

초점성 분절성 신사구체 경화증을 동반한 전자간성 신증에서의 형태계측학적 검색

서울대학교 의과대학 병리학교실

김 태 숙 · 이 현 순

Morphometric Analysis of Preeclamptic Nephropathy with Focal Segmental Glomerulosclerosis

Tae Sook Kim, M.D. and Hyun Soon Lee, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

To evaluate the structural characteristics that might be related to the clinical features noted in preeclamptic patients with focal segmental glomerulosclerosis(FSGS), we analyzed postpartum renal biopsies of 8 preeclamptic patients with FSGS(group 1) by morphometry and studied the structural-functional relationships. These findings were also compared with those from three postpartum cases with minimal change lesion(group 2) and normal age-matched women(group 3). Mean glomerular volume (MGV) in group 1 and group 2 was $(2.64 \pm 0.49) \times 10^6 \mu\text{m}^3$ and $(2.56 \pm 0.25) \times 10^6 \mu\text{m}^3$, respectively. MGV in both groups was significantly increased compared with that of the control group $[(1.11 \pm 0.22) \times 10^6 \mu\text{m}^3]$ ($p < 0.0005$). The volume density of the mesangium/glomerulus [Vv(mes/glom)] in the group 1 patients was significantly increased ($p < 0.0001$) when compared with that of the group 2 and the control group patients. The increment of Vv(mes/glom) was related to both the mesangial cell proliferation and expansion of mesangial matrix. The volume density of the capillary lumen/glomerulus[Vv(cap/glom)] in group 1 was significantly decreased ($p < 0.0001$) when compared with that of group 2 and the control group. Vv(cap/glom) was directly related to Ccr in group 1 ($r=0.70$, $p=0.05$). These results suggest that reduced capillary luminal area caused by mesangial interposition is related to the decreased glomerular filtration rate in preeclamptic FSGS. (Korean J Pathol 1995; 29: 624~633)

Key Words: Morphometry, Focal segmental glomerulosclerosis, Preeclampsia, Renal function, Pregnancy

서 론

임신시 유발될 수 있는 전자간증은 재태기간 20주

접 수: 1995년 1월 13일, 게재승인: 1995년 5월 15일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 이현순

*본 논문은 1992년도 서울대학교 병원 지정 연구비의 일부 보조로 이루어 졌음.

이후에 지속적인 고혈압 및 단백뇨가 발현되는 임상적 증후군을 통칭하며 대개 분만과 더불어 이들 징후는 소실된다¹. 그러나 임신전부터 존재하거나 또는 임신중 발생한 원발성 신질환의 경우에도 상기 전자간증과 같은 증상을 보이므로 임상적으로 감별이 매우 어려우며, 이러한 경우 전자간증에 특징적인 신장 소견만이 그 감별점이 될 수 있다². 전자간성 신증(preeclamptic nephropathy)의 조직학적 소견으로는 신사구체의 비대, 내피세포의 부종, 공포화, 세포질

내의 지방질의 침착과 "cigar-shaped lobule"의 형성 및 메산지움의 증첩 등이 포함된다³⁻⁵. 최근 전자간증에서의 신병변의 한 형태로서 초점성 분절성 신사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis, 이하 FSGS)이 제시된 바^{6,7} 이는 특히 심한 전자간증의 경우 잘 동반되며⁸, 분만후 추적 검사시 완전히 회복된다는 점에서 치료에 잘 반응하지 않고 만성 신사구체 병변으로 진행되는 원발성 FSGS⁹와 구분된다. 전자간성 신병변에서 관찰되는 FSGS의 병태생리학적 기전은 아직 잘 알려진 바가 없으나, 원발성 FSGS의 경우 사구체에서의 혈장 과여과(hyperfiltration)가 그 유발 요인중의 하나임은 실험적으로 제시된 바 있다¹⁰.

저자들은 전자간성 신증이라 진단되어 신생검을 한 환자중 전자간성 신증의 소견과 FSGS의 소견을 동시에 보인 8명(제 1군)과 전자간성 신증의 병변없이 미세변화형 신증의 소견을 보인 3명(제 2군)의 환자를 대상으로 하여 각각의 신사구체 용적(mean glomerular volume: MGV), 메산지움의 신사구체에 대한 용적비[Vv(mes/glom)] 및 모세혈관 내강의 신사구체에 대한 용적비[Vv(cap/glom)] 등을 형태 계측학적으로 비교 분석하고 그 임상상과의 관련성을 조사함으로써 FSGS를 동반한 전자간성 신증 환자에서 관찰되는 임상상과 병리조직학적 특성간의 상관관계를 구명하려고 하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

1985년부터 1992년까지 만 8년간 서울대학교병원 병리과에서 전자간성 신증이라는 임상 진단하에 분만후 신생검을 시행하여 의뢰된 환자중 전자간성 신증 연관성 FSGS로 진단받은 8명(제 1군)과 전자간성 신증이 아닌 원발성 미세변화형 신증으로 분류된 3명(제 2군)을 대상으로 하였다. 이들은 모두 분만후 1개월 이내에 생검되었다(Table 1)¹¹. 이외에 정상 대조군으로는 동일 연령군의 미세변화형 신증으로 진단된 5명(제 3군)을 선택하였다.

1) 병리 조직학적 검색: 신생검 조직은 광학 현미경적, 전자 현미경적 및 면역 형광 현미경적 검색을 위하여 삼분하였다. 광학 현미경용의 시료를 Zenker 용액에서 2시간 동안 고정하고 수돗물로 수세한 후 10% 중성 포르말린에 4시간 동안 고정한 다음, 파라핀 포매후 2 μm 두께로 연속 박절하여 Hematoxyline & eosin(H&E) 염색과 Periodic acid-Schiff(PAS) 염색을 시행하였다. 각 슬라이드에는 2 μm 두께로 연속 박절된 10개의 조직이 봉입되어 각 슬라이드를 관찰하면 연속되는 절편에서 20 μm의 두께만큼 관찰할 수 있게 하였다¹².

Table 1. Characteristics of patients in preeclamptic nephropathy with FSGS

Case no.	Age (years)	During pregnancy				Biopsy interval to delivery (days)	At the time of biopsy				Outcome of delivery (Gestational age :weeks)
		Onset of preeclampsia (weeks)	Maximum blood pressure (mmHg)	Ⓢprotein excretion (gm/day)	ⓈCr (mg/dl)		Blood pressure (mmHg)	Ⓢprotein excretion (gm/day)	Ⓢ Cr (mg/dl)	GFR (ml/min/1.73m ²)	
1	31	39	170/110	4+	1.4	30d	130/90	0.5	0.9	43	C/H*
2	33	34	150/100	4+	1.5	19d	130/80	8.8	0.7	72	C/S(36+5)
3	24	32	160/100	7.2	1.2	30d	120/80	4.5	1.0	87	C/S(33)
4	32	38	170/100	6.8	0.8	20d	140/80	1.8	0.8	78	C/S(29)**
5	28	29	160/100	9.9	1.6	23d	100/60	4.1	0.9	66	C/S
6	25	36	150/100	4+	1.3	7d	120/80	3.4	1.0	104	N/D
7	28	31	150/100	4+	0.8	21d	150/100	8.0	0.9	62	C/S
8	26	25	160/100	4+	2.1	25d	130/80	4.9	1.2	85	C/S
mean	28.4	33			1.34	21.9		4.50	0.93	74.6	
SD	3.12	4.7			0.40	6.86		2.64	0.14	18.4	

C/H : Cesarian hysterotomy C/S : Cesarian section N/D : Not determined C/S unmarked : Fullterm delivery
 * Fetal death in utero ** Neonatal death

2) 신사구체 병변의 형태학적 검색: 각 증례에서 10개에서 80개의 신사구체를 관찰하였으며 그 전체 평균은 33.3 ± 19.5 개였다. 각 표본에서 사구체 전경화(global sclerosis)와 FSGS의 유무를 조사하고 그 출현 빈도를 관찰된 신사구체 총 수에 대한 백분율로 표시하였다. 이때 계측된 전 사구체 수에 대해 전경화 또는 분절성 경화를 보인 사구체 수의 비율(%)을 산출하되, 적어도 경화되지 않은 사구체의 평균직경(mean diameter)만큼의 거리가 떨어진 조직편에서 관찰된 수만을 포함하였다¹³.

2. 연구방법

1) 형태 계측학적 검색

(1) 신사구체 용적: PAS염색이 된 연속 표본을 이용하여 신사구체의 평균용적을 측정할 때 요약하면 다음과 같다. ocular side에 거울이 부착된 광학 현미경을 이용하여 현미경의 상이 흰 벽면에 투사되도록 한다. 벽면에 미리 5×5 mm 눈금 간격의 형태 계측자를 부착하여 현미경상이 계측자위에 중첩되도록 한다. 벽면에 투사되는 상의 크기가 일정하도록 현미경과 벽간의 거리, 각도, 거울의 각도를 고정한 상태에서 분할 눈금간의 실제 거리를 측정한다. 이렇게 고정한 상태에서 각 증례의 신사구체를 200배로 관찰하고 그 면적을 점 분할 계측을 통해 구하였다. 그 계측은 신사구체가 차지하는 면적을 지나는 점의 갯수로 산출되었으며 측정되는 면의 2개의 사분변을 지나는 점은 계측에서 제외하였다. 이때 박절 표본

을 추적하여 경화되지 않은 사구체를 택하되, 모세혈관강과 모세혈관이 확실히 구분되고, 사구체 기저막이 위축되거나 주름져있지 않으며 사구체총맥내의 세포밀도가 적지않은 사구체를 택하여 위의 기술한 방식대로 Pg(the number of points falling on each glomerulus)를 측정한다^{11,12}. 점분할계측법에 의해 산출된 Pg를 근거로 각 증례에서 계측가능한 모든 신사구체의 면적으로부터 평균사구체면적(mean glomerular area: MGA)을, Hirose등(1982)이 기술한 공식에 의하여 다음과 같이 산출하였다¹⁴.

$$MGA = \bar{A}(\text{glom}) = \text{anti log}_{10} \left[\sum(\log_{10} Pg) \times \frac{k^2}{N} \right] (\mu\text{m}^2)$$

이때 N은 계측된 신사구체 총수(the number of glomerular profiles sampled)이고, 상수 k는

$$k = \frac{\text{distance between 2 adjacent points}}{\text{magnification}}$$

를 의미하며¹⁵, 이를 이용하여 평균사구체용적(MGV: mean glomerular volume)을 나타내면 다음과 같다¹⁷.

$$MGV = \frac{1.38}{1.01} \times (MGA)^{3/2}$$

(2) 신사구체 각 성분의 용적비: 신사구체의 각기

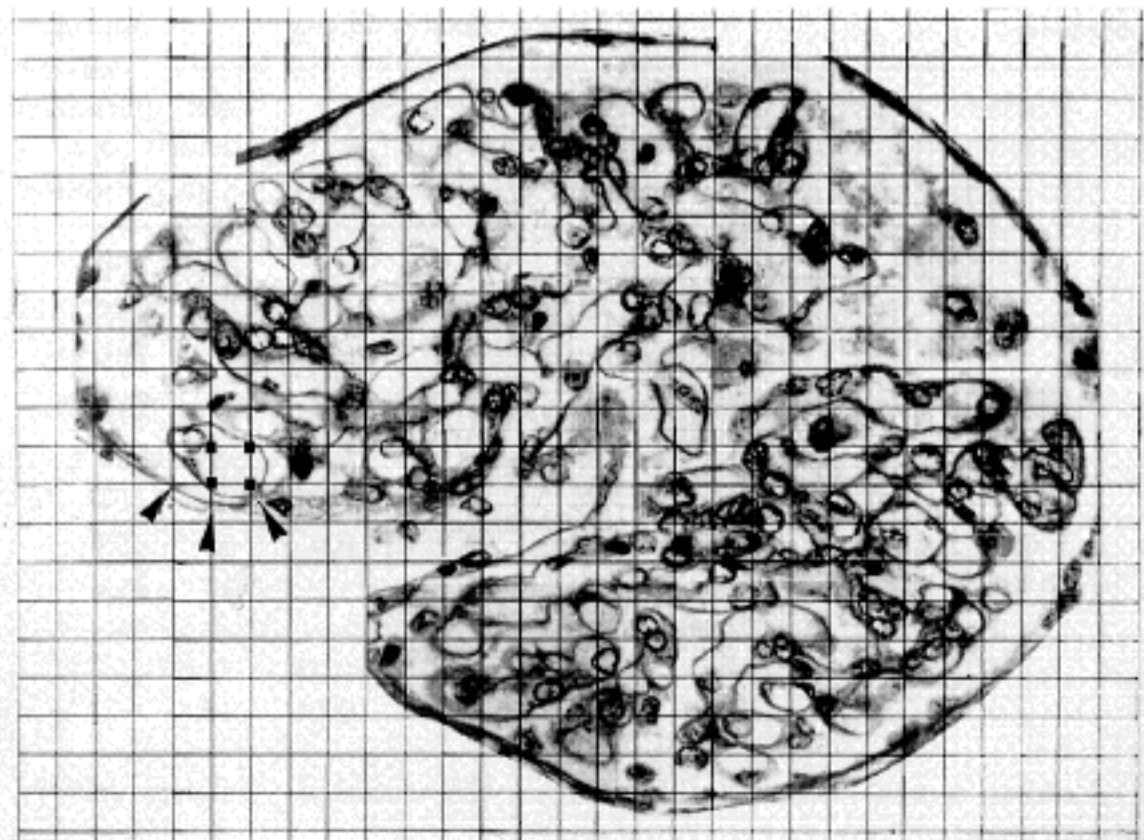


Fig. 1. Double square lattice grid superimposed on micrograph of the capillary lumen. The intersection of perpendicular lines make up 481 fine points and the intersections with capillary lumen (arrow) make up the 4 coarse points.

다른 성분들 즉 메산지움, 메산지움 세포 및 간질, 모세혈관 내강의 면적은 다음과 같은 방법을 통하여 산출되었다. 각 증례에서 가장 대표적인 신사구체 5개를 선택하여 1000배의 시야에서 oil immersion으로 사진을 찍어 5×7 inch 크기의 사진으로 인화하였다. 이 때 현상 및 인화는 모두 같은 배율로 하였으며 최종 배율을 알기위해 거리를 아는 계측자를 역시 1000배 시야에서 oil immersion으로 사진을 찍고 역시 같은 크기의 사진으로 인화하여 이 각각의 사진들을 오려 붙여 각 신사구체의 완전한 montage를 만든 후, 투명한 acetate지에 1.5 cm 간격의 눈금이 그려진 450×450 cm의 형태계측자를 만들어 그 성분들의 면적을 산출하였다. 이 때 450×450 cm의 형태계측 눈금자는 841개의 점 및 면적을 계측할 수 있다. 신사구체 면적과 용적을 산출할 때와 마찬가지로 그 계측은 신사구체 모식도에서의 구하고자 하는 성분이 차지하는 면적을 지나는 점의 갯수로서 산출하였으며 측정되는 면에서 2개의 사분변을 지나는 점은 계측에서 제외하였다(Fig. 1).

각 구성 성분의 면적비[Aa(c)]는 전체 사구체 총면적이 차지하는 면적에 해당하는 점 분할 갯수(Pg)와 각 성분의 점 분할 갯수(Pc)의 비로서 다음의 공식에 의하여 산출되었으며¹¹ 메산지움 세포, 간질, 메산지움 및 모세혈관 내강의 용적비 역시 같은 원리로 계측하였다.

$$Aa(c) = \frac{\sum Pc}{\sum Pg}$$

또한 Delesse의 원칙에 의하면¹⁸ 면적비(Aa)가 곧 용적비(Vv)이므로 메산지움 세포, 간질, 메산지움 및 모세혈관 내강의 용적비를 그 면적비로부터 산출할 수 있다.

$$Vv(c) = Aa(c) = \frac{\sum Pc}{\sum Pg}$$

2) 통계적 방법: 각 군간의 자료 분석은 Wilcoxon's rank sum test 로서 산출하였고 사구체의 구조-기능적 상관 관계에 관하여는 Spearman 상관계수 검증법을 이용하여 변수들간의 상관계수를 검증하였다. 결과는 평균치와 정규분포의 합(mean±SD)으로 표시하였으며, p<0.05인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

1. FSGS를 동반한 전자간성 신증 환자군에서의 임상 소견

8명의 FSGS를 동반한 전자간성 신증 환자군(제 1군)의 경우 환자의 평균 연령은 28.4±3.12 세였고, 생점이 된 날짜는 분만을 기준으로 21.9±6.86 일이었다. Ccr은 74.6±18.4 ml/min/1.73m² 였고 24시간 요단백 배설량은 4.50±2.64 gm/day였다. 모든 환자가 임신기간중 고혈압의 소견을 보였다. 5~64 개월의 추적 관찰 결과 모든 환자에서 단백뇨, 혈압 및 신기능 이상이 완전히 소실되는 것을 확인할 수 있

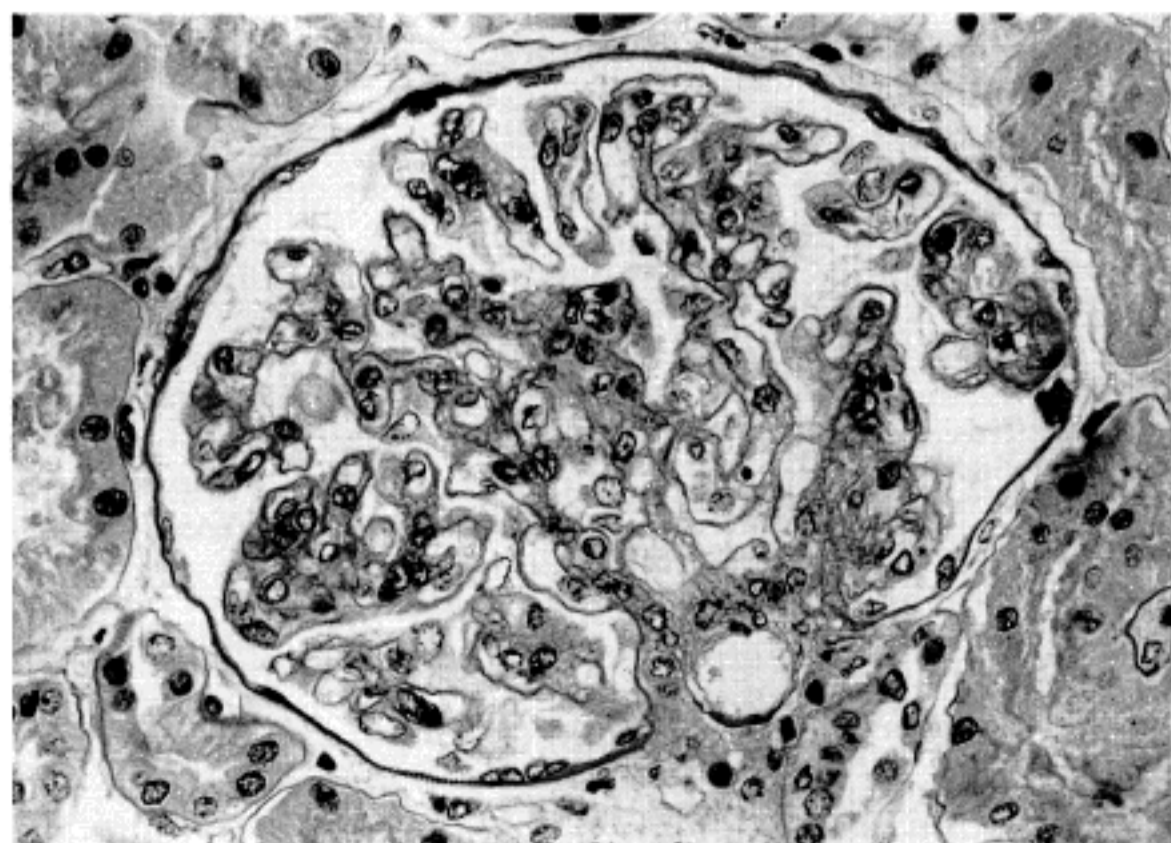


Fig. 2. A glomerulus from a case with preeclamptic nephropathy and FSGS(group 1) showing endothelial swelling, subendothelial deposits, and capillary luminal narrowing (PAS).

었다. 증례 3의 경우에는 두번의 연속 생검상, MGV가 정상 대조군의 평균치에 가까와짐을 관찰할 수 있었으며 세번째 생검이후 1년만에 만삭 정상 분만을 한 것이 확인되었다. 증례 5의 경우에서도 첫번째 생검 이후 37개월째 만삭 정상 분만이 확인되었다(Table 1).

2. FSGS를 동반한 전자간성 신증 환자군에서의 현미경적 관찰 소견

제 1 군의 모든 증례에서 전자간성 신증의 특이적

소견을 관찰할 수 있었다. 이들은 "cigar-shaped lobules"의 형성(Fig. 2)과 메산지움 세포 및 간질 모두를 포함한 확장 및 메산지움의 중첩 등을 포함하고 있었는데(Fig. 3) 생검의 시기에 따라 각각의 소견을 달리하였다²⁰. 제 1 군의 모든 증례에서 FSGS의 소견이 관찰되었고(Fig. 4) 제 1 군에서 계측된 전체 신사구체의 12.4±8.41%에서 관찰할 수 있었다(Table 2). 또한 대부분의 증례에서 신피질의 간질의 변화는 FSGS의 정도와 무관하게 경미하였다.

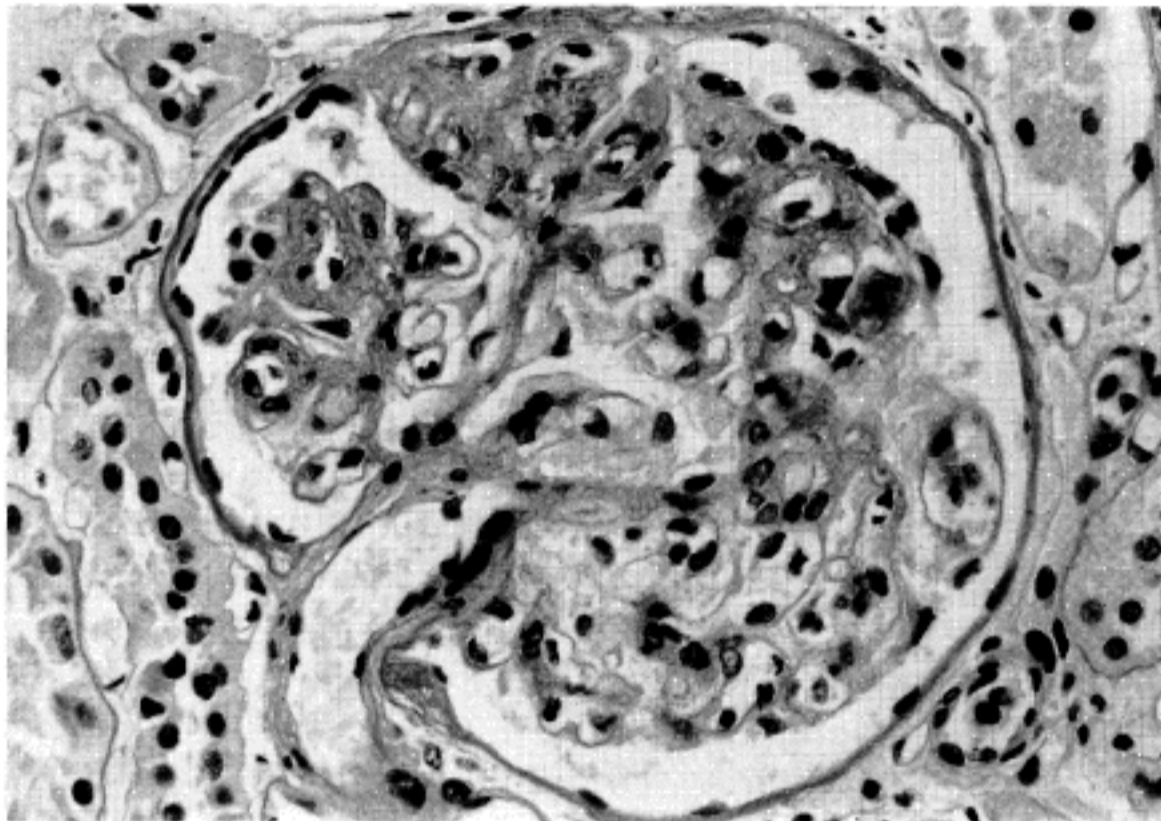


Fig. 3. A glomerulus from a case having preeclamptic nephropathy with FSGS(group 1) showing increment of mesangial matrix and cells as well as mesangial interposition (PAS).

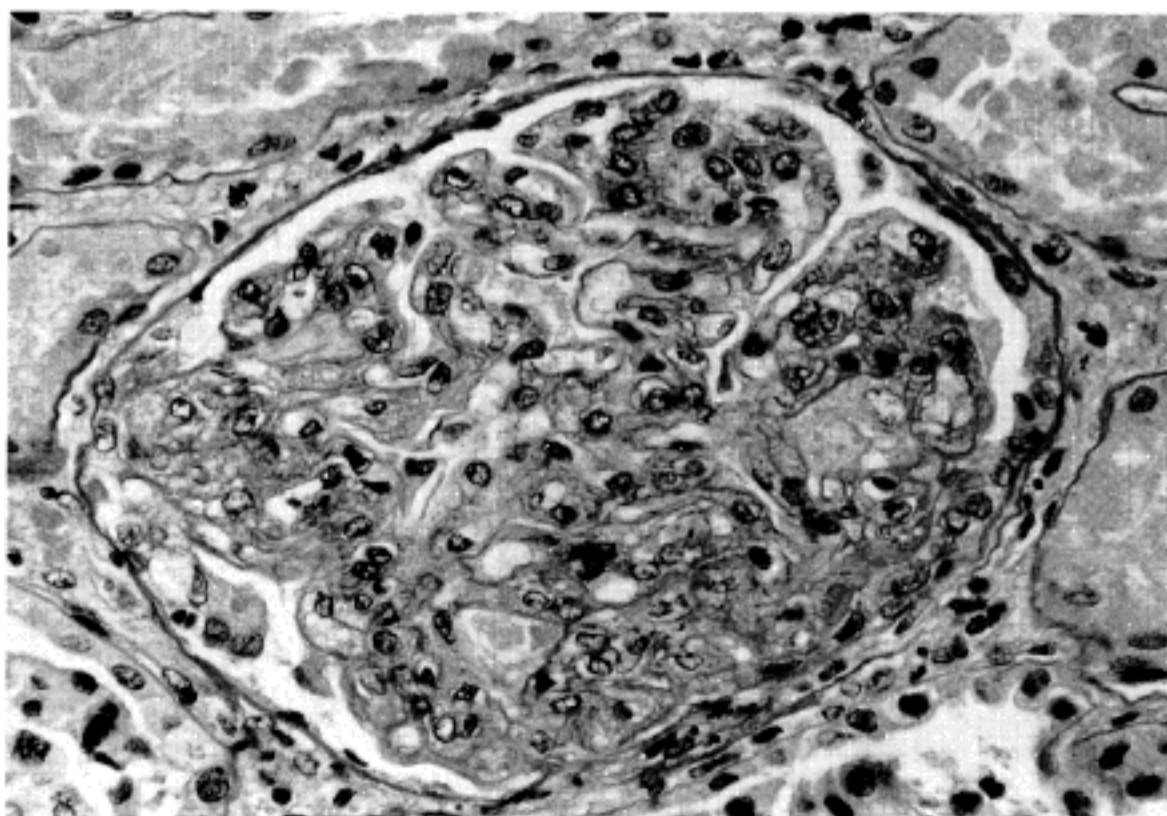


Fig. 4. A segmentally sclerotic glomerulus from a case having preeclamptic nephropathy with FSGS (group 1)(PAS).

3. 형태 계측학적 검색 결과

1군의 3예를 제외하고는 모든 증례에서 최소한 15 개의 사구체를 관찰할 수 있었으며 측정된 사구체의 수는 제 1군에서 34.1 ± 25.1 개였다. 예상했던 바와 같이 MGV는 분만후 신생검이 시행된 모든 증례에서 정상 대조군에 비하여 약 2.4배 정도로 증가하였다($p < 0.0001$). 그러나 FSGS를 동반한 전자간성 신증

의 소견을 보인 제 1군과 미세변화형 신증의 소견을 보인 제 2군간에는 MGV의 유의한 차이가 없었다 (Fig. 5, 6).

제 1군에서 메산지움의 확장은 아주 현저하여 제 1군의 $Vv(\text{mes}/\text{glom}) [0.32 \pm 0.061]$ 은 제 2군 $[0.16 \pm 0.018]$ 과 정상 대조군인 제 3군 $[0.14 \pm 0.017]$ 각각에 대해 2배 및 2.3배로 증가되어 있었으며($p < 0.0001$) (Table 2) 제 2군과 정상 대조군간에는 $Vv(\text{mes}/\text{glom})$ 의 차이는

Table 2. Summary of morphometric data in preeclamptic FSGS, postpartum minimal change lesion and controls

	FSGS (%)	MGV ($\times 10^6 \mu\text{m}^3$)	$Vv(\text{mes}/\text{glom}) (\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3)$	$Vv(\text{mc}/\text{glom}) (\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3)$	$Vv(\text{mm}/\text{glom}) (\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3)$	$Vv(\text{cap}/\text{glom}) (\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3)$
Group 1 (n=8)	12.4 ± 8.41 [1.25 - 25.0]	2.64 ± 0.49 [2.03 - 3.74]	0.32 ± 0.061 [0.20 - 0.40]	0.20 ± 0.034 [0.14 - 0.24]	0.12 ± 0.036 [0.06 - 0.18]	0.15 ± 0.027 [0.12 - 0.19]
Group 2 (n=3)	2.17 ± 3.07 [0 - 6.52]	2.56 ± 0.25 [2.22 - 2.90]	0.16 ± 0.018 [0.13 - 0.17]	0.093 ± 0.012 [0.08 - 0.11]	0.06 ± 0.016 [0.04 - 0.08]	0.28 ± 0.0082 [0.27 - 0.29]
Group 3 (n=5)	0	1.11 ± 0.22 [0.89 - 1.51]	0.14 ± 0.017 [0.11 - 0.16]	0.076 ± 0.0049 [0.07 - 0.08]	0.062 ± 0.017 [0.03 - 0.08]	0.22 ± 0.028 [0.17 - 0.25]

Values are mean \pm SD

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis MGV: mean glomerular volume $Vv(\text{mes}/\text{glom})$: mesangial volume density $Vv(\text{mc}/\text{glom})$: volume density of mesangial cell $Vv(\text{mm}/\text{glom})$: volume density of mesangial matrix $Vv(\text{cap}/\text{glom})$: volume density of peripheral capillary lumen

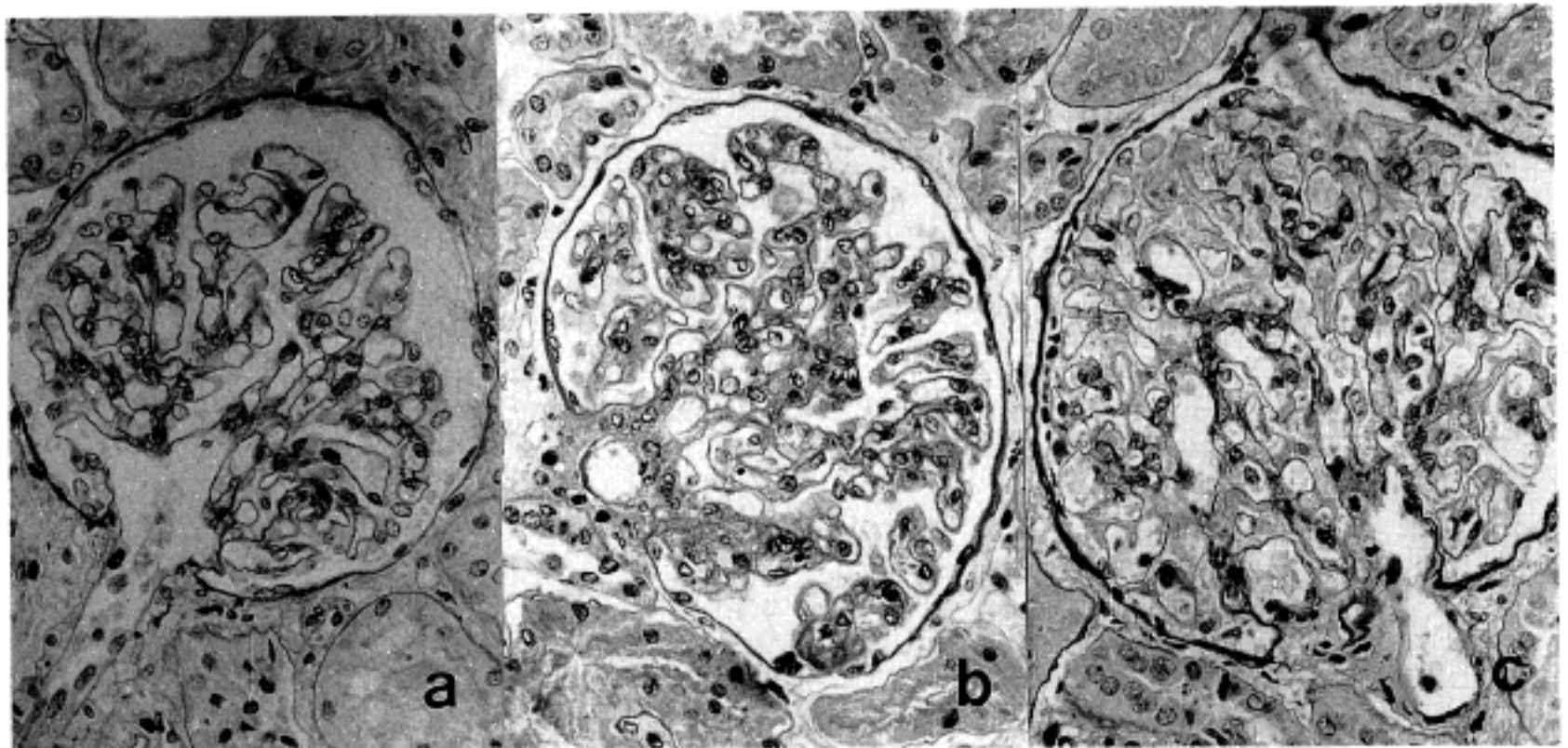


Fig. 5. A comparison between a normal sized glomerulus(a: from group 3), an enlarged glomerulus with endothelial proliferation(b: from group 1), and an enlarged glomerulus with dilated glomerular capillary lumens(c: from group 2)(PAS).

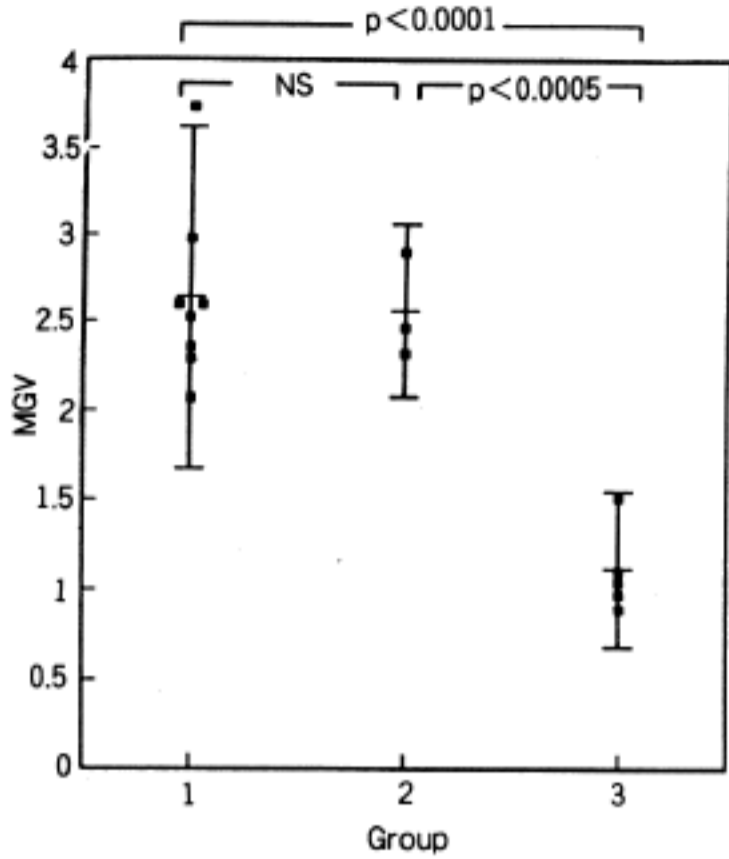


Fig. 6. The comparison of MGV in the patients having preeclamptic nephropathy with FSGS(group 1), patients in postpartum with minimal change lesion(group 2), and controls(group 3).

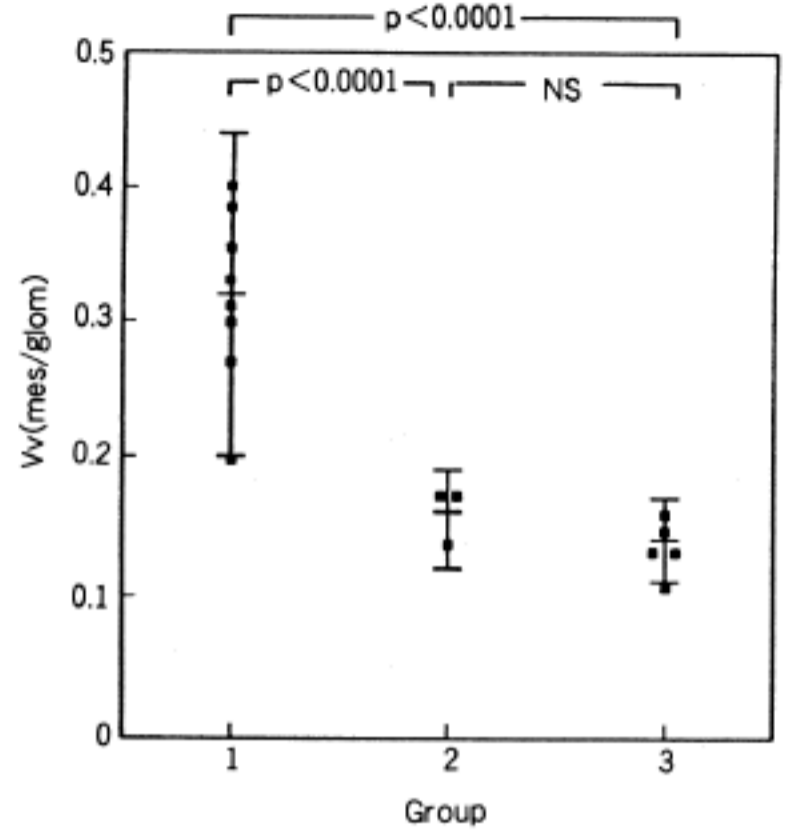


Fig. 7. The comparison of Vv(mes/glom) in the patients having preeclampsia with FSGS(group 1), patients in postpartum with minimal change lesion(group 2), controls(group 3).

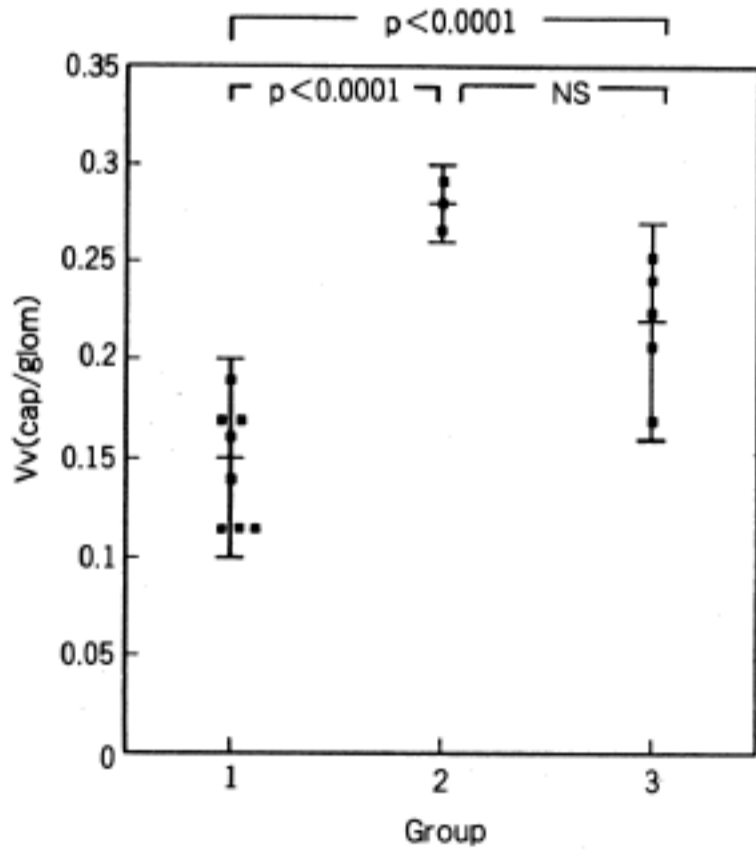


Fig. 8. The comparison of Vv(cap/glom) in the patients having preeclamptic nephropathy with FSGS(group 1), patients in postpartum with minimal change lesion(group 2), and controls(group 3).

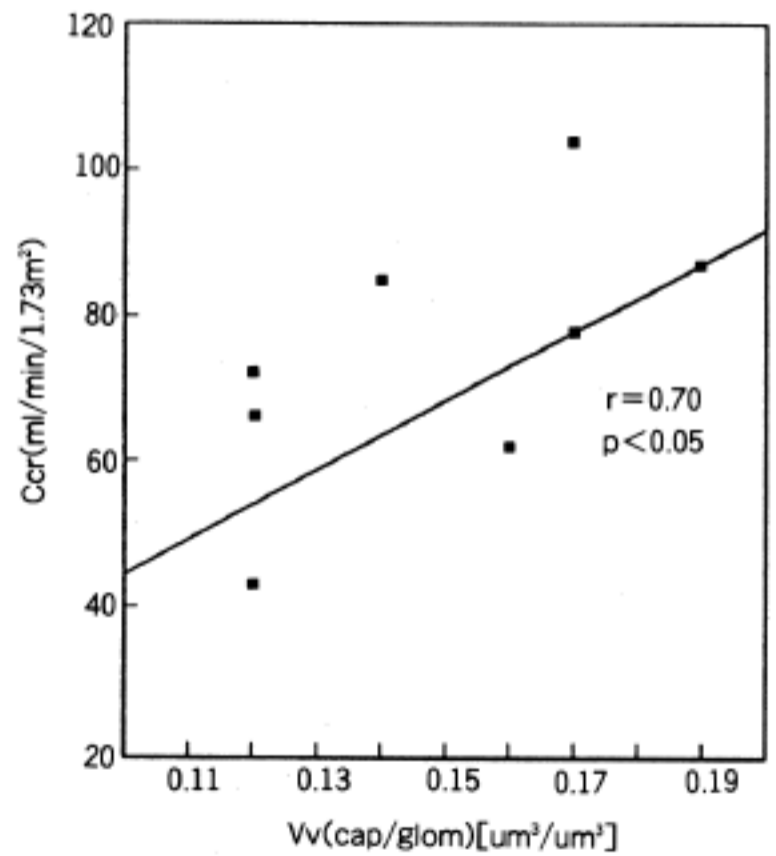


Fig. 9. The correlation of Vv(cap/glom) to the Ccr (ml/min/1.73m²) of the patients having preeclamptic nephropathy with FSGS(group 1).

없었다(Fig. 7). 이러한 제 1군에서의 메산지움의 확장에는 메산지움 세포의 증식($r=0.80$, $p<0.05$)외에도 메산지움의 간질의 확장($r=0.72$, $p<0.05$)이 기여하였다.

제 1군에서의 $Vv(\text{cap}/\text{glom})$ [0.15 ± 0.027]는 제 2군 [0.28 ± 0.0082] 및 대조군 [0.22 ± 0.028]에 비해 모두 유의하게 감소하여 있었다($p<0.0001$)(Fig. 8).

4. FSGS를 동반한 전자간성 신증 환자군에서의 병리학적 소견과 임상상간의 상관관계

신사구체에 대한 모세혈관 내강의 용적비 [$Vv(\text{cap}/\text{glom})$]는 사구체 여과율에 비례하였다($r=0.70$, $p=0.05$)(Fig. 9). 그러나 타 형태 계측학적 지표와 임상상 사이에는 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었다.

고 찰

전자간성 신증에 동반되는 FSGS의 발병 기전에 관해서는 아직 확실하게 알려진 바는 없다. 원발성 FSGS의 경우에도 병리학적 기전은 아직 불분명하지만, 그 원인으로 사구체내의 혈액 응고성 항진²⁰, 면역학적 기전과의 관련성^{6,21}, 실험적 모델들을 통해 증명된 혈장의 과여과(hyperfiltration)가 FSGS를 유발할 수 있다는 점^{10,22,23} 등이 제시된 바 있다. 또는 최근에는 비면역학적인 기전에 의한 원인 역시 중요하게 생각되고 있다²⁴.

신사구체 경화증의 비면역학적 기전에 대하여는, 혈액동학적인 요소에 의해 각 사구체에 부하되는 여과율이 증가되고 이러한 사구체 모세혈관에서의 과여과와 더불어 모세혈관 관류압의 증가가 매우 중요하다는 점이 제시되고 있다²⁵⁻²⁷. 이 원인에 대해서는 임신시의 혈장액의 증가와 심박동수의 증가 및 신혈관 확장 등에 의한 신혈류(renal plasma flow)의 증가와 이에 비례한 사구체 여과율의 증가로서 설명하며 이는 실험적으로도 증명되어 있다^{10,22}. 이와 더불어 사구체 모세혈관에서의 과여과(hyperfiltration)로 인해 사구체 모세혈관 내강이 확장되고 메산지움의 세포 및 간질이 증가되며 이로 인하여 사구체 용적의 증가가 초래된다는 점 역시 실험 모델로서 제시되어 있지만²⁶, 사구체 모세혈관에서의 과여과로 인한 혈관확장만으로 FSGS에까지 이른다는 증거는 없다^{22,23}. 더욱이 임신과 무관하게도 단지 사구체 과여과가 FSGS를 일으킨다는 보고 역시 없다^{26,28}. 전자간성 신병변의 경우에도 임신으로 증가된 혈장량²⁹과

더불어 사구체 유입세동맥의 부적절한 수축으로 인한 모세혈관내의 정수압(hydrostatic pressure)의 증가, 이로 인한 혈장 과여과로 말미암아 모세혈관 내피세포가 손상되고 메산지움의 해리(mesangiolytic)가 일어나며, 그에 따라 메산지움의 세포 증식과 간질의 증가가 초래되는 것으로 추정된다²⁴. Packham등(1988)은 전자간증 환자의 임신과 분만후에 생검된 조직에서 신사구체의 일부를 형태계측학적으로 측정하고 내피세포의 부종과 내피하 침착이 매우 특징적인 소견임을 보고하였으나²⁶ 실제로 전자간증에서의 구조-기능적 관계에 관한 형태계측학적인 연구는 매우 드물며, 주로 레닌-안지오텐신계의 임상상태와의 연관성만을 조사하였을 뿐이다^{3,32}.

본 연구에서 FSGS를 동반한 전자간성 신증으로 진단받은 환자의 생검 조직에서의 평균 신사구체 용적은 동 연령의 임신 상태가 아닌 대조군에 비해 2.4배로서 상당한 증가를 보였다. 전자간증과 무관한 FSGS의 경우에도 역시 전자간증과 무관한 미세변화형 신증에서보다 사구체 용적이 커지며, 거꾸로 미세변화형 신증으로 진단받은 환자의 사구체 크기가 유의하게 커져 있는 경우 FSGS로 진행할 가능성이 높다는 보고가 있다³³.

임신과 더불어 미세변화형 신증의 소견을 보인 제 2군에 대해 FSGS를 동반한 전자간성 신증을 보인 제 1군에서의 모세혈관의 내강의 용적은 상당히 감소하였고 이는 메산지움의 확장뿐만 아니라 메산지움의 중첩에 의한 것이라고 볼 수 있다. 완전한 메산지움의 중첩은 임신시 또는 분만 후 초기에만 나타난다²⁷. 그러나 Packham등³⁵의 연구에 의하면 이러한 점은 확실치 않아서 메산지움의 중첩이 분만후 상당 기간까지 관찰되었으며 본 연구에서는 증례 3의 경우 분만후 4개월 13일째의 생검상에서도 메산지움의 확장 및 중첩이 관찰되었으며 $Vv(\text{mes}/\text{glom})$ 은 $0.23 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$ 으로서 여전히 상당히 증가되어 있는 양상을 보였다. Raij 및 Kashgarian등^{35,36}에 의하면 어떤 원인인든 사구체의 손상이 일어나면 그 원인의 다양성과는 무관하게 메산지움의 확장과 더불어 중첩이 나타난다고 하였으며, Sano 와 Ishii등³⁷에 따르면 전자간증에서의 FSGS의 발생 기전으로서 메산지움의 중첩에 의한 사구체 기저막의 협착과, 사구체 모세혈관낭의 보우만 주머니에의 유착으로 인해 사구체 기저막으로부터 죽돌기가 떨어지고 이로 인해 FSGS가 일어난다고 하였다³⁸. 본 연구에서는 메산지움의 중첩은 자주 나타났으나 사구체 모세혈관낭의 보우만 주머니에의 유착은 관찰되지 않았다. 다른 연구에서도 이에 관한 언급은 찾아보기 어려웠으며³¹

이는 생검 시기와 연관이 있을 것으로 생각된다. 일례로 같은 환자에서 반복되는 생검에서 내피세포의 부종은 적어도 분만후 1주 이내에 한 생검때에는 관찰되는데 비해 반복 시행된 생검 조직에서는 이는 거의 관찰되지 않는다. 이는 분만후 이른 시기에 내피세포의 부종이 곧 소실되고 내피하 침착이 능동적으로 제거되는 때문이 아닌가 생각된다. 상당한 메산지움의 증착이 관찰되고 이것이 기저막을 대치하는 접은 전자간층의 회복기에서 상당히 늦은 시기까지도 관찰된다. 또한 전자간성 신증에 있어 평균 신사구체 용적은 증가함에도 불구하고 모세혈관 내강의 용적비는 대조군에 비하여 감소한다. 이 연구에서도 전자간성 신증 환자군에서 모세혈관 내강의 용적비는 역시 감소해 있다. 그러나 정상 임신의 경우 모세혈관 내강의 용적비는 오히려 증가되며^{11,14} 메산지움 자체가 사구체의 미세물질의 순환(microcirculation)에 기여한다고 알려져 있다^{35,39,40}. 또한 정상 임신의 경우 사구체 여과율이 증가하지만 전자간증이 심한 경우는 사구체 여과율이 감소된다. 특히 본 연구에서 FSGS를 동반한 5명의 전자간증 환자는 분만후 20일 이상이 경과해도 사구체 여과율이 원상으로 회복되지 않았다. 지금까지 신사구체 질환을 가진 환자에서 사구체 여과율은 주로 신피질의 섬유화의 정도에 반비례하고 신사구체의 구조적 변화와는 무관하다고 알려져 있다⁴¹. 그러나 본 연구에서는 신사구체에 구조적 변화가 나타나는 경우에도 사구체 여과율이 변화함을 제시하고 있다. 즉 메산지움의 증착에 의해 모세혈관 내강이 좁아지는 경우 사구체 여과율은 감소되는 바 모세혈관 내강의 크기와 사구체 여과율 사이에는 밀접한 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

결 론

본 연구에서 FSGS를 동반한 전자간성 신증 환자군(제 1군)과 미세 변화형 신증을 가진 임신 환자군(제 2군)의 평균 신사구체 용적은 대조군에 대해 증가하였고, 제 1군에서의 메산지움의 용적비는 제 2군 및 대조군에 대해 유의하게 증가하여 있었다. 이 메산지움 용적비의 증가에는 메산지움 세포의 증식과 간질의 확장이 기여하였다. 제 1군의 모세혈관 내강의 용적비는 제 2군 및 대조군의 그것에 비해 유의하게 감소하였다. 또한 제 1군에서의 모세혈관 내강의 용적비는 사구체 여과율에 대해 반비례하는 경향이 있었다. 이 결과로 보아 FSGS를 동반한 전자간성 신증 환자군에서 메산지움의 증착으로 인한 모

세혈관 내강의 감소가 사구체 여과율의 감소를 초래한다고 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Altchek A. Renal biopsy and its clinical correlation in toxemia of pregnancy. *Circulation* 1964; 29-30(Supple II): 43-51.
2. Tribe CR, Smart GE, Davics DR, Mackenzie JC. A renal biopsy study in toxemia of pregnancy. *J Clin Pathol* 1979; 32: 681-92.
3. Sheehan HL. Renal morphology in preeclampsia. *Kidney Int* 1980; 18: 241-52.
4. Foidart JM, Nochy D, Nussgens B, Foidart JB, Mahieu PR, Lapiere CM, Lambotte R, Bariety J. Accumulation of several basement membrane proteins in glomeruli of patients with preeclampsia and other hypertensive syndromes of pregnancy-possible role of renal prostaglandins and fibronectin. *Lab Invest* 1983; 49: 250-9.
5. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *AMA Arch Pathol* 1959; 13: 593-9.
6. Kida H, Takeda S, Yokoyama H, Tomosugi N, Abe T, Hattori N. Focal glomerular sclerosis in preeclampsia. *Clin Nephrol* 1985; 14: 221-7.
7. Nagai Y, Arai H, Washizawa Y, Ger Y, Tanaka M, Maeda M, Kawamura S. FSGS-like lesions in preeclampsia. *Clin Nephrol* 1991; 36: 134-40.
8. Weiner CP. The clinical spectrum of preeclampsia. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 312-6.
9. Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int* 1985; 28: 968-74.
10. Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. A model of glomerular ultrafiltration in the rat. *Am J Physiol* 1972; 223: 1178-83.
11. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-55.
12. Ellis EN, Basgen JM, Mauer SM, Steffes MW. Kidney biopsy technique and evaluation. In: Clarck WL, Larner J, Pohl S, eds. *Methods in diabetes research*; vol 2. New York: Wiley, 1986: 633-47.
13. Gundersen HJG, Qsterby R. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. II. Late abnormalities. *Diabetologica* 1977; 13: 43-8.

14. Hirose K, Qsterby R, Nozawa M, Gundersen HJG. Development of glomerular lesion in experimental long-term diabetes in the rat. *Kidney Int* 1982; 21: 689-95.
15. Bilous RW, Mauer SM, Basgen JM, Steffes MW. Estimation of mean glomerular volume in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1987; 32: 930-2.
16. Weibel ER. *Stereological Methods; vol 1: practical methods for biological morphometry*. New York: Academic Press, 1979: 51-7.
17. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Estimation of glomerular volume: a comparison of four methods. *Kidney Int* 1992; 41: 1085-9.
18. Weibel ER, Bolender RP. *Principles & techniques for electron microscopy; vol 3*. New York: van Nostrand Reinhold, 1973: 273-96.
19. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: Clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine* 1981; 60: 267-76.
20. First MR, Ooi BS, Jao W, Pollack VE. Preeclampsia with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1978; 13: 166-77.
21. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *New Engl J Med* 1988; 23: 1657-66.
22. Baylis C. The mechanism of the increase in glomerular filtration rate in the 12-day pregnant rat. *J Physiol (Lond)* 1980; 305: 405-14.
23. Fotino S. The solitary kidney: a model of chronic hyperfiltration in humans. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 88-98.
24. Olson JL, Heptinstall RH. Biology of disease: Non-immunologic mechanisms of glomerular injury. *Lab Invest* 1988; 59: 564-78.
25. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinuria: long-term sequale of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 1984; 25: 930-6.
26. Olson JL, de Urdaneta AG, Heptinstall MH. Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. *Lab Invest* 1985; 52: 387-98.
27. Chen PY, St. John PL, Kirk KA, Abrahamson DR, Sandres PW. Hypertensive nephrosclerosis in the Dahl/Rapp rat: Initial sites of injury and effect of dietary L-arginine supplementation. *Lab Invest* 1993; 68: 174-84.
28. Brenner BM. Nephron adptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249(renal fluid electrolyte physiol 18): F324-37.
29. Wiltrakis MG. Correspondence between glomerular size and renal volumes in atrophic, normal, and hypertrophic human kidneys. *Acta Path Microbiol Scand* 1972; 80A: 801-11.
30. Packham DK, Mathews DC, Fairley KF, Whitworth JA, Kincaid-Smith PS. Morphometric analysis of pre-eclampsia in women biopsied in pregnancy and post-partum. *Kidney Int* 1988; 34: 701-11.
31. Ishitobi F, Sagiya A, Ueda Y, Oka K, Kanaya H, Iidaka K. Morphologic analysis of the glomerular capillary area-a comparison of minimal change nephrotic syndrome, focal glomerular sclerosis, and pre-eclampsia. *J Pathol* 1991; 165: 329-36.
32. Hill PA, Fairley KF, Kincaid-Smith P, Zimmerman M, Ryan GB. Morphologic changes in the renal glomerulus and the juxtaglomerular apparatus in human preeclampsia. *J Pathol* 1988; 156: 291-303.
33. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Lhiang ML, MacDonell RC. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 38: 115-23.
34. Packham DK, North RA, Fairley KF, Ihle BU, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Pregnancy in women with primary focal and segmental hyalinosis and sclerosis. *Clin Nephrol* 1988; 29: 185-92.
35. Raij L, Keane WF. Glomerular mesangium: Its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med* 1985; 79(Suppl 3C): 24-30.
36. Kashgarian M, Sterxel M, Sterzel RB. The pathobiology of the mesangium. *Kidney Int* 1992; 41: 524-9.
37. Sano M, Ishii K. Pregnancy and renal lesions from the standpoint of clinicopathology. *Kidney Dial* 1987; 22: 99-103.
38. Grishman E, Churg J. Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients: an electron microscopic study of glomerular podocytes. *Kidney Int* 1975; 7: 111-22.
39. Kreisberg JL. Contractile properties of the glomerular mesangium. *Fed Proc* 1983; 42: 3052-7.
40. Kanwar YS, Liu ZZ, Kashihara N, Wallner EI. Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Sem Nephrol* 1991; 11: 390-413.
41. Bohle A, Mackensen-Haen S, Gise Hv. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol* 1987; 7: 421-33.