 적다. 또한 신생검상에서 환자의 임상경과와 관련된 변화들을 볼 수 있다. 신생검상에서 임상양상보다 더 심한 정도의 신손상을 나타내는 수도 있고, 간질의 섬유화 정도가 예후와 연관성을 보여주기도 한다. 그의 소견으로 전사구체경화의 백분율, 침단병변(tip lesions), 혈관손상, 및 전체 사구체손상 백분율등이 예후에 영향을 미친다^{13,14)}. 특발성 초점성 분절성 사구체경화증의 치료에 대해서는 여전히 많은 논란이 있다. 일부 학자들은 스테로이드 혹은 면역억제제가 치료에 많은 도움을 주며, 최근 약 50-60%의 환자에서 이들 치료에 반응한다고 주장한다. Cyclosporine 치료는 단백뇨의 높은 관해율을 나타내나, 초점성분절성 사구체경화증에서는 신손상의 가속화와 투여 중단시에 높은 재발율을 가진다¹⁵⁾.

막성신염의 신생검 소견은 여러가지 중요한 임상적 의문점들에 대해서 명확한 해답을 제공해 줄 수도 있다. 1) 특발성 혹은 잠재적인 질환을 지닌 이차성인가? 2) 조직학적 단계가 초기 혹은 진행된 상태인가? 3) 막성신염의 경과에 영향 미치는 동반된 다른 문제점들이 존재하고 있는가? 특발성막성신염의 치료 방법은 아직도 논란중에 있다. 다양한 방법들이 제시 되고 있으며, 여러 학자들이 스테로이드와 면역억제제의 병합 치료법이 성공적인 일차적 치료법으로 주장하고 있다. 반면에 일부 신장 학자들은 치료를 받지 않은 많은 막성신염 환자들에서 좋은 결과를 나타내므로 치료가 필요 없다고 주장한다¹⁶⁾. 최근 실험적 방법으로 cyclosporine 투여가 사용되어지고 있다¹⁷⁾. 합리적인 접근은 말기신부전으로 진행될 위험에 있는 막성신염 환자만을 치료하는것이다. 막성신염환자중에서 남성, 노인, 대량의 단백뇨를 지닌경우 신기능이 진행될 가능성이 있다. 이미 신기능이 진행되는 환자는 경구 cyclophosphamide 투여가 연구에서 효과적임을 보고 하였다¹⁸⁾.

많은 형태의 이차성 신증후군 환자에서 신생검은 진단적 확정에 많은 도움을 줄 뿐만 아니라, 예후와 치료적 결정에 중요한 도움을 준다. 특히 노인 환자에서

특발성 신증후군은 때로 신류전분증의 가능성이 있다¹⁹⁾. 당뇨병환자에서 비전형적인 경과를 취하는 경우에는 당뇨병성 신병증보다 다른 이차성병변이 동반되어 있을 수가 있다. 그의 최근에 신생검에 의해서 발견되는 흥미있는 신질환으로 항cardiolipin증후군, 경색 침착 질환, 그의 immunotactoid 혹은 fibrillary 사구체신염 등이 있다. 마찬가지로 혈관염성 병변을 지닌 환자에서도 신생검은 그 진가를 발휘하고 있다. 급속진행성 사구체신염을 지닌 많은 환자에서 지금은 ANCA, cryoglobulin, anti-GBM 항체 및 SLE진단을 위한 각종 자가항체들을 위한 혈청학적 검사법들을 이용할 수 있게 되었다.

결 론

신생검은 진단적 가치 뿐 아니라 예후결정에 매우 중요한 역할을 하며, 반복주적 신생검은 사구체경화의 정도를 나타내는 데는 임상적 자료 보다 더 큰 능력을 지니고 있다. 또한 진성 혈관염과 유사한 혈관을 침범하는 질환은 신생검을 이용하여 용이하게 진단할 수 있다. 신생검은 신손상의 형태를 평가 할 수 있는 매우 정확한 수단이며, 앞으로도 신장질환을 지닌 환자의 평가와 관리에 있어서 유용하고 필수적인 방법으로 계속 존재할 것이다.

REFERENCES

- 1) Alwall N: *Aspiration biopsy of the kidney. Acta Med Scand* 143 :430-445, 1952
- 2) Iversen P, Brun C: *Aspiration biopsy of the kidney. Am J Med* 11 :324-330, 1951
- 3) Pirani CL: *Maturation of renal biopsy. In Schreiner GE(ed): Controversies in Nephrology, Vol 2, pp1~9. Washington DC, Georgetown University Hospital, Division of Nephrology, 1980*
- 4) Kassirer JP: *Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? Kidney Int* 24 :561-575, 1983
- 5) Levey AS, Lau J, Pauker SG, et al: *Idiopathic nephrotic syndrome: Puncturing the biopsy myth. Ann Intern Med* 107 :697-713, 1987
- 6) Danovitch GM, Nissenson AR: *The renal of renal biopsy in determining therapy and prognosis in renal disease Am J Nephrol* 2 :179-184, 1982
- 7) Donadio JV, Jr: *The limitation of renal biopsy. Am J Kidney Dis* 1 :249-250, 1982
- 8) Paone DB, Meyer LE: *The effect of biopsy on therapy in renal disease. Arch Intern Med* 141 :1039-1041, 1981
- 9) Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD: *Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. Am J Nephrol* 9 :309-315, 1989
- 10) Turner MW, Hutchinson TA, Barre PE, Prichard S, Jothy S: *A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. Clin Nephrol* 26 :217-221, 1986
- 11) Manaligod D, Pirani CL: *Renal biopsy in 1985. Semin Nephrol* 5 :237-239, 1985
- 12) Pascual J, Orofino L, Burgos J: *Acute renal failure in the elderly. Geriatric Nephrol Urol* 2 :51-61, 1992
- 13) Howie AJ, Lee SJ, Green NJ, Newbold KM, Kizaki T, Koram A, Richards NT, Michael J, Adu D: *Different clinicopathological types of segmental sclerosing glomerular lesions in adults. Nephrol Dial Transplant* 8 :590-599, 1993
- 14) Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC Jr., Ichikawa I: *Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. Kidney Int* 38 :115-123, 1990
- 15) Meyrier A, Noel LII, Auriche P, Callard P, et al: *Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int* 45 :1446-1456, 1994
- 16) Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G: *Progression of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Mce* 329 :85-89, 1993
- 17) Rostoker G, Belghiti D, Maadi AB, Remy P, Lang P, Weil B, Largue G: *Long-term cyclosporine A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. Nephron* 63 :335-341, 1993
- 18) West ML, Jindal K, Bear RA, Goldstein MB: *A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. Kidney Int* 32 :579-584, 1988
- 19) Johnston PA, Brown JS, Davison AM: *The nephrotic syndrome in the elderly: Clinico-pathological correlations in 317 patients. A report from the MRC glomerulonephritis registry. Geriatric Nephrol Urol* 2 :85-90, 1992