

사구체 질환의 기본 병리

한양대학교 의과대학 병리학교실

박 문 향

신장은 다른 장기와 비슷하게 손상을 주는 수많은 원인인자가 있지만, 임상 증상이나 병리학적 소견은 몇 가지로 국한되어 나타난다. 여러 손상에 의한 신장의 반응은 (1) 완전한 관해(예: 감염 후 사구체신염), (2) 만성적 소견이 없이 지속적으로 활동성 병변을 유지하는 경우(IgA 신병증), (3) 활동성이 소실되면서 진행성 신 상흔과 기능의 장애를 남기는 경우(Chronic renal insufficiency), 혹은 (4) 진행성 만성 질환(말기신)으로 나타날 수 있다¹⁾. 신 침 생검이 가능하게 된 이래 많은 신 질환의 연구와 자연사를 알 수 있게 되었다. 광학현미경을 비롯하여 면역형광현미경과 전자현미경 검사는 신질환의 정확한 진단에 기본적인 도구이다. 필요에 따라 면역화학염색도 활용되고 있으며, 최근에는 분자생물학적 방법이 도입되고 있다. 신 생검 소견이 질환의 경과에 따라 변화될 수 있고, 임상소견을 참조하여 진단하여야 한다. 특히 환자의 예후에 관여되는 인자들을 분석하여 적절한 치료에 지침이 되는 자세하고 정확한 병리적 기술과 분류가 요구된다. 여기에서는 흔히 접하는 신사구체 질환의 병리학적 소견에 대하여 기술하고자한다.

신증후군을 나타내는 신 질환

1. 미세변화 신질환(Minimal Change Disease, MCD, nil lesion, Lipoid nephrosis, Epithelial cell Disease)

소아에서 MCD는 신증후군의 주된 원인으로 남아에서 많고 6세 이하에 흔하다. 성인 신증후군의 18% 차지한다. 광학현미경상 “정상” 혹은 “경미하게 변화된” 사구체가 관찰된다. 실험 모델은 aminonucleoside 신증이 있다.

1) 병리소견

광학현미경(LM)상 사구체는 정상 혹은 혈관간부가 다소 팽창되어 보인다. 때로 전체경화(global sclerosis)가 보이는데 이때는 초점성 분절성 사구체경화

(FGS)의 가능성을 의심하여 감별해야한다. 전자현미경(EM) 소견이 가장 진단적 인데 기저막은 정상이며 장축 상피세포의 족돌기가 미만성으로 소실되어 융합된 것처럼 보인다(effacement). 면역형광현미경(IF) 검사는 면역글로블린이나 보체의 침착은 관찰되지 않거나, IgM과 C3가 혈관간부의 일부에 약하게 염색된다.

2. 초점성 분절성 사구체경화증 Focal Segmental Glomerulosclerosis(FSG, FSGS)

여러 동의어로 focal sclerosis, focal glomerulosclerosis with hyalinosis가 사용된다. FGS는 소아의 신증후군의 10%, 성인에서는 신증후군의 10-20%(15%)를 차지하고, 남자가 약간 많다.

조직소견상 초점성 분절성 사구체경화를 나타내는 경우는 다양하므로 FGS는 병인에 따라 네가지 유형으로 나눈다. (1) 일차성 혹은 특발성(primary, idiopathic) FGS; (2) 신 실질의 소실이 있거나 없이 구조적 기능적 적응에 이차적인 FGS로 대표적으로 역류성 신병증(reflux nephropathy), 진통제 남용 신병증(analgesic abuse nephropathy), 일측성 신장 무발육증(unilateral renal agenesis); (3) 유전적인 기저막 장애에 이차적인 경우; (4) 증식성 혹은 괴사성 사구체신염의 진행과정에서 나타나는 분절성 사구체경화증으로 나눈다. 이차성 FGS는 마약중독 및 HIV 감염시에도 관찰된다³⁾.

특발성 FGS환자는 MCD와 몇 가지 면에서 다른데 (1) 혈뇨가 흔히 나타나고, GFR의 저하와 고혈압이 동반한다. (2) 단백뇨가 흔히 비선택적이다. (3) 스테로이드 치료에 반응이 나쁘다. (4) 대개 만성 사구체신염으로 진행되고 적어도 반수는 10년 이내에 말기신으로 진행한다.

1) 병리소견

LM상 분절성 경화는 수질 근처에 있는 사구체(juxtamedullary glomeruli)에서 시작되고 점차 전체적으로 확산된다. 다양한 수의 사구체가 분절성으로

모세혈관고리가 찌그러지고, 경화된 분절에 유리양 물질이 침착되며, 지방을 포함하는 포말세포가 보인다. 보우만 피막과의 유착(synechial adhesion)이 보인다. 그러나 침범되지 않은 사구체는 정상 혹은 약하게 혈관간 기질(mesangial matrix)의 증가와 혈관간세포의 증식(mesangial hypercellularity)을 보일 수도 있다. EM검사에서는 MCD의 특징인 족돌기의 미만성 소실과 상피세포가 기저막에서 분리되기도 한다. 경화된 분절은 기저막이 찌그러지거나 두꺼워지고, 경화된 부위에 과립성 물질의 축적이 보인다. IF상 경화된 분절에 있는 유리양 물질에 IgM 혹은 C3의 비특이적인 침착이 보인다. 진행되면 분절성 경화나 완전히 경화된 사구체의 수가 증가되며 세뇨관 위축, 간질 섬유화가 동반된다³⁾.

2) 병 인

FGS가 독립적인 질환인지, MCD의 일종으로 진행되어 나타나는지는 아직도 논란이 있다. 실험 모델로는 (1) aminonucleoside의 반복 투여로 분절성 사구체병소를 유발하고 점차 진행된다. (2) aging rats에서 단백뇨가 증가되고 FGS의 소견을 보인다. (3) 일축성 신질제나 신조직 소실시 과여과로 인해 단백뇨가 발생한다. (4) 림프구의 작용에 의한 세포 면역기전이 관여한다고 알려져 있다. 최근 신이식을 받은 FGS 환자에서 이식 후 단백뇨가 재발하는데 이는 cytokine이나 순환하는 독성물질과 같은 혈청 인자가 있음을 암시한다.

3. 악성 사구체신병증 Membranous Glomerulonephropathy(MGN)

악성 사구체신병증(MGN)은 약 85%가 원인을 모르는 특발성 MGN이고, 나머지는 이차성 MGN으로 (1) 악성 상피성 암종으로 폐와 대장 암종, 악성 흑색종; (2) 전신성 홍반성 루프스(SLE Class V); (3) 중금속(Inorganic salts)에 노출(gold, mercury); (4) 약제(penicillamine, captopril, NSAIDs); (5) 감염(만성 B형 간염, C형 간염, 매독, schistosomiasis, malaria); (6) 대사 질환 (당뇨병, 갑상선 염) 등이다.

1) 병 인

(1) 순환하는 면역복합체(immune complexes)에서 기인되거나, (2) 모세혈관 내에서 국소적인 in situ of immune complexes 형성으로 설명한다. 실험적으로 Heymann nephritis와 유사하다.

2) 병리소견

LM상 사구체가 정상이거나 약간 커지고 세포성분은 정상이다. 미만성으로 모세혈관 벽이 비후를 보인다. IF 검사에서 IgG & C3가 모세혈관 벽을 따라 과립상으로 양성으로 나타난다. 처음은 상피세포하로 전자고밀도(ED)의 면역물질이 침착되고, 그사이로 기저막 물질이 돌기를 형성하여 은 염색(methenamine silver)에서 "spike"가 잘 보인다. 경과되면 돌기가 면역물질을 둘러싸고 상피세포층으로 새로운 기저막이 형성되면 Stage III로 이때 광학현미경상 은 염색에서 고리모양으로 보인다. 더 진행되면 기저막내의 ED 침착이 점차 소실된다. 이런 소견에 따라 다음과 같이 stage를 나눈다¹⁾.

* Staging of MGN(adopted by Ehrenreich and Churg)

- LM

Stage I : No change, "hole" on silver stain.
± red subepithelial deposits with trichrome stain

Stage II : "Spikes"

Stage III : Complex pattern "twisted rope"

Stage IV : Complex pattern

Stage V : Return to normal

- EM

Stage I : Small granular subepithelial deposits along the BM

Stage II : Protrusion of "spikes" of BM between deposits

Stage III : Incorporation of deposits into the widening BM

Stage IV : The BM is markedly distorted, and mobilization of the deposit
→ a moth-eaten appearance to the membrane

환자의 일부에서 경과 중 과응고성(hypercoagulability)으로 인해 신정맥 혈전증이 나타날 수 있다. 이때 신생검상 사구체 내강에 모세혈관 벽의 가장자리로 중성 백혈구가 출현하고 때로 주변의 정맥내의 섬유성 혈전이 보이면 방사선적 검사로 확인하여야한다.

4. 막중식성 사구체신염 Membranoproliferative Glomerulonephritis(MPGN, MCGN)

MPGN은 사구체내의 세포수의 증가, 말초 모세혈관벽의 비후를 보인다. 흔히 사구체가 과분절되거나

염상으로 나타나는 것이 특징이다. 이런 질환에는 특발성과 전신성 감염성 질환들에 동반되어서 나타나는 데 이차성이 더 흔하다.

3가지 유형 즉, 제 I형 MPGN(내피하 침착이 특징), 제 II형 MPGN(DDD, dense deposit disease)과 제 III형(GBM의 양측에 다량의 ED 침착물)으로 나눈다²⁾.

이들의 광학현미경적 소견은 유사하다.

제 I형 MPGN은 LM상 사구체가 커지고, 현저한 혈관간세포의 증식으로 “염상 사구체신염(lobular GN)”이라고도 부른다. 은 염색으로 사구체 기저막이 “이중으로” 보이거나 “궤도”(“tram track”) 모양으로 관찰된다. EM상 내피하와 혈관간부에 ED 침착 및 혈관간부 삼입의 소견이 관찰된다. IF 염색으로 IgG와 C3가 과립성으로 내피하와 혈관간부에 침착하고, 때로 C1q와 C4도 약하게 양성(+)으로 나타난다. 다량의 내피하 면역복합체 침착 시는 띠 모양의 모세혈관벽 염색(band-like capillary wall staining)을 보인다

제 II형 MPGN은 LM상 제 I형과 비슷하나 세포수가 사구체에 따라 다르다. EM 검사에서 진단적 소견은 불규칙한 리본같이 매우 진한 ED한 구조가 두꺼워진 사구체기저막내에 침착(Intramembranous DDD) 되고, 유사한 물질이 보우만 피막, 세뇨관기저막, 세뇨관주변의 모세혈관과 세동맥 벽에서도 보인다. IF 검사상 모세혈관벽의 염색은 비교적 선상 혹은 두 개의 선모양(bilinear)이고, 저배율에서는 혈관간부에 거친 과립상으로 침착되고, 고배율에서는 도넛 같은 작은 환(little rings, “doughnuts”)으로 보인다. 대부분 C3만 혈관간부에 더 강하게 나오고 다른 면역글로블린의 염색은 없거나 약하게 나온다^{1, 2)}.

제 III형 MPGN은 LM상 제 I형과 비슷하나 상피하 침착으로 “spike”가 관찰된다. EM상 내피하 및 상피하에 ED 침착과 기저막이 이중(reduplication)으로 보인다. IF상 C3가 가장 흔히 보인다.

1) 원인 및 병인

제 I형 MPGN은 면역복합체 질병으로 전형적 및 교대적 보체 경로가 모두 활성화한다.

대개 특발성이나 동반하는 질환으로 B형 간염, Ventriculoatrial shunt, Schistosomiasis, α -1 antitrypsin 결핍증, C2의 유전적 결핍증, 경쇄 침착 신병증(light chain nephropathy), SLE, 세균성 심내막염, 암 등이다. 제 II형은 교대적 보체 경로의 활성화로

혈청 C3가 감소되나 C1 & C4 정상이며, 혈청 factor B 와 properdin도 감소된다. 70%의 DDD 환자가 C3 nephritic factor를 가지고 있다. 유전성 인자로는 (1) 50%의 partial lipodystrophy에서 C3NeF가 양성(alternative C3 convertase의 결합)인 점과 (2) HLA-B7의 빈도가 높은 점을 들고있다

급성 증식성 사구체신염 Acute Proliferative Glomerulonephritis(Diffuse proliferative and exudative GN, “endocapillary” GN)

1. 연쇄구균 감염후 사구체신염(Poststreptococcal Glomerulonephritis, PSGN)

소아에서 흔하며 Streptococci 감염 후에 오는 급성 사구체신염이다. 성인에서는 드물고 비전형적인 경과를 밝게된다.

1) 원인 및 병인

실험적 serum sickness에서의 변화와 매우 유사하다. PSGN은 면역 매개성 질환이다. 대개 group A β -hemolytic streptococci[nephritogenic serotypes; 12, 4, 1(>90%)]에 감염되어 1-4주 후에 발병한다. 드물게 급성 후두염 또는 급성 피부염 후에도 온다.

2) 병리소견

LM상 사구체가 미만성으로 비후되고, 미만성 모세혈관내세포 증식과 중성 백혈구와 단핵구의 침윤이 특징이다. 때로 5% 미만에서 반월 형성이 나타나기도 한다. IF상 IgG와 C3가 크고 작은 과립상으로 사구체 모세혈관벽을 따라서 그리고 혈관간부에 침착된다. EM 검사상 사구체 기저막의 상피세포 쪽으로 “hump” 모양의 뚜렷한 전자고밀도 침착물이 보이고 때로는 내막하와 기저막내의 침착이 보인다.

2) Resolving GN

발병 8주 후에 병이 완전 관해되지 않아, 이때 생검하면 “hump”는 드물게 보이고, 혈관간부가 확장(mesangial excess pattern)되는데, 이런 변화는 3-4년 혹은 10년까지도 남아있다. 이때는 대개 IF상 혈관간부에 C3만 침착한다.

Cytoplasmic antigen, endostreptosin, 과 several cationic antigen(proteinase)이 사구체에 존재하나 이것이 “planted Ags” 인지 혹은 순환 면역 복합체인지 또는 두가지 모두인지는 잘 모른다.

Table 1. Differential Diagnosis of Crescentic Glomerulonephritis

| Condition | Light Microscopy | Electron Microscopy | Immunofluorescence |
|--|--|---|--|
| Idiopathic Crescentic glomerulonephritis | Cre & tuft proliferation | Negative | Negative |
| Anti-GBM disease | Cre & seg. tuft proliferation | Negative | Linear IgG and C3 |
| Poststreptococcal GN | Cre & tuft proliferation, exudative change | Subepithelial "humps" | Peripheral, granular IgG, C3 |
| MPGN | Cre, lobular distortion of tuft, mesangial interposition | Subendothelial deposits, mesangial interposition | Peripheral, granular C3, properdin |
| IgA nephropathy/ HS purpura | Cre, tuft proliferation | Mesangial deposits | Mesangial IgA, with variable C3. IgG. IgM |
| Systemic lupus erythematosus | Cre, wire loops, hematoxyphil bodies | Subendo, mesangial deposits, "fingerprinting", peritubular deposits | "Full house" pattern of both mesangial and peripheral IgG, IgA, IgM, C3, C4, Clq |

2. 급성 비연쇄구균성 사구체신염 (Nonstreptococcal Acute GN)

세균으로는 staphylococci, meningococci, pneumococci, 바이러스로는 hepatitis B, C, mumps, HIV, varicella와 infectious mononucleosis. 기생충으로는 malaria, toxoplasma, schistosoma 등이 원인으로 이 때는 감염 후 사구체신염(postinfectious GN, PIGN)이라 한다.

반월상(급진형성) 사구체신염 Crescentic Glomerulonephritis(RPGN)

반월상 사구체신염은 대부분의 사구체가 보우만 강 내에 세포가 모여 반월상 형성을 보이는 위험한 형태학적 유형이다. WHO의 crescent의 정의는 두층이나 그이상의 세포가 보우만 강을 부분적으로 또는 완전히 채우는 것이라고 하였다. 반월 형성이 보이는 사구체의 백분율이 진단 기준으로 중요한데, WHO는 50% 이상을 권장한다. 실제로 70-80% 이상 사구체에 광범위한 반월 형성을 보인다. 반월 형성은 극심한 사구체 손상을 의미하며 항상 심한 반흔을 남기게 된다. Table 1에 요약된 것처럼 형태학적으로 감별 진단한다.

1) 증상

신기능은 빠르고 점진적인 감소되며, 비가역적인 신부전과 심한 꺾노나 무뇨가 수주 이내에 나타난다.

2) 분류와 병인

급진형성 반월상 사구체신염은 세가지 질환군에 의해서 발생한다(Table 2). 여러 원인으로 인해 GBM의

Table 2. Rapidly Progressive Glomerulonephritis

| |
|-------------------------------|
| Type I RPGN |
| Idiopathic |
| Goodpasture syndrome |
| Type II RPGN(Immune-complex) |
| Idiopathic |
| Postinfectious |
| Systemic Lupus Erythematosus |
| Henoch-Schönlein purpura(IgA) |
| Others |
| Type III RPGN(pauci-immune) |
| (ANCA associated) |
| Idiopathic |
| Wegener granulomatosis |
| Microscopic polyangiitis |

파열되면 섬유소가 보우만 강 내로 빠져나간다. 세포성 반월(cellular or epithelial crescents)로 시작하여 섬유세포성 반월(fibroepithelial crescent)을 거쳐 섬유성 반월(fibrous crescent)로 진행된다.

1. 항사구체기저막 질환(Anti-GBM disease)

환자는 자신의 사구체기저막에 대한 항체가 형성된다. 항-사구체기저막 항체가 GBM 항원에 in situ binding에 의한 특별한 형의 면역 복합체 질환이나 반월상 사구체신염을 분류할 때는 다른 면역복합체 질환과 전통적으로 분리하여 왔다. 남자에 많이 발생하며(80%), 연령은 평균 29세이다. 뒤풀이하는 각혈이나 폐 출혈이 동시에 나타난다. Goodpasture 증후군은 폐

와 신장이 모두 침범될 경우를 말한다. 진단하려면 신생검 중 IF 검사에서 사구체 모세혈관을 따라서 IgG and C3 염색이 선상으로 관찰되고, 순환하는 anti-GBM 항체를 증명하여야 한다. Goodpasture 항원의 epitope은 NC1 domain of $\alpha 3(IV)$ collagen에 위치한다.

폐출혈과 사구체신염이 나타날 수 있는 다음의 질환들을 감별하여야 한다.

- 1) Anti-GBM induced disease
- 2) Vasculitis(various forms)
- 3) Wegener's granulomatosis
- 4) Cryoglobulinemia
- 5) SLE
- 6) penicillamine therapy
- 7) Henoch-Schönlein purpura
- 8) GN with pulmonary edema or pneumonia

2. Pauci-Immune(Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody(ANCA)-Associated) Crescentic Necrotizing Glomerulonephritis

Type III 특발성 반월상 사구체신염(Pauci-immune crescentic GN)으로 (1) 현미경적 다발성 혈관염(microscopic polyangiitis, MPA); (2) Wegener 육아종증; (3) Churg-Strauss 증후군(CSS); (4) 신장에 국한하는 현미경적 다발성 혈관염 (Renal limited variant of microscopic polyangiitis) 등이 여기에 속한다^{1, 2, 4)}. Anti-GBM CGN이나 Immune complex CGN에 비해 Pauci-immune CGN은 비교적 연령이 많은 사람에서 더 흔하다.

ANCA에는 두 가지가 있다. 즉 정상인의 백혈구를 유리 slide에 도말하고 환자의 혈청을 처리하여 형광 현미경으로 관찰하면 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-ANCA는 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 SLE and anti-GBM disease에서 양성으로 보고되었다.

1) Wegener 육아종증

"전신적" 및 "국소적" 형의 Wegener 육아종증이 있다. LM상 초점성 분절성 모세혈관내세포 증식과 괴사성 사구체신염으로 반월형성과 육아종성 염증반응이 파괴된 보우만 피막주변이나 혈관염을 보이는 부위에서 인지된다. IF 검사에서는 음성이다. 전자현미경에서도 ED 침착이 없이 파괴되는 사구체에 섬유소들이 보이고 상피세포의 증식과 교원질 섬유소가 보이는 반월상 소견이 관찰된다.

2) 결절성 다발성 동맥염(Polyarteritis Nodosa, PAN)

중간크기 혈관염에 속하며, 전형적 혹은 육안적 결절성 다발성 동맥염(classic or macroscopic PAN)은 전신적으로 중등도 및 작은 크기의 동맥을 침범하는 괴사성 동맥염으로 여러 stage가 동시에 보인다. 신장에는 구형 동맥이나 소엽간 동맥을 침범하며, 사구체의 염증이 없다. 사구체는 단지 신장의 혈관 침범에 이차적인 허혈성 변화만 나타난다.

3) 현미경적 다발성 혈관염(Microscopic polyangiitis, microscopic form of PAN)

소혈관 혈관염에 속하며 소엽간 동맥, 세동맥에 혈관염이 보이고 사구체에 초점성 분절성 모세혈관내측/모세혈관외측 세포 증식과 분절성 괴사로 인한 반월상 사구체신염의 소견이 보인다. 역시 IF와 EM에서 면역물질의 침착이 없다.

4) 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 GN의 소견을 보여 감별하여야 한다.

IgA 신병증(Berger's Disease)

면역형광현미경상 혈관간부에 IgA가 현저히 침착되는 것이 특징인 사구체신염이다. IgA 신병증은 재발하는 육안적 또는 현미경적 혈뇨와 단백뇨를 나타내는 질환으로 빈도가 높고 특히 일본과 한국은 높은 빈도로 발생한다. 흔히 후두염과 동시에 육안적 혈뇨가 나타나며, 모든 연령에서 발생하나 10-20대에 가장 흔하다. 남:녀 비는 5:1 정도이다. 혈중 polymeric IgA1 농도가 환자의 반 정도에서 증가되어 있고, 순

환하는 IgA1 면역복합체도 어떤 환자에는 증명된다.

1) 병인

점막 IgA의 합성이 증가하면 polymeric IgA1 면역복합체가 혈관간부에 trap하여서 교대성 보체경로가 활성화하게 되어 사구체 손상을 유발한다. 만성 간질환에서는 혈중 면역 복합체를 청소하여 제거하는 능력이 저하하기 때문에 IgA IC 형성이 증가되어 단백뇨와 혈뇨가 발생한다(이차성 IgA 신병증). IgA 신병증 환자의 사구체에 침착되는 면역 복합체는 IgA1의 polymeric form이다. IgA1의 비정상적인 glycosylation은 reticuloendothelial system에 발현하는 asialoglycoprotein receptors에 의한 면역복합체의 청소를 피하게 한다. 그래서 사구체에 IgA 침착을 촉진하게 한다⁵⁾.

원인으로 면역학적 이상, 바이러스/음식물 항원, 전신적인 장애에 의한 면역복합체의 청소 불가, 유전성 요인 등 다원적이지만 병인은 분명치 않다.

2) 병리소견

LM소견은 다양하다(Table 3). 여러 정도의 혈관간세포 증식, 경화, 작은 초자양 결절(hyaline nodules), 반월 형성, 때로 혈관간부 대치(mesangial interposition)가 보인다. IF 검사가 진단에 중요한데 IgA와 C3가 강하게 혈관간부에 침착하고, IgG는 IgA 보다 약한 정도로 침착된다. EM상 혈관간 기질에 뚜렷한 ED 침착이 보인다.

3) 예 후

(1) 다변량 분석으로 4가지 소견

glomerular sclerosis, interstitial fibrosis, extension of the mesangial IgA deposits to the peripheral capillary walls, proteinuria more than 1g/day이 있으면 IgA 신병증 환자에서 예후가 나쁘다는 독립적 지표가 된다는 보고가 있다⁶⁾.

Table 3. Morphologic Forms 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 |

전신질환을 동반하는 사구체 병변

1. Henoch-Schölein 자반증

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

1) 병리소견

LM상 혈관간세포의 증식, 상피성 반월 형성, 국소성 괴사성 사구체신염, 때로 MPGN 소견도 관찰된다(Table 3). IF 검사로 IgA와 C3가 혈관간부에 강 양성(+++), IgG, IgM 및 Fibrinogen도 양성(+)으로 나타난다. EM상 혈관간부가 확장되고 혈관간세포가 증식하고 증가된 혈관간기질에 ED 침착이 나타난다. 간혹 내피하에도 ED 침착이 확장된다.

2. 루푸스 신염 Lupus Nephritis

SLE 환자에서 현미경적 혈뇨, 백혈구뇨와 경미한 단백뇨가 나타나면 신장의 침범을 의심하게되고 침범된 정도를 파악하여 치료의 방침을 정하기 위해 신생검을 시행하게 된다.

1) 병인

SLE의 원인은 확실치 않으나, SLE는 사람의 면역 복합체질환의 대표적인 예이다.

B-cell 계의 활성도가 높아서 native, double stranded & single stranded DNA, RNA와 nucleoprotein 등의 nuclear & nonnuclear Ags에 대한 여러가지 항체가 쏟아져 나온다. 반면 T cell 기능이 감소되는데 이는 lymphocytotoxic antibodies가 있기 때문에 일부 설명한다. 유전적 소인도 있는 것 같다. dsDNA를 포함하는 순환하는 면역복합체의 trapping이 신손상에 관여한다.

여러 장기에 침범되며 신장이 환자의 morbidity and mortality에 중요하다. SLE 환자에서 신장침범은 형태학적으로는 더 높으나 임상적 신질환은 약 50%의 SLE 환자에서 본다.

Table 4. Lupus Nephritis-WHO Classification

| WHO Class | Patterns | LM | | IF | | EM | SEN | SEP |
|-----------|---------------------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----|
| | | Mesangial | PCW | Mesangial | PCW | Mesangial | | |
| I | normal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| II A | mesangial deposits | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 |
| II B | 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.

여러 가지의 자가항체가 나타난다. C3 and C4의 감소는 SLE의 혈청학적 활성화의 표지자로 흔히 사용된다. 여자에서 흔하여 약 1:9의 비율(8-13:1)로 나타난다.

신생검으로 관찰되는 조직소견은 다양하여 원래 1974년 WHO 분류를 정하였고 이후 1982년 ISKDC에서 이를 보완하였다(Table 4, 5)^{2, 7)}. SLE에서 신장이나 다른 장기에서 관찰되는 hematoxyphil(hematoxylin) body가 유일한 병인적 광학현미경적 소견이다. 그 이외 pyknotic and karyorrhectic debris를 이루는 침윤된 중성백혈구의 세포자연사(apoptosis), 다량의 내피하침착(subendothelial deposits)이 있어 소위 “wire-loop” lesion 등이 보이면 진단에 도움을 준다. IF검사로 여러 정도의 다양한 면역글로블린과 보체의 침착이 나타나는 “full-house” pattern과 더불어 EM에서는 finger print 같은 구조가 진단적이라고 생각되어 왔으나 이는 변형된 침착물이거나 cryoglobulin이라고 여겨지고 있다. 특히 루프스 신염에서 사구체외의 면역 물질의 침착이 IF와 EM에서 관찰된다⁷⁾. 때로는 사구체의 염증 이외 간질 침범이 주된 경우도 있다. 혈관염의 빈도는 많지 않지만 괴사성 동맥염이 때로 심한 반월 형성이 동반된 class IV에서 나타난다.

신질환이 SLE 환자의 1/3에서 사망원인이 된다. 신 생검 소견을 토대로 환자의 치료방침과 예후를 결정하게 된다. 그러므로 신장침범의 심한 정도(severity)와 활성화도(activity)를 분석하여 병리보고서에 기술한다(Table 6)⁸⁾. 루프스 신염의 활성화도는 사구체의 세포증식, 염증세포 침윤, 괴사, 내피하 면역 침착, 반월 형성을 점수화하여 평가한다. 만성도는 사구체경화, 섬유성 반월 형성, 세뇨관 위축, 간질 섬유화를 평

Table 5. 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

가한다^{8, 9)}. 전자는 환자의 치료지침으로 이용되고, 후자는 환자의 예후를 평가하는데 의의가 있다.

Table 6. 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) | | |

3. 당뇨병성 신병증(Diabetic Nephropathy)

당뇨병환자의 경과 중 소량의 단백뇨가 나타나기 시작하면 신장의 침범을 시사하며 병리조직학적으로 다양한 신장의 병변을 나타낸다. (1) 초자양 소동맥경화증은 afferent & efferent arterioles에 모두 나타난다; (2) 급 만성 신우신염; (3) 유두부 괴사(papillary necrosis); (4) 당뇨병성 사구체 경화증(diabetic glomerulosclerosis(GS): 미만성 사구체경화증(diffuse GS)과 결절성 사구체경화증(nodular GS)으로 구분한다. Kimmelstiel-Wilson's disease는 결절성 사구체경화증을 말한다. 결절성 GS는 1개 이상의 혈관간부에 결절이 보인다. 흔히 총판처럼 보이고 초자양 결절은 확장된 모세혈관 고리로 둘러 싸여 있다(microaneurysm). 미만성 GS는 미만성으로 혈관간질(PAS+)이 증가와 사구체기저막이 전체적으로 비후된다. 세동맥의 초자양 비후는 당뇨병에서 흔히 나타난다. 삼출성 병소(Insudative lesion)로 소위 "fibrin cap"은 사구체 내막과 GBM 사이에 단백질 침착이고, "capsular drop"은 Bowman피막에 등근 결절 모양의 유리질 모양의 단백질 축적에 의한다.

1) 병인

당뇨병에서 단백뇨가 발생하는 기전은 불분명하나 일부는 BM 성분을 포함하는 사구체여과장벽을 구성하는 단백질의 비효소성 당화(nonenzymatic glycosylation)로 설명한다. 이런 화학 반응이 이 단백질들의 charge를 변화시켜서 사구체의 투과성을 변화시킬 것이다. 음극으로 charge된 sialic acid residues의 감소가 동물 model에서도 일어난다. 이 결과로 albumin이나 면역글로불린같은 혈청 단백질의 nonspecific trapping이 일어난다.

4. 유전분증(Amyloidosis)

여러 종류의 유전분증에서 신장에 침착을 보인다.

임상적으로 비선택적 단백뇨가 나타나는데, 60%의 환자는 심한 단백뇨가 있고, 때로 신증후군으로 발현한다. 혈뇨는 거의 없다. 진행하면 결국 uremia로 사망한다.

1) 병리소견

LM상 아밀로이드의 침착이 초기에 혈관간부에서 시작하여 점차 미만성 확장을 보이고, 말초 모세혈관벽으로 확산되어, 모세혈관 강이 점차 폐쇄한다. 사구체가 커지고 유리질양 혈관간부의 확장으로 PAS 음성의 결절이 보인다. 진행하여 사구체는 커다란 유리질 공(large hyaline balls)처럼 된다. 아밀로이드 세사는 혈관벽과 간질내에도 침착한다. 연한 분홍색의 물질은 Congo red로 염색하면 주황색으로 보이고 이를 편광현미경하에서 관찰하면 연한 초록색으로 이중 굴절을 보인다. EM 검사에서 아밀로이드 세사는 분지되지 않는 가는 막대들이(8-10nm in diameter) 혈관간부와 내피하에 침착되고, 간혹 기저막에 직각으로 배열된 아밀로이드 세사의 침착에 의해 상피세포가 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. 면역글로불린은 사구체에 nonspecific trapping이 되고 AL type에서는 주로 γ 이다.

5. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis

Fibrillary GN은 전자현미경소견이나 Congo red 염색에 음성인 점 등이 amyloid fibril과는 다른 특징적인 fibrillar deposits가 보이는 형태학적 유형이다. 이 섬유세사는 10 nm 직경인 amyloid와 다르게 20-30 nm의 직경이다. 사구체 병소는 광학현미경상 막중

식성 소견이며 IF상 IgG4와 C3, κ 와 γ 경쇄의 선택적인 침착이 보인다. 환자는 신증후군, 혈뇨가 발생하며 진행성 신부전이 나타난다¹⁰⁾. Immunotactoid glomerulopathy는 30-40 nm 넓이의 microtubule이 사구체 병소에 침착되는 매우 드문 질환이다. 순환하는 paraprotein과 사구체에 단클론성 면역글로블린이 침착된다¹¹⁾.

보고자에 따라서 두 질환이 혼동되어 사용하기도 하였다. 그러나 이 두 질환의 성상이나 병인은 아직 잘 모르고 있다.

5. Kappa light chain nephropathy (nodular glomerulosclerosis)

Kappa 경쇄 침착성 신병증은 생검시 당뇨병성 결절성 사구체경화증과 유사하다. LM상 사구체가 커지고 진한 PAS 양성 물질에 의해 사구체 모세혈관벽이 비후되고, 결절성 혈관간부 확장이 보인다. 세뇨관 기저막도 PAS 양성 물질에 의해 비후되고, 때로 거대 세포 반응을 보이는 casts도 관찰된다. EM상 사구체와 세뇨관 기저막의 외부 쪽으로 특징적인 과립상의 침착이 보인다. IF검사에서 κ light chain에 대한 염색으로 양성을 보인다.

유전성 사구체 기저막 질환

1. Alport 증후군

신염과 신경감각성 난청(nerve deafness)과 다양한 안구 장애가 병발하는 유전성 질환이다. 신염 증상이 5-10세에 시작하여 신부전이 20-50세에 나타난다. 대개 X-linked로 유전하며, 남자에 더 심하다. 남자는 40세 전에 대개 신부전으로 사망하게 된다. 증상은 다양한 정도의 단백뇨, 혈뇨, 때로 신증후군으로 나타난다.

1) 병리소견

LM상 태아성 사구체가 남아있기도 하고, 사구체에 분절성 증식과 경화와 세뇨관에 포말세포가 보인다. 진행되면 사구체경화증, 세뇨관 위축, 간질 섬유화 등이 초래된다. EM소견상 사구체 기저막이 불규칙하게 비후되거나 얇아지고 두꺼운 곳에는 현저한 lamina densa의 분열과 층상화(splitting and lamination)가 나타난다.

기저막의 화학적 성분이 이상으로 인해 Goodpasture 항원이 결여로 anti-GBM Ab와 결합 안한다.

반성 유전(X-linked)시는 $\alpha 5(IV)$ collagen의 유전인자의 돌연변이가 있고, 일부는 $\alpha 3(IV)$ collagen의 돌연변이가 있는 경우는 상염색체 우성으로 유전한다. 이런 환자에서 신장이식을 시행하면 Goodpasture 항원에 처음 노출되어 이에 대한 항체 반응을 유발하여서 이식신을 파괴한다.

2. 초박기저막병(Thin membrane disease [Benign Familial Hematuria])

소변검사에서 현미경적 혈뇨를 보이는 사람에서 광학현미경상 정상 신조적으로 보이나 단지 보우만강이나 세뇨관 강 내에 적혈구가 관찰되는 경우이다. EM상 사구체 기저막이 미만성으로 얇아진다. 부분적인 파열(gaps)이 있을 수 있다. 초박기저막병은 예후가 좋다고 알려져 있으나 최근의 연구에서 장기간 추적시 사구체의 경화가 보이고 신기능의 저하를 보인다는 보고가 있다.

참 고 문 헌

- 1) Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T: Renal biopsy interpretation. Churchill Livingstone Inc., 1996
- 2) Jennette JC: Glomerular disease. In Heptinstall's Pathology of the Kidney 5th ed. p181, 1998
- 3) D'Agati V: Nephrology forum. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46:1223-1241, 1994
- 4) Harris AA, Falk RJ, Jennette JC: Crescentic glomerulonephritis with a paucity of glomerular immunoglobulin localization. *Am J Kidney Dis* 32: 1791-1784, 1998
- 5) Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR: Glomerulonephritis: *N Engl J Med* 339:888-899, 1998
- 6) Ibels LS, Gyory AZ, Caterson RJ, Pollock CA, Mahony JF, Waugh DA, Roger SD, Coulshed S: Primary IgA nephropathy: natural history and factors of importance in the progression of renal impairment. *Kidney Int Suppl* 61:S67-70, 1997
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Iskandar SS, Falk RJ, Jennette JC: Clinical and pathologic features of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int* 42:1401-1407, 1992
- 11) Alpers CE: Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy: two entities, not one. *Am J Kidney Dis* 22:448-451, 1993
-