

소아사구체 신질환과 신생검

전북대학교 의과대학 소아과학교실

이 대 열

사구체 질환은 신장의 사구체에 병변이 국한되어 있거나 혹은 사구체를 주로 침범하는 병변으로 발병기전이나 병리소견은 크게 다르지만 단백뇨, 혈뇨, 부종 등 유사한 임상증상을 보인다. 따라서 임상증상과 병리소견에 의한 분류에 따른 사구체 질환 중 소아에서 흔히 볼 수 있는 사구체 질환의 병리 소견을 고찰하고자 한다.

사구체 신질환의 진단적 접근

1) 임상증상(단백뇨, 혈뇨, 부종, 사구체 여과율 감소, 고혈압)의 동반여부; 이들 증상의 동반 여부에 따라 사구체 신질환의 존재를 확인할 수 있다.

2) 신조직 검사

다른 진단법으로 진단이 불가능한 경우 신질환의 확진을 위한 진단법으로 치료계획의 수립, 예후 판정에 중요한 검사법이다.

신조직 검사의 적응증

- 1) 혈뇨
- 2) 단백뇨
- 3) 신증후군
- 4) 급성 신염증후군
- 5) 원인 불명의 급성 신부전증
- 6) 전신질환; HUS, H-S purpura, DM, SLE
- 7) 이식신의 평가

신조직 검사의 금기증

- 1) 출혈소인
- 2) 심한 고혈압
- 3) 비정상 신혈관 공급(abnormal renal vascular supply)
- 4) 단독신, 이소신, 마제신

신장병리학에서 흔히 사용되는 형태학적 용어와 정의

신조직 검사상 흔히 사용되는 용어와 의미는 표 1에서 보는 바와 같다.

신생검조직의 현미경적 관찰

1. 광학현미경 (Light microscopy, LM)

신질환을 진단하기 위해 일반적으로 hematoxylin and eosin (H&E), periodic acid-Schiff (PAS), methenamine silver 및 trichrome 염색을 실시한다. PAS와 silver 염색은 사구체와 세뇨관의 기저막을 검사하는데 아주 중요하고 trichrome 염색은 사구체 경화나 간질의 섬유화 정도를 알 수 있고 fibrinogen이나 면역 복합체 침착을 알 수 있다.

2. 면역형광현미경 (Immunofluorescence microscopy, IF)

면역복합체가 관련된 질환 여부를 감별하는데 제일 필수적이고 사구체 신염의 진단에 제일 중요한 진단법이다. 일반적으로 IgG, IgM, IgA, C3, C1q, properdin, fibrin, albumin, κ or λ light chain에 대한 항체로 염색하여 다음과 같은 특징을 관찰한다.

- 1) 어떠한 면역글로불린이 침착되어 있는가?

Table 1. Nomenclature and Significance

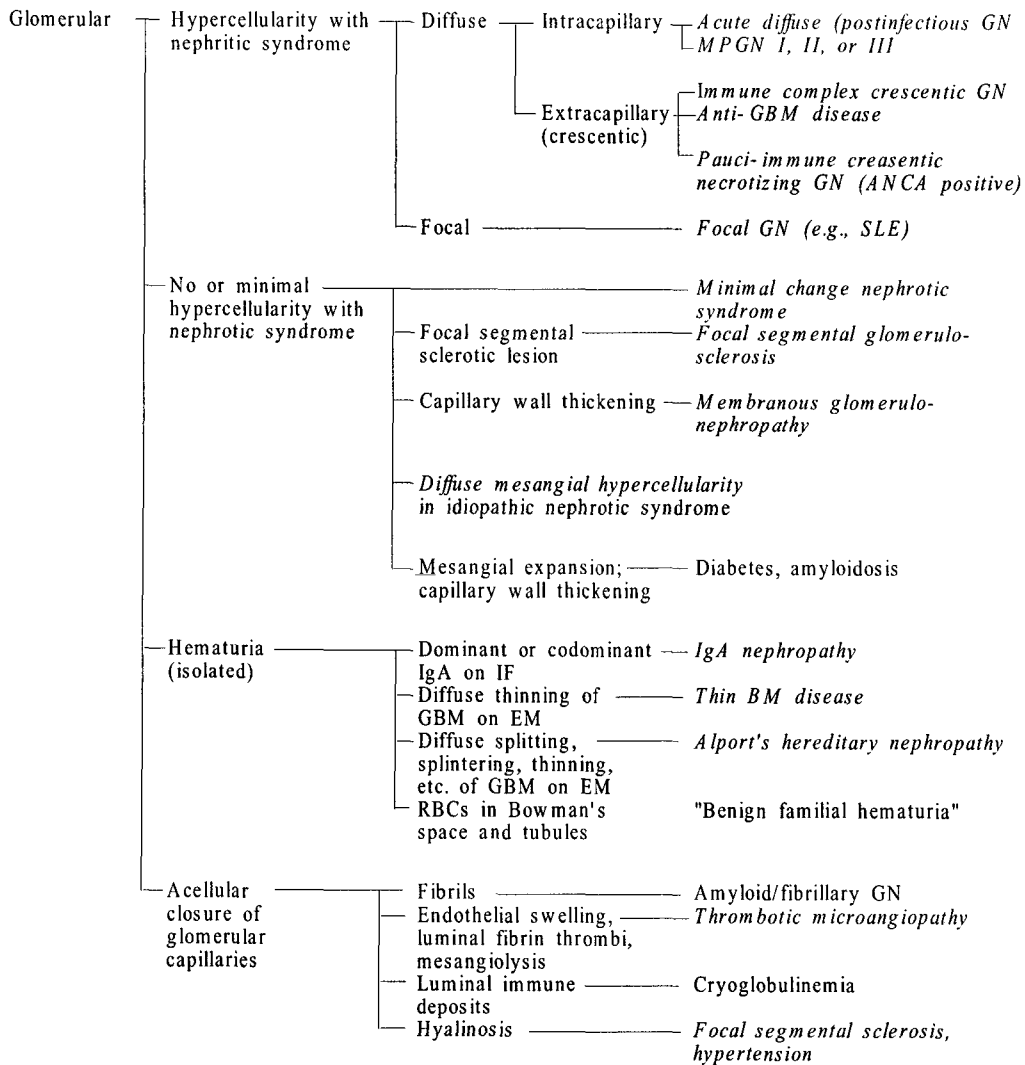
Light microscopy		Immunofluorescence	
Focal	Involving some glomeruli	Granular	Discontinuous flecks of staining along capillary loop producing granular pattern
Diffuse	Involving all glomeruli		
Segmental	Involving part of glomerular tuft	Linear	Smooth continuous staining along capillary loop
Global	Involving total glomerular tuft		
Lobular	Simplified, lobular appearance of capillary loop architecture (MPGN)	Electron microscopy Foot process fusion	Flattening of foot processes so that they cover GBM
Nodular	Acellular areas of mesangial matrix (diabetic nephropathy)	Microvillous transformation	Small extensions of epithelial with villuslike appearance
Sclerosis	Collapse and scarring of capillary loop	Circumferential mesangial interposition (CMIP)	Extension of mesangial cell cytoplasm with interposition between endothelial cell cytoplasm and basement membrane with underlying new basement membrane formation
Crescent	Proliferation of parietal epithelial cells		
Spikes	Projections of glomerular basement membrane between subepithelial immune deposits (membranous GN)	Reticular aggregates (tubulovesicular structures)	Tubular particles in organized in endothelial cells (SLE, HIV)
Endocapillary proliferation	Increase in mesangial and/or endothelial cells and/or infiltrating cells		
Hyaline	Descriptive of glassy, smooth-appearing material		
Hyalinosis	Hyaline-appearing insudation of plasma proteins and lipid		
Mesangium	Stalk region of capillary loop with mesangial cells surrounded by matrix		
Subepithelial	Between visceral epithelial cell and glomerular basement membrane		
Subendothelial	Between endothelial cell and glomerular basement membrane		
Tram-track	Double contour of glomerular basement membrane due to deposits and/or CMIP		
Wire loop	Thick, rigid appearance of capillary loop caused by subendothelial deposits		

- 2) 어느 부위에 면역글로불린이 침착되어 있는가?
- 3) 어떤 형태로 침착되어 있는가? (granular vs linear)
- 4) 면역글로불린의 침착 정도는 어떠한가? (negative, trace, 1+, 2+, 3+)

3. 전자 현미경(Electron microscopy, EM)

IF상 증명된 면역복합체의 침착 양상이나 침착 부위를 명확히 구별하고 사구체 기저막의 구조를 정확히 알 수 있다. EM은 검사조직의 20% 정도에서 진단에 필요한 정보를 제공한다.

사구체 질환의 clinico-pathological classification



주요사구체 질환의 병리소견

I. Hypercellularity with nephritic syndrome

1. 급성 미만성 사구체 신염(Acute diffuse proliferative glomerulonephritis/acute postinfectious glomerulonephritis/APSGN)

LM상 삼출기 (exudative phase)에는 사구체내 세포밀도가 늘어나고 모세혈관내 호중구를 포함한 많은 염증세포가 침윤된다. 증식기(proliferative phase)에는 염증세포가 사라지고 메산지움 세포의 증식이 뚜렷하여 증식성 사구체 신염 소견을 보인다. IF상 사구체 모세혈관 고리를 따라 IgG와 C3의 침착이 관찰된다. EM 상 사구체 상피하 기저막에 반원형의 전자고밀도 침착물(electron dense deposit)이 관찰되는데 (hump) 처음 수주동안 관찰된다. 이밖에도 내피하, 메산지움에도 전자고밀도 물질의 침착이 관찰될 수 있다.

2. 막증식성 사구체 신염(Membranoproliferative glomerulonephritis/mesangiocapillary glomerulonephritis)

LM상 메산지움 세포 증식과 기질의 증가로 사구체가 커지고 확장된 소견을 보이고 가끔 사구체 tuft가 lobular pattern을 보인다. Type I의 경우 특징적으로 메산지움 세포의 중첩(mesangial interposition)에 의해 모세혈관 벽이 두꺼워진다. 이런 기저막의 모습을 tram-track 또는 double contoured basement membrane이라고 한다. IF상 IgG, IgM, C3가 모세혈관벽과 메산지움의 기질내에 과립성으로 침착된다. EM상 확장된 내피하 공간에 메산지움 세포나 기질의 중첩이 특징적 소견이고 침착물이 내피하 공간과 메산지움에 발견된다. Type II MPGN은 EM상 사구체 기저막의 치밀층에 고밀도 물질의 침착이 특징적인 병변인데 이차적으로 기저막 비후도 일어난다. IF상으로는 모세혈관 벽과 메산지움 기질내에 C3의 침착이 발견된다.

3. 급속진행성 사구체 신염 (Rapidly progres-

sive glomerulonephritis/crescentic glomerulonephritis/ diffuse extracapillary proliferative GN)

LM 소견상 다양한 크기의 반월이 Bowman 피막 안쪽에서 관찰된다. 반월은 초기에는 주로 세포성분으로만 구성(세포성 반월)되어 있으나 나중에는 결체조직으로 구성(섬유성 반월)된다. 세포성 반월은 벽측 상피세포와 단핵구가 주요구성 성분이다. IF상 fibrin/fibrinogen 염색이 반월내에서 관찰되고 면역복합체 침착은 형(type I to III)에 따라 다르다. EM상 모든 군에서 반월을 관찰할 수 있고 사구체 모세혈관 고리는 쭈그러들거나 끊어져 있고 모세혈관내 또는 반월내 섬유소 침착, 죽돌기 융합 등이 관찰된다.

4. 전신성 홍반성 낭창신염(Systemic lupus erythematosus nephritis)

LM상 사구체 침범정도는 다음 표와 같다.

Table 2. Degree of glomerulonephritis

Modified WHO Classification (1995)
Class I: Normal Glomeruli
A. Nil by all techniques
B. Normal by light microscopy but depositions seen by electron or immunofluorescence microscopy
Class II: Pure Mesangial Alterations (Mesangiopathy)
A. Mesangial widening and/or mild hypercellularity (+)
B. Moderate hypercellularity (++)
Class III: Focal Segmental Glomerulonephritis
A. Active necrotizing lesions
B. Active and sclerosing lesions
C. Sclerosing lesions
Class IV: Diffuse Glomerulonephritis
A. Without segmental lesions
B. With active necrotizing lesions
C. With active and sclerosing lesions
D. With sclerosing lesions
Class V: Diffuse Membranous Glomerulonephritis
A. Pure membranous glomerulonephritis
B. Associated with lesions of category II (A or B)
Class VI: Advanced Sclerosing Glomerulonephritis

다양한 병변이 있는데 특히 H&E상 보이는 hematoxylin body가 특징적인 소견이다.

IF상 거의 모든 환자에서 메산지움과 모세혈관벽에서 침착물이 관찰되는데 주로 IgG, IgM, IgA, C3, C1q, C4이다. EM상 사구체 기저막의 비후와 전자고밀도 침착이 중요한 소견이다. 침착물은 어느 부위나 생길 수 있으며 일부에서는 organized crystalline structure인 "fingerprint pattern"을 관찰할 수 있는데 이는 침착물이 내피와 메산지움내에 있을 때 주로 보인다. 또한 tubuloreticular structure 또는 myxovirus-like particle이 사구체 내피세포에서 발견될 수 있는데 이는 바이러스 감염이나 세포독성 자극에 대한 내형질 세망의 반응 산물로 생각된다.

II. No or minimal hypercellularity with nephrotic syndrome

1. 미세변화형 신증후군 (Minimal change nephrotic syndrome)

LM상 정상 또는 미세한 변화만을 관찰할 수 있다. IF 소견은 음성이나 여러 면역글로부린이 비특이적으로 침착될 수 있다. EM상 면역침착물이 발견되지 않으나 상피세포의 족돌기가 미만성으로 소실된다.

2. 국소성 사구체 경화증(Focal glomerulosclerosis)

LM상 침범된 사구체의 한개 또는 두개 이상의 분엽에서 경화경이 보인다. IF상 IgM이나 C3, C1q 등이 병변이 있는 사구체의 메산지움에 침착될 수 있다. EM상 경화증이 없는 부위는 미만성의 족돌기 소실이 나타나나 경화증이 있는 분절에서는 모세혈관벽이 쭈글쭈글하고 두꺼워지며 때로는 전자고밀도의 무형태 물질 및 지방과립이 나타난다. 이 질환의 병변은 발병 초기에는 수질에 인접한 신사구체부터 발생하므로 신생검시 수질옆 사구체까지 나올 수 있도록 깊이 시행하지 않으면 진단되지 않을 수 있다.

3. 미만성 메산지움 증식성 사구체 신염(Diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis/diffuse

mesangial hypercellularity)

LM상 거의 모든 사구체에 메산지움 세포의 증식(4개 이상)이 있고, 메산지움에 정도의 면역글로부린(IgM, C3)의 침착이 동반될 수 있다. 임상적으로 MCNS와 아주 비슷하나 steroid 치료에 대한 반응도는 MCNS에 비해 낮다.

4. 막성 사구체 신증(Membranous glomerulonephropathy)

LM상 세포의 증가는 아주 미약하거나 없으며 사구체 기저막의 비후가 특징이다. 기저막을 따라 작은 면역 복합체의 침착을 trichrome 염색으로 확인할 수 있고 그 사이사이에 끼어 있는 기저막 물질은 silver 염색에서 가시(spike)처럼 보인다. IF상 면역복합체(IgG, C3)가 과립 양상으로 사구체 모세혈관벽을 따라 침착된다. EM상 상피하 침착물이 관찰되며 정도에 따라 stage I에서 IV까지 분류한다.

III. Isolated hematuria

1. Ig A 신병증 및 Henoch-Schonlein 자반증

두 질환의 신장 병리소견은 아주 유사하거나 같아서 임상증상 없이는 감별할 수 없다. LM 소견은 다양하나 약 60%에서는 메산지움 증식성이나 국소성 사구체 신염 소견을 보인다 (표 3 참조).

Table 3. Hass에 의한 IgA 신병증 분류(1998)

I. Minimal histologic lesion
II. Focal segmental glomerulosclerosis-like
III. Focal proliferative GN
IV. Diffuse proliferative GN
V. Advanced chronic GN

IF상 모든 예에서 IgA가 메산지움내에서 관찰되고 염색 정도는 덜 강하지만 대부분에서 IgG와 C3 침착이 동반된다(IgA+C3> IgA+IgG+C3> IgA+IgG> IgA). EM상 면역복합체가 메산지움내나 주변(paramesangium)에서 관찰된다.

2. 비박형 기저막 신증 (Thin glomerular basement membrane disease/benign familial hematuria)

이는 단백뇨, 신기능 장애, 청력 소실 등의 동반없이 지속적인 가족성의 혈뇨가 있는 경우로 LM 및 IF상 사구체 세포의 증식이 없고 기저막도 정상으로 보이며 면역복합체의 침착이 전혀 없다. EM상 기저막이 연령에 비해 얇아져있는 것이 특징이다.

3. Alport 증후군

LM소견은 비특이적인데 병이 진행됨에 따라 다양한 정도의 사구체 경화증이 나타난다. 간질에 foam cell이 특징적인 소견일 수 있는데 특히 혈중 지질이 정상이거나 간질염증이 없는 경우에 Alport 증후군으로 진단할 수도 있다. IF상으로 대개 음성이고 EM상으로는 사구체 기저막이 분절성으로 비후와 분열 (splitting)되는 소견이 있다.

초기에는 사구체 기저막이 얇아져 있을 수도 있으며 비후된 부위와 공존하기도 하나

마지막에는 심한 비후와 더불어 분열이 일어난다.

IV. Acellular closure of glomerular capillaries

1. 용혈성 요독 증후군 (Hemolytic uremic syndrome/thrombotic microangiopathy)

LM상 다양한 변화를 보이나 모세혈관벽이 두꺼워지고 부분적으로 두겹(double contour)으로 보이며 모세혈관내의 혈전과 적혈구 분절이 특징적인 소견이다. IF상 fibrin/fibrinogen이 모세혈관벽과 혈전내에서 관찰된다. EM상 혈관내피세포의 부종, 내피하 공간의 확장에 의해 모세혈관벽이 두꺼워지고 이곳에 전자밀도가 낮은 fluffy material로 채워져 있다.

참 고 문 헌

1. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric Nephrology, Ed 4, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999
2. Kern WF et al. Atlas of Renal Pathology. Ed 1, Philadelphia, WB Saunders Co, 1999
3. Tisher GC, Brenner BM. Renal Pathology. Ed 2, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1994
4. 대한신장학회. 임상신장학. 광문출판사, 2001