

이식신의 분절성 사구체경화

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 외과학교실*

정 현 주·오 창 권*·김 건 옥*
김 유 선*·박 기 일*·최 인 준

= Abstract =

Segmental Glomerulosclerosis in Transplanted Kidneys

Hyeon Joo Jeong, M.D., Chang-Kwon Oh* M.D., Kun Uk Kim*, M.D.,
Yu Seun Kim*, M.D., Kiil Park* M.D. and In Joon Choi, M.D.

Departments of Pathology and Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Glomerular segmental sclerosis(GSS) can be seen in the context of renal allografts as a manifestation of chronic rejection or recurrent FSGS. We collected 14 cases containing more than 8 glomeruli in histologic sections and showing GSS among 85 renal allograft biopsies and subdivided into 2 groups based on the underlying histology for the clinicopathologic correlation.

They were 13 males and one female, and the mean age was 33 yrs in group I(with normal appearing tubules and interstitium) and 40 yrs in group II(with chronic rejection). The interval between renal allograft and biopsy were 7 and 37 months respectively. All had proteinuria, 0.4 to 23.1 gm/24hrs(mean: 6 gm), and all of group I and half of group II were in the nephrotic range. The level of proteinuria was higher in cases without tubulointerstitial change than in those with chronic rejection, and did not correspond to the length of posttransplant period. Transplant glomerulopathy was coexisted in two of group II. Cyclosporine associated arteriopathy was noted 2 cases and seemed to have no relation with GSS. The percentage of glomeruli affected by GSS were 0-22.2% in group I and 4-30% in group II, and their locations were hilar in 1, peripheral in 11 and mixed in 2.

Immunofluorescent examination could be done in 13 cases: negative in 4, IgA in 1, IgM in 7 cases in mesangial pattern. Vascular C3 deposition was noted in 7 cases and regarded as nonspecific.

We concluded that GSS in posttransplant kidneys indicated profuse proteinuria, especially in cases with normal or near normal tubulointerstitium

Key Words: Segmental sclerosis, Renal transplantation, Proteinuria

서 론

분절성 사구체경화는 사구체의 일부 모세혈관고리가

폐쇄되고 Bowman 피막으로의 유착을 종종 보이는 형태학적 변화로서 원발성 사구체신염인 초점성 분절성 사구체경화증에서 특징적으로 관찰된다. 그러나 이러한 소견은 만성 신우신염, oligomeganephronia, 일측성 신무형성증 등 사구체신염이 아닌 경우에도 관찰이 되므로¹⁻²⁾ 분절성 사구체경화가 곧 원발성 사구체신염을 의미하지는 않는다. 신장 이식환자에서도 사

* 본 논문의 요지는 1993년 12월 제 3차 아시아 이식학회(방콕)에서 발표되었음.

구체 경화는 드물지않게 관찰되는데, 대개 원발성 국소성 분절성 사구체경화증이 재발되었거나^{3~5)}, 만성거부반응과 관련되어 보고되어 왔다^{6~9)}. 분절성 사구체경화가 있는 환자는 임상적으로 심한 단백뇨를 호소하는데, 광학현미경 및 전자현미경검사 소견을 토대로 이 두가지 조건들을 감별하고자 하는 시도들이 있어왔으나 지금까지 절대적인 기준은 없는 실정이다¹⁰⁾. 특히 최근 통계에 의하면 한국에서는 말기신부전으로 투석을 하는 환자들의 47%에서 원래 병명을 모르므로¹¹⁾ 임상적으로 이 두가지의 감별이 용이하지 않은 경우가 많다. 한편 만성거부반응과 관련없이 *de novo*로^{12~13)} 또는 cyclosporine과 관련되어 분절성 사구체 경화가 발생했다¹⁴⁾는 보고도 있다. 따라서 이식신생검조직을 대상으로 분절성 사구체경화가 관찰되었던 예들을 모아서 임상소견 및 조직소견을 검토해 보고, 다양한 병인의 추정이 가능한지 알아보하고자 하였다.

재료 및 방법

1992년 1월부터 1993년 6월까지 연세의료원에서 시행된 이식신생검 85예중 사구체내 분절성경화가 15예에서 관찰되었으며, 이중 조직절편당 사구체가 8개 이상 관찰되었던 14예를 분석대상으로 하였다. 원래 신질환은 1예에서 알 수 있었으며 원발성 초점성 분절성 사구체경화증이었다. 임상소견으로 환자의 나이, 성별, 생검당시 혈청 크레아티닌 및 24시간 뇨단백 및 이식후 경과기간을 기록하여 검토하였다. 생검조직은 광학현미경 및 형광현미경 검사를 위해 적절히 절단하였다. 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한 조직을 4 μ 으로 세절하여 hematoxylin-eosin, periodic acid-Schiff, acid fuschin orange G 및 periodic acid methenamine silver법으로 염색하였다. 형광현미경 검사를 위해 신선한 신조직을 열려 세절하고 anti-human-IgG, IgA, IgM, C3 및 섬유소원에 대한 항체를 도포하여 염색하였다. 전구성 또는 분절성 사구체 경화가 있는 사구체의 백분율을 구하였다. 또 분절성 경화가 있는 사구체는 경화의 위치에 따라 분절성 경화가 수입소동맥부근에 있는 경우를 문형(hilar), 수입소동맥과 떨어진 부위에 있는 경우를 말초형(peripheral)으로 구분하여 이들의 빈도에 따라 각각의 예를 문형, 말초형 또는 혼합형으로 나누었다.

전체 예들을 신조직내 세뇨관의 위축 및 간질의 섬유화의 유무에 따라 두 군으로 나누었다. I군은 세뇨관의 위축 및 간질 섬유화가 없는 예들이며, II군은 세뇨관의 위축 및 간질 섬유화가 있는 예들로서, II군은 병변의 정도에 따라 조직 절편의 25%미만이면 경도, 25~50%이면 중등도, 50%이상이면 고도로 나누었다. 통계처리는 student's t-test를 이용하여 p 수치가 0.05미만인 경우 유의하다고 하였다.

연구 결과

1. 임상소견

임상결과와 요약은 표 1과 같다. 남자는 13명 여자는 1명으로 세뇨관간질병변이 없는 I군은 3명, 병변이 있는 II군은 11명이었으며, 평균 나이는 각각 33, 40세였다. 신이식후 생검까지의 기간은 I군에서 7개월로서 II군의 39개월보다 짧았다. 단백뇨의 첫 출현은 이식직후부터 6.5년후까지 분포하였다. 단백뇨의 정도는 I군에서 II군보다 심하였으며 모두 15gm이상이었고 두 군간에 통계적으로 의의가 있었다. 신생검을 하게 된 적응증은 12예에서는 단백뇨였고 2예에서는 단백뇨 및 혈청 크레아티닌치의 상승이었다. 혈청 크레아티닌치는 II군에서 약간 높았으나 양 군간에 의의가 없었다.

2. 조직학적 소견

조직학적 소견의 요약은 표 2와 같다. 각군에서 평

표 1. 임상소견

	Group I	Group II
Number of cases	3	11
Age(yrs), sex	33(16-44), 3M	40(25-65), 10M1F
Average interval betw. renal allograft & Bx(m)	7(3wks-17m)*	39(6m-6.5yrs)
Serum creatinine (mg/dl)	1.1 \pm 0.5	2.0 \pm 0.7
Proteinuria (g./24 hour)	19.4 \pm 3.3*	4.8 \pm 3.6

*P<0.05

표 2. 병리학적 소견

	Group I	Group II
Number of glomeruli	20(12-30)	20(9-42)
Global sclerosis(%)	7±7	15±16
Segmental sclerosis(%)	13±12	16±7
Tubular atrophy	absent	present
Interstitial fibrosis	absent	present

표 3. 세뇨관간질병변과 단백뇨 및 병리학적 소견의 상관관계

Tubulointerstitial lesion	Mild Moderate Severe		
	No. of cases	7	4
Global sclerosis(%)	10.9±10.1*	23.5±25.2	
Segmental sclerosis(%)	13.5±6.8*	19.9±8.3	
Proteinuria(g/24hr)	5.1±4.0*	4.1±3.1	

*p>0.05

군 20개의 사구체가 관찰되었다. I군과 II군간의 분절성 경화 정도는 비슷하였고, 통계적인 의의는 없었다. 사구체경화, 세뇨관 위축, 간질의 섬유화는 II군에서만 관찰되었다. I군에서 원발성 사구체 경화증이 1예 진단되었으며 이식후 심한 단백뇨가 지속되어 3주째에 이식신생검을 시행하였다. 나머지 2예는 심한 단백뇨가 이식후 5개월과 17개월에 출현하였다. 분절성 경화의 위치는 I군에서는 모두 말초형인 반면 II군에서는 말초형 8예, 문형, 1예, 혼합형 2예였다.

II군을 세뇨관간질성 병변의 정도에 따라 세분했을 때 경도 7예, 중등도 4예로서 세뇨관간질의 병변 정도에 따른 단백뇨의 정도, 신구성 또는 분절성 사구체 경화의 비율의 차이는 없었다(표 3).

Cyclosporine과 관련된 세동맥병변(cyclosporine associated arteriopathy)은 2예 있었다. 이 예들에서 periodic acid Schiff염색 양성이고 acid fuchsin orange G염색 양성인 초사양식이 세동맥벽과 세동맥바깥쪽에서 점주상으로 관찰되었다. 그러나 분절성 경화가 있었던 사구체의 수입세동맥에서 cyclosporine과 관련된 병변은 관찰되지 않았다.

표 4. 형광현미경소견

	Group I	Group II
No. of negative cases	0	3
No. of positive cases	3	10
Glomeruli		
IgG	0	0
IgA	0	1
IgM	2	6
C ₃	1	3
Fibrinogen	1	2
Tubular basement membrane	1	0
Vessel wall	2	5

3. 면역형광 소견

형광현미경 검사상 I군과 II군사이에서 뚜렷한 차이는 없었으며 IgM이 8예에서 침착되었고 모두 매잔지음에 위치하였다. C₃침착은 7예에서(I군의 2예와 II군의 5예)세동맥 및 방세뇨관 모세혈관벽에 존재하였다(표 4).

고 안

사구체의 분절성 경화는 사구체의 형태학적 변화로서 이 자체가 병인이나 원인을 설명해주지는 못한다. 1967년에 만성거부반응이 신증후군 범위의 단백뇨를 일으킨다고 보고 되었으며⁸⁾ 1977년에 Ettenger등이 분절성 경화가 만성거부반응과 관련된다고 하였다⁶⁾. 한편 신이식환자에서 원발성 초점성 사구체 경화의 재발이 보고되었으며 원발성 질환과 마찬가지로 다량의 단백뇨가 생긴다고 하였다. 이처럼 신이식을 시행한 환자에서는 원발성 초점성 분절성 사구체경화증의 재발^{3,5)}, 또는 만성 거부반응과 관련된 신실질의 소실에 의해 단백뇨와 함께 사구체의 분절성 경화가 나타날 수 있으며^{6,8)}, 최근에는 cyclosporine에 의한 신독성과 관련된 분절성 경화가 거론되어 왔다¹⁴⁾.

분절성 경화는 형태학적으로 같은 모습이라 하더라도, 그 발생 기전은 다르다고 이해되고 있다. 즉 원발성 초점성 분절성 사구체 경화증의 재발은 면역학적 기전에 의해 혈중에 있는 체액성 인자가 관련될 것으

로 추정하는 반면, 만성거부반응에서 관찰되는 초점성 분절성 사구체 경화는 기능하는 신원의 감소로 인한 기능 및 형태적인 적응의 결과라고 생각된다¹⁵⁾. 단백뇨가 이식후 빠른 시일내 다량으로 발생하며, 방수질 사구체에 경화가 처음 출현하고 전자현미경 검사상 미만성의 족돌기 소실이 있는 경우 원발성 사구체신염의 재발을 시사한다고 하였다¹⁰⁾. 그러나 이러한 설명이 잘 맞지 않는 경우도 많다. 본 연구에서 원발성 사구체질환명을 알 수 있었던 경우는 1예로서 원발성 국소성 분절성 사구체 경화증이었으며, 수술직후 재발하여 다량의 단백뇨가 나왔다. 나머지 13예는 원래 신질환을 알 수 없었으며 원인에 따른 분류가 불가능하여 형태학적 조건을 중심으로 살펴보고자 하였다. 만성거부반응은 사구체 경화외에도 세뇨관위축 및 간질의 섬유화를 동반하므로 이 소견이 보이는 예를 II군으로 하여 만성거부반응과 동반되어 있을 것으로 가정하였으며, 이러한 소견이 없는 경우 I군으로 하였다. 원인을 알 수 없었던 I군의 2예는 신이식 수술 5개월과 17개월후에 발생하여 원래 질환의 재발 또는 드물지만 *de novo*로 발생한 분절성 경화를 의심케하였다. *De novo*로 발생하는 분절성 경화는 드물게 보고되는데¹²⁻¹³⁾, Wooley등¹³⁾이 보고한 *de novo*의 분절성 경화는 작은 신장을 이식한 경우로서 거부반응은 아니나 신실질의 양이 적기 때문에 발생한 분절성 경화일 것으로 추정되며 사구체 여과막에 손상이 가해지면 다량의 단백뇨가 발생할 수 있을 것으로 생각한다.

세뇨관과 간질의 병변을 동반한 II군은 I군보다 평균 10개월 늦게 단백뇨가 출현하였다. II군은 그 병인이 만성거부반응과 관련될 것으로 추정하였으나 세뇨관간질의 병변 정도와 단백뇨 또는 사구체 경화정도와는 차이가 없었다. 고도의 거부반응에 없었으므로 세뇨관 간질의 병변 정도와 관련짓기는 어려우나 세뇨관 간질의 병변 정도가 현저한 단백뇨를 의미하는 것은 아니라고 생각하였다. 단백뇨는 여러가지 원인이 있을 수 있으나, 중요한 것은 사구체 병변에 의한 것이며, 이식 환자에서는 이식사구체신증(*transplant glomerulopathy*)이 대표적인 원인이다. 이식사구체신증은 만성거부반응에서 관찰되며 막중식성 사구체신염과 유사한 모습을 보인다. 본 예에서는 분절성 사구체 경화가 있었던 11예중 3예에서 이식사구체신증이 동반되어 단백뇨를 일으키는데 상승작용을 했으리라고

생각하였다. 분절성 사구체 경화는 *cyclosporine* 단독성에서도 관찰되는데 *cyclosporine*은 소동맥을 주로 침범하므로 이와 관련되어 분절성 경화가 있으면 *cyclosporine*과 관련있을 것으로 추정하고 있다¹⁴⁾. 그러나 본 연구에서는 2예밖에 없었으며, 분절성 경화가 있는 사구체의 수입세동맥에서는 이 병변이 관찰되지 않아 결론을 내리기 어려웠다.

이상의 결과로 미루어 사구체의 분절성 경화는 다량의 단백뇨를 시사하는 소견이며, 세뇨관 간질의 병변이 없는 경우 원발성 초점성 분절성 사구체 경화증처럼 행동하여 여과막 손상에 따른 다량의 단백뇨를 발생시키는 것으로 생각하였다. 세뇨관간질의 병변과 동반되어 출현하는 분절성 사구체 경화는 신실질의 소실과 관련되어 있으나, 병변의 심한 정도와는 직접적인 관련이 없는 것으로 추정되었다.

REFERENCES

- 1) Cotran RS: *Nephrology forum: Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. Kidney Int* 21: 528-534, 1982
- 2) Rennke HG, Klein PS: *Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis* 13: 443-456, 1989
- 3) Hoyer JR, Raij L, Vernier RL, Simmons RL, Najarian JS, Michael AF: *Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. Lancet* 2: 343-348, 1972
- 4) Maizel SE, Sibley RK, Horstman JP, Kjellstrand CM, Simmons RL: *Incidence and significance of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft recipients. Transplantation* 32: 512-516, 1981
- 5) Pinto J, Lacerda G, Cameron JS, Turner DR, Bewick M, Ogg CS, The physicians, pediatricians and pathologists of the Southeast Thames Renal Units: *Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. Transplantation* 32: 83-89, 1981
- 6) Harlin WR, Holder KR, Williams GM, Hume DM: *Proteinuria and nephrotic syndrome associated with chronic rejection of kidney transplants. N Engl J Med* 277: 769-776, 1967

- 7) Cheigh JS, Stenzel KH, Susin M, Rubin AL, Riggio RR, Whitsell JC: *Kidney transplant nephrotic syndrome. Am J Med 57: 730-740, 1974*
 - 8) Ettenger RB, Heuse ET, Malekzadeh MH, Pennisi AJ, Uittenbogaart CH, Fine RN: *Focal glomerulosclerosis in renal allografts: Association with the nephrotic syndrome and chronic rejection. Am J Dis Child 131: 1347-1352, 1977*
 - 9) Cheigh JS, Mouradian J, Soliman M, et al: *Focal segmental glomerulosclerosis in renal transplants. Am J Kidney Dis 4: 449-455, 1983*
 - 10) Heptinstall RH: *Pathology of the kidney 4th ed., Boston. Little Brown Co, pp 828-830*
 - 11) 김용수, 방병기: 우리나라 투석 요법의 현황. 대한신장학회지 11: 187-199, 1992
 - 12) Rivolta E, Ponticelli C, Imbasciati E, Vegato A: *De novo focal glomerular sclerosis in an identical twin renal transplant recipient. Transplantation 35: 328-331, 1983*
 - 13) Woolley AC, Rosenberg ME, Burke BA, Nath KA: *De novo focal glomerulosclerosis after kidney transplantation. Am J Med 84: 310-314, 1988*
 - 14) Morozumi K, Gudat F, Thiel G, Mihatsch MJ: *Is cyclosporin associated glomerulopathy a new glomerular lesion in renal allografts using CSA: 14th International Congress of the Transplantation Society, August 6th-21st, 1992*
 - 15) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: *Dietary protein and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N Engl J Med 307: 652-659, 1982*
-

