

사구체 질환의 병리

영남대학교 의과대학 병리학교실

김 용 진

신장 조직검사를 의뢰할 때

1. 좋은 조직이란?

1) 피질 부위가 포함되어 있는지 확인하여야 한다

침생검으로 채취된 조직을 현미경 검사용 유리 슬라이드 위에 놓고 그 위에 생리식염수를 한 방울 떨어뜨린 후 10배 정도의 돋보기 (현미경 대안렌즈를 대신 사용하면 편리함)로 조직을 관찰한다. 피질의 색은 약간 노란빛을 띤 흰색이고 표면은 불거져 나온 사구체에 의해서 울퉁불퉁하며 사구체의 울혈로 사구체 각자는 작은 피 반점으로 관찰된다. 그러나 수질은 흰색이고 표면이 매끈하며 혈관이 있더라도 길게 연결된 모습으로 보인다. 채취된 신장조직이 이렇게 보이면 수질로 인정하고 생검을 재시도하는 것이 좋다.

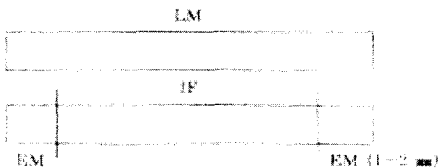
2) 길이는 약 1 cm 정도가 되어야 한다

3) 다음과 같이 조직을 나누어 의뢰해야 한다

① 1 core일 때



② 2 core일 때



4) 정확한 고정액에 신속하게 넣는다

(1) 광학현미경용 고정액

① Alcohol-Bouin solution (Dubosq-Brazil solution, DB solution)

- Trichrome 염색이 가장 잘 된다.
- 면역 조직화학 검사를 하면 염색이 약하거나 흐린 경우가 많다.

· 색깔은 picric acid가 포함되어 있기 때문에 노란 색이다.

· 사용 직전 용액 14 mL 당 1 mL 비율로 glacial acetic acid를 섞어야 한다.

· 실온에서 사용하여야 한다.

** 노란색, 실온, 식초 냄새 확인

② 10% formaline

· 일반 조직검사용 고정액으로 쓰고 있는 것.

· 사구체 구조의 보존이나 염색이 ① 보다 떨어진다.

· 면역 조직 화학검사법에 좋으므로 요즘 점차 많이 쓰이고 있다.

· 자극적인 냄새

· 실온에서 사용

** 무색, 실온, 자극적 냄새 확인

③ Zinc solution

· 핵 염색이 잘 된다.

· 요즘은 잘 쓰지 않는다.

(2) 전자현미경용 고정액

① 2.5% glutaraldehyde

· 25% glutaraldehyde를 phosphate buffer로 10배 희석한 것이다.

· 무색, 과일향이 난다.

· 냉장고에 보관해서 꺼내 쓴다 (1달 정도 안전함).

· 4℃에서 사용하여야 함으로 조직검사 때 용액을 넣은 용기를 얼음에 채워서 생검장소에 가져가야 한다.

· 조직을 넣은 후 검사 의뢰시간이 2시간 이상 지체될 경우 2시간 후 phosphate buffer로 교체해서 실온에서 보낼 수 있다 (이 상태에서는 냉장고에서 1주일 정도 보관되어 있어도 조직에는 이상이 없음).

** 무색, 과일향, 4℃

(3) 면역형광현미경용 고정액

① 액체질소

- -70℃로서 가장 OK
- 보온병에 받아서 뚜껑을 약간 열어놓은 상태에서 운반 혹은 사용해야 한다.
- 꼭 닫아서 움직일 경우 폭발 가능성이 있음.
- 운반시에 기화하는 가스가 흰 연기처럼 나오지만 30분 정도까지는 충분히 사용할 수 있다.
- 동상에 조심 (가죽장갑이나 실장갑을 끼고 취급할 것)

② Dry ice + Aceton

- 보온병에 dry ice를 넣고 aceton을 부어서 순간적으로 -40℃까지 만들.
- 액체 질소가 없는 경우 대체 사용이 가능하다.

③ Zeus solution

- 면역성을 잃지 않고 실온에서 조직을 운반할 수 있는 용액
- Solution A : 운반용
 - Potassium citrate buffer의 변형 용액
- Solution B : 병리과에서 조직 처리용
 - A용액에 ammomium surface 첨가된 용액

** 실온, 우편배달 가능

광학현미경 관찰용 특수 염색

1. Hematoxylin & Eosin stain (H&E)

- 전체적인 구조변화를 관찰하는데 쓴다.
- 염증세포의 종류 구분에 좋다.
- 세뇨관 상피세포 변화 판단에 좋다.

2. Periodic Acid Schiff stain (PAS)

- 기저막이 붉은 색으로 뚜렷하게 염색된다.
- 기저막 비후 판단에 좋다.

3. Masson's modified trichrome stain

- 기저막은 청색, 세포의 핵은 갈색으로 염색된다.
- 면역 복합체의 침착을 알 수 있다 (주황색-주홍색).

(예) 막성 신염, IgA신염 등을 광학 현미경으로 예측할 수 있다.

4. Periodic acid methenamine silver stain (PAM, silver)

- 기저막이 검정색으로 뚜렷하게 염색된다.
- 막성 신염의 경우, 기저막의 spike 형성을 잘 알 수 있고 막성 증식성 사구체 신염에서 기저막의 이중성을 구별할 수 있다.

면역형광현미경 관찰용 염색

1. Immunoglobulin Antibody

Ig G, A, M을 염색함.
질환에 따라 kappa 및 lambda light chain을 염색함.

2. Complement Antibody

C3, C4, C1q 등을 염색함.

3. Fibrinogen Antibody

Thrombus 혹은 crescent 확인에 좋음.

4. Albumin Antibody

사구체 확인에 좋음.
당뇨병성 신증 확인에 좋음.

전자현미경 관찰용 염색

1. Lead citrate & Uranyl acetate

구조 및 면역 침착물 관찰용 기본 염색

2. Periodic methenamine silver stain

특별히 기저막의 변화를 관찰할 때 사용하는 염색법

특수하게 사용하는 용어

1. 세포 명칭 (Fig. 1)

2. 조직학적 용어

1) Diffuse & Focal

10개의 사구체가 있다고 가정할 때 10개 모두의 변화가 같거나 거의 비슷할 때 diffuse (미만성)이라고 하고, 그 중 몇 개에서 혹은 한 개에서라도 특별히 다른

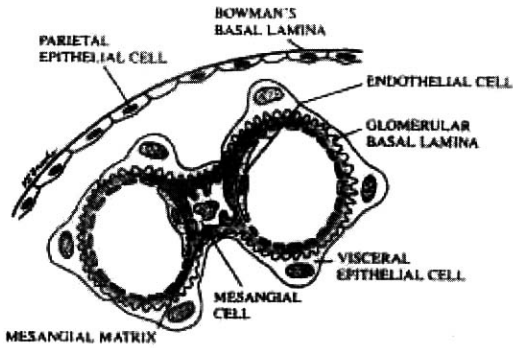


Fig. 1. Diagram of a normal glomerulus.

변화가 있을 때 focal (초점성)이라 한다.

- 예) · Diffuse mesangial cell proliferative GN
- Focal proliferative GN

2) Global & Segmental

사구체 1개 안에서 전체적으로 변화가 있을 때 global (구형성)이라 하고, 일부분만 변화가 있을 때 segmental (초점성)이라 한다.

3) Crescent (만월상)

Parietal 및 visceral epithelial cell이 증식되어 반달처럼 보이는 구조이며 신기능 부전이 급하게 진행될 것을 의미한다.

4) Synechia

사구체의 혈관총 (capillary tuft)이 Bowman's capsule에 붙는 현상. 주로 FSGS에서 보인다.

5) Obsolescence

사구체가 완전 섬유화되어 사라지고 있는 모습을 말한다.

사구체 신염의 병리

1. Minimal change disease (미소변화병) Nil lesion, lipid nephrosis, epithelial cell disease

신증후군 환자를 신생검하여 광학현미경으로 관찰 시 사구체가 정상 소견이었으나 전자현미경으로 관찰 시 신사구체의 족돌기가 미만성으로 없어졌을 때 진단한다. 어느 연령층에서나 생길 수 있으나 주로 어린이에 더 자주 발생하며, 소아 신증후군의 가장 흔한 원인이 된다. 어른에서는 NSAID복용 등으로 인해 2차적으로도 생긴다.

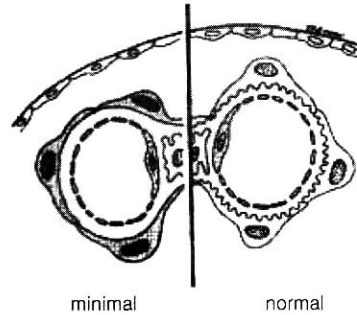


Fig. 2. Diagram of diffuse podocyte spreading.

1) 광학현미경 소견

사구체는 이상소견을 보이지 않는다. 즉 모세혈관 벽의 두께도 정상이고 세포성분도 정상이며 만월상도 나타나지 않는다. 초기에는 신세뇨관의 위축은 없으며 때로 근위 세뇨관에 지방공포나 유리양 비말이 나타나기도 한다.

2) 면역형광현미경 소견

음성이다.

3) 전자현미경 소견

신사구체 기저막은 정상이고 면역침착물도 발견되지 않으나 상피세포의 족돌기가 미만성으로 없어지면서 상피세포의 세포질이 판상으로 기저막을 뒤덮고 있다 (Fig. 2). 그러나 이러한 상피세포의 변화는 단백뇨를 동반하는 다른 형태의 신사구체 질환에서도 자주 관찰됨으로 단백뇨에 의한 손상일 것으로 생각하고 있다. 그밖에 상피 세포질에 나타나는 변화로는 세포질내 소기관의 증가, 소낭포의 출현, 다수의 소용모 형성 등이 있다. 이러한 상피세포 변화는 corticosteroid 치료 후 단백뇨가 소실되면 거의 정상적으로 복구된다.

2. Focal segmental glomerulosclerosis (초점성 분절성 사구체 경화증)

FSGS는 사구체의 일부에서 모세혈관고리에서 국소성 또는 분절성의 경화증이 나타난다. 그 나머지 사구체는 광학현미경 검사상 정상이다. 이 병은 소아 및 성인 신증후군의 약 10-15%를 차지한다. 이 질환이 미소변화병과 다른 점은 corticosteroid 치료에 잘 듣지 않는다는 점, 많은 경우에서 만성신부전증으로 이행한다는 점이다. 혈뇨, 고혈압 및 신장기능 장애빈도가 더 높으며, 신장이식을 받은 환자에게 재발률이 높다는 점이 특징이다.

1) 광학현미경 소견

병의 진행상태에 따라 그 수가 다르기는 하지만 많은 사구체가 정상적인 모습이다. 병변이 있는 사구체는 한 개 또는 두 개 이상의 분엽에서 경화증이 보인다.

경화된 부위는 모세혈관이 찌그러지고, 막히며 혈관사이 기질 (mesangial matrix)이 많이 만들어져서 생기며 여기에 유리양 (hyaline) 물질이 침착되고 지방액포가 나타나기도 한다. 이 병변은 초기에는 수질에 인접한 사구체부터 시작되며 차차 표재성 사구체 쪽으로 미만성으로 퍼지게 된다. 국소적인 간질섬유화 및 세뇨관 위축이 자주 관찰된다.

2) 면역형광현미경 소견

경화증 부위, 특히 유리양 물질 내에 IgM 및 C3가 결절상으로 침착되나 면역학적 침착은 아니고 경화에 의해서 막힌 혈관내에 저류되어 있던 혈장속에 포함된 것들이 표현된 것이다. 경화증이 없는 사구체내에는 아무런 침착도 없다.

3) 전자현미경 소견

경화증이 없는 부위는 미소변화형에서 보는 바와 같은 미만성의 죽돌기 소실이 나타난다. 경화증이 있는 분절에서는 모세 혈관 벽이 주글주글하고 두꺼우며 때로는 전자 고밀도의 무형태 물질 및 지방 과립이 나타난다.

3. Membranous Nephropathy (막성 신증)

모든 연령층에 다 생길 수 있으나 40세에서 60세 사이에 가장 많으며 남녀의 발생비는 3:1이다. 70-80% 환자에서 신증후군을 보이고, 나머지는 단백뇨를 보인다. 현미경적 혈뇨를 보이는 경우가 흔하며 육안적 혈뇨 및 신장염 징후를 보이는 경우는 드물다.

1) 광학현미경 소견

세포의 증가가 아주 미약하거나 없으며 사구체 크기의 증가와 미만성 기저막의 비후가 관찰되고, 오래 진행된 예에서는 분절성 경화증도 관찰된다. 기저막을 따라 규칙적이고 작은 면역 복합체의 침착을 trichrome 염색에서 확인할 수 있고 그 사이사이에 끼어있는 기저막 성분은 silver 염색에서 가시 (spike) 처럼 보인다.

2) 면역형광현미경 소견

IgG와 C3가 과립양으로 신사구체 모세혈관 벽을 따라 미만성으로 침착된다.

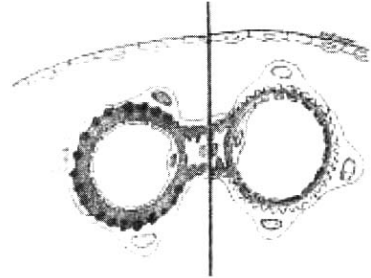


Fig. 3. Diagram showing multiple small subepithelial deposits. The epithelial cells cover both the deposits and the "spikes" of glomerular basement membrane that lie between the deposits.

3) 전자현미경 소견 (Fig. 3)

상피세포하 혹은 기저막 상단부 (subepithelial, epimembranous)에 규칙적으로 출현하는 침착물이 특징이며 이로 인해 신사구체 기저막이 불규칙하게 변형되고 두꺼워진다.

4. Membranoproliferative Glomerulonephritis (막성 증식성 사구체 신염)

막성 증식성 사구체 신염은 만성 원발성 진행성 사구체 신염으로 주로 아동기 후반이나 젊은 성인에게서 발생하여 여자에게 약간 호발하는 경향을 보인다. 원인은 알려져 있지 않으나 만성 지속성 저보체형증과 관련 있고 특발성인 경우 형태학적으로 크게 두 가지형으로 나뉜다. 제1형이 가장 흔하고 제2형은 막내 고밀도 침착을 특징으로 하는데 임상적으로는 유사하나 광학현미경, 전자현미경 및 면역형광학적 검색으로 제1형과는 쉽게 구별된다. 많은 연구자들은 제2형이 별개의 질환이어서 막성 증식성 신염으로 분류해서는 안 된다고 주장하고 있다.

1) 제1형 막성 증식성 사구체 신염

(1) 광학현미경 소견

메산지움 세포를 주로 한 세포증식, 메산지움 기질의 증가 및 확장, 모세혈관 벽의 비후, 기저막의 분열 (splitting) 또는 중복 (duplication)이라 불리는 mesangial interposition (중첩)과 내피하 침착이 특징적으로 나타난다. 이러한 기저막의 모습을 tram-track 또는 double-contoured basement membrane 이라고도 하며 PAS 및 silver의 염색에서 잘 관찰할 수 있다. 사구체 간질 내 세포증식과 모세혈관 벽이 경직되

어 사구체 소엽 구조가 강조되어 보인다 (lobular accentuation). 반월체 증식이 다양하게 나타날 수 있는데 많이 형성된 경우 예후는 나쁘다. 제1형의 초기에는 세뇨관과 간질의 변화가 대개 경미하나 신사구체 병변이 진행되면 세뇨관과 간질은 위축되고 호산성 원주에 의해 세뇨관이 늘어나며 간질 내 결체 조직이 증가하고 림프구를 주로 하는 염증세포의 침윤이 보인다.

(2) 면역형광현미경 소견

대개 IgG와 C3가 모세혈관 벽과 메산지움의 기질 내에 과립성으로 침착한다.

(3) 전자현미경 소견 (Fig. 4)

기저막이 갈라져 있고 그 사이로 메산지움이 증첩되는 현상이 관찰된다. 전자밀도가 높은 침착물들은 주로 혈관 내피세포 밑으로 그리고 메산지움에서 발견된다.

2. 제2형 막성 증식성 병변 (Dense deposit disease)

(1) 광학현미경 소견

사구체 모세혈관 벽이 호산성으로 두꺼워진다. 그러나 I형과는 달리 silver염색에서 증첩은 보이지 않고 정상적인 기저막보다 연하게 염색된다. 사구체 기저막 뿐만 아니라 Bowman 피막 또는 세뇨관 기저막 드물게는 소동맥, 세뇨관 주위 모세혈관이 두꺼워지기도 한다.

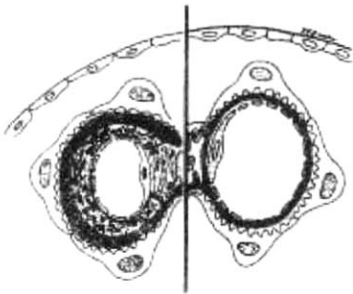


Fig. 4. Diagram of type I membranoproliferative glomerulonephritis with a markedly widened subendothelium that contains deposits, cytoplasmic extensions of adjacent cells, and a second layer of basement membrane beneath the endothelial cell layer. This has been called mesangial interposition, but the exact nature of the cells has not been established. The mesangium contains an increased number of cells as well as deposits.

(2) 면역형광현미경 소견

특징적으로 신사구체의 모세혈관 벽과 메산지움의 기질내 C3가 보이고 형태는 선상, 가선상 (pseudo-linear)으로 나타나게 된다. 면역글로불린의 침착은 드물다.

(3) 전자현미경 소견 (Fig. 5)

특징적 병변은 lamina densa내 고밀도 물질 (dense deposit)의 침착으로 인해 이차적 기저막 비후가 일어나는 것이다. 고밀도 물질의 침착형태는 균등하게 두꺼워지다가 한번씩 잘록해져서 리본과 비슷하거나 sausage 모양이다

3) 전신질환과 동반된 이차성 막성증식성 사구체 신염

특히 성인환자의 신생검에서 병리학적으로 막성증식성 사구체 신염의 소견을 보였다면 아래와 같은 질환에 의한 이차성일 가능성이 높음으로 임상적으로 감별하여야 한다.

(1) With immune deposits

- Infection :
Cryoglobulinemia, Hepatitis B, Hepatitis C, Malaria, Schistosomiasis, EBV, HIV
- Autoimmune diseases :
SLE, Rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome
- Dysproteinemia :
Light chain deposition disease, Waldenstrom's macroglobulinemia

(2) Without immune deposits

- Chronic liver disease
- Thrombotic microangiopathies :

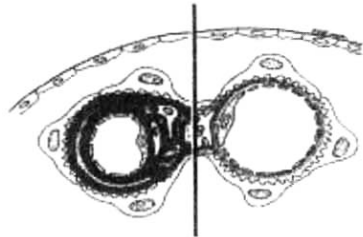


Fig. 5. Diagram of type II membranoproliferative glomerulonephritis. The glomerular basement membrane contains a dense, continuous deposit. There is an increase in the number of mesangial cells and in the amount of mesangial matrix.

HUS/TTP, Anti-phospholipid antibody syndrome, Radiation nephritis.

· Diabetic nephropathy

5. Crescentic glomerulonephritis

(반월성 사구체 신염)

반월성 신염은 사구체내 반월 형성을 특징으로 하는 사구체 신염으로 임상적으로 빠른 속도로 진행되는 신부전을 특징으로 한다. 반월은 여러 조건하에서 발견되며, 특발성 반월성 신염 외에도 전신 질환이나 다른 종류의 원발성 또는 속발성 신염에서도 관찰될 수 있다. 원인에 따라 반월성 신염은 다음의 3군으로 나눌 수 있다.

I군 : anti-GBM antibody disease

II군 : immune complex mediated disease

III군 : pauci immun crescentic glomerulonephritis

① ANCA (+) glomerulonephritis

② Idiopathic crescentic glomerulonephritis

이 분류는 면역학적 기전을 기준으로 나눈 것으로 II군과 III군의 빈도가 높다.

I군의 경우 폐출혈과 동반된 경우를 Goodpasture's syndrome이라 부르고 신장에만 침범된 경우를 anti-GBM antibody GN라고 부른다. II군의 경우 거의 모든 사구체 신염에서 반월상이 발생할 수 있으나 IgA 신증, 루푸스 신증 및 감염 후 사구체 신염에서 특히 잘 형성한다. III군의 경우 과거에는 원인을 알 수 없는 경우로 분류되었으나 최근 ANCA 검사가 개발됨에 따라 혈관염과 관련된 ANCA (+) 신염을 따로 분류할 수 있게 되었고, 그 나머지는 아직도 원인불명으로 남아 있다.

ANCA는 항 호중구 자가항체로 호중구의 primary granule의 구성성분에 존재하며 C-ANCA와 P-ANCA가 있음이 알려져 있다. 알코올로 고정한 호중구를 이용하여 간접 면역형광법을 시행하면 호중구의

세포질에 염색되는 경우를 C-ANCA, 핵주변 또는 핵에 염색되면 P-ANCA로 부른다.

검사 소견상 림프 또는 무뇨가 35-69%에서 보고되며, 각 군 사이에 빈도의 차이는 뚜렷하지 않다. 현미경적 혈뇨는 거의 모든 예에서 존재하며, 단백뇨 및 고혈압도 흔히 관찰된다.

1) 광학현미경 소견

I-II군 모두에서 다양한 크기의 반월이 Bowman 피막 안쪽에서 관찰된다. 반월은 주로 세포성분으로만 구성되어 있을 경우를 세포성 반월이라 하고 결체조직이 섞여 있는 경우 세포섬유성 반월이라 하며, 세포성분이 거의 없고 결체조직으로만 구성되어 있으면 섬유성 반월이라 한다. 세포섬유성 또는 섬유성 반월은 세포성반월이 병이 진행됨에 따라 변화된 상태이다. 반월은 사구체 모세혈관 고리의 변화가 선행된 후 형성되며, 주요 구성성분은 Bowman 피막의 상태에 따라 달라서 Bowman 피막이 유지되어 있으면 증식된 벽측 상피세포가 주요 구성성분이지만, Bowman 피막이 파괴되면 벽측 상피세포 외에도 다수의 단핵구가 침윤하게 되며, T세포, 적혈구 및 호중구들도 관찰될 수 있다.

2) 면역형광현미경 소견

I-III군에서 각기 다르게 보인다. I군에서는 IgG가 선상으로 모세혈관고리를 따라 염색되며, C3는 대개 선상 또는 과립상으로 보인다. II군에서는 질환에 따라 면역글로불린과 보체가 모세혈관고리를 따라 또는 메산지움에 과립상으로 나타난다.

III군은 면역글로불린 또는 보체가 음성으로 또는 미약하게 침착되는 경우이다.

3) 전자현미경 소견

I-III군 모두에서 반월을 관찰할 수 있다. 사구체 모세혈관고리는 쭈그러들거나 끊어져 있고, 모세혈관내 또는 반월내 섬유소 침착, 죽돌기의 융합 등이 관찰된다. II형의 경우 전자고밀도물질의 침착을 관찰할 수 있다.