

이식신의 병리

연세대학교 의과대학 병리학교실

정 현 주

이식신의 형태학적 변화는 이식신 기능 부전과 밀접한 관련이 있으며 신 손상의 원인, 병인 및 시기에 따라 특징적인 소견을 보인다. 이식신 기능 부전으로 시행한 이식신 생검 조직에서 흔히 관찰할 수 있는 병변으로는 급, 만성 거부반응, 급성 세뇨관괴사, 면역억제제에 의한 급, 만성 신독성, 사구체신염, 감염 등이 있다.

최근 급성 체액성 거부반응의 병인에 대한 이해가 증가되면서 이에 따른 분류가 세분화되었으며, tacrolimus나 mycophenolate의 면역억제제 도입과 함께 polyomavirus에 의한 간질성 신염의 빈도가 증가하고 있다. 따라서 급성 이식 신 기능 부전의 원인이 되는 질환을 중심으로 그 변화 양상과 형태학적 소견을 살펴보고자 한다.

1. 급성 거부반응

급성 거부반응의 분류는 현재 Banff97 분류 및 CCTT 분류가 널리 쓰이고 있다 (Table 1).

급성 거부반응은 최근 기전에 따라 급성 세포성 거부반응과 급성 체액성 거부반응으로 세분되었다.

1) 급성 세포성 거부반응

급성 세포성 거부반응은 세포 매개성 면역에 의한 이식 신 조직의 손상으로 형태학적으로 세뇨관간질성 신염과 혈관내피염으로 나눌 수 있다.

(1) 급성 세뇨관간질성 거부반응

급성 세뇨관간질성 거부반응의 주요 소견은 간질의 부종 및 단핵구 침윤과 세뇨관염이다. 세뇨관염은 염증세포가 세뇨관 기저막을 뚫고 세뇨관 상피세포 사이에 침윤하는 현상으로 염증세포는 주로 T 림프구로 구성된다. 간질 내 염증세포 침윤은 초기에는 주로 혈관주변에서 관찰되나 심하면 미만성으로 분포한다. 침윤된 염증세포는 주로 T 림프구, 림프아세포, 대식세포로 구성되어 있고 소수의 형질세포와 과립구 (호중구, 호산구, 호염구) 및 자연살해 (natural killer) 세포 등도 관찰될 수 있다. 초기에는 CD4+ T 세포가 주로 관찰되지만 점차 CD8+ 세포가 증가된다. 급성 거부반응에서 세뇨관 상피세포 내 HLA class II 항원, VCAM-1, ICAM-1 등의 표현이 증가되며, T 세포의 침윤과 세포독성을 매개하는 IL-2, IL-6, granzyme B, perforin 등의 신조직 내 표현이 증가된다.

(2) 혈관내피염

혈관내피염은 동맥 내피하에 단핵구 침윤과 함께 내막 부종, 내피세포 부종, 증식, 퇴화 등을 동반한다. 이 병변은 점차 내막 섬유화로 진행된다.

2) 급성 체액성 거부반응

급성 체액성 거부반응은 항체에 의해 매개되는 이식신의 손상으로 진단기준은 Table 2와 같다. 가장 큰 특징은 모세혈관 내 C4d의 검출로서 C4d의 침착

Table 1. 급성거부반응의 Banff97 및 CCTT 분류 비교

거부반응	Banff97	CCTT
세뇨관간질성 거부반응	Suspicious* Type I (a, b) [†]	Type I [‡]
혈관내피염	Type II (a, b) [‡]	Type II
혈관의 섬유소성 괴사/혈관염	Type III	Type III

* 최소한 간질의 10%에 염증세포 침윤, 세뇨관 횡단면상 또는 10개의 세뇨관 상피세포당 4개 미만의 단핵구 침윤
[†]Type Ia: 세뇨관 횡단면상 또는 10개의 세뇨관 상피세포당 4개 이상의 단핵구 침윤; Type Ib: 세뇨관 횡단면상 또는 10개의 세뇨관 상피세포당 10개 이상의 단핵구 침윤
[‡]Type IIa: 경도 또는 중증도의 혈관내피염; Type IIb: 고도의 혈관내피염
[§]세뇨관염 및 간질 염증과 함께 세뇨관 손상, 림프아세포, 또는 간질의 부종이 필수

Table 2. 급성 체액성 거부반응의 진단 기준

1. C4d deposition in peritubular capillaries
2. At least one of the following
Neutrophils in peritubular capillaries
Arterial fibrinoid necrosis
Acute tubular injury
3. Circulating donor-specific antibodies

은 체액성 면역이 존재한다는 근거일 뿐 아니라 이식 신의 예후와도 관련 있다고 보고되어 임상적인 의의를 가진다. 진단 기준에서 주의할 점은 C4d가 모세혈관에 광범위하게 염색되어야 한다는 점이며, 3가지 기준 중 2가지만을 만족시키면 급성 체액성 거부반응이 '의심된다'고 기술된다는 점이다. 급성 체액성 거부반응은 형태학적으로 섬유소성 괴사를 보이는 동맥염과 세뇨관 주위 모세혈관(peritubular capillary)내 C4d 침착을 동반하는 모세혈관성 거부반응이 포함된다. 최근 개정된 Banff 분류에서는 급성 체액성 거부반응을 3가지 유형으로 나누고 있다 (Table 3).

2. 면역억제제에 의한 급성 신독성

면역억제제에 의한 급성 신독성은 calcineurin 억제제인 사이클로스포린과 tacrolimus가 대표적이며, 이 두가지 약제는 유사한 형태학적 소견을 보인다.

1) 사이클로스포린 신독성

급성 사이클로스포린 신독성에는 기능성 독성, 세뇨관 독성 및 용혈성 요독증후군이 있다. 이중 기능성 독성은 형태학적 변화가 없거나 세뇨관주위 모세혈관의 울혈만이 관찰된다.

(1) 급성 세뇨관 독성

급성 세뇨관 독성은 급성 독성 세뇨관병증으로도 불리며 가역적이다. 가장 특징적인 병변은 근위세뇨관 직부의 세뇨관 상피세포 내에 일정한 크기의 공포가 생기는 것이다. 전자현미경으로 관찰하면 이 공포는 확장된 smooth endoplasmic reticulum인 것을 알 수 있다. 이외 근위세뇨관 내 거대미토콘드리아와 phagolysosome이 자주 관찰되며 세뇨관강 내에 석회화도 증가한다.

(2) 용혈성 요독증후군

급성 혈전성 미세혈관병증의 한 형태로 용혈성 요독증후군이 유발될 수 있다. 형태학적으로 사구체, 세동맥, 소엽간 동맥 등에서 미세 혈전을 관찰할 수 있다. 사구체에서는 혈전 외에도 메산지움 용해와 내피

Table 3. 급성 체액성 거부반응의 유형

Type	조직학적 특징
I	ATN-like C4d+, minimal inflammation
II	Capillary margination and/or thrombosis, C4d+
III	Arterial v3, C4d+

세포 부종 및 괴사를 관찰할 수 있다.

2) Tacrolimus 신독성

Tacrolimus 신독성은 사이클로스포린과 유사한 급성 독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 따라서 사이클로스포린 신독성에서 관찰되는 급성 세뇨관 병변과 용혈성 요독증후군이 모두 출현할 수 있다.

3. 재발성 신질환

사구체신염 중 막증식성 사구체신염 제 II 형이 가장 높은 재발률을 보여 95-100%에서 재발한다. 이외의 질환으로 막증식성 사구체신염 제 I 형 (40-70%), IgA 신증 (30-50%), Henoch Schonlein 신염 (30-50%), 국소성 분절성 사구체경화증 (20-40%), 용혈성 요독증후군 (10-30%), 막성 신증 (10%), 항 사구체기저막 사구체신염 (5-10%), Wegener 육아종증 (10% 이하), 루프스 신염 (5% 이하) 등이 재발할 수 있다. 이외 일부 전신성 대사성 질환이 이식신에 재발할 수 있다. 이런 질환의 예로는 아밀로이드증, oxalosis, 당뇨병, Fabry병이 있다.

1) 국소성 분절성 사구체경화증 (Focal segmental glomerulosclerosis)

국소성 분절성 사구체경화증은 재발과 함께 다량의 단백뇨를 동반한다. 재발 시기는 임상적으로 24시간 이내일 수도 있으나 대개 이식 후 1년 이내이다. 조직학적으로 초기에는 사구체 족세포 돌기의 광범위한 소실을 관찰할 수 있으며 이식 후 수 주에서 수 개월 경과하면 광학현미경으로 분절성 경화를 관찰할 수 있다.

2) 반월성 사구체신염

이식신에 발생하는 반월성 사구체신염은 급성 이식신 기능 부전을 흔히 동반한다. 그 원인으로는 항 사구체기저막 사구체신염, ANCA와 연관된 사구체신염 등이 있으며, IgA 신증에서도 드물게 광범위한 반월형성과 함께 급성 이식신 기능 부전을 동반할 수 있다.

4. 감염

다양한 감염이 이식신에 발생할 수 있다. 최근 문제되고 있는 BK polyomavirus는 세뇨관간질성 신염을 유발하여 급성 이식신 기능 부전을 일으킨다. 이 질환의 선별검사로는 소변검사 내 decoy cell을 찾는 방법이 가장 쉽고 경제적이다. 이 질환은 tacrolimus, mycophenolate 등 강력한 면역억제제의 사용과 함께 보고가 증가하였으며 간질염 및 세뇨관염을 유발하여 급성 거부반응과 유사한 소견을 보이기도 한다. Polyomavirus 신병증의 확진은 이식 신 생검으로만 가능하며, 광학현미경 하에서 세뇨관 상피세포의 핵 내 바이러스 봉입체를 관찰할 수 있다. 확진을 위해서는 면역조직화학염색 또는 전자현미경 검색으로 특징적인 35-45 nm 직경의 바이러스를 확인한다.

맺음말

이식신의 생검을 통한 형태학적 변화의 관찰은 여러 가지 제한점에도 불구하고 아직까지 이식신 기능 부전의 원인을 진단하는데 있어 가장 좋은 방법이다. 앞으로 형태학적 변화가 진단 뿐 아니라 치료 방침을 결정하고 예후를 추정하는데 있어서도 큰 도움이 될 것 희망하는 바이다.

참고문헌

- 1) Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Colvin RB: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* **10**:2208-2214, 1999
- 2) Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C, Bonsib S, Buick M, Burke B, Carter S, Cavallo T, Haas M, Lindblad A, Manivel JC, Nast CC, Salomon D, Weaver C, Weiss M: Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* **8**:1930-1941, 1997
- 3) Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB: Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* **13**:779-787, 2002
- 4) Nickenleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, Thiel G, Mihatsch MJ: Polyomavirus infection of renal allograft recipients from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* **10**:1080-1089, 1999
- 5) Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, Cecka MJ, Cosyns JP, Demetris AJ, Fishbein MC, Fogo A, Furness P, Gibson IW, Glotz D, Hayry P, Hunsicker L, Kashgarian M, Kerman R, Magil AJ, Montgomery R, Morozumi K, Nickenleit V, Randhawa P, Regele H, Seron D, Seshan S, Sund S, Trpkov K: Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* **3**:708-714, 2003
- 6) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y, et al.: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* **55**:713-723, 1999
- 7) Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Picken MM, Demetris AJ: Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* **67**:103-109, 1999