

IgA신병증에서 사구체모세혈관고리의 초미세구조적 전자고밀도침착의 의의

이화여자대학교 의과대학 부속병원 해부병리과

성 순 희 · 김 옥 경 · 한 운 섭

Significance of Ultrastructural Electron Dense Deposits on Glomerular Capillary Loops in IgA Nephropathy

Sun Hee Sung, M.D., Ok Kyung Kim, M.D. and Woon Sup Han, M.D.

Department of Pathology, Ewha Womans University, College of Medicine

To evaluate the clinical and histopathological significance of electron dense deposits on capillary in IgA nephropathy, we reviewed and compared the clinical, laboratory, and pathological features of the patients with IgA nephropathy without loop extension of electron dense deposits(Group I, 91 cases) and IgA nephropathy with loop extension(Group II, 17cases) by ultrastructural examination using transmission electron microscope. IgA nephropathy associated with liver disease, Henoch-Schonlein purpura, systemic lupus erythematosus and the other IgA nephropathies associated with systemic diseases were excluded.

The results were as follows;

- 1) There was no significant difference in age distribution.
- 2) Generalized edema was more common in group II.
- 3) Nephrotic ranged proteinuria(>3 g/24hr urine) was more prominent in Group II(52.9%) than Group I(8.8%).
- 4) Among the groups, segmental or mild deposits on the loops were noted in 13 cases, and severe and generalized deposits in 4 cases. Subendothelial deposits were noted in 6 cases, subepithelial deposits in 3 cases, subendothelial with intramembranous deposits in 1 case, subendothelial with subepithelial deposits in 1 case, intramembranous with subepithelial deposits in 2 cases, and subendothelial, subepithelial and intramembranous deposits in 4 cases.
- 5) The other associated ultrastructural changes of group II were diffuse effacement of foot processes with microvillous transformation, swelling or vacuolar degeneration of podocytes and glomerular endothelium.
- 6) According to the WHO morphologic criteria, the grade of Group II was significantly higher than Group I.

From the above results, it can be concluded that the extension of electron dense deposits along

접 수 : 1995년 2월 11일, 게재승인 : 1995년 6월 29일

주 소 : 서울시 양천구 목동 911-1, 우편번호 158-056

이대목동병원 해부병리과, 성순희

the capillary loops in the cases of IgA nephropathy is highly correlated with proteinuria in the nephrotic ranged. It seems to be a poor prognostic indicator in view of the facts that it correlates with high histopathologic grading. (Korean J Pathol 1996; 30: 32~39)

Key Words: IgA nephropathy, Proteinuria, Electron dense deposits, Ultrastructure

서 론

IgA신병증은 비교적 젊은 연령에서 혈뇨를 동반하며 발생하는 우리나라에서 흔한 사구체질환으로 신생검을 통해 신사구체 메산지움의 IgA의 현저한 침착을 확인함으로써 진단한다¹⁻⁴. 또한 IgA신병증은 예후가 매우 다양하여 별다른 증상 또는 신기능의 손상없이 경과하기도 하나 어린이에서는 10%, 성인에서는 20~50%에서 말기 신부전증으로 이행한다⁵⁻⁹. 병리조직학적으로도 사구체 손상의 심한 정도가 다양하여 거의 변화가 없는 경우부터 심한 메산지움의 세포의 증식 및 기질증가 또는 대부분의 사구체가 경화를 보이는 만성사구체 신염의 양상까지 보인다¹⁰⁻¹⁴. 그리하여 여러학자들에 의해 IgA신병증의 예후를 추정하고자하는 노력들이 시도되어 왔는데 만성신부전으로의 이행과 관련되는 예후인자로는 지속적인 단백뇨^{12,15,16}, 고혈압^{6,7,9,17,19}, 진단당시의 연령^{5,12,15}, 병리조직학적인 신손상의 정도^{10,12,17}, 동맥경화^{9,17,19}, C4A결핍²⁰등이 알려져 있다. 일부에서는 IgA신병증에서 IgA를 비롯한 면역물질의 침착이 소수의 경우 메산지움뿐만이 아니라 사구체모세혈관의 고리에서도 침착되는 것을 발견하였고 Hyman²¹, Kobayashi¹³, Andreoli²²등은 이러한 모세혈관고리의 면역물질의 침착이 질환의 진행과 관련이 있는 것으로 생각하여 나쁜 예후를 시사하는 인자로 해석하였다. 이에 저자들은 신생검을 통해 IgA신병증으로 확진되었던 108예를 대상으로 그 전자현미경적인 소견을 후향적으로 검토하여 이중 사구체 모세혈관고리에 면역물질의 침착이 있는 경우를 따로 분리하여 이들의 임상 및 병리학적 상관관계를 모세혈관고리의 면역물질의 침착이 없는 경우와 나누어 IgA신병증의 임상상, 병리조직학적 변화의 정도를 비교 분석하고 예후에 어떤 영향을 미치는지를 알아보려고 이 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

이화여자대학교 부속병원 및 연세의료원 산하 신

촌세브란스병원에서 사구체 신염의 의진하에 내과에서 신 생검을 시행하였던 예들 중 면역형광 염색과 전자현미경적 검사를 통해 IgA신병증으로 진단되었던 108예를 대상으로 하였다. 먼저 환자의 임상 기록지를 통해 성, 연령, 증상, 검사 결과등을 재 검토하였다. 둘째 광학 현미경적 소견과 필요한 경우 면역형광염색의 촬영 소견을 다시 면밀히 분석하였다. 광학 현미경적 소견에서는 사구체 모세혈관고리의 비후여부 및 내피세포와 족세포의 증식여부를 비롯하여 메산지움의 세포의 증식 및 기질의 증가 정도, 사구체의 분절성 경화, Bowman피막으로의 부착, 전경화(obsolescence), 세뇨관, 간질의 변화의 정도등을 관찰하였고 WHO 분류에 의해 조직학적인 등급을 I등급에서 V등급까지 나누었다. 셋째 전자현미경적 검사를 위해 다음의 절차를 시행하였다. 사구체가 포함된 신선한 신 피질조직을 2~3 mm 두께로 절단하여 3% glutaraldehyde 완충용액에 즉시 고정하여 epon에 포매하였다. Epon 포매조직을 60~70 nm로 세절하여 초박절편을 만들어 copper grid에 올려서 uranyl acetate와 lead citrate로 염색하여 전자현미경 Hitachi 500 및 600(Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)과 Philips CM 10을 이용하여 사구체의 전자고밀도 침착의 부위와 사구체 세포 및 기질의 변화, 기저막의 변화등을 면밀히 분석하였다. 그리하여 전자고밀도 물질의 침착이 메산지움에만 존재하는 경우를 제 I군, 메산지움뿐만이 아니라 사구체 모세혈관고리까지 존재하는 경우를 제 II군으로 나누었다. 그리하여 각 군의 임상증상, 검사실 소견, 광학 현미경적 조직학적인 소견, 면역형광 염색소견등을 비교하였다.

결 과

IgA신병증으로 진단된 108예의 전자현미경적인 소견을 재검토하여 분류한 바 제 I군에 해당되는 경우가 91예(84.3%)였으며 제 II군이 17예(15.7%)였다. 이들의 임상 및 병리조직학적 소견을 비교, 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

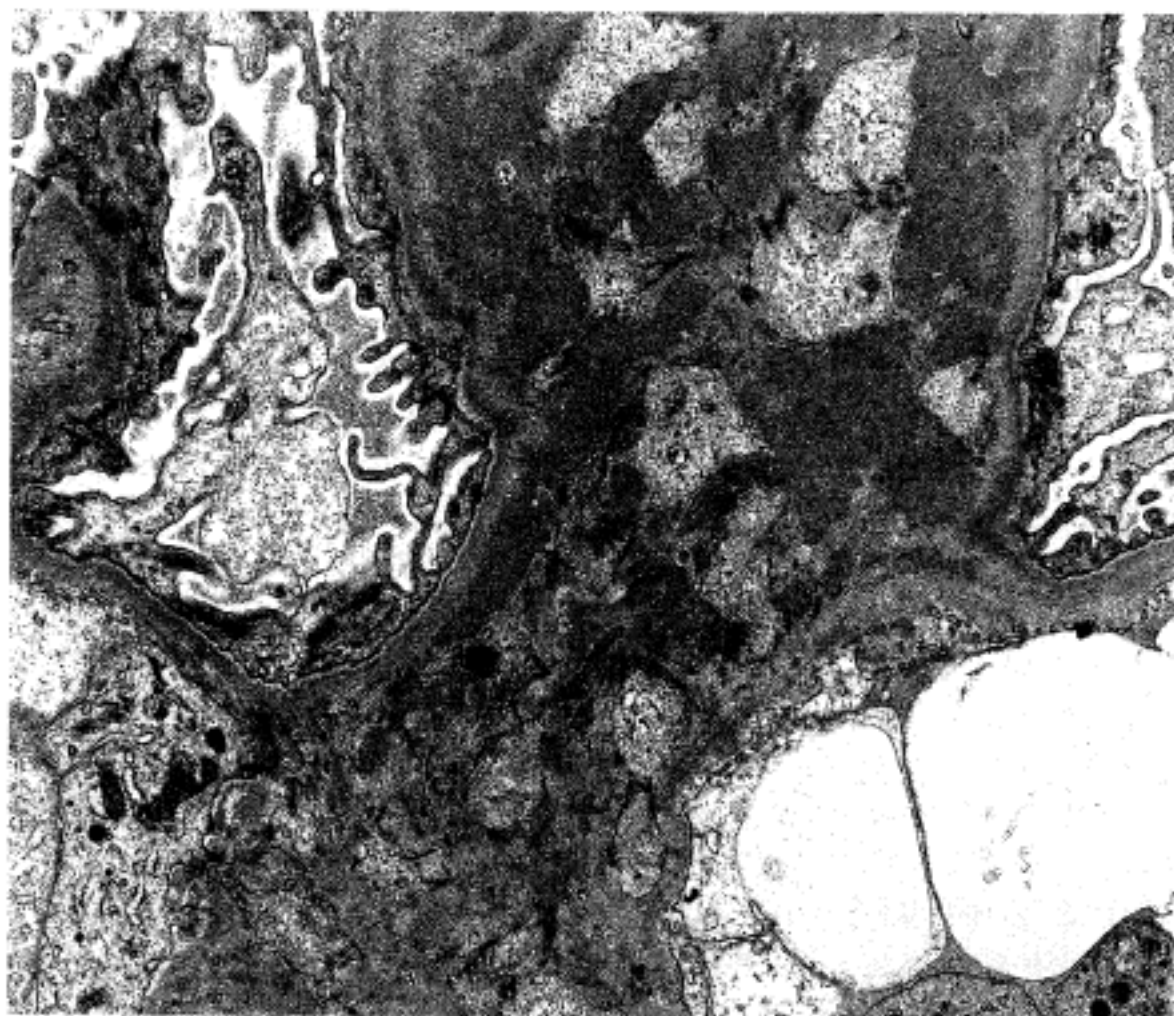


Fig. 1. Confluent electron dense deposits are seen in mesangium ($\times 10576$). Group I.

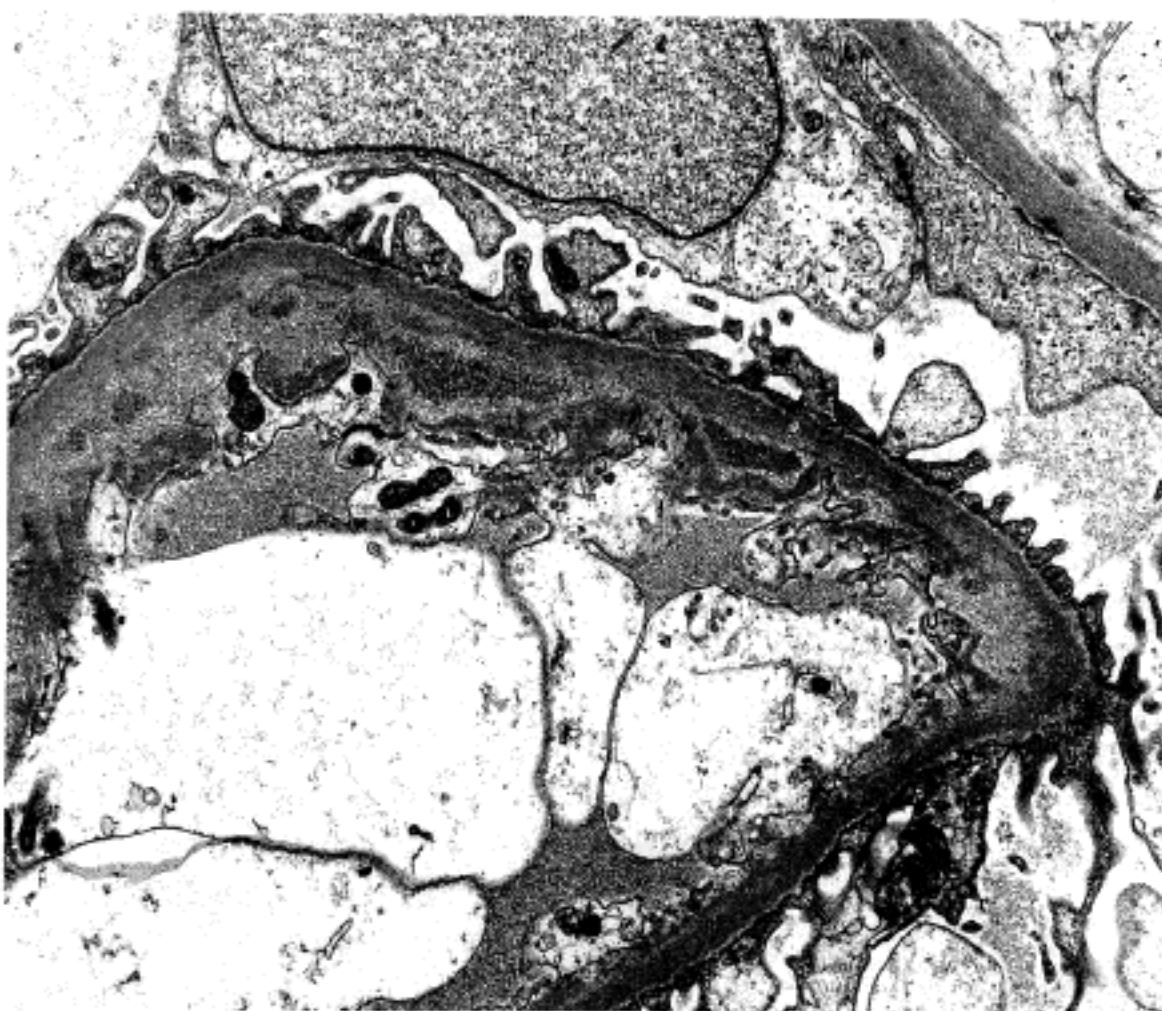


Fig. 2. Subendothelial electron dense deposits are seen along the capillary loop ($\times 10576$). Group II.

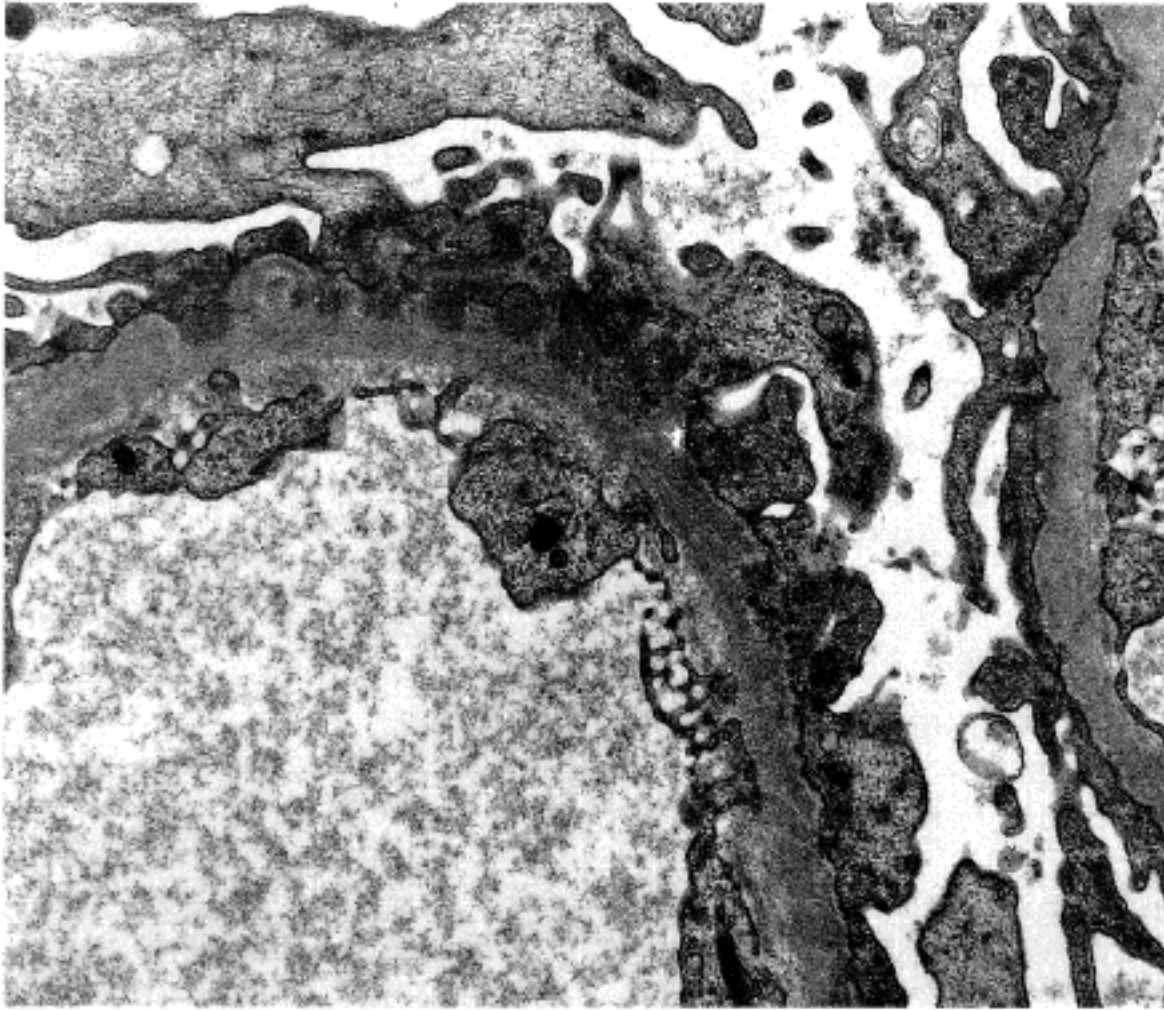


Fig. 3. Subepithelial electron dense deposits in a case of group II ($\times 14240$).

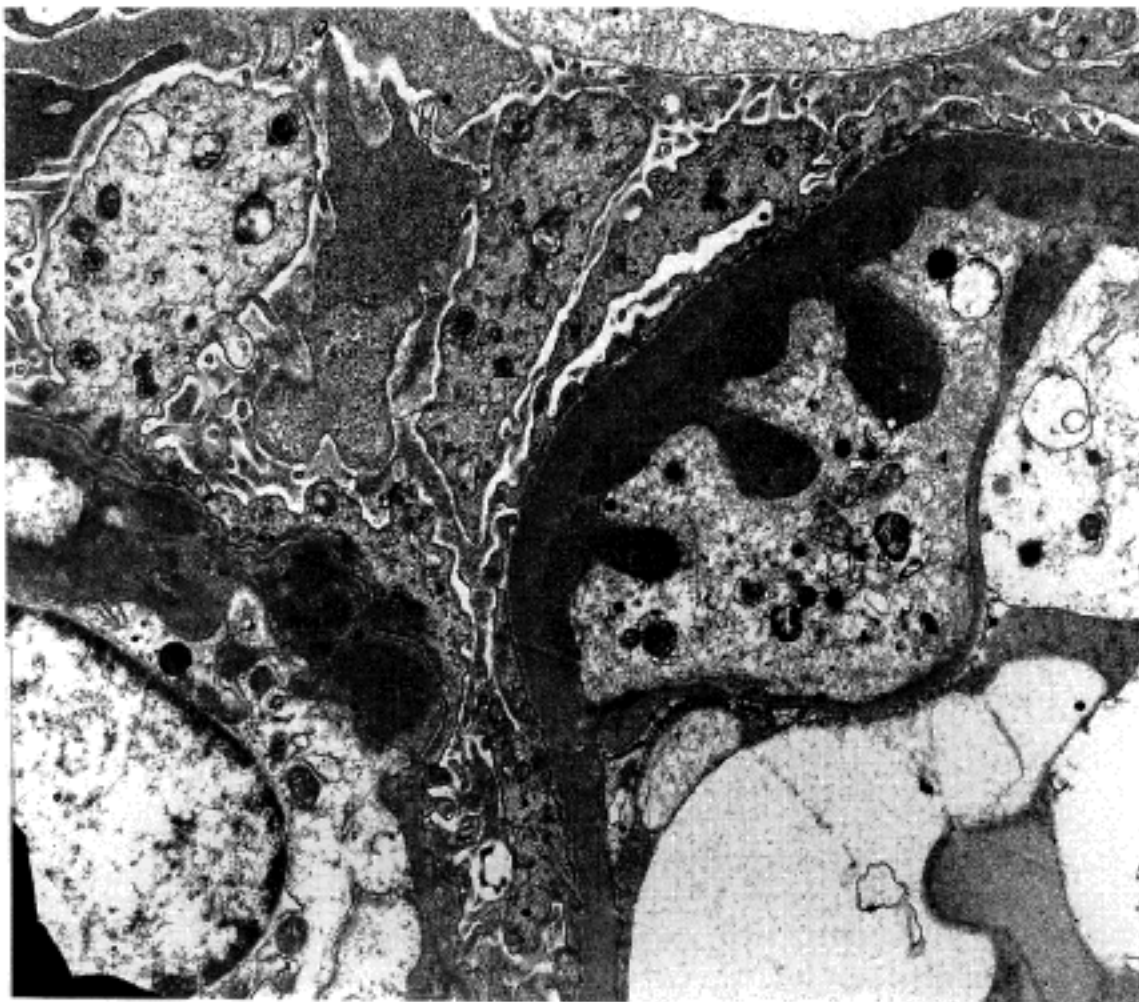


Fig. 4. Confluent subendothelial (EN), intramembranous(IM), and subepithelial(EP) electron dense deposits are noted along the capillary loops in a severe case of group II. Foot processes are markedly effaced($\times 8320$).

1) 임상 및 검사실 소견

제 II 군의 평균 연령은 32.8±16.2세로 제 I 군의 29.3±14.9세와 비교해 보았을때 약간 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 1).

Table 1. Clinical features of IgA nephropathy

	Group I (n=91)	Group II (n=17)	P value
Age(years)*	29.3 ± 14.9	32.8 ± 16.2	NS**
Sex			
male	56(61.5%)	8(47.1%)	
female	35(38.5%)	9(52.9%)	
Gross hematuria	44(48.4%)	7(41.2%)	NS
Generalized edema	21(23.1%)	11(64.7%)	<0.01
Hypertension	14(15.4%)	3(17.6%)	NS

Group I ; IgA nephropathy without loop involvement of electron dense deposits.

Group II; IgA nephropathy with loop involvement of electron dense deposits. *mean ± SD, ** NS: not significant

성별의 비율도 큰 차이가 없었으나 제 I 군이 남자가 61.5%로 다소 많은데 비해 제 II 군은 남녀의 비율이 8대 9로 여자가 약간 많았다. 내원당시에 전신적인 부종을 보인 예가 제 II 군의 경우 11예(64.7%)로 제 I 군의 21예(23.1%)에 비해 현저히 높았다(P<0.01). 육안적 혈뇨, 고혈압은 양 군간의 큰 차이는 없었다. 검사실 소견에서 24시간 소변의 총 단백질이 제

Table 2. Comparison of laboratory data between two groups of IgA nephropathy

	Group I (n=76)	Group II (n=13)	P value
24hr urine protein(mg/24hr)			
<500	51(56.0%)	3(17.6%)	
500~3000	32(35.2%)	5(29.4%)	
>3000	8(8.8%)	9(52.9%)	<0.01
Serum albumin(g/dl)*	4.1 ± 1.1	2.7 ± 1.2	<0.01
BUN(mg/dl)*	18.4 ± 7.5	20.6 ± 8.4	NS**
Cr (mg/dl)	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.6	NS

*mean ± SD, **NS: not significant

Table 3. Degrees and sites of electron dense deposits in group II

No. of case	Mesangium	Subendothelial side	Intramembranous side	Subepithelial side
1	++	±	-	-
2	+++	++	+	+
3	++	+	-	-
4	++	±	-	-
5	++	++	-	±
6	++	-	-	+
7	++	+	-	-
8	+++	±	±	±
9	+++	++	++	++
10	+++	+	-	-
11	++	+	-	-
12	++	-	-	±
13	++	-	-	+
14	++	±	++	+
15	+++	-	+	±
16	++	±	+	-
17	++	-	±	±

-: negative deposits, ±: a few minute foci of deposits, +: several foci of deposits
 ++: frequent foci of deposits, +++: confluent deposits

II 군의 경우 3000 mg 이상이 9예(52.9%), 500~3000 mg이 5예(29.4%), 500 mg 이하가 3예(17.6%)로 제 I 군의 3000 mg 이상이 8예(8.8%), 500~3000 mg이 32예(35.2%), 500 mg 이하가 51예(56.0%)임과 비교하였을때 신증후군 범위의 심한 단백뇨가 제 II 군에서 매우 빈번하였다. 반면 혈청 알부민치는 제 II 군에서 2.7 ± 1.2 g/dl로 제 I 군의 4.1 ± 1.1 g/dl에 비해 현저히 낮아 24시간 소변의 총 단백량의 변화와 밀접한 상관관계를 보여 주었다.

BUN과 혈청 creatinine치는 제 II 군의 경우 각각 20.6 ± 8.4 mg/dl, 1.8 ± 0.7 mg/dl로 제 I 군의 18.4 ± 7.5 mg/dl, 1.5 ± 0.5 mg/dl에 비하여 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

2) 병리조직학적 소견

제 II 군은 전자 현미경 검색에서 전자 고밀도 물질의 침착이 메산지움 뿐만이 아니라 사구체 모세혈관 고리에도 존재하는 경우로 하였는데 이중 국소적이고 경미한 모세혈관 고리의 침착을 보인 경우가 13예, 빈번하고 정도가 심한 모세혈관 고리의 침착을 보인 예가 4예 였다(Table 3). 특히 전반적인 심한 침착을 보인 예들에서는 예외없이 모든 경우에서 24시간 뇨단백이 3000 mg 이상으로 신 증후군 범위의 단백뇨를 나타내었다. 모세혈관 고리의 침착 부위별로 관찰하였을때 내피하 침착만을 보인 경우가 6예, 상피하 침착만을 보인 경우가 3예, 내피하, 상피하 침착이 1예, 내피하, 기저막내 침착 1예, 상피하, 기저막내 침착 2예, 내피하, 상피하, 기저막내 침착을 모두 보인 예가 4예였다. 전자고밀도 침착외에도 사구체기저막두께의 증가, 불규칙성, 부분적 분열(splitting) 그 외에 제 II 군에서 제 I 군에 비하여 흔히 수반된 초미세구조적인 변화로는 족세포 돌기의 광범위한 소실 및 미세음모 전환(13예), 족세포 또는 모세혈관 고리의 내피세포의 세포질의 부종 및 공포성 변성(9예)등이었다. 총 108예의 IgA 신병증을 광학현미경적으로 병리조직학적 소견을 재검토 하였을때 제 II 군의 경우 메산지움의 세포 증식과 기질의 증가가 광범위하고 심한 경향을 보였으며 모세혈관고리의 비후와 내피세포의 공포성 변성이 흔히 동반되어 마치 막성 증식성 사구체신염과 유사한 양상을 보이는 경우가 많았다. 분절성 경화도 제 I 군에 비하여 빈번하였다. 또한 신 세뇨관의 위축, 간질의 섬유화등 이차적인 변화도 제 I 군에 비하여 제 II 군에서 좀더 현저하였다. 이와 같은 변화를 객관적으로 비교하기 위해 광학 현미경적인 병리조직 소견을 WHO의 형태학적 기준에 따라 등

Table 4. Comparison of each group of IgA nephropathy according to the WHO histopathologic grading system

Histopathologic Grade	No. of Group I (%)	No. of Group II (%)
I	1 (1.1%)	0(0%)
II	23(25.3%)	1(5.9%)
III	45(49.5%)	4(23.5%)
IV	19(20.9%)	11(64.7%)
V	3(3.3%)	1(5.9%)

급화 하였을때 제 II 군의 경우 제 IV 등급이 11예(64.7%)로 가장 많았고 제 III 등급이 4예(23.5%)이고 제 I 등급은 한 예도 없는 반면 제 I 군의 경우 제 II 등급이 23예(25.3%), III 등급이 45예(49.5%), 제 II 등급이 1예(5.9%)인 반면 제 IV 등급이 19예(20.9%)에 불과하여 제 II 군에서 조직학적 등급이 훨씬 높았다.

고 찰

IgA신병증은 1969년 Berger²³에 의해 토의, 보고된 이래 말기 신부전을 초래하는 주요 원발성 사구체 신염으로 알려져 왔으나 환자마다 예후의 인자가 다양하다. D'amico등¹⁷은 신부전으로의 이행과 관련이 있는 위험인자로 첫째, 발병연령이 높을 때 둘째, 반복적인 육안적인 혈뇨가 없을때 셋째, 24시간 소변내 단백량이 1 g 이상 배출될때 넷째, 생검당시 고혈압이 있을때 다섯째, 사구체의 전경화(obliteration)가 많을수록 여섯째, 미만성 사구체의 증식이 심할수록 일곱째, 사구체기저막의 분절성 비후가 있을때 여덟째, IgA침착이 사구체 모세혈관내에 존재할때라고 기술하였다. 이들 중 셋째, 넷째, 다섯째 인자는 보편적으로 인정되고 있다^{6,7,10,12,17~19}. Okada 등²⁴은 polyethylene imine을 이용한 전자현미경적 검색에서 심한 단백뇨를 보이는 IgA신병증의 경우 사구체기저막의 음이온부위의 소실, 상피세포 표면막의 감소를 관찰하였고 이런 부위 즉, 상피하 부위에 면역물질의 침착을 관찰하여 이 면역물질에 의해 단백뇨가 유발되는 것으로 해석하였다. 그러나 여러학자의 관찰에 의하면 IgA신병증에서의 모세혈관고리의 면역물질의 침착은 상피하 뿐만 아니라 기저막내 또는 내피하 부위에도 존재한다고 하였는데²⁵ 이는 저자들의 관찰과도 일치된다. 또한 Dysart

등²⁶은 면역 전자현미경등을 이용하여 IgA 신병증환자에서 IgA, IgM, IgG 및 알부민을 염색하여 이들중 소수에서 모세혈관고리에서의 이들 면역물질의 침착이 동반됨을 관찰하였고 모세혈관뿐만아니라 동맥혈관의 벽에서도 면역물질을 관찰하여 이러한 혈관의 면역물질의 침착이 질환의 진행과 관련이 있으리라 주장하였다. 저자들의 검색에서는 총 108예의 IgA 신병증중 17예(15.7%)에서 모세혈관고리의 면역물질의 침착을 발견하였고 또한 이것이 임상적으로 심한 단백뇨를 보이는 경우와 매우 높은 상관관계를 보인다는 것을 확인하였다. 이는 또한 하루 1g 이상의 심한 단백뇨를 보이는 경우 만성신부전으로 이행하는율이 높다는 여러 문헌의 연구결과에 비추어서 나쁜 예후인자로 작용할 것이라 시사된다. Andreoli²², Yoshikawa¹², Lee¹⁰에 의해 병리학적 소견이 질환의 진행 및 예후와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있는데 Andreoli²²에 의하면 소아의 IgA 신병증에서 조직학적으로 사구체의 반월상의 형성, 분절성 경화, 전경화, 세뇨관 위축, 간질 섬유화가 심할수록 말기 신부전으로 진행할 확률이 높다고 하였고 Yoshikawa¹²은 이에 더하여 광범위한 미만성의 메산지움의 증식, Bowman 피막으로의 부착을 보이는 경우도 예후가 불량하다고 하였다.

본 연구에서 제 II 군의 경우 제 I 군에 비하여 메산지움의 세포증식 및 기질증가의 정도와 범위가 훨씬 심했고 분절성 경화, Bowman 피막으로의 부착, 신세뇨관의 위축 및 섬유화등 변화가 현저하였다. 이러한 변화를 조직학적으로 등급화한 WHO 형태학적 기준에 맞추어 재관화하였을때 제 II 군이 WHO 분류의 조직학적 제 IV 등급이 64.7%로 제 I 군의 20.9%에 비하여 훨씬 높은 빈도를 보여 조직학적인 변화의 심한 정도와 매우 높은 상관관계를 보여주어 면역물질의 침착이 사구체 모세혈관고리에 존재하는 경우 예후 불량인자로 시사하는 바가 큰 것으로 해석된다.

결 론

IgA 신병증으로 진단된 108예를 대상으로 전자현미경적인 소견을 재검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 17예(15.7%)에서 모세혈관고리의 전자고밀도물질의 침착을 확인하였고 이들은 임상적으로 심한 단백뇨와 매우 상관관계가 높고 병리조직학적으로도 조직학적 등급이 높아 나쁜 예후인자로 작용하리라 인정된다.

참 고 문 헌

1. Choi JJ, Jeong HS, Han DS, Lee JS, Lee HY, Kim PK. An Analysis of 2361 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 1991; 32: 9-15.
2. 윤정한, 이호영, 하성규, 김도영, 주현영, 한대석. 특발성 IgA 신병증에 대한 임상적고찰. *대한신장학회잡지* 1985; 4: 218-223.
3. 최대홍, 박찬현, 강종명, 박한철, 박문향. IgA 신병증의 임상적고찰. *대한내과학회잡지* 1987; 32: 223-229.
4. Alexander F, Barabas AZ, Jack RGJ. IgA nephropathy. *Hum Pathol* 1977; 8: 173-185.
5. Chida Y, Tomura S, Takeuchi J. Renal survival rate of IgA nephropathy. *Nephron* 1985; 40: 189-194.
6. van der Peet J, Ariss L, Brentjens JRH, Marrink J, Hoedemaeker PhJ. The Clinical course of IgA nephropathy in adult. *Clin Nephrol* 1977; 8: 335-340.
7. Hood SA, Verosa JA, Holley KE, Donadio JV Jr. IgA-IgG nephropathy: Predictive indices of progressive disease. *Clin Nephrol* 1981; 16: 55-62.
8. Clarkson AR, Seymon AE, Thompson AJ, Haynes WDG, Chan YL, Jackson B. IgA nephropathy: A syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin Nephrol* 1977; 8: 459-471.
9. Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, Kincaid, Smith P. The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *QJ Med* 1984; 210: 227-250.
10. Kurt Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, Katz AI. IgA nephropathy: Morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 1982; 13: 314-332.
11. Yoshikawa N, Iijima K, Maehara K, Yoshiara S, Yoshiya K, Matsuo T, Okada S. Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kid Int* 1987; 32: 585-589.
12. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992; 60: 60-67.
13. Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H. IgA nephropathy: Prognostic significance of proteinuria and histologic alterations. *Nephron* 1983; 34: 146-153.
14. Schmekel B, Soalade C, Bacht H, Westberg NG. Mesangial IgA glomerulonephritis in adults. *Acta Med Scand* 1981; 210: 363-372.
15. Katz A, Walker JK, Landy PJ. IgA nephritis with nephrotic range proteinuria. *Clin Nephrol* 1983; 20:

- 67-71.
16. Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS. Proteinuria in IgA nephropathy. *Kid Int* 1988; 716-721.
 17. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, Fellin G, Ferrario F, Barbiano di Belgioso G, Imbasciati E, Ragni A, Bertoli S, Fogazzi G, Duca G. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *G J Med* 1986; 59: 363-378.
 18. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Development of hypertension in IgA nephropathy as a marker of a poor prognosis. *Am J Nephrol* 1990; 10: 290-295.
 19. Feiner HD, Cabili S, Baldwin DS, Schacht SG, Gallo GR. Intrarenal vascular sclerosis in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1982; 18: 183-192.
 20. Wyatt RJ, Julian BA, Woodford SY, Wang C, Robert J, Thompson JS, Christenson MJ, Mclean RH. C4A deficiency and poor prognosis in patient with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1991; 31: 1-5.
 21. Hyman LR, Wagnild JP, Beirne GJ, Burkholder PM. Immunoglobulin A distribution in glomerular disease: analysis of immunofluorescence localization and pathogenic significance. *Kidney Int* 1973; 3: 397-408.
 22. Andreoli SP, Yum MN, Bergstein JM. IgA nephropathy in children: Significance of glomerular basement membrane deposition of IgA. *Am J Nephrol* 1986; 6: 28-33.
 23. Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc.* 1969; 1: 939-944.
 24. Okada K, Kawakami K, Yano I, Funai M, Kagami S, Kuroda Y, Oite T. Ultrastructural alteration of glomerular anionic sites in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1989; 31: 96-102.
 25. Nakajima M, Hirota T, Kusumoto K, Kamitsuji H. Immunoelectron microscopic study of glomerular lesions using a postembedding method with a protein A gold complex. *Nephron* 1987; 46: 182-187.
 26. Dysart NK, Sisson S, Vernier RL. Immunoelectron microscopy in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 29: 254-270.
-