

사구체신염의 병인

Pathogenesis of Glomerulonephritis

임 천 규 교수
경희의대 신경내과

사구체 질환들은 주로 면역학적 기전에 의해 일어나며 그밖에 대사장애, 혈액학, 독성, 침착, 감염, 유전성 등의 비 면역학적 기전으로도 일어난다.

1. 사구체신염의 면역학적 발생 기전

사구체신염을 일으키는 면역반응은 외부나 내부 항원에 대한 체액성 또는 세포매개성으로 나뉜다.

사구체내 신염성 항체의 침착 기전은 구드패스츄어 항원과 같은 내인성 자가항원이나 약물이나 DNA등의 외인성 이식 항원에 순환 항체가 침착하여 동소발생 면역복합체(in situ immune complex)를 형성한다. 이와 같은 자가면역 질환의 병인에 있어서 약물, 미생물과 같은 환경적 요인들이 자가항원에 대한 관용(tolerance)의 소실을 유도하여 질환을 일으킨다는 이론도 주장되고 있다.

둘째로 혈액순환내에서 수용성의 내인성 또는 외인성 항원과 반응하여 다양한 크기의 항원항체 거대분자 침착물 즉, 순환 면역복합체(circulating immune complex)를 형성한 후 조직에 침착하는 경우들이 있다(표 1). 이 경우 보체계가 면역복합체의 전달과 제거에 중요한 역할을 하는데 보체계의 결합이 면역복합체의 사구체를 포함한 여러 조직 내로의 침착을 유발하게 된다. 면역복합체의 침착이나 동소발생의 단서는 면역글로불린 과립상, 비연속적, 불규칙적인 침착이 관찰되는 것이다. 침착은 사구체내 여러 부위에서 일어날 수 있다. 상피하부에 침착하는 질환은 막성 사구체신염과 연쇄구균 감염후 사구체신염이 있으며, 내피하부로는 막증식성 사구체신염과 제4형 낭창성 신염이 있고, 메산지움에는 IgA 신증과 헤노흐셴라인 자반증 등이 있다.

면역글로불린의 침착과 같은 항체매개성 질환의 전형적인 소견이 없는 사구체 질환들은 세포매개성 기전이 작동할 가능성이 있다.

표 1. 사구체내 신염성 항체 침작 기전

1. 순환 자가항체 + 내인성 자가항원
2. 순환 항체 + 외인성 이식 항원
3. 순환 면역 복합체의 사구체내 포획

유전의 영향으로 면역반응 유전자인 주 조직적합성 복합체와의 연관성에 대한 보고들이 있어 왔다. 약물, 미생물과 같은 환경적 요인들이 선행하는 유전적 요소와 상호작용을 하여 질환을 일으키는데, 이 일련의 상황들은 HLA에 있는 특수 유전자와 밀접한 관련이 있다. 특히 면역학적 특이성은 대식세포에 있는 HLA의 항원 펩타이드와 반응하는 T 임파구 수용체의 능력에 의하여 좌우된다. 최근에 각종 세포인자 등의 유전자 다형성들이 사구체신염의 발생 및 진행과 관련되어 있다는 보고가 계속 되고 있다.

항체와 면역복합체 및 활성화된 세포가 독립적으로 조직 손상을 야기할 수 있지만 면역매개성 신손상의 경과는 대부분 매개인자들에 의해 좌우된다(표 2). 이는 다시 체액성과 세포성 범주로 넓게 나눌 수 있다. 특히 보체나 세포인자, 단핵구는 사구체손상에 중요한 역할을 한다.

표 2. 사구체 신염의 매개인자

체액성(용해성)	세포성
보체	중성구
응고인자	단핵구
Eicosanoid	림프구
Kinin & Histamine	혈소판
Angiotensin II	사구체세포들
Reactive oxygen species	
세포 성장인자들	
화학주성인자	
접착분자	

질병이 완전히 회복되거나 진행되는지는 시작단계의 반응과 성장, 강도 그리고 매개인자들의 반응의 정도에 의해 좌우된다. 그리하여 단독적인 시작반응은 자연 치유되는 국한적 손상으로 유도될 수 있으나, 지속적인 질병의 진행으로 인하여 조직의 파괴로도 나타날 수 있다. 한편 면역 및 염증반응이 정지되더라도 미세순환단계에서의 고혈압, 혈관질환, 죽상경화증, 또는 신실질의 소실을 보상하기 위한 잘못된 적응과정과 같은 비면역학적 비염증성 과정에 의하여 손상은 계속 진행될 수도 있다. 특히 사구체 모세혈관 고혈압이 지속되면서 세포의 기질 단백질의 축적이 오고 사구체 경화증이 초래된다. 성장인자 transforming growth factor나 angiotensin II, platelet-derived growth factor, endothelin 등도 이 과정에서 중요한 역할을 할 수 있다. 이처럼 비면역학적요소는 면역매개성 신질환의 결과에 중요한 요소로 작용할 수 있다.

2. 대표적 인체 사구체신염의 병인

2-1. 항기저막 항체 질환

항조직항체 매개성 신장질환의 전형적 모형으로서 제4형 교원질의 alpha-3 chain의 비교원질 NC1 domain에 있는 28 kD의 소위 구드패스츄어 항원과 그에 대한 순환자가항체(보통 IgG isotype)의 상호작용에 의하여 일어난다. 면역조직화학적으로 사구체 모세혈관벽을 따라 IgG가 선상으로 침착되는 것을 특징으로 한다. 여기에 염증매개체인 백혈구, 혈소판, 보체와 응고작용이 관여되어 손상과 염증이 일어난다.

2-2. 미세변화 신증후군과 국소적 분절성 사구체경화증

단백뇨를 일으키는 혈관투과능 인자(vascular permeability factor)들이 보고되는 대표적인 질환이다. 특히 이식후 재발되는 국소적 분절성 사구체경화증에서는 이 인자들의 제거로 단백뇨의 관해가 보고되었다.

또한 사구체 장측 상피세포의 slit diaphragm을 형성하는 네프린, 포도신 등의 단백질들의 유전적 변이가 선천적 신증후군이나 국소적 분절성 사구체경화증의 유전적 원인으로 보고되었다.

2-3. 막성 신증

상피하 면역 침착으로 시작하여 보체 활성화가 주된 병인으로 알려져 있다. 그로인해 형성된 C5b-9 복합체가 사구체기저막을 분해시키고 slit diaphragm의 단백질에영향을 미쳐서 단백뇨와 사구체경화증을 일으킨다. 이는 동물의 Heymann 신염 모형에서 잘 설명되고 있다.

2-4. IgA 신증

가족력 또는 유전적 영향을 기본으로 하여 면역과 면역 반응 조절의 이상으로 골수에서 과다 생산된 polymeric IgA1이 사구체 메산지움에 침착되고 메산지움 세포의 증식과 기질 확장이 초래되는 질환이다. 특히 환자에서 생성되는 IgA1이 구조상 galactosylation의 장애가 일어나 있음이 보고되어 그로 인한 메산지움에의 친화성과 청소 감소가 중요한 병인으로 주장되고 있다. 나아가서 ACE, angiotensinogen 및 IL-1 등의 세포인자들의 유전자 다형성이 발병 및 진행과 연관되어 있다는 주장되고 있으나 확립되지 못하고 있다.

2-5. 기타

제2형 막증식성 사구체신염에서 C3 nephritic factor는 지속적인 저보체혈증을 일으켜 사구체 질환의 발생과 연관된다.

면역 침착이 별로 없는 반월형 사구체신염과 혈관염에서 양성으로 나오는 ANCA도 병인에서 역할을 할 것으로 생각된다.

결론적으로, 이처럼 다양한 사구체신염의 병인들이 많은 연구들에 의해 밝혀져 왔으며, 향후 유전학과 분자 구조에서의 연구들에 의해 새로운 병인 확립과 함께 근본적인 치료법의 길이 열릴 것으로 생각된다.