The Progression of Renal Disease : Structural and Functional Correlation

한양대학교 의과대학 병리학교실

박 문 향

신질환 진행의 성상

정상 기능을 하는 신원이 소실되면 신기능의 소실이 진행된다. 사구체여과율(GFR)이 약 25ml/min 아래로 저하되면 원인에 무관하게 대부분의 환자는 투석이나 신이식을 받아야 한다[1].

원발성 신질환의 심한 정도에 더하여 다수의 다른 위험인자가 말기신으로의 진행정도에 영향을 미치게 된다. 잘 알려진 요인으로는 조절이 잘 되지 않는 고혈압, 비뇨기계의 감염 및 폐쇄들이 있다. 그러나 경한 신원의 손상을 동반하는 질환이 초기 질병이 자연히 혹은 치료로 나았음에도 불구하고 진행되는 경우가 흔하다. 이런 진행이 만성 신이식 손상, 방광요도 역류, 양측성 신피질괴사 회복후, 진통제에 의한 신병증 환자에서 약을 중단한 후, 연쇄상구균감염후 사구체신염의 초기 회복후, 급성 신부전, 선천성 신원수의 감소의 결과, oligomeganephronia, 선천성 단신(solitary kidney) 등의 경우에서 나타날 수 있다.[2] 어떤 시점 후 부터 기능을 하는 신원수의 감소가 남아있는 신원의 기능부전을 유발하게 된다. 병이 있는 신장에서 나머지 기능하는 신원을 손상시키는데 관여하는 기전에 대한 연구를 하므로써 이런 진행을 중단시키기 위한 연구를 하도록 자극하여 왔다. 실험적으로 여러가지 가능한 요인들이 이런 진행성 신원의 소실에 관여하는 것으로 알려지고 있다.

실험적 연구

1. 진행성 신질환의 실험적 모델

여러 가지 실험적인 모델들이 알려지고 있다. 이중 가장 광범위하게 연구되는 모델은 신장의 외과적 절제나 경색(infarction)이다. 약 60년전 Chanutin과 Ferris가 rat에서 신장의 3/4을 제거하여 단백뇨를 이르키고 결국 초점성 분절성 신경화증(FSGS)을 유도하였다. 기능성 신장의 감소에 대한 반응으로 나머지 신원이 구조적 및 기능적으로 비후를 보여서 짧은 기간에 신기능의 일부를 유지하게 하였다. 그러나 결국 이런 적응이 불충분하고 신부전이 오게된다. 이런 보상적인 혈역학적 및 구조적인 적응이 종말의 공통적인 길로 되어있고, 남어있는 신원에 과한 반응이 지속되는 대사와 배설의 요구가 있는 경우 심각한 숫적인 소실에 당면하게 된다[2]. 다수의 실험적인 모델들이 다른 임상적인 상황에 연관되어 알려지고 있다. 정상 동물의 aging에 의한 모델[3], streptozotocin 투여로 유발되는 고혈당은 사람의 제 1형 당뇨병에서의 여러 대사성 이상과 결국 단백뇨와 사구체경화증을 이르킨다[4]. SLE와 유사한 면역학적 이상이 NZB/NZW나 MRL- lpr mouse strain에서나 만성 GVH disease를 실험적으로 유발하여서 lupus 신염을 유발하면 결국 진행성 신질환을 동반한다.[5] Puromycin aminonucleoside[6]나 doxorubicine[7]의 투여로 신증후군이 유발되고 결국 사구체의 경화를 이르킨다. 여러 가지 고혈압을 유발하는 모델들과 여러 가지 항원을 주사하여 급성 사구체신염을 이르킨 후 신부전으로 진행되는 경우, 새로운 모델로 내인성 내피세포 nitric oxide 생산을 만성적으로 차단하여서 고혈압, 단백뇨와 FSGS를 이르키는 모델들이 있다.

2. 혈역학적 적응(hemodynamic adaptation)

Renal mass의 감소는 rat에서 남어있는 신원의 구조적 및 기능적 비후를 이르킨다. 일측신절제 2주이내에 GFR과 신장의 무게는 약40%정도 비례적으로 증가된다. 일측신절제시 single-nephron glomerular filtration rate(SNGFR)이 40-50%정도 증가하게된다. 반면 광범위한 신조직의 감소(>70%)시는 두배이

상의 증가를 나타낸다[2].

Hoster 등과 Olson 등[8]의 90-95% 신절제의 연구에서 FSGS의 병인은 이런 혈역동학적인 것으로 설명하고 있다. 식이료법으로 단백질의 절제가 이런 실험에서 적응성 과여과를 감소하게 하였다. 사구체의 모세혈관내 고혈압이 구조적 손상을 이르키는데 주된 역할을 한다. 실험적으로 유발한 신질환에서 약물과 식이 등이 사구체고혈압을 조절하여 단백뇨나 FSGS의 발생에 효과적인 역할을 한다.

3. 구조적 적응(structural adaptation)

1) 사구체의 비후(Glomerular Hypertrophy)

사구체의 손상이 사구체의 비후나 사구체 모세혈관 고혈압에 의해 촉진된다. 사구체 비후는 여러 모델에서 사구체 손상에 기여한다. 그러므로 신절제(renal ablation), mineralocorticoid salt hypertension과 당뇨병을 가진 rat에서 사구체 용적과 사구체 모세혈관압이 모두 증가한다.

일측신절제후 적응하는 기간에 생화학적 연구로 RNA, DNA, 단백질의 양이 증가된다는 것이 알려져 있다. 사구체와 근위세뇨관의 종대는 신실질의 주된 비후를 의미하고 결과적으로 신수질에 비해 신피질이 더 비후되게 된다. 사구체의 과여과에 동반된 사구체의 모세혈관 용적의 증가는 광학현미경적 형태계측기(LM morphometry)를 이용하여 측정하여왔다. 일측신절제만으로 3, 5, 9주후에 tuft volume이 각각 47.5%, 68.3%, 74.5% 증가되었다.[9] 비슷한 실험들이 많이 있다. 사구체의 과여과를 유도하는 혈역동학적 적응이 수주 혹은 수개월 지속될 때 단백뇨가 발생하고 진행성 질소혈증이 발생되는 것은 사구체 모세혈관벽에 부가적인 변화가 일어나는 것을 암시한다. 이시기에 신장의 형태학적인 검사를 해보면 광범위한 사구체 폐퇴(glomerular obsoclescence)를 보인다.

2) 사구체 폐퇴와 간질질병의 병인 (Pathogenesis of Glomerular Obsolescence and Interstitial Disease)

사구체 모세혈관의 collapse를 이르키는 네가지 기본적인 기전이 여러 가지 과여과의 동물 모델에서 알려졌다. 즉 (1) 미세혈전증(microthrombosis); (2) 미세혈관류(microaneurysm); (3) 혈관간부의 확장(mesangial expansion); (4) 내피하 유리질 침착(Subendothelial hyaline deposition).

(1) 미세혈전증

가장 초기의 전혈전성 병변이 초미세구조적 분석으로 알려졌다. 즉 내피세포의 변화인데, 세포질의 종창, 세포표면의 돌출, 부착되었던 기저막으로부터 분리 등의 변화이다. 내피세포가 심한 shear stress에 노출되면 그의 자연적인 혈전형성에 대한 저항을 가지는 성상이 어떤 기전에 의해 소실되는지 연구중이다. 세포배양으로 이러한 연구가 되고 있으며 turbulent flow에 노출되었을 때 내피세포의 monolayers가 orientation이 소실되고, 둥근 모양으로 되고 monolayer에서부터 떨어지게된다. 또한 내피세포의 증식이 자극을 받게되는 것이 DNA합성이 증가되는 것으로 알 수 있다[10]. 나아가서, monocyte-derived interleukin-1 같은 인자들이 염증세포로부터 나와서 내피세포의 표면에 procoagulant activity를 유도하게되어 사구체 내피의 혈전형성 저항성이 감소하게 된다. 단구와 다른 염증세포들이 사구체모세혈관내에서 흔히 관찰된다. 모세관내강을 폐쇄하고있는 미세혈전이 기질화되어 정상 세포성분을 파괴시키고, 내강이 찌그러지고, 분절성 경화를 이르키게된다. 부분신절제를 받은 rat에서 heparin치료가 좋은 효과가 있는데 이것이 항응고 성질에 의한 것인지는 아직 해결되고 있지 않다. 또한 사구체의 비정상 혈역동학의 정상화가 다른 특별한 항응고치료가 없이도 사구체의 손상을 완전히 치유하게 하였다.

(2) 미세혈관류 형성

Laplace의 법칙에 의하면 hydraulic pressure와 모세혈관 직경이 모두 증가되면 모세혈관벽과 기저막과 혈관간기질 사이 경계부에 미치는 긴장(tension)의 현저한 증가를 일으킬 것으로 예상된다. 이런 긴장이 모세혈관의 tensile strength를 넘게되면 기저막이 혈관간부(아마도 미세혈관을 따라 가장 약한 부위)로부터 떨어져 나오게 되어 비정상적으로 크고 융합된 vascular channel을 이루게 된다. 이런 사구체 모세혈관의 비정상적인 ballooning은 혈관간부의 융해나 disintegration에 의한 기전으로 생기는 rat에서 Habu snake venom을 투여하여 유발되는 병소에서도 관찰된다[11]. 이 경우는 혈역학적 요인이 mesangiolysis의 모델에서 단지 이차적인 역할로 작용하는 것이다. 미세혈관류의 내강은 급성기에는 혈소판의 덩어리, 섬유소, 염증세포로 채워지고 이 병소는 6주내에

기질화될 수 있어 세포조각, 혈장단백들, 공포화된 대식세포(포말세포)를 함유하는 분절성 모세혈관 경화를 남기게 된다[12].

(3) 혈관간세포증식과 기질의 확장

혈관간부 성분의 확장은 사구체 과여과를 이르키는 실험이나 임상적 상황에서 관찰된다. 뚜렷한 예가 당뇨병으로 이경우은 미만성과 결절성 혈관간부 확장이 동반되는 사구체신병증이 특징이다. 이런 현상을 정량적으로 혹은 정성적으로 연구되어지고 있다.

혈관간세포의 증식과 기질 확장에 대한 반응으로 여겨지는 세포외기질(ECM)의 축적의 정확한 기전은 불완전하게 이해되고 있다. 일정하게 지속적인 사구체 과여과는 순환하는 큰 분자량을 갖인 물질들(macromolecules)을 혈관간부내로 들어가게 한다. 이렇게 혈액에서 기인된 분자들의 혈관간부로의 증가된 유입이 혈관간세포의 핵분열과 이런 세포의 기질성분의 합성에 영향을 줄 수 있다. 면역-매개성 사구체 손상에서 혈소판과 단구에서 기인한 인자들이 혈관간세포 증식과 기질침착을 증가시키는 기전에 관여하고 있다. 혈소판과 염증세포들은 사구체 과여과의 여러 다른 실험적 모델에서 항상 나타나는 소견이다. 순환성, 내인성(내피세포) 및 혈구(혈소판과 백혈구)에서 기인된 성장인자들의 상대적인 기여 정도는 아직 확실하지않다. 이 과정에 기인되는 기전에 관계없이 혈관간부의 확장은 모세혈관 폐색과 사구체경화에 기여한다.

(4) 내피하 유리질 침착

hyalin과 hyalinosis라고하는 용어는 병리학자들은 무정형의 호산성 물질이 대개 혈관벽에 침착되는 것을 뜻한다. 사구체에서는 이런 물질이 흔히 분절성이나 전체적인 사구체경화를 보이는 부위에서 관찰된다. 초미세구조상 섬세한 과립상 물질로 세동맥의 내피하에서 나타난다. 비록 이병소의 병인이 완전히 정립되지는 않았으나, 초미세구조적 연구의 결과는 사구체 상피세포의 이상에 의한 혈청에서 기인한 단백질의 변형된 침착과 축적이라고 생각한다. 사구체 과여과를 보이는 동물에서 사구체 상피세포는 초기의 구조적 변화를 이르킨다. 이는 90% renal ablation에서 빠르게는 7일후에도 관찰되는데 커다란 세포의 공포, "blebs"이 형성되고 여과된 단백질을 함유한 리소솜의 수가 증가하고 상피세포의 부분적 retraction이 일어난다[8]. 이런 상피세포의 retraction은 tertiary pedicels의 정상 interdigitating arrangement가 분절성으로 단순하게 되어 족돌기의 "fusion"을 나타낸다. filtration slit diaphragm의 distortion과 상피세포가 기저막으로부터 분리되고 떨어지게 된다. 이런 과정의 정확한 순서는 아직 분명하지 않다. 이런 상피의 변화가 임상적으로나 실험적으로 단백뇨를 보이는 것이 항상 일정한 양상이지만 사구체 모세혈관을 가로질러서 macromolecules이 과다하게 여과되는 것이 구조적 변화의 결과인지 그 반대인지는 불분명하다. 최근 연구는 increased glomerular tuft volume이 FSGS의 발생의 독립적인 병인적 요소임을 시사하였다. 내장상피세포가 심히 비후되면 더 이상 기저막에 효율적으로 부착하지 못하여 모세혈관의 결손이 생기고 여기에 혈장에서 기인한 단백질이 유리질 형태로 축적되고 모세혈관이 폐쇄되고 찌그러지게 된다. 상피세포 족돌기가 국소적으로 떨어진 부위에 비정상적으로 높은 hydraulic conductivity를 나타낼 것이 예상된다. 모세혈관압의 증가와 함께 이런 경우은 액체나 혈청 단백질의 사실상 여과가 생기게되고 커다란 macromolecule이 내피하 공간으로 접근하게 되지만 더 움직일 수 없어 lamina densa의 근위부에 침착하여 무정형의 과립성 전자밀도가 높은 집합체를 이룬다. 지속적으로 여과되어 과립상의 집합체가 확장되고 내피를 밀게되어 내강을 폐쇄하게 된다. 면역화학적 분석으로 이는 IgM, fibrin-related antigens, complement components인데 lamina densa에 의해 저지를 받게 된다. 반면 albumin, IgG, IgA 같은 작은 단백질은 여과되어 소변으로 배설된다. 이런 과정으로 폐쇄된 모세혈관이 특징적인 분절성 유리질을 가진 사구체 폐퇴(obsolescence)와 경화된 부위를 구성하게 된다. 이런 부위의 폐쇄된 모세혈관은 부착되어 있으나 매우 비정상적인 상피가 보인다. 이런 관찰은 상피세포가 떨어지는 것이 유리질 침착에 필수적인 것은 아니며, 이미 떨어진 상피는 회복할 능력이 한계가 있고 사구체의 여과가 끝난후 기저막에 부착될지도 모른다. 여과하기에 효과적인 사구체모세혈관 표면의 감소는 혈역학적인 적응을 일으켜서 사구체 모세혈압, 유량, 모세혈관의 용적을 증가시키게된다. 이런 적응은 내피, 상피, 혈관간세포의 기능적 그리고 구조적인 변화를 일으켜서 미세혈전증, 미세혈관류 형성, 혈관간부 확장과 내피하 유리질의 침착을 유발하게한다. 이런 병리

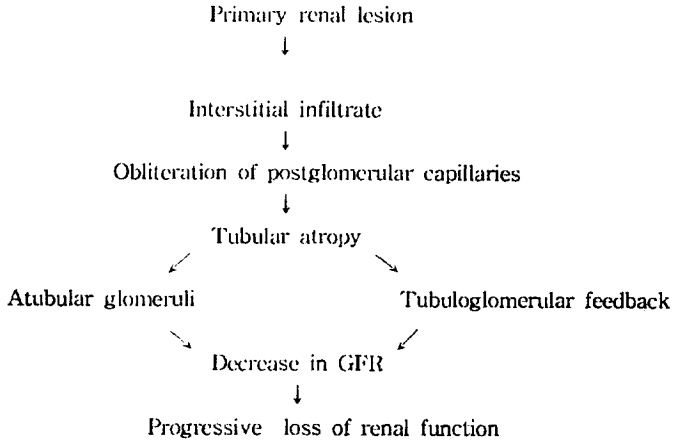


Fig. 1. Pathway from primary lesion to progressive loss of renal function.

학적 과정으로 분절성 경화에서 전체적인 사구체경화로 진행되고 positive feedback loop이 닫히게 되는 악순환이 일어나게 되어 구조적 기능적 손상이 지속되고 촉진하게 된다(Fig. 1)[12a].

4. 간질의 변화

기능적인 신원이 소실된후 사구체손상에 부가하여 간질의 변화가 따르게되는데 단핵세포의 침윤과 세뇨관내에 원주형성이 특징으로 결국 세뇨관 위축과 간질 섬유화가 일어나게 된다. 비슷한 소견이 말기 사구체 손상을 가진 환자의 신생검에서도 보게 된다. 진행되는 사구체경화에 부가하여, 간질 사구체 섬유화와 동반되는 세뇨관 손상이 진행성 신부전으로 진행하게 하는데 중요하게 기여한다. 여러 임상적 연구에서 세뇨관 간질병과 신기능의 이상간의 밀접한 관계를 여러 신병증에서 분명히 보여주고 있다. 사구체나 세뇨관의 세포 손상은 국소적으로 cytokines과 성장인자(TGF-β, interleukin-6, FGF, endothelin)를 생산하고 분비하게 한다. 이는 섬유모세포나 평활근세포에 mitogenic하다. 여과된 단백이 세뇨관내에 있으면 직접적인 독성이나 내강의 원주를 형성하여 폐쇄함으로써 세뇨관간질 손상을 유발하게 된다.[13]

사구체경화증은 예상할 수 있을까?

이 문제는 오랜 과제로서 신생검을 포함하는 임상적 연구나 많은 실험적 연구가 시도되어 왔다. 여기서는 주로 사람을 대상으로한 신생검을 중심으로 논의하고자 한다.

신질환들은 각각의 질환에 따라 다양한 질병의 진행과정을 보인다. 그동안 신기능을 알 수 있는 여러가지 검사들이 개발되고 이용되어 어떤 질환이 어떻게 진행되는지를 알아볼 수 있게 되었다. 그러나 같은 종류의 질병에서도 각각의 진행속도가 다르고 어떤 시점에서 진단되었는지에 따라 다르기도 하다. 만성 사구체질환은 매우 다양하게 진행되는 것이 특징이다. 이런 다양성은 당뇨병성 신병증[14], 막성 신병증[15], IgA 신병증 등[16] 특별한 질병간에서도 적용되고 하나의 질병속에서도 적용된다. 사구체경화증은 일반적으로 사구체 상흔을 의미한다. 이런 병인은 복합적이며 여러가지 events가 결국 사구체에 경화성 파괴를 이르키게된다고 생각된다. 나아가서, 사구체경화증이 나타나는 것은 일부는 유전적으로 결정된 사구체반응에 의한다. 이런 반응의 역할은 잘 정의되어 있지는 않지만 당뇨병이나 IgA 신병증 환자의 절반 이하에서 진행성 사구체경화가 발생한다는 사실은 원인이되는 질병은 병의 과정에 필요하지만 충분한 것은 아니라는 근거를 제시하고 있다[17]. 아마도 각각의 질병에서 질병의 시작에서 부터 진행되는 군(progressors)과 비진행성군 (non-progressors)이 있음을 시사한다. 그러므로 임상가로서 주된 문제의 하나는 사구체질환에서 진행에 대한 위험도(risk)를 판정하고, 진행의 속도(rate)와 현재 어느정도 진행된 것인지(stage or degree)를 판정하는 것이다. 이리하여 초기의 표지자, 즉 소변의

알부민 배설률, 신기능 검사 및 자세한 형태학적 검사 등을 알아보는 여러가지 시도를 하게 되었다.

1. 신생검의 진단과 형태학적 분석에 의한 예후적 인자

신생검의 조직학적 평가에 대한 자세한 방법은 많은 교과서에 기술되어 있고[18] 이에 따른 정확한 분류로 진단되어야 한다. 특히 사구체경화증, 세동맥경화증, 간질섬유화와 같은 병소가 심하거나 미만성이면 거이 예외없이 나쁜 예후를 의미한다. 이런 변화는 비가역적이고 대개 서서히 진행되고 치료에 반응하지 않기 때문이다. 손상을 받지 않은 신원이 증가된 기능적 부담을 수행할 것이고 어느 정도까지는 많은 부분의 신원의 소실에 대해 보상할 것이다. 그러나, 이런 증가된 기능적 부담자체가 결국은 사구체경화증, 세동맥경화증과 이에 연관된 세뇨관과 간질의 변화를 초래하고 서서히 진행되는 신부전을 이르킬 것이다.[19] 모세혈관 내증식성 삼출성 사구체세포 증식은 현저할지라도 흔히는 완전히 가역적이며 나쁜 예후를 뜻하지는 않는다. 그러나 막증식성 사구체신염은 혈관간세포의 circumferential extension으로 두겹으로된 말초 기저막이 형성되어 사구체경화를 훨씬 더 잘 이르키게 된다. 초점성 분절성 lupus신염(class Ⅲ)과 과민반응성 혈관염같이 괴사와 기저막 파괴를 동반하는 사구체 증식성 질환에서는 역시 비슷한 진행을 보인다.[18] 50% 이상의 사구체에 전반적으로 나타나는 반월형성은 Goodpasture 증후군이나 Wegener 육아종증과 같은 질환에서 보이는데 회복되지 않고 점차 섬유화되어서 결국 사구체 혈관고리를 파괴시킨다. 이런 예들에서는 개별적인 사구체 병소의 심한 정도와 특히 침범한 사구체의 백분율이 흔히 예후를 예측하게 한다. 가장 좋은 것은 이런 병의 경과중 초기에 치료하는 것이 침범된 사구체가 경화로 진행되는 것을 지연 시킬 수 있을 것이며 침범하지 않은 사구체의 침범을 방지하여 상당히 예후를 호전시키게 된다[18]. 특별한 질병에서 예후는 그병소의 위치에 따라 다르다. 예를 들면 class Ⅱ lupus 신염은 class Ⅳ보다 예후가 훨씬 좋다[20, 21]. 용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome)에서 사구체모세혈관내 응고가 작은 동맥의 혈전보다 더 잔유하는 손상이 없이 자연히 소실되는 경향이 있다. 작은 혈관내 혈전은 흔히 내강을 좁게 하는 세동맥경화증을 이르켜서 고혈압을 유발한다[22]. 신생검으로 lupus 신염의 활동성에 대한 기준은 오래전 Pirani 등[23]에 의해 기술되었고 이런 방법을 통계학적인 접근[24]에 의해 널리 사용하게 되었다. 만성 상해의 양을 반정량적으로 측정한 만성도 지표(chronicity Index)는 활동성 지표(activity index)보다 예후예측 인자로서 가치가 있다[24]. 또한 세균, 독소나 약물 등에 의한 신질환일 경우는 원인적인 인자를 신속히 없애주므로써 비가역적인 손상을 예방할 수 있다.

2. 조직학적 반정량적 분석 (Histologic 'semiquantitative analysis')

질병의 진행을 알아보는 요소로는 1) 전체 경화사구체수와 사구체의 경화된 범위 : 이는 완수된 경화의 정도를 알 수 있다. 2) 고정된 만성 세뇨관간질 손상의 량 : 이는 사구체 손상의 정도 보다는 신기능 회손 정도와 더 잘 연관된다. 그러나 이런 병소의 불규칙적인 분포 때문에 예상적 가치는 국한되며 사구체 손상의 간접적인 표지자로 여겨진다. 조직학적 소견을 기초로 둔 예후적 인자들의 평가는 lupus신염, 혈관염(vasculitis), 반월성 사구체신염(crescentic GN) 같이 빨리 진행되는 급성 질환에서 가장 믿을 만하다. 반면, 막성 신병증, IgA 신병증, 당뇨병성 신병증은 서서히 진행되고 수십년에 걸쳐서 진행되는 질병에서는 질병을 예측하는 정확도는 더욱 의문스럽게 된다. 말기 신부전증의 발생률이 같은 질환 중에서도 개인에 따라 다양하다는 것을 잊지 말아야 한다. 당뇨병과 초점성 경화증에서 간질성 교원질의 출현을 보여준 것처럼 진행성 신질환에서 세포외기질성분의 주된 표현형의 변화를 나타낸다.[25] Type Ⅳ collagen의 아형들의 정확한 분포를 보는 것이 진행의 속도가 다른 사구체 질병의 분류를 하는데 도움이 될 수 있다[26]. 주어진 신생검에서 한가지 혹은 그 이상의 만성도 표지자가 있으면 나쁜 예후를 동반하게 된다. 그러나 대부분의 병리의사의 역할은 장기적인 진행의 예측인자를 정의하기보다는 완성된 질병에서 나타난 소견을 분석하는 것이다[27].

IgA 신병증에서 조직학적 소견을 여러 가지 grading system에 의해 나누고 그의 임상적 연관성을 본 연구들에서 반월형성의 정도가 많은 높은 grade에서 신기능의 이상의 빈도가 높고 추적시 말기 신부전으로의 진행 빈도가 높은 것으로 보아 사구체, 세뇨관간질과 혈관을 포함한 복합적인 조직학적 소견의 자세

한 분석과 반정량적인 접근이 예후 예측에 도움이 될 것이다[16, 28-30].

만성 신질환의 진행에 대한 동물실험 모델에서나 신생검의 병리학적 소견의 분석이 주로 사구체의 병변에 대한 연구결과가 많다. 그러나 환자의 경과나 진행성 신질환의 예측인자로서 간질의 염증과 세뇨관과 혈관의 병변이 중요하다. Lupus 신염에서도 사구체이외의 부분에 면역복합체 침착이 있는 경우와 간질 염증의 정도와는 관련이 없지만, 간질 염증의 심한 정도와 신부전의 정도는 연관성이 깊고 중요한 예후적 지표임을 시사하였다[21].

3. 재 신생검(Repeat biopsies)

되풀이하는 생검으로 자세한 반정량적 비교를 하는 경우는 특히 염증성 질환을 갖인 환자에서 좀더 동적으로 신질환의 변화를 알 수 있게 한다. 이는 lupus 신염에서와 같이 많은 조직학적 변화를 보이고 빠르게 변화하는 질환에서는 가능하다[20].

4. 예측지표로서의 형태계측적 분석 (Morphometry as a predictor)

당뇨병성 신질환에서 혈관간부가 점유하는 지표(the index of mesangial expansion)에 대한 연구[31]가 있고 신기능의 저하가 임상적으로 나타나는데는 수십년이 걸리기 때문에 혈관간부확장이 장기적인 진행에 믿을 만한 표지자인지는 아직 정립되어있지 않다. Type Ⅰ과 type Ⅱ 당뇨병의 병소는 비슷한 병인적 기전에 의할 수 있지만 이들은 현저한 형태계측적인 차이를 나타낸다. 예를 들면, 사구체의 비후는 type Ⅰ 당뇨병에서는 있지만 type Ⅱ 당뇨병에서는 크기가 정상이다. 사구체 비후의 정도와 혹은 유무가 type Ⅰ 당뇨병에서 그 자체가 예상적 가치가 있는지 여부를 아는 장기적인 연구가 없다. 반면, 신증후군 아이들에서 사구체 비후가 있으면 진행을 예상하는데 도움이 된다. 또한, 초기 초점성 분절성 경화증을 갖인 환자군을 알아내는데 중요한 소견이다.[32] 동물모델에서도 비슷한 결과를 보였다. 또한, 만성 신손상의 정도를 알아보기 위해 간질섬유화의 정도를 형태계측적인 방법으로 분석하기도 한다.

5. 신생검 소견과 치료의 관계

신질환의 치료는 (1) 비정상적인 symptoms and signs에 대한 교정. (2) 비정상적인 소견들(예 : 전해질 불균형, 소변배출의 감소 등)의 회복이나 기능의 호전, 병인의 원인 요소가 되는 인자의 조절 (감염 원인균, 비정상적 검사 소견)을 교정. (3) 비특이성 보조적 치료 등으로 생각할 수 있다. 신생검을 이용하여서 치료는 어떤 특별한 조직의 병소를 교정하는데 목적을 둘 수가 있다. 많은 신질환에서 환자의 임상적 그리고 검사실 조사가 이무리 완전하게 되었다 하더라도 신병소의 유형이나 심한 정도를 정확하게 예상하는 것은 불가능한 경우가 흔하다. 활동성 신병소중 신생검 없이는 상피성 반월형성, 괴사성 사구체 병소, 혈관내 응고, 간질 염증의 종류와 정도, 동맥염 등의 존재를 예상할 수는 없다. 반월의 진행정도, 분절성이나 전체적 사구체경화, 간질 섬유화 같은 비활동성 병소의 정도도 예상하기 어렵다. 그러므로 많은 신질환의 경우 신생검은 신질환의 진행경과중 진행되어 비가역적인 병소로 발전되기전에 가능한한 빨리 시행하여야 한다. 혈청 creatinine치의 증가를 기준하여 신생검을 선택하게 되거나 혹은 약하게 GFR의 감소를 보이는 보이는 환자에서 신생검을 하면 병소가 예상한 것 보다 더 진행되어 있어 치료에 반응하지 않을 경우도 흔히 있다[18].

5. 분자생물학적인 접근

임상적인 정보와 신생검에서 얻은 정보의 한계점을 인정하면서 이를 보완하려는 다른 시도들이 이루어지고 있다. 이중 사구체에서의 세포외기질을 측정하여서서히 진행되는 시구체 질병의 예후적 인자로서 사용할 수 있음을 시사하였고 이이외 이런 신장의 ECM 축적과 섬유화에 관여하는 인자들에 대한 분자생물학적 연구가 시도되고 있다.

6. Competitive PCR에 의한 세포외기질(ECM) turnover의 측정

사구체경화증이라는 종국적인 해부학적 양상은 사구체에 결체조직의 침착이기 때문에 상흔의 하나의 예측인자로서 기질침착, 파괴와 그의 파괴를 방해하는데 관여하는 유전인자들의 활성화에 대한 변화를 예측할 수 있다[25, 33]. 이런 과정들 간에 평형의 변화가 사구체내에 존재하는 ECM량에 net excess를 초래한다. mRNA치와 이에 해당하는 단백질 간에 평형이 있다는 가정은 혈관간세포 배양에서 α1 type Ⅳ colla-

gen과 면역형광현미경(IF)에 의한 과잉 세포외기질의 존재 사이의 연관성이 있다는 점을 기초로 하였다. In situ hybridization 기법으로 type Ⅳ collagen mRNA는 신생 동물의 사구체에서 nephrogenic zone에서 발견되었으나, 정상 성숙 동물에서는 더 이상 발견되지 않는다[34]. mRNA치를 검사하는 방법으로 수천개의 사구체를 분리하여야 한다. 보상적인 비후나 성장홀몬같은 성장인자에 반응하면 사구체 간의 차이가 크다. 그러므로 고립된 사구체(isolated glomeruli)를 분석하는데 PCR을 이용하고 있다[35]. 사구체를 microdissection하여서 competitive assay로 RT-PCR을 시행하여 α1 & α2 type Ⅳ collagen mRNA치를 측정하여 정상 mice와 사구체경화증을 보이는 mice와 비교할 수 있다[36]. 경한 경화성 병변이 나타나는 시기에 LM에서는 경미한 혈관간기질의 증가를 보이고 IF상 type Ⅳ collagen의 축적을 보인다. mRNA치가 사구체경화가 나타나면서 현저히 높아진다. 이는 사구체경화의 존재와 사구체 mRNA치 간에 밀접한 연관성을 의미한다. 그 이외에도 사구체경화의 여러 가지 모델에서 ECM의 성분에 대한 mRNA측정이 이루어졌고 이를 IF로 여러 가지 기저막 성분(type Ⅳ collagen, laminin, heparan sulfate proteoglycan)의 양의 증가를 확인할 수 있게 되었다. 정상 사구체에서는 간질성 collagen인 type Ⅰ collagen은 표현되지 않지만 GH로 transgenic 생쥐의 사구체에서[37, 38]나 그외 nephrotoxic anti-GBM rabbit 등[32] 여러 다른 사구체 질환으로 사구체경화증을 유발하는 모델에서는 간질성 collagen이 출현하는 것을 증명하였다. 이런 병소들은 사람에서 발생하는 것과 여러 면에서 비슷하기 때문에 질병이 발생하여 세포증식의 역할과 세포외기질의 변화를 연구하는데 좋은 모델이다. microdissection에 의한 방법은 전체 신장 RNA에서 ECM들을 coding하는 mRNA를 측정하는 것 보다 더 큰 차이를 보였고 더 예민하다. ECM mRNA치는 주어진 형의 사구체경화증에서 질병의 진행의 경사도를 예상할 수 있을 것이며 이 경사도는 ECM mRNAs의 증가와 평행할 것으로 생각된다. 이를 사람의 사구체 질병에서도 시행하여 비슷한 결과를 얻었다. PCR의 단점의 하나가 RT의 효율이 다른 genes사이에 차이가 있기 때문에 검사한 다른 genes에 대해 얻은 cDNA의 절대량을 알 수는 없다. 그러나 주어진 gene에 대해서 sample 간의 비교는 가치가 있다. 양적인 비교를 위하여 각각의 환자에서 동일한 수의 사구체를 검사하고 형태계측적인 분석으로 사구체의 용적을 측정하며, 사구체내의 세포수를 세어서 경화성 사구체의 세포성분 증가에 의한 가능한 오차를 피하려는 시도를 하기도 하였다. 심한 경화를 보인 환자에서 α2 type Ⅳ collagen mRNA가 가장 높이 증가되었다. 이는 후기 경화도 역시 활동성 과정임을 시사하는 소견이다[27]. 또한 TIMPs에 대한 연구나 여러 가지 cytokines과 adhesion molecules의 조직손상과 수복에 대한 연구로 경화와 간질 섬유화 등에 관여하는 인자들을 연구하고 있다. 특히 TGF-β는 ECM의 침착에 강력한 자극을 주는 능력이 있어 이런 섬유화 유도의 특성을 차단하는데 ATS로 유발한 사구체 신염의 모델에서 decorin gene therapy를 host skeletal muscle에 시행하여 현저한 효과를 보여주었다[39].

이런 연구들을 기본으로 하여 만성 신질환으로의 진행을 정확히 진단할 수 있어야 하며 이런 과정을 차단하려는 방법들이 실용 가능한 방향으로 더 연구되어야 하겠다.

참 고 문 헌

1) Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr : *A simple method for estimating progression of chronic renal failure. Lancet 2:1326-1328, 1976*
2) Renke, HG, Anderson S, Brenner BM : *The progression of renal disease : Structural and functional correlations. In : Tisher CC and Brenner BM eds. Renal pathology with clinical and functional correlations. 2nd ed., Philadelphia, J.B. Lippincott Co. pp116-139, 1994*
3) Elema JD, Arends A : *Focal and segmental glomerular hyalinosis and sclerosis in the rat. Lab Invest 33:554-561, 1975*
4) Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM : *Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci USA 82: 5963-5967, 1985*
5) Bruijn JA, Bergijk EC, de Heer E, Jan Fleuren F, Hoedemaeker PJ : *Induction and progression of experimental lupus nephritis : Exploration of pathogenetic pathway. Kidney Int 41:5-13, 1992*
6) Glasser RJ, Velosa JA, Michaels AF : *Experimental model of focal sclerosis : I. Relationship to protein excretion in aminonucleoside neph-*

rosis. Lab Invest 36:519-526, 1977

7) Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, Delaini F, Sacchi G, Thoua Y, Mecca G, Remuzzi G, Donati MB : *Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats. Sequence of pathologic event. Lab Invest 46: 16-23, 1982*

8) Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venkatachalam MA : *Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. Kidney Int 22:112-126, 1982*

9) Olivetti G, Anversa P, Rigamonti W, Vitali-Mazza L, Loud AV : *Morphometry of the renal corpuscle during normal postnatal growth and compensatory hypertrophy. J Cell Biol 75:573-585, 1977*

10) Remuzzi A, Dewey CE, Gordeon EJ, Gimbroni MA Jr : *Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial cell tumover in vitro. Proc Nat Acad SciUSA 83:2114-2118, 1986*

11) Suzuki Y, Churg J, Grishman E, Mautner W, Dachs S : *The mesangium of the renal glomerulus : Electron microscopic studies of pathologic alterations. Am J Pathol 43:555-578, 1963*

12) Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM : *Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. J Clin Invest 73:1448-1461, 1984*

12a) Strutz F, Muller GA : *On the progression of chronic renal disease. Nephron 69:371-379, 1995*

13) Eddy AA : *Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. Am J Pathol 135:719-733, 1989*

14) Steffes MW, Osterby R, Chavers B, Michael AF : *Mesangial expansion as a central mechanism for loss of kidney function in diabetic patients. Diabetes 38:1077-1081, 1989*

15) Ponticelli C : *Prognosis and treatment of membranous nephropathy. Kidney Int 29:927-940, 1986*

16) D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, Fellin F, Ferario F, Barbiano Di Belgioso G, Imbasciati E, Ragni A, Bertoni S, Fogazzi G, Duca G : *Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy Q J Med new series 59 228:363-378, 1986*

17) Breyer J : *Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. Am J Kidney Dis 20:533-547, 1992*

18) Pirani CL, Evaluation of kidney biopsy specimens. In : *Tisher CC and Brenner BM eds. Renal pathology with clinical and functional correlations. 2nd ed. Philadelphia J.B. Lippincott Co. pp85-115, 1994*

19) Baldwin DS : *Chronic glomerulonephritis : Nonimmunologic mechanisms of progressive glomerular damage (Nephrology Forum). Kidney Int 21:109-120, 1982*

20) Appel GB, Silver FG, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D : *Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) : A study of 56 patients emphasizing histologic classification. Medicine 57: 371-410, 1978*

21) Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL : *Tubulointerstitial disease in lupus nephritis : relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function and prognosis. Nephron 44:309-319, 1986*

22) Morel-Maroger L, Kaufer A, Solez K, Sraer JD, Richet G : *Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia. Kidney Int 15:548-558, 1979*

23) Pirani CL, Pollak VE, Schwarts FD : *The reproducibility of semiquantitative analyses of renal histology Nephron 1:230-237, 1964*

24) Austin HA, Muenz LR, Joyce KM Antonovich TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE : *Prognostic factors in lupus nephritis : Contribution of renal histologic data. Am J Med 75:382-391, 1983*

25) Nakamura T, Ebihara I, Shirato I, Tomino Y, Koide H : *Modulation of basement membrane component gene expression in glomeruli of aminonucleoside nephrosis. Lab Invest 64:640-647, 1991*

26) Butkowski RJ, Wieslander J, Kleppel M, Michael AF, Fish AJ : *Basement membrane collagen in the kidney: Regional localization of novel chains related to collagen IV. Kidney Int 35:1195-1202, 1989*

27) Striker L : *Modern renal interpretation : Can we predict glomerulosclerosis. Sem Nephrol 13: 508-515, 1993*

28) Lee SMK, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aron AJ, Spargo BH, Kats AI, IgA nephropathy : *Morphologic predictors of progressive renal disease. Hum Pathol 13:314-322 1982*

29) 채현기, 강경원, 박문향, 강종명 : *IgA* 신병증 : 예후와 관련된 임상적, 조직학적 지표, 대한신장학회지 *15:317-328, 1996*

30) Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP : *Predicting renal outcome in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 8:199-207, 1997*

31) Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC : *Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. J*

Clin Invest 74:1143-1155, 1984

32) Fogo A, Hawkin EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC, Ichikawa I : *Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. Kidney Int 38:115-123, 1990*

33) Merrit SE, Killen PD, Phan SH, Wiggins RC : *Analysis of α1(I) procollagen, α1(IV) collagen, & β-actin mRNA in glomerulus & cotex of rabbits with experimental antiglomerular basement membrane disease. Evidence of early extraglomerular collagen biopsynthesis. Lab Invest 63: 762-769, 1990*

34) Laurie GW, Horikoshi S, Killen PD, Segui-Real B, Yamada Y : *In situ hybridization reveals temporal and spatial changes in cellular expression of mRNA for a laminin receptor, laminin, and basement membrane (type IV) collagen in the developing kidney. J Cell Biol 109:1351-1362, 1989*

35) Moriyama T, Murphy HR, Martin BM, Garcia-Perez A : *Detection of specific mRNAs in single nephron segments by use of the polymerase chain reaction. Am J Physiol 258:F1470-F1474, 1990*

36) Peten EP, Striker LJ, Carome MA, Elliott SJ, Yang C, Striker GE : *The contribution of increased collagen synthesis to human glomerulosclerosis : A quantitative analysis of α2IV collagen mRNA expression by competitive polymerase chain reaction. J Exp Med 176:1571-1576, 1992*

37) Doi T, Striker LJ, Kimata K, Peten EP, Yamada Y, Striker GE : *Glomeruloscerosis in mice transgenic for growth hormone. Increased mesangial extracellular matrix is correlated with kidney mRNA levels. J Exp Med 173:1287-1290, 1991*

38) Yang CW, Striker GE, Chen WY, Kopchick JJ, Striker LJ : *Differential expression of glomerular extracellular matrix and growth factor mRNA in rapid and slowly progressive glomerulosclerosis : studies in mice transgenic for native or mutated growth hormone. Lab Invest 76:467-476, 1997*

39) Border WA, Noble NA : *TGF-β in kidney fibrosis : a target for gene therapy. Kidney Int 51:1388-1396, 1997*