

IgA신증에서 간질내 단핵세포 침윤 및 그 아형분포

연세대학교 의과대학 병리학교실

정현주 · 임현이 · 성순희 · 최인준

Interstitial Mononuclear Cell Infiltration and its Phenotypes in IgA Nephropathy

Hyeon Joo Jeong, M.D., Hyunee Yim, M.D., Sun Hee Sung, M.D. and In Joon Choi, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

To know the correlation between glomerular and tubulointerstitial lesion and to define the characteristics of interstitial inflammatory cells in IgA nephropathy, we selected 30 cases of IgA nephropathy and classified according to WHO classification and graded tubulointerstitial lesion as mild, moderate and severe. Paraffin-embedded 5μ sections were stained with UCHL-1, L26 and CD68 antibodies. More than 20 fields were examined in each case under the high power microscopy and the number of positive cells were counted.

There was positive correlation between the severity of glomerular and that of tubulointerstitial lesion. The most common inflammatory cells in the interstitium were UCHL-1 positive cells followed by CD68 and L26 positive cells. As the WHO grade or tubulointerstitial lesion increased, the numbers of positive cells were increased in all three groups. The proportion of UCHL-1 positive cells were increased in cases with high WHO grade whereas that of L26 positive cells in cases with severe tubulointerstitial lesions. Proteinuria was correlated with the degree of inflammatory cell infiltration, especially with that of L26 positive cells. (**Korean J Pathol 1994; 28: 506~510**)

Key Words: IgA nephropathy, Mononuclear cell, Tubulointerstitial lesion, Immunohistochemistry

서론

1968년 IgA신증이 사구체 메간지움세포의 증식 및 메간지움내 현저한 IgA의 침착을 특징으로 하는 병변으로 기술된 이래, 현재 전세계적으로 빈발하는 원발성 사구체신염의 하나로 알려져 있으며¹⁾, 우리나라에

서도 원발성 사구체신염의 약 20%내외로 보고되고 있다²⁻⁴⁾.

이 질환은 약 1/3에서 서서히 만성 신부전으로 이행하며⁵⁻⁶⁾, 임상 소견이 심해짐에 따라 병리소견도 진행된다고 알려져 있다⁷⁻⁸⁾. 이후와 관련있는 조직학적 인자들로서는 미만성의 메간지움세포 증식 및 경화⁹⁾, 반월¹⁰⁾, 모세혈관고리내 전자고밀도물질의 침착¹¹⁾, 세노관 및 간질의 변화¹²⁾, 혈관의 경화 등이 거론되었고 이러한 조직학적 소견은 대체로 다량의 단백뇨와 관련이 있다고 하였다¹³⁾. IgA신증의 병인은 불분명하나 일반적으로 면역복합체에 의한 질환으로 생각되고 있다. 그러나 IgA를 합성하는데 T세포가 관여하며¹⁴⁾, IgA신증 환자의 혈액내 림프구 아형의 변동이 나타나

접 수: 1994년 2월 1일, 게재승인: 1994년 5월 30일
주 소: 서울시 강남구 도곡동 146-92, 우편번호 135-270
영동세브란스병원 해부병리과, 정현주

* 이 연구는 1988년도 연세대학교 교수연구비로 이루어졌음.

고^{15~19)} 대식세포의 HLA class II 표현의 증가가 보고됨²⁰⁾에 따라 세포매개성 면역에 대한 관심이 증가하고 있다. 세포매개성 면역과 관련된 조직학적 연구로는 사구체내 또는 간질내 침윤된 염증세포에 관한 것으로서, 주로 단핵구/대식세포계 및 T세포들이 침윤되는데 이 세포들은 면역학적 기전과 관련있을 것으로 추정되었다^{21~22)}. 그러나 이러한 침윤이 사구체 병변 및 세뇨관-간질의 병변의 진행과 관련될 것인지에 관한 보고는 드물다²³⁾. 세뇨관 및 간질의 변화는 세뇨관의 위축 및 간질의 섬유화로 대개 동시에 출현하며, 이와 더불어 확장된 간질내 염증세포 침윤이 자주 관찰되는데, 이들은 대개 단핵세포이다.

본 연구는 IgA신증환자에서 간질내 침윤된 단핵세포가 사구체 또는 간질의 병변이 진행됨에 따라 어떻게 변화하는지 살펴보고 단핵세포의 구성이 변화하는지를 알아보고자 하였다. 또한 침윤된 단핵세포의 유형과 혈청 크레아티닌 및 단백뇨와의 상관성을 살펴보고자 하였다.

재료 및 방법

연구대상은 신생검으로 진단된 IgA신증 30예로서, 이들은 남자 16명, 여자 14명으로 평균 나이는 22.2 (5~49)세였다. 입원당시의 증세를 보면 육안적 혈뇨 13명(43.3%), 지속적인 현미경적 혈뇨 3명(10.0%), 단백뇨 5명(16.7%), 단백뇨 및 혈뇨 9명(30.0%)이었다. BUN은 평균 13.2 ± 6.6 mg/dl, 혈청 크레아티닌은 평균 1.0 ± 0.8 mg/dl로서 1.5 mg/dl 이상이 2명이었으며 각각 2.0 mg/ml, 4.6 mg/dl이었다. 광학현미경하에서 IgA신증을 WHO분류에 따라 분류하여 grade I 정상, grade II 정도의 메잔지음세포증식, grade III 국소성 분절성 사구체신염, grade IV 미만성 메잔지음세포증식, grade V 미만성 경화성 사구체신염으로 구분하였다²⁴⁾. 이와는 별도로 분절성 사구체경화의 비율을 구하였다. 세뇨관-간질의 변화, 즉 세뇨관 위축 및 간질의 섬유화는 그 정도에 따라 음성(negative), 경도(mild), 중등도(moderate) 및 고도

(severe)로 나누었다.

면역조직화학적 염색을 위해 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매된 신생검조직을 5 μ 두께로 연속절편하여 탈파라핀한 후 B세포의 표지자인 L26, T세포의 표지자인 UCHL-1, 단핵구의 표지자인 CD68를 LSAB kit(Dako사)를 이용, 일관적으로 염색하였다. 간질내 침윤된 염증세포는 400배에서 20시야이상 검경하여 양성세포의 수를 세고 평균을 구하였으며, 사구체 및 간질의 변화와 비교하였다. 통계학적 처리는 SPSS/PC⁺를 이용하였으며, p value가 0.05 미만인 경우에 유의하다고 하였다.

결 과

IgA신증 30예를 WHO분류에 따라 나뉘보면, grade II가 14예로 가장 많았고, grade I 1예, grade III 10예, grade IV 5예였으며 grade V는 없었다. 사구체 변화를 중심으로 한 WHO분류와 세뇨관-간질의 병변을 비교하여보면 grade I과 II에서는 경도의, grade III은 중등도의 간질병변이 흔히 동반되었고, grade IV는 중등도와 고도의 간질병변을 보여 사구체 병변이 심해짐에 따라 세뇨관-간질의 병변도 이에 비례하여 진행되는 경향이였다(Table 1).

침윤된 염증세포를 면역조직화학 염색한 결과 T세포의 표지자인 UCHL-1 양성세포가 가장 많았으며, CD 68, L26 양성세포의 순이었다. WHO분류에 의한 조직학적 등급과 침윤된 세포의 종류를 비교했을 때 등급에 무관하게 UCHL-1, CD 68, L26 양성세포의 순으로 침윤되었다. 조직학적 등급이 올라갈수록 침윤된 염증세포의 절대수는 많아지는 경향이였으며 CD68 양성세포의 증가가 뚜렷하였다. 세뇨관-간질의 병변을 중심으로 보면, 간질의 섬유화가 심해질수록 UCHL-1, CD68, L26 양성세포의 절대수가 모두 증가하는 경향을 보였으며, 각 염증세포의 비율은 경도와 중등도에서는 비슷하였으나, 고도의 경우 L26 양성세포가 뚜렷이 증가되었다(Table 2).

침윤된 단핵세포의 유형과 임상소견간의 상관성을

Table 1. Correlation between WHO grades and tubulointerstitial lesions in IgA nephropathy

WHO grade	Tubulointerstitial lesion				Total(%)
	Negative	Mild	Moderate	Severe	
I	0	1	0	0	1(3.3)
II	1	11	2	0	14(46.7)
III	0	2	7	1	10(36.7)
IV	0	1	2	2	5(19.3)
V	0	0	0	0	0(0.0)
Total	1	15	11	3	30(100.0)

Table 2. Correlation between histologic grade and phenotype of mononuclear cells

	UCHL-1	L26	CD68
WHO grade			
I	4.00*	0.00	0.00
II	6.92±5.20	1.24±1.34	1.67±1.27
III	11.97±9.15	4.53±3.94	5.03±4.11
IV	13.23±10.60	3.88±4.25	9.38±7.95
Tubulointerstitial lesion			
Negative	4.1	0.0	4.4
Mild	6.41±4.55	1.11±1.06	1.75±1.20
Moderate	11.60±9.90	3.90±3.09	5.72±6.85
Severe	13.66±9.55	6.73±6.13	6.63±7.85
Total	9.52±7.82	2.65±3.20	3.79±5.06

* No. of immunoreactive cells/HPF. mean ± S.D.

Table 3. Correlation between clinical and histologic parameters

	CR	UP
WHO grade	.721*	.050
Grade of TI	.556	.001
UCHL-1 positive cells	.387	.016
CD 68 positive cells	.430	.009
L26 positive cells	.170	<.001

*P value

abbreviations: CR, serum creatinine; UP, urinary protein excretion; TI, tubulointerstitial lesions

보면 혈청 크레아티닌치와는 상관성이 없었으나, 단백뇨와는 모두 상관성이 있었으며, 특히 L26양성세포와의 관계가 뚜렷하였다(Table 3).

고 찰

간질내 침윤되는 염증세포들은 사구체신염 뿐 아니라 비사구체신염에서도 흔히 관찰되며 대부분 단핵구 또는 림프구로 생각되어왔다. 사구체질환은 대부분 면역학적인 기전에 의해 사구체가 파괴되는 것으로 생각되므로 세뇨관 또는 간질의 변화에 대한 관심이 적었으며 따라서 침윤된 염증세포에 대한 인식도 적었다. 이후 여러 종류의 사구체신염에서 간질의 변화가 임상상 및 예후판정에 관련이 있다고 보고되었으며, IgA 신증에서도 간질의 병변이 사구체 병변과 함께 예후판정에 있어서 중요한 인자로 인정되었다²⁴⁾. 이때 세뇨관 및 간질의 병변은 세뇨관 위축 및 간질의 섬유화를 의미하며 병변이 점차 진행됨에 따라 확장된 간질

내 다수의 염증세포 침윤을 관찰할 수 있다. 이러한 침윤은 일반적으로 비특이적인 것으로 생각되어왔으나 면역학적 기전과 관련된 것이라는 주장도 있었다.

IgA신증이 면역학적 기전에 의해 발생할 것이라는 사실은 혈중 IgA를 포함하는 면역복합체 또는 IgA수치가 증가되어 있으며, 사구체내 면역글로블린 및 보체가 침착되고, 이식후 재발하는 점²⁵⁾들로 뒷받침되어왔다. 또한 IgA신증환자 또는 일부 가족에서 IgA의 합성이 증가된다고 보고되었다^{26~27)}. 그러나 IgA신증환자에서 면역복합체가 검출되는율이 높지 않으며 이 질환의 원인되는 항원이 무엇인지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

한편 IgA합성은 T세포에 의존적인 현상으로 알려졌으며¹⁴⁾ 이 질환의 면역학적 이상 소견을 T세포의 변화와 관련짓고자 하는 시도가 있어왔다. 이와 관련된 소견으로는 T suppressor세포의 감소^{15,18)}, T helper 세포의 증가¹⁶⁾ 및 sIgM-B 세포로부터 sIgA-B세포로의 전환¹⁴⁾으로 이들은 모두 면역조절능의 이상에 의한 결과로 이해되고 있다. 이러한 이상 소견은 휴지기에는 없다가 육안적 혈뇨와 동시에 나타난다는 보고도 있으며¹⁷⁾, 이와 반대로 림프구 아형의 변동이 없다는 보고도 있다^{19,28)}. 그러나 이 연구들은 모두 말초혈액내 임파구의 변동사항으로서 병변이 존재하는 신장의 변화를 대변하지는 못하였다. Sabadini등²¹⁾은 신조직을 대상으로 T세포에 대한 염색을 시행, 혈액 소견과는 달리 T suppressor/cytotoxic세포가 증가되고, T helper 및 단핵구는 정상이라고 하였다. 이러한 상반되고 미흡된 결과는 어떤 일관성있는 결론을 내리기에 부족하므로 본 연구를 시행하였다.

본 연구에서는 먼저 IgA신증의 사구체 병변과 세뇨관-간질의 병변이 진행되는 정도를 비교하였으며, 이는 대체적으로 일치하는 경향을 나타냈다. 즉 사구체 병변의 등급이 높아질수록 세뇨관-간질의 병변이 진행

되었다. 침윤된 염증세포의 수는 간질이 넓어짐에 따라 그 절대수가 늘어났으며 사구체 변화들 증가하거나 간질성신염이 병발된 것으로 생각되는 예는 관찰되지 않아 사구체 병변에 이차적으로 동반되는 것으로 생각되었다. 둘째로 간질내 침윤된 염증세포에 대한 면역조직화학염색 결과 침윤된 세포는 T세포가 가장 많았으며 단핵구, B세포의 순이었다. WHO등급이나 간질의 병변정도가 증가됨에 따라 전체적인 숫자가 늘어나는 경향이었으며, 사구체의 조직학적 등급이 높아지는 경우 CD68 양성세포가, 간질의 병변이 심한 경우 L26 양성세포가 특히 증가되었다.

Alexopoulos 등²¹⁾은 IgA신염의 신장조직내 침윤된 염증세포가 주로 단핵구/대식세포 및 T 세포라 하였으며, B세포의 증가는 신기능의 저하와 관련된다고 보고하였다. 본 연구의 경우 B세포는 단백뇨 및 간질의 병변과 상관관계가 있어 신 기능의 저하를 간접적으로 표현한다고 생각하였다. IgA신증에서 T세포 및 단핵구의 현저한 침윤이 세포매개성 면역과 관련된 가능성도 있으며, 특히 CD4양성세포의 침윤은 지연성 과민반응의 역할을 시사하기도 한다²²⁾. 비면역학적 기전에 의한 간질의 손상 및 비특이적인 염증세포 침윤의 가능성은 배제할 수 없으나 대부분의 환자들이 나이가 젊고, 혈관 질환이 없으며, 혈청 크레아티닌치가 높지 않은 점으로 가능성이 적을 것으로 생각하였다. 한편 Stachura 등²⁰⁾은 IgA신증에서 T helper/inducer 세포가 현저히 많다고 하였으며 여러 종류의 사구체신염을 대상으로 간질내 염증세포에 대한 염색을 시행한 결과 대부분 T세포 특히 T helper/inducer계가 많다고 하였다³⁰⁻³²⁾. 그러나 낭창성신염의 경우는 T cytotoxic/suppressor세포가 많다고 하였으며³⁰⁾, 국소분절성 사구체경화증에서는 단핵구가 많다고 하였다³⁰⁾. 그러나 염증세포의 표현형 자체가 그 기능을 대변하지 못하므로 각각의 사구체신염에서 염증세포가 어떤 역할을 하는지 알기 어려울 것으로 생각하였다. 세뇨관과 간질의 병변 정도 및 침윤된 단핵세포는 단백뇨와 상관성이 있었으며, 특히 L26양성세포와의 관계가 뚜렷하였으나, 혈청 크레아티닌치 또는 육안적 또는 현미경적 혈뇨와는 상관성이 없었다(미발표 수치). 이 결과는 Yoshioka 등³⁴⁾의 보고와 일치하지만 이 논문에서는 사구체병변의 정도에 대해서는 언급이 없었으며, 간질의 변화에 대한 설명이 없어 결과를 서로 비교하기 어려웠다.

간질내 침윤된 세포의 수가 증가되더라도 사구체내 염증세포들은 거의 관찰되지 않았으며, 이는 간질내 염증세포 침윤은 사구체 손상과는 다른 경로에 의해 이루어질 가능성도 있다고 생각하였다.

이상을 종합해보면 신세뇨관의 사구체병변이 심해짐에 따라 비슷한 속도로 신세뇨관의 위축 및 간질의 섬유화가 진행되면서 염증세포 침윤이 나타나며, 초기에는 T세포와 단핵구/대식세포가, 후기에는 B세포가 현

저히 침윤하는 것은 간질의 병변이 면역학적 기전에 의한 것임을 시사한다고 생각하였다.

결 론

IgA신증 30예를 대상으로 하여 T, B세포 및 단핵구의 표지자인 UCHL-1, L26, CD68에 대하여 면역조직화학적 염색을 시행하고 다음의 결론을 얻었다.

- 1) IgA신증의 사구체 병변이 진행됨에 따라 세뇨관-간질의 병변이 진행되며, 염증세포침윤이 동반되었다.
- 2) 침윤된 염증세포는 T세포가 가장 많았고, 단핵구, B세포의 순이었다.
- 3) WHO 등급이 높아짐에 따라 CD68 양성세포가 증가되었으며, 세뇨관-간질의 병변이 진행됨에 따라 L26양성세포가 증가되었다.

참 고 문 헌

- 1) Schena FP. *A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. Am J Med* 1990; 89: 209-15.
- 2) 김명재, 임천규, 조병수, 김윤화, 양문호. IgA nephropathy의 병리조직학적 검색. *대한신장학회지* 1985; 4: 197-210.
- 3) 윤정환, 이호영, 하성규, 김도영, 주현영, 한대석. 특발성 IgA신병증에 대한 임상적 고찰. *대한신장학회지* 1985; 4: 218-23.
- 4) 이영천, 오하영, 박정식. IgA신병증의 임상상에 대한 연구. *인간과학* 1987; 11: 798-803.
- 5) Mina SN, Murphy WM. *IgA nephropathy. A comparative study of the clinicopathologic features in children and adults. Am J Clin Pathol* 1985; 83: 699-75.
- 6) Levy M, Gonzalez-Burchard G, Broyer M, Dommergues JP, Foular M, Sorez JP, Habib R. *Berger's disease in children. Natural history and outcome. Medicine* 1985; 64: 157-80.
- 7) D'Amico G. *Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Nephron* 1985; 41: 1-13.
- 8) Lai KN, Ho CP, Chan KW, Yan KW, Lai FM, Vallance-Owen J. *Nephrotic range proteinuria a good predictive index of disease in IgA nephropathy? Quart J Med* 1985; 57: 677-87.
- 9) Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H. *IgA nephropathy: Prognostic significance of proteinuria and histological alterations. Nephron* 1983; 34: 146-53.
- 10) Abe T, Kida H, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y, Tomosugi N, Hattori N. *Participation of extracapillary lesions(ECL) in progression of IgA nephropathy. Clin Nephrol* 1986; 25: 37-41.

- 11) Yoshimura M, Kida H, Abe T, Takeda S, Katagiri M, Hattori N. *Significance of IgA deposits on the glomerular capillary walls in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 1987; 11: 404-9.
- 12) Mackensen-Haen S, Eissele R, Bohle A. *Contribution on the correlation between morphometric parameters gained from the renal cortex and renal function in IgA nephritis. Lab Invest* 1988; 59: 239-44.
- 13) Gallo GR, Katafuchi R, Neelakantappa K, Baldwin DS. *Prognostic pathologic markers in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis* 1988; 12: 362-5.
- 14) Sakai H, Miyazaki M, Endoh M, Nomoto Y. *Increase of IgA-specific switch T cells in patients with IgA nephropathy Clin Exp Immunol* 1989; 78: 378-82.
- 15) Sakai H, Nomoto Y, Arimori S. *Decrease of IgA specific suppressor T cell activity in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol* 1979; 38: 243-8.
- 16) Egido J, Blasco R, Sancho J, Lozano L. *T cell dysfunctions in IgA nephropathy: Specific abnormalities in the regulation of IgA synthesis. Clin Immunol Immunopathol* 1983; 26: 201-12.
- 17) Lai KN, Lai FM, Chui SH, Chan YM, Tsao GSW, Leung KN, Lam CWK. *Studies of lymphocyte subpopulation and immunoglobulin production in IgA nephropathy. Clin Nephrol* 1987; 28: 281-7.
- 18) Kameda A, Yoshikawa N, Shiozawa S, Doi K, Nakamura H. *Lymphocyte subpopulations and function in childhood IgA nephropathy. Nephron* 1991; 59: 546-51.
- 19) 강종명, 안명주, 강경원. 각종 사구체신염에서의 B 및 T-세포에 관한 연구. *대한신장학회지* 1993; 12: 304-15.
- 20) Roccatello D, Coppo R, Piccoli G, Cavalli G, Guerra MG, Funaro A, Amore A, Roggero S, Borgianni R, Amprimo MC, Scalzo B, Alessio M, Quattrocchio G, Sena LM. *Phenotypic and functional analysis of circulating phagocytic cells in IgA nephropathy patients. Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 618-24.
- 21) Sabadini E, Castiglione A, Colasanti G, Ferrario F, Civardi R, Fellin G, D'Amico G. *Characterization of interstitial infiltrating cell in Berger's disease. Am J Kidney Dis* 1988; 12: 307-15.
- 22) Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Nolasco F, Cameron JS. *The role of interstitial infiltrates in IgA nephropathy; A study with monoclonal antibodies. Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 187-95.
- 23) Sinniah R. *IgA mesangial nephropathy: Berger's disease. Am J Nephrol* 1985; 5: 73-83.
- 24) Lee SMK, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, Katz AI. *IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. Human Pathol* 1982; 13: 314-22.
- 25) Berger J. *Recurrence of IgA nephropathy in renal allografts. Am J Kidney Dis* 1988; 12: 371-2.
- 26) Bannister KM, Drew PA, Clarkson AR, Woodroffe AJ. *Immunoregulation in glomerulonephritis, Henoch Schönlein purpura and lupus nephritis. Clin Exp Immunol* 1983; 53: 384-90.
- 27) Schena FP, Scivittaro v, Ranieri E, Di Cillo M, Aventaggiato L. *Abnormal production of IgA1 and IgA2 by peripheral blood mononuclear cells in relatives of patients with primary IgA nephropathy [abstract]. Kidney Int* 1990; 37: 445.
- 28) Linne T, Wasserman J. *Lymphocyte subpopulations and immunoglobulin production in IgA nephropathy. Clin Nephrol* 1985; 23: 109-11.
- 29) Stachura I, Si L, Madan E, Whiteside T. *Mononuclear cell subsets in human renal disease. Enumeration in tissue sections with monoclonal antibodies. Clin Immunol Immunopathol* 1984; 30: 362-73.
- 30) Brunati C, Brando B, Confalonieri R, Belli LS, Lavani MG, Minetti L. *Immunophenotype of mononuclear cell infiltrates associated with renal disease. Clin Nephrol* 1986; 26: 15-20.
- 31) Boucher A, Droz D, Adafer E, Noel L-H. *Characterization of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. Kidney Int* 1986; 29: 1043-9.
- 32) Hooke DH, Gee DC, Atkins RC. *Leukocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. Kidney Int* 1987; 31: 964-72.
- 33) D'Agati V, Appel GB, Estes D, Knowles DM II, Pirani CL. *Monoclonal antibody identification of infiltrating mononuclear leukocytes in lupus nephritis. Kidney Int* 1986; 30: 513-21.
- 34) Yoshioka K, Takemura T, Aya N, Akano N, Miyamoto H, Maki S. *Monocyte infiltration and cross-linked fibrin deposition in IgA nephritis and Henoch-Schoenlein purpura nephritis. Clin Nephrol* 1989; 3: 107-12.