막성 증식성 사구체신염

단국대학교 의과대학 내과학교실

윤 성 철

서 론

막성 증식성 사구체신염(이후 MPGN)은 과거로부터 아급성 사구체신염(subacute glmerulonephritis), 잠복성 사구체신염(potent glomerulonephritis), 아급성 만성 소엽상 사구체신염(subacute and chronic lobular glomerulonephritis)등으로 불리어 온 만큼, MPGN이 여러가지 임상적 배경을 가진 하나의 병리적 병변인지, 여러 원인과 여러 병리적 기전을 가진 병변인지 아직 모호한 신장질환이다[1]. 사구체가 커지면서 세포의 증식 및 다양한 혈관간기저물경화증이 있는데 이 혈관간기저물경화증이 심하면 club-shaped lobule로 보여 MPGN 이라기 보다는 소엽상 사구체신염 이라고 하기도 한다. 팽대된 혈관간세포의 주위로 사구체의 모세혈관들이 밀리고 기저막이 두꺼워지고 분할이 있는 mesangial interposition이 관찰되면 이 경우 특히 메산지움 모세관성 사구체신염(mesangiocapillary glomerulonephritis)이라고 부른다. 동시에, 이러한 다양한 병리적 병변의 소견은 연쇄상구균, 포도상구균, 결핵, 간염 및 말라리아 같은 감염과 홍반성낭창 등의 자가면역성 질환, 백혈병, 림프암 및 골수종등의 종양질환, 보체결핍 및 지방이영양증(lipodystrophy)같은 대사성질환등의 다양한 임상적 배경을 가짐으로써 MPGN의 본질적 원인이 무엇이고 이러한 원인과 병리적 병변과의 상관관계는 이것이다라고 제시하기 쉽지도 않다(Table 1). 본 원고에서는 특별한 원인이 알려진 이차성 MPGN에 대한것이 아니라 보체와 연관된 사구체손상으로 잘 알려진 특발성 막성증식성 사구체신염에 대해서만 언급하고자 하며, 그것도 보체의 활성화체계 및 이상소견에 대해 주로 촛점을 두고 MPGN이란 질환의 병원론(pathogenesis)에 대해 접근하고자 한다. 그외 논란되고 있는 주요치료에 대해서도 토의하고자 한다.

보체 활성의 경로

보체계는 3개의 작동단위로 나뉘어 있는데 IgG나 IgM 항체가 포함된 면역복합체, 바이러스, DNA 및 C-reactive protein에 의해 활성화 되는 classic pathway와 endotoxin이나 Zymosan같은 세균의 다당질구조, 응괴된 면역글로블린 및 다른 바이러스에 의해 활성화되는 alternative pathway로써 2개의 인식단위(recognition units)가 있고, 공유된 최종 단위로써 membrane attack complex(이후 MAC)가 있다(Table 2).

classic pathway는 주지하다시피 C1의 활성화를 통해 C4bC2a 효소를 형성하고 이것은 C3 convertase로써 C3에서 C_3b을 분할시키고 C5에도 상관하여 C3bC5b을 만들어 낸다. 이때 많은 조절단백질들(regulatory proteins)이 관여하는데 중요하게 꼽을 수 있는것은 C1 inhibitor로써, 이것은 C1 inhibitor-C1r-C1s 결합체를 형성하여 C1s의 활성도를 막는데, 이것이 감소된다면 연쇄적으로 C4, C2의 소모가 증가

Table 1. Clinical Association of MPGN

Systemic immune complex disease-e.g., systemic lupus erythematosus, mixed cryoglobulinemia, Sjögren's syndrome.
Infectious diseases-e.g., bacterial(infected ventriculoatrial shunts, infective endocarditis) and viral (acquired immunodeficiency syndrome)
Malignancy-e.g., leukemias, lymphomas, light-chain deposition disease
Chronic liver diseases-e.g., chronic active hepatitis(HBV, HCV), cirrhosis
Miscellaneous-e.g., partial lipodystrophy (type II), drug abuse(e.g., heroin, pentazocine [Talwin]), sarcoidosis, sickle cell disease

MPGN, Membranoproliferative glomerulonephritis.

Table 2. Complement Proteins

		COMPONENT	
Classical pathway	Activation	Clq	
		Clr*	
		Cls*	
		C4	
		C2*	
		C3	
	Regulation	Cl INH	Cl inhibitor
		C4-bp	C4-binding protein
		I	C3b inactivator
Alternative pathway	Activation	C3	C3 proactivator
		B*	C3 proactivator convertase
		D*	Properdin
		P	
	Regulation	H	β1H
		I*	C3b inactivator
Membrane attack complex		C5	
		C6	
		C7	
		C8	
		C9	

**Proteins endowed with enzymatic activity.*

되어 C4 및 C2의 혈중농도가 감소 할것이다. 이외에도 factor I(C_3b inactivator), factor H등이 있다[2]. alternative pathway는 C3을 활성화하는 C3(H_2O)Bb의 형성(initiation)과 C3bBb 및 C3bBbP의 positive feedback에 의한 증폭(amplification)이 주요 기전이며 이 기전도 factor I, factor H 및 decay accelerating factor(DAF)등에 의해 조절되고 있다. 이와 유사하게 소위 nephritic factor(NeF)은 C3bBb와 결합하는 자가항체로써 결합되면, factor I이나 factor H에 의해 비활성화 되지 못하여 C3의 고갈현상이 나타난다. 이러한 두 pathway에 의해 형성된 각각의 C3 convertase(C4bC2a 및 C3bBb)들은 C5와도 상관하여 C3bC5b을 형성하여 이후에 C9까지 연속적인 결합이 일어난다. C5b-C9 결합체는 세포붕괴(lysis)를 시킬 수 있으며 MAC라고 불린다. 이때 혈중에 있던 protein S는 C5b-C7에 결합하여 C8, C9의 결합이 연속적으로 일어나는데도 불구하고 세포막에 결합하지 못하게하여 세포의 손상을 저지하기도 한다.

보체의 기능[3, 4]

1. 옵소닌 작용(Opsonization) 및 식작용(Phagocytosis)

옵소닌세균이나 항원항체 결합체 주위에 있던 C_3b는 이것을 인식하는 CR_1이라는 수용체를 가진 세포, 즉 다형핵 백혈구, 대식세포에 의해 식작용, 제거된다. 이 CR_1은 사구체의 족세포에서도 관찰되는데 명확한 기능은 알려져 있지 않으나 CR_1이 C_3b 불활성화의 요소로 알려져 있는 만큼, 족세포는 아마 국소적인 보체활성화에서 보호되고 있는 것으로 생각된다. 동시에 족세포는 옵소닌된 면역결합체를 식작용하는데 연관되는 것으로 판단되는데 루푸스신염인 경우 족세포의 CR_1가 관찰되지 않고 따라서 옵소닌된 입자들과의 결합력이 감소되어 있다.

2. 염증반응의 증강작용

C4a, C3a, C5a는 아나필락토겐들로써 혈관의 투과

력을 증가시키고 평활근의 수축을 유발한다. 특히 C5a는 보체가 활성된 장소로 식균세포들을 유인하고 prostaglandin, leukotriene 같은 염증매개물을 유리하고 식균세포의 CR_1 표현을 증가시킨다. 이러한 보체의 편절들은 carboxypeptidase B에 의해 신속히 불활성화된다.

3. 세포붕괴 작용(Cytolysis)

MAC는 주로 면역학적으로 매개된 사구체질환에서 관찰되며 기저막에 직접적인 국소적손상을 초래하여 단백여과의 변화를 일으키거나, 주위의 혈관간세포, 내피세포 및 상피세포 또는 염증세포의 기능을 변경시켜 단백뇨를 유발하거나 악화시킨다.

4. 불용성 면역응괴 형성의 억제

면역응괴 형성의 억제는 classic pathway에 의해 일어나는 것으로 알려져 있으며 이것은 C1 활성화에 의해 형성된 C3b가 신속히 항체에 침착됨으로써 항체들의 Fc 부분들간에 상관하여 응괴되는 것을 막기때문이다. 이것은 뒤에 설명할 용해(solubilization) 시키는 것보다 적어도 10배이상 효율적인 것이며 C3a나 C5a도 훨씬 적게 생성되어 염증작용도 적게 일어난다.

5. 면역 침착물의 용해

면역 침착물의 용해는 C3b가 결합함에 따라 확실한 기전은 아직 모르나 항원항체간의 결합 및 Fc 간의 결합력을 상당히 감소시켜서 용해시킨다. 활성화된 C3의 10% 정도가 면역 응괴체에 결합하는 것으로 측정되고 있고 다른 많은 보체들은 MAC 침착 및 C3a, C5a가 유리되는데 작용한다. 용해를 위한 보체의 활성화는 alternative pathway에서 공급된다.

MPGN에서의 보체[4]

1. 보체 활성인자(Complement Activators)

MPGN 제1형이나 제2형에서 공히 관찰되는 C3 nephritic factor(이후 C3NEF)는 C3b Bb에 대한 IgG 치가 항체로써 C3의 분해를 증가시켜 저보체혈중(hypocomplementemia)을 유발한다. 이 자가항체의 생성 이유에 대해서는 알려져 있지않다. 이 인자는 저보체혈중이 있는 모든 MPGN에서 보이는 것도 아니고 홍반성낭창 같은 다른 질환에서도 관찰된다. C3NEF는 in vitro에서는 C3 분해를 일으키지는 못하나 보체계를 자극하여 C5등을 활성화 시키는 것으로 보고되었다. 이외의 활성인자로써 IgG Anti-C4b와 면역글로블린이 아닌 C3 activator들이 MPGN에서 보고되었다.

2. 보체이상(異狀)과 질환정도와의 관계

70%이상의 환자에서 관찰되는 저보체혈중의 정도나 C3NEF의 존재유무는 신장염의 심화도, 임상경로 및 결과 등과는 관련성이 없다고 보고되고 있다. 보체의 이상은 제1형에 비해서 제2형은 더 흔히 관찰되며, 양측 신절제 후에도 저보체혈중 상태나 C3NEF의 역가변동에 영향이 없다고 보고되고 있다.

3. 보체이상의 시간에 따른 변천

4년내지 5년이 지남에 따라 정상보체혈중 환자가 저보체혈중이 되는 경우는 거의 없으나, 반대의 경우는 많은 환자에서 관찰되어 C3, C4, C1q, factor B, Properdin이 정상이 되고 C3NEF도 사라질 수 있다. 그러나 이러한 호전결과가 임상적인 호전과 상관성은 없는 것으로 알려져 있다.

4. 형(型)에 따른 보체이상의 차이(Table 3)

제1형에서는 진단시 저보체혈중이 33-50%에서 C1q C4 및 C5의 감소는 25-30%, alternative pathway의 요소인 properdin 및 factor B는 15- 20%에서 감소하는 양상을 보인다. 이에비해 제2형에서는 C3의 감소는 70%에서 C1q, C4, C5는 보통 정상이고 properdin 및 factor B는 높은 빈도에서 감소된다. 이러한 차이는 제1형에서는 classic pathway의 활성화를 의미하고, 제2형에서는 alternative pathway가 주로 관련됨을 의미한다. C3NEF는 제2형에서 60%, 제1형에서는 20%에서 관찰되며, 시간이 지남에 따라 보체의 소견이 정상화되는 것은 제2형에서 훨씬 드물게 일어난다. 제3형은 제1형과 같이 보체의 이상과 C3 nephritic factor의 출현이 적은 빈도에서 관찰된다

5. 보체의 결핍

얼마간의 MPGN 환자들은 선천적으로 보체가 결핍된 경우에서 발생되는데 보통 C3와 C2가 결핍되어

Table 3. Abnormalities in the Complement System in MPGN

	Presentation		During follow-up	
	Type	Abnormal	Type	Abnormal
		%		%
Serum C3	I	20-30	I	50
↓	II	60-70	II	75
Serum C4	I	5-15	I	15-25
↓	II	Rarely	II	10-15
Serum	I	5-25 positive	I	35 positive
C3NEF	II	60-70 positive	II	75 positive

있다. 이러한 환자들의 일부는 감염의 빈도가 높지만 다른 특별한 전신질환을 보이지 않을 수 있다. 이 경우 MPGN 아닌 다른형의 신장염이 발생할 수 있고 또, 다른 질환도 관련되는 것으로 보아 보체이상(異狀) 이외에 다른 요소가 연관됨을 암시한다.

6. 부분적 지방이영양증(Partial lipodystrophy)와의 관련성

30년전 이상부터 지방이영양증과 신장염과 관계가 있다는 것은 알려져 왔고 1972년도에는 특히 MPGN의 제2형이 가장 많이 관찰된다(90%)고 보고되었다. 이 지방이영양증은 alternative pathway에 의한 저보체혈증과 동반되고 대부분 C3NEF가 발견된다. 부분적 지방이영양증은 신장염으로 발전하기전 선행되고, 보체결핍으로 인한 잦은 감염이 수반된다. 현재로써는 부분적 지방이영양증을 MPGN의 pathogenesis에 연관성을 지우지 않지만, 이것이 감염과는 연관성이 있다고 하며 이 지속적인 감염항원(홍역, candidiasis)과 MPGN과는 어떤 강한 연관성이 있다고 생각하고 있다. 허나 홍역 그 자체는 MPGN의 선행원인으로 인정되고 있지않다.

MPGN의 병원론(Pathogenesis)

MPGN의 모든형에 대한 병원론은 아직 모른다. 제1형은 classic과 alternative pathway에 의해 보체가 활성화된 소견과 순환면역복합체가 혈중에서 관찰되고, 사구체에 면역글로블린과 보체의 성분이 침착되는 것으로써 면역적 신손상과 관련된 질환으로 생각되고, 제2형은 C3가 감소되고 C3NEF가 C3bBb convertase을 억압함으로써 alternative pathway가 주로 작용하는 질환이다. 사구체의 상피세포하 침착된 면역글로블린 및 순환면역복합체가 가끔 관찰되나 감염후 초래되는 사구체신염과는 빈도나 양에 있어 훨씬 적다. 그리고 제1형 및 제2형에서 관찰된 순환면역복합체, 보체의 활성화, 면역글로블린의침착, C3NEF 및 C3의 혈중농도 등은 질환의 중함과는 상관이 없다고 알려져 왔다. 사실상 C3NEF는 처음 발견되었을시 질환의 병인에 주요한 역할을 할 것으로 생각하였으나 C3NEF가 신장염을 일으키는 기능이 없는것이 밝혀짐으로써 MPGN의 원인은 계속 모호한 상태이다. 그러나, 제1형 MPGN에서 C3의 이화율의 증가와 생성의 감소가 있다는 것과 다양한 보체들이 다양한 형태로 결핍되는 보체계의 이상이 23%에서 관찰됨으로써 보체의 이상이 질환의 원인과 관련이 있다는 것은 여러연구 결과에서 제시되고 있으며 이러한 보체계의 이상은 유전자의 구조 및 조절인자의 결함과 연관지우는 연구도 있다. 따라서 질환의 정도와는 상관관계는 없으면서 높은 빈도에서 발견되면서, 다양한 형태로 관찰되는 보체의 이상소견은 질환의 직접적인 원인이 아니라 어떤 원인이 병적으로 작용하는데 허용하는 역할을 하는것이 아닌가 한다. 따라서 중간요약 하면, MPGN에서는 보체계가 활성되고 특발성이나 이차성에서 순환면역복합체가 높은빈도에서 관찰되고 사구체에서 면역반응물인 보체성분과 적은양이지만 면역글로블린의 침착이 있다는 점과 그 외에도 감염등이 있어 만성적인 항원혈증(chronic antigenemia)가 있을시 MPGN이 특별히 흔히 동반되는 것으로 보아 일단 면역복합체 원인 질환으로써 특별한 보체계의 활성화가 연관된 것으로 사료된다[6, 7]. 허나 제3형은 특별한 침착물의 성분이 모세혈관벽에 영향을 주어 MAC에 의해 기저막이 분해되고 새로운 기저막이 형성하는 것으로 기저막에 의한 국소적인 반응기전에 의한 질환으로 추측하고 있다[8]. 따라서 제3형에서는 혈관간세포에 대한 영향도 적어서 혈관간세포 증식이 제1형에 비해 현격히 적다. MPGN에 있어서 세포매개면역의 역할에 대해서는 잘 설명되어 있지 못하나 Concanavalin A 자극에 대해 림프구의 억제능력이 떨어진다는 연구보고가 있다. 또 다른 자료에서는 제1형에서 anti-T cell cytotoxic antibodies가 증가되어 있다고 해서, 초기에 순환 T suppresser cell의 절대수감소 현상과

관련이 있을지도 모른다. 같은 보체의 이상소견을 가지고 비슷한 병리소견의 신염을 가진 형제가 있음으로써 유전적 원인도 있는 것으로 생각되어 MHC의 유전 표식자에 대해서도 많은 연구가 되어왔는데, 한 보고에 의하면 HLA-A2 및 BW44가 이 질환과 연관되어 있고 하였으나 확인되지 않았고, 그 외에도 제1형이 HLA-B8, DR3, SC01, GL02와 상대위험율 14.8:1로 관련성이 있다고 보고되었다[8]. 위 유전형을 가진 환자들은 더 심한 질환을 앓고 신부전으로 더 많은 빈도에서 진행한다. 이러한 사실은 질환의 원인에 중요한 관계가 있는 것으로 생각되나 더 이상 밝혀지지 않았고, 다른 유전적 또는 환경적인 요소도 복합되어 있는 것으로 생각되고 있다. 이 질환을 가진 환자들에서 혈소판의 생존이 유의하게 감소되어 있는것이 알려져 왔지만, 이것이 또한 원발적인 원인이라고 생각되지는 않는다. 혈소판이 활성화되고 소모되면서 내피세포를 손상하고 동시에 혈소판성장인자가 유리되어 세포를 증식시키고 단핵세포 및 백혈구를 손상부위로 주화반응(chemotactic responsiveness) 시키는지는 아직 규명되지 않았다. 그리고 혈소판의 생존단축이 질환의 상태와 지속적인 상관성이 없는것으로 관찰되었고, 비정상적인 혈소판 기능을 교정하였다고 해서 반드시 질환의 호전이 되는것도 아닌것으로 관찰되었다. 이외에도 최근에는 사구체에서 생산된 Endothelin-1이 endothelin B형 수용체를 가진 혈관간세포를 증식시킨 것을 관찰하였고[9], cytokine으로써 IL-6[10] 및 TNF∝ 등[11]이 증식성 사구체신염에 관련됨[10]이 보고되어 병리기전을 밝히기 위한 노력은 계속되고 있다.

제 1형, 2형 및 3형간의 비교

제1형 및 제2형에서 사구체에 복합물질이 침착된 양상을 보아 침착되는 과정이 본질적으로 다르게 보고있다[5]. 즉 제1형에서는 순환면역복합체가 혈관간세포에 침착되면 사구체 기저막은 통과하지 못하면서 내피세포하로 그 침착물이 확산되는 것으로 이해할 수 있는데, 이러한 상태는 루푸스신염, 만성적인 세균혈증이 있을때 쉽게 초래되는 소견이다. 그러나 제2형에서는 복합체의 본질과 역할은 분명치 않다. 면역글로블린의 침착도 양이 적을 뿐만아니라, dense-deposot도 사구체기저막, Bowman's capsule 및 세뇨관의 기저막에도 관찰되는 것으로 보아 제1형과는 기전이 다를 것으로 생각되고 있다. 따라서 제2형은 dense-deposit 질환으로써 다른 두가지 형에 비해 크게 분리되어 생각되고 있는데 비해 제1형 및 3형은 유사하게 보인다. 그러나 다른점도 많은데, 우선 형태학적으로 제1형의 기저막은 정상이고 내피세포 밑에 침착물이 있는데 비해 3형에서는 기저막의 위 아래로 보통 침착이 있고, 기저막은 파열되거나 손상이 있을 수 있고 속에 적은양의 침착이 관찰될 수 있다. 그리고 혈관간세포의 증식은 1형에 비해 3형에서 유의하게 적다(Table 4).

제1형, 2형 및 3형 발생빈도는 보고자에 따라 다르나 54%, 32%, 14%로 제1형이 가장 많이 발생한다. 이외에도 임상적으로 특이한 증상이 없어 우연히 단백뇨 및 혈뇨가 발견되어 진단되는 제3형에 비해 제1형에서는 전신질환의 소견이 발병시 동반된다. 제2형도 소아에서 더 많이 관찰되고 부분적 지방이영양증이 동반되고 임상적으로 급성신장염 또는 반복적 육안적혈뇨가 많이 동반되고 병리소견상 사구체경화증이 다른 형에 비해 적은 빈도에서 보고된다고 하지만 임상적으로 특징적인 소견이 있다고 볼수는 없다. 따라서 모호한 임상상에 의한 구별보다는 보체와 연관하여 세가지 형을 구별해 볼려는 연구가 있어 왔는데 이 보고[12]들

Table 4. General Characteristics of Glomerular Morphology in the three Types of Membranoproliferative Glomerulonephritis(MPGN)

	BM	S-endo	S-ep	M	MI	MC
Type I	Normal	+++	+	+++	+++	+++
Type II	Dense deposits	+	++	++	+	++
Type III	Slug-like deposits	++	++	+	+	++

BM : Basement Membeane
S-endo : Subendothelial deposit
S-ep : Subepithelial deposit
M : Mesangial deposit
MI : Mesangial Interposition
MC : Mesangial Cellularity

Table 5. Clinical Manifestation and Complement Profile

TYPE	Clinical	Complement
MPGN I	Nephrotic syndrome or abnormal urine sediment	C3 is low; Clq, C4 levels are borderline
MPGN II	Younger age of onset, acute nephritis, or recurrent	C3 is low; Clq and C4 levels are normal; C3 nephritic factor
MPGN III	Nephrotic syndrome	C3 levels are low about 50% of patients

에 의하면, 제2형은 alternative pathway의 증폭회로(amplification loop)의 nephritic factor에 의해 진행된 소견이 관찰되고 제3형은 항체와는 독립적으로 terminal pathway의 nephritic factor가 활성화된 소견인 C5, properdin 및 C_6, C_7, C_9이 감소되고 침착된 소견이 보고되었다. 이에비해 1형은 주로 classic pathway가 활성화되고 또한 위 두가지 소견도 함께 관찰되는 양상을 보인다(Table 5).

치 료

정확하게 정립된 병리기전이나 원인이 규명되지 않고 있다는 점과 현재까지 관찰된 치료효과는 대상환자수가 적고 대조군과 잘 비교된 연구가 아니라는 점과, 연구관찰 기간이 짧았고 예후가 각각 다를것으로 생각되는 세가지 형의 MPGN을 대상으로 해야하는 점들은 치료의 이론적 근거, 요건 및 효과등을 평가하기 어렵게 한다. 그럼에도 불구하고 보고된 몇가지 연구를 정리하면,

1. 치료의 이론적 근거

치료는 면역복합체에 대한 사구체내에서의 반응에 의해 질환이 초래되는 것으로 보고 이에따라 방향을 설정할 수 있는데 즉 면역억제, 항염, 항증식성(antiproliferative)의 치료이다. 치료의 약제로 사용되는 스테로이드는 주로 항염작용을 갖고 있고, azathioprine, cyclophosphamide 및 chlorambucil은 항유사분열성(antimitotic), 항증식성, 면역억제성 효과를 지닌 약제이다. 항응고제나 항혈소판제제들은 피브리노겐의 침착과 혈소판의 활성화를 막는다. 최근에는 혈장교환을 통해 순환되는 항원 및 항체 또는 그 복합체, 염증매개산물을 제거하는 목적의 치료가 시도되고 있고 인터루킨-2 mRNA의 생성을 억압하는 cyclosporin A가 치료에 이용되기도 하지만, 현재까지 어떤 치료방법이 좋다는 명확한 연구가 되어 있지는 않은 상태이다.

2. 스테로이드

미국 신시내티 그룹에서 프레드니솔론을 60mg씩 격일제로 주로 소아 및 십대환자들을 대상으로 투약하였는데, 이 투약전 스테로이드나 항혈소판제제가 이미 투약되었던 환자들도 있었지만, 격일제 프레드니솔론 치료를 받은후 프랑스에서 보고된 자료와 비교하였을 때 생존율의 증가, 신증후군 동반율 및 신조직검사상 증식성변화의 감소등의 치료효과가 있다고 결론 내렸고, 저자들은 진단당시 질환의 시간경과가 중요하다고 하였다. 즉 덜 시간경과된 경우일 수록 신장 및 환자의 생존율이 좋고 신증후군의 발생율도 떨어지는 것으로 관찰하였다. 따라서 현재로써는 이 치료방법으로 오랜 기간 치료하는 것이 가장 효과적인 것으로 생각된다.

3. 항응고제 및 항혈소판제제

이 약제들은 보통 2가지 이상 병용하여 투약되어 왔는데 Donadio 등의 보고에 의하면, aspirin과 dipyridamole의 투여 1년째 신부전의 진행을 떨어뜨리고 감소된 혈소판의 생존기간을 연장시키는 효과가 제1형 MPGN에서 있다고 하였다. 이러한 효과는 7년동안 확인되었으나 그후 계속되어 10년째 분석된 연구보고에서는 투여군과 비투여군간에 유의한 차이가 없었다. Zimmerman 등은 dipyridamole과 wafarin 간의 병용투여도 1년까지는 신기능을 유지하는데 더 좋다고 하였으나, cross-over로 된 관찰결과에서는 인정되지 않았다. 이외에도 항응고제와 항혈소판제제의 동시투여 요법은 그후 많은 저자들에 의해 연구 되었고 그 결과 MPGN의 진행을 완화시키는 것으로는 생각되나 통계학적으로 인정되지는 못하였다.

4. 항증식성 면역억제제

면역억제제는 단독으로 사용된 경우는 거의없고 주로 스테로이드와 병용투여 되었는데 결과적으로 인정

Table 6. Effects of Treatment of MPGN in Randomized Controlled Clinical Trials

Regimen	Study	Duration before Tx(Y)	Duration of Tx(Y)	No. of patients	Group of patients	Renal function	Proteinuria
CPHO+persantin	1	1+	1.5	59(47I, 12II)	Children & adults	NS	NS
Warfarin	2	NA	3	37(I)	NA	NS	NS
Persantin & warfarin	3	3.2	1	18(17I, 1II)	Adults	Stabilized+	NS
Persantin & Aspirin	4	3	1	40(I)	Children & adults	Stabilized++	NS
PD only	5	NA	5	37(I)	Children	NS	NS

From Donadio JV Jr, Offord KP: Am J Kidney Dis 14:445-451, 1989
CPHO : Cyclophosphamide *NS : Not significant*
PD : Prednisone *NA : Not available*
+ : Stabilized in treated patients based on an unpaired analysis comparing the slopes of reciprocal serum creatinine values obtained in patients first in the control group with patients first in the treatment group($p<0.03$).
++ : Stabilized in treated patients based on iothalamate clearance slopes per 12 months($p<0.02$)

받을 만한 효과는 없는 것으로 생각되고 있다. Kincaid-Smith등은 cyclophosphamide와 dipyridamole 및 wafarin으로 치료하였는데 제1형 및 2형 환자 60%에서 신기능의 호전이 있었고 25%에서 조직학적 호전이 있었으며 환자 생존율도 높았다. 이 연구는 후향적이었는데 미국의 Cattran등의 조절된 전향적 연구에서는 위 요법의 효과가 인정되지 않았고, 출혈이나 골수억압등 치료의 부작용이 높다고 하였다. 비스테로이드성 항염제인 indomethacin이 cyclophosphamide에 병용 투여되면, 단백뇨를 개선하고 신기능의 저하속도를 감소시킨다는 보고는 있으나 모두 잘 조절되지 않은 연구결과이다.

5. 혈장교환

McGinley등은 적은수의 환자이나 제1형 및 제2형 환자 각각 3명을 대상으로 시행한 혈장교환 치료에서 4명에서 혈청 크레아틴이 떨어지는 치료에 대한 반응이 있었으나, 치료를 중단하자 다시 악화되었다고 보고하였다.

6. 요 약

특발성 MPGN의 원인은 여러가지 요소가 관련한다고 보는만큼 치료에 대한 반응도 확실히 기대하기 어렵다. 그리고 성공적인 치료약제의 부재, 질환이 발생한 시기 및 치료를 시작한 시기의 상이(相異)함, 상대적으로 특발성 MPGN의 발생빈도의 희귀성등은 개개환자에서 치료의 방침을 정하는데 쉬운일이 아니다. 그러나 대개 progressive crescentic nephritis을 제외한다면, 신증후군 있으면 단백뇨를 줄이기위해 일단 스테로이드를 사용하고 예후를 호전시키기 위해 항응고제 및 항혈소판제제의 병용요법을 그 다음에 신기능을 추적 관찰하면서 사용하는 것이 추천된다. 치료의 주요목적은 만성신부전으로 진행되는 것을 지연시키는데 있으므로 특히 소아들에게 중요하다. 그러나 소아 성장기의 스테로이드 요법과 고령자들의 항응고제요법 의한 위험성등도 고려되어야 할 것이다. 비스테로이성 항염제, 혈장교환요법 및 cyclosporin A는 적은 환자수에 시도되었던 결과이므로 잘 조절된 향후 연구에 의해 효과가 판정되어야 할 것이다. 이 외에도 아직 실험단계에 있는 치료이지만, interferon-γ[13], heparin, PDGF에 대한 중화항체[14], nitric oxide, atrial natriuretic factor등이 있다(Table 6).

예후 및 경과[15]

최근 자료들이 위약(placebo) 치료와 비교된 것은 아니었지만 진단후 약 10년간 신부전 없이 생존하는 환자들은 70%에서 85%정도 된다고 보고하고 있는데 이전의 자료 50%에 비하면 치료에 의한 생존율의 향상이 있는 것으로 생각되고 있다. 제1형은 서서히 진행하는 질환으로써 신증후군 영역의 단백뇨가 검출되면서 몇년간 안정된 상태가 유지되기도 한다. 소아나 성인의 70%에서 85%는 신부전 없이 생존한다. 제2형은 더 심하게 진행하는 질환으로써 몇년간 진행하지 않기도 하지만, 대개 진단부터 5년내지 10년이 지나면 신부전으로 진행한다. 고혈압, 신기능이상, 신증후군,

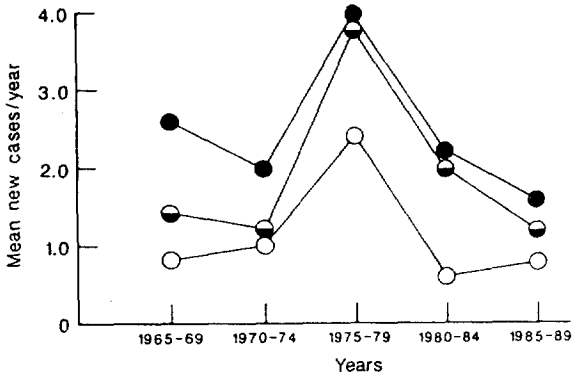


Fig. 1. Mean frequency of new cases of membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN) for 5-year periods, 1965-1989 inclusive. Symbols indicate MPGN I ○; MPGN I and III ◓; MPGN I, II and III ●.

신조직검사상 상피세포 crescent가 관찰되는 것은 MPGN의 제1, 2형에 관계없이 보통 나쁜 예후와 연관된다. 이에비해 육안적 혈뇨, 순환면역복합체 및 보체의 혈중농도 등은 예후와는 관련이 없는 것으로 보고되고 있다.

결 론

신조직검사상 MPGN중 10-15%정도 분포하는 것으로 알려진 특발성 막성증식성 사구체신염(idiopathic MPGN) 보다는 상대적으로 더 흔한 이차성인 MPGN의 경우를 감안하여 그 임상적인 원인규명이 더 강조된다. 그러나 임상적으로 SLE, C형 간염균, 감염, cryoimmunoglobulinemia 등과 같은 특징적인 원인이 규명되지 않고, C3의 혈중농도감소, C3NEF등의 소견이 동반되어 있으면 특발성으로 생각하게 된다. 이 신장염은 병원론(pathogenesis)도 불완전하게 밝혀져 있고 치료도 확립된 것이 없다. 따라서 향후 잘 조절된 임상적 연구를 통해 새로운 치료의 영역이 밝혀져야 할 대상 질환이다. 현재로써 이 질환의 예방법도 알려져 있지않다. 그러나 최근에 역학조사를 통해 확인된 것은 아니지만, 전세계적으로 이질환의 발병율이 감소하고 있다고 임상영역에서 보고되고[8] 있다(Fig. 1).

REFERENCES

1) Jones DB: *Membnanoproliferative glomerulonephritis. Arch Pathol Lab Med 101:457-461, 1977*
2) Grünfeld JP, Maxwell MM: *Advances in nephrology 13:271-291, 1984*
3) Massry SG, Glassock RJ: *Textbook of Nephrology 2:589-597, 1988*
4) Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP et al: *Oxford textbook of Clinical nephrology 1:388-402, 1992*
5) West CD: *Pathogenesis and approaches to therapy of membranoproliferative glomeurlonephritis. Kidney International 9:1-7, 1976*
6) Charles AD, Harold M, West CD: *Circulating immune compexes in membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney International 20:728-732, 1981*
7) Rennke HG: *Secondary membranoproliferative GN. Kidney International 47:643-656, 1995*
8) West CD: *Idiopathic MPGN in Childhood. Pediatric Nephrology 6:96-103, 1992*
9) Yoshimura A, Iwasaki S, Inui K, Ideura T, Koshikawa S, Yanagisawa M, Masaki T: *Endothelin-1 and endothelin B type receptor are induced in mesangial proliferative nephritis in the rat. Kidney International 48:1290-1297, 1995*
10) Horü Y, Iwano M, Hirata E, Shiiki H, Fujii Y, Dohi K, Ishikawa H: *Role of IL-6 in the progression of mesangial proliferative GN. Kidney International 43(Sup 39):S71-S75, 1993*
11) Egido J et al: *Role of TNF∝ in the patho-*

genesis of glomerular disease. Kidney International 43(Sup 39):S59-S64, 1993

12) Varade WS, Forristal J, West CD: *Patterns of complement activation in idiopathic membranoproliferative glomeulonephritis. Am J of Kidney Diseases 16:196-206, 1990*

13) Johnson RJ et al: *Modulation of experimental mesangial proliferative nephritis by interferon-γ. Kidney International 47:62-69, 1995*

14) Gesualdo L, Paolo SD, Ranieri E, Schena FP: *Trapidil inhibits human mesangial cell proliferation: Effect on PDGF β-receptor binding and expression. Kidney International 46:1002-1009, 1994*

15) Jacobson, Striker, Klahr: *The principles and practice of Nephrology, 2nd ed:149-158, 1995*