

B형 간염 바이러스에 동반된 신병증의 임상 및 병리학적 연구

한양대학교 의과대학 병리학교실

박 문 향 · 안 혜 선

Clinico-pathological Study on Hepatitis B virus-Associated Nephropathy

Moon Hyang Park, M.D. and Hae Sun Ahn, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Hanyang University

To clarify the characteristics of HBV-associated renal lesions, renal biopsies obtained from 33 HBsAg seropositive patients(M:F=32:1) were studied. Other than two(age 4 and 12), all were adults(17~77 y.o.). Twelve of the patients had nephrotic syndrome(NS), 5 NS and hematuria(H), 10 proteinuria and H, one gross H, one microscopic H, and 4 normal urinalysis at the time of biopsy. Light microscopy showed minimal change lesion(MCL) in 9 cases, mesangial proliferative glomerulonephritis(MSPGN) in 6, MPGN type I in 7, MPGN type III in 6, and membranous nephropathy(MGN) in 5 cases. There were variable immunofluorescent(IF) findings of 25 cases studied: IF staining were predominant with IgG in 10 cases, with IgA in 5 and with IgM in 2 cases. Complements tended to be more strong for C1 &/or C4 than C3. In electron microscopic(EM) studies of MCL group, rare mesangial deposits were noted(3/5). In MSPGN, aside from mesangial deposits, there were occasional subendothelial(2/4) or subepithelial(1/4) deposits. In MPGN type I, in addition to the usual EM features of MPGN, some subepithelial deposits were also observed in 5 cases. In MGN, 3 out of 4 showed subendothelial deposits. Among 7 cases stained for HBsAg all were negative with IF and 2 were positive with PAP method. It is concluded that clinico-pathological findings of HBV-associated nephropathy are variable and partly show lupus-like features, different from primary glomerulopathy. (Korean J Pathol 1992; 26: 215~228)

Key Words : Hepatitis B virus, Nephropathy, Renal biopsy

서 론

1971년 Combes등¹⁾ B형간염 바이러스감염에 동반된 막성사구체신병증을 처음으로 기술한 이래 여러가

지 형태의 신질환이 기술되었고²⁾ 이중 막성사구체신병증^{3~6)}과 막성증식성사구체신염^{7,8)}이 가장 흔하게 보고되었다. B형간염 표면항원(HBsAg)에 대한 면역형광염색법등으로 사구체내에서의 면역학적 동정이 많은 예에서 이루어졌고^{7~10)}, 표면항원, core항원과 e항원이 동시에 양성으로 발견되기도 하나 이중 한가지 또는 두가지에만 양성인 예들도 보고되었다. 일부의 막성사구체신증에서 B형 간염core 항원³⁾ 또는 B형 간염e항원을 증명하여^{11~13)} 이의 원인적인 인자로서 e항

접 수: 1991년 11월 28일, 게재승인: 1992년 3월 4일
주 소: 서울특별시 성동구 행당동 17, 우편번호 133-791
한양대학교 의과대학 병리학교실, 박문향

원의 중요성을 강조하기도 하였다¹⁴⁾.

B형간염바이러스에 동반된 신 질환에 대한 연구 보고는 주로 소아 특히 남아가 성인에서 보다 월등히 많다. 간염 바이러스 감염이 지역적인 분포의 차이에 따라 빈도가 다양하며 특히 빈도가 높은 아시아 지역에서는 일본¹¹⁻¹⁴⁾, 대만^{9,15)}과 홍콩¹⁶⁾에서 이 질환에 대한 많은 연구 보고가 있고 우리나라에서도 소수의 보고가 있다^{17,18)}.

저자들은 B형간염 바이러스 감염에 연관된 신장의 변화를 전반적으로 알아보려고 임상 및 검사소견, 광학현미경적, 면역형광현미경적 그리고 전자현미경적 소견을 분석하여 그 특징을 밝히고자 본 연구를 시도하였다.

재료 및 방법

1983년부터 1989년 6월까지 6년 6개월간 총 신생검 744건 중 신생검 당시 HBsAg양성으로 간생검이나 임상적으로 간질환이 있거나 무증상의 환자 33예를 대상으로 하였다. 대상에서 다른 질환들 즉 연쇄상구균감염등의 세균성 감염, 전신성 홍반성낭창, 당뇨병, 약물에 의한 신증, Henoch-Schönlein자반증, 선천성신증 등은 모두 제외하였다. 33예의 연구 대상 중 간생검은 6예에서 실시되었다.

광학현미경(LM) 검사를 위한 신조직은 Dubosq-Brazil용액에 고정한 후 paraffin에 포매하였다. 2~4 micron의 연속절편을 hematoxylin-eosin, periodic acid-Schiff, Masson's trichrome과 methenamine silver로 염색하였다. 광학현미경적 소견의 재검토에서 신생검에 포함된 사구체는 9개에서 32개로 평균 15개였다. 전자현미경(EM) 검사를 위해서 2~4개의 0.1 cm 크기의 신조직을 2.5% buffered glutaraldehyde에 고정하여 통상의 방법으로 epon에 포매한 후 Hitach EM으로 75 KV에서 검사하였다.

면역형광현미경(IF) 검사는 동결한 신조직을 cryostat에서 3~4 micron으로 박절 후 직접 면역형광 염색법으로 IgG, IgM, IgA, C3, C1, C4, fibrinogen 및 albumin에 monospecific fluoresceinated antisera와 antiHBs-serum-FITC(Behring Institute, West Germany)로 염색하여 Olympus 형광현미경으로 검경하였다. 형광의 정도를 강도와 양에

따라 0에서 4+까지 구분하였다. HBsAg에 대한 PAP(Dako PAP kitt) 염색은 대조로 B형간염 보균자의 간조직을 사용하여 염색하였다.

임상소견과 병리학적 소견을 비교하기 위해 생검 당시의 검사 소견과 임상 증상을 재검토한 후 병리소견과 비교하였다.

병리조직학적 변화는 사구체, 세뇨관, 간질과 혈관의 변화를 semiquantitative method¹⁹⁾로 분석하였다.

결 과

33예의 신생검 중 광학현미경상 9예는 정상 또는 미세변화병변(minimal change lesion, MCL), 6예는 혈관간세포증식성사구체신염(mesangial proliferative glomerulonephropathy, MSPGN), 7예는 막성증식성사구체신염 I형(membranoproliferative glomerulonephritis, type I(MPGN I), 6예는 막성증식성사구체신염 III형(membranoproliferative glomerulonephritis, type III(MPGN III)), 그리고 5예는 막성사구체신병증(membranous glomerulonephropathy, MGN)이었다.

1. 임상 및 검사소견

환자의 연령 분포는 4세에서 77세까지 광범위하였고 평균 32세였다. 2명이 소아 환자(4세와 12세)였으며 MGN은 평균 연령이 18세로 가장 젊은 연령군이었고, 정상 또는 MCL군이 30세(12세~77세), MSPGN군이 31세(25세~35세), MPGN III군이 34세(19세~56세)였고, MPGN I군이 46세(41세~50세)로 가장 평균 연령이 높았다. 성별은 여자 1명(MGN)이외에 32명이 남자였다(남:여=32:1)

신생검 당시 임상 증상은 신증후군이 17예(52%)였고 이 중 5예는 형미경적 혈뇨를 동반하고 있었다. 그 외 단백뇨와 혈뇨가 동반된 10예와, 현미경적 혈뇨와 육안적 혈뇨만 보인 예는 각각 1예였고, 4예는 정상 소변검사 소견을 보였다(Table 1).

간기능 검사상 21명중 8명이 GOT와 GPT가 경미하게 증가되어 있었다. 혈청 C3치는 19예에서 얻을 수 있었는데 평균 58.9 mg/dl(8.2~14 mg/dl)로 저하되어 있고 MPGN III형에서 가장 낮은 평균치(36.7 mg/dl)를 보였다. 반면 혈청 C4치는 18예에서 시행

Table 1. Clinicopathologic correlation in HBV-associated nephropathy

Biopsy findings	Mean age(year) (range)	Clinical findings						Total No.
		None	mH	gH	P/H	NS	NS/mH	
Normal/ MCL	30 (12~77)	4	1	1		3		9
MSPGN	32 (29~36)				4	2		6
MPGN I	46 (41~50)				5	2		7
MPGN III	34 (19~56)				1	3	2	6
MGN	18 (4~28)					2	3	5
Total	32 (4-77)	4	1	1	10	12	5	33

HBV: hepatitis B virus, MCL: minimal change lesion, MSPGN: mesangial proliferative glomerulonephritis, MPGN I/MPGN III: Membranoproliferative glomerulonephritis, type I and type III, MGN: Membranous glomerulonephropathy, mH: microscopic hematuria, gH: gross hematuria, NS: nephrotic syndrome, P/H: proteinuria and hematuria.

되었는데 평균 31.3 mg/dl(6~71.5 mg/dl)로 5에는 감소되었으나 나머지는 정상 범위였다. 혈청 IgG치는 4예에서 저하되었으나 평균 1014.8 mg/100 ml(250~2340 mg/100 ml)로 정상범위에 속하였고, IgM은 2예에서 IgA는 1예에서 저하되어 있었고 평균은 각각 143 mg/100 ml(28~234 mg/100 ml)와 308.2 mg/100 ml(55.8~558 mg/100 ml)로 정상 범위였다. 7예에서 시행된 ASO titer중 2예가 증가(+) 되었고, 10예에서 시행된 rheumatoid factor는 2예가 양성(+)이었다. 5예에서 시행된 LE cell test와 cryoglobulin에 대한 검사는 모두 음성하였고, 11예에서 시행된 ANA검사는 모두 음성이었다.

간생검은 7예에서 신생검과 동시에 혹은 연이어 시행되었는데 정상 또는 MCL에서는 간염표면항원 보균자 1예, 만성지속성 간염 1예, 만성활동성간염이 1예였고, MPGN I형은 만성활동성간염이 1예였고, MPGN III형은 간생검된 3예 모두 만성활동성 간염으로 진단되었다(Table 2). 간생검이 동시에 시행되지 않은 예 중 간질환에 대한 임상적 진단은 MCL 6예 중 1예가 간염표면 항원 보균자였고, MSPGN 6예 중 3예가 만성간염이었고, MPGN I형 7예 중 3예는

간경변증, 1예는 만성간염, 1예는 간염표면항원 보균자로 진단되었다.

혈청검사상 33예 모두 HBsAg 양성이었고 HBsAg과 HBeAg이 모두 양성인 예는 검사된 12예 중 3예로 MPGN III형이 2예 그리고 MPGN I형이 1예였다. HBsAg과 HBeAg과 Anti-HBc가 모두 양성인 예는 검사된 17예 중 12예로 정상 또는 MCL 4예와 MSPGN 2예, MPGN I형, 3예, MPGN III형 2예 그리고 MGN이 1예였다. HBsAg과 HBeAg 및 Anti-HBc와 Anti-HBs에 모두 양성인 예는 검사된 16예 중 3예로 정상 또는 MCL, MSPGN과 MPGN I형에서 각각 1예였다. HBsAg과 Anti-HBs에 모두 양성인 예는 검사된 14예 중 1예로 MSPGN 1예였다. HBsAg과 Anti-HBc가 양성인 예는 검사된 16예 중 7예로 정상 또는 MCL 2예, MPGN I형 3예였다. HBsAg과 Anti-HBs가 양성인 예는 검사된 25예로 MSPGN 3예와 MPGN I형과 III형에서 각각 1예였다.

2. 광학현미경적 소견

LM상 9예는 정상이거나 MCL의 소견을 보였다.

Table 2. Correlation of serum HBV markers & Liver biopsies in HBV-associated nephropathy

	Serum(Number of positives/ Tested cases)						Liver biopsy				
	HBsAg / HBeAg / Anti-HBc	HBeAg / Anti-HBc / Anti-HBs	HBsAg / Anti-HBc / Anti-HBs	HBeAg / Anti-HBc / Anti-HBs	Anti-HBc / Anti-HBs	Anti-HBs	Carrier	CPH (Chronic hepatitis)	CAH	LC	Total
Normal/											
MCL	9	4/4	1/4	0/4	2/7	0/6	1 (1)	1	1	3 (1)	
MSPGN	6	0/4	2/3	1/3	2/5	3/6			(3)	3 (3)	
MPGN I	7	1/5	3/6	1/6	3/3	1/7	(1)	1	(1)	1 (3)	
MPGN III	6	2/3	2/3	0/3	0/1	1/5		3		3 (5)	
MGN	5		1/1	0/1		0/1				3	
Total	33	3/12	12/17	3/16	7/16	5/25	1 (2)	1	5 (4)	7 (9)	

Figures in parentheses refer to number of patients in whom liver biopsy was not done.
 CPH: Chronic persistent hepatitis, CAH: chronic active hepatitis, LC: liver cirrhosis.

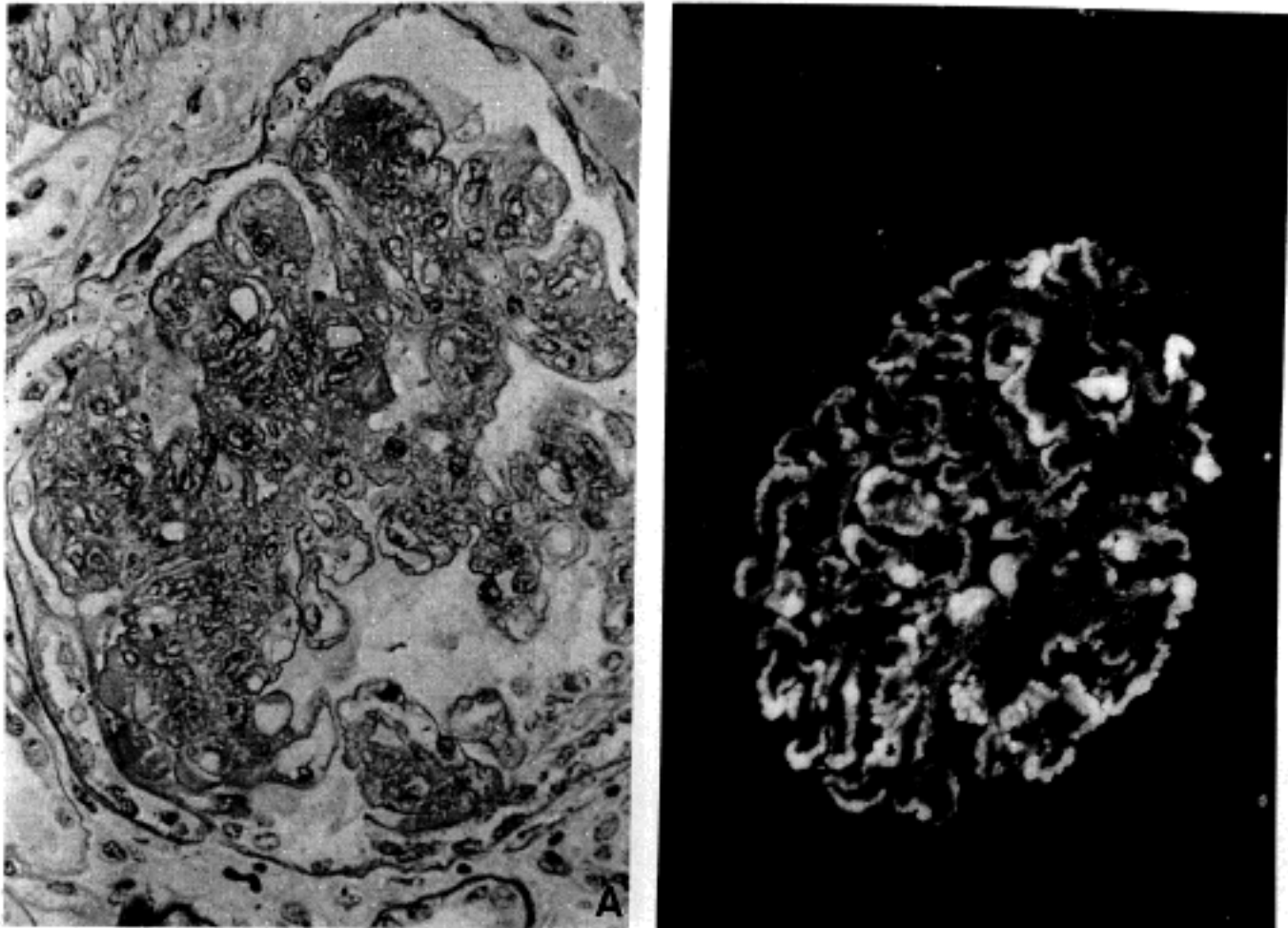


Fig. 1. Type I Membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN). A. Mesangial cell proliferation and lobular accentuation with subendothelial and mesangial deposits(PAS). B. Diffuse granular IF staining along the peripheral capillary wall and the mesangium(Anti-IgG).

이 중 6예는 국소적으로 경미한 혈관간세포의 증가를 보였으며, 혈관간기질이 다소 증가되어 뚜렷이 보였다. 1예에서 국소적인 세뇨관 위축이 있었고 간질에 국소적으로 소수의 림프구 침윤이 3예에서 관찰되었다. 3예에서는 소동맥에 혈장성 insudation이 관찰되었다. 7예는 MPGN I형으로 증식성사구체병변 중 가장 많았다. 경한 혈관간세포의 증식으로 혈관간세포와 기질이 모세혈관의 말초로 확장되어 혈관벽이 심히 두꺼워 보이며 “전차 길” 모양을 나타내고 다량의 내피하 면역물질 침착이 혈관간기질에 침착과 더불어 잘 관찰되었다(Fig. 1A). 분절성 사구체 경화는 4예에서 관찰되었는데 사구체수의 10~36%(평균 11%)정도였다. 반월형성과 모세혈관 유착(tuft adhesion)이 각각 3예에서 관찰되었다. 세뇨관 위축이 전 예에서 경도에서 중등도로 관찰되었다. 세뇨관 내강에 적혈구나 fibrin, calcium결정등이 단백질성 원주와 함께 때로 관찰되었다. 간질의 섬유화나 림프구가 주된 염증세포의 침윤이 경한 정도로 관찰되고 혈관의 경화는 3예에서 경도로 1예에서 중등도로 나타났고, 세동맥의

insudation이 2예에서 관찰되었다. MPGN III형은 6예로 혈관간세포증식이 대개 심하지 않았고 5예는 경도였다. 다량의 내피하 침착을 가지고 있었으며 모든 예가 사구체의 모세혈관벽이 두겹으로 보이며 2예에서는 국소적으로 상피하로 작은 fuchsin친화성 침착물(fuchsinophilic deposits)사이 “가시”(spikes)가 관찰되었다(Fig. 2A, inset). 다른 2예는 공포(vacuoles)가 관찰되었다. 2예에서는 모세혈관 유착(tuft adhesion)이 사구체수의 6~33%에서 보였으나 경한 정도였다. 세뇨관의 위축과 간질 섬유화 및 염증세포의 침윤은 MPGN I형과 비슷한 정도였다. 혈관의 경화는 4예에서 경도로 관찰되었다. MSPGN은 6예로 5예가 재검토하였는데 이 중 1예는 진행된 IgA 신병증(grade IV)으로 IF 소견 상 IgA 와 C3가 강하게 나타났는데, 진단된 후 5개월에 만성신부전으로 진행되었다. 다른 1예는 LM 상 IgA 신병증 grade III에 해당하였으나 면역형광 염색한 조직에 사구체가 포함되어 있지 않아 확진되지 않았다. 1예는 진행된 MSPGN으로 80%의 사구체가 전체적인

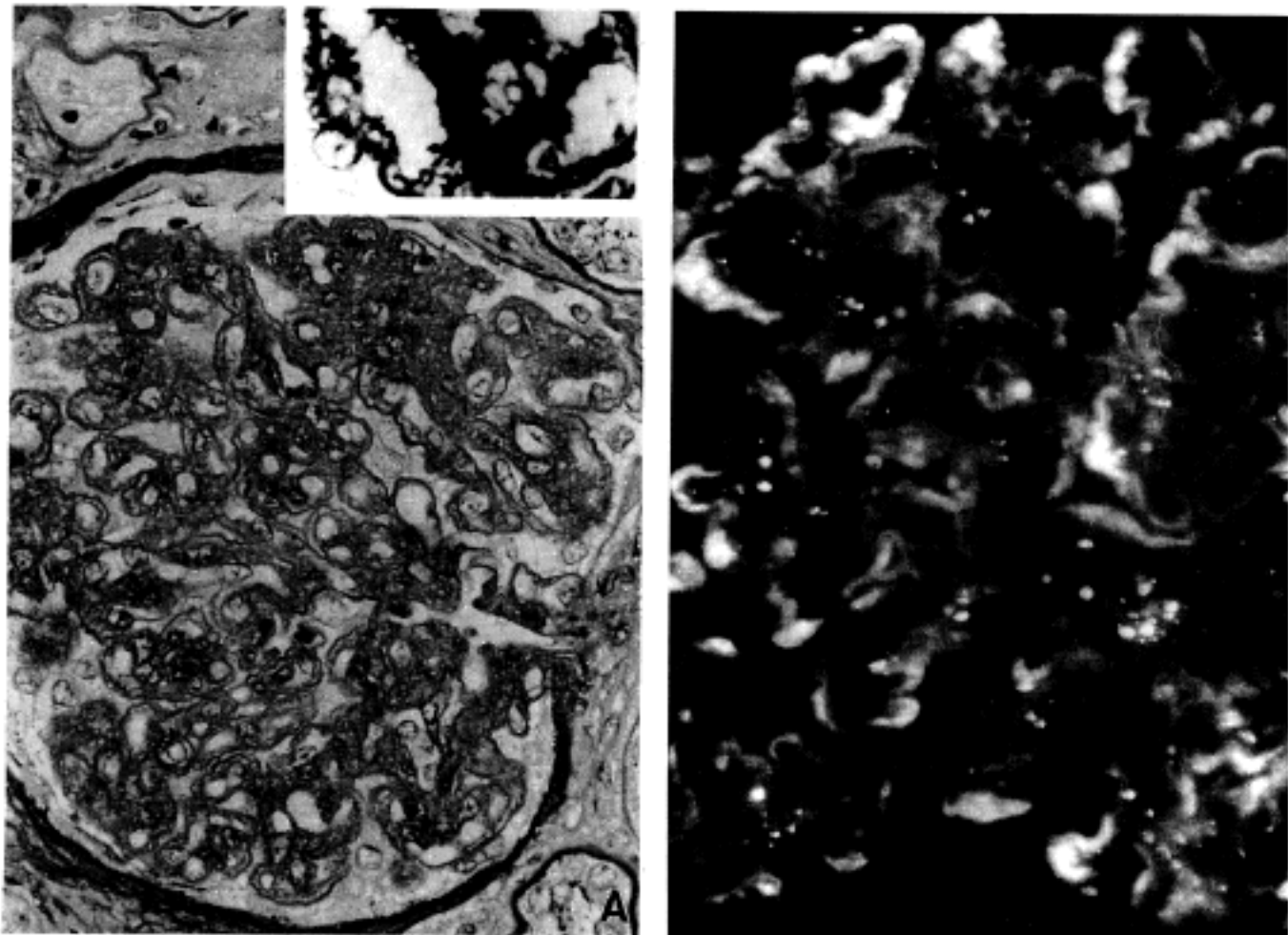


Fig. 2. Type III Membranoproliferative glomerulonephritis. A. Mild mesangial hypercellularity and double contoured thickened capillary wall(PAS). Inset: Subepithelial "spikes" are seen on methenamine silver stain. B. Diffuse peripheral capillary wall and mesangial staining(Anti-C4).

경화를 보였고 내피하 침착도 부분적으로 있었고, 심한 세뇨관 위축과 중등도의 간질 섬유화 및 림프구의 침윤이 동반되었고, 양과 모양의 심한 세동맥의 경화를 나타내었다. 다른 2예에서도 경미한 세동맥의 경화와 insudation이 보였다. 5예의 MGN 중 4예가 재검토되었는데 Ehrenreich와 Churg의 분류에 따르면 I기가 1예, II기가 2예, III기가 1예였다. 경미한 혈관간세포의 증식이 1예에서 관찰되었으나 경화는 없었다. 사구체의 모세혈관벽이 중등도로 비후되어 있었고 상피하 침착이 4예에서 관찰되었고 3예는 "가시"를 볼 수 있었다. 1예에서는 소량의 내피하 침착이 보였다. 2예에서 약한 세뇨관 위축과 간질 섬유화가 있었다. 혈관의 경화는 없었다(Fig. 3A).

3. 면역형광현미경적 소견

IF 소견은 Table 3에 요약되어 있다. 이 표에서는 IF염색의 강도를 따로 나누지는 않았고 양성으로 염색된 예의 수를 침착된 부위에 따라 나누어 표시하였다. 많은 예에서 혈관간기질과 말초 모세혈관을 따라

동시에 염색되었고, 이는 특히 MPGN I 과 III형에서 현저하였다. 모든 면역글로불린(immunoglobulins, Igs)과 보체(complements, C)가 각 질환에서 흔히 관찰되었다. 전체적으로 보면 IgG는 18예, IgM은 17예, IgA는 13예, C3 19예, C4 15예, Fibrinogen 7예에서 말초혈관벽이나 혈관간기질에 각각 또는 동시에 염색되었다. Igs 중 IgG가 10예에서, IgA가 5예에서, IgM이 2예에서 가장 강하게 염색되었다. C는 19예에서 2가지 이상에 양성으로 염색되었는데 C1이나 혹은 C4가 나오거나 이들이 C3보다 강하게 나온 경우가 13예로 더 흔하였고 C3가 더 강하게 염색된 경우가 6예였다(Fig. 1B, 2B, 3B). MCL과 MSPGN군에서는 Igs이나 C들이 대부분 혈관간기질에 약하게 염색되었다. 그러나 IgA가 주로 나온 1예는 C3가 같이 강하게(2+) 나와 IgA신병증으로 진단되었다. MPGN I형군에서는 2가지 이상의 Igs가 같이 나오고 C는 4예에서는 C1이나 C3보다 강하게, 2예에서는 C3가 더 강하거나 비슷한 정도로 염색되었다. MPGN III형군에서는 5예 모두에서 2가지 이상

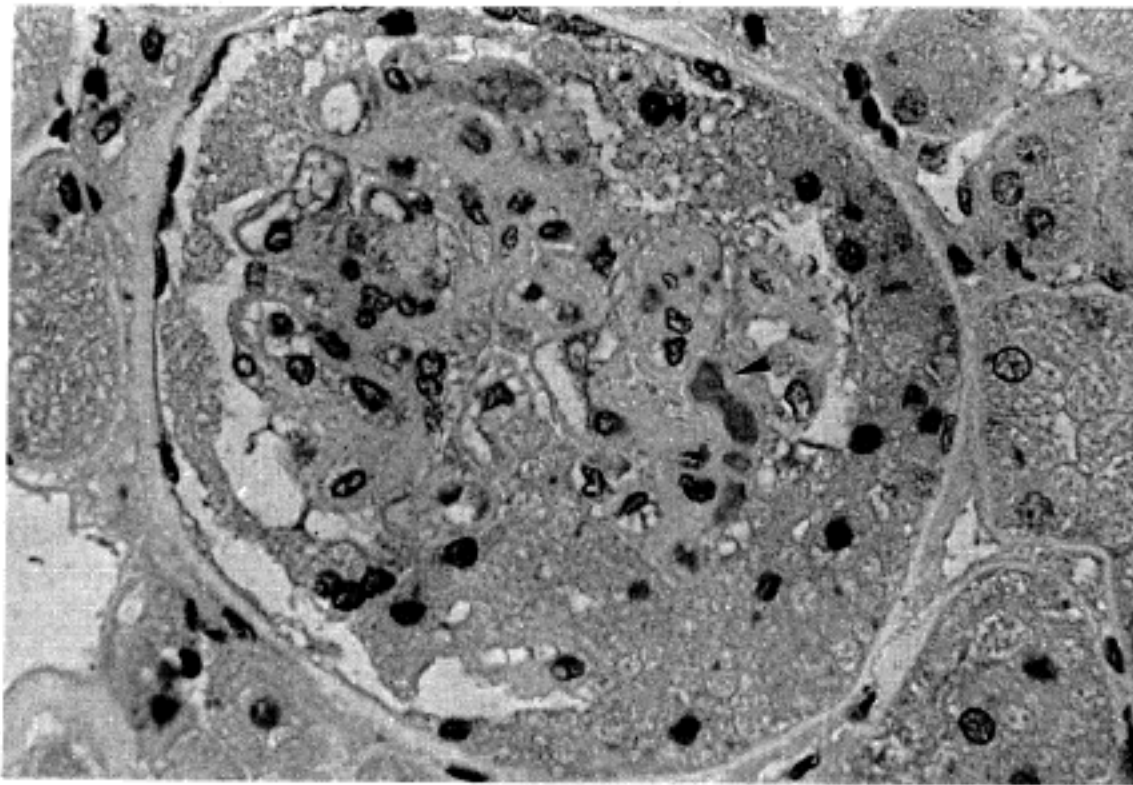


Fig. 4. Immunoperoxidase staining for HBsAg. Positive materials in the mesangium (arrow head).

의 Igs에 양성이었다고 주로 말초혈관벽을 따라 염색되었고 4예는 IgG가 가장 진하게 나타났다. C도 2가지 이상에 양성으로 염색되었고, 2예는 C1에, 1예는 C3에 가장 진하게 양성으로 염색되었다. MGN군에서는 3예에서 IgG가 가장 강하게 염색되었으며, C는 3예가 2개 이상에 양성이었다고, 4예 중 2예에서 C1이, 다른 2예에서는 C3가 진하게 염색되었다. HBsAg에 대한 염색은 7예에서 시행되었는데 면역형광 염색은 모두 음성이었다고 PAP 방법으로 시행한 4예 중 2예 즉 MSPGN 과 MPGN I형 각각에서 양성으로 염색되었다(Fig. 4).

4. 전자현미경적 소견

EM 검사는 24예에서 시행되었는데 그 소견은 Table 4에 요약되어 있다. LM상 정상 또는 MCL으로 생각된 5예에서 전자치밀성 침착이 없었던 2예 중 1예는 전형적인 MCL의 소견을 보였으나, 3예에서는 소량의 혈관간질에 전자치밀성 침착이 관찰되었는데 이 중 2예는 족돌기 융합이 모세혈관 외표면의 70% 이상으로 관찰되었고 이중 1예는 조기의 분절성 경화증을 보여주었다. MSPGN 5예(IgA 신병증 1예 포함)에서는 모두 혈관간질부에 전자치밀성 침착을 보였고 소량의 내피하 침착과 기저막 내의 침착이 각각 다른 2예에서 관찰되었고, 다른 1예는 상피하 침착이 관

찰되었다. 중등도의 혈관간기질의 경화가 진행된 IgA 신병증으로 진단된 1예와 다른 1예에서 동반되었다. 족돌기 융합은 4예에서는 80% 이상, 1예에서는 60%의 모세혈관 외표면에서 관찰되었다. MPGN I형은 6예 모두에서 혈관간기질과 내피하에서 전자치밀성 침착이 보였고 상피하에 약간의 침착이 5예에서 관찰되었다. 혈관간세포의 증식이 심하여 흔히 말초 모세혈관으로 확장되어 기저막과 내피세포사이로 혈관간세포와 기질이 끼어들어가는 양상도 관찰되었다. 3예에서 족돌기 융합이 모세혈관 외표면의 70% 이상 관찰되었다(Fig. 5). MPGN III형은 4예 모두가 다양한 정도로 혈관간기질과 내피하에 전자치밀성 물질이 침착되었고 동시에 뚜렷한 상피하의 침착을 보여 MPGN I형과 구별되었다. 4예에서 모두 80%이상의 족돌기 융합이 보였다(Fig. 6). MGN은 각 기에 따라 상피하 침착이 뚜렷히 관찰되었고 혈관간기질과 내피하의 침착도 각각 3예에서 동반되어 특발성 MGN과는 구별되는 소견이었다(Fig. 6).

망상세관구조(tubuloreticular structure, TRS)는 2예의 MCL과, MPGN I과 III형에 각각 1예에서 그리고 MGN 1예에서 내피세포속에서 간혹 관찰되었다(Fig. 7A). 원형소과립(microspherical particles, spherical microparticles)은 MPGN I형에서 4예, III형에서 1예에서 소량의 전자 치밀성 침착

Table 4. Electron microscopic findings in HBV-associated nephropathy

	No. of cases	Electron dense deposits							FP eff(%)
		Mes	Sen	Sep	IM	MSP	TRS		
Normal/MCL	5	3(1+)					2	3(70)	
MSPGN	5	1(3+)* 4(2+)	2(1+)	1(1+)	2(1+)			4(80) 1(60)	
MPGN I	6	3(4+) 2(3+) 1(2+)	2(3+) 4(2+)	5(1+)	1(1+)	4	1	3(70) 2(40~50) 1(20)	
MPGN III	4	2(3+) 1(2+) 1(1+)	2(4+) 1(3+) 1(1+)	1(3+) 2(2+) 1(1+)	2(2+) 2(1+)	1	1	4(80)	
MGN, stage I	1	1(3+)	1(1+)	1(3+)	2(1+)			1(80)	
stage II	2	1(2+)	1(2+) 1(1+)	2(3+)		2	1	1(90) 1(50)	
stage III	1	1(1+)		1(4+)				1(95)	
Total	24	20	15	14	9	7	5		

Mes: mesangial, Sen: subendothelial, Sep: subepithelial, IM: intramembranous, MSP: microspherical particles, TRS: tubuloreticular structures, FP eff: percentage of foot process effacement, *: IgA nephropathy case

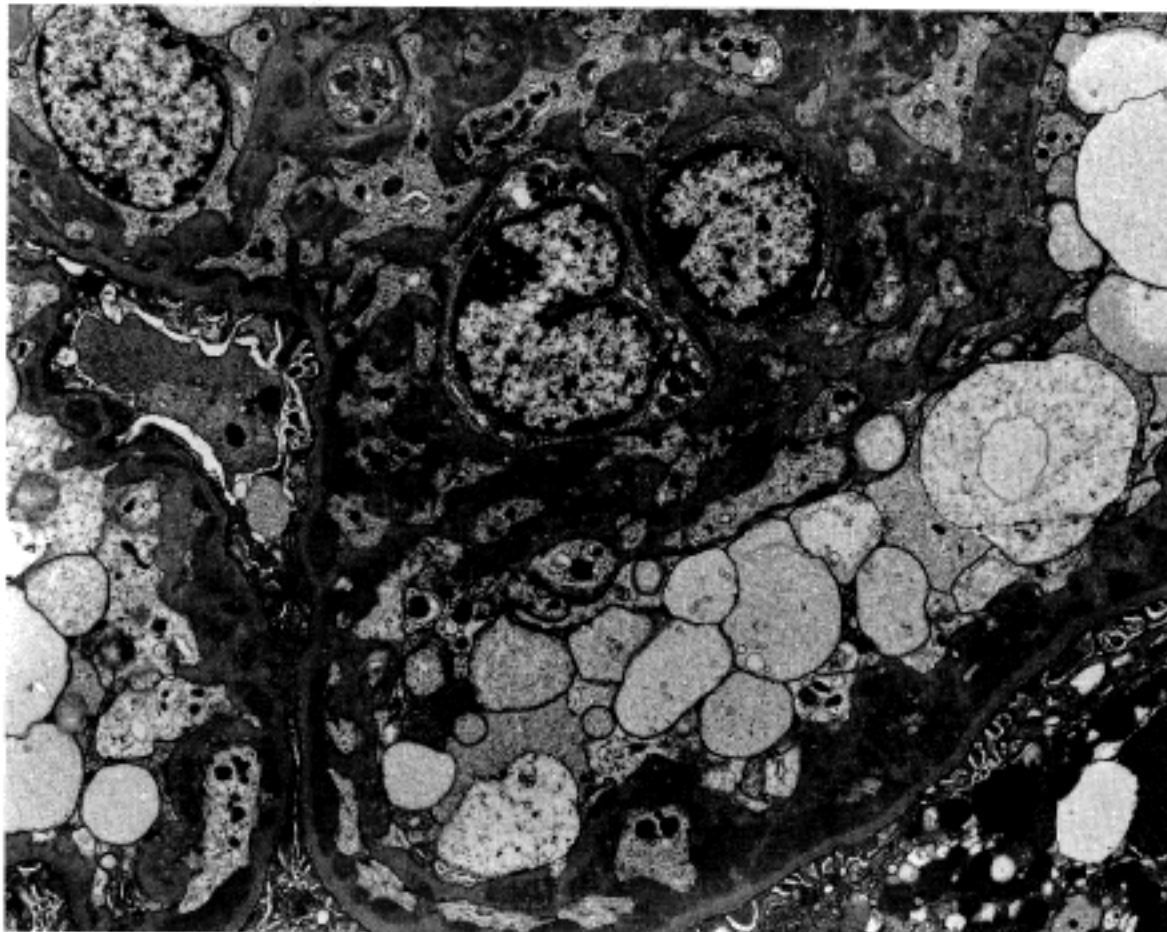


Fig. 5. Electron micrograph of Type I MPGN. Abundant electron dense deposits in the subendothelial and mesangial portions. Mesangial cell proliferation with mesangial interposition is evident($\times 3,000$).

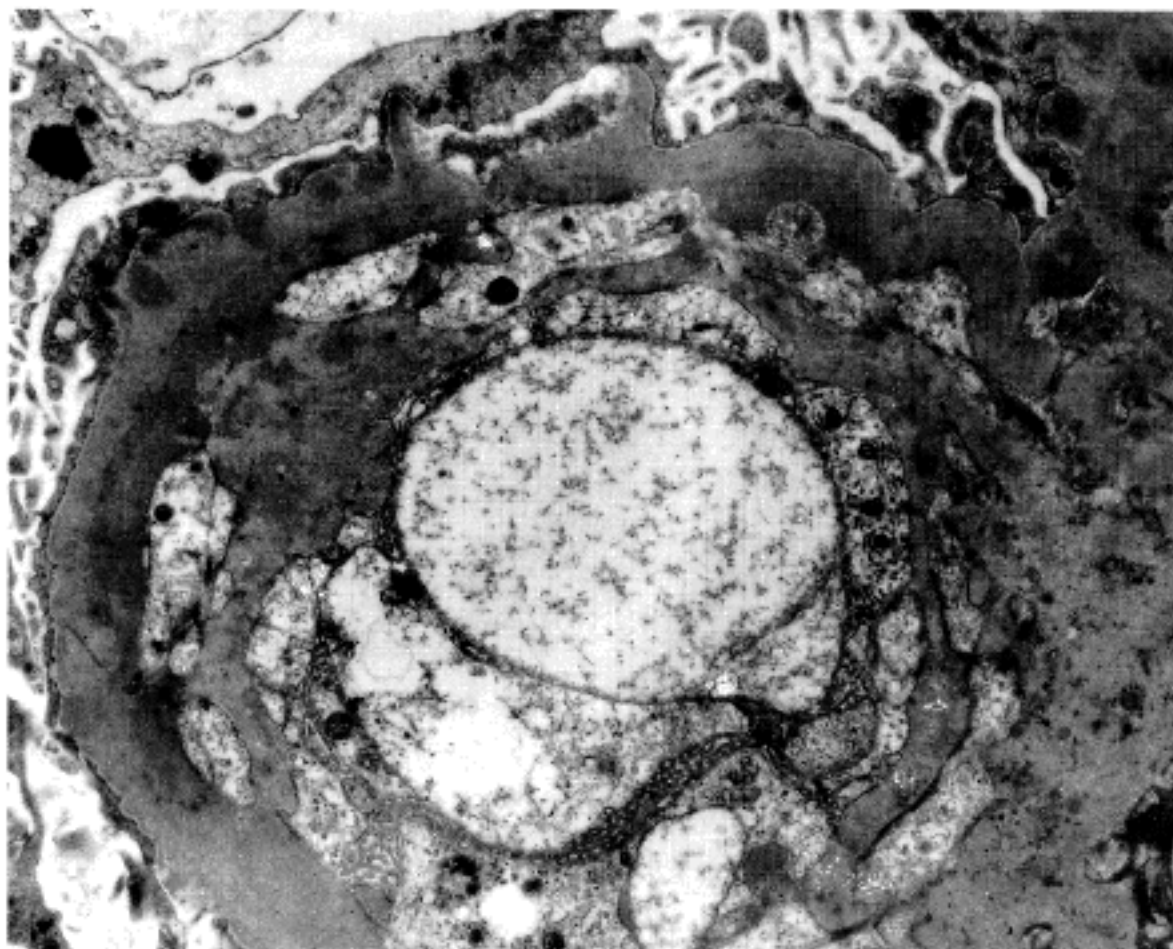


Fig. 6. Type III MPGN. Mesangial interposition with subendothelial, mesangial and subepithelial deposits with perpendicular extension of BM substance($\times 5,000$).

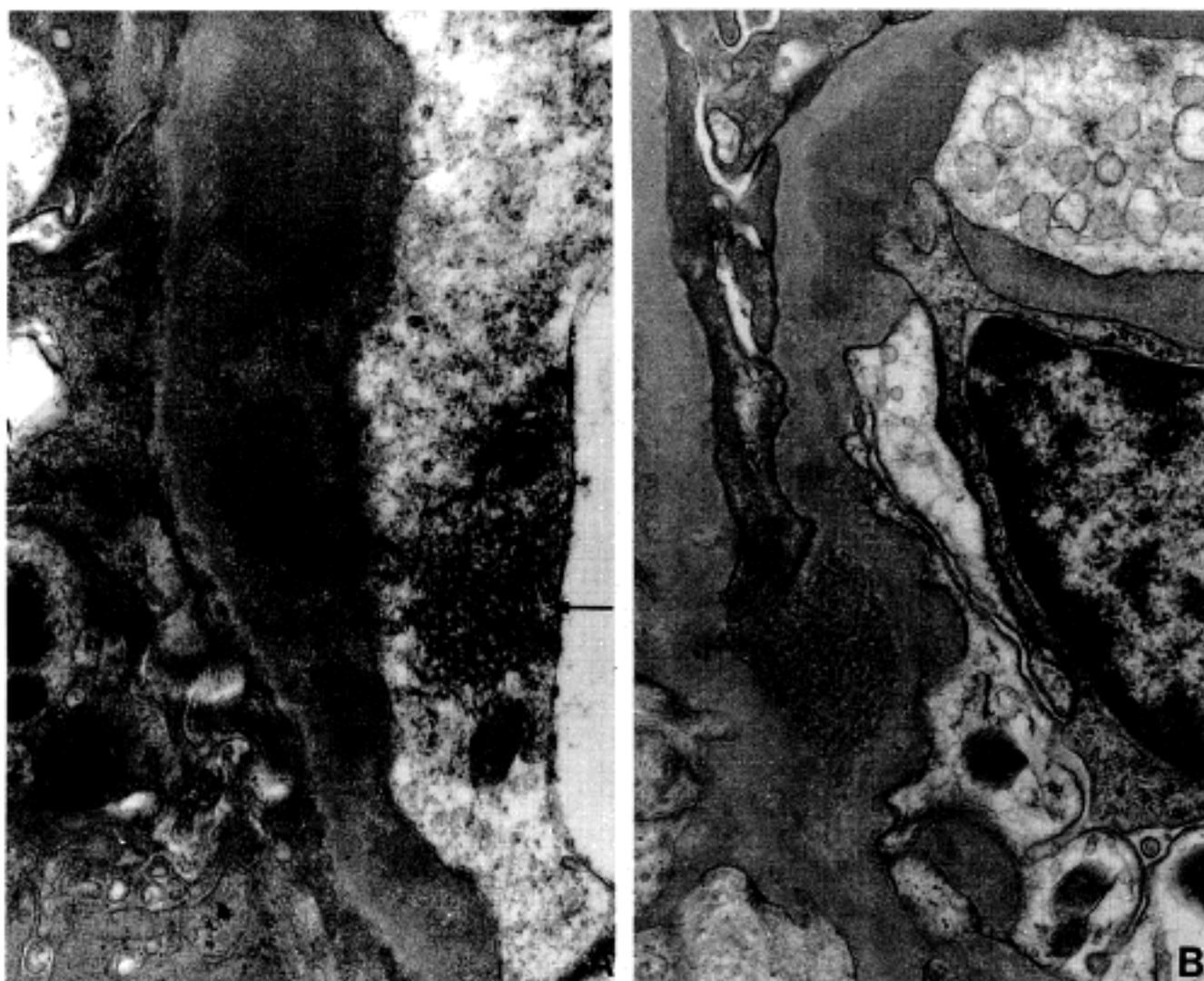


Fig. 7. A. Tubuloreticular structure(arrow) in the endothelial cell($\times 15,000$).
B. Fine granular microspherical particles(arrow head)($\times 12,000$).

물과 동반하여 주로 내피하에 위치하여 그리고 MGN 2예에서도 면역성 침착과 동반하여 부분적으로 관찰되었으나 바이러스로 생각되는 구조는 관찰되지 않았다 (Fig. 7B).

고 찰

B형간염에 동반된 신 질환에서 생검 당시 임상적 소견은 Table 1에 요약되었다. 문헌상 소아와 성인의 임상 소견이 다르며 소아는 남아에 흔하고 학교 신체 검사등에서 소변검사나 혈청검사서 우연히 발견되며¹¹⁾ 또 다른 흔한 증상으로는 신증후군^{5,16)}으로 주의를 끌게 된다. 성인에서도 남자에 흔하고 지방성으로 많은 지역에서는 소아기에 감염된 만성적인 보균자에서 흔하다. 본 증례에서도 남자가 월등히 호발되었다. 본 연구 대상은 생검이 의뢰된 예이므로 대부분의 성인이었으나 연령분포는 광범위하여 4세에서 77세 사이로 평균 연령이 32세였다. 임상증상은 신장의 병변에 따라 혈뇨나 단백뇨를 나타내었고 신증후군으로 시작된 예는 MCL에서 3예(33%), MSPGN에서 2예(33%), MPGN I형 2예(29%), MPGN III형 3예(50%) 그리고 MGN에서 2예(40%)였다. 혈뇨가 동반된 신증후군은 MPGN III형 3예(33%)와 MGN 3예(60%)였다.

보고된 예의 병리학적 소견도 다양하여 일정하게 비교하기는 어렵지만 소아의 예에서는 MGN이 흔하고¹³⁾ MPGN과 다른 증식성사구체신염 중 MSPGN이 보고되어 있고^{3,4)} IgA 신병증과 동반된 예도 있다²⁰⁻²²⁾. MGN과 IgA 신병증이 같이 있는 예에서 IgG와 HBcAg은 MGN의 형태로 그리고 IgA와 HBsAg은 혈관간기질에 각각 침착되어 HBcAg과 HBsAg의 면역복합체가 두가지 다른 병변을 이룬 것으로 추측하였다²¹⁾.

B형간염 감염시 신장의 손상에 관여하는 것으로 알려진 항원인 HBsAg, HBeAg과 HBcAg이 혈청검사나 신조직에서 다양하게 증명되었다²³⁾. 그러나 신조직에서의 증명에는 어려움이 많고, 그 양성물은 보고자에 따라 다양하다²³⁾. 혈청검사와 간생검의 결과는 Table 2에 요약되어 있다. 본 증례에서 간생검은 7예에서만 시행되어 그 경향을 분석할 수 없지만 만성활동성간염 5예중 3예가 MPGN III형에서 관찰된 점

은 흥미로운 일이다. MGN에서 동반된 만성활동성간염^{10,24)}과 증상이 없는 간염표면항원 보균자들이 보고된 바 있고^{12,25)} Knecht와 Chisari⁸⁾는 만성활동성간염과 MPGN으로 진단된 환자에서 HBsAg이 소실된 후 추적 생검으로 임상증상 및 신장과 간의 병변이 호전되는 것을 보고하여 항바이러스 치료의 가능성을 시사하였다. 그러나 Lai등²⁶⁾은 성인 21명의 MGN에서 interferon alfa로 치료하여 5명 중 1명이 HBeAg에 대한 항체 형성을 보여 아이들에서 보다 성인에서 자연 치유가 드물었고 약 1/3의 환자가 서서히 만성신부전으로 진행됨을 보고하였다. 본 연구에서는 혈청의 간염항원과 항체들의 양상이 다양하여 이를 어떤 형과 특별히 연관지우기는 어려웠다.

본 연구에서 병리학적 검색의 소견도 역시 다양하였다. 문헌상 MCL에 대한 보고 중 Furuse등¹¹⁾의 보고에 의하면 MCL 3예에서 면역글로블린, 보체 및 간염 항원에 대한 염색이 모두 음성이었다. 이는 본 연구의 결과와도 일치하는 소견이다. MCL도 IgA 신병증에서처럼 간염바이러스 감염과 우연히 동반되었을 것으로 생각하였다. 본 연구에서 MSPGN 6예중 4예에서 부분적인 사구체의 분절성 경화가 관찰되었다. 이 중 1예는 진행된 IgA 신병증(grade IV)으로 5개월 후에 만성신부전증으로 진행되었다. 이 환자에서 간염바이러스 항원이 우연히 동반되었거나 또는 병의 진행을 가속화하는데 영향을 주었을 가능성이 있으나 증례의 수가 적어 비교할 수 없었다. 본 연구에서 면역글로블린 중 IgA가 가장 강하게 출현한 예는 3예의 MPGN I형과 1예의 MGN이었다. 이런 소견은 보고된 IgA 신병증과 MGN이 동반된 예와 비슷하지만 본 연구에서 관찰된 이 4예에서는 IgA 신병증 때 흔히 볼 수 있는 C3가 같이 강하게 염색되지 않은 것으로 미루어 IgA 신병증과 무관하다고 생각하였다.

LM상 MPGN III형과 MGN의 진행된 예와의 감별이 약간 어려웠고 MPGN III형은 I형에서 보다 세포 성분의 수가 그리 많지 않아 MGN으로 잘못 분류될 수 있으나 차이점은 뚜렷한 내피하의 침착이 있고 혈관간질부가 말초 모세혈관벽으로 뻗어나가 "이중벽"을 나타내면서 동시에 상피하에 침착으로 형성된 "가시"를 관찰할 수 있다. 이런 경우 IF 염색 소견과 EM 검색으로 면역 침착물의 정확한 침착 위치를 확인하는 것이 감별진단에 유용하였다.

IF소견은 각 형에 따라 다양하였으나 대개 IgG가 가장 강하게 나타났는데 이는 대부분의 보고와 유사하였다^{5,23)}. 문헌상 보체는 C3가 가장 흔히 염색되었고 IgG와 C3가 같이 양성으로 나온다고 보고되었으며, Clq나 C4가 같이 검사된 경우는 양성인 예가 보고되어 있었으나 종합할 만한 결과는 많지 않다^{2,5)}. Southwest pediatric nephrology study group⁵⁾의 간염바이러스 감염에 동반된(HBV-associated) MGN 11예의 연구에서도 IgG가 가장 흔히 출현하였고 보체도 C3, C1, C4, C5등이 다양하게 나타나 11예중 10예가 3가지 이상의 면역반응물질(immunoreactants)이 나왔다. 본 연구에서는 보체중 C3와 C1이 강도의 차이는 있으나 각각 76%의 예에서 양성으로, C4는 60%에서 양성으로 나타났으며 C3가 더 강하게 염색되었던 예 보다는 C1과 C4만 염색되었거나 오히려 이것들이 C3보다 더 강양성으로 나온 예가 13예로 더 많아서 면역 글로블린과 보체가 발현되는 소견은 루프스 신염과 유사하여 다른 특발성 사구체질환들과는 구별되었고 루프스신염과는 사구체 외에 면역물질의 침착이 없는 것이 차이점이었다.

간염바이러스 감염 시 대표적으로 HBsAg, HbcAg과 HBeAg이 혈청에 나타나며 이에 대해 Anti-HBc, Anti-HBe와 Anti-HBs의 순으로 항체가 형성된다. 이런 면역복합체는 분자량의 크기에 따라 신사구체에 손상을 이끄는 형태가 다르고 침착되는 부위도 다를 것이다¹⁴⁾. HBeAg이 사구체의 상피하에 “심어진” 항원으로서 작용하여 사구체의 기저막을 따라 면역물질이 침착하여 MGN의 중요한 원인적 요인으로 설명되고 있다. Hirose 등²⁷⁾은 HBeAg에 대한 단클론항체의 F(ab')₂ fragment를 이용하여 IF 염색을 하면 더 좋은 결과를 얻을 수 있다고 보고하였다. 간염 바이러스가 어떤 병리학적 기전으로 신장에 손상을 유발하는지 여러가지 주장이 있으나 대개 면역복합체 매개에 의한 것으로 생각된다²⁸⁾. HBsAg에 대한 IF 염색법이나 PAP방법으로 증명된 결과는 일정치 않으며 이는 사용된 시약이나 염색 방법 및 판정 기준에 따라 다를것으로 추측되고 있다. 본 연구에서 전 예에서 시행하지는 않았으나 HBsAg에 대한 IF법으로는 모두 음성이었고 파라핀 포매 후 PAP 방법으로 시행된 4예 중 2예가 주로 혈관간기질에 양성으로 염색되었다. 이 연구 후 다른 5예에서 시행한 ABC 방법으로도 역

시 사구체내의 세포질에 염색되었으나 모세혈관벽이나 혈관간기질에는 확실한 양성이 보이지 않았고 이때 양성 대조군으로 사용된 간생검에서는 HBsAg와 HbcAg에 대한 염색이 간세포질과 핵 등에서 잘 나타나는 점으로 미루어 신장조직의 염색시 특별한 기술적인 문제보다는 신사구체의 침착물에 있는 간염항원의 면역복합체의 양적 문제나 형태학적인 변화가 있을 가능성들이 고려되나 앞으로 더 연구되어야 하겠다.

EM 연구에서 각 유형에 따라 전자치밀성 침착의 모양이 다르고 각 예에 따라 침착 정도가 다양하였다. MCL 중 1에는 전형적인 미세변화신증후군에 속하였고 3에는 소량의 혈관간기질에 침착이 있었으나 혈관간세포의 증식은 없었다. 본 연구에서 MPGN I형과 III형의 감별은 전자현미경적 검사로 더욱 뚜렷하게 되었다. 그러나 일반적인 MPGN III형은 I형의 한 변형으로 간주하고 임상적으로도 유사한 점이 많다고 하나 III형의 환아가 더 자주 건강한 아이로 내원하고 여러 임상적 및 형태학적 면에서 I형과 III형은 구별된다고 하였다²⁹⁾.

MGN은 IF소견에서도 모세혈관을 따라 그리고 때로 혈관간기질에도 다양한 정도로 염색되었던 것과 같이 이에 상응하게 EM 상 상피하 침착 외에도 4예 중 3예에서 소량(1+)에서 다량(3+)으로 혈관간기질에 침착이 동반되었고 또한 2예에서는 내피하 침착도 관찰되었다. 또한 과거에 myxovirus비슷한 구조로서 루프스 신염에서 기술된 TRS들이 5예의 내피세포 내에서 관찰되었고 그 수는 루프스 신염이나 AIDS신염때 보다 훨씬 드물었으며 대개 크기도 작았다. 요즘은 이 구조물이 바이러스와 무관하고 내인성 alpha-interferon 치가 증가되는 경우나 실험적으로 alpha-interferon을 처리하면 내피세포의 세포질 내에 나타난다고 알려져 있다³⁰⁾. 본 연구에서 전자현미경적으로 B형간염 바이러스를 관찰하고자 하였으나 확실한 것은 없었다. 원형소과립은 바이러스인지 혹은 무관한 구조인지 확실치 않으나 MGN, 루프스 신염, 국소성경화성사구체신병중등 여러 신질환에 동반되었고³¹⁾ 또한 B형간염 바이러스 감염에 동반된 신질환에서도 기술되어있다^{9,28)}. 본 연구에서는 약 30~60 nm 직경의 원형소과립이 7예에서 관찰되었다. Knieser 등²⁸⁾은 면역미세구조적 염색으로 원형소과립이 Dane 과립과 일치하다고 하였으나 그 크기는 비슷하지만 이

구조는 B형간염 바이러스와 무관한 신 질환에서도 관찰되고 HBsAg에서 보이는 filamentous profile이나 core과립이 보이지 않는 점으로 미루어 바이러스와 무관한 구조일 가능성이 많으며 추후 이에 대한 연구가 되어야 하겠다.

이상의 소견을 토대로 간염 바이러스는 여러 다양한 면역학적인 방법으로 신장에 손상을 이르는 것으로 생각되며, 신조직에서 여러 간염 바이러스의 항원에 대한 동정이 이루어져야 하겠고 추적 생검 및 임상적인 추적으로 형태학적 변화와 예후를 연관 시키는 일이 앞으로 더 연구되어야 하겠다.

결 론

B형간염 바이러스에 동반된 신장의 병변은 다양한 형태로 나타날 수 있으며 각 유형에 따른 광학현미경적, 면역형광현미경적 및 전자현미경적인 소견이 다양하였다. MGN은 평균 18세로 젊은 연령에 흔하였으며 증식성 사구체 질환으로 MSPGN과 MPGN I형과 III형이 관찰되었다. 이 중 MPGN I형은 평균 46세로 가장 연령이 높아 중년기 후반에서 많이 볼 수 있었다. IF 소견으로 면역 글로블린은 IgG가 많이 나타났고 보체는 C3, C1, C4가 약 2/3이상의 예에서 같이 나타나는 점이 특징적이었다. EM 소견도 다양하여 루프스 신염과 매우 유사하나 사구체 이외의 면역물질이 침착이나, 사구체 내의 현저한 염증세포 침윤이나 케사등이 없는 점이 구별되었다.

참 고 문 헌

- 1) Combes B, Stastny P, shorey J, et al. *Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. Lancet 1971; 2: 234-7.*
- 2) Levy M, Kleinknecht C, Terashima T, Droz D, Drueke T. *Glomerular nephropathies and hepatitis B virus infection. In: Advances in Nephrology. Hamburger J, Crosnier J, Maxwell MH Eds, Chicago: Year Book Med Publishers, 1982: 341-70.*
- 3) Slusarczyk J, Michalak T, Nasarewicz-de Mezer T, Krawczynski K, Nowostawski A. *Membranous glomerulopathy associated with Hepatitis B core an-*

- tigen immune complexes in children. Am J Pathol 1980; 98: 29-43.*
- 4) Wiggelinkhuizen J, Sinclair-Smith C, Stannard LM, Smuts H. *Hepatitis B virus associated membranous glomerulonephritis. Arch Dis Child 1983; 488-96.*
- 5) Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Hepatitis B surface antigenemia in North America children with membraous glomerulonephropathy. J Pediatr 1985; 106: 571-8.*
- 6) Kleinknecht C, Levy M, Peix A, Broyer M, Courtecuisse V. *Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children. J Pediatr 1979; 95: 946-52.*
- 7) Brzosko W, Krawczynski K, Nazarewicz T, Morzycka M, Nowolslawski A. *Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune complexes in children. Lancet 1974; 2: 477-482.*
- 8) Knecht GL, Chisari FV. *Reversibility of hepatitis B virus-induced glomerulonephritis and chronic active hepatitis after spontaneous clearance of serum hepatitis B surface antigen. Gastroenterology 1978; 75: 1152-6.*
- 9) Hsu HC, Lin GH, Chang MH, Chen CH. *Association of hepatitis B surface(HBs) antigenemia and membranous nephropathy in children in Taiwan. Clin Nephrol 1983; 20: 121-9.*
- 10) Cogan MG, Graber ML, Connor DG. *Chronic active hepatitis and membranous glomerulonephritis. Am J Gastroenterol 1977; 68: 386-91.*
- 11) Furuse A, Hattori S, Terashima T, Karashima S, Matsuda I. *Circulating immune complex in glomerulonephathy associated with hepatitis B virus infection. Nephron 1982; 31: 212-8.*
- 12) Ito H, Hattori S, Matusda I, et al. *Hepatitis Be antigen-mediated membranous glomerulonephritis. Correlation of ultrastructural changes with HBeAg in the serum and glomeruli. Lab Invest 1981; 44: 214-20.*
- 13) Takekoshi Y, Tanaka M, Shida N, Satake Y, Saheki Y, Matsumoto S. *Strong association between membranous nephropathy and hepatitis B surface antigenemia in Japanese children. Lancet 1978; 2: 1065-8.*
- 14) Takekoshi Y, Tanaka M, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Takahashi K, Mayumi M. *Free "small" and IgG-associated "large" hepatitis Be antigen in*

- the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1979; 300: 814-9.
- 15) Lin CY. Hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. Clinical features, immunologic profiles and outcome. *Nephron* 1990; 55: 37-44.
- 16) Lai KN, Lai FM-M, Chan KW, Chow CB, Tong KL, Valance-Owen J. The clinicopathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Q J Med* 1987; 63: 323-33.
- 17) 임재균, 이진용, 이재승, 김병길, 정현주, 최인준. HBs 항원 혈증을 동반한 막성신질환 환아에 대한 임상 및 병리학적 고찰. *대한신장학회잡지* 1989; 8: 71-8.
- 18) Lee HS, Choi Y, Yu SH, Koh HI, Kim MJ, Ko KW. A renal biopsy study of hepatitis B virus-associated nephropathy in Korea. *Kidney Int* 1988; 34: 537-43.
- 19) Pirani CL. Evaluation of Kidney biopsy specimens. In: Tisher CC, Brenner BM Eds. *Renal Pathology with clinical and functional correlations*. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1989: 11-42.
- 20) Nagy J, Bajtai G, Brasch H, et al. HBs Ag in renal disease(Letter). *Lancet* 1978; 2: 315-6.
- 21) Lai KN, Lai FM, Lo STH, Lam CWK. IgA nephropathy and membranous nephropathy associated with hepatitis B surface antigenemia. *Hum Pathol* 1987; 18: 411-4.
- 22) Rashid H, Morley AR, Ward MK, Kerr DNS, Codd AA. Hepatitis B infection in glomerulonephritis. *Brit Med J* 1981; 283: 948-9.
- 23) Eigenbrodt EH, Ware AJ. Renal involvement in hepatic disease. In: Tisher CC, Brenner BM Eds. *Renal Pathology with clinical and functional correlation*. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1989: 525-8.
- 24) Cadrobbi P, Bortolotti F, Zacchello G, Rinaldi Rm, Armigliato M, Realdi G. Hepatitis B virus replication in acute glomerulonephritis with chronic active hepatitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 583-5.
- 25) Hirshi HZ, Ainsworth SK, DeBeukelaer M, Brissie RM, Hennigar GR. Membranous glomerulonephritis in a child asymptomatic for Hepatitis B virus concomitant seropositivity for HBsAg and Anti-HBs. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 597-602.
- 26) Lai KN, Li PKT, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to Hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324: 1457-62.
- 27) Hirose H, Udo K, Kojima M, et al. Deposition of hepatitis Be antigen in membranous glomerulonephritis: Identification by F(ab')₂ fragment of monoclonal antibody. *Kidney Int* 1984; 26: 338-41.
- 28) Knieser MR, Jenis EH, Lowenthal DT, Bancroft WH, Burns W, Shalhoub R. Pathogenesis of renal disease associated with viral hepatitis. *Arch Pathol* 1974; 97: 193-200.
- 29) West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management(*Nephrology forum*). *Kidney Int* 1986; 29: 1077-93.
- 30) Feldman D, Goldstein AL, Cox DC, Grimley PM. Cultured human endothelial cells treated with recombinant leukocyte A interferon. Tubuloreticular inclusion formation, antiproliferative effect, and '2~5' oligoadenylate synthetase induction. *Lab Invest* 1988; 58: 584-8.
- 31) Burkholder PM, Hyman LR, Barber TA. Extracellular clusters of spherical microparticles in glomeruli in human renal glomerular diseases. *Lab Invest* 1973; 28: 415-25.