

이차성 사구체질환의 병리

한양대학교 의과대학 병리학교실

박 문 향

성인에서의 사구체질환은 여러 원인에 의한 이차성 사구체질환이 상당 부분을 차지하므로 성인의 신질환을 진단할 경우 원인인자를 찾아보고 원인에 대한 일반적인 대중료법보다는 근본적인 원인적 치료 방침을 마련해야 한다. 원인에 대한 이해 없이는 결국 진행성 만성 질환인 말기신으로 진행될 수 있다. 이차성 사구체질환의 광학현미경적, 면역학적 및 전자현미경적 소견과 그 특징을 인지하고 항상 진단에 도움이 되는 검사소견을 포함하는 임상적 소견을 참조하여 정확한 진단에 도달할 수 있다. 또한 신생검에서 나타나는 병리학적 소견 중 환자의 예후에 관여하는 인자들을 분석하여 적절한 치료의 지침과 예후를 예측하기 위한 자세하고 정확한 병리적 기술과 분류가 요구된다. 우리가 흔히 접하는 이차성 신사구체 질환의 병리학적 소견에 대하여 기술하고자 한다.

전신질환을 동반하는 이차성 사구체 질환

1. 루프스 신염 Lupus Nephritis

전신홍반루프스 (SLE) 환자에서 신질환은 항상 중요한 병적인 상태와 사망의 원인이 된다. 일정한 HLA genotypes (HLA-B8, DR2, DR3 및 DQW1) 과 보체성분의 결핍 (C2와 C4 결핍)을 가진 환자에서 더 흔하고 어린이나 흑인에서 흔하다. 신질환의 빈도와 심한 정도는 Fc receptors의 유전적 이상에도 영향을 받는다. 현미경적 혈뇨, 백혈구뇨와 경미한 단백뇨가 나타나면 신장의 침범을 의심하게 되고 침범된 정도를 파악하여 치료의 방침을 정하기 위해 신생검을 시행하게 된다.

원인: 여러 장기에 다발하는 자가면역 질환으로 그 원인과 병인은 잘 모른다. SLE에서 자가면역성의 발생은 ① 자가반응성 림프구의 증추 혹은 말초 삭제가 불충분하여 자기관용이 소실로 인해 결과적으로 다발성 자가항원들이 출현하게 된다. ② 잘못 조정된 세포

자멸사 (apoptosis), 자멸한 세포 (apoptotic cell)와 잔여 핵성분의 부적절한 조절이 핵이나 세포막 성분에 오래 동안 노출됨으로써 자가면역이 유발되는데 관여할 것으로 생각한다. DNA나 핵항원들, membrane phospholipids에 대한 자가항체가 특징적으로 발생하는 점이 두 가지 기전을 뒷받침한다. 유전적인 요소, 잘못된 면역조절인자들, 환경적인 자극이 일정한 군의 사람들에서 자가면역 현상을 유발하게 할 수도 있다.

병인: SLE의 원인은 확실치 않으나, SLE는 사람의 면역복합체질환의 대표적인 예이다. 다양한 형태의 조직손상은 다양한 effector 기전이 단독으로 작용하거나 함께 작용하여 루프스신염의 다양한 유형을 나타낸다. ① 자가항체들은 Fc 수용체-매개성 염증에 의해 생길 수 있다. ② 항체-매개성 용혈성 빈혈이나 혈소판저하에서 보는 것처럼 대부분 보체의존성 (complement-dependent)의 직접적인 세포독성 (cytotoxicity)을 유발한다.

자기관용의 소실로 인한 자가면역 반응은 다수의 cytotoxic and suppressor T 세포와 helper (CD4+) T 세포의 변화에 동반한다. 이는 B 세포의 polyclonal activation을 초래하여 핵항원 (ANA), DNA, Sm, RNA, Ro, La, 그리고 다른 핵항원에 대한 idiotypic autoantibodies를 생산한다. SLE에서 침착하는 면역복합체는 핵항원 (예, DNA)과 high-affinity complement fixing IgG1 antibodies로 구성된다.

여러 가지의 자가항체가 나타난다. C3 and C4의 감소는 SLE의 혈청학적 활성화의 표지자로 흔히 사용된다.

빈도: SLE 환자에서 신장침범은 형태학적으로는 더 높으나 임상적 신 질환은 약 50%의 SLE 환자에서 본다.

여자에서 흔하여 약 1:9의 비율 (8-13:1)로 나타난다.

병리소견: 신생검으로 관찰되는 조직소견은 다양하

Table 1. Lupus Nephritis-WHO Classification

WHO class	Patterns	LM		IF		EM		
		Mesangial	PCW	Mesangial	PCW	Mesangial	SEN	SEP
I	normal	0	0	0	0	0	0	0
IIA	mesangial deposits	0	0	+	0	+	0	0
IIB	mesangial GN	+	0	+	0	+	0	0
III	focal-segmental GN (< 50%)	+	+	++	+	++	+	±
IV	diffuse GN (< 50%)	++	++	++	++	++	++	±
V	membranous GN	+	++	+	++	+	±	++

GN : Glomerulonephritis, PCW : peripheral capillary wall, SEN : subendothelial, SEP : subepithelial.

Table 2. Modified WHO Classification of Lupus Nephritis

Class I. Normal glomeruli (by LM, IF, EM)
Class II. Pure Mesangial alterations
a. Normal by LM, mesangial deposits by IF and/or EM
b. Mesangial hypercellularity and deposits by IF and/or EM
Class III. Focal segmental glomerulonephritis
a. Active necrotizing lesions
b. Active and sclerosing lesions
c. Sclerosing lesions
Class IV. Diffuse glomerulonephritis (severe mesangial, endocapillary or mesangiocapillary proliferation, and/or extensive subendothelial deposits)
a. Without segmental necrotizing lesions
b. With active necrotizing lesions
c. With active and sclerotic lesions
d. With sclerosing lesions
Class V. Membranous glomerulonephritis
a. Pure membranous glomerulonephritis
b. Associated with lesions of category II (a or b)
c. Associated with lesions of category III (a, b, or c)
d. Associated with lesions of category IV (a, b, c or d)
Class VI. Advanced sclerosing glomerulonephritis

LM : light microscopy, IF : immunofluorescence, EM : electron microscopy

여 1974년 original WHO classification을 정하였고 (Table 1), 이후 1982년 ISKDC에서 이를 보완하였다 (Table 2). 최근 2003년 ISN/RPS의 새로운 분류가 발표되었다 (Table 3). 이번에 분류는 1974년의 원래 분류에 가깝고, 분명한 기준을 기술하고 있다. 달라진

Table 3. Abbreviated International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) Classification of Lupus Nephritis (2003)

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis
Class III	Focal lupus nephritis*
Class IV	Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis [†]
Class V	Membranous lupus nephritis [†]
Class VI	Advanced sclerosing lupus nephritis

Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions

*Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions

[†]Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and cellular crescents

[†]Class V may occur in combination with class III or IV, in which case both will be diagnosed

부분은 과거에 Class I이 없어지고 Class IIa가 2003년 분류에는 Class I로 Class IIb가 Class II로 되었다. Class IV에서 모든 사구체가 분절성으로 증식한 경우 Class IV-S, 모든 사구체가 전체적으로 증식된 경우 (diffuse global proliferative lupus nephritis) 때는 Class IV-G로 분류하였다. Class III와 IV에서 세포의 증식만 보이는 활동성 병변인 경우는 (A)를 추가하여 표시하며, 경화가 동반된 경우는 (A/C) 만성 비활동성인 경우는 (C)를 추가하여 표시하도록 하고 있다. Class V는 상피하에 면역복합체의 침착이 미만성으로 있어 막성사구체신염의 소견을 보이는 경우인데 Class V에는 Class III나 Class IV의 소견이 동반될 수 있으며 이런 경우에 두 가지를 같이 진단하도록 하였다. Class VI는 90% 이상의 사구체가 전체

Table 4. Activity and Chronicity Index (Austin, et al)

Index of activity	(0-24)	Index of chronicity	(0-12)
Endocapillary hypercellularity	(0-3)	Sclerotic glomeruli	(0-3)
Leukocyte infiltration	(0-3)	Fibrous crescents	(0-3)
Subendothelial hyaline deposits	(0-3)	Tubular atrophy	(0-3)
Fibrinoid necrosis/ karyorrhexis	(0-3)×2	Interstitial fibrosis	(0-3)
Cellular crescents	(0-3)×2		
Interstitial inflammation	(0-3)		

경화를 보이면서 활동성이 남아 있지 않은 경우이다.

SLE에서 신장이나 다른 장기에서 관찰되는 라일락색 구조 (hematoxyphil 혹은 hematoxylin body)가 유일한 병인적 광학현미경적 소견이다. 그 이외 pyknotic and karyorrhectic debris를 이루는 침윤된 중성백혈구의 세포사멸 (apoptosis), 다량의 내피하침착 (subendothelial deposits)이 있어 소위 “wire-loop” lesion 등이 보이면 진단에 도움이 된다. 면역형광현미경 (IF)검사로 여러 정도의 다양한 면역글로불린과 보체의 침착이 나타나는 “full-house” pattern과 더불어 전자현미경 (EM)검사에서는 지문 (finger print) 같은 구조가 진단적이라고 생각되어 왔으나 이는 변형된 침착물이거나 cryoglobulin이라고 여겨지고 있다. 특히 루프스 신염에서 사구체 이외에도 면역 물질이 세뇨관기저막 (TBM), 간질, 세뇨관사이의 모세혈관 기저막, 혈관을 따라 침착하는 것을 IF와 EM에서 관찰할 수 있다. Tubuloreticular inclusions (TRI)이 사구체나 혈관내피세포질 내에 endoplasmic reticulum의 dilated cisternae 내에서 흔히 발견된다. 어떤 루프스 환자는 사구체 질환이 경미하나 활동성 세뇨관 간질성 염증과 면역침착이 더 현저하기도 하다. 혈관염의 빈도는 많지 않지만 피사성 동맥염이 때로 심한 반월형성이 동반된 class IV에서 나타나기도 한다.

임상적 발현, 경과, 예후적 소견: 조직소견이 루프스신염에서 예후와 관련이 있다. WHO class III나 IV에 높은 활동성 지수 (Activity Index, AI >7/24)와 만성지수 (Chronicity Index, CI >3/12), 세포성 반월형성과 간질섬유화가 있을 경우, 심한 혈관병소 (예: thrombotic microangiopathy 또는 polyangiitis) 또는 세뇨관간질성 병소가 있는 경우 등이다. WHO class IV 환자가 5년 생존율이 60-80%의 가장 불량한 예후를 갖는다고 하지만, 최근의 신장 생존이 90%로 좋아지고 있다. 생검시 심한 빈혈(Hct <26%), 증가된 혈청 크레아티닌 지, 심한 단백뇨 등이 있으면

Table 5. Morphologic Features of Henoch-Schölein Purpura and IgA Nephropathy

Normal or essentially normal glomeruli
Diffuse mesangial hypercellularity
Focal and segmental glomerulonephritis
Diffuse proliferative intracapillary glomerulonephritis--MPGN pattern
Intracapillary and extracapillary glomerulonephritis

장기적인 예후가 나쁘다. 신 질환이 SLE 환자의 1/3에서 사망원인이 된다. 신 생검 소견을 토대로 환자의 치료방침과 예후를 결정하게 된다. 그러므로 신장침범의 심한 정도 (severity)와 활성도(activity)를 분석하여 병리보고서에 기술한다 (Table 4). 활성도는 사구체의 세포증식, 염증세포 침윤, 괴사, 내피하 면역 침착, 반월 형성을 점수화하여 평가한다. 만성도는 사구체경화, 섬유성 반월 형성, 세뇨관 위축, 간질 섬유화를 평가한다. 전자는 환자의 치료지침으로 이용되고, 후자는 환자의 예후를 평가하는데 의의가 있다.

2. Henoch-Schölein 자색반증 (H-S purpura)

IgA 신병증과 H-S 자색반증의 신 병소는 연관성이 깊다. 소아에 흔히 발생하며, 남자에 흔하다. 겨울에 상기도 감염 후에 발견된다. IgA 신병증과 다른 점은 전신성 혈관염 (leukocytoclastic vasculitis)이 피부, 소화관, 관절, 신장을 침범하고, 한랭글로불린과 순환 면역복합체가 관찰된다. 신장 침범은 환자의 약 20-100%에서 본다. 임상적으로 육안적 혹은 현미경적 혈뇨, 단백뇨성 급성 신부전, 단백뇨가 나타난다. 신증후군도 드물게 나타난다.

병리소견: LM상 혈관간세포의 증식, 상피성 반월형성, 국소성 피사성 사구체신염, 때로 막증식사구체신염 (MPGN) 소견도 관찰된다 (Table 5). IF 검사로 IgA와 C3가 혈관강부에 강 양성 (+++). IgG, IgM 및 Fibrinogen도 양성 (+)으로 나타난다. EM

상 혈관간부가 확장되고 혈관간세포가 증식하고 증가된 혈관간기질에 전자밀도가 높은 면역물질 (electron dense, ED) 침착이 나타난다. 간혹 내피하에도 ED 침착이 확장된다.

3. 세균성 심내막염 (Bacterial endocarditis)

Bacterial endocarditis의 경과 중 나타나는 사구체 병변은 세균의 항원항체의 복합체에서 시작되는 일종의 면역복합체 신염이다. 다양한 정도의 혈뇨와 단백뇨로 발현하며, 급성신염증후군 또는 드물지만 RPGN으로 발현하기도 한다. 조직학적 소견은 경미한 경우는 초점분절괴사사구체신염 (focal and segmental necrotizing GN)으로 심한 경우는 광범위증식사구체신염 (diffuse proliferative GN)과 다수의 반월상 (crescent)을 보이는 급진행사구체신염 (RPGN)으로 나타나기도 한다.

4. Goodpasture 병과 항사구체기저막 질환 (Anti-GBM disease)

환자는 자신의 사구체기저막에 대한 자가항체가 형성에 의해 사구체신염과 폐출혈을 유도하는 드문 질환이다 [미국에서는 일년에 인구 백만명당 1-2명 정도; 초승달 사구체신염 (crescentic glomerulonephritis, CGN)의 10%를 차지한다].

병인: 이 질환이 자가면역 질환이라는 것은 35년 전부터 알려졌으나 자세한 자가면역 반응에 대해서는 잘 모른다. Anti-GBM 항체가 병의 발생에 필요하지만 완전한 병을 발현하기에는 충분하지 않다. GBM 항원에 대한 T-cell 매개 면역이 병을 만드는데 중요하다. Type IV 교원질의 alpha 3 chain에 있는 Goodpasture 항원은 흉선에서도 발현한다. Goodpasture 질환에서 자가반응성 CD4+ T 세포가 증가하여 자가항체 생산과정에 자가반응성 B 세포를 도와준다. 일단 GBM에 침착되면 친화성 (affinity)이 높아서 오래도록 지속된다. 다른 자가항체 즉, anti-thyroid와 anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies가 공존하기도 한다. 남자에 많이 발생하며 (80%), 연령은 평균 29세이다. 되풀이하는 객혈이나 폐 출혈이 동시에 나타난다. Goodpasture 증후군은 폐와 신장이 모두 침범될 경우를 말한다.

진단: 신생검에서 부분적으로 분절성 또는 진체적인 초승달형성을 보이며, IF 검사에서 IgG와 C3가 선

상으로 염색되는 것과 환자에서 순환하는 anti-GBM 항체를 확인하기 위해 western blot을 시행한다. Goodpasture 항원의 epitpe은 type IV collagen의 NC1 domain [NC1 domain of $\alpha 3$ (IV) collagen]에 위치하고 있다.

감별진단으로는 혈관염 등 여러 가지 초승달형성을 보이는 사구체질환 (crescentic GN)을 면역형광염색이나 전자현미경검사로 감별하여야 한다. 임상적으로는 폐출혈과 사구체신염이 같이 나타날 수 있는 다음의 질환들을 감별하여야 한다.

① Anti-GBM induced disease, ② 여러 형의 혈관염, ③ Wegener's 육아종증, ④ 한냉글로불린혈증 (cryoglobulinemia), ⑤ 전신홍반루프스 (SLE), ⑥ penicillamine 치료, ⑦ Henoch-Schönlein 자색반증, ⑧ 폐부종이나 폐렴에 동반된 사구체신염들이 포함된다.

5. 당뇨병성 사구체경화증 (Diabetic glomerulosclerosis)

당뇨병 환자의 경과 중 소량의 단백뇨가 나타나기 시작하면 신장의 침범을 시사하며 병리학적으로 다양한 신장의 병변을 나타낸다. ① 초자양 세동맥경화증은 들세동맥과 날세동맥 (afferent & efferent arterioles)에 모두 나타난다; ② 급 만성 신우신염; ③ 유두부 괴사 (papillary necrosis); ④ 당뇨병성 사구체 경화증 (diabetic glomerulosclerosis (GS): 즉, 광범위사구체 경화증 (diffuse GS)과 결절사구체경화증 (nodular GS); ⑤ 삼출 병소 (insudative lesion)로 구분한다.

병인: 당뇨병에서 단백뇨가 발생하는 기전은 불분명하나 대사성 장애, 생화학적 변화로 GBM 성분 type IV collagen과 fibrinectin의 량과 합성이 증가되며, proteoglycan heparan sulfate의 합성이 감소한다. 단백뇨가 발생하는 기전은 불분명하나 일부는 GBM 성분에 포함된 사구체여과장벽을 구성하는 단백질의 비효소성 당화 (nonenzymatic glycosylation)에 의해서 진행된 당화말기산물 (advanced glycosylation end products)이 단백질들의 charge를 변화시켜서 사구체의 투과성을 변화시킨다고 한다. 음극으로 charge된 sialic acid residues의 감소가 동물 model에서도 일어난다. 이 결과로 albumin이나 면역글로블린 같은 혈청 단백질의 nonspecific trapping이 일어난다. 또한 혈액역학적인 변화 (hemodynamic changes)

로 사구체내압의 증가되어 사구체 비후가 일어나고 이어서 사구체경화로 진행할 수 있다.

병리소견: 모세혈관기저막 (GBM)은 단백질이 있거나 없더라도 모든 당뇨병에서 광범위한 기저막 비후가 나타난다. 전자현미경 검사로 GBM의 비후를 확인할 수 있다. Type I 당뇨병에서는 빠르게는 발생 후 2년에서 시작된다. 점차 증가되며 혈관간부가 넓어지고 세뇨관 기저막도 비후된다.

광범위한 혈관간부경화 (diffuse mesangial sclerosis) 소견을 흔히 보는데, 모든 혈관간부줄기를 따라 바탕질이 다양한 정도로 증가된다. 초기에는 혈관간세포의 경한 증가를 보이지만 대부분의 예에서 증식이 약하게 보인다. 혈관간부가 넓어지면서 사구체기저막이 점차 두꺼워지면 사구체모세혈관 내강이 좁아지고 여과표면이 소실된다. 혈관간부의 바탕질은 PAS 양성이다. 진행되면 결절모양을 나타낸다.

결절사구체경화증 (Nodular glomerulosclerosis) 또는 Kimmelstiel-Wilson disease는 당뇨병에 특이한 병적 소견이다. 이는 Kimmelstiel과 Wilson이 기술하여 Kimmelstiel-Wilson 결절이라고도 한다. 결절성 GS는 사구체 혈관간부에 커다란 난원형 또는 원형으로 가장자리로 밀린 소수의 세포가 보이고, 층판모양을 이루는 PAS 양성인 결절이 사구체 소엽의 중앙에 위치한다. 결절은 fibronectin, laminin, type IV와 V collagen에 대한 mesangium의 염색이 초기와 중등도로 진행된 혈관간부의 병소에서 증가되지만 말기에는 type V collagen만 증가한다. 흔히 초자양 결절은 확장된 모세혈관 고리로 둘러 싸여 있다. 이는 메잔지옴용해 (mesangiolysis)로 인해 메산지옴 줄기에 연결된 (anchored) 모세혈관 부위에 파열을 보여서 결과적으로 모세혈관의 미세혈관류 (microaneurysm)를 형성하게 된다. 결절성 병변이 없는 부위에는 광범위한 혈관간부 경화를 보인다. 세동맥의 초자양 비후는 당뇨병에서 흔히 나타난다. 또한 삼출성 병소 (insudative lesion)로 소위 “섬유모자 (fibrin cap)”는 사구체 내피와 GBM 사이에 단백질 침착되는 경우이며, “capsular drop”은 Bowman 피막에 둥근 결절형 유리질 모양의 단백질 축적에 의한다. 세뇨관기저막의 비후와 사이질 섬유화가 보이며, 인슐린치료 덕분에 동물실험에서나 볼 수 있는 세뇨관 세포내의 당원축적으로 나타나는 Armani-Ebstein lesion은 거의 보기 어렵다. IF 검사에서 IgG와 albumin에 대한 선상의

염색상 (linear staining)을 보이는 것이 특징인데 이는 특이한 반응이라기 보다는 GBM에 비특이적으로 부착으로 보인다. Anti-GBM antibody disease와 구별하기 위해 “pseudolinear”라고도 표현한다. 이때는 anti-GBM antibody disease보다는 강도가 연하다. 세뇨관 기저막에도 비슷하게 IgG와 Albumin의 linear staining이 나타나기도 한다. EM에서는 사구체 혈관간부의 확장이 주로 세포외기질 (ECM) 물질로 인해 일어나는데 이는 대개 무정형이거나 과립상이다. 정상 GBM의 두께는 300-400 nm인데 비해 진행된 당뇨병성 사구체경화증인 경우 4,000 nm (10배)까지도 증가한다. GBM이 흔히 주름지게 (wrinkled or corrugated) 되기도 하는데 이는 동맥경화증에 의한 사구체의 허혈성 변화로 인한 것이다. 때로는 혈관간부기질과 혈관간부세포의 돌기가 말초모세혈관 쪽으로 확장되어 GBM과 내피세포 사이로 들어가서 MPGN과 유사한 소견도 관찰된다. Capsular drop, fibrin cap 세동맥초자양병변 등의 삼출병소 (insudative lesion)는 혈장 단백질이 침착되는 것으로 ED 침착물 보다는 다소 연하고 무정형의 ED material의 축적으로 보인다. 세뇨관 기저막도 GBM과 비슷하게 비후된다.

6. 유전분증 (Amyloidosis)

여러 종류의 유전분증에서 신장에 침착을 보인다. 임상적으로 비선택적 단백질이 나타나는데, 흔히 환자는 심한 단백질뇨 나타나고, 약 25%의 환자에서 신증후군, 고혈압과 질소혈증 (azotemia)으로 발현한다. 혈뇨는 거의 없다. 진행하면 사구체의 파괴로 인한 요독증 (uremia)으로 사망한다.

병리소견: LM상 아밀로이드의 침착이 초기에 혈관간부에서 시작하여 점차 미만성 확장을 보이고, 말초모세혈관벽으로 확산되어, 모세혈관 내강이 점차 폐쇄한다. 사구체가 커지고 유리질양 혈관간부의 확장으로 PAS 음성의 결절이 보인다. 진행하여 사구체는 커다란 유리질 공 (large hyaline balls)처럼 된다. 아밀로이드 세사는 사구체, 이외에 혈관벽과 신장의 사이질 조직에도 침착한다. Congo red와 thioflavin T 염색에 양성이다. 연한 분홍색의 물질은 Congo red로 염색하면 주황색으로 보이고, 이를 편광현미경하에서 관찰하면 연한 초록색으로 복굴절 (apple green birefringence)을 보인다. EM 검사에서 아밀로이드 세사는 분지되지 않는 가는 막대들이 (8-12 nm in diam-

eter) 혈관간부와 내피하에 침착되고, 간혹 기저막에 직각으로 배열된 아밀로이드 세사의 침착에 의해 상피세포를 들어올려서 천막을 친 듯하다. 이를 광학현미경에서 은 염색을 하면 기다란 “spike” 모양으로 보인다. EM에서는 아밀로이드의 종류를 구별할 수 없지만, IF검사는 아밀로이드의 종류를 구분하는데 유용하다. 즉 AA, AL에 대한 단클론성 항체를 이용하면 κ 와 γ light chain, AA 등의 성분에 특이하게 구별된다. 면역글로블린은 사구체에 nonspecific trapping이 되고, AL type에서는 주로 γ 형이다.

임상 소견 : 환자는 주로 50세 이상이며 약 2/3가 남자이다. 연령이 60세 이상으로 원인 모르는 신증후군으로 나타나면, 10-15%가 amyloidosis인 경우가 있으므로 감별진단에 고려해야 한다.

이차성 amyloidosis는 만성염증성 질환에서 acute phase reactant serum amyloid의 amono terminal로 구성된 AA 단백질의 침착에 의한다. 류마티스 관절염, 만성마약중독자 (chronic heroin addicts)가 피하로 약물을 주입하는 경우, 염증성장질환 (inflammatory bowel disease), 기관지확장증, 만성골수염 등에서 흔하다. AL amyloidosis를 가진 대부분의 환자는 평균 2년 이내의 나쁜 예후를 보인다. Monoclonal light chain의 생산을 감소하는 화학요법으로 치료하여야 한다. AA amyloidosis는 원인이 되는 염증성 질환에 대해 치료해야 한다. 그러므로 신생검에서 면역학적 방법을 동원하여 정확한 유형을 구분하도록 하는 것이 중요하다.

7. 경색침착성 질환 (Light chain deposition disease, LCDD)

동의어로 Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease, Nonamyloidotic light chain deposition, light chain deposition nephropathy, light chain nodular glomerulosclerosis 등이 있다.

다발성 골수종이나 다른 plasma cell dyscrasia에서 약 5% 정도 보는 드문 합병증이다. 동일한 monoclonal light chain이 약 90%의 환자에서 혈청이나 소변에서 발견된다. 대부분은 intact κ light chain이나 κ light chain 조각의 침착에 의한다. LCDD에서 κ 와 γ 의 비율은 적어도 4:1이거나 더 높다.

병리소견 : LCDD에서 사구체에 뚜렷한 혈관간부 결절로 생검시 당뇨병성 결절성 사구체경화증의 Kim-

melstiel-Wilson 결절과 매우 유사하다. 심장, 간, 폐, 내분비선, 피부, 등에도 침착된다. LM상 사구체가 커지고 진한 PAS 양성 물질에 의해 사구체 모세혈관벽이 비후되고, 결절성 혈관간부 확장이 보인다. PAS 염색에서 진한 보라색 결절은 균질성으로 무정형 (homogenous amorphous)한 모양을 보인다. Congo red에는 음성이다. 세뇨관 기저막도 PAS 양성 물질에 의해 비후되고, 때로 거대세포 반응을 보이는 casts도 관찰된다. EM상 사구체기저막과 혈관간부, 그리고 세뇨관 기저막의 외부 쪽으로 특징적인 과립상의 침착이 보인다. IF검사에서 κ light chain에 대한 염색으로 양성을 보인다.

치료는 혈청 creatinine이 4.0 mg/dL인 환자에서 cycled melpharan과 prednisone이 신기능을 안정시키거나 호전시킨다. 혈청 creatinine이 4.0 mg/dL 이상인 경우는 치료하여도 82%에서 말기신 (ESRD)으로 진행한다.

8. 한냉글로불린 질환 (Cryoglobulinemic Disease)

한냉글로불린에는 세 가지 유형이 알려져 있다. Type I은 한 가지 단클론성 면역글로블린 (single componnet of monoclonal immunoglobulin)으로 되어 있고, type II는 두 성분으로 구성되어 있는데, monoclonal immunoglobulin으로는 대개 IgM- κ 와 다클론성 IgG에 대한 rheumatoid activity를 가진다. Type III는 mixed cryoglobulin으로 antiglobulin rheumatoid factor를 포함한 두 가지 성분이 다클론성이다. Type I은 cryoglobulins은 림프증식성 질환에서 나타난다. Type II는 처음에는 “원발형 혼합한 냉글로불린혈증 (essential mixed cryoglobulinemia)”라고 생각하였고 hepatitis B virus 감염과 연관성이 1977년에 주장하였다. 그 후 1989년에 hepatitis C와 연관성이 알려졌다.

병리소견 : 주로 IgG-IgM 복합체로 구성된 한냉글로블린 (cryoglobulins)의 침착으로 피부 혈관염, 활막염 (synovitis), 초점 내지 광범위증식사구체신염이 나타난다. C형 간염과 같은 감염에 속발하는 한냉글로블린혈증에서는 막증식사구체신염 (MPGN)으로 나타나는 증식성 사구체신염이 나타난다. LM에서는 사구체가 커지고 분엽상으로 보이며, 흔히 단핵세포와 중성백혈구가 다양한 정도로 침윤된다. 혈관간부는 확

장되어 보인다. 무정형의 PAS 양성, Congo red 음성의 침착물이 사구체모세혈관 내측에 보이고 GBM이 이중으로 보이는데, 이는 침착물, 혈관간세포와 단핵세포의 interposition에 의한 것이다. 드물게는 모세혈관외 측세포의 증식으로 반월형성도 보인다. 일부 예에서는 “thrombi”라고도 칭하는 호산성 단백질의 덩어리가 내강에서 보인다. 소엽간 동맥 (interlobular arteries) 에 호산성 침착이 보이기도 하며, type II인 경우 혈관염이 사구체나 다른 장기에서도 보인다. IF에서 mixed cryoglobulinemic GN type II에서는 IgG, IgM과 complement (C3, C1q)가 양성이다. EM에서는 미만성 과립상의 침착이 내피하에 특징적으로 존재하며, 흔히는 평행으로 가는 섬유세사로 구성된 crystalline/fibrillar configuration을 가진 기질화된 물질의 침착이 보인다. Type I은 fibril이나 tubule의 다발로, type II는 tubular/crystalline 구조를 보이는데 이 세관 (tubules)은 단면에서는 spoke-like projection을 가진 원형모양 (annular)이다. Type III에서도 세관모양 (tubular configuration)을 볼 수 있다.

9. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis

Fibrillary GN은 EM에서 섬유세사 침착 (fibrillar deposit)이 혈관간부와 사구체 모세혈관벽에 보이고 Congo red 염색에 음성이다. 이 섬유세사는 10 nm 직경인 amyloid와 다르게 20-30 nm의 직경이다. 사구체 병소는 LM상 막증식사구체신염 (MPGN)과 비슷한 소견이며 IF상 IgG4와 C3, κ and λ 경쇄의 선택적인 침착이 보인다. 환자는 신증후군, 혈뇨가 발생하며 진행성 신부전이 나타난다.

Immunotactoid glomerulopathy는 30-40 nm 넓이의 미세세관 (microtubule)이 사구체 병소에 침착되는 매우 드문 질환이다. 순환하는 paraprotein과 사

구체에 단클론성 면역글로블린이 침착된다 (Table 6).

보고자에 따라서 두 질환이 혼동되어 사용하기도 하였다. 두 질환의 성상이나 병인은 아직 잘 모르고 있다. Hepatitis C virus 와 동반된 예도 보고되었다.

10. Pauci-Immune [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated] Crescentic Necrotizing Glomerulonephritis

반월상 사구체신염 (crescentic GN, CGN) 중 type III인 특발성 반월상 사구체신염 (Pauci-immune crescentic GN)은 반월상 사구체신염의 가장 흔한 유형이다. “Pauci-immune”이란 IF나 EM에서 현저한 면역침착이 결여되어 있다는 의미이다. 조직학적으로 동일한 신장의 병변이 ① 현미경적 다발성 백관염 (microscopic polyangiitis, MPA), ② Wegener 육아종증, ③ Churg-Strauss 증후군 (CSS), ④ 신장에 국한하는 현미경적 다발성 혈관염 (renal limited variant of microscopic polyangiitis)에서 관찰된다. Anti-GBM CGN이나 Immune complex CGN에 비해 Pauci-immune CGN은 비교적 연령이 많은 사람에서 더 흔하다.

ANCA 검사는 정상인의 백혈구를 유리 slide에 도말하고 환자의 혈청을 처리하여 형광현미경으로 관찰하는데, 형광물질이 세포질에 주로 염색되는 (cytoplasmic) C-ANCA는 주로 proteinase 3 (PR3)와 반응하는 것으로 Wegener 육아종증 환자의 90%에서 양성으로 반응한다. 반면, 핵주위로 염색되는 (perinuclear) P-ANCAs는 myeloperoxidase (MPO)에 특이적으로 반응하고, elastase와 lactoferrin에 minor specificity를 보인다. P-ANCA는 MPA, CSS, “renal limited” pauci-immune necrotizing GN &/or systemic vasculitis에서 높은 양성률을 나타내며, 소수의 SLE와 anti-GBM disease에서 양성으로 보고

Table 6. Summary of the Features of Amyloidosis, Fibrillary GN, and Immunotactoid Glomerulopathy

Characteristic	Amyloid	Fibrillary GN	Immunotactoid glomerulopathy
Deposits structure	Fibrillar	Fibrillar	Microtubules
Arrangement	Random	Random	Parallel arrays
Diameter (nm)	Average, 8-10	Average, 20 (15-30)	Average, 40 (Range >30)
Component	Various	IgG, C3	IgG, C3
Monoclonal	AL amyloid	Minority (10%)	Majority (90%)
Light chain	$\lambda > \kappa$	κ (monoclonal cases)	κ
Extrarenal deposits	Majority of cases	Rare	Occasional

되었다.

병리소견 : 급성신장병변은 주로 사구체 모세혈관, 세동맥과 세정맥을 침범하는 초점성 분절성 괴사성 혈관염으로 면역복합체의 침착이 거의 없는 점이 특징이다. 사구체의 특징적인 병소는 분절성 섬유양괴사(fibrinoid necrosis)를 보이는 반월상 사구체신염이다. 혈관의 병변이 분절성이라서 신생검에서는 드물게 관찰된다. 괴사가 없는 사구체의 분절은 정상 세포수를 보이지만 초점분절성으로 모세혈관내측세포증식이 있기도 하다. 중성구의 침윤이 괴사 부위나 그 주변에 나타나기도 한다.

1) Wegener 육아종증

“전신적” 및 “국소적” 형의 Wegener 육아종증(WG)이 있다. 전형적인 경우는 상부나 하부기도에 괴사성 육아종성 염증, 고정된 폐의 침윤, 비강 및 구강점막에 염증과 괴사성 사구체신염으로 정의한다. 국한적인 경우는 신장의 침범이 없는 경우가 많다. LM 상 초점성 분절성 모세혈관내세포 증식과 괴사성 사구체신염으로 반월형성과 육아종성 염증반응이 파괴된 보우만피막 주변이나 혈관염을 보이는 부위에서 인지된다. IF 검사에서는 음성이다. 전자현미경에서도 면역 물질의 침착이 없이 파괴되는 사구체에 섬유소들이 보이고 상피세포의 증식과 교원질 섬유소가 보이는 반월상 소견이 관찰된다.

2) 현미경적 다발성 혈관염 (Microscopic polyangiitis, MPA)

소혈관 혈관염이 여러 장기를 침범할 수 있다. 신장에서는 소엽간 동맥이나 세동맥에 괴사성 혈관염이 보이고 사구체에 초점성 분절성 모세혈관내측/모세혈관외측 세포 증식과 분절성 괴사로 인한 반월상 사구체신염의 소견이 보인다. 역시 IF와 EM에서 면역물질의 침착이 없다.

3) Churg-Strauss syndrome

천식 (asthma) 병력과 호산구증다증이 있는 환자에서 호산구가 풍부하게 침윤된 육아종성 염증과 혈관염이 특징이다. 신장의 침범은 MPA와 WG에 비해 비교적 경미하다. MPA와 WG와 동일한 괴사성 혈관염과 괴사성 사구체신염의 소견을 보여 감별하여야 한다.

참 고 문 헌

1) Kern WF, Silver, FG, Laszik ZG, Bane BL,

Nadasdy T, Pitha JV : Atlas of renal pathology. W.B. Saunders Co, 1999
 2) Appel GB, Glasscock RJ : Glomerular, vascular, tubulointerstitial and genetic diseases. Nephrology Self-Assessment Program. *Supplement to J Am Soc Nephrol* 1(1):19-37, 2002
 3) Jennette JC : Glomerular disease. In *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 5th ed. p181, 1998
 4) Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR : Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 339:888-899, 1998
 5) 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
 6) Austin HA 3d, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych 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
 7) Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE : Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 45:544-550, 1994
 8) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Herbert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M : The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15:241-250, 2004
 9) Kluth DC, Rees AJ : Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 10(11):2446-2453, 1999
 10) Harris AA, Falk RJ, Jennette JC : Crescentic glomerulonephritis with a paucity of glomerular immunoglobulin localization. *Am J Kidney Dis* 32:1791-1784, 1998
 11) Alpers CE : Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy: two entities, not one. *Am J Kidney Dis* 22:448-451, 1993
 12) Iskandar SS, Falk RJ, Jennette JC : Clinical and pathologic features of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int* 42:1401-1407, 1992
 13) Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB, Trebbin WM, D'Agati VD : Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 9(12):2244-2252, 1998