초점성 분절성 사구체 경화증의 병리기전 및 치료

가톨릭대학교 의과대학 내과

진 동 찬

서 론

초점성 분절성 사구체 경화증(Focal Segmental Glomerulosclerosis: FSGS)은 흔히 신증후군을 일으키는 사구체 질환의 하나이며 조직학적으로 몇몇의 사구체(초점성: focal) 에서 혹은 한개의 사구체내에서도 일부분(분절성:segmental) 만 경화증을 보이는 질환으로 성인의 신증후군 환자중 약 20-25%에서 발견된다[1]. 1957년 Arnold Rich가 20명의 미세변화형 신증후군 환자의 부검 결과 몇몇 사구체의 경화증, 특히 심부 방수질 구역(deeper juxtamedullary zones)에서 초점성 분절성 사구체 경화를 발견하여 처음 보고하였으며[2] 그후 McGovern, Habib, Gubler등이 이러한 병리소견을 보이는 신증후군은 스테로이드에 잘 반응치 않음을 밝혔다[3, 4]. 특히 미세변화형 신증후군의 환자 중 일부분에서 추적 신장 조직 생검 결과 이 병리 현상이 발견되는 경우가 많아 minimal change-focal sclerosis complex의 개념도 생겨나게 되었다[5].

1. FSGS의 분류 및 조직학적 특징

FSGS는 Table 1와 같이 일차성과 이차성으로 구분하며 일차성 즉, 특발성의 경우 병리학적 원인과 연관되는 형태학적 변형이 발견된다. 우선 전형적인 FSGS는 반흔(scar)부분이 허탈(collapse)된 사구체 모세혈관에서 발생하여 glomerular tuft와 Bowmans capsule 사이를 유착시키며(synechia) 유리질 침착(hyaline deposits)이 동반된다. 이 반흔의 구성은 대부분이 basement membrane collagen(type IV)이며 interstitial collagen(type III)도 포함된다. 이 반흔 주위로 사구체 장측 상피세포(glomerular visceral epithelial cells: GEC)의 증식과 비대가 관찰되어 병리 기전과 연관을 추측케한다. 또한 흔히 FSGS는 위의 전형적인 모양에 메산지움 세포(mesangial cell)의 증식, 모세혈관내 포말세포(endocapillary foam cell), 혹은 세뇨관 간질 신염등을 동반한다[6]. 면역 형광염색에서는 IgM, C1q, C3 침착이 불규칙하고 과립형등으로 가끔 보일수 있다[1].

Table 1. Classification of Focal Segmental Glomerular Sclerosis

Primary(Idiopathic)
Focal and segmental glomerular sclerosis with hyalinosis(FSSH)
on minimal change lesion(FSSH/MCL)
on mesangial proliferative glomerulonephritis(FSSH/MesPGN)
"tip" lesion(adhesion between glomerular segment and Bowman's capsule at tubular pole)
collapsing glomerulopathy
on other primary GN(Ig AN, MGN)
Secondary
Infectious : HIV
Drugs : NSAIDs, heroin
Reduced renal mass : Congenital, cortical necrosis, surgical ablation, allograft
Normal renal mass : DM, hypertensive arteriolosclerosis, obesity, myeloma, radiation
Postinflammatory/Postnecrotic scarring : IgA N, SLE, vasculitis

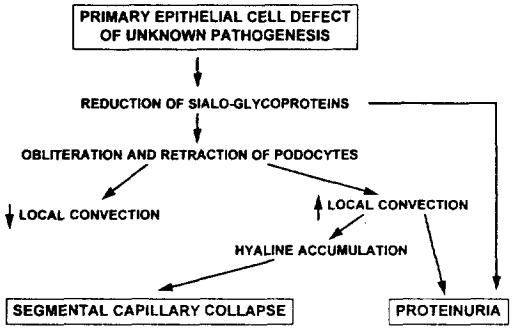


Fig. 1. Proposed pathogenetic mechanism of FSGS with primary epithelial cell injury (revised from ref. 7).

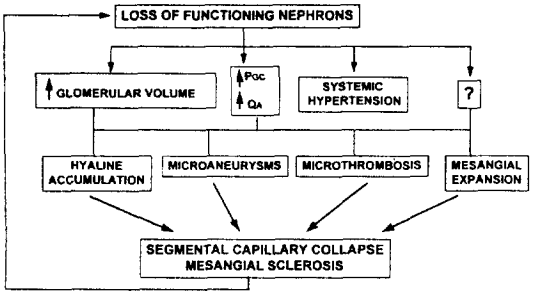


Fig. 2. Pathogenesis of FSGS secondary to significant loss of functioning nephrons (revised from ref. 7).

2. 발병기전(Pathogenesis)

FSGS의 발병기전중 일차성이나 이차성 모두 각각의 원인에 의하여 주로 사구체 상피세포의 손상이 발생하고 이어 사구체 모세혈관의 혈전, 유리질화, 경화증이 진행되는 것으로 알려져있다(Fig. 1)[7]. 이 과정에서 혈류 역학적 요소(단일 신원 여과율의 증가, 모세혈관내 hydraulic pressure증가), cytokine 혹은 growth factor등이 관여하며 이에 따른 상피세포의 비후, 메산지움세포의 증식, mesangial matrix의 증가, 기저막의 비후등의 병리학적 현상도 동반된다(Fig. 2). 일차성(특발성) FSGS경우에는 아직 근본적인 원인이 밝혀지지 않았으나 면역학적 혹은 독성물질등이 추측되고 있으며 여러가지 병리학적 소견에 의하여 그 원인을 유추하고 있다.

1) 상피세포의 손상(Epithelial cell injury)

대부분의 FSGS의 병리기전으로는 사구체 기저막에 족돌기로 부착되어 있는 장측 상피세포의 손상이 주된 병변으로 이는 일차성 FSGS 뿐만 아니라 지속적인 단백뇨, 신원(nephron)의 대량 소실등에 의한 과여과(hyperfiltration), 사구체 신염 혹은 혈관염, 신장이식후등의 상황에서도 주요 기전으로 알려져있다. 즉, 이러한 경우 장측 상피세포의 증식 능력이 다른 내피세포나 메산지움 세포에 비하여 부족하여 부분적인 기저막의 노출 및 상피세포의 벗겨짐등의 기전이 진행되어 부분적으로 여과간벽(filtraiton barrier), 혹은 여과 간극(filtration slit)의 소실이 발생하고 국소적으로 모세혈관의 압력이 증가하여 그 부분을 통하여 작은 용질(albumin등)과 수분은 과여과 되나 IgM, fibrinogen, 보체등은 통과하지 못하여 축적되고(size-restrictive water-filled channel of lamina densa) 이어서 내피세포하 유리질 침착이 일어나 초점성 섬유화가 진행된다[8]. 그외에 상피세포의 손상에 이어 세포내 공포형성(vacuolization), 미세융모로의 변환, 세포 골격 필라멘트의 응결등의 조직학적 소견이 보일 수 있다. 이 상피세포의 탈락은 면역학적 기전과도 연관될 가능성이 있다. 즉, 사구체 상피세포에는 $\alpha 3\beta 1$ intergrin receptor가 존재하여 기저막의 collagen, fibronectin, laminin등의 구성성분과 유착되어 있는데 Anti Fx1A 항체등에 의하여 이 유착이 소실되어 탈락으로 이어질수 있다는 기전등이 제시되고 있다[9].

2) 상피세포 손상의 원인

이차적 상피세포의 손상 원인 으로는 Table 1과 같이 1) 지속적인 단백뇨(continuous overload proteinuria), 2) 선천적 발생 부전 혹은 신장 아전절제(subtotal nephrectomy), 당뇨, 고혈압등에 의한 신원(nephron) 숫자 감소 후 남아있는 신원에서의 혈류역학적변화 즉, 보상성 모세관 고혈압 및 과여과, 3) HIV등의 감염, 4) 약물남용(NSAIDS, heroin) 등이 알려지고 있다.

3) 일차성 FSGS의 추측되는 병인

T cell 기능부전등의 면역학적 원인, 사구체내 응고의 증강, 지질 대사의 이상, 메산지움세포의 파괴(mesangiolysis), TGF-β(collagenase 억제작용으로 extracellular matrix의 증가 유발), PDGF(collagen생산 자극)등의 cytokines[10] 혹은 독성물질등이 제시되고 있으나 다음과 같은 병리적 소견등로 추측하고 있다.

4) 일차성 FSGS의 병인을 추측할 수있는 병리 소견

IgM과 C3가 메산지움에 과립상으로 침착되는 경우에는 면역 복합체 질환을 의미한다. 그러나 사구체의 tuft에 질병이 있을 때 비특이적으로 IgM이 걸리고(trapping) 이에 따라 C3와 C1q가 결합할 수도 있다. 이는 미세 변화형 신증후군에서 어떻게 혈소판과 섬유소 다중체(fibrin polymer) 가 침착하여 FSGS의 병변을 이루는 가에 대한 추측이 가능하도록 한다[11]. 유리질화(hyalinosis)는 신장 아전절제 모델(subtotal nephrectomy, 5/6 nephrectomy) 등에서 자주 관찰되어 이 병변이 일차성 FSGS에서 나타나도 과여과, 내피세포의 손상등과 연관되어 발생하는 것으로 추측되며, 메산지움세포의 증식도 동시에 진행할수 있는 것으로 보인다. 또한 포말세포는 사구체 내의 대식세포, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르등이 침착되어 형성되는 것으로 국소적 반흔과 동시에 진행된다. 이 지질의 침착은 계속적인 단백뇨에 의한 고지혈증의 이차적인 병변일 가능성이 높다. 그리고 tip lesion 이라고 불리는 세뇨관쪽(tubular poles) 사구체 분절의 Bowmans capsule과의 유착병변은 근위 세뇨관 시작부위의 사구체 상피세포 손상에 따른 공포화(vacuolization)의 결과로 추측되고 있다[6].

3. 임상적 경과 및 치료 효과

1) 임상적 경과

일차성 FSGS는 대부분이 신증후군의 임상양상을 보이며 이는 성인보다 어린이에서 더 높다(68%와 88%)[12] 고 보고되고 있으며 신기능 부전에서 발견되는 비율이 20-24% 이고 이 환자들은 5-6년 내 말기 신부전으로 진행된다. 그러나 신증후군을 보이지 않는 군에서는 10년후에도 80%에서 말기신부전으로 진행하지 않는다. 즉 Rydel등은 역creatinine감소 기울기가 신증후군이 지속되는 FSGS군에서는 -0.005dl/mg/month, 신증후군이 없는 군에서는 -0.0007dl/mg/month으로 신증후군이 지속되는 경우 예후가 나쁘다고 보고하였다[13]. 또한 Korbet등도 10년의 신장기능 유지 가능성이 신증후군이 지속되는 군에서는 25-55%, 신 증후군이 없는 FSGS의 경우 85-90%이라고 보고하였다[12].

2) 부신피질 호르몬제

일차성 FSGS의 첫 치료에 prednisone을 하루에 60-80mg/m^2의 용량으로 4주간 사용하고 점차 감량하는 방법(4주간 40-60mg/day, 그 이후 8주간에 걸쳐 감량)으로 사용하면 소아에서는 약 30%정도에서, 성인에서는 20%(70년대 보고들) 정도에서 완전관해가 되었고 80년대 이후에는 더 장기적으로 사용하여(최대 용량을 8주간이상 사용) 30-60%정도의 관해율을 보이고 있다. 즉, 0.5-2.0mg/kd/day의 prednisone을 5-8개월까지 사용하는 경우 완전관해까지의 평균기간이 3-4개월 정도 이며 6개월 이후에는 대부분의 환자에서 완전관해가 가능한 것으로 보고하고 있다[12].

3) 세포독성약제

부신피질 호르몬제에 의존성이거나 자주 재발하는 환자의 경우에 cyclophosphamide를 2.0-2.5mg/day의 용량으로 사용하면 8주 정도에 약 75%에서 완전 혹은 부분관해를 볼수 있다. 그러나 predinisone에 효과가 없었던 환자에서는 12주간 cyclophosphamide를 사용하여도 25% 이하의 환자에서만 효과가 있다[12]. 이러한 경우에 막성 사구체 신염의 환자의 치료방법과 비슷하게 일년 혹은 이년간의 경구 cyclophosphamide나 azathioprine을 투여하거나 6개월동안 prednisone과 cyclophosphamide 혹은 chlorambucil을 매월 교대투여하는 방법을 사용한다[14]. 또한 Banfi등의 연구에 의하면 cyclophosphamide를 steroid와 병합투여하는경우 재발율이 18%로 steroid 단독 투여군의 재발율 55%보다 훨씬 적다고 보고하였다[14]. 그러나 cyclophosphamide는 300-500mg/kg의 용량을 초과하거나, chlorambucil의 경우 10mg/kg의 용량을 초과하면 남자환자에서 정자감소증이 발생하며, 더욱 많이 사용하여 cyclophosphamide 경우 10g 이상, chlorambucil 경우 1g 이상의 용량을 사용하면 급성 백혈병이 발생할 수 있다. 그러므로 소아나 젊은 성인의 경우 3mg/kg/day의 용량을 90일 이상 초과하여 사용하지 않도록 주의하여야 한다(총투여량 250mg/kg 이하까지만 사용)[15].

4) Cyclosporine 혹은 Tacrolimus(FK506)

부신 피질 호르몬제에 의존성이거나 반응이 없는 환자의 경우 cyclosporine 이나 tacrolimus 같은 면역억제제를 사용한 보고들이 있다. steroid 의존성인

환자의 경우 cyclosporine을 4.0-5.5mg/kg/day의 용량으로 사용하여 소아에서는 90%, 성인에서는 50-60%의 완전관해를 얻었으며 steroid에 반응이 없었던 환자에서도 소아에서 40%, 성인에서 15-20%의 관해를 볼 수있었으나 약제 중단후 재발 문제, 약제 비용 문제와 cyclosporine 약제자체의 신독성 문제등이 있으므로 steroid에 반응이 없는 환자에 제한 하여 사용해야 한다.

5) ACEI와 NSAIDs

ACEI(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors)는 일반적으로 당뇨병성 신염 및 임신과 연관된 신질환에서 사용되고 있으며 이와 같은 기전으로 FSGS를 포함한 일차성 사구체 신염에서 사용하여 29-45%의 환자에서 단백뇨량이 감소하였다는 보고가 있다[16, 17]. NSAIDs도 신장내의 혈류량의 변화로 단백뇨를 감소시키며 Velosa등에 의하면 meclofenamate를 사용한 경우 2개월에 40%의 환자에서 단백뇨의 감소가 있었으며 12개월후 하루 평균 단백뇨량이 13g 에서 4g으로 감소하였다고 보고하였다[18]. 이 두가지 약제들은 사구체 수입 소동맥 혹은 원심성 소동맥에 작용하여 사구체 여과율을 감소시켜 단백뇨를 줄인다고 알려져 있고 병합 투여시 약 77%까지의 사구체 여과율을 감소시키므로 약제에 의한 신절제(medical nephrectomy) 라고 할 수 있으며 장기적으로는 신기능을 비가역적으로 소실시킬 수 있다[12].

6) 기타

FSGS는 신장이식후에도 30-40%에서 재발하며(recurrent glomerulopathy) 또한 2차 이식후에는 80%까지 재발한다. 이러한 경우에 조기 이식신 조직검사로 확인하여 혈장 반출법(plasmapheresis), 특히 LDL-apheresis 방법, protein A absorption등이 사용될 수 있다[19].

요 약

FSGS는 흔히 신증후군을 일으키는 사구체 신염으로 지속되는 단백뇨, 사구체수의 감소, 면역학적 기능부전등의 기전에 의하여 사구체 상피세포의 손상이 일어나고 이어서 초점성, 분절성으로 사구체에 유리질화, 경화증으로 진행한다. 최근 장기적인 steroid의 사용으로 완전 관해율이 60%까지 이르고 있으며 다른 면역억제제 및 단백뇨를 줄이는 약제가 사용되고 있으나 단백뇨가 지속되는 군에서는 50% 정도에서 5-6년 내에 말기 신부전으로 진행한다.

REFERENCES

1) D'Agati V: *The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 46:1223, 1994*
2) Rich AR: *A hitherto unrecognized vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. Bull Johns Hopkins Hosp 100:173, 1957*
3) McGovern VJ: *Persistent nephrotic sysndrome L A renal biopsy study. Australas Ann Med 13: 306, 1964*
4) Habib R, Gubler MD: *Les lesions glomerularies focales des syndromes nephrotiques idiopathiques de lenfant. Apropos de 49 observations. Nephron 8:382, 1971*
5) Wolthuis A, Goor H, Weening, JJ, Grond J: *Pathobiology of focal sclerosis. Current Opinion in Neph and Hypertension 2:458, 1993*
6) Schwartz MM, Kobet SM: *Primary focal segmental glomerulosclerosis: Pathology, histological variants, and pathogenesis. Am J Kid Dis 22:874, 1993*
7) Renke HG, Klein PS: *Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 13:443, 1989*
8) Renke HG: *How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? Kidney Int 45:s58-s63, 1994*
9) Adler S, Chen X: *Anti-Fx1A antibody recognizes a b1-integrin on glomerular epithelial cells and inhibits adhesion and growth. Am J Physiol 262: F770, 1992*
10) Nahas ME: *Growth factors and glomerular sclerosis. Kidney Int 41:s15-s20, 1992*
11) Velosa JA, Glasser RJ, Nevins TE, Michael AF: *Experimental model of focal sclerosis II. Correlation with immunopathologic changes, macromolecular kinetics, and polyanion loss. Lab Invest 36:527, 1977*
12) Korbet SM, Schwartx MM, Lewis EJ: *Primary focal segmental glomerulosclerosis: Clinical Course and Response to Therapy. Am J Kidney Dis 23:773, 1994*
13) Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM: *Focal segmental glomerulosclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. Am J Kidney Dis 25:534, 1995*
14) Banfi G, Moriggi M, Sabadini E et al.: *The impact of prolonged immunosuppression on the*

outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. Clin Nephrol 36:53, 1991

15) Lewis EJ: *Management of the nephrotic syndrome in adults, in Cameron JS, Glassock RJ (Eds): The nephrotic syndrome. NewYork, NY, Marcel Dekker, 1988, pp 461*

16) Praga M, et al: *Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. Am J Kidney Dis 20:240, 1992*

17) Bedogna V, et al: *Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. Kidney Int 38:101-107, 1990*

18) Velosa JA, et al: *Treatment of severe nephrotic syndrome with meclofenamate: An uncontrolled pilot study. Mayo Clin Proc 60:586, 1985*

19) Artero ML, et al: *Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 23:574, 1994*