

신증후군을 동반하는 소아 사구체 질환의 병리조직 소견

정현주 교수
연 세 의 대

사구체질환은 원인 또는 발생기전에 따라 병변이 신장에 국한되어 나타나는 원발 사구체 신염, 전신질환에 의한 이차 사구체 신염, 그리고 유전 소인이 있는 사구체 신염으로 분류할 수 있다. 이중 소아에 흔한 사구체질환으로 감염 후 발생하는 급 미만증식사구체 신염(Acute diffuse proliferative glomerulonephritis), 미소변화질환(Minimal change disease), 초점분절사구체경화증(Focal segmental glomerulosclerosis), 막증식사구체신염(Membranoproliferative glomerulonephritis), IgA 신병증(IgA nephropathy)과 헤노흐 쉐넬라인 자색반증(Henoch Schonlein purpura nephritis)등을 열거할 수 있다. 또한 초박기저막병(Thin basement membrane nephropathy)은 혈뇨를 주소로 생검을 실시하는 예에서 흔히 관찰된다. 신증후군을 잘 동반하는 사구체 신염으로 미소변화질환, 초점분절사구체경화증, 막증식사구체신염 및 막사구체신염이 있다.

사구체 신염의 유발 빈도는 나라 또는 지역의 위생상태나 사회적인 환경의 변화에 따라 변화될 수 있다. 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 과거에 비해 급미만증식사구체 신염의 빈도는 감소한 반면 초점분절사구체경화증은 증가하고 있다. 반면 막증식사구체 신염의 빈도는 지역에 따라 감소 또는 증가하고 있다.

사구체 신염의 진단은 신 생검으로 확진된다. 생검된 신 조직은 통상적인 광학현미경 검사 외에도 향광현미경 검사와 전자현미경 검사를 시행하게 된다. 그 이유는 대부분의 사구체 신염이 면역학적 기전에 의하여 유발되므로 면역학적 기전의 산물인 면역글로블린 및 보체의 침착을 확인해야 하기 때문이다.

사구체 신염은 같은 진단명이라도 다양한 조직 소견과 임상 증상을 동반할 수 있으며, 이와 반대로 여러 종류의 사구체 신염이 유사한 임상 증상과 조직 소견을 나타내는 경우도 있다. 그러므로 광학현미경 검사만으로 사구체 신염을 진단하는 경우는 흔하지 않으며, 광학현미경 검사로는 단지 일반적인 사구체 병변의 유형을 알아내게 된다. 즉 사구체내 세포증식, 기저막의 비후, 비 정상적인 물질의 침착 유무 등을 판단하여 사구체질환이 증식성인지 아닌지, 사구체기저막의 병변이 있는 지 없는 지를 판단하는 것이다. 침착된 면역글로블린 및 보체의 종류는 형광현미경 검사로, 면역복합체의 침착 부위의

정확한 판별 및 사구체기저막의 미세변화는 전자현미경 검사를 통하여 확인함으로써 이 세 가지 검사 결과를 종합하여 최종적인 사구체 신염의 진단이 이루어지게 된다.

이번 심포지움에서는 소아에 흔한 원발 사구체 신염 중 신증후군을 동반하는 4가지 주요 사구체질환을 중심으로 병리 소견을 살펴보고자 한다.

1. 미소변화질환

미소변화질환(Minimal change disease)은 지질신증(Lipoid nephrosis), 족돌기질환(Foot process disease), 또는 Nil lesino으로도 불리우며, 소아에서 신증후군의 가장 흔한 원인 질환이다. 광학현미경으로 정상으로 보이므로 병명이 '미소변화'라고 명명된 것 같다. 근 위곡세뇨관에 재흡수된 지단백과립들이 관찰되기도 한다. 형광현미경에서 면역글로불린이나 보체의 침착은 관찰되지 않거나 미량의 IgG, IgA, IgM, C₃, 섬유소원 등이 침착할 수 있다. 전자현미경에서는 광범위하게 족돌기가 소실되어 있다. 사구체 기저막은 정상이며 전자고밀도물질의 침착은 관찰되지 않는다. 조직 생검내 포함된 사구체 개수가 적은 경우 국소분절 사구체경화를 놓칠 수 있어 미소변화질환으로 잘못 진단될 수도 있다. 최근 연구에서 이 두 질환사이에 투과열공 내 존재하는 Podocin의 분포 또는 Podocin과 Synaptopodin의 비율에 차이가 있다는 보고가 있어 감별에 도움을 줄 가능성도 있다.

2. 국소분절사구체경화증

국소분절사구체경화증(Focal segmental glomerulosclerosis; 이하 FSGS)은 다량의 단백뇨와 함께 일부의 사구체에서 모세혈관고리의 허탈을 보이는 원발성 사구체 신염으로 알려져 있다. 그러나 일부의 사구체에서 관찰되는 모세혈관고리 허탈의 조직학적 소견은 원발성 사구체 신염 외에도 여러 다른 사구체 신염에서 관찰될 수 있다. 즉 이차적으로 FSGS가 발생하기도 하는데, 그 예로 역류성 신증이나 신절제 후에 잔여 신실질의 감소로 인해 발생하는 FSGS가 이에 해당한다. 또한 원발성 사구체 신염에서 일부 모세혈관고리의 허탈 및 경화가 관찰되기도 하므로 원발성 FSGS를 진단하기에 앞서 이러한 질환들을 감별하는 것이 매우 중요하다.

FSGS는 원인에 따른 차이 외에도 형태학적 특성에 따라 몇 가지 다른 유형이 있음이 보고되었으며, 또 그 유형에 따라 예후가 다르다는 보고들이 있어왔다. 따라서 원발성이라든 단순히 FSGS로 보고하는 것만으로는 환자의 예후를 추정하는데 있어 그 정보가 충분치 않다고 할 수 있다. 최근 신장병리의사를 중심으로 FSGS의 기술에 사용된 용어를 재정립하고 기준에 보고되었던 유형들을 모아 각 유형의 특징을 자세히 기술함으로써 앞으로의 연구에 도움을 주고자 하였다. 이 안은 병리의사 뿐 아니라 소아신장의사들에게도 FSGS의 형태와 이에 따른 예후를 추정하는데 도움을 줄 것으로 생각되어 이를 간략히 기술하고자 한다.

FSGS는 사구체경화가 관찰되는 위치 및 동반되는 세포의 증식에 따라 다음의 5가지 유형으로 구분할 수 있다.

|FSGS (NOS)|

이 형태는 가장 보편적인, 우리가 흔히 알고있는 FSGS의 형태이다. 1개 이상의 사구체에서 일부 모세혈관고리의 허탈이 관찰되며, 족세포의 변화는 관찰되지 않을 수도 있다.

|Perihilar variant|

사구체 혈관 문(hilum)근처에 유리양 물질(hyaline)을 가지고 있는 경우도 경화는 동반되거나 또는 관찰되지 않을 수도 있다.

|Tip variant|

사구체 침소 병변은 근위세뇨관이 열리는 부근에 사구체 모세혈관고리의 경화 또는 모세혈관고리내 세포증식이 관찰되는 형태이다.

|Cellular variant|

사구체의 일부 모세혈관고리내 세포증식을 관찰할 수 있으며 모세혈관내 거품세포(foam cell)가 관찰될 수도 있다.

|Collapsing variant|

다른 유형과 달리 일부 또는 전체 모세혈관고리의 허탈이 관찰되는데, 족세포의 비후 및 증식이 동반되어 있다.

FSGS는 유형과 관련없이 모두 단백뇨를 동반하지만 cellular variant와 collapsing variant의 경우 단백뇨의 양이 더 많은 경향이 있다. collapsing variant는 흑인에서 더 많이 발생하며 만성 신 기능 부전으로의 진행이 다른 유형보다 빠르다고 보고되었다. 또한 tip lesion의 경우 classic FSGS보다 예후가 좋다는 보고도 있다. 그러나 최근 보고에서는 치료에 반응하는 경우 FSGS의 유형과 예후가 관계 없지만, 치료에 반응하지 않는 경우에는 tip lesion이나 cellular variant가 classic variant보다 예후가 나쁘다고 보고되었다. 이상의 다른 결과들은 FSGS의 유형을 어떻게 분류했는가에 따라서도 영향을 받을 수 있으므로 FSGS에 대한 진단 외에 각 유형에 따른 형태학적 이해가 필요하리라고 생각된다.

3. 막사구체신염

막사구체신염(membranous glomerulopathy)은 질병 명에서 알 수 있듯이 사구체의 형태학적 변화 중 사구체기저막에 병변이 있는 것으로 생각할 수 있다. 대부분 원인을 모르

나 이차로 발생하기도 한다. 소아에서는 만성B형간염, 매독, 말라리아, 주혈흡충증 등의 감염 또는 전신홍반루푸스 등 자가면역질환과 관련이 있다.

조직학적으로 세포밀도는 증가되지 않으면서 사구체기저막이 광범위하게 비후된다. 전형적인 단계에서는 Methenamine silver 염색에서 “Spike”를 볼 수 있는데 이는 중심에 면역복합체가 있고 주변부에 있는 사구체기저막이 면역복합체쪽으로 뻗어올라가서 형성되는 것이다. 형광현미경으로 IgG와 C₃가 사구체기저막을 따라 과립의 형태로 침착된다. 이 면역 물질은 전자현미경 검색으로는 상피하쪽 기저막에 비교적 균일하게 분포되는 전자고밀도 물질로 관찰된다.

막사구체신염의 병변은 사구체 기저막의 침범 정도에 따라 4단계로 나눌 수 있다. 1단계는 광학현미경 소견으로 정상처럼 보이므로 형광현미경이나 전자현미경 검사를 시행하지 않으면 알 수 없다. 상기에 기술한 “Spike” 등 전형적인 막사구체신염의 소견은 II단계에서 관찰된다. 시간이 경과되면서 사구체기저막이 면역침착물을 둘러싸게 되면 III단계이고 사구체기저막이 고리모양으로 보일 수 있다. 면역 침착물이 흡수되고 기저막이 불규칙하게 두꺼워지면 IV단계가 된다.

원발성과 달리 이차성 막사구체신염은 메산지움세포의 증식이 흔하고 메산지움 내 면역물질의 침착도 흔히 관찰된다. 우리나라에서는 과거 B형간염과 관련된 소아의 이차성 막사구체신염이 종종 있었으나, 감염백신 접종과 더불어 점차 발생 빈도가 감소하는 것으로 생각된다.

4. 막증식사구체신염

‘막증식’ 사구체신염(Membranoproliferative glomerulonephritis; 이하 MPGN)은 막사구체신염과 달리 기저막과 사구체 구성세포(특히 메산지움세포)에 그 이상이 있다. Churg등은 ‘Membranoproliferative’ 대신 ‘Mesangiocapillary’ 라는 용어를 썼는데 이는 기저막 병변이 원발성이 아니고 메산지움세포와 기질이 내피하에 끼어 드는 것을 의미한다는 점에서 조직 소견을 더욱 잘 표현한다고 생각된다. 이외 임상적 의미로 또는 병리 소견에 따라 저보체성 만성 사구체 신염(Hypocomplementemic chronic glomerulonephritis) 또는 소엽 사구체신염(Lobular glomerulonephritis)으로도 불리었다. MPGN은 조직학적 소견에 따라 3형으로 나눈다.

| I 형 MPGN |

I 형 MPGN은 MPGN중 가장 흔하며 면역복합체에 의해 매개되며 전형적 보체 경로가 활성화된다. 형태학적으로 I 형은 광범위하게 사구체 메산지움세포 및 기질의 증가에 따른 메산지움의 확장과 메산지움세포질의 삼입에 의한 말초모세혈관고리의 비후를 특징으

로 한다. 일반적으로 사구체 대부분을 침범하나 국소분절형의 변화가 나타날 수 있다. 또한 말초모세혈관을 따라 그리고 종종 메산지움내에 면역복합체의 침착이 있다. 이는 사구체 기저막 내피하에 면역복합체가 침착되며 메산지움세포질의 삼입으로 인하여 사구체 기저막의 변화가 궤도모양 또는 두겹으로 보인다. 메산지움세포의 증식과 모세혈관고리가 뚜렷해지면 사구체의 정상적인 소엽 구조가 부각되어 보이며, 이것이 진행됨에 따라 세포밀도가 감소되고 기질이 증가된다. 이것이 뚜렷한 경우 소엽사구체신염이라고도 불리운다.

형광현미경하에서 주로 IgG, IgM과 C₃가 광범위하게 말초모세혈관고리와 메산지움을 따라 과립상으로 침착되는 경우가 흔하나, C₃만이 메산지움내 또는 모세혈관고리를 따라서 침착되기도 한다. 전자현미경 소견으로 메산지움세포의 증식, 내피하기저막내 전자고밀도물질의 침착, 메산지움세포질의 삼입 등을 관찰할 수 있다.

| II형 MPGN |

II형은 Dense deposit disease로 불리운다. 초기에는 I형과 유사한 조직 소견들이 강조되었으나, 병인이 다르고 국소분절증식 등 특징적인 MPGN과는 다른 조직 소견을 보일 수 있어 현재는 독립된 질환으로 생각한다. 사구체기저막의 치밀판에 전자고밀도물질이 침착된다. 조직학적으로 MPGN의 모습을 보이면서 국소분절증식을 보이는 예보다 신증후군을 동반하는 빈도가 높고, 만성신부전으로의 이행도 높다고 보고되었다.

| III형 MPGN |

III형은 두 종류의 유형으로 구성되어 있다. Burkholder등은 면역복합체가 사구체 내피하기저막과 메산지움 외에 상피하기저막에도 침착되어 있는 경우를 III형에 넣었고 Strife 등은 치밀판이 파괴되어 새로운 기저막이 층상배열을 하는 경우를 III형에 포함시켰다.

5. 기타질환

드물게 IgA 신병증, 헤노흐 쉐라인 자색반증, 급미만증식사구체신염, Alport증후군에서 신증후군을 동반할 수 있다. 이 경우 대부분 병변이 진행되어 있다.

6. 참고문헌

1. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, Penna DO, Barros RT, Romao-Junior JE. Primary glomerular diseases in Brazil(1979~1999): is the frequency of focal and segmentary glomerular diseases increasing? Clin Nephrol. 2004;61:90-7.

2. Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, et al. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yosei Med J.* 2001;42:247-54.
3. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
4. Dragovic D, Rosenstock JK, Wahl SJ, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol.* 2005;63:1-7.
5. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am j Kidney Dis* 2003;42:1107-13.
6. Guan N, Ding J, Zhang J, Yang J. Expression of nephrin, podocin, alpha-actinin, and WT1 in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;8:1122-7.
7. Gulati S, Sural S, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Spectrum of adolescent-onset nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:1045-8.
8. Hasegawa O, Honda M, Ikeda M. Changes in the clinical features of MPGN type-I in childhood over three decades *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2005;47:107-12.
9. Horinouchi I, Nakazato H, Kawano T, et al. In situ evaluation of podocin in normal and glomerular diseases. *Kidney Int.* 2003' 64:2092-9.
10. Iitaka K, Saka T, Yagisawa K, Aoki Y. Decreasing hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *Pediatr Nephrol* 2000;14:794-6.
11. Johnson RJ, Hurtado A, Merszei J, Rodriguez-Iturbe B, Feng L. Hypothesis: dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the

- epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide. *Am J Kidney Dis* 2003;42:575–81.
12. Kari JA. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in western Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2002;232(3):317–21
 13. Kashtan CE, Burke B, Burch G, Gustav Fisker S, Kim Y. Dense intramembranous deposit disease: a clinical comparison of histological subtypes. *Clin Nephrol.* 1990;33:1–6.
 14. Ozkaya N, Cakar N, Ekim M, Kara N, Akkok N, Yalcinkaya F. Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatr Int* 2004;46:436–8.
 15. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati Vd. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004;65:1690–702.
 16. Schmid H, Henger A, Cohen CD, et al. Gene expression profiles of podocyte-associated molecules as diagnostic markers in acquired proteinuric diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2958–