

## Alport 증후군에서 사구체 기저막의 형태학적 변화와 사구체 상피세포의 구조 및 임상지표와의 관계

국민건강보험공단 일산병원 소아청소년과, 늘푸른 소아청소년과\*,  
연세대학교 의과대학 소아과학교실†, 병리학교실‡, 미네소타대학교 의과대학 소아과학교실§

엄혜진 · 홍성진\* · 이재승† · 정현주‡ · 김영기§ · 김기혁

= Abstract =

### Relationship of Glomerular Basement Membrane Alterations to Epithelial Cell Structure and Clinical Parameters in Alport Syndrome

Hye Jin Eom, M.D., Seung Jin Hong, M.D.\*, Jae Seung Lee, M.D.†  
Hyeon Joo Jeong, M.D.‡, Youngki Kim, M.D.§ and Kee Hyuck Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, NHIC Ilsan Hospital, Koyang, Korea*

*Neulpurun Pediatric Clinic\*, Chungju, Korea*

*Departments of Pediatrics† and Pathology‡, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

*Department of Pediatrics§, Minneapolis, U.S.A.*

**Purpose :** This study was performed to evaluate the relationship between glomerular basement membrane (GBM) alterations to epithelial cell (EpC) structure and renal function in Alport Syndrome (AS) patients.

**Methods :** Fifteen patients diagnosed with AS (4–26yrs) were examined. The GBM in AS was categorized as: C1) normal, C2) minor alterations (widening of lamina rara interna or externa without lamina densa change), C3) nonspecific splitting of lamina densa, C4) basket-weaving pattern of lamina densa splitting. The length of each GBM portion along the epithelial side was measured on the systematically obtained electron microscopic photographs. Furthermore to obtain an objective assessment of the degree of glomerular EpC foot process change, the number of slit pores along 10 μm of peripheral GBM in each category was obtained.

**Results :** The percentage of normal GBM portion (C1) correlated inversely with daily protein excretion (g/day/m<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ) and sum of the percentage of abnormal GBM portion (C2+C3+C4) had direct correlation with daily protein excretion (g/day/m<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ). There were no significant relationships between the percentages of other categories of GBM alterations and creatinine clearance or protein excretion. There were no significant relationships between of creatinine clearance in relation to normal GBM(C1) portion as well as that in relation to sum of the percentage of abnormal GBM portion (C2+C3+C4). GBM abnormality did not correlate with age at biopsy.

**Conclusion :** The extent of GBM structural abnormality is related to proteinuria in AS

\*본 논문은 국민건강보험공단 일산병원 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

접수 : 2010년 3월 16일, 수정 : 2010년 3월 25일, 승인 : 2010년 3월 31일

책임저자 : 김기혁, 경기도 고양시 일산구 백석동 국민건강보험공단 일산병원 소아청소년과

Tel : 031)900-0265 Fax : 031)900-0019 E-mail : kkim@nhimc.or.kr

but the epithelial response is uniform even though the GBM ultrastructural lesions are not. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2010;14:22-31)

**Key Words :** Alport syndrome, Glomerular basement membrane, Epithelial cell, Renal function

## 서 론

Alport증후군은 임상적으로 신경성 청력 상실과 눈의 이상을 동반하는 진행성 신부전으로 나타나는 유전성 사구체 질환이다[1]. 여러 연구들을 통하여 Alport 증후군이 제 IV형 collagen의 새로운 사슬인  $\alpha 3$ (IV),  $\alpha 4$ (IV), 또는  $\alpha 5$ (IV) 사슬을 담당하는 유전자의 돌연변이에 기인함이 밝혀지고, 여러 유전 양식도 보고되었다. 대부분의 Alport증후군은 반성 유전 형태를 보이며, X염색체에 위치한 COL4A5 유전자의 다양한 돌연변이로 인하여 나타나는데 일반적으로 임상적 증상은 남자에서 더 심각하며 여자에서는 다양하게 나타난다[2]. 이러한 유전자의 돌연변이는 3개의 사슬로 이루어진 collagen networks의 형성 과정과 안정성에 영향을 미친다[3-5]. 그러나 Alport 증후군에서 신질환이 말기 신부전으로 진행되는 기전이나 신장의 어느 병변이 단백뇨와 사구체 여과율의 감소와 관계가 있는지는 아직 밝혀지지 않고 있다.

따라서 본 연구에서는 사구체 기저막의 형태학적 변화와 신기능 및 단백뇨 등의 임상적 특징간의 상관관계를 연구하고, 나아가 사구체 기저막의 변화 양상에 따른 사구체 상피세포의 구조 변화를 밝혀 Alport 증후군이 말기 신부전으로 진행되는 병태 생리와 단백뇨의 원인 기전에 관해 규명하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

유전성 신장염 환자 중 임상 목적으로 경피적 신

생검술을 시행한 환자에서 병리 조직 검사 결과 Alport 증후군으로 확진된 환자를 대상으로 후향적인 연구를 시행하였다. 신장 조직 검사 전 24시간 소변을 채취하여 요단백량을 측정하였고, 크레아티닌 청소율을 사구체 여과율로 이용하였다. 혈압은 신생검을 위해 입원한 기간 동안 반복적으로 시행하여 자료를 얻었으며, 고혈압의 정의는 Evaluation and Treatment of High Blood Pressure Control [6]과 Task Force on Blood Pressure Control in Children [7]에 따랐다.

## 2. 방 법

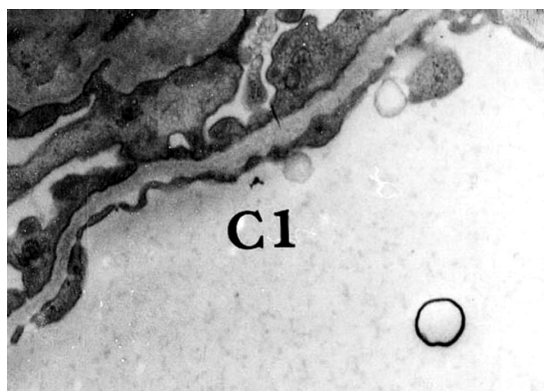
### 1) 조직 표본

신 생검 조직의 일부를 2.5% glutaraldehyde에 고정하여 전자 현미경용 표본을 만들었다. 이 표본으로부터 thick section (1  $\mu$ m)을 하여 toluidine blue 염색으로 한 환자 당 3개의 사구체를 찾아내었고, 이를 thin section을 하여 uranyl acetate와 lead citrate로 염색하여 투과 전자현미경(JEOL 100 CX electron microscopy)을 사용하여 관찰하였다.

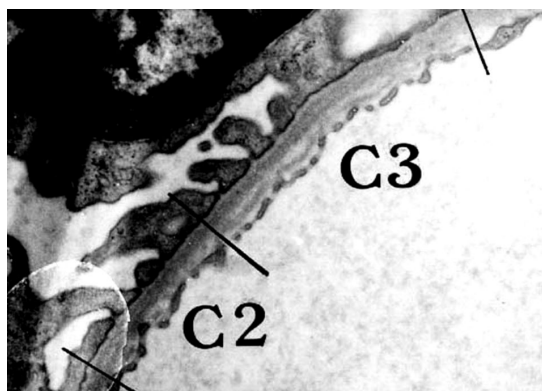
각각의 사구체는 3,600배의 배율로 사구체의 전체면을 조각조각 촬영한 후 현상, 인화한 사진을 맞추어 전체 사구체를 몽타주로 만들었다. 또한 각 사구체에서 22,000배의 배율로 20-40장의 전자현미경 사진을 사구체 전체에서 계통적, 무작위(systematic random sampling)로 촬영하였다[8].

### 2) 형태학적 연구

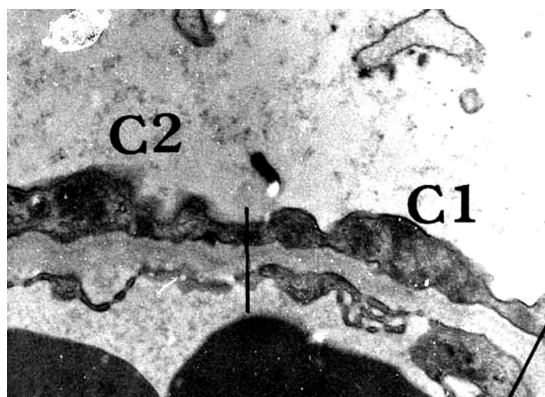
각각의 전자현미경 사진에서 사구체 기저막을 형태학적 변화에 따라 (1) 정상(C1; Fig. 1), (2) minor alteration: widening of lamina rara interna



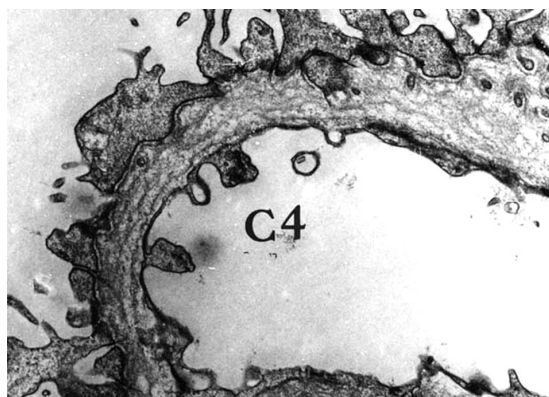
**Fig. 1.** Electron microscopic finding of glomerular basement membrane ( $\times 22,000$ ); Category 1 (C1): normal GBM.



**Fig. 3.** Electron microscopic finding of glomerular basement membrane ( $\times 22,000$ ); Category 3 (C3): nonspecific splitting of lamina densa.



**Fig. 2.** Electron microscopic finding of glomerular basement membrane ( $\times 22,000$ ); Category 2 (C2): minor alterations (widening of lamina rara interna or externa without lamina densa change).

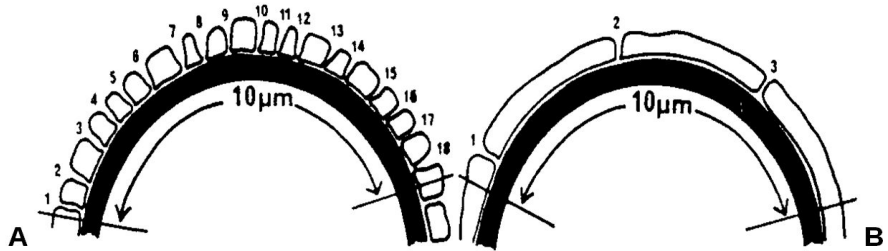


**Fig. 4.** Electron microscopic finding of glomerular basement membrane ( $\times 22,000$ ); Category 4 (C4): basket-weave pattern of lamina densa splitting.

or externa without lamina densa changes(C2; Fig. 2), (3) nonspecific splitting of lamina densa (C3; Fig. 3), 그리고 (4) basket-weave pattern of lamina densa splitting (C4; Fig. 4)의 4가지 범주(category)로 나누고 각 범주에 해당하는 사구체 기저막의 길이를 KS 400 program을 이용한 Zeiss image analyser를 이용하여 측정하였다. 이 측정치로부터 환자 당 각 범주에 해당하는 사구체 기저막의 비율을 구하여 이 변화의 정도와 임상 증상간의 상관 관계를 구하였다. 그리고 남자 환자만

을 대상으로 신생검 당시의 나이와 사구체 기저막의 형태학적 변화와의 상관 관계를 구하였다.

또한 Mayhew의 입체형태학적 방법(stereological morphologic method)을 이용하여 각 범주의 사구체 기저막에서 사구체 기저막 10  $\mu\text{m}$ 에 대한 상피세포의 세과여극(slit pore)의 밀도를 구하여 사구체 기저막의 변화에 따른 사구체 상피세포 구조의 변화를 조사하였다[9] (Fig. 5).



**Fig. 5.** Schematic diagram of parts of capillary walls showing GBM and foot processes which are shown to be normally separated (18 slit pores/10 m) (A) and fused (3 slit pores/10 m) (B)7).

### 3) 통계 방법

사구체 기저막의 구조적 변화와 사구체 여과율 및 24시간 소변 내 단백질 배설량과의 상관 관계를 구하고 유의성을 검증하기 위해 paired sample correlation을 이용하였고, *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 사구체 상피 세포의 변화는 사구체 기저막 변화의 범주에 따른 평균값과 표준편차를 구하여 임상 양상과 비교하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 임상적 특징

총 15명의 환자를 대상으로 하였으며 그 중 남자가 14명이고 연령은 4세부터 26세 사이에 분포하였다(중앙값; 12세, 평균; 13.3세). 13명에서 청력 소실이 존재하였고, 7명에서 고혈압이 있었다. 모든 환자가 신질환의 가족력을 가지고 있었고, 그 중 9명의 가족 중에서는 신생검상 Alport 증후군이 발견되었다. 이들은 모두 가계도 조사에서 성염색체 우성 유전양식을 보였다.

크레아티닌 청소율은 5-162 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>의 범위에 있었고, 24시간 요 중 단백질량은 0-4.2 g/day per m<sup>2</sup>의 범위이었다. 고혈압이 있었던 7명의 환자는 크레아티닌 청소율이 70 mL/min per

1.73m<sup>2</sup> 미만이었다. 2명의 환자는 추적 관찰이 되지 않았으며 10명의 환자는 1년에서 12년 동안 추적 관찰하였다. 이 10명의 환자들 중 6명은 신생검 시행 후 8개월에서 140개월 경과 시 말기 신부전으로 진행하였다(Table 1).

### 2. 사구체 기저막의 형태학적 변화

사구체 기저막의 각 범주별 백분율의 결과를 보면 C1은 평균 6.6%, C2는 평균 40.4%, C3는 3.4%, 그리고 C4는 49.6%로 측정되었다(Table 2). 이 결과와 환자의 임상 양상과의 관계를 살펴보면, 24시간 요 중 단백질 배설량과 사구체 기저막의 변화의 관계는 요 중 단백질 배설량과 정상 기저막(C1)의 비율 사이는 역비례관계가 성립이 되었고( $r=-0.521$ ,  $P<0.05$ ; Fig. 6), 요 중 단백질 배설량과 비정상 사구체 기저막(C2+C3+C4)의 비율 사이는 정비례관계가 성립되었다( $r=0.518$ ,  $P<0.05$ ; Fig. 7). 하지만 신생검 당시 사구체 여과율이 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>이상인 환자만을 대상으로 하였을 경우 요 중 단백질 배설량과 정상 및 비정상 사구체 기저막의 비율 사이는 모두 의미있는 상관관계가 보이지 않았다( $r=-0.525$ ,  $P=0.18$ ,  $r=0.527$ ,  $P=0.17$ ). 또한 비정상적 기저막 조건을 보이는 각 범주의 비율과 요 중 단백질 배설량과는 의미 있는 상관관계가 없었고(C2:  $r=0.028$ ,  $P=0.925$ , C3:  $r=0.476$ ,  $P=$

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with Alport syndrome

Patient No.	Age at the time of biopsy* (yr)	Sex	Ccr at the time of biopsy (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	Urinary protein excretion (g/day per m <sup>2</sup> )	Hypertension	Hearing defect	Family history of kidney disease	Duration of follow-up since biopsy (yr)	Renal Outcome: Ccr (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )
1	20	M	5	-	Yes	Yes	Yes	4	ESRD <sup>†</sup>
2	13	M	7	0.2	Yes	Yes	Yes	9	ESRD <sup>†</sup>
3	12	M	12	2.7	No	Yes	Yes	3	ESRD <sup>†</sup>
4	17	M	28	3.3	Yes	Yes	Yes	9	ESRD
5	20	M	38	2.4	Yes	Yes	Yes	5	ESRD
6	16	M	43	3.1	Yes	Yes	Yes	8	ESRD
7	16	M	45	3.7	Yes	Yes	Yes	2	ESRD
8	26	F	67	0.7	Yes	Yes	Yes	0	?
9	12	M	78	0.5	Yes	Yes	Yes	1	81
10	8	M	83	4.2	No	Yes	Yes	7	ESRD
11	11	M	85	1.1	No	?	Yes	0	?
12	4	M	90	1.3	No	Yes	Yes	3	152
13	7	M	111	0	No	Yes	Yes	5	116
14	10	M	124	0.4	No	Yes	Yes	12	ESRD
15	7	M	162	0.95	No	Yes	Yes	5	144

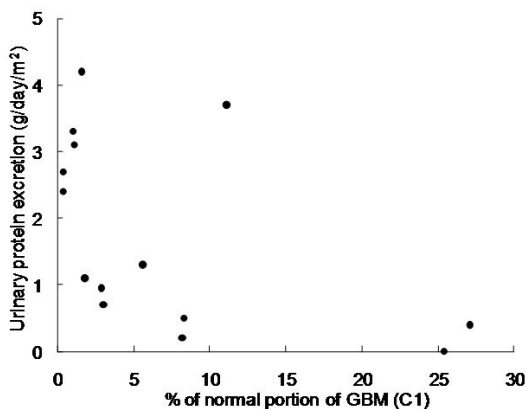
\*Note: cases are listed in order of ascending values for Ccr

<sup>†</sup>ESRD at the time of biopsy

Abbreviations: Ccr, creatinine clearance; -, not available

**Table 2.** Distribution of GBM alteration in Alport syndrome

Patient No.	% of GBM alteration categories			
	C1	C2	C3	C4
1	0	1.3	0	98.7
2	8.2	66.0	2.5	23.2
3	0.4	66.6	0.9	32.0
4	1.0	22.1	4.7	72.7
5	0.4	6.3	1.2	92.1
6	1.1	51.4	6.3	41.1
7	11.1	40.0	11.4	39.5
8	3.0	60.3	1.7	35.0
9	8.3	39.3	1.7	50.7
10	1.6	72.7	4.9	20.8
11	1.8	10.8	0	87.4
12	5.6	25.0	3.0	66.4
13	25.4	40.5	4.9	29.1
14	27.1	49.5	3.2	20.1
15	2.9	54.3	4.8	37.6



**Fig. 6.** Relationship between the percentage of normal portion of GBM and urinary protein excretion in Alport syndrome ( $r=-0.521$ ,  $P<0.05$ ).

0.086, C4:  $r=0.108$ ,  $P=0.713$ ), 비정상 소견 중 splitting 소견을 보인 C3와 C4 범주의 합계와 요 중 단백질 배설량과도 의미 있는 상관관계가 없었다

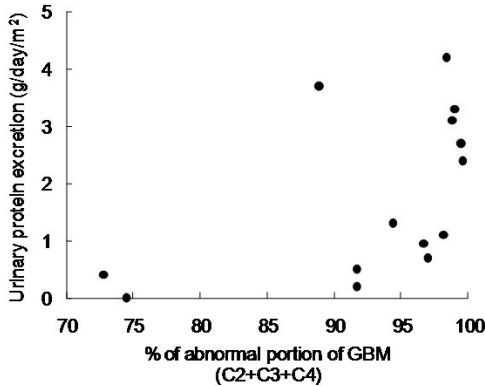


Fig. 7. Relationship between the percentage of abnormal portion of GBM and urinary protein excretion in Alport syndrome ( $r=0.518$ ;  $P < 0.05$ ).

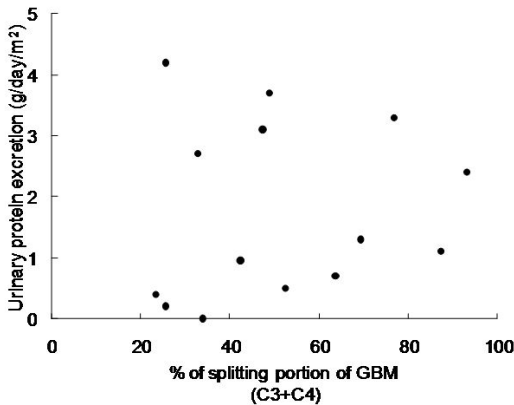


Fig. 8. Relationship between the percentage of splitting portion of GBM and urinary protein excretion in Alport syndrome ( $r=0.106$ ;  $P = 0.719$ ).

(C3+C4:  $r=0.106$ ,  $p=0.719$ ; Fig. 8). 크레아티닌 청소율과 정상 사구체 기저막(C1)의 비율과의 관계는 통계적인 의미가 없었고( $r=0.460$ ,  $P = 0.085$ ), 비정상 사구체 기저막(C2+ C3+C4)의 비율과도 통계적으로 의미가 없었다( $r=-0.465$ ,  $P = 0.080$ ).

### 3. 신생검 당시의 나이에 따른 사구체 기저막의 형태학적 변화

남자환자만을 대상으로 하여 신생검 당시의 나이와 사구체 기저막의 형태학적 변화와의 상관관계를 살펴보았다. 사구체 기저막의 각 범주의 비율과 신생검 당시의 나이는 의미 있는 상관관계가 없었고(C1:  $r=-0.377$ ,  $P=0.184$ , C2:  $r=-0.449$ ,  $P = 0.107$ , C3:  $r=-0.050$ ,  $P=0.864$ , C4:  $r=0.505$ ,  $P=0.066$ ), 비정상 사구체 기저막(C2+C3+C4)의 비율과도 통계적으로 의미가 없었다( $r=0.383$ ,  $P = 0.176$ ).

### 4. 사구체 상피세포의 변화

사구체 기저막 10  $\mu\text{m}$ 에 대한 상피세포의 세과여극의 밀도를 측정된 결과, C1에서 평균  $4.7 \pm 3.0$ 개, C2에서 평균  $4.9 \pm 2.9$ 개, C3에서 평균  $4.4 \pm 2.7$ 개, 그리고 C4에서 평균  $3.7 \pm 1.7$ 개로 각 범주간의 차이는 없었으며, 단백뇨나 크레아티닌 청소율과 세과여극의 밀도 사이에도 통계적인 연관성은 나타나지 않았다(Table 3).

## 고 찰

사구체 기저막의 구성성분은 제 IV형 collagen, 당단백질(laminin, fibronectin, entacin), proteoglycan, 그리고 heparan sulfate 등이며, 이중 중요한 성분인 제 IV형 collagen분자는 3개의  $\alpha(\text{IV})$  사슬로 구성된 삼중체(trimer)로서 삼중나선(triple helix)의 형태로 존재한다. Collagen은 lamina densa에 미세한 그물모양으로 존재하여 고분자에 대한 일차적인 여과기능을 하는 것으로 생각된다[10, 11].

Alport 증후군은 4가지 양식으로 유전됨이 밝혀졌는데, 환자의 약 80%는 성염색체에 연관되어 유

**Table 3.** Number of slit pores/10 m of GBM in each Category

	No. of slit pores/10 m GBM			
	C1	C2	C3	C4
1		13.9		2.7
2	3.3	3.5	3.1	6.9
3	0	2.9	2.5	1.8
4	8.7	4.4	3.3	4.4
5	0	0.7	0	1.5
6	11.1	3.2	1.0	1.4
7	5.3	6.6	7.5	4.9
8	5.4	5.6	2.5	3.0
9	5.4	3.9	3.1	5.0
10	5.4	4.5	6.9	1.4
11	5.3	5.2		5.2
12	2.1	3.8	6.7	3.9
13	5.5	5.7	8.0	3.6
14	5.9	4.8	4.5	4.7
15	2.6	5.0	8.0	4.5

전된다. 대부분의 환자는 남자에서 더 심한 임상 증상을 보이는 성염색체 우성(X-linked dominant)의 양식으로 발생하는데, 이는 제 IV형 collagen의 α5(IV) 사슬을 담당하는 Xq22 부위에 존재하는 COL4A5 유전자의 변이에 의해서 일어난다[2, 10, 11]. 성염색체에 따른 유전 양식을 보이는 나머지 환자는 식도와 기도, 그리고 여성 생식기의 leiomyomatosis를 동반하는데, α5(IV)와 α6(IV) 사슬을 담당하는 COL4A5와 COL4A6 유전자의 5'말단부 결손에 의한 것으로 알려지고 있다[12]. 그리고 상염색체에 관련되어 유전되는 가계도 보고되었는데 우성과 열성 두 양식 모두 존재하는 것으로 알려지고 있다. 상염색체와 관련된 유전자는 각각 제IV형 collagen의 α3(IV)와 α4(IV) 사슬을 담당하는 COL4A3와 COL4A4 유전자이다. Alport 증후군의 전형적 임상 양상과 병리 소견을 보이면서 가족력은 없고 특히 여성에서 청각 상실과 신부전증의 중간 경과를 보이는 경우 상염색체 열성(autosomal recessive) 유전을 하는 Alport 증후군을 생각해야 하며 상염색체 우성으로 유전되는 Alport 증후군도

드물게 보고 되고있다[10-12].

제 IV형 collagen은 3개의 α(IV) 사슬의 NC1 영역사이의 결합으로 3중 나선구조를 형성한다. 이 3개 사슬 중 어느 한 사슬에 구조적인 결함이 존재하면 완벽한 3중 나선구조의 형성이 이루어지지 않아서 전체 제 IV형 collagen의 구조적인 결합을 초래하게 된다[10, 11]. 구조적인 결함을 가지는 collagen networks는 여러 과정을 통해 분해되어 사라지는 것으로 추측된다. 간접 면역형광법으로 검사한 결과 성염색체 우성으로 유전되는 Alport 증후군을 가진 남자 환자의 사구체 기저막에는 α1(IV)과 α2(IV) 사슬은 존재하지만 α3(IV), α4(IV), 그리고 α5(IV) 사슬은 존재하지 않는 것이 밝혀졌다[10, 11].

Alport 증후군에서의 조직학적 변화를 살펴보면 광학 현미경이나 직접 면역형광검사 상에는 특징적인 병변이 나타나지 않는다. 전자 현미경 상의 미세구조의 변화는 특징적인데, 사구체 기저막이 다양한 thinning, thickening, lamellation, 그리고 lamina densa가 membranous strands의 heterogeneous network로 변화되어 있고 20-90 nm의 다양한 크기의 과립을 포함하는 electron-lucent area가 존재하는 basket-weave 양상의 변화를 보인다. 이러한 basket-weave변화는 Alport증후군의 진단에 매우 유의한 전자 현미경적 소견이며 몇몇 학자들은 이것이 질병의 예후에 추가적인 의미를 지닌다고 보았다. 또한 basket-weave변화의 정도가 심할수록 α3(IV)의 면역화학적 염색강도가 낮은 반비례 관계를 보인다[13].

변형된 사구체 모세혈관은 상피세포 족돌기(foot process)의 융합을 초래하며, 사구체 모세혈관 벽의 상피세포 쪽 면은 전형적으로 불규칙한 양상을 보인다. 광범위한 사구체 기저막의 thinning은 어린 소아 환자에서 관찰되고, 나이가 들수록 thickening과 basket-weave 양상이 현저해 지는 경향을 보이므로, thinning이 사구체 기저막 변화의 첫 소견일 것이라는 주장이 있다[14-17].

Alport 증후군의 첫 신장 증상인 혈뇨는 사구체

기저막의 제 IV형 collagen의  $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ (IV) collagen networks의 부재로 인해 기저막이 얇아지고 초기에 기저막의 국소적인 파열이 일어나는 기저막의 취약성에 기인한 것으로 설명될 수 있다[10, 11]. 그러나 다른 사구체 질환과는 달리 Alport 증후군에서는 사구체 기저막에 제 IV형 collagen의  $\alpha 1$ (IV)과  $\alpha 2$ (IV)사슬이 제 V형과 제 VI형 collagen을 따라 축적되어 전체 사구체 기저막이 이 사슬로서 구성되게 된다. 사구체 경화가 진행됨에 따라  $\alpha 1$ (IV)과  $\alpha 2$ (IV)사슬은 사라지지만, 제 V형과 제 VI형 collagen은 계속 남아있어 축적이 된다[10, 11]. 그러나 필연적으로 나이가 들수록 진행되는 기저막의 thickening과 basket-weave 양상, 단백뇨, 그리고 신부전 등은 설명하기 어렵다.

Rumpelt [18]는 Alport 증후군 환자에서 단백뇨의 정도와 사구체 기저막의 splitting정도 사이는 정비례 관계가 성립하지만 단백뇨의 정도와 기저막의 thinning은 관련이 없음을 밝히고, 기저막의 splitting이 투과선택성의 장애를 초래하여 단백뇨를 유발한다고 주장하였다. 본 연구 결과 요 중 단백질 배설량과 정상 사구체 기저막 소견과는 역비례 관계가 성립하였고, 전체 비정상 사구체 기저막 소견과는 정비례 관계가 성립하였다. 그러나 비정상 사구체 기저막 소견 중 각각의 범주와 요 중 단백질 배설량과는 상관 관계가 나타나지 않았고, Alport 증후군에서 비교적 특징적으로 나타나는 기저막의 splitting을 보이는 두 범주(C3와 C4)의 합계와도 상관 관계가 없으므로 나타나서, Rumpelt의 연구에서 주장된 splitting과 단백뇨와의 정비례 관계와는 다른 결과를 보였다. Alport 증후군은 시간이 경과함에 따라 사구체 기저막의 splitting이 더욱 현저하게 나타나며 단백뇨도 진행하는데, 기저막의 splitting으로 인해 단백뇨가 발생하기보다는 단백뇨로 인해 splitting이 더 진행되는 것일 수도 있다. 사구체에서 단백질의 투과에는 사구체 기저막의 투과성, 투과막의 전체 면적, 기저막에 작용하는 전기화학적 그리고 물리적인 힘, 그리고 투과되는 물질의 모양과 변형 정

도 등이 관여한다. Alport 증후군 환자의 사구체는 정상적인  $\alpha 3-\alpha 4-\alpha 5$ (IV) collagen networks가 사라진 자리에 대체하여 축적되는 제 V형과 제 VI형 collagen으로 인해 정상적인 수분의 전도가 영향을 받아서 일어날 가능성이 있는 사구체 기저막의 수력학적 전도율의 감소에 따른 보상기전으로 혈관 내 유속과 압력이 증가할 수 있다. 이로 인해 사구체 기저막이 혈액학적 손상(hemodynamic injury)을 입을 수 있는데, 정상적인 collagen networks로 구성되어 있지 않은 사구체 기저막은 더욱 큰 손상을 입을 가능성이 있으며, 이를 통해 점진적으로 단백질의 투과가 증가하게 되며, 이차적으로 기저막의 thinning, thickening, basket-weave 양상 그리고 tearing 등의 변화가 일어날 가능성이 있다. 즉 사구체 기저막의 splitting을 포함한 형태학적인 변화는 단백뇨의 원인을 설명하기보다는 혈액학적 손상이나 단백뇨의 결과로 이해할 수가 있을 것이다.

사구체 기저막의 형태학적 변화와 크레아티닌 청소율로 대표되는 사구체 여과율의 관계는 정상 기저막 소견이나 비정상 기저막 소견 모두 사구체 여과율은 연관성이 없었다. Kim 등[19]은 Alport 증후군 환자에서 크레아티닌 청소율과 mesangial volume fraction, cortical interstitial volume fraction, 그리고 percent global glomerular sclerosis 등의 형태학적 변화들이 역비례관계에 있으며, surface density of peripheral GBM과 크레아티닌 청소율은 정비례 관계에 있음을 증명하였다. 이러한 관련성은 당뇨병성 신병증이나 막증식성 사구체신염 등에서도 유사하게 관찰된다. 그러나 Alport 증후군 환자에서는 당뇨병성 신병증이나 막증식성 사구체신염 등의 환자와는 달리 구조적인 변화의 정도에 비해 여과율의 변화가 더 심하게 나타난다. 따라서 이러한 형태학적 변화들은 Alport 증후군에서 사구체 여과율의 감소에 일부분만 관여하는 것으로 생각되고, 변화된 사구체 기저막을 통한 수력학적 전도율(hydraulic conductivity)의 감소, nephron 수의 선천적인 감소, 또는 atubular glomeruli의 증



가 등이 여과율의 감소에 관여할 것이라고 주장하였다[19]. 본 연구의 결과도 이러한 주장을 뒷받침하며, Alport 증후군 환자의 사구체 여과율의 병태 생리를 밝히기 위해서는 수력학적 전도율과 nephron 과 atubular glomeruli의 수 등 사구체 여과율에 영향을 미치는 다른 요인들에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

사구체 상피세포의 형태학적 변화를 관찰하기 위해 이의 간접적인 지표로 활용되는 세과여극의 밀도를 구하였다. 본 연구 결과 사구체 기저막의 형태학적 변화와 상피세포 세과여극의 밀도는 각 범주마다 비슷한 소견을 보여 통계적인 의미가 없었고, 세과여극의 밀도와 임상 양상과도 관련성이 없었다. Ga-boardi 등[20]은 Alport 증후군에서 상피세포 족돌기의 융합이 대개 사구체 기저막이 변화된 부위에서 일어나며 정상 기저막 부위에서는 덜 발생한다고 하였고, Kim 등[19]은 Alport 증후군 환자의 단백질 투과능이 세과여극의 밀도와 밀접한 역비례관계에 있으며 이런 관계는 막성 신병증이나 당뇨병성 신병증 그리고 미세변화 신증후군 등에서도 유사하게 발견되므로 상피세포의 변화는 단백뇨에 의해 이차적으로 발생할 것이라는 결과를 보였다. 그러나 본 연구 결과 정상 사구체 기저막을 보이는 구간에서도 변형된 기저막 구간과 동일한 정도로 족돌기의 융합이 존재하였고, 심지어 단백뇨가 없는 환자나 크레아티닌 청소율이 정상인 환자에서도 융합이 발견되어 단백뇨로 인해 상피세포의 변형이 초래된다는 기존의 가설과 배치되는 결과를 보였다. 이는 Alport 증후군에서 상피세포의 변형이 단백뇨와는 다른 기전으로 유발되었을 가능성이 있음을 시사한다.

White 등[21]은 Alport 증후군에서 사구체 기저막의 형태학적 변화와 임상양상과의 관계를 살펴보았는데 진단 당시의 나이와 성별과 사구체 기저막의 비정상적 소견과는 연관성이 없다고 보고하였다. 본 연구결과에서도 진단 당시의 나이와 비정상 사구체 비율과의 관계는 통계적으로 의미가 없었다( $r=0.383$ ,  $P=0.176$ ).

결론적으로 Alport 증후군에서 사구체 기저막 변화는 단백뇨를 일으키는 원인이라기보다는 기저막에 대한 혈액학적 손상이나 단백뇨의 결과일 가능성이 있다. 그리고 상피세포 족돌기의 융합은 단백뇨와 무관하게 다른 기전에 의해 발생하는 것으로 생각된다. 또한 사구체 여과율의 감소는 기저막의 변형보다는 다른 원인에 의해 진행되는 것으로 생각되므로 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적:** Alport 증후군 환자의 사구체 기저막의 형태학적 변화 및 사구체 상피세포의 구조 변화에 따른 임상지표간의 상관 관계를 알아보고자 하였다.

**방법:** Alport 증후군으로 확진된 15명의 환자를 대상으로 하였다. 사구체 기저막을 형태학적 변화에 따라 1) 정상(C1), 2) minor alteration: widening of lamina rara interna or externa without lamina densa changes (C2), 3) nonspecific splitting of lamina densa (C3), 4) basket-weave pattern of lamina densa splitting (C4)의 4가지 범주로 나누고 각 범주에 해당하는 사구체 기저막의 비율을(%) 측정하였다. 또한 각 범주의 사구체 기저막에서 사구체 기저막 10  $\mu\text{m}$ 에 대한 상피세포의 세과여극(slit pore)의 밀도를 구하였고, 나이에 따른 사구체 기저막의 형태학적 변화를 살펴보았다.

**결과:** 요 중 단백질 배설량과 정상 기저막 소견(C1) 사이는 역비례 관계를 보였고( $P<0.05$ ), 요 중 단백질 배설량과 비정상 사구체 기저막 소견(C2+C3+C4) 사이는 정비례 관계를 보였다( $P<0.05$ ). 비정상적 기저막 소견을 보이는 각 범주와 단백뇨나 크레아티닌 청소율과는 의미 있는 상관관계가 없었다. 크레아티닌 청소율과 정상 사구체 기저막(C1)의 비율과의 관계는 통계적인 의미가 없었고( $P=0.085$ ), 비정상 사구체 기저막(C2+C3+C4)의 비율과도 통계적으로 의미가 없었다( $P=0.080$ ). 신생검 당시의 나이와 사구체 기저막의 형태학적 변

화도 상관관계가 없었다.

**결론:** Alport 증후군 환자에서 사구체 기저막의 변화는 단백뇨와 관련성이 있지만 사구체 상피세포 구조와 사구체여과율과는 관련성이 없었다.

References

- 1) Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome and Type IV Collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543-56.
- 2) Hass M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:224-32.
- 3) Harvey SJ, Zheng K, Sado Y, Naito I, Nino-miya Y, Jacobs RM et al. Role of distinct type IV collagen networks in glomerular development and function. *Kidney International* 1998;54:1857-66.
- 4) Zheng K, Perry J, Harvey SJ, Sado Y, Nino-miya Y, Jefferson B et al. Regulation of collaeng type IV genes is organ-specific: Evidence from a canine model of Alport syndrome. *Kidney International* 2005;68:2121-30.
- 5) Heidet L, Cai Y, Guicharnaud L, Antignac C, Gubler M. Glomerular expression of type IV collagen chains in normal and X-linked Alport syndrome kidneys. *Am J Pathol* 2000; 156:1901-10.
- 6) U.S. Department of Health and Human Services. The 1980 report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Washington. DC: NIH Publication 1980:No. 81-1088.
- 7) Report of task force on blood pressure control in children. *Pediatrics* 1977;59(Suppl): 797-820.
- 8) Kim KH. Analyzing glomerular disease by stereology. *Korean J Pediatr* 1996;39:753-61.
- 9) Mayhew TM. Basic stereological relationships for quantitative microscopic anatomy—a simple systematic approach *J Anat* 1979; 129:95-105.

- 10) Kashtan CE, Micheal AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996; 50:1445-63.
- 11) Kashtan CE. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1736-50.
- 12) Kashtan CE. Familial hematurias: what we know and what we don't. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1027-35.
- 13) Barsotti P, Muda AO, Mazzucco G, Massella L, Basolo B, Maechi MD et al. Distribution of chains of type IV collagen in glomerular basement membranes with ultrastructural alterations suggestive of Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:945-52.
- 14) Hinglais N, Grunfield J-P, Bois LE. Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport syndrome). *Lab Invest* 1972;27:473-87.
- 15) Churg J, Sherman RL. Pathologic characteristics of hereditary nephritis. *Arch Pathol* 1973;95:374-9.
- 16) Bethard GA, Grangolm NA. Development of the characteristic ultrastructural lesion of hereditary nephritis during the course of the disease. *Am J Med* 1977;62:751-6.
- 17) Sherman RL, Churg J, Yudis M. Hereditary nephritis with a characteristic renal lesion. *Am J Med* 1974;56:44-50.
- 18) Rumpelt H-J. Hereditary nephropathy (Alport syndrome): Correlation of clinical data with glomerular basement membrane alteration. *Clin Nephrol* 1980;13:203-7.
- 19) Kim KH, Kim Y, Gubler MC, Steffes MW, Lane PH, Kashtan CE et al. Structural-functional relationships in Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1659-88.
- 20) Gaboardi F, Edefonti A, Imabscianti E, Tarantino A, Mihatsch MJ, Zollinger HU. Alport syndrome (progressive hereditary nephritis). *Clin Nephrol* 1974;2:143-1564.
- 21) White RHR, Raafat F, Milford DV, Komianou F, Moghal NE. The Alport nephropathy: clinicopathological correlations. *Pediatr Nephrol* 2005;20:897-903.