

초점분절사구체경화증의 아형에 따른
분석

연세대학교 대학원

의 학 과

김민주

초점분절사구체경화증의 아형에 따른 분석

지도교수 정현주

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2009 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

김민주

김민주의 석사학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2009 년 12 월

감사의 글

이 논문을 쓰기까지 지도하고 격려해주신 많은 분들께 깊은 감사를 드립니다. 논문을 처음 써 보는 터라 모자란 점이 많은데도 불구하고 끝까지 믿어주시고 이끌어주신 정현주 지도교수님, 관심 어린 조언을 아끼지 않으신 순천향대학교 병리학 교실 진소영 교수님과 연세대학교 내과학 교실 최규현 교수님께 감사 드립니다.

슬라이드 재검토와 임상자료 정리 방법 등을 세세히 알려주시고 도와주신 임범진 선생님께 진심으로 감사 드립니다. 또한 병리 의사가 되기 위한 수련 과정에서 귀한 가르침을 주시는 병리학 교실의 모든 교수님들과 많은 시간 함께 하며 위로와 힘이 되어준 선후배와 동료에게도 감사 드립니다.

마지막으로 언제나 든든한 버팀목이 되어 주는 사랑하는 가족에게 고마운 마음을 전합니다.

저자 씀

<차례>

| | |
|-----------------|----|
| 국문요약 | 1 |
| I. 서론 | 3 |
| II. 재료 및 방법 | 4 |
| 1. 대상 | 4 |
| 2. 임상 자료 조사 | 5 |
| 3. 신생검 | 6 |
| 4. 통계분석 | 10 |
| 가. 연령별 임상 특성 비교 | 10 |
| 나. 조직 소견 분석 | 10 |
| 다. 임상 소견 분석 | 10 |
| (1) 전 연령군 | 10 |
| (2) 15세 미만군 | 10 |
| (3) 15세 이상군 | 11 |
| (4) 치료에 대한 분석 | 11 |
| III. 결과 | 11 |
| 1. 임상 특성 | 11 |
| 2. 아형에 따른 차이 | 12 |
| 가. 연령별 빈도 | 12 |
| 나. 조직 소견 분석 | 13 |
| 다. 임상 소견 분석 | 14 |
| (1) 전 연령군 | 14 |
| (2) 15세 미만군 | 16 |
| (3) 15세 이상군 | 17 |
| (4) 치료에 대한 분석 | 17 |
| IV. 고찰 | 19 |

| | |
|-------------|----|
| V. 결론 | 22 |
| 참고문헌..... | 24 |
| 영문요약..... | 27 |

그림 차례

| | |
|------------------------------------|---|
| Figure 1. Collapsing subtype | 7 |
| Figure 2. Tip subtype | 8 |
| Figure 3. Cellular subtype | 9 |
| Figure 4. Perihilar subtype | 9 |
| Figure 5. NOS subtype | 9 |

표 차례

| | |
|---|----|
| Table 1. Morphologic classification of focal segmental glomerulosclerosis (Columbia classification) | 5 |
| Table 2. Demographics at biopsy | 12 |
| Table 3. Frequencies of focal segmental glomerulosclerosis subtypes | 13 |
| Table 4. Pathologic findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes | 14 |

Table 5. Clinical findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes 15

Table 6. Clinical findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes in patients less than 15 years old 16

Table 7. Clinical findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes in patients more than or equal to 15 years old 18

<국문 요약>

초점분절사구체경화증의 아형에 따른 분석

초점분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, 이하 FSGS)은 신증후군의 원인이 되는 흔한 사구체 질환의 하나로 일부의 사구체에서 부분적인 모세혈관 고리의 경화가 관찰되는 형태학적 특징을 보인다. 이 질환은 경화된 부위의 위치나 세포 밀도에 따라 여러 가지 아형으로 나눌 수 있으며, 인종에 따른 아형의 빈도가 다르고 각 아형 별로 임상 특징이 다르다고 보고되었다. 이에 저자는 한국인에서 FSGS의 각 아형에 따른 임상 및 병리학적 분석을 해보고자 하였다.

2000년부터 2008년까지 연세 대학교 의료원에서 시행한 신생검 결과 FSGS로 진단된 86예를 대상으로 2004년 제안된 콜롬비아 분류에 따라 NOS(not otherwise specified)형, perihilar형, cellular형, tip형, collapsing형으로 아형을 분류하였다. 환자의 임상 정보는 의무 기록 검토를 통해 얻었다.

각 아형 별 빈도는 순서대로 NOS형이 36예(41.9%), tip형이 24예(27.9%), perihilar형이 14예(16.3%), cellular형이 7예(8.1%), collapsing형이 5예(5.8%)였다. 24시간 단백뇨의 수치는 cellular형과 collapsing형에서 높았고 신증후군 발현 빈도는 perihilar형에 비해 cellular형, tip형, collapsing형에서 높았다. 15세 이상 환자에서 신생검 당시 만성신질환 4기와 5기로 진단된 비율은 cellular형이 42.9%, collapsing형이 40.0%로 NOS형이

13.9%, tip형이 8.3%인 것에 비해 높았고, 신대체요법이 필요한 예는 cellular형에서 다른 아형에 비해 많았다. 단백뇨의 관해율은 NOS형이 14예(20.3%), tip형이 9예(13.0%)로 perihilar형이 3예(4.3%), collapsing형이 2예(2.9%)였던 것에 비해 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다.

이상의 결과를 토대로, FSGS의 진단시 아형 분류를 통해 환자의 임상 경과와 예후를 예측하는데 도움을 받을 수 있을 것이라 생각한다.

핵심되는 말: 초점분절사구체경화증, 아형, 임상경과, 예후, 신생검

초점분절사구체경화증의 아형에 따른 분석

<지도교수 정현주>

연세대학교 대학원 의학과

김민주

I. 서론

초점분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, 이하 FSGS)은 미세변화신병증, 막사구체신염, 막중식사구체신염 등과 함께 신증후군의 원인이 되는 흔한 사구체 질환의 하나로 사구체의 일부에서 부분적인 모세혈관 고리의 경화가 있고 발세포(podocyte) 발돌기(foot process)의 소실을 동반한다. 이 질환은 신수질 근처의 사구체에서 병변이 시작되는 것으로 알려져 있으며 사구체 모세혈관 고리의 일부 허탈 외에도 사구체 전경화, 유리질 침착(hyalinosis), 사구체 모세혈관 고리와 Bowman 캡슐과의 유착, 발세포의 비후 등의 다양한 비특이적 변화가 동반될 수 있다.

FSGS는 1957년 Arnold Rich¹가 임상 경과가 불량한 20명의 신증후군 환아들의 부검 연구에서 처음 기술하였다. 이 질환은 신증후군의 원인이 된다는 점에서 미세변화신병증과 유사하나, 혈뇨, 신기능 저하, 고혈압 등이 동반되는 경우가 더 많아 임상 경과가 좋지 않고, 스테로이드 치료에 반응이 없는 빈도가 더 높으며 조직학적으로 부분적인 모세혈관 고리의 경화를 보이는 서로 다른 질환으로 알려지게 되었다. 1980년대에는, 처음 기술된 부분적인 모세혈관 고리의 경화 이외에 glomerular tip

lesion²⁻⁴, cellular lesion⁵, collapsing glomerulopathy⁶ 등의 특징적 소견들이 기술되었다. 이 아형들은 형태적 특징 외에도 아형에 따라 임상 경과나 스테로이드 치료에 대한 반응 등이 다를 수 있다고 보고되어, FSGS의 진단에 분절경화의 사구체내 위치, 보먼주머니와 유착의 위치, 모세혈관의 허탈과 발세포의 증식이나 비대, 거품세포나 백혈구의 침윤, 농축핵 파편의 침착 등의 존재 유무를 기록하는 것이 중요한 의미를 지니게 되었다. 그러나 이 아형들에 대한 설명이 저자들마다 달라 cellular형과 collapsing형 간에 혼동 및 혼용도 있어왔다.⁷⁻⁸

2004년, D'Agati 등⁹은 이러한 여러 형태학적 아형의 표준화된 분류를 제안하였다. 이에 따르면, FSGS는 광학 현미경 소견을 기초로 NOS(not otherwise specified)형, perihilar형, cellular형, tip형 그리고 collapsing형의 다섯 가지로 분류 된다 (Table 1). 이후, 이 분류에 따른 각 아형별 임상 경과나 예후의 차이에 대한 여러 연구가 진행 중이다. 그러나 우리나라에서는 이를 기준으로 한 아형 분류에 대한 보고가 아직 없는 실정이다. 이에 저자는 한국인에서 FSGS 각 아형에 따른 조직학적 소견의 차이와 신증후군 발현 빈도 및 검사 소견 등의 임상적 특징을 분석하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

2000년부터 2008년까지 9년 동안 연세 대학교 의료원에서 시행한 총 2817건의 신생검 중 이식신생검을 제외한 생검으로 FSGS로 진단된 86예를 대상으로 하였다. FSGS는 이 기간 동안 진단된 1531건의 사구체신염 중 183예로 11.9%를 차지하였으며, 이 예들 중 다른 사구체신염과 동반된 경우, 이차 FSGS인 경우, 추적 생검인 경우를 제외한 86예 (5.61%)를 분석 대상으로 하였다. 이 86예는 모두 한국인이었다.

Table 1. Morphologic classification of focal segmental glomerulosclerosis (Columbia classification)⁹

| |
|---|
| FSGS NOS |
| <ul style="list-style-type: none"> • Exclude perihilar, cellular, tip, and collapsing FSGS • At least one glomerulus with segmental increase in matrix obliterating the capillary lumina • There may be segmental glomerular capillary wall collapse without overlying podocyte hyperplasia |
| Perihilar FSGS |
| <ul style="list-style-type: none"> • Exclude cellular, tip, and collapsing FSGS • At least 1 glomerulus with perihilar hyalinosis, with or without sclerosis • >50% of glomeruli with segmental lesions must have perihilar sclerosis and/or hyalinosis |
| Cellular FSGS |
| <ul style="list-style-type: none"> • Exclude tip and collapsing FSGS • At least 1 glomerulus with segmental endocapillary hypercellularity occluding lumina, with or without foam cells and karyorrhexis |
| Tip FSGS |
| <ul style="list-style-type: none"> • Exclude collapsing variant • Exclude any perihilar sclerosis • The tubular pole must be identified in the defining lesion • At least 1 segmental lesion involving the tip domain (outer 25% of tuft next to origin of proximal tubule) • The lesion must have either an adhesion or confluence of podocytes with parietal or tubular cells at the tubular lumen or neck • The tip lesion may be cellular or sclerosing |
| Collapsing FSGS |
| <ul style="list-style-type: none"> • At least 1 glomerulus with segmental or global collapse and overlying podocyte hypertrophy and hyperplasia |

2. 임상 자료 조사

환자 기록은 의무 기록 검토를 통해 후향적으로 임상 증상, 과거력, 검사 소견, 치료, 추적 관찰 등에 대한 정보를 얻었고 이차 FSGS를 일으킬 수 있는 원인, 예를 들면 발세포와 관련된 단백질의 돌연변이와 같은 유전적 원인, 바이러스 감염(HIV, parvovirus 19), 약물(pamidronate, lithium, interferon-a), 편측 신장 무발생이나 수술적 제거, 비만, 역류성 신장 병증 등이 있는 경우는 분석에서 제외하였다. 각 아형 별 남녀 비, 임상 양상 발현으로부터 신생검까지 걸린 시간, 즉 질병의 기간(duration of illness), 신생검 당시 나이, 고혈압 유무, 혈청 크레아티닌, 혈액 요소

질소(blood urea nitrogen, 이하 BUN), 혈청 알부민, 혈청 콜레스테롤, 24시간 단백뇨, 신증후군 발현 유무를 전 연령군에서, 15세 미만군과 15세 이상군에서 각각 조사하였다. 또한 15세 이상군에서는 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 기준으로 만성 신질환(chronic kidney disease)의 단계를 구분하였다.

신증후군은 신생검 당시 전신 부종, 24시간 단백뇨 3.5 g이상 (15세 미만에서는 40 mg/m²/hour이상), 혈청 알부민 3.0 g/dL이하, 혈청 콜레스테롤 250 mg/dL이상의 조건을 모두 만족하는 경우로 정의하였다. 치료 방법은 추적 관찰이 가능했던 80예를 대상으로 조사하였고 스테로이드로 치료한 경우, 스테로이드와 세포독성 면역억제제로 치료한 경우, 투석을 시행한 경우, 신이식을 한 경우, 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제를 사용한 경우로 나누어 분석하였다. 추적 관찰 결과는 마지막 검사 자료를 조사하였고 단백뇨의 관해는 24시간 단백뇨가 300 mg미만이거나 요검사에서 단백뇨가 음성일 때로 정하였다.

3. 신생검

모든 신생검 조직은 광학현미경, 면역형광현미경, 전자현미경검사를 위해 나누었다. 광학현미경검사를 위한 조직은 10% 중성 포르말린에 고정 후 파라핀에 포매하여 4 um두께로 연속 박절한 후 hematoxylin & eosin (H&E), periodic acid-Schiff, acid fuchsin orange G, methenamine silver 염색을 시행했다. 면역형광검사는 신 조직을 즉시 동결하여 4 um두께로 절편하고 FITC (fluorescein isothiocyanate) – conjugated IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, fibrinogen으로 염색하였다. 전자현미경검사는 신 조직을 2% glutaraldehyde에 일차 고정, osmium tetroxide에 후고정, uranyl acetate, lead citrate 이중염색의 통상적인 방법으로 하였다.

한 환자에서 두 번 이상 생검한 경우는 처음 진단된 조직만 분석 대상

에 포함시켰다.

광학현미경 소견을 기초로 생검된 사구체의 수, 전경화를 보이는 사구체의 수, 분절경화를 보이는 사구체의 수, 메산지움의 증식, 요세관과 간질의 변화, 즉 요세관 위축의 정도와 간질 섬유화의 정도, 만성 염증세포 침윤의 정도를 조사하였다. 메산지움의 증식은 4개 이상의 세포가 관찰되는 사구체의 수가 전체 사구체의 0~50%미만에서 관찰되는 경우 1, 50~100%에서 관찰되는 경우 2로 점수화하였다. 요세관 위축, 간질 섬유화와 만성 염증세포 침윤 정도는 전체 요세관과 간질의 0~25%미만에서 관찰되는 경우 1, 25~50%미만에서 관찰되는 경우 2, 50%이상에서 관찰되는 경우 3으로 하였다.

콜롬비아 분류⁹에 따라 모세 혈관 고리의 허탈이 전체 혹은 일부의 사구체에서 존재하면서 동시에 발세포의 증식 또는 비후가 함께 관찰되는 경우 collapsing형으로 분류하였다 (Figure 1).

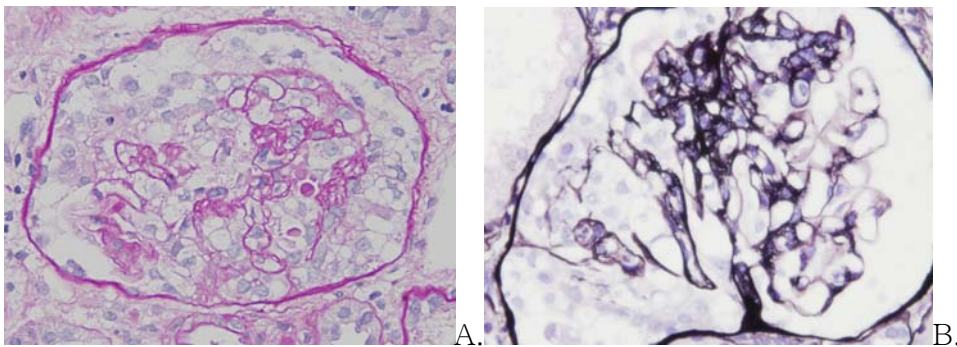


Figure 1. Collapsing subtype. A. There is collapse of the glomerular tuft and overlying hyperplasia of the visceral epithelial cells. (Periodic-acid Schiff, x400) B. An adhesion to Bowman's capsule is found adjacent to the collapsed lobule. (Methenamine-silver, x400)

Collapsing형과 사구체 문 옆 경화(perihilar sclerosis)가 관찰되는 경우를 제외하고, 근위 요세관 기시부에 접한 모세혈관고리의 25%, 즉 tip

domain에서 병변이 관찰되는 경우 tip형으로 분류하였다. 이 경우 병변은 모세혈관고리의 부분 경화가 보먼주머니와의 유착을 일으킨 경우나 혹은 발세포의 증식이 벽세포(parietal cell) 또는 요세관 상피세포와의 유착을 일으킨 경우로 정의하며 이 때, 근위 요세관이 반드시 함께 관찰되어야 한다 (Figure 2).

Tip형과 collapsing형을 제외하고, 모세혈관내부의 세포 침윤이나 증식이 관찰되는 경우 cellular형으로 분류하였으며 거품세포나 농축 핵 파편 등이 보일 수 있다 (Figure 3).

Cellular형, tip형, collapsing형을 제외하고, 사구체 문 열 경화가 관찰되는 사구체수가 전체 관찰되는 사구체의 반을 넘는 경우 perihilar형으로 분류하였고 이 경우 적어도 한 개의 사구체에서 사구체 문 열 유리질 침착이 동반되어야 한다 (Figure 4).

그리고 앞서 기술한 어떤 아형에도 속하지 않는 경우 NOS형으로 분류하였다 (Figure 5).

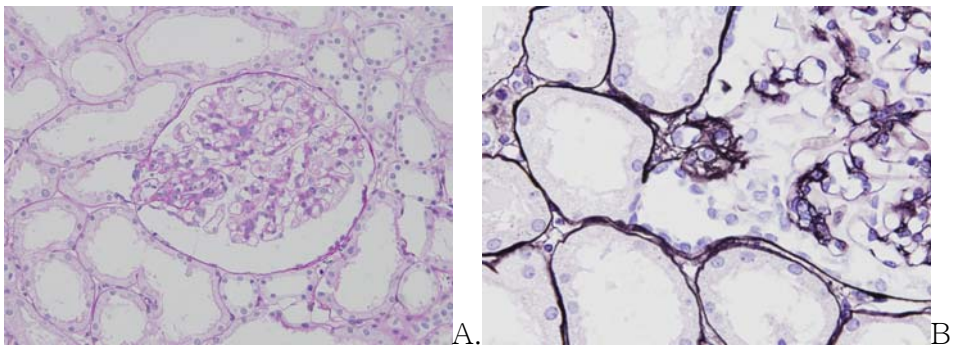


Figure 2. Tip subtype. A. The localized sclerotic lesion that involves the proximal tubular pole (tip domain) is classified as tip subtype. (Periodic-acid Schiff, x200) B. The adhesion between the glomerular capillary tuft and the neck of the proximal tubule is identified. (Methenamine-silver, x400)

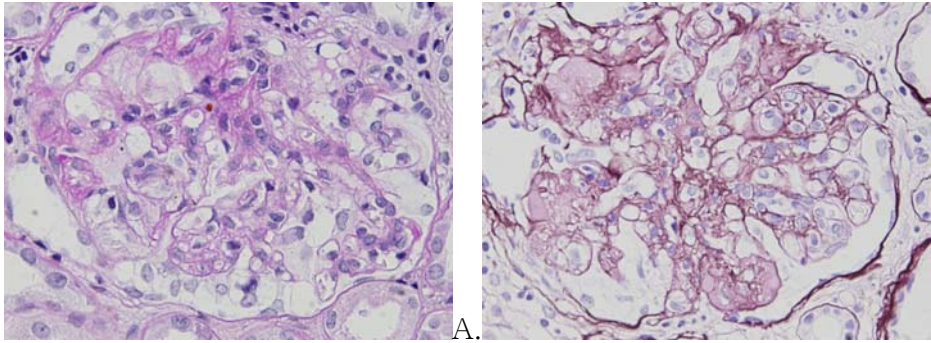


Figure 3. Cellular subtype. A and B. This glomerulus shows segmental area of endocapillary hypercellularity with mononuclear cells and multifocal adhesions of the capillary tuft to Bowman's capsule. (A: Periodic-acid Schiff, x400. B: Methenamine-silver, x400)

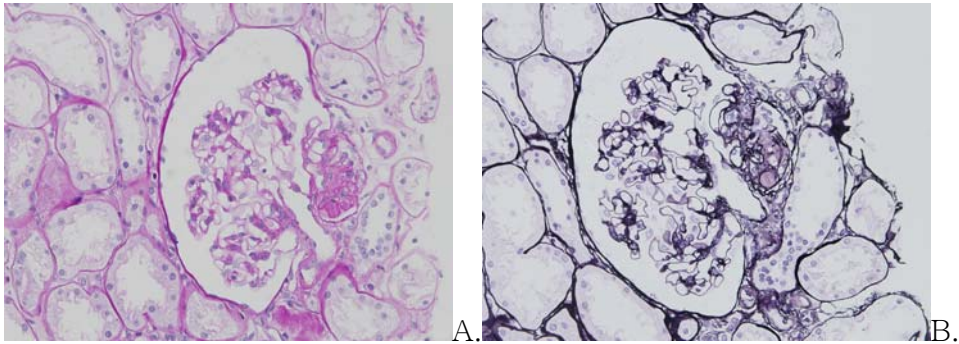


Figure 4. Perihilar subtype. A and B. Segmental sclerosis with small area of hyalinosis is noted near the vascular pole. (A: Periodic-acid Schiff, x200. B: Methenamine-silver, x200)

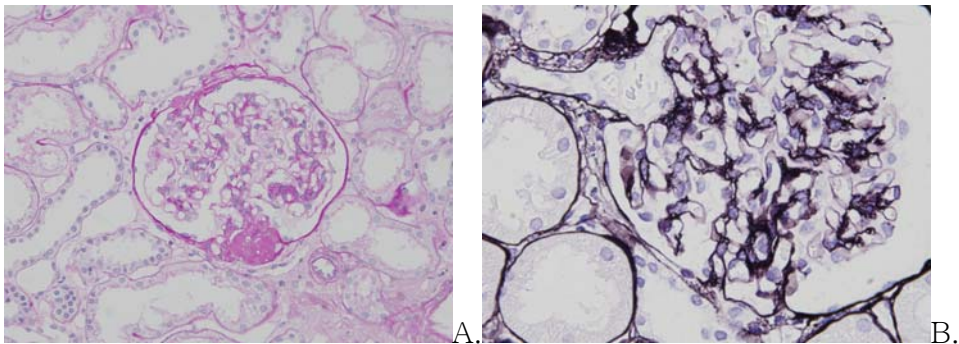


Figure 5. NOS subtype. A and B. The segmental sclerotic lesion with synechia of glomerular tuft to Bowman's capsule involves the periphery of the glomerulus. (A: Periodic-acid Schiff, x200. B: Methenamine-silver, x400)

4. 통계분석

SPSS 12.0 for windows (SPSS Inc., Cambridge, MA, USA) 를 이용하여 평균 비교 (t-test, Kruskal-Wallis test, ANCOVA (analysis of covariance)) 와 교차분석 (카이제곱 검정)을 시행하였고 p value는 0.05 미만을 유의 있는 것으로 하였다.

가. 연령별 임상적 특성 비교

15세 미만군과 15세 이상군의 남녀 비, 질병의 기간, 고혈압 유무, 혈청 크레아티닌, BUN, 혈청 알부민, 혈청 콜레스테롤, 24시간 단백뇨, 신증후군 발현 유무의 비교는 t-test를 이용하였다.

나. 조직 소견 분석

Kruskal-Wallis test를 이용하였으며 이 중 사구체 전경화의 경우 ANCOVA를 시행하여 나이에 따른 영향을 보정하였다.

다. 임상 소견 분석

(1) 전 연령군

신생검 당시 나이, 질병의 기간, 혈청 크레아티닌, BUN, 혈청 알부민, 혈청 콜레스테롤, 24시간 단백뇨의 비교는 Kruskal-Wallis test를 시행하였다. 남녀비, 신생검 당시 고혈압 유무와 신증후군 발현 유무의 비교는 각각 카이제곱 검정을 시행하였다. 이 때, 표본의 수가 5보다 적은 경우, Fisher's exact test로 유의성을 검정하였다.

(2) 15세 미만군

표본의 크기가 적기 때문에 아형 별 차이를 통계적으로 비교할 수 없었다.

(3) 15세 이상군

전 연령군과 동일한 방법으로 하였는데, 그 중 15세 이상군에서만 추가적으로 비교한 사구체 여과율은 Kruskal-Wallis test를 이용하였고 만성 신질환 단계 구분의 비교는 각각 카이제곱 검정을 시행하였고 이 때도 역시 표본의 수가 5보다 적은 경우, Fisher's exact test로 유의성을 검정하였다.

(4) 치료에 대한 분석

치료와 단백뇨의 관해에 대한 비교는 NOS형과 perihilar형과 tip형, cellular형과 collapsing형의 두 그룹으로 나누어 각각 t-test와 카이제곱 검정을 이용하였다.

III. 결과

1. 임상 특성

환자의 나이는 2세부터 69세까지였고 평균 나이는 33세였다. 15세 미만이 17명, 15세 이상이 69명으로 15세 이상이 더 많았고 남녀 비는 0.8:1 (남자 40명, 여자 46명)이었다. 24시간 단백뇨의 평균은 전체가 8595.7 mg이었고 15세 미만이 11351.6 mg, 15세 이상이 7615.8 mg으로 통계적으로 유의하진 않았으나 15세 미만에서 더 높았다.

신생검 당시 신증후군은 총 30명(34.9%)에서 나타났고 이중 15세 미만이 7명(41.2%), 15세 이상이 23명(33.3%)이었으며 두 그룹간 유의한 차이는 없었다. 고혈압으로 약물 치료 중인 경우가 28예(32.6%)이었고 이중 한 예가 15세 미만(14세)이었다 (Table 2).

Table 2. Demographics at biopsy

| | Total | Age ≥ 15 | Age < 15 | p-value |
|--|------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Sex (Male/Female) (number of patients) | 40/46 | 32/37 | 8/9 | 0.960 |
| Age at biopsy (years) | 33 ± 18 | 39 ± 14 | 8 ± 3 | |
| Duration of illness (months) | 15.4 ± 24.5 | 16.5 ± 25.9 | 10.8 ± 17.8 | 0.458 |
| Hypertension (number of patients (%)) | 28 (32.6) | 27 (39.1) | 1 (5.9) | 0.008 |
| duration | | | | |
| < 1 year | 11 (12.8) | 10 (14.5) | 1 (5.9) | |
| 1-5 years | 9 (10.5) | 9 (13.0) | | |
| 6-10 years | 4 (4.7) | 4 (5.8) | | |
| > 10 years | 4 (4.7) | 4 (5.8) | | |
| Serum creatinine (mg/dL) | 1.63 ± 1.81 | 1.80 ± 1.94 | 0.92 ± 0.82 | 0.072 |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 22.4 ± 17.7 | 23.1 ± 18.1 | 19.6 ± 16.0 | 0.463 |
| Serum albumin (g/dL) | 3.26 ± 1.12 | 3.30 ± 1.09 | 3.10 ± 1.23 | 0.526 |
| Serum cholesterol (mg/dL) | 257.6 ± 128.3 | 243.8 ± 104.9 | 311.1 ± 189.5 | 0.176 |
| Proteinuria (mg/24hrs) | 8595.7 ± 11039.1 | 7615.8 ± 8809.6 | 11351.6 ± 15773 | 0.380 |
| Nephrotic syndrome (number of patients (%)) | 30 (34.9) | 23 (33.3) | 7 (41.2) | 0.543 |

Statistical significance was evaluated by t-test.

2. 아형에 따른 차이

가. 연령별 빈도

FSGS의 각 아형 별 빈도는 NOS형 36예(41.9%), perihilar형 14예(16.3%), cellular형 7예(8.1%), tip형 24예(27.9%), collapsing형 5예(5.8%)로 빈도 순으로 나열하면 NOS형, tip형, perihilar형, cellular형,

collapsing형 순이었다. 이를 15세를 기준으로 나누어 보면 15세 미만에서는 NOS형이 8예(47.1%)로 가장 많았고, perihilar형, cellular형과 tip형이 각 3예(17.6%)였으며, collapsing형은 없었다. 15세 이상에서는 NOS형 28예(40.6%)로 가장 많았고, tip형, perihilar형, collapsing형, cellular형 순이었다 (Table 3).

Table 3. Frequencies of focal segmental glomerulosclerosis subtypes

| Subtypes | Age ≥ 15 (number of patients (%)) | Age < 15 (number of patients (%)) | All patients (number of patients (%)) |
|------------|---|---|---|
| NOS | 28 (40.6) | 8 (47.1) | 36 (41.9) |
| perihilar | 11 (15.9) | 3 (17.6) | 14 (16.3) |
| cellular | 4 (5.8) | 3 (17.6) | 7 (8.1) |
| tip | 21 (30.4) | 3 (17.6) | 24 (27.9) |
| collapsing | 5 (7.2) | 0 (0.0) | 5 (5.8) |
| total | 69 (100.0) | 17 (100.0) | 86 (100.0) |

나. 조직 소견 분석

생검된 사구체의 수는 평균 16(5~98) 개로, 아형 별 차이는 없었다. 관찰된 사구체의 12%에서 전경화가 있었고, 분절경화는 평균 20%에서 관찰되었다. 메산지움의 증식은 50%미만에서 관찰된 경우가 3예 (NOS형, perihilar형), 50%이상에서 나타난 경우가 4예 (NOS형, cellular형)이었고 tip형과 collapsing형에서는 관찰되지 않았다. 요세관 위축의 정도, 간질 섬유화의 정도, 간질 만성 염증세포 침윤의 정도는 1점, 즉 전체 요세관과 간질의 25%미만에서 관찰된 경우가 가장 많았다. (Table 4).

Table 4. Pathologic findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes

| | Total | NOS | Perihilar | Cellular | Tip | Collapsing | p-value |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Number of cases | 86 | 36 | 14 | 7 | 24 | 5 | |
| Number of glomeruli | 16.2 ± 13.2 | 16.1 ± 15.5 | 15.4 ± 13.3 | 14.5 ± 8.6 | 17.6 ± 12.5 | 13.8 ± 2.3 | 0.947 |
| Global sclerosis (%) | 12.0 ± 17.0 | 14.9 ± 19.7 | 15.4 ± 17.2 | 8.3 ± 20.1 | 5.8 ± 8.8 | 17.0 ± 18.0 | 0.187* |
| Segmental sclerosis (%) | 20.3 ± 15.4 | 20.5 ± 15.2 | 17.8 ± 10.3 | 30.1 ± 15.5 | 18.9 ± 18.7 | 18.9 ± 9.8 | 0.260 |
| Mesangial proliferation | | | | | | | |
| 0 | 79 | 32 | 13 | 5 | 24 | 5 | |
| 1 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 2 | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | |
| Tubular atrophy | | | | | | | |
| 0 | 15 | 2 | 2 | 2 | 9 | 0 | |
| 1 | 61 | 30 | 10 | 4 | 13 | 4 | |
| 2 | 6 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | |
| 3 | 4 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| Interstitial fibrosis | | | | | | | |
| 0 | 21 | 5 | 3 | 1 | 12 | 0 | |
| 1 | 59 | 27 | 10 | 5 | 12 | 5 | |
| 2 | 5 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Interstitial inflammation | | | | | | | |
| 0 | 21 | 7 | 2 | 1 | 11 | 0 | |
| 1 | 52 | 25 | 9 | 4 | 10 | 4 | |
| 2 | 13 | 4 | 3 | 2 | 3 | 1 | |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

Statistical significance was evaluated by Kruskal-Wallis test.

* By ANCOVA analysis adjusted for age

다. 임상 소견 분석

(1) 전 연령군

남녀 비, 신생검 당시 나이, 질병의 기간, 혈청 크레아티닌 수치는 아 형 별 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 5. Clinical findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes

| | Total | NOS | Perihilar | Cellular | Tip | Collapsing | P-value |
|---|------------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|-------------------|---------|
| Sex (Male/Female) (number of patients) | 40/46 | 16/20 | 6/8 | 4/3 | 3/21 | 2/3 | |
| Age at biopsy (years) | 33 ± 18 | 29 ± 17 | 34 ± 21 | 29 ± 19 | 36 ± 17 | 48 ± 14 | 0.197 |
| Duration of illness (months) | 15.4 ± 24.5 | 12.9 ± 21.3 | 24.9 ± 29.9 | 9.7 ± 17.5 | 13.8 ± 24.4 | 18.8 ± 36.4 | 0.373 |
| Hypertension (number of patients (%)) | 28 (32.6) | 7 (19.4) | 6 (42.9) | 2 (28.6) | 9 (37.5) | 4 (80.0) | |
| Serum creatinin (mg/dL) | 1.63 ± 1.81 | 1.35 ± 1.00 | 1.97 ± 2.38 | 2.37 ± 1.35 | 1.53 ± 2.45 | 2.14 ± 1.53 | 0.089 |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 22.4 ± 17.7 | 19.2 ± 12.2 | 24.4 ± 15.6 | 45.2 ± 24.5 | 19.7 ± 20.5 | 21.0 ± 12.6 | 0.017 |
| Serum albumin (g/dL) | 3.26 ± 1.12 | 3.23 ± 1.09 | 3.97 ± 0.71 | 2.34 ± 1.14 | 3.24 ± 1.12 | 2.84 ± 1.33 | 0.019 |
| Serum cholesterol (mg/dL) | 257.6 ± 128.3 | 246.5 ± 107.4 | 188.0 ± 49.3 | 375.7 ± 186.7 | 273.7 ± 154.2 | 299.2 ± 64.1 | 0.011 |
| Proteinuria (mg/24hrs) | 8595.7 ± 11039.1 | 6464.4 ± 8572.3 | 7469.6 ± 14227.8 | 22698.4 ± 16296.8 | 5931.7 ± 5416.2 | 10544.5 ± 10540.0 | 0.042 |
| Nephrotic syndrome (number of patients (%)) | 30 (34.9) | 10 (27.8) | 1 (7.1) | 4 (57.1) | 12 (50.0) | 3 (60.0) | |

Statistical significance was evaluated by Kruskal-Wallis test.

24시간 단백뇨 수치는 cellular형과 collapsing형이 다른 아형에 비해 높았고 (p=0.042), BUN 수치는 cellular형이 평균 45.2 ± 24.5 mg/dL로 가장 높았다 (p=0.017). 혈청 알부민 수치는 cellular형이 2.34 ± 1.14 mg/dL, collapsing 형이 2.84 ± 1.33 mg/dL로 유의하게 낮았고 (p=0.019), 혈청 콜레스테롤 수치는 cellular형이 375.7 ± 186.7 mg/dL로 높았다 (p=0.011) (Table 5).

고혈압이 동반되었던 경우가 NOS형에 비해 collapsing형에서 많았고 (p=0.014) 신증후군 발현 빈도는 cellular형, tip형 그리고 collapsing형이 50%이상으로 perihilar형에 비해 높았다 (p<0.05).

(2) 15세 미만군

15세 미만의 경우 신생검 당시 나이, 혈청 크레아티닌, BUN 수치는 아형 간 차이가 없었다. 질병의 기간은 cellular형이 0.05 ± 0.06 개월로 가장 낮았다. 또한 cellular형이 NOS형, perihilar형, tip형에 비해 혈청 알부민 수치가 낮았고, 혈청 콜레스테롤 수치와 24시간 단백뇨 수치가 높았다 (Table 6).

Table 6. Clinical findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes in patients less than 15 years old

| | Total | NOS | Perihilar | Cellular | Tip |
|--|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Sex (Male/Female) (number of patients) | 8/9 | 3/5 | 2/1 | 1/2 | 1/2 |
| Age at biopsy (years) | 8 ± 3 | 8 ± 4 | 6 ± 2 | 11 ± 3 | 7 ± 4 |
| Duration of illness (months) | 10.8 ± 17.8 | 14.3 ± 18.9 | 17.3 ± 26.5 | 0.05 ± 0.06 | 1.75 ± 1.76 |
| Serum creatinine (mg/dL) | 0.92 ± 0.82 | 0.96 ± 1.13 | 1.13 ± 0.45 | 1.13 ± 0.51 | 0.04 ± 0.10 |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 19.6 ± 16.0 | 14.5 ± 5.5 | 21.0 ± 11.4 | 41.9 ± 28.5 | 9.5 ± 1.3 |
| Serum albumin (g/dL) | 3.10 ± 1.23 | 3.26 ± 1.12 | 3.63 ± 1.25 | 1.56 ± 0.45 | 3.70 ± 1.17 |
| Serum cholesterol (mg/dL) | 311.1 ± 189.5 | 255.8 ± 129.1 | 222.3 ± 84.4 | 549.0 ± 138.6 | 309.3 ± 306.0 |
| Proteinuria (mg/24hrs) | 11351.6 ± 15773.8 | 4448.1 ± 6986.7 | 13680.8 ± 23434.2 | 31683.0 ± 16201.2 | 4975.0 ± 6948.0 |
| Nephrotic syndrome (number of patients (%)) | 7 (41.2) | 2 (25.0) | 1 (33.3) | 3 (100.0) | 1 (33.3) |

(3) 15세 이상군

15세 이상의 경우 신생검 당시 나이, 질병의 기간, 혈청 알부민, 24시간 단백뇨의 차이는 없었으나 혈청 콜레스테롤 수치는 collapsing형이 299.2 ± 64.1 mg/dL로 다른 유형에 비해 높았다 ($p=0.031$). 혈청 크레아티닌과 BUN 수치가 15세 미만인 경우와 대조적으로 아형 간 차이를 보이는 것으로 조사되었다. 혈청 크레아티닌 수치는 NOS형과 tip형이 각각 1.46 ± 0.95 mg/dL, 1.69 ± 2.59 mg/dL로 낮았고 cellular 형이 3.30 ± 0.89 mg/dL로 가장 높았으며 ($p=0.040$) BUN 수치도 cellular형이 47.6 ± 25.3 mg/dL로 가장 높았다 ($p=0.039$). 사구체여과율 역시 cellular형에서 22.6 ± 9.24 mL/min/1.73 m²로 가장 낮았다 ($p=0.040$) (Table 7).

고혈압이 동반되었던 경우가 NOS형에 비해 collapsing형에서 유의하게 많았고 ($p=0.033$) 신증후군 발현 빈도는 perihilar형에 비해 tip형과 collapsing형에서 높았다 ($p<0.05$). 또한 진단 당시 만성신질환 4기이상 이었던 비율은 cellular형이 NOS형과 tip형에 비해 높았다 ($p<0.05$).

(4) 치료에 대한 분석

치료 방법에 대한 검토가 가능했던 80예 중 스테로이드 치료를 시행한 경우는 36예(45.0%), 스테로이드와 세포 독성 면역억제제로 치료한 경우가 10예(12.5%), 투석을 한 경우가 5예(6.3%), 신이식을 시행한 경우가 6예(7.5%), 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제를 사용한 경우가 23예(28.8%)였다. Cellular형이 다른 아형에 비해 투석이나 신이식 등 신대체 요법이 필요했던 경우가 더 많았다 ($p<0.05$).

Table 7. Clinical findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes in patients more than or equal to 15 years old

| | Total | NOS | Perihilar | Cellular | Tip | Collapsing | p-value |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|---------|
| Sex (Male/Female) (number of patients) | 32/36 | 12/16 | 4/7 | 3/1 | 11/10 | 2/3 | |
| Age at biopsy (years) | 39 ± 14 | 35 ± 14 | 42 ± 17 | 42 ± 14 | 40 ± 14 | 48 ± 14 | 0.360 |
| Duration of illness (months) | 16.5 ± 25.9 | 12.6 ± 22.3 | 27.8 ± 32.3 | 19.5 ± 23.3 | 15.2 ± 25.4 | 18.8 ± 36.4 | 0.351 |
| Hypertension (number of patients (%)) | 28 (40.6) | 7 (25.0) | 6 (54.5) | 1 (25.0) | 9 (42.9) | 4 (80.0) | |
| Serum creatinine (mg/dL) | 1.80 ± 1.94 | 1.46 ± 0.95 | 2.20 ± 2.66 | 3.30 ± 0.89 | 1.69 ± 2.59 | 2.14 ± 1.53 | 0.040 |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 23.1 ± 18.1 | 20.6 ± 13.3 | 25.4 ± 16.9 | 47.6 ± 25.3 | 21.2 ± 21.6 | 21.0 ± 12.6 | 0.039 |
| Serum albumin (g/dL) | 3.30 ± 1.09 | 3.22 ± 1.10 | 4.07 ± 0.56 | 2.92 ± 1.18 | 3.17 ± 1.13 | 2.84 ± 1.33 | 0.080 |
| Serum cholesterol (mg/dL) | 243.8 ± 104.9 | 243.7 ± 102.8 | 178.7 ± 35.8 | 245.7 ± 66.1 | 268.4 ± 132.0 | 299.2 ± 64.1 | 0.031 |
| Proteinuria (mg/24hrs) | 7615.8 ± 8809.6 | 7313.4 ± 9197.5 | 3743.0 ± 5777.6 | 14660.2 ± 7330.1 | 6078.9 ± 5479.5 | 10544.5 ± 10540.0 | 0.389 |
| Nephrotic syndrome (%) | 33.3 (n=23) | 28.6 (n=8) | 0 (n=0) | 25.0 (n=1) | 52.4 (n=11) | 60.0 (n=3) | |
| eGFR (mL/min/1.73m ²) | 65.4 ± 36.5 | 69.2 ± 34.7 | 57.4 ± 36.0 | 22.6 ± 9.24 | 75.9 ± 35.7 | 53.1 ± 44.2 | 0.040 |
| CKD stage 4 or 5 (number of patients (%)) | 15 (21.7) | 5 (17.9) | 3 (27.2) | 3 (75.0) | 2 (9.5) | 2 (40.0) | |

eGFR: estimated glomerular filtration rate

CKD: chronic kidney disease

Statistical significance was evaluated by Kruskal-Wallis test.

6개월 이상의 추적 관찰은 69예에서 가능했고 그 기간은 평균 33.5 ± 25.6 개월이었다. 관찰 기간 중 단백뇨의 관해는 28예(40.6%)에서 관찰되었는데 그 중 14예가 NOS형으로 전체 NOS형의 46.7%였고, 9예가 tip형으로 전체 tip형의 45.0%, 3예가 perihilar형으로 전체 perihilar형의 30.0%, 2예가 collapsing형으로 전체 collapsing형의 66.7%였으며

cellular형은 없었다. 19예(27.5%)는 스테로이드 단독 치료인 경우, 3예(4.3%)가 스테로이드와 세포 독성 면역억제제로 치료한 경우, 6예(8.7%)가 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제를 사용한 경우였다.

IV. 고찰

원발 FSGS는 형태학적 소견을 바탕으로 하는 기술적 진단으로 분절경화를 보이는 사구체가 정상 사구체와 혼재하여 관찰된다는 특징적인 광학현미경 소견뿐 아니라 면역형광현미경과 전자현미경으로 특정 면역복합체나 보체의 침착유무 및 발세포 세포발의 소실 등과 같은 소견을 확인하여야 하고 또한 임상적으로 이차적인 원인이 되는 것을 배제하여야 하는 등 진단이 매우 어렵다.

Fahr (1925)¹⁰와 Rich (1957)¹가 처음 보고한 이후, 특징적인 형태학적 아형에 대한 연구가 있었다. 1984년 Howie 등²이 사구체의 요세관 근처의 병변을 “glomerular tip lesion”이라 기술하였고 이러한 소견을 보이는 경우 그렇지 않은 FSGS에 비해 경과가 양호하고 스테로이드 치료에 잘 반응한다고 설명하였다. 또한, 1985년 Schwartz 등⁵은 사구체 모세혈관 내외 거품세포나 백혈구의 침윤, 농축 핵 과편의 침착 등으로 세포의 수가 많은 특징을 보이는 병변을 “cellular lesion”이라 명하였고, 이 경우 임상경과가 짧고 사구체의 분절경화가 일어나는 초기 병변일 것이라 주장하였다. 그리고 “collapsing glomerulopathy”는 1986년 Weiss 등⁶이 처음 제안하고 뒤따른 연구^{7,11-14}에서 보고된 병변으로, 심한 신증후군이 나타나고 신부전으로 빠르게 진행하며 사구체 모세혈관의 허탈을 보이는 것이 특징이라 기술되었다. 마지막으로 “perihilar lesion”은 이 위치에 사구체경화가 있을 경우와 다른 위치에 있는 경우의 예후 차이에 대한 연구¹⁵⁻¹⁶가 있었고 또한 비만 등에 의한 이차 FSGS에서 더 흔히 보일

수 있다는 연구¹⁷가 있었다.

원발 FSGS의 예후 인자로 알려진 것은 단백뇨의 정도,¹⁸⁻²⁰ 발현당시 신기능상실,²¹⁻²² 초기 스테로이드 치료에 대한 반응^{20,23} 등의 임상적 인자와 요세관과 간질의 변화,^{18,21-24} 사구체경화의 정도,²⁴⁻²⁵ 메산지움의 증식²⁶ 등의 조직학적 인자가 있다. FSGS의 조직학적 분류가 예후에 영향을 미치는 지에 대해서는 논란^{25,27-28}이 있으며 각 아형 별 빈도, 임상 경과 및 치료에 대한 반응 등도 연구 중이다.

Thomas 등²⁹의 연구에서는 NOS형이 42%로 가장 흔하고, perihilar형이 26%, tip형이 17%, collapsing형이 11%, cellular형이 3%이었다. 단백뇨는 collapsing형과 tip형이 perihilar형과 NOS형보다 더 많았으나 단백뇨의 관해율과 3년 신생존율은 tip형이 각각 50%, 76%로 가장 높았고, collapsing형이 각각 14%, 33%로 가장 낮았다. Stokes 등³⁰은 cellular형, collapsing형, tip형이 신증후군의 발현 빈도도 높고 그 정도도 더 심하다고 하였고, 또한 collapsing형에서 발현 당시 신기능 부족한 경우가 가장 많고 사구체 병변 및 세뇨관과 간질의 만성 변화도 가장 심하고 관해율이 13.2%로 가장 낮으며 신부전으로 진행할 확률이 65.3%로 가장 높다고 하였다. 반대로 tip형은 관해율이 75.8%로 가장 높고 신부전으로 진행할 확률도 5.7%로 가장 낮다고 하였고, cellular형의 경우 관해율이 44.5%, 신부전으로 진행할 확률이 27.8%로 이 두 아형의 중간 정도라고 보고 하여 collapsing형과 cellular형의 조직학적 구분이 필요함을 주장하였다. Deegens 등³¹도 tip형이 신증후군의 발현빈도는 높으나 5년 신생존율은 78%로 NOS형이 63%, perihilar형이 55%인 것과 비교해 유의하게 높다고 보고하였다.

본 연구에서 각 아형 별 빈도는 성인과 소아 모두 NOS형이 각각 40.6%, 47.1%로 가장 흔하고, 성인에서는 tip형이 30.4%로 두번째 흔한 아형이었다. 15세 미만군인 소아에서 collapsing형은 없었다. 24시간

단백뇨의 수치는 cellular형과 collapsing형에서 높았고 혈청 알부민 수치 역시 cellular형과 collapsing형에서 낮았다. 신증후군 발현 빈도는 perihilar형에 비해 cellular형과 collapsing형뿐 아니라 tip형에서도 높았다. 이러한 결과는 기존 연구들의 보고와도 일치하는 소견이었다. 나이를 기준으로 나누어 분석했을 때 15세 미만군에서 cellular형에서 혈청 알부민 수치가 가장 낮았고 혈청 콜레스테롤 수치와 24시간 단백뇨 수치는 가장 높았으나 표본 수가 적어서 통계처리를 할 수 없었다. 15세 이상군에서는 perihilar형에 비해 collapsing형과 tip형이 신증후군 발현 빈도가 높았다. 또한 cellular형이 다른 아형에 비해 신생검 당시 높은 혈청 크레아티닌 수치 및 높은 혈청 BUN 수치, 낮은 사구체여과율을 보였고, 신생검 당시 만성신질환 4기이상인 예의 비율이 NOS형과 tip형에 비해 높았으며 투석이나 신이식 등의 신대체요법이 필요했던 경우가 더 많아 다른 아형에 비해 예후가 불량한 것으로 추정할 수 있었다. 단백뇨의 관해를 보인 빈도는 NOS형과 tip형에서 높았고 perihilar형과 collapsing형에서 낮았으나 각 유형별로 나누어 보았을 때 차이가 없었고, 통계적으로도 유의하지 않았다. 기존 보고에서는 cellular형이 tip형과 collapsing형의 중간 정도의 예후를 보인다고 분석하였으나 본 연구에서는 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 이 결과는 cellular형이 collapsing형 만큼 불량한 예후를 가진다는 것으로 해석될 수 있으나, 본 연구에 포함된 collapsing형의 수가 적어서 이러한 결론에 도달하기에는 더 많은 예들에 대한 검토와 분석이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점은 첫째, 표본수가 충분하지 않아 아형에 따른 치료 효과나 신생존에 대한 분석의 신뢰도가 떨어진다는 점이다. 특히 15세 미만군에서는 아형 별 차이를 통계적으로 비교할 수 없었다. 또한 동일한 아형이라 하더라도 치료방법이 달라 치료효과에 대한 분석이 불가능했다.

둘째, 고혈압이 있는 환자의 경우 원발 FSGS와 고혈압이 함께 있을 수도 있으나 고혈압에 의해 이차로 FSGS가 발생했을 가능성이 있다. 때로 이 두 가지를 감별하는 것은 매우 어려우나 일반적으로 병력이나 임상 소견으로 감별에 도움을 받을 수 있어서, 원발 FSGS에 의해 고혈압이 발생하는 경우에는 단백뇨의 정도가 심하고 신증후군으로 나타나며, 혈관의 병변이 상대적으로 적은 반면 사구체 질환이 많이 진행되어 있는 점으로 감별하였다.

본 연구에서 cellular형과 collapsing형은 신증후군으로 발현되는 빈도가 높고 신생검 당시 만성신질환 4기 이상으로 나타날 확률이 더 높아 임상적인 의의가 있었다. FSGS의 아형 별 임상병리학적 차이와 예후의 차이에 대해서는 논란이 있으나, 본 연구의 결과를 토대로 하면 FSGS의 진단에 있어서 아형을 분류하는 것은 임상 경과와 예후를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있으므로 중요하다고 생각한다. 앞으로 더욱 많은 예에 대한 체계적인 연구를 통해 어떠한 형태학적 소견이 FSGS의 병인 및 병태생리와 관련이 있고, 경과와 관련되는지 밝혀져야 할 것으로 기대한다.

V. 결론

한국인에서 FSGS의 형태학적 아형에 따른 임상병리학적 특징을 알아보기 위해 2000년부터 2008년까지 9년 동안 연세 대학교 의료원에서 FSGS로 진단된 86예를 대상으로 아형분류 및 임상경과를 분석하였다.

한국인에서 아형 별 빈도는 NOS형, tip형, perihilar형, cellular형, collapsing형 순이었다. 가장 두드러진 임상적 차이를 보이는 아형은 cellular형과 collapsing형으로 이 경우 신증후군으로 발현되는 빈도가 높고 신생검 당시 만성신질환 4기 이상으로 나타날 확률이 더 높았다.

이상의 결과를 토대로 FSGS 아형 분류를 통해 임상 경과와 예후를 예측하는데 도움을 받을 수 있을 것으로 기대한다. 앞으로 더욱 광범위한

연구를 통해 형태학적 소견과 환자의 임상경과와 예후와의 상관 관계를 밝히려는 노력이 있어야 할 것이다.

참고문헌

1. Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1957;100:173-86.
2. Howie AJ, Brewer DB. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 1984;142:205-20.
3. Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, Michael J, Adu D. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987;27:217-21.
4. Huppes W, Hene RJ, Kooiker CJ. The glomerular tip lesion: a distinct entity or not? *J Pathol* 1988;154:187-90.
5. Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int* 1985;28:968-74.
6. Weiss MA, Daquiaoag E, Margolin EG, Pollak VE. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse": a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 1986;7:20-8.
7. Meyrier AY. Collapsing glomerulopathy: expanding interest in a shrinking tuft. *Am J Kidney Dis* 1999;33:801-3.
8. Jennette JC, Heptinstall RH. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
9. 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.
10. Henke F, Lubarsch O. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlin,: Springer; 1925.
11. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;45:1416-24.
12. Shimamura T, Walker J. A collapsing form of glomerulopathy. *Pathol Int*

- 1995;45:520-3.
13. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996;50:1734-46.
 14. Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis* 1999;33:652-7.
 15. Ito H, Yoshikawa N, Aozai F, Hazikano H, Sakaguchi H, Akamatsu R, et al. Twenty-seven children with focal segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 1984;22:9-14.
 16. Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F. The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1990;33:211-9.
 17. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
 18. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 Suppl 3:68-73.
 19. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983;58:568-77.
 20. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:304-11.
 21. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25:534-42.
 22. Shiiki H, Dohi K. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course, predictors of renal outcome and treatment. *Intern Med* 2000;39:606-11.
 23. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in

- primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1348-56.
24. Shiiki H, Nishino T, Uyama H, Kimura T, Nishimoto K, Iwano M, et al. Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Clin Nephrol* 1996;46:362-8.
 25. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:389-95.
 26. Miyata J, Takebayashi S, Taguchi T, Naito S, Harada T. Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1986;44:115-20.
 27. Schwartz MM, Korbet SM, Rydell J, Borok R, Genchi R. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995;25:845-52.
 28. Canaud G, Dion D, Zuber J, Gubler MC, Sberro R, Therivet E, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2009.
 29. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920-6.
 30. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006;70:1783-92.
 31. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:186-92.

Abstract

An analysis of focal segmental glomerulosclerosis according to morphologic subtypes

Min Ju Kim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyeon Joo Jeong)

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is one of the leading cause of nephrotic syndrome and shows partial glomerular sclerosis of some but not all glomeruli. Its prevalence differs in different countries, races, period, etc. Recent studies have been reported that histologic subtypes influence clinical presentations and outcomes in FSGS patients. However, no such data has been reported in Korea.

Renal biopsy specimens of 86 patients diagnosed as FSGS between 2000 and 2008 at the Yonsei University Health System were reviewed and subclassified as NOS (not otherwise specified), perihilar, cellular, tip or collapsing, according to the

Columbia classification. Clinical and laboratory data were obtained from medical records.

The frequencies of FSGS subtypes were as follows: 41.9% NOS type (N=36), 27.9% tip type (N=24), 16.3% perihilar type (N=14), 8.1% cellular type (N=7) and 5.8% collapsing type (N=5). The mean 24h urinary protein excretion was higher in patients with cellular type and collapsing type, and the nephrotic syndrome was more common in patients with cellular type, the tip type and collapsing type compared to perihilar type. The prevalence of chronic kidney disease stage 4 or 5 at the time of renal biopsy in patients more than or equal to 15 years old was higher significantly in the cellular type (42.9%) and collapsing type (40.0%) than NOS type (13.9%) and the tip type (8.3%). Patients who needed the renal replacement therapy were higher in cellular type compared to others. The remission rate after treatment was higher in patients with NOS type (20.3%, N=14) and the tip type (13.0%, N=9) compared to perihilar type (4.3%, N=3) and collapsing type (2.9%, N=2), but not statistically significant.

In summary, the classification of FSGS subtypes may be useful in prediction of the clinical features and renal outcomes.

Key Words : Focal segmental glomerulosclerosis, morphologic subtypes, clinical course, prognosis, renal biopsy