반월상 사구체신염

한림대학교 의과대학 내과학교실

노 정 우

Crescentic Glomerulonephritis

Jung Woo Noh, M.D.

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

Crescentic glomeruloephritis(반월상사구체신염)는 급성사구체신염의 임상양상을 보이는 예들의 대부분의 예에서 빠르게 정상으로 회복되는 경우와 달리, 일부의 적은 예에서 경도의 요독증, 핍뇨 등의 임상상이 기대와 달리 빠르게 회복되지 않으며 사구체 여과율(GFR)이 계속 감소하여, 치료를 받지 않는 경우 처음 발병 후 수주 내지 수개월내에 급속하게 만성신부전증으로 발전하는 사구체질환군을 모두 지칭하는 급속진행성사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis: 이하 RPGN)의 특징적인 병리소견으로 알려져 있다. 임상적진단인 RPGN의 많은 예에서 관찰한 사구체의 약 50-70%이상에서 반월(crescent)형성을 확인하는 경우 반월상사구체신염이라고 진단할 수 있는데[1] 원인론적인 관점에서 볼 때 반월형성은 거의 어떤 형태의 중식성 사구체신염(glomerulonephritis: 이하 GN)이나 혈관염에서도 발생할 수 있으므로 반월형성 자체는 어떤 질환의 특이적 병리소견이 아닌 것으로 생각된다[2]. RPGN에서는 특징적인 extensive extracapillary proliferative(crescentic) GN의 병리소견이외에도 드물게 반월이 거의 없는 segmental 또는 diffuse necrotizing GN 또는 diffuse endocapillary proliferative GN의 조직병리소견을 보이기도 하고[1] 이외에 RPGN과 임상양상은 유사하나 뚜렷히 다른 병리소견을 보이는 thrombotic microangiopathies, atheroembolic renal diseases, acute tubular necrosis, acute interstitial nephritis 같은 질환들이 있어[3] 이들 질환과의 감별진단이 반드시 필요하다. 또한 RPGN의 임상양상이 아니라 신증후군의 양상으로나타나는 반월상사구체신염이 있는가 하면[4], 심한 반월형성에도 불구하고 만성신부전에 이르는데 10여년의 기간이 소요가 되는 경우도 있어[5, 6] 병리조직진단인 반월상사구체신염을 지칭하는데 임상적 진단인 RPGN을 사용하는 것이 바람직하지 않다고 생각되고, 또한 역으로 RPGN을 지칭하는데 반월상사구체신염이라는 진단명을 사용하는 것도 옳지 않다고 생각된다[3]. 다만 반월상사구체신염을 보이는 경우 RPGN의 임상상을 보이는 경우가 많으므로 어떤 원인에 의한 신손상이라도 신기능 감소가 빠르게 진행되면 일단 반월상사구체신염을 의심하여보고 필요한 경우 조기진단을 위한 조기신생검을 실시하여 그 결과에 따른 적극적인 치료로 신기능의 회복 및 유지를 꾀하는것이 반드시 필요할 것으로 사료된다.

반월은 여러가지 원인 또는 기전으로 발생한 사구체 모세혈관의 손상으로 인하여 기저막이 파열되고 이때 혈액성분과 함께 섬유소원(fibrinogen)이 보우만강내로 유입되며 생성이 시작되는 것으로 알려져 있는데 이후 응고기전의 활성화에 의하여 섬유소(fibrin)가 생성되고 이어 이들을 탐식하기위한 대식세포를 비롯한 여러 염증세포의 침윤과 함께 활성화된 여러종류의 cytokine들과 성장인자들이 관여하여 보우만강의 상피세포들이 증식되며 여기에 섬유모세포 등의 여러신세포에서 생성된 교원질, 비교원질단백 등의 기질단백 침착이 진행되어 사구체 경화가 진행되게되고 이에 의하여 사구체 기능이 없어지는 것으로 생각된다[1, 3, 4]. 그러나 이 같은 관점에서보면 반월형성의 기전 자체는 타 조직의 손상시 섬유화가 발생하는 기전과 크게 차이가 없다. 다만 발생장소가 특수하게 사구체이어서

반월형성이라는 특징적인 병리소견을 보이는 것으로 생각된다[7]. 또한 반월형성이 시작되어 사구체에 이 같은 변화가 이루어지면 사구체 경화 만이 아니라 신피질의 간질조직에도 섬유화가 같이 발생하며[1, 3, 4, 7-10, 43], 이같은 변화는 사구체가 없는 신수질의 간질조직에서도 관찰된다[11]. 그러므로 일부의 예외가 있을 수 있겠으나 병리진단인 반월상사구체신염의 경우 대부분의 경우 빠르게 신기능의 감소를 보이는 것은 피할 수 없을 것으로 판단된다. 이에 저자는 이같이 중요한 임상적 의미를 가지고 있는 반월상사구체신염의 발생 및 만성신기능부전으로의 빠른 진행방지 와 치료를 위하여 문헌고찰 및 실험결과를 토대로 반월상사구체신염의 발생기전을 확인하고, 이를 분류하여 이에 따른 임상적특징과 문제점을 도출하여 반월상사구체신염의 발병에 대한 이해를 돕고 진단과 치료에 도움이 되게 하고자 하였다.

발생기전

반월 형성시 병리조직학적 변화 및 발생기전은 동물실험을 통하여 상당히 밝혀져 있으나 연구자에 따라 조금씩 다른 양상을 보이고 있다[8-10, 43]. 사구체 질환에서 사구체 모세혈관의 파괴와 함께 응고 기전이 관여하여 반월 형성이 진행된다는 근거가 사람의 신생검이나 실험적인 관찰을 통하여 알려져 왔다[9, 10-13] 사구체 모세혈관벽의 파괴는 여러 가지 원인 또는 기전에 의하여 이루어지는데 이를 크게 1) Goodpasture syndrome 경우와 같이 항사구체기저막항체(anti-glomerular basement membrane antibody: 이하 anti-GBM Ab)가 GBM에 선상침착후 염증과정을 거쳐서 발생하는 경우, 2) 연쇄상구균감염후 사구체신염(Poststreptococcal glomerulonephritis: 이하 PSGN) 이나 IgA 신병증 같은 여러 원인에 의하여 발생된 면역복합체가 사구체에 과립상침착후 염증과정을 거쳐서 발생하는 경우, 3) 혈관염의 경우와 같이 면역복합체나 면역글로불린의 침착이 사구체에서 거의 발견이 안되나 특이한 항체인 ANCA등이 관여하는 염증과정을 거쳐서 발생하는 경우로 분류할 수 있다[3, 4]. 이들 1) 2)에 의한 손상의 자세한 기전은 항체나 면역복합체가 모세혈관벽에 침착하여 intercellular adhesion molecule(이하 ICAM)-1 lymphocyte function associated antigen 1(LFA-1)와 같은 intercellular adhesion molecule들을 활성화시키는 등의 여러 과정에 의하여 발생하는데 그 결과로 활성화된 leukocyte, monocyte가 모세혈관벽에서 enzyme과 oxygen radicals를 내어 모세혈관벽의 손상을 가져오는 것으로 생각된다. 이 같은 사실은 Nishikawa, Kawasaki 등이 항 ICAM 항체투여로 anti-GBM Ab에 의한 반월상사구체신염의 생성을 억제할 수 있었던 보고에 의하여 확인되었다[14, 30]. 또한 항체나 면역복합체의 사구체 모세혈관벽 침착이 확인되지 않는 ANCA 관련기전에 의한 GN 또는 혈관염등에서도 1) 2)와 유사한 기전에 의하여 사구체모세혈관벽의 파괴를 가져올것으로 생각되는데[3] 실험상 ANCA와 정상 호중구를 반응시키는 경우 degranulaion이 일어나고 oxygen free radical이 생성되는 것이 확인되어[15] ANCA가 관련된 경우 자극된 호중구가 혈관내피세포에 손상을 주어 사구체 모세혈관벽의 파괴를 가져오거는 것으로 생각되나[16] ANCA가 호중구에서 분비된 효소가 중화되는 것을 억제하여 증강된 효소작용으로 조직의 손상을 가져오거나 ANCA가 직접 proteinase-3나 내피세포에 결합하는등의 여러 가지 다양한 기전에 의하여 모세혈관벽의 손상이 발생하는 것으로 알려져 있다[17]. 그러나 호중구의 serine protease인 proteinase-3에 대한 항체인 C-ANCA(cytoplasmic ANCA)는 주로 Wegener's granulomatosis와 관련이 크고, 호중구의 myeloperoxidase에 대한 항체인 P-ANCA (perinuclear-ANCA)가 주로 일차성 반월상 사구체 신염과 polyarteritis nodosa와 관련이 되어 있으며 C-ANCA와 관련이 된 경우 신병변이 더 심하고 신기능의 감소가 더 빠르게 나타나며 P-ANCA와 관련이 있는 경우는 이와 대조적으로 만성병변을 보이는경우가 많다는 보고가 있어[21] 이 두 ANCA 사이에 뚜렷한 기전의 차이가 있을것으로 생각되나 아직 확실하지 않다. 그러나 이 같은 기전의 차이에 관계없이 모세혈관벽의 파괴가 이루어지는 경우에 반월형성이 시작될 수 있는 것으로 생각된다. 즉 이 모세혈관벽의 손상 부위를 통하여 섬유소원(fibrinogen)이 유입되며 응고기전의 활성화로 섬유소(fibrin)가 형성되면, 여기에 이들 탐식하기위한 대식세포를 비롯한 여러 염증세포의 침윤이 일어나며 보우만강의 벽측상피세포들이 주로 증식되고 특히 hy-

aluronate 등은 국소적으로 T cell등을 활성화 시키고[22] 나아가 이들 활성화된 세포들이 interleukin-1, interleukin-2, tumor necrosis factor-α, transforming growth factor-β(이하 TGF-β) 등을 분비하게 되는데 각각의 cytokine 들이 모두 중요한 역할을 시행하고 있겠으나 특히 TGF-β는 여러 염증세포에 대한 chemotatic 작용이외에 plasminogen activator를 억제시켜 fibrinolysis를 억제하고 또한 교원질(collagen) 등의 침착을 자극하여 사구체의 경화를 촉진시켜 반월상사구체신염 발생, 사구체경화 및 신섬유화에 있어서 TGF-β의 역할이 지대하다 하겠다[7]. 반월상사구체신염 발생에 이어지는 사구체경화 및 신섬유화에 있어서 TGF-β의 역할과 중요성은 Coimbra 등에 의하여 항가토기저막항체투여에 의한 가토의 반월상 사구체신염모델에서 다시 확인된바 있고[23] TGF-β이외 IL-1 같은 cytokine[53-55]이나 adhesion molecule들의 반월상사구체신염 발생에서의 역할도 최근 연구되고 있다[14, 54]. 또한 Border등은 반월상사구체신염은 아니나 역시 사구체경화를 가져오는 것으로 알려진 항 θ-1 항체로 유발시킨 쥐의 급성간질세포중식성사구체신염모델에서 초기에 사구체경화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 TGF-β에 대한 항혈청을 투여하여 이 질환의 발병을 뚜렷하게 억제하여[24] 사구체경화 및 신섬유화에 있어서 TGF-β의 역할과 중요성을 단적으로 증명한 바 있다. 반월내에 유입된 활성화된 monocyte는 표면에 prothrombinase 같은 membrane bound procoagulant factor를 발현시켜 섬유소중합을 촉진하는 것으로 알려져 있는데[25] 여기에 시간이 지남에 따라 fibroblast의 유입과 이에 따른 collagen의 침착이 확인된다. 그리고 이 fibroblast 도 보우만주머니(Bowman's capsule)에 손상이 발생한 다음 주위조직에서 유입되는 것으로 알려져 있다[7]. 보우만강내에서 발견되는 세포는 반월형성초기에 보우만주머니에 손상이 크게 없을 때에는 상피세포가 주를 이루고 모세혈관에서 나온 것으로 생각되는 염증세포가 약간 보이나 시간이 지나면서 보우만주머니에 손상이 발생함에 따라 monocyte, macrophage, T cell 등이 주를 이루어 이 세포들이 모세혈관만이 아니라 주위조직에서 유입될 가능성이 더욱 높음을 시사하고 있다[7]. 그러나 Wiggins 등은 가토 anti-GBM Ab 모델 반월상사구체신염에서 활성화 된 T cell(MHC II positive T cell)이 제일 먼저 사구체에, 다음에 사구체주위조직 그리고 간질조직의 순으로 발견되는 것을 보고하여 반월형성 및 사구체, 간질 섬유화에 모세혈관으로부터 유래한 T cell이 관여할 가능성을 보고하여[26] 세포성 반월의 형성에는 모세혈관과 사구체주위(간질)조직 양측 모두에서 유래한 세포 모두가 관여하는 것으로 생각된다. 즉 이들 세포들과 보우만강내의 벽측상피세포의 증식으로 세포성반월을 형성하고 진전되어 섬유화반월(fibrous crescent)형성에 이어 사구체경화로 각 사구체기능의 손실이 발생하는 것으로 알려져 있다. 즉 이같은 반월형성의 과정은 anti-GBM Ab 투여에 의한 반월상사구체신염 가토 모델에서 1. hypercellular glomerular tuft 2. fibrin containing proteinaceous matrix in the Bowman,s space 3. cellular crescent 4. fibrocellular crescent 5. sclerosed glomeruli 와 같이 진행에 따라 분류된 바 있는데[7] 저자도 동일한 모델의 실험상 이와 유사한 모양의 반월의 변화 모양을 관찰할 수 있었다.

이같이 여러 원인에 의한 모세혈관벽의 손상이후 반월생성에서 가장 중요한 다음 단계는 이미 언급한바 있는 섬유소원의 보우만강내의 유입 및 여러 응고기전에 의한 섬유소중합체(fibrin polymer)의 형성이다. 이것은 thrombin dependent, thrombin independent 두 기전 모두에 의하여 이루어지는 것으로 알려져 있는데 이것은 extracapillary proliferation 과 monocyte 의 macrophage로의 변형에도 결정적으로 중요한 것으로 생각된다[3, 7]. 반월상사구체신염의 발생에서 보우만강내 생성된 섬유소원의 중요성은 Naish와 Thomson등이 동물실험에서 섬유소를 제거하여 반월 형성 수와 신부전의 정도가 감소된 것을 보고하므로써 이미 증명한 바 있다[12, 13]. 마지막으로 반월형성후 반월이 조직화(organization)되어 섬유화반흔으로 남게되는 중요한 한 단계는 간질조직으로부터 섬유모세포(fibroblast)의 보우만강내로의 유입이다. 간질조직으로부터 섬유모세포 등의 유입에는 보우만주머니에 열공의 발생이 전제가 되어야 한다. 대개 보우만주머니의 파열이 반월 형성의 직접적인 결과로 여겨져 왔으나[27], 활성화된 단핵세포들이 사구체주위에 국소적 침윤되어 야기된다는 주장도 있다[28]. Lan 등이 보고한 백서의 항사구체 유도성 반월성 사구체신염의 모

형에서는, 사구체주위에 침윤되는 활성화된 백혈구는 보우만주머니에 파열이 없을 때는 대식세포가 주로 미만성으로 침윤되나, 보우만주머니에 파열이 있는 경우는 파열된 부위에서 대식세포의 수에는 변화가 없이 T 림프구와 IL-2R$^+$세포가 현저히 증가됨을 관찰하였고, 이는 아마도 이러한 세포들이 사구체의 보우만주머니의 열공을 통하여 보우만주머니내로 들어온 것으로 설명하였다[29]. 사구체 주위에 백혈구의 침윤을 일으키는 기전에는 여러가지 가능성이 시사될 수 있는데, 혈관간부(mesangial stalk)로 또는 보우만주머니를 통하여 주화성 분자들(chemotactic molecules)이 확산되는 것과 신문(hilus) 부위에서는 접착분자(adhesion molecules)의 표현등으로 설명하였다[30-32]. 또한 활성화된 T 세포에서 유도된 감마 인터페론, IL-1과 IL-6 등의 cytokine은 사구체주변에 인접된 대식세포를 자극하여 단백질 분해 효소를 분비하여 보우만주머니를 손상시킬 수 있으며, 기저막성분을 변화하게 하고 반응성 산소군(reactive oxygen species)을 생산하게 된다는 보고도 있다[33, 34]. 그러나 반월 형성 유무에 관계없이 보우만주머니의 파열이 발생할 수 있으므로 이 기전은 다양한 사구체신염에 적용되고 있다. 세포성 반월이 진행되어 생기는 섬유성 기질화는 보우만주머니가 파열되었을 때에 주로 나타나는데, 이는 활성화된 T 세포와 섬유모세포가 사구체 주위에서 보우만주머니내로 유입되는 것을 암시하는 중요한 과정이다. 보우만주머니의 파열공으로 섬유모세포가 보우만주머니내로 들어가서 세포성 반월이 섬유세포성과 섬유성 반월로 전환되는 것으로 생각된다[29, 35, 36, 47].

섬유모세포의 유입에는 대식세포등에서 분비된 TGF-β 등의 cytokine들이 중요한 역할을하는 것으로 알려져 있는데 monocyte 등에서 분비된 monokine 들도 섬유모세포에 영향을 미쳐 보우만주머니의 손상난 구멍을 통하여 유입되는 것으로 생각된다[7, 37]. 이같이 여러 기전을 거쳐 손상된 사구체에 유입된 섬유모세포만이아니라 사구체 구성세포인 혈관간세포(mesangial cell)[23, 38], 상피세포[39]등에서 기저막 교원질(제 IV, V형)뿐 아니라 간질 교원질(제 I, III형)의 생성이 증가하고 여러 종류의 비교원질단백까지 침착하여 세포외기질단백의 증가에 의하여 궁극적으로 사구체경화 및 간질섬유화가 발생하는 것으로 생각된다[40-43]. Merritt등은 이 같은 과정에서 α1(I) procollagen, α1(IV) collagen m-RNA가 신사구체가 아닌 주위 간질조직에서 먼저 발현되는 것을 보고하여 반월상사구체신염에서 간질조직의 섬유화가 사구체 경화에 선행하는 것을 보고하여 반월상사구체신염의 발생에서 간질조직이 중요하게 관련되는 것을 다시 한번 확인하였다[44]. 그러나 반월형성이 곧 교원질단백의 침착에의한 사구체 경화 및 신섬유화를 야기시키는 것은 아니고 아직 확실하지 않은 기전에 의하여 반월이 소산 되는 경우가 보고되고 있다. 이것은 IgA 신병증환자에서 active stage에 신생검에서 매우 높은율의 초기 반월형성을 보였으나 약 30일 후 다시 신생검을 한 결과 매우 반월형성 빈도가 매우 낮았다는 것을 보고하여 반월의 소산의 가능성을 보고한 경우와[7, 45], Hind 등은 21예의 anti-GBM Ab에 의한 반월상사구체 신염 전예에서 신기능의 회복을 볼 수 없었으나 anti-GBM Ab에 의하지 않은 반월상사구체신염 환자에서는 27예중 63%에서 상당한 신기능의 회복을 볼 수 있음을 보고한 바 있는데[46], 후자에 있어서는 반월의 생성정도가 사구체 경화를 통한 신기능소실과 직접 일치않는 것으로 생각되어 이 과정에서 반월의 소산이 있었을 것으로 생각된다. 이것은 동물실험에서도 증명 되었는데 Wiggins 등은 가토의 anti-GBM Ab에 의한 반월상사구체신염 모델에서 병일 7일의 조직에서약 90% 정도의 반월형성이 있었으나 약 병일 50일 정도의 가토에서는 약 50% 정도의 반월만 확인되고 나머지 사구체는 정상인 것을 보고한바 있고[7] Silva등도 쥐의 anti-GBM Ab에 의한 반월상사구체신염 모델에서 비슷한 결과를 경험하고 보고한 바 있다[47]. 저자도 한 실험과정중 동일한 실험모델에서 6마리의 가토를 각각 병일에 따라 추적 조직검사를 한 결과 동일한 개체에서도 거의 전예에서 병일 7일에서의 반월생성이 병일 80일의 경화된사구체의 수보다 크게 많았으며 이를 통하여 질병경과중 반월의 소산을 미루어 증명할 수 있었다. 이같은 반월의 소산은 반월형성에 관여한 세포의 차이, 보우만 주머니의 파괴정도 및 섬유모세포의 보우만강내의 유입정도, 치료를 받는 경우 치료에 대한 반응 정도 등에 기인할 것으로 추측되나 아직 확실하지 않다[7].

분류 · 치료 및 예후

반월상사구체신염은 여러 형태의 신질환에서 발생할 수 있는데 그 원인을 분류하면 임상적으로 다음과 같이 크게는 두가지 또는 네가지의 상태에서 에서 발병하게되는데 그 분류는 보고자마다 조금씩 다르다[1-4]. 그중 Glassock등은 다음과 같이 분류하였는데

Table 1. Classification of Disorders Associated with Extensive Glomerular Crescents and Rapidly Progressive Glomerulonephritis

Primary Glomerular Diseases
Primary diffuse crescentic glomerulonephritis
Type I: anti-GBM-mediated disease, without pulmonary hemorrhage (with anti-GBM)
Type II: immune complex-associated disease (without anti-GBM or ANCA)*
Type III: pauci-immune (with ANCA)†
Type IV: mixed pattern (with anti-GBM and ANCA)
Type V: pauci-immune (with ANCA or anti-GBM)
Superimposed on another primary glomerular disease
Mesangiocapillary glomerulonephritis (especially type II)
Membranous glomerulonephritis (with or without anti-GBM)
IgA nephropathy
Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis
Focal sclerosis (rare)
Associated with Infectious Disease
Poststreptococcal glomerulonephritis
Infective endocarditis
Visceral abscesses
Hepatitis B and C
Mycoplasma infection
Histoplasmosis
Influenza (?)
Associated with Multisystem Disease
Systemic lupus erythematosus
Goodpasture disease (anti-GBM with pulmonary hemorrhage)
Schonlein-Henoch purpura
Systemic polyangiitis
Microscopic polyangiitis (with ANCA)
Wegener granulomatosis (with ANCA)
Churg-Strauss syndrome
Other variants
Mixed (IgG/IgM) cryoimmunoglobulinemia (hepatitis C)
Relapsing polychondritis
Carcinoma (lung, bladder, prostate)
Lymphoma
Associated with Medications
Allopurinol
Rifampin
D-Penicillamine
Bucillamine
Hydralazine

ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody.
†May be a forme fruste of microscopic polyangiitis. Most patients have ANCA.

[3](Table 1). 이것은 크게는 반월상사구체신염을 일차성 반월상사구체신염과 이차성 반월상사구체신염으로 나누고 이차성 반월상사구체신염의 원인을 다시 감염에의한, 전신질환에 의한, 약물에의한 반월상사구체신염으로 나누어 모두 네 종류로 나누었다. 또한 일차성 반월상사구체신염도 처음부터 반월상사구체신염으로 발병하는 군(primary diffuse crescentic glomerulonepyhritis)과 이미 기존의 신질환등이 있던 상태에서 발병하는 군(crescentic glomerulonephritis superimposed on another primary glomerular diseases)의 두군으로 나누었는데 다른 보고자들도 이와 유사한 분류를 하고있다[1-4]. 일차성 반월상사구체신염의 분류 및 원인의 감별에 중요한 것은 임상상과 신조직검사소견이외에 특징적으로 중요한 두 개의 자가 항체, anti-GBM Ab와 ANCA의 존재유무이다. 일차성 사구체질환에의해 미만성 반월상사구체신염(diffuse crescentic glomerulonephritis)이 발생하는 경우는 이 두가지 항체의 발현상태 및 조직소견, 임상상등에 따라 다섯가지 형으로 나뉘는데 간단히 정리하여보면 다음과 같다. Type I은 혈중 anti-GBM Ab가 확인되고 면역글로불린(Immunoglobulin: 이하 Ig)의 선상침착이있으나 임상적으로 폐출혈등 신증상이외의 증상이 없는 경우이고 type II는 anti-GBM Ab과 ANCA가 확인되지않으며 면역복합체의 과립상침착이 있는 경우이고, type III는 ANCA가 확인되나 Ig의 침착이 없는 경우이고, type IV는 혈중 anti-GBM Ab과 ANCA가 동시에 확인되며 Ig의 선상침착도 같이 있는 경우이며 type V는 anti-GBM Ab과 ANCA가 확인되지 않고 Ig의 침착도 없는 경우이다[3]. 이차성 반월상사구체신염도 약물투여 등의 병력, 혈액내 항원, 항체 검사, 신조직검사소견 등에 의하여 확인될수 있는데 예를 들면 반월상사구체신염 조직소견과 함께, 혈관간조직에 IgA의 침착이 있으며 antinuclearantibody(ANA) 등이 음성이면 IgA nephropathy, antistreptolysin O titer의 상승과 함께 혈중보체의감소 및 subepithelial hump등이 보이는 경우 poststreotococcal GN, ANA 및 double stranded DNA 항체등에 양성인 경우 전신성홍반성낭창, 특별한 소견이 없이 반월상사구체신염의 발생유발 가능 약물 등을 투여한 과거력을 확인하는 등의 경우 각각의 원인에 의한 이차성 반월상사구체신염 발생을 확인할 수 있다[1-3]. 일차성 반월상사구체신염의 진단은 이차성 반월상사구체신염을 감별 제외시킨 후 진단할 수 있는데 실제에 있어서는 이들 이차성 반월상사구체신염의 원인들이 잘 드러나지 않거나 미미하게 표현되는 경우도 적지 않으므로 실제 이들의 정확한 감별은 어려운 경우가 많다. 각각의 질환의 임상적특징 및 치료, 예후는 다음과 같다[1-3].

1. 일차성 반월상사구체신염

일차성 사구체 질환에 의한 미만성 반월상사구체신염은 임상적으로는 매우 드문 질환이나 다섯 형으로 분류 되는데 다음과 같이 각 질환의 특성을 비교하여 정리할 수 있다[1, 3].

1) Primary Crescentic Glomerulonephritis, Type I(Anti-GBM Ab mediated crescentic glomerulonephritis without pulmonary hemorrhage)

혈중 anti-GBM Ab가 확인되고 Ig 중 특히 IgG의 선상 침착이 있으나 임상적으로 폐출혈등 신증상이외의 증상이 없는 경우인데 일차성 미만성반월상사구체신염의 약 10-20%를 차지한다. 젊은 남자에게 호발하는 것으로 알려져있는데 anti-GBM Ab에 대한 면역혈청학적 검사방법이 널리 이용되면서 연장자 및 여성에서의 발병도 많이 보고되어 남녀의 발생비는 1.3:1 정도이고 20-30세 및 50-70세의 두 개의 발병연령의 peak가 있다. 이 질환은 동양인에게는 적은 것으로 알려져 있는데 발병전 상기도 감염이나 hydrocarbon 증기에 노출이되는 것이 발병의 원인으로 의심이 된다. 이 질환은 Goodpasture syndrome과 달리 폐출혈이 동반되지 않는 것이 특징인데 Goodpasture syndrome의 적지 않은 예에서 폐출혈이 매우 미미하여 초기에 일차성 미만성 반월상사구체신염 1형 으로 진단된 적지않은 예에서 후에 Goodpasture syndrome 과 같이 폐출혈이 동반되는 등의 임상상을 보이는 경우가 많다. 95% 이상의 예에서 초기부터 radioimmunoassay(방사면역측정법: 이하 RIA) 방법을 이용하는 경우 anti-GBM Ab를 확인할 수 있는데 이것은 거의 대부분이 IgG 이나 드물게 IgA 인 경우도 있다. 이 항체는 사구체 기저막의 type IV collagen의 α3-chain 의 noncollagenous domain(NC1)에 있는 25-27kd 크기의 항원에 가서

붙게되는 데, 약 90%의 항체가 이 epitope 에 가서 결합하고 나머지는 type IV collagen 의 다른부위나 다른 세포외 기질항원에 가서 결합한다. 이 dominant epitope는 type IV collagen의 α3-chain의 non-collagenous domain(NC1)에 있는 COOH terminal 의 36 amino acid segment 인데 이것은 GBM에 가장 많으나 이외에 세뇨관 기저막, alveolar기저막, choroid plexus등에서도 발견된다. 병리조직소견중 광학 현미경소견은 일반 반월상사구체신염의 소견의 그것과 다를바 없으나 면역형광현미경 소견상 선상의 IgG, 드물게 IgA의 침착을 볼수 있는데 IgG의 아형 검사상 남자는 IgG1 여자는 IgG4가 많았다[8]. 또한 RIA 등의 방법으로 anti-GBM Ab를 확인하는데 초기에 약 95%의 환자에서 확인할 수 있다[3]. 그러나 이 검사는 결과를 알기까지 적지 않은 시간이 걸리고 여기에 현재의 국내 현실을 감안하는 경우 진단에 이르기까지의 기간은 매우 길어진다. 따라서 손쉽고 신속하게 환자의 혈청에서 anti-GBM Ab의 존재를 확인하는 방법이 있는데 환자의 혈청을 이용한 간접면역형광염색법이다. 즉 미리 획득하여 놓았던 타인의 정상 신조직 절편을 환자의 혈청으로 처리한후 fluorescein-labeled anti-human-IgG, 또는 IgA 항체로 처리한후 형광현미경으로 관찰할 때 환자의 혈청내에 anti-GBM Ab가 존재하는 경우 IgG의 선상침착을 확인할 수 있다. 그러나 이 방법의 단점은 이검사에 의하여 양성으로 판단이 되는 경우는 진단할 수 있으나 약 40% 의 예에서 위음성 반응이 나타나 음성반응시라도 anti-GBM Ab의 존재 가능성을 배제할 수 없는데 있다[2]. 이 간접형광염색법이 음성으로 나타나는 경우 신조직검사를 시행하는 경우가 많은데 면역형광염색에서 IgG 의 선상침착이 보이는 경우 anti-GBM Ab의 존재 가능성을 강력하게 시사한다. 그러나 이같은 선상의 침착은 당뇨성신증, fibrillary glomerulonephritis에서도 특징적으로 볼 수 있으므로[48, 49] 임상적 또한 기타 조직학적 소견에 의하여 이들을 역시 감별하여야 한다. 이 질환에서도 ANCA가 발견이 될 수가 있는 데 약 30% 이내 정도에서 발견되고 이것은 Goodpasture syndrome의 경우도 유사하다[50].

Type 1 primary crescentic glomerulonephritis 의 전자현미경소견은 GBM에 특징적인 gap과 여러 종류의 염증세포의 침윤, fibroblast 등의 침착이 관찰되고 진행하는 경우 교원질단백의 침착을 확인할 수 있는데 electron dense deposit는 드물게 발견된다. Type 1 primary crescentic glomerulonephritis 이외에 anti-GBM Ab와 관련된 질환으로는 이미 잘 알려진 Goodpasture's syndrome과 hereditary nephritis 인 Alports 증후군 환자에서 신부전 발생으로 시행한 신이식환자의 일부(5-10%)에서 발생하는 anti-GBM Ab 질환이다[51]. 이 Alport 증후군 환자들은 type IV 교원질의 α5-chain에 이상을 가지고 있는데 이로 인해 anti-GBM Ab가 이 환자들의 사구체 기저막에는 결합하지 못한다. 그 이유는 사구체내에서 α3-chain 과 α5-chain은 유사한 분포를 보이는데 이것으로 미루어 이들이 특정한 type의 교원질을 이루는데 서로 필요한 것으로 생각된다. 따라서 type IV 교원질의 α5-chain에 이상이 있는 경우 새로운 교원질의 생성을 제한하여 type IV 교원질의 α3-chain에 소위 Goodpasture antigen의 침착을 방해하기 때문이다. 이와 대조적으로 Alport 증후군 환자에게 이식된 정상인 이식신의 Goodpasture antigen은 정상이므로 Alport 증후군 환자에서는 보지못했던 항원에 대한 항체발생반응이 발생할 수 있다. 이때 발생하는 조직손상이 주로 신장과 폐에 국한되는 것은 α1, α2-chain이 더욱 광범위하게 체내에 분포되어 있는 반면 α3, α5 chain은 그 분포가 사구체와 alveolar 기저막에 주로 국한되어 있기 때문이다[51, 52]. 이상의 검사등에 의하여 anti-GBM Ab 관련 신질환, 특히 일차성반월상사구체신염 1형을 진단할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이 질환의 치료[3]는 먼저 혈장내 anti-GBM Ab와 염증세포의 중개물(mediator) 및 cytokine 등을 제거하기 위하여 plasmapheresis를 시행하는데 하루 2-4 liter씩 albumin을 대치액으로 4-14일간 anti-GBM Ab의 역가가 매우 낮거나 없어질 때까지 시행한다. 이때 hypovolemia induced hypotension, anaphylactoid reaction, hypocalcemia 등의 합병증이 올 수 있는데 0.05% 정도의 사망율을 보인다. 동시에 새로운 항체의 생성을 억제하기 위하여 면역억제를 시행하는데 glucocorticoid 단독 또는 cyclophosphamide와 같이 사용하는데 anti-GBM Ab 관련 신질환의 경우 plasmapheresis를 시행하는 경우, pulse steroid therapy같이 과량

의 steroid 투여의 치료 효과는 아직 불분명하여 모든 경우에 다 적극적으로 권장되지는 않는다. 이같은 면역억제의 기간은 보고자에 다라 다르나 보통 6-12 개월 정도 시행하는 것이 보통인데 anti-GBM Ab가 검출되지 않는 경우 3 개월정도 치료 하기도 한다. 이같은 치료는 혈장 creatinine 이 8mg/dl 이하인 경우 시행하는 것이 좋은데 그 이유는 이 이하에서 상기치료를 시작하는 경우 약 90%에서 1년 뒤 신기능을 보존할 수 있었으나 그 이상의 상태에서 치료를 시작한 경우 약 10% 만이 1년 뒤 신기능을 보존할 수 있었기 때문이다. 특히 반월형성이 사구체를 다 둘러가며 있던지(circumferential crescent), 심한 세뇨관위축, 간질섬유화, 사구체섬유화 또는 반월이 진행된 경우신기능이 악화된 경우 등에서 예후가 좋지 않다. 또한 GFR이 5ml/min 정도로 신기능이 악화된 경우도 예후가 좋지 않은 경우가 많은데 일부의 예에서 치료와 함께 신기능이 회복되기도 한다. 이것은 GFR 의 감소는 교원질침착에의한 경화가 오기전이라도 보우만강내의 proteinaceous material의 충만, 여러세포의 유입에 의한 세포성반월 등에 의해 GFR이 감소될 수도 있기 때문으로 생각된다. 또한 병변에서 fibrin related antigen이 자주 발견되므로 항응고제의 사용이 도움이 될 수 있을 것으로 판단되나 실제 크게 도움이 되지 않고 오히려 요독증이 있는 경우는 이미 응고기전의 장애가 있으므로 이들 약제를 사용하는 경우 출혈을 조장할 수 있으므로 사용하지 않는 것이 좋다. 특히 anti-GBM Ab 관련 신질환의 경우 폐출혈이 동반될 수도 있고 신생검을 실시하는 경우가 많으므로 생검후 출혈에 특히 주의 하여야 한다. 그러나 anti-GBM Ab에 의해 유발된 가토의 crescentic nephritis 에서 ancrod 투여에 의한 defibrination 의 보고[13]나 tissue plasminogen activator의 투여가 효과가 있었다는 보고[53]는 항응고 치료보다 fibrinolysis 유도가 효과 있을 것이라는 것을 추측케하나 아직 이에 대한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

2) Primary Crescentic Glomerulonephritis, Type II (Immune complex mediated crescentic glomerulonephritis)

Anti-GBM Ab와 ANCA가 확인되지 않으나 Ig의 과립상침착이 있는 경우인데 일차성 미만성반월상사구체신염의 약 10-20%를 차지한다. 그러나 이경우의 많은 예에서 초기에는 일차성반월상사구체신염으로 생각되나 후에 결국 전신성홍반성낭창, cryoglobulinemia 같은 multisystemic disease에 의하거나 membranous GN, mesangiocapillary GN, IgA 신병증 같은 일차성사구체질환에 새로운 반월상사구체신염이 병발하는 것이 확인되는 양상을 보이는 경우가 많다. 임상상과 검사소견은 type I primary crescentic glomerulonephritis와 유사한데 혈장 C3가 떨어지고 cryoglobulin 과 순환면역복합체가 자주 발견되나 anti-GBM Ab 와 ANCA 는 검출되지 않는다. 조직소견은 type 1 primary crescentic glomerulonephritis와 유사하나 전자현미경소견은 특징적으로 달라 혈관간조직과 내피세포하, 상피세포하 등에 electron dense deposit를 보인다. Type I primary crescentic glomerulonephritis 와 같이 치료하지 않는 경우 빠르게 만성신부전에 이르는 경우가 역시 많으나 1형과 다르게 반월형성이 심하지않고 endocapillary proliferation이 있는 경우등에서 저절로 관해되는 경향이 있다. Type II primary crescentic glomerulonephritis의 치료[3]는 현재로서는 pulse steroid 요법이 가장 효과적이고 안전한 것으로 판단된다[54]. 200-1000 mg의 methylprednisolone을 매일 또는 격일로 한 번씩 총 3-4회 투여하는 pulse 요법은 드물지만 급사와 같이 치명적일 수 있는 합병증을 예방하기위해 수시간에 걸쳐서 투여해야 하는데[56] 이후 수주간 경구로 prednisolon을 1mg/Kg 정도 투여한후 감량한다. ANCA는 음성이나, 혈관염의 소견을 같이보이는 경우 cyclophosphamide를 병용하는 경우 더 좋다고 알려져 있으나 plasmapheresis 치료는 큰 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

3) Primary Crescentic Glomerulonephritis, Type III

ANCA가 혈중에서 확인되나 선상 또는 과립상 Ig의 침착이 없고 또한 electron dense deposit가 없는 경우인데 따라서 pauci-immune glomerulonephritis로 불리운다. primary crescentic glomerulonephritis 환자의 50-70% 정도를 차지하는데. 많은 예에서 전신성혈관염 때 볼 수 있는 발열, 관절통, 복통 등의 전신증상을 같이 보인다. 검사소견상 anti-GBM Ab, 순환면역복합체, cryoglobulin등은 확인되지 않으나 75-90%에서 ANCA가 확인된다. Alcohol

fixed slide에서 P-ANCA 가 가장 잘 관찰되는데 적은예에서는 C-ANCA 양상을 보인다. 이것은 proteinase-3와 관련이 있는 것으로 알려져 있는데 이 proteinase-3에 대한 autoantibody(C-ANCA)가 확인되는 경우 Wegener's granulomatosis의 다른 임상증상이 동반되었는 지를 확인하여 혹시 Wegener's granulomatosis의 임상증상이 뚜렷하지 않은 예가 primary crescentic glomerulonephritis, type III로 진단되었는지를 확인하여야 한다. 마찬가지로 antimyeloperoxidase에 대한 자가항체인 P-ANCA는 polyarteritis nodosa, ulcerative colitis, cystic fibrosis, Crohns disease, Felty syndrome, sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis등에서도 많이 관찰되므로 antimyeloperoxidase autoantibodies에 대한 자가항체가 확인되는 경우 혹시 경미한 임상증상의 polyarteritis nodosa가 primary crescentic glomerulonephritis, type III로 진단되었거나 기타 타질환이 동반되었는 지를 확인하여야 할 것으로 생각된다. 이때의 조직소견으로는 segmental 또는 diffuse necrotizing 사구체병변을 같이 보이는 경우도 많으나 형광현미경소견상 면역글로불린의 침착은 확인할 수 없다. 따라서 전자현미경소견상 electron dense deposit가 보이지 않으나 사구체기저막의 파괴는 심하다. 또한 일회적이기는 하나 type III primary crescentic glomerulonephritis의 경우 타 primary crescentic glomerulonephritis에 비하여 좋은 예후를 보일 수도 있는 것으로 알려져 있다. 이 질환의 치료[3]는 역시 대부분의 경우 만성신부전으로 빠르게 진행하므로 ANCA에 양성이고 혈관염을 의심하게하는 소견이 있을 때 glucocorticoid와 alkylating agent인 cyclophosphamide 의 투여가 권장된다. 신기능이 급속히 감소하고 있는 경우의 초기치료는 pulse steroid therapy가 권장되는데 500mg 이상의 과량 glucocorticoid를 주사하는 것은 크게 권장되지 않는다[54]. 이후 glucocorticoid 단독요법으로는 큰 효과가 없는 경우가 많으므로 cyclophosphamide를 단독으로 또는 glucocorticoid 와 함께 경구로 매일 투여 하던지, 간헐적으로 주사로 투여하는 치료를 시행하는데 cyclophosphamide의 투여 방법과 관계없이 비슷한 치료효과와 안전도를 보인다. 치료가 효과적으로 되는 경우 ANCA의 역가는 빠르게 감소하고 초기부터 적극적인 치료를 하는 경우 약 70-85% 의 환자에서 신기능의 호전을 보이는 것으로 알려져 있다[44].

Plasmapheresis의 효과는 확실하지 않아 이경우에 잘사용되지 않으나 투석이 필요한 신부전까지 진행한 경우에 면역억제제와 같이 투여시 효과를 볼 수도 있다는 보고가 있다. Cyclophosphamide를 너무 조기에 끊거나 감량하거나 azathiprine으로 대치하는 경우 특히 ANCA가 계속하여 확인되는 경우에는 재발할 수 있으므로 주의하여야 한다[55].

4) Primary Crescentic Glomerulonephritis, Type IV

Type IV는 혈중 anti-GBM Ab과 ANCA가 동시에 확인되며 IgG의 선상침착이 같이 있는 경우이며 따라서 type I과 III가 섞인 형인데 primary crescentic glomerulonephritis의 5% 이내의 적은 빈도로 발생한다. Anti-GBM Ab가 ANCA와 동시에 나타나는경우도 있으나 앞서는 경우가 있다. 따라서 Goodpasture syndrome 때와 같이 hemoptysis가 동반될 수 있다. 또한 이같은 이유로 anti-GBM Ab 검사에 양성반응을 보이는 경우에도 반드시 ANCA를 같이 검사하는 것이 바람직하다. 이 질환의 임상상도 type I과 III 가 섞인 임상상을 보이고 따라서 치료도 이들의 치료와 유사하나 적극적인 치료에도 불구하고 예후는 좋지 않다.

5) Primary Crescentic Glomerulonephritis, Type V

Anti-GBM Ab과 ANCA가 확인되지않고 면역글로불린의 침착도 없는 경우이다. 엄밀한 의미에서 유일한 pauci-immune crescentic glomerulonephritis이라 할수 있으며 true idiopathic crescentic glomerulonephritis이다. 임상상, 치료, 예후는 type II와 유사하다.

이상 언급한 다섯형의 primary crescentic glomerulonephritis이외에 기존의 일차성사구체질환에서 병발되는 경우도 적지 않은데 idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis 특히 type II에서 잘발생하나 이외에도 idiopathic membranous glomerulonephritis, focal and segmental glomerulosclerosis, fibrillary or immunotactoid glomerulonephritis 와 IgA nephropathy등에서도 발병할 수 있는 것으로 알려져 있다[3]. 이들 각 질환에서 발병하

는 경우 임상상 및 검사소견은 기존의 신질환의 양상을 보이는 경우가 많은데 역시 치료도 조기 신생검에 의한 조기진단 후 상황에 따라 적절한 면역억제제를 plasmapheresis실시와 함께 또는 단독으로 투여하고 필요시 조심하여 항응고제나 섬유소용해제 투여를 시도하여보는 것으로 알려져 있다.

2. 이차성반월상사구체신염

또한 반월상사구체 신염은 일차성 사구체 질환에서만이 아니라 감염성질환자체 또는 이에의한 신질환, 약물, multisystem disease 등 관련하여 발생할 수 있다 이중 대표적인 것들은 Goodpasture syndrome과 Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa 같은 ANCA양성 systemic necrotizing vasculitis에 의한 신질환, 연쇄상구균감염후 사구체신염 루프스신염 등이 있다. 그러나 이들의 임상상은 이미 언급한 일차성반월상사구체질환과 유사한점이 많다.

1) Goodpasture syndrome: 이차적반월상사구체신염을 일으키는 원인중 침착된 면역글로불린이 확인되고 그 침착된 모양이 고운 선 모양을 보이는 Anti-GBM Ab에 의한 대표적인 질환으로서 앞에서 언급된 type I primary crescentic glomerulonephritis와 같이 연관된 신질환이 반월상사구체신염을 보이고 anti-GBM Ab가 확인된다는 점등 임상적, 병인론적으로 유사한 점이 많다. 그러나 lung purpura나 hemoptysis가 동반되는 것이 type I primary crescentic glomerulonephritis와 다르다. 그러나 Goodpasture syndrome 중 폐증상이 미미한 경우 type I primary crescentic glomerulonephritis로 진단될 수도 있어 이 두 질환은 하나의 질환으로 여겨지기도 한다. 따라서 진단방법은 상기 언급한 type I primary crescentic nephritis 진단방법과 대등소이하다. Hemoptysis는 pulse steroid therapy에 잘 반응하나 신질환인 반월상 사구체신염은 이에 잘 반응하지 않는 경우가 많아 plasmapheresis가 이들 면역억제치료와 동반되는 경우 좋은 결과를 보이는 경우가 많다. 다만 plasmapheresis 등의 치료에 반응을 안하는 경우도 적지 않은데 특히 이 질환의 일부의 예에서 ANCA가 같이 나타나고[50] IgM-ANCA가 확인되는 경우는 폐출혈과 밀접한관련이 있는 것으로 알려져있는데 이 IgM-ANCA는 membrane plasma cell separator에 의하여 거의 제거가 안되므로 치료에 잘 반응 안하는 것으로 생각된다[57]. 이 질환의 치료 및 예후는 hemoptysis에 대한 치료 및 예후에 대한 영향만을 제외하면 type I primary crescentic glomerulonephritis의 치료와 예후와 크게 다르지 않아 plasmapheresis를 주축으로하고 면역억제제 등을 사용한다.

2) PSGN : 감염성 질환과 관련된 면역복합체의 과립상침착의 대표적인 질환으로 드물게 반월상사구체신염으로 발전한다. 또 이외의 루푸스신염 등 여러 가지 질환에 의한 면역복합체의 과립상침착이 동반된 반월상사구체신염은 상기 언급한 type II primary crescenticglomerulonephritis와 유사한점을 많이보여 그 치료방법등이 유사하나 예후는 연쇄상구균감염후사구체신염에 병발하여 반월상사구체 신염이 발병하는 경우 타원인에 의한 경우보다 예후가 좋은 것으로 알려져 있다[4].

3) ANCA 관련 혈관염 및 사구체신염: 이 질환은 주로 Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa 등의 혈관염에서 발생하는 사구체 질환을 지칭하는데 ANCA는 Goodpasture syndrome과 type I primary crescentic glomerulonephritis등 혈관염 이외의 경우에서 anti-GBM Ab 또는 다른 자가항체 등과 같이 발견되는 수가 적지 않다. 특히 ANCA와 관련된 일차성반월상사구체신염에서는anti-GBM Ab가 확인이 안되는 경우는 type III primary crescentic glomerulonephritis라 칭하고 anti-GBM Ab가 확인되는 경우는 type IV primary crescentic glomerulonephritis라 하는데 그 치료와 예후도 이 항체들의 존재 여부에 따라 type III primary crescentic glomerulonephritis와 type IV primary crescentic glomerulonephritis의 치료 및 예후와 크게 다르지 않아 혈관염에 의한 반월상사구체 신염은 plsmapheresis에 잘 반응하지 않고 cyclophosphamide 등의 치료가 주를 이루고 그 예후도 anti-GBM Ab와 관련된 반월상사구체신염의 경우보다는 좋은 경우가 많은 것으로 알려져 있다[4].

반월상사구체신염의 임상적인 문제점

Wiggins등은 가토의 항사구체기저막항체에 의한

반월상사구체신염모델에서 혈청 creatinine, 단백뇨, 및 신피질에서 type I 교원질 mRNA, 교원질생성속도, 교원질축적정도, Masson-trichrome 염색정도를 비교하여 이들 사이에 시간적, 임상적 의미의 중요성을 확인한바 있다[58]. Masson-trichrome 염색을 통하여는 초기반월형성이 어느정도 이루어진 상태에서도 반월형성이외에는 교원질의 침착을 확인하기 힘들었으나 이때는 이미 type I collagen mRNA은 이미 최고조에 달해있고 교원질의 생성속도도 거의 최고조에 달한 상태이어서 이론적으로 이후는 교원질단백의 축적밖에 남은 것이 없는 것으로 생각된다. 즉 반월상사구체 신염이 확인되거나 Masson trichrome 염색으로 교원질 등의 침착이 확인되기 시작하는 경우에는 이미 교원질단백의 mRNA가 최고조에 달한후 감소하는상태이거나 교원질의 생성속도가 최고조에 도달하여 있어 이제는 교원질이 다량침착하는 단계만 남아 있는 상태이므로 이때에 환자가 발견되면 치료에 큰 의미가 없어진다. 따라서 반월상사구체신염 또는 이질환의 사구체경화증으로 발전을 차단시킬 수 있는 의미있는 치료를 위하여는 신질환발생의 매우 초기에 신조직에서 이들 교원질 및 비교원질 단백의 유전자 발현정도를 확인하는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다. 이같이 이론적으로는 매우 초기에 유전자 정보를 얻는 등의 첨단진단을 통하여 반월상사구체신염을 진단하고 치료를 시작할수도 있겠으나 한편 임상적으로는 이미 GFR이 감소하여 혈장 creatinine이 증가한 경우에 환자를 치료하기 시작하는 경우가 많다. 이때 혈장 creatinine이 실제 신손상후 사구체 경화의 정도를 반영하는 경우도 많겠으나 일부의 예에서는 반월에 교원질등 기질단백의 축적없이 세포성반월을 형성하여 GFR이 감소하게 되거나, 반월형성이외의 원인에 의하여 혈장 creatinine의 증가를 보일 수 도 있고 또한 시간 경과에 따른 반월의 소산율도 적지 않다고 알려져 있으므로 이미 늦었다고 생각되는 경우에도 신생검에 의하여 교원질의 침착과 사구체경화가 확인되기 전까지는 적극적인 치료가 권장된다. 또한 반월형성은 기전이 다른 여러 사구체 질환에 의한 사구체 손상의 결과로 일어나는 비특이적 반응으로, 그 원인질환에 따라 치료의 방법 및 그 반응이 다른 것이 보고 되어 왔으므로 반월상사구체신염을 진단시 여러 검사 방법을 이용하여 원인질환을 확인하여 각 원인에 맞는 치료가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

반월의 생성은 사구체가 여러 종류의 손상에 의하여 사구체 모세혈관벽에 비교적큰 상처를입어 모세혈관벽의 열공(Gap)을 통하여 보우만강에 여러 염증세포와 함께 fibrin이 유입되는 경우 공통적으로 나타나는 반응이다. 즉 모세혈관벽에 큰 상처를입은 후 나타나는 반응은 신장이외의 조직에서 조직손상후 나타나는 염증후 조직보수(repair)와 크게 다르지 않고 다만 이 보수과정이 사구체와 사구체주위 간질조직에서 빠르게 일어나므로 특징적인 반월형성을 보이고 사구체경화 및 신섬유화를 통한 비가역적손상을 가져오는 것으로 알려져 있다. 이제까지의 경험 및 연구에 의하면 반월상사구체신염의 치료는 의심이 되는 경우 조기 신생검에 의한 조기진단 후 상황에 따라 적절한 면역억제제를 plasmapheresis실시와 함께 또는 단독으로 투여하고 항응고제나 섬유소용해제 등을 투여하는 것으로 알려져 있다. 그러나 상기 언급한 바와 같이 신생검에 의하여 반월 형성이 확인되는 경우에는 이미 교원질 유전자의 발현이 높아져서 어떤 의미로는 치료의 적기를 놓쳤다고 판단된다. 따라서 조기 신생검에 의한 이 질환의 단순 조기진단이외에, 아주 초기에 질환자체가 매우 애매하게 의심되는 상태에서 사구체경화나 신섬유화로 발전할 가능성이나 그 정도를 예측할 수 있는 진단 또는 예측 방법을발견하는 경우 이제까지 알려진 치료 보다 더욱 효과적인 치료를 할 수 있을 것으로 생각된다. Noh등은 항가토기저막항체에 의한 가토의 반월상사구체신염 실험모델에서 손쉽게 채취할수 있는 요에서 신섬유화 및 사구체 경화증과 매우 밀접하게 관련된 것으로 알려진 TGF-β를 측정하고 초기에 요중의 크레아티닌으로 보정된 요중 TGF-β 농도가 높은 경우 심한 사구체 경화나 신섬유화와 관련이 있는 것을 보고하였고[59], deMiguel등은 동일한 실험모델에서 MRI를 이용 섬유화의 정도와 MRI소견을 비교하여, 사구체경화증과 신섬유화의 확인 및 이들의 조기 발견에 MRI이용을 시도하여 의미있는 결과를 얻은 바 있고[60], 특히 Lee 등은 동일한 실험모델에서 조기 신생검으로 얻어진 신피질조직에서 collagen type I(α)의 유전자에 대한 정량 PCR을

시행하여 심한 사구체 경화나 신섬유화를 예측할 수 있음을 보고하여[61] 앞으로 이 같은 검사들이 발병 초기에 적절히 시행되는 경우 이제 까지보다 훨씬 발병 초기에 비교적 용이하게 사구체경화나 신섬유화가 발생할 가능성이나 그 정도를 예측할수 있게되어 급속한 신기능의 감소가 동반되는 반월상사구체신염의 조기치료에 도움을 주어 미래에 반월상사구체신염의 많은 예에서 신기능의 보전을 기할 수 있을 것으로 생각된다. 뿐만아니라 이같은 방법들을 타 사구체 질환이나 타 장기 질환에 적용하는 경우 각 사구체 질환에서 사구체경화나 신섬유화가 발생할 가능성이나 타 장기의 섬유화 정도를 미리 예측하는데도 도움을 주어 타 장기의 치료에도 도움을 줄 수 있을 것으로도 생각된다. 이 같이 신섬유화나 사구체 경화를 발병 매우 초기에 예측하는 것만이 아니라, 또한 앞에서 언급한 바와 같이 어떠한 원인에 의하여 반월이 형성된 경우에 초기 반월이 형성된 사구체 정도만큼 추적 신생검에서 사구체경화를 가져오지는 않는 경우도 많이 관찰되고, 이와 대조적으로 초기에 반월형성의 수가 적었는데도 불구하고 추적조직검사에서는 초기 보다 훨씬 많은 수의 사구체에서 사구체 경화가 발생하는 경우도 관찰되므로 이 같이 특히 RPGN 과 밀접하게 관련된 반월상사구체 신염에서 시간에 따른 반월형성정도의 변화 및 사구체경화, 신섬유화 정도의 감소 또는 증가와 관련된 기전이 정확하게 밝혀지면 이를 통하여 반월상사구체신염 발생의 예방 뿐아니라 반월 형성후 사구체 경화증의 발생을 억제하는 치료 방법을 개발하여 환자에서 발병전의 신기능을 최대한 보존 유지할 수 있을 것으로 생각된다. Border등이 항 θ-1 항체로 유발시킨 쥐의 급성 간질세포증식성 사구체신염모델에서 초기에 사구체 경화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 TGF-β에 대한 항혈청을 투여하여 이 질환의 발병을 뚜렷하게 억제하고[24] Johnson 등이 역시 쥐의 사구체신염모델에 역시 사구체세포 증식 및 사구체 경화와 밀접하게 관련된 것으로 알려진 platelet derived growth factor(PDGF) 대한 항체를 투여하여 사구체 경화를 억제시키는 치료를 시도한 것[62], Nishikawa, Kawasaki 등이 항 ICAM 항체투여로 항기저막항체 투여에 의한 반월상사구체신염의 생성을 억제할 수 있었던 보고[14, 30], Lan과 Nikolic-Paterson 등에 의한 interleukin-1 receptor antagonist투여에 의한 항기저막항체로 유발된 반월상사구체신염의 발생억제[63-65], TGF-β의 natural inhibitor로서 TGF-β에 결합하여 TGF-β를 비활성화시키는 proteoglycan의하나인 decorin에 의한, 실험모델에서의 신섬유화방지[66, 67] 등이 이같은 새로운 치료방법의 시도로서 하나 하나라 하겠다. 이외에도 여기서 언급하지 않은 많은 새로운 여러 가지 치료방법이 시도되고 있는데[68] 그러나 이 같은 치료방법의 개발은 아직 시작단계로 완전한 이론정립 및 인체에의 적용에는 더욱 많은 연구가 필요하다 하겠다.

REFERENCES

1) Glassock RJ, Brenner BM: *The major glomerulopathies. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL ed.: Harrison's principle of internal medicine. 13th ed. New York: McGrow Hill pp.1297-1299, 1994*
2) Black BM: *Rapidly progressive glomerulonephritis. In: Black BM ed.: Rose & Black's clinical problems in nephrology. 2nd ed. Boston: Little Brown pp. 352-357, 1996*
3) Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG: *Primary glomerular diseases. In: Brenner BM ed. The Kidney. 5th ed. Philadelphia: Sounders pp. 1402-1411, 1995*
4) Heptinstall RH: *Crescentic glomerulonephritis. In. Heptinstall R.H. ed. Pathology of the kidney. 4th ed. Boston: Little, Brown pp.627-675, 1992*
5) Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, Gluck M, Spinowitz B: *The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 31:790-794, 1987*
6) Takeda S, Kida H, Yokoyama H, Tomosugi N, Kobayashi K: *Two distinct types of crescentic glomerulonephritis. Clin Nephrol 37:285-293, 1992*
7) Holzman LB, Wiggins RC: *Consequences of glomerular injury: Glomerular crescent formation. Seminar Nephrol 11:346-353, 1991*
8) Segelmark M, Butkowski R, Wieslander J: *Antigen restriction and IgG subclasses among anti-GBM antibodies. Nephrol Dial Transplant 5:991-996, 1990*
9) Wiggins RC, Glatfelter A, Brukman J: *Procoagulant activity in glomeruli and urine of rabbits with nephrotoxic nephritis. Lab Invest*

53:156-165, 1985

10) Wiggins RC: *Hageman factor in experimental nephrotoxic nephritis in the rabbit. Lab invest 53:335-348, 1985*

11) 안혜선, 노정우, 박문향: 가토의 항사구체기저막항체에 의한 사구체신염에서 반월형성의 연속적변화에 관한 연구. 대한병리학회지 *in press*

12) Naish P, Penn GB, Evans DJ, Peters DK: *The effect of defibrination on nephrotoxic serum nephritis in rabbits. Clin Sci 42:643-646, 1972*

13) Thomson MN, Holdsworth SR, Simpson IJ, Peters DK: *Defibrination with ancrod in nephrotoxic nephritis in rabbits. Kidney Int 10:343-347, 1976*

14) Nishikawa K, Guo YJ, Miyasaka M, Tamatani T, Collins AB, Sy MS, McClusky RT, Andres G: *Antibodies to intercellular adhesion molecule-1/lymphocyte function associated antigen 1 prevent crescent formation in rat autoimmune glomerulonephritis. J Experi Med 177:667-77, 1993*

15) Falk R, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC: *Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals invitro. Proc Natl Acad Sci USA 87: 4115-4119, 1990*

16) Ewert B, Jennette J, Falk R: *Antimyeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. Kidney Int 41:375-383, 1992*

17) Kao R, Wehner NG, Skubitz KM, Gray BH, Hoidal JR: *Proteinase 3, a distinct polymorphonuclear leukocyte proteinase that produces emphysema in hamsters. J Clin Invest 82:1963-1973, 1988*

18) Robinson AJ: *Antineutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA) and the systemic necrotizing vasculitides. Nephrol Dial Transplant 9:119-126, 1994*

19) Mayet WJ, Hermann EW, Csernok E, Gross WL, Meyer Zum Buschenfelde KH: *Invivo interactions in C-ANCA with human endothelial cells. Adv Exp Med Biol 336:109-113, 1993*

20) Mayet WJ, Meyer Zum Buschenfelde KH: *Antibodies to proteinase 3 increase adhesion of neutrophils to human endothelial cells. Clin Exp Immunol 94:440-446, 1993*

21) Franssen C, Gans ROB, Arends B, Hageluken C, Wee PMT, Gerlag PGG, Hoorntje SJ: *Difference between anti-myeloperoxidase and antiproteinse3-associated renal diseases. Kidney Int 47:193-196, 1995*

22) Nishikawa K, Andres G, Bhan AK, McClusky RT, Collins AB, Stow JL, Stamenkovic I.: *Hyaluronate is a component of crescents in rat autoimmune glomerulonephritis. Lab Invest 68: 146-153, 1993*

23) Coimbra T, Wiggins R, Noh JW, Merritt S, Phan SH: *Transforming growth factor-β production in anti-glomerular basement membrane disease in the rabbit. Am J Pathol 138:223-234, 1991*

24) Border WA, Okuda S, Languino LR, Sporn MB, Ruoslahti E: *Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor β1. Nature 346:371-374, 1990*

25) Schwartz BS, Levy GA, Edington TS: *Immune complex induced human monocyte procoagulant activity: cellular kinetics and metabolic requirements. J immunol 128:1037-1042, 1982*

26) Eldredge C, Merritt S, Goyal M, Kulaga H, Kindt TJ, Wiggins R: *Analysis of T cells and major histocompatibility complex class I and class II mRNA and protein content and distribution in antiglomerular basement membrane disease in the rabbit. AJP 139:1021-1035, 1991*

27) Stejskal J, Pirani CL, Okada M, Mandelanakis N, Pollack VE: *Dsicontinuities(gaps) of the glomerular capillary wall and basement membrane in renal diseases. Lab Invest 28:149-169, 1973*

28) Kanwar YS, Rosenzweig LJ: *Altered glomerular permeability as a result of focal detachment of the visceral epithelium. Kidney Int 21:565-571, 1982*

29) Lan HY, Nikolic-Peterson DJ, Atkins RC: *Involvement of activated periglomerular leukocytes in the rupture of Bowman's capsule and glomerular crescent progression in experimental glomerulonephritis. Lab Invest 67:743-751, 1992*

30) Kawasaki K, Yaoita E, Yamamato T, Tamatani T, Miyasaka M, Kihara I: *Antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 prevent glomerular injury in rat experimental crescentic glomerulonephritis. J Immunol 150:1074-1983, 1993*

31) Mulligaan MS, Jhonson KJ, Todd RF, Issekutz TB, Miyasaka M, Tamatani T, Smith C, Anderson DC, Ward PA: *Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis. J Clin Invest 91:577-587, 1993*

32) Wada G, Makino H, Shikata K, Morioka T, Tamatani T, Kasaihara N, Ota Z: *Role of inter-*

cellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in nephrotoxic serum nephritis(Abstract). J Am Soc Nephrol 3:647, 1992

33) Baricos WH, Shah SV: *Proteolytic enzymes as mediators of glomerular injury. Kidney Int 40: 161-173, 1991*

34) Shah SV: *Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease. Kidney Int 35: 1093-1106, 1989*

35) Bevilaqua MP, Pober JS, Majean GR, Cotran RS, Gimbrone MA: *Interleukin 1(IL 1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. J Exp Med 160:618-631, 1984*

36) Silva F, Verani R: *Southwest Pediatric Nephrology Study Groups. Crescentic glomerulonephritis: Relationship of the stage of crescent formation to gaps in Bowman's capsule(Abstr). Kidney Int 25:266A, 1984*

37) Korn JH, Pickles FR, Ewan VA, Edwards RL, Myers TJ, Onder O: *Mononuclear cell modulation of fibroblast procoagulant activity. J Lab Clin Med 99:657-668, 1982*

38) Border WA, Okuda S, Languino LR, Ruoslahti E: *Transforming growth factor-β regulates production of proteoglycans by mesangial cells. Kidney Int. 37:689-695, 1990*

39) Nakamura T, Border WA, Okuda S, Ruoslahti E, Border WA: *Production of extracellular matrix by glomerular epithelial cells is regulated by Transforming growth factor-β1. Kidney Int: 41: 1213-1221, 1992)*

40) Adler, SL, Striker LJ, Striker GE, Perkinson DT, Hibbert J, Couser WG: *Studies of progressive glomerularsclerosis in the rat. Am J Pathol 123:553-562, 1986*

41) Foellmer HG, Sterzel RB, Kashgarian M: *Progressive glomerular sclerosis in experimental antiglomerular basement membrane glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 7:5-11, 1986*

42) Striker LJ, Killen PD, Chi E, Striker GE: *The composition of glomerulosclerosis. Lab Invest 51:181-192, 1984*

43) Downer G, Phan SH, Wiggins RC: *Analysis of renal fibrosis in a rabbit model of crescentic nephritis. J Clin Invest 82:998-1006, 1988*

44) Merritt SE, Killen PD, Phan SH Wiggins, RC: *Analysis of α1(I) procollagen, α1(IV) collagen, and βactin mRNA in glomerulus and cortex of rabbits with experimental antiglomerular basement membrane disease: Evidence for early extraglomerular collagen biosynthesis. Lab Invest 63:762-769, 1990*

45) Couser WG: *Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 11:449-464, 1988*

46) Hind CR, Paraskevakou H, Lockwood CM, Evans DJ, Peters DK: *Prognosis after immunosuppression of patients with crescentic nephritis requring dialysis. Lancet 1:263-265, 1983*

47) Silva FG, Hoyer JR, Pirani CL: *Sequential studies of glomerular crescent formation in rats with anti-glomerular basement membrane-induced glomerulonephritis and the role of coagulation factors. Lab Invest 51:404-415, 1984*

48) Westberg N, Michael A: *Immunohistopathology of the diabetic glomerulosclerosis. Diabetes 21: 163-174, 1972*

49) Alpers C, Rennke HG, Hopper J Jr, Biava CG: *Fibrillary glomerulonephritis: An entity with unusual immunofluorescence features. Kidney Int 31:781-789, 1987*

50) Jayne DRW, Marshall PD, Johns SJ, Lockwood CM: *Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int 37:965, 1990*

51) Hudson H, Kalluri R, Gunwar S, Weber M, Ballester F, Hudson JK, Noelken MB, Sarras M, Richardson WR, S면, Abrahamson DR, Glick AD, Haralson MA, Helderman JH, Stone WJ, Jaconson HR: *The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the α3(IV) chain: Evidence from anti-GBM nephritis after renal transplantataion. Kidney Int 42:179-187, 1992*

52) Weber M: *Basement membrane proteins. Kidney Int 41:620-628, 1992*

53) Zoya C, Corna D, Macconi D, Zilio P, Bertani T, Remuzzi G: *Tissue plasminogen therapy of nephrotoxic nephritis. Lab Invest 62:34-40, 1990*

54) Bolton WK: *Use of pulse methyl prednisolone in primary and multisystem glomerular diseases. In Robinson RR ed. Kidney 1st ed. New York, Springer Verlag pp 1464-1480, 1984*

55) Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ, Jones S, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD: *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during longterm follow-up of seventy patients with systemic vasculitis. Nephrol Dial Transplant 6:689-694, 1991*

56) McDougal BA, Whittier FC, Dross DE: *Sudden death after bolus steroid therapy for acute rejection. Transplant Proc 8:493-496, 1976*

57) Esnault VL, Soleimani B, Keogan MT, Brownlee

AA, Jayne DR, Lockwood CM: *Association of IgM with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. Kidney Int 41: 1304-1310, 1992*

58) Wiggins RC, Downer G, Phan S: *Inflammation to sclerosis. How long does it take? Implications for therapeutic approaches in inflammatory renal diseases. Proceedings of the Xth international congress of nephrology P532-537, 1988*

59) Noh JW, Wiggins R, Phan SH: *Urine transforming growth factor-β activity is related to the degree of scarring in crescentic nephritis in the rabbit. Nephron 63:73-78, 1993*

60) De Miguel MH, Yeung HN, Goyal M, Noh JW, Aisen AM, Phan SH, Wiggins RC: *Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging as a non invasive technique for measuring renal scarring in a rabbit model of anti glomerular basement membrane disease. J Am Soc Nephrol 4:1861-1868, 1994*

61) Lee SK, Wiggins RC, Goyal M, Dysko R, Killen PD: *Renal biopsy collagen I(CI) m RNA predicts renal scarring in a model of crescentic nephritis in rabbits. J Am Soc Nephrol 6:899, 1995(Abstract)*

62) Johnson RJ, Raines EW, Floege J, Alpers C Yoshimura A, Pritzl P, Alpers C, Ross R: *Inhibition of mesangial cell proliferation and matrix expansion in glomerulonephritis in the rat by antibody to platelet derived growth factor. J Exp Med 175:1413-1416, 1992*

63) Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Zarama M, Vannice JL, Atkins RC: *Suppression of experimental glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist. Kidney Int 43:479-485, 1993*

64) Nikolic-Paterson DJ, Lan HY, Hill PA, Vannice JL, Atkins RC: *Suppression of experimental glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist: Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 expression. J Am Soc Nephrol 4: 1695-1700, 1994*

65) Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, Vannice JL, Atkins RC: *Interleukin-1 receptor antagonist halts the progression of established rat crescentic glomerulonephritis in the rat. Kidney Int 47:1303-1309, 1995*

66) Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Harper JR, Yamaguchi Y, Pierschbacher MD, Ruoslahti E: *Natural inhibitor of transforming growth factor-β protects against against scarring in experimental kidney diseases. Nature 360:361-364, 1992*

67) Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Tomooka S, Kagami S: *Antagonist of transforming growth factor-β1: A novel approach to treatment of glomerulonephritis and prevention of glomerulosclerosis. Kidney Int 41:566-570, 1992*

68) Muller GA, Schettler Volke, Muller CA, Struz F: *Prevention of progression of renal fibrosis: How far are we ? Kidney Int 49(Suppl54):S75-S82, 1996*