

소아의 초점성 분절성 사구체 경화증과 미세변화형 신증에서 사구체 크기의 비교

서울대학교 의과대학 병리학교실

김 정 연* · 이 현 순

Comparison of Glomerular Size between Focal Segmental Glomerulosclerosis and Minimal Lesion in Children

Jung Yeon Kim, M.D.* and Hyun Soon Lee, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

The pathogenetic mechanism of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is not known. Some authors suggest glomerular hypertrophy may precede the development of FSGS in patients with minimal lesion. It was recently reported that the size of nonsclerotic glomeruli in adults with FSGS is significantly larger than that of cases with minimal lesion. It is not clear whether glomerular hypertrophy observed in adults with FSGS is also seen in children with FSGS. Thus, we have analyzed 37 renal biopsies from children with FSGS by morphometry and the data were compared with 37 renal biopsies from age- and sex-matched patients with minimal lesion. The number of glomeruli submitted for morphometric analysis was 22.6 ± 14.2 in cases with FSGS and 30.9 ± 11.4 in cases with minimal lesion. Mean glomerular volume (MGV) in FSGS group was significantly larger than that of minimal lesion [$(13.1 \pm 3.9) \times 10^5 \mu\text{m}^3$ vs. $(10.1 \pm 1.9) \times 10^5 \mu\text{m}^3$, $p < 0.001$]. The relative interstitial volume of renal cortex in patients with FSGS was significantly larger than that of minimal lesion [$(0.106 \pm 0.051) \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$ vs. $(0.029 \pm 0.012) \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$, $p < 0.0001$]. In FSGS, the percentage of glomeruli with FSGS was significantly correlated with relative interstitial volume of renal cortex ($r=0.79$, $p < 0.0001$). As is the case for adult FSGS, MGV of children with FSGS is significantly larger than that of minimal lesion. Thus, the presence of glomerular hypertrophy observed in biopsies with minimal lesion nephropathy seems to be an indication that the coexistent FSGS lesions are undetected due to sampling problems. (Korean J Pathol 1996; 30: 903~911)

Key Words: Children, Focal segmental glomerulosclerosis, Minimal lesion, Morphometry, Glomerular hypertrophy

접 수 : 1996년 4월 9일, 게재승인 : 1996년 5월 20일

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-799

서울대학교 의과대학 병리학교실, 이현순

*현주소 : 서울시 노원구 공릉동 215-4, 우편번호 139-240 원자력 병원, 해부병리과

*본 논문은 서울대학교 병원 지정 연구비(1994년)의 지원으로 이루어졌음.

서 론

초점성 분절성 사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis, 이하 FSGS)은 수질에 근접하는 사구체에서 주로 시작하여 피질 표층부로 파급 진전되는 병변으로 Rich가 처음 보고한 이래 신 증후군의 중요한 발생 요인으로 관심을 끌기 시작했다. 미세변화형 신증과 FSGS의 연관 관계에 대해서는 확실히 증명된 바가 없어 몇몇 저자들은 미세변화형 신증에서 FSGS로 진행될 것이라 주장하는 반면^{1,2} Childs³은 FSGS와 미세변화형 신증은 완전히 다른 질병 단위라고 주장하였다. 그러나 FSGS는 미세변화형 신증에 비해 사구체에서 경화증을 보이는 특징적 소견 외에도 임상적으로 단백뇨, 혈뇨, 고혈압, 신 기능의 장애가 오는 빈도가 높고, 스테로이드 치료에 잘 반응하지 않으며, 많은 경우에 말기 신부전증으로 빨리 진행하고 또 이식된 신장에서 재발율이 높다^{4~6}.

FSGS의 발생 기전은 다양한 가설이 제기되고 있으나 많은 경우 특발성이며 비만⁷, oligomeganephronia, 편측 신무형성증, 편측 신 절제^{8,9}, 역류성 신병증¹⁰, 헤로인 신병증¹¹, 당뇨병¹², 고혈압¹³, 고령, 후천성 면역 결핍증¹⁴ 등에 이차적으로 발생할 수 있다.

사구체 모세혈관압의 상승, 사구체의 비대, 진행성 사구체 경화증이 서로 관계 있음이 동물 실험에서 입증되었으나^{8,15,16} 이러한 관계가 사람에서도 성립되는지는 확실하지 않다.

Fogo¹은 일차 신 생검에서 미세변화형 신증으로 진단받은 소아 환자들을 이차 신 생검하여 FSGS로 진행한 군과 계속 미세변화형 신증으로 남아 있는 군으로 나누어 비교한 결과 전자의 경우 1차 신 생검 조직의 사구체의 크기가 후자에 비해 의미 있게 커져 있음을 관찰하여 사구체의 비대가 FSGS와 밀접하게 연관되어 있음을 주장하였다. 또 Muda¹⁷은 FSGS로 진단된 환자들을 2년 이내 만성 신부전증을 보인 군과 10년 이상 신 기능 장애를 보이지 않았던 군으로 나누고 이들의 신 생검 조직을 검색, 만성 신부전증으로 빨리 진행되는 군은 그렇지 않은 군에 비해 유의하게 사구체의 크기가 커져 있음을 확인하여 FSGS를 가진 환자의 치료 및 예후 결정에 사구체의 크기가 유용함을 암시하였다.

최근에 FSGS를 가진 성인에서 경화증이 없는 사구체의 용적이 미세변화형 신증 환자의 사구체 용적에 비해 유의하게 증가함이 관찰되었다^{18,19}. 또한 FSGS에서 관찰되는 사구체의 비대는 경화증을 가진

사구체 수의 증가, 메산지움의 기질 증가, 신 피질 간질 용적의 증가와 상호 연관됨으로써 FSGS의 중요한 형태학적 지표의 하나가 되지만 반드시 그 원인이 되는 것은 아니라고 주장하였다¹⁹.

그러나 성인에서 관찰되는 이런 소견이 성장기 소아에서도 똑같이 나타나는지는 확인된 바 없다. 이에 저자들은 FSGS로 진단된 소아 환자의 신생검 조직을 대상으로 형태학적 및 형태계측학적 검색을 시행하고 이 결과를 나이와 성별이 짝지어진 미세변화형 신증 환자의 검색 결과와 비교함으로써 과연 소아에서도 FSGS의 비경화성 사구체의 용적이 미세변화형 신증 환자의 그것에 비해 유의하게 크고, 사구체의 비대가 FSGS의 형태학적 지표의 하나가 될 수 있는지를 밝혀려고 하였다.

재료 및 방법

1. 환 자

1984년부터 1994년까지 임상적으로 신 증후군 범주에 속하여 신 생검을 시행한 환자중 원발성 FSGS와 미세변화형 신증으로 진단된 2세 이상 14세 미만 소아 환자중 나이와 성별이 짝지어진 총 74예를 연구 대상으로 하였다. 환자의 병록지를 검토하여 연령, 성별, 혈청 단백질, 혈청 크레아틴 농도, 크레아티닌 청소율, 단백뇨 등의 자료를 얻었다. 신 증후군의 범주에 속하는 단백뇨는 하루 배출되는 단백뇨의 양이 0.96 g/m^2 이상, 혈청 알부민 농도가 2.5 g/dl 이하일 때로 정의하였고, 고혈압은 나이 성별에 맞추어 3회 이상 측정된 혈압 치가 95 percentile 이상일 때로 정의하였다²⁰. 또한 혈청 크레아티닌 농도가 1.4 mg/dl 이상일때 신 기능 부전이라 정의하였다.

2. 연구 방법

1) 형태학적 검색: 신 생검 조직은 생검 즉시 광학 현미경, 전자 현미경 및 면역 형광 현미경 검색을 위해 나누어 광학 현미경용 시료는 Zenker 용액에서 1시간 동안 고정하고 밤새 수돗물로 수세한 후 단계적 알코올 탈수, 파라핀 포매 후 $2 \mu\text{m}$ 두께로 연속 박절하여 hematoxylin & eosin (H & E), periodic acid-Schiff (PAS) 염색을 시행하였다²¹.

광학 현미경 검사상 사구체에서 분절성으로 모세혈관 강이 붕괴되고 반흔이 나타나는 분절성 경화증을 관찰하고 전자 현미경 및 면역 형광 현미경으로 관찰하여 면역 침착물이 없을 때 FSGS라 진단하였다. 미세변화형 신증은 사구체를 광학 현미경으로

관찰시 정상이고 전자 현미경 및 면역 형광 현미경 관찰시 면역 침착물이 없는 경우 진단하였다.

2) **형태계측학적 검색:** H & E와 PAS 염색된 연속 표본을 이용하여 사구체의 평균 면적(mean glomerular area, MGA)을 측정하는 방법은 다음과 같다. 대안 렌즈 통에 거울이 부착된 광학 현미경을 이용하여 현미경의 상이 흰 벽면에 투과되도록 한다. 벽면에는 각 5 mm로 분할된 모눈 종이를 부착하고 이 형태 계측자 위에 현미경 상이 중첩되도록 한다. 10 μm로 분할된 마이크로미터 자가 새겨진 슬라이드를 대물대에 놓고 벽면에 투사하여 상의 크기가 일정하도록 현미경과 벽간 거리, 거울의 각도를 고정한 상태에서 형태계측자, 즉 벽면에 부착된 모눈 종이의 분할 눈금간 실제 거리를 측정한다. 이렇게 고정한 상태에서 각 증례의 사구체를 200 배로 형태계측자에 투사하여 그 면적을 점 분할계측을 통해 구하였다. PAS 염색 슬라이드에서 관찰되는 사구체를 앞뒤의 H & E와 PAS 염색 슬라이드를 추적 관찰하면서 각 사구체의 가장 넓은 단면적을 계측하였다. 그 계측은 사구체가 차지하는 면적을 지나가는 점의 갯수로 산출하였으며 측정되는 면의 2개의 사분면을 지나가는 점은 계측에서 제외되었다.

평균 사구체 용적 (mean glomerular volume, MGV)은 Hirose등²²이 기술한 공식에 의하여 다음과 같이 산출하였다.

$$MGA = K^2 \times P / N (\mu m^2)$$

이때 상수 k는

$$k = \text{distance between 2 adjacent points } (\mu m)$$

이고, P는 각 레의 측정된 모든 사구체에서 센 점들의 총 합, N은 각 레당 계측에 포함된 사구체의 수이다. 이를 이용하여 MGV를 나타내면 다음과 같다¹².

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

신 피질에 대한 간질 용적비 [Vv(int/cortex)]는 광학 현미경 400배 시야에서 대안 렌즈에 부착된 100 점 분할 분획자를 이용하여 측정하였다. 모든 증례에서 10개의 시야를 무작위로 선택하여 사구체, 세뇨관 및 모세혈관을 제외하고 간질만을 계측에 포함시켜 신 피질에 대한 간질 면적비[Aa (int/cortex)]를 구하고 Vv(int/cortex)와는 다음 관계가 성립한다.

$$\begin{aligned} Aa(\text{int/cortex}) &= Vv(\text{int/cortex}) \\ &= \sum Pi / (100 \times 10) (\mu m^3 / \mu m^3) \end{aligned}$$

3. 통계적 방법

각 군간의 자료 분석은 student's t-test, Kruskal Wallis test 혹은 Wilcoxon's rank sum test 와 분산 분석법(ANOVA)으로 산출하였고 사구체의 구조-기능적 상관 관계는 Pearson 상관 계수 검증법을 이용하여 검증하였다. 결과는 평균치와 정규 분포의 합(mean ± SD) 으로 표시하였으며 p<0.05인 경우 통계학적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

1. 임상 소견

미세변화형 신증과 FSGS에서 관찰되는 임상 소견은 다음과 같다(Table 1). 남녀 비율은 각 질환에서 22 : 15로 남자가 더 많았다. 연령별로 보면 2~5세 군이 각 12명(남 : 여=7 : 5), 6~9세 군이 각 14명(남 : 여=8 : 6), 10~13세 군이 각 11명(남 : 여=7 : 4)이었다. 신 증후군의 범주에 속하는 단백뇨는 미세변화형 신증과 FSGS에서 각각 70.9% 및 70.6%로 관찰되었으며 신부전의 소견을 보이는 환자도 각각 2명, 6명이었다. 고혈압은 각각 3명과 4명에서 관찰되었다. 혈청 알부민 농도, 혈청 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율은 FSGS 및 미세변화형 신증군에서 큰 차이가 없었다.

2. 형태학적 소견

FSGS 환자에서 분절성 경화증 병변은 1 내지 50%

Table 1. Clinical characteristics of patients with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and minimal lesion at time of biopsy

	FSGS (N=37)	Minimal lesion (n=37)
Male : Female	22 : 15	22 : 15
Mean age	7.57	7.57
Hypertension, n	4	3
Nephrotic syndrome (%)	70.6	70.9
Serum albumin (g/dl)	2.3 ± 0.1	2.4 ± 0.2
Serum creatinine (mg/dl)	1.7 ± 0.6	0.9 ± 0.2
Creatinine clearance (ml/min)	69.5 ± 51.7	84.5 ± 56.2
Proteinuria (g/day)	7.7 ± 7.6	2.9 ± 3.2
Renal insufficiency, n	6	2

Value are mean ± SD.

의 사구체를 침범한 바 그 평균은 $15.5 \pm 13.6\%$ 이었다. 또한 전경화증은 0 내지 46%의 사구체를 침범하여 그 평균은 $6.0 \pm 10.0\%$ 였다. 미세변화형 신증에서 전경화증은 0 내지 10%의 사구체를 침범하여 그 평균은 $1.9 \pm 2.7\%$ 였다(Table 2). 경화증 없는 사구체의 수는 FSGS 환자에서 평균 22.6 ± 14.2 개였고 미세변화형 신증에서는 30.9 ± 11.4 인 바 이 사구체가 평균 사구체 용적을 측정하는데 사용되었다.

3. 형태계측학적 소견

FSGS군의 MGV는 미세변화형 신증의 MGV보다 10세 이하에서는 유의하게 커서(Fig. 1), 2~5세군 및 6~9세군에서 각각 $[(12.3 \pm 4.1) \times 10^5 \mu\text{m}^3 \text{ vs. } (8.7 \pm 1.2) \times 10^5 \mu\text{m}^3, p < 0.05]$ 및 $[(11.9 \pm 2.2) \times 10^5 \mu\text{m}^3 \text{ vs. } (9.8 \pm 1.0) \times 10^5 \mu\text{m}^3, p < 0.005]$ 였으며 10세 이상에서도 $[(15.6 \pm 4.2) \times 10^5 \mu\text{m}^3 \text{ vs. } (13.2 \pm 3.8) \times 10^5 \mu\text{m}^3]$ 으로 커지는 경향을 보여 주었다(Table 3). 또 FSGS 및 미세변화형 신증군 각각에서 남녀별 MGV의 차이는 없었다. 남자 환자들만 비교하면 FSGS군과 미세변화형 신증군간에 유의한 차이가 있었고 $[(12.6 \pm 3.2) \times 10^5 \mu\text{m}^3 \text{ vs. } (9.6 \pm 1.6) \times 10^5 \mu\text{m}^3, p < 0.001]$, 여자 환자도 두군 사이에 유의한 차이가 있었다 $[(14.0 \pm 4.7) \times 10^5 \mu\text{m}^3 \text{ vs. } (10.8 \pm 2.2) \times 10^5 \mu\text{m}^3, p < 0.05]$. 신 피질 내 간질 용적비도 FSGS와 미세변화형 신증이 각각 $[(0.106 \pm 0.051) \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3 \text{ 및 } (0.029 \pm 0.012) \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3, p < 0.0001]$ 로 두 군간에 유의한 차이가 있었으며 연령 군별로도 2~5세, 6~9세, 10~13세에서 $[(0.111 \pm 0.039) \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3 \text{ vs. } (0.027 \pm 0.012) \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3]$, $[(0.121 \pm 0.061) \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3 \text{ vs. } (0.030 \pm 0.013) \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3]$, $[(0.079 \pm$

Table 2. Number of nonsclerotic glomeruli in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and minimal lesion

	FSGS (N=37)	Minimal lesion (N=37)
No. of nonsclerotic glomeruli examined	22.6 ± 14.2	30.9 ± 11.4
% of sclerotic glomeruli	23.0 ± 17.4	1.9 ± 2.7
segmental	15.5 ± 13.6	0
global	6.0 ± 10.0	1.9 ± 2.7

Values are mean \pm SD.

Table 3. Mean glomerular volume ($\times 10^5 \mu\text{m}^3$) of children with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and minimal lesion

Age	FSGS	Minimal lesion	p-value
2-5세	12.3 ± 4.1 (n=12)	8.7 ± 1.2 (n=12)	<0.05
6-9세	11.9 ± 2.2 (n=14)	9.8 ± 1.0 (n=14)	<0.005
10-13세	15.6 ± 4.5 (n=11)	13.2 ± 3.8 (n=11)	NS
2-13세	13.1 ± 3.9 (n=37)	10.1 ± 1.9 (n=37)	<0.001

Values are mean \pm SD. NS: not significant.

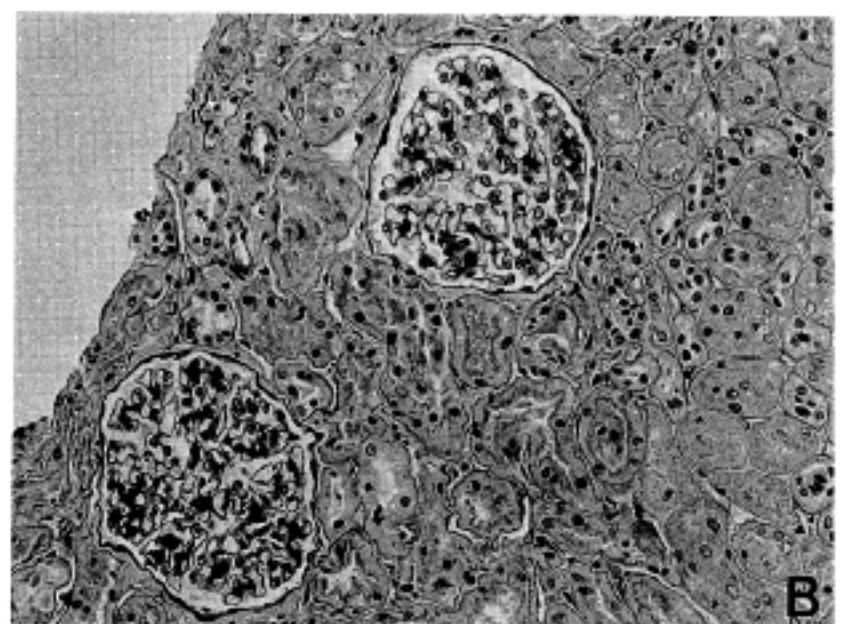
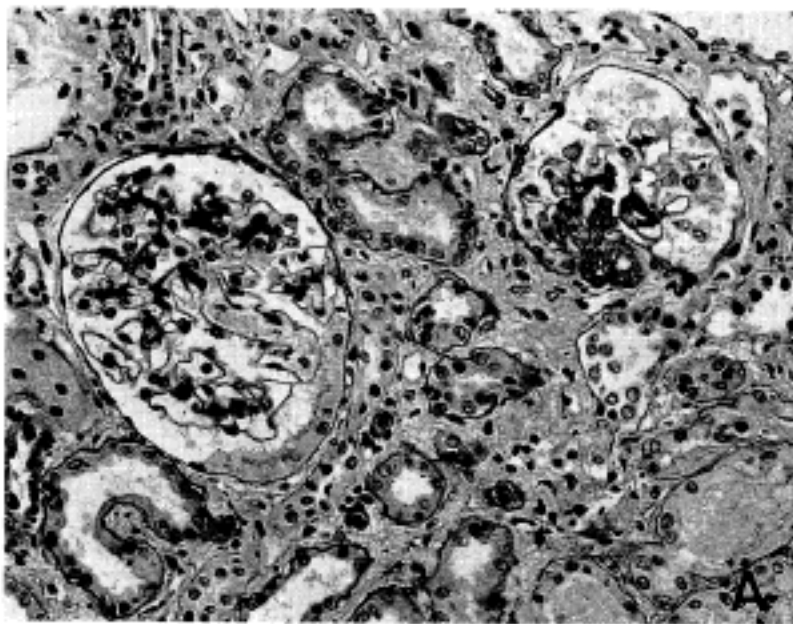


Fig. 1. The glomerular size from a patient with focal segmental glomerulosclerosis (A) is larger than that from a case with minimal lesion (B), (PAS, $\times 200$).

Table 4. Relative interstitial volume of renal cortex ($\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$) of children with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and minimal lesion

Age	FSGS	Minimal lesion	p-value
2-5세	0.111 ± 0.039 (n=12)	0.027 ± 0.012 (n=12)	<0.0001
6-9세	0.121 ± 0.061 (n=14)	0.030 ± 0.013 (n=14)	<0.0001
10-13세	0.079 ± 0.042 (n=11)	0.029 ± 0.011 (n=11)	<0.005
2-13세	0.106 ± 0.051 (n=37)	0.029 ± 0.012 (n=37)	<0.0001

Values are mean ± SD.

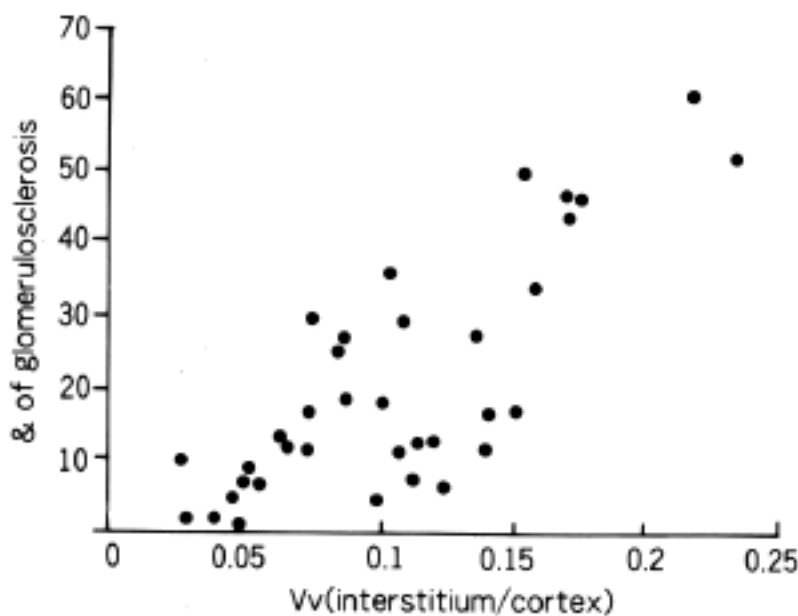


Fig. 2. Relationship between relative interstitial volume of renal cortex [Vv(int/cortex)] and % of glomerulosclerosis in FSGS ($r=0.79$, $P<0.0001$).

0.042) $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$ vs. (0.029 ± 0.011) $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$] 등으로 모두 유의한 차이를 보였다(Table 4).

FSGS에서 MGV와 전경화증 혹은 분절성 경화증을 지닌 사구체 빈도 사이에는 연령 군별로 상관관계가 없었으며 MGV와 Vv(int/cortex) 사이도 연령 군별로 상관 관계가 없었다. 그러나 Vv(int/cortex)와 사구체 경화증의 빈도는 유의한 차이가 있었으며 ($r=0.79$, $p<0.0001$), (Fig. 2), 분절성 경화증의 빈도 ($r=0.58$, $p<0.0005$), 전경화증의 빈도($r=0.49$, $p<0.005$) 와도 각각 유의한 차이가 있었다.

고 찰

FSGS의 병태생리학적 기전은 다양한 가설이 제기되고 있으며 면역학적 및 비면역학적 요인 등 매우 복합적인 요소들이 관여하고 있다²³. 그 중 사구체의

비대가 FSGS 병인론에 중요하다는 가설이 여러 동물 실험에서 제기되었다. 즉 노관 우회술과 부분적 신 절제를 시행한 쥐에서 사구체 경화증과 사구체 비대가 관찰되었고^{24,25}, 신장 일부를 제거하고 adriamycin을 투여한 쥐에서 FSGS가 관찰되었다²⁶. 또한 Anderson 등²⁷은 신장을 5/6 절제한 후 angiotensin II converting enzyme inhibitor를 투여하여 사구체의 비대 및 고혈압을 예방할 수 있어, 과도여과 및 사구체 비대가 FSGS의 형성과 연관함이 암시되고 있다.

사람의 경우, 이식 신을 제공받은 환자나^{28,29} 겸상혈구병 환자에서 관찰되는 FSGS는 보상성으로 사구체가 최대로 커질 때 발생한다는 이론이 제기되었다^{29,31}. 그러나 내재적 사구체 질환이 없는 경우 한 쪽 신장을 절제해도 사구체의 크기만 커질 뿐 FSGS로 진행하지 않고^{9,32}, insulin-like growth factor-1을 투여한 transgenic mice나 심한 비만증 환자는 사구체의 크기는 증가하나 FSGS는 드문 것으로 볼 때 사구체의 비대가 최대로 된 후 FSGS가 발생하는 것은 아니라고 반박하는 주장도 제기되었다^{7,33,34}. 최근 성인 환자의 신 생검 조직을 대상으로 사구체의 비대 유무를 조사한 결과 FSGS를 가진 성인의 사구체 용적이 미세변화형 신증 환자의 사구체보다 유의하게 큼이 확인되었다¹⁸. 그리고 FSGS형성에는 사구체 비대, 메산지움의 확장, 간질 섬유화 등 여러 인자가 밀접하게 관련되어 있어 사구체의 비대만으로 FSGS의 병인론을 설명하기 어려우며 사구체 비대는 FSGS의 형태학적 지표의 하나로 들은 공존하는 것이지 사구체의 비대가 선행되고 FSGS가 생기는 것이 아니라는 주장이 제기되었다^{19,35}. 그리고 이 때 관찰되는 사구체의 비대는 잔여 사구체가 보상성으로 증가한 것으로 생각되었다.

그러나 성인에서 관찰되는 이런 소견이 성장기 소아에서도 똑같이 나타나는지는 확인된 바 없다. 이에 저자들은 FSGS로 진단된 소아 환자의 신 생검

조직을 대상으로 형태학적 및 형태계측학적 검색을 시행하여 과연 소아에서도 FSGS의 비경화성 사구체의 용적이 미세변화형 신증 환자의 사구체 용적보다 크고, 사구체의 비대가 FSGS의 형태학적 지표의 하나가 될 수 있는지를 밝히려고 하였다. 소아는 정상적 사구체 크기의 범위가 사후 검체에서는 밝혀져 있으나³⁶ 신 생검 조직과 고정 방법에 차이가 있기 때문에 그 결과를 이용하기가 곤란하였다. Hurley등³⁷은 신병변이 없는 사구체에서 사구체 면적과 연령이 비례함을 밝히고 아울러 미세변화형 신증 환자의 사구체 크기가 연령에 따른 정상 범위에 속한다고 기술하였다. 또한 사구체의 면적 증가는 성장기 동안 성장 속도에 비례하며 사구체 소방 면적 (glomerular tuft area)과 연령, 기본 체표면적도 상관 관계가 있다고 하였다.

사구체 모세혈관 여과 면적을 증가시켜 증가하는 대사 산물 특히 크레아티닌을 배출시키기 위하여 사구체 크기가 소아기 동안 증가한다는 것은 잘 알려져 있다³⁸⁻⁴⁰. 사구체 여과율은 생후 첫 2년 동안 급격히 증가하고 그 후에는 체표 면적에 비례한 상태로 남게 된다. 그러나 신장 세포의 증식은 어떤 연령에 도달하면 멈추는 것이 아니라 신체가 성장하면 계속 증가한다는 견해도 있다⁴¹. 신생아기 동안 사구체 크기의 증가는 모세혈관의 세별화(subdivision)로 나타난다고 알려져 있으나 그 발생 기전에 대해서는 알려진 바 없고 다만 짧은 모세 혈관 수의 증가로 과도 여과가 이루어질 수 있다고 하였다. Akaoka등⁴⁰은 미세변화형 신증 및 재발성 혈뇨를 지닌 각 32명의 환자들을 대상으로 조사하여 나이가 증가할수록 사구체 소방 면적(glomerular tuft area) 및 한 사구체당 혈관 수가 유의하게 증가함을 밝혔다. 그리고 메산지움의 면적은 소아 연령에 비례하여 증가하나 세포 수는 증가하지 않는다고 하였다.

본 연구에서 성장기 소아중 FSGS를 가진 환자군의 사구체 용적이 미세변화형 신증 환자군의 그것에 비해 유의하게 증가한 바 앞서 기술한 성인에서 관찰된 소견과 유사하였다. 어른 FSGS에서 MGV와 경화성 사구체의 빈도는 비례 관계에 있으며^{16,18,33}, 사구체의 크기는 부분 신 절제후 증가하고 경화의 정도가 심한 사구체에서는 역비례 관계가 성립하여 아주 경화증이 심한 사구체는 오히려 그 크기가 작아진다. 그러나 소아들은 계속 성장하고 정상적 사구체의 크기도 연령 군별로 차이가 있어 2세에서 관찰되는 비경화성 사구체의 크기와 13세에서 관찰되는 비경화성 사구체의 크기를 연령 인자의 고려 없이 일률적으로 경화증의 빈도와 비교하는 것은

곤란하다. 그러나 같은 연령 군에서 많은 수의 환자를 조사한다면 어른에서와 같이 경화성 사구체의 빈도와 평균 사구체 용적 사이의 유의한 관계를 확인할 수 있을 것으로 생각된다.

피질 간질 용적비와 경화성 사구체의 빈도, 사구체 손상의 정도, 혈청 크레아티닌 농도가 관계 있음이 알려지고²¹ 특히 소아 FSGS에서 예후와 관계 있는 것으로 알려진 인자는 사구체 경화증의 심한 정도^{2,42}, 신 세동맥의 변화⁴³, 메산지움 세포 수의 증가 및 증식^{44,45,46}, 손상된 사구체의 수 및 세뇨관간질 (tubulointerstitium)의 변화 등이다^{47,48}. 이중 혈청 크레아티닌 농도가 예후와 밀접한 관계가 있으며 이는 다시 간질 내 섬유화와 연관이 있다고 알려져 있다^{5,48,49}. 즉 간질 섬유화가 진행될수록 사구체 이후 혈관이 좁아지고 혈류 속도가 느려짐으로 사구체 여과율이 감소하여 혈중 크레아티닌 농도가 상승되는 것으로 생각한다^{4,12}. 어른 FSGS는 MGV 및 피질 간질 용적비와 여러 인자들이 서로 관련이 있는 것으로 관찰되었으나, 본 연구에서는 각 연령 군마다 환자의 수가 평균 6명밖에 되지 않아 이런 비교 연구는 할 수 없었다.

쥐의 한쪽 신장을 절제했을 경우 대상성으로 반대쪽 신장이 커지는데 이런 변화는 신 절제가 신생아기에 행해지면 좀 더 심한 대상성 비후를 보인다^{50,51}. 최근 역류성 신병증에서도 유사한 소견을 보여 성인보다 소아에서 사구체 비대가 좀 더 심하였다^{10,16}. 소아의 역류성 신병증은 분절성 사구체 경화증과 관련 있고⁵² 신장의 반흔 정도, GFR의 감소도 관계 있다. 그리고 신생아기에 한쪽 신장 절제후 보상적으로 다른 쪽 신장이 커지는 것은 새로운 네프론이 생기는 것이 아니라 세포의 증식에 따른 비대라는 연구가 많다⁵⁰. 그러나 Dicker와 Shirley는⁵³ 신 피질에서 RNA와 DNA의 농도를 측정하여 신생아기에는 과형성(hyperplasia)이 중요한 역할을 하며 Threfall⁵⁴은 성인 쥐에서는 비후(hypertrophy)가 더 중요하다고 하였다. Celsi등⁴¹은 소아기때 시작된 대상성 사구체 비후와 성인에서 시작된 그것이 다른 원인이 증식의 정도가 성인에서 약하고 신 세포의 분열 능력도 심하게 감소한 데 있다고 주장하였다. 본 연구에서도 FSGS군중 어린 연령 군에서 높은 MGV가 종종 관찰되는 바 이는 연령에 따른 대상성 비후가 관여한 것으로 생각된다. 그리고 소아기에 이런 대상성 비후가 시작되면 상당히 오랜 기간 동안 대상성 비후가 지속된다고 한 바⁴¹ 본 연구에 포함된 FSGS 환자군도 말기 신부전증에 빠질 때까지 대상성 비후가 계속될 가능성이 있음을 암시한다 하

졌다.

사구체 비대의 기전을 설명하려는 시도로 endothelin, angiotensin II, platelet-derived growth factor 및 interleukin-1 등 다양한 매개체들이 논의되고 있다. Doi⁵⁵는 성장 호르몬과 성장호르몬 분비 물질들이 mice 사구체의 메산지움과 상피 세포를 자극하여 기질의 증식, 세포 증식과 사구체 경화증을 야기한다고 하였다. 또 transgenic mice에 소의 성장 호르몬을 주입하여 비정상적으로 사구체의 크기가 커지고 경화증이 일어남을 관찰하였으며^{33,56} 사구체 경화증과 관계된 성장 호르몬의 부위는 신체 성장을 자극하는 호르몬 부위와는 서로 다르다고 하였다. 그리고 혈중 insulin-like growth factor의 농도가 높을 때, 사구체의 크기는 증가하나 사구체 경화증을 나타내지는 않았다고 하였다⁵⁵.

FSGS의 병인론의 하나로 사구체의 비대가 거론되고 있으나 사구체의 비대만으로 FSGS의 기전을 설명하기 어려우며 메산지움의 확장, 간질 섬유화, 사구체의 비대 등 여러 인자가 함께 성인의 FSGS에서 관찰되는 바 소아에서 관찰되는 사구체의 비대도 FSGS의 형태학적 소견의 일부로 생각된다. 가끔 미세변화형 신증 환자의 생검 조직에서 관찰되는 사구체의 비대는 표본 채취가 부적절하게 되어 FSGS 병변을 생검에 포함시키지 못했기 때문으로 생각되며 FSGS의 원인을 알기 위하여 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

본 연구는 FSGS로 진단된 소아 환자의 신 생검 조직을 대상으로 형태학적 및 형태계측학적 검색을 시행하고 이 결과를 나이와 성별이 짝지어진 미세변화형 신증 환자의 검색과 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 소아에서 FSGS군의 비경화성 사구체의 크기 및 간질 섬유화의 정도는 미세변화형 신증 군의 그것에 비해 의미 있게 커져 있었다.

2) 소아 FSGS군의 신 피질내 간질 용적비는 경화성 사구체의 빈도와 유의한 상관 관계를 지니고 있었다.

성인 FSGS 환자와 마찬가지로 소아 FSGS 환자에서도 미세변화형 신증에 비해 사구체의 크기가 의미 있게 커져 있음을 알 수 있었다. 사구체 비대는 FSGS의 중요한 형태학적 지표의 하나로 생각되는 바, 미세변화형 신증 환자에서 관찰되는 사구체의 비대는 표본 채취의 문제로 말미암아 FSGS 병변을

생검 조직에 포함시키지 못했기 때문으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 38: 115-23.
2. Lichtig C, Ben-Izhak O, On A, et al. Childhood minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: A continuous spectrum of disease? *Am J Nephrol* 1991; 11: 325-31.
3. Childs WJ, Dock PB, Herdson PB. Lipoid nephrosis and focal glomerulosclerosis. *Pathology* 1978; 10: 113-29.
4. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, et al. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 568-77.
5. Kobert SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-83.
6. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 5th. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 948-56.
7. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 1985; 5: 45-50.
8. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F 85-F 93.
9. Kiprov DD, Colvin RB, McCluskey RT. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 1982; 46: 275-81.
10. El-Khatib MT, Becker GJ, Kincaid-Smith PS. Morphometric aspect of reflux nephropathy. *Kidney Int* 1987; 32: 261-6.
11. Grishman E, Churg J, Porush JG. Glomerular morphology in nephrotic heroin addicts. *Lab Invest* 1976; 35: 415-24.
12. Lane PH, Steffes MW. Estimation of glomerular volume. A comparison of four methods. *Kidney Int* 1992; 41: 1085-9.
13. Freedman BI, Iskandar SS, Buckalew VM, et al. Renal biopsy findings in presumed hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol* 1994; 38: 115-23.
14. Rao TKS, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al. Associated

- focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-73.
15. Schimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 1975; 79: 95-106.
 16. Yoshiara S, White RHR, Raafat F, et al. Glomerular morphometry in reflux nephropathy: functional and radiological correlations. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 15-22.
 17. Muda AO, Feriozzi S, Cinotti GA, et al. Glomerular hypertrophy and chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 237-41.
 18. 임소덕, 김태숙, 이현순. 초점성 분절성 사구체 경화증에서 사구체 비대 의미. *대한병리학회지* 1995; 29: 423-30.
 19. Lee HS, Lim SD. The significance of glomerular hypertrophy in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1995; 44: 349-55.
 20. 홍창의. 소아과학. 전정 제 4판. 1988, 497-516.
 21. Lee HS, Koh HI. Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1993; 39: 7-16.
 22. Hirose K, Qsterby R, Nozawa M, et al. Development of glomerular lesion in experimental long-term diabetes in the rat. *Kidney Int* 1982; 21: 689-95.
 23. Olson JL, Heptinstall RH. Biology of disease. Nonimmunologic mechanisms of glomerular injury. *Lab Invest* 1988; 5: 564-78.
 24. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989; 35: 654-60.
 25. Yoshida Y, Fogo A, Shiraga H, et al. Serial micropuncture analysis of single nephron function in subtotal renal ablation. *Kidney Int* 1988; 33: 855-67.
 26. Fries JW, Sandstrom DJ, Meyer TW, et al. Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest* 1989; 60: 206-18.
 27. Anderson CF, Velosa JA, Fronhnert PP, et al. Control of hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; 76: 612-9.
 28. Vincenti F, Amend WJC, Kaysen G, et al. Long-term renal function in kidney donors. Sustained compensatory hyperfiltration with no adverse effects. *Transplantation* 1983; 36: 626.
 29. Bhathena DB. Glomerular size and the association of focal glomerulosclerosis in long-surviving human renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1316-26.
 30. Fogo A, Yoshida Y, Ichikawa I, et al. Hypertrophic glomeruli and possible relationship to glomerular sclerosis. *Lab Invest* 1988; 58: 31A.
 31. Bhathena DB, Sondheimer JH. The glomerulopathy of homozygous sickle hemoglobin (SS) disease: morphology and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1241-52.
 32. Meyer TW, Rennke HG. Progressive glomerular injury after limited renal infarction in the rat. *Am J Physiol* 1988; 254: F856-F862.
 33. Doi T, Striker LJ, Gibson CC, et al. Glomerular lesions in mice transgenic for growth hormone and insulin-like growth factor-1. *Am J Pathol* 1990; 137: 541-52.
 34. Jennette JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and apnea syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 470-2.
 35. Zatz R and Fujihara CK. Glomerular hypertrophy and progressive glomerulopathy. Is there a definite correlation? *Kidney Int* 1994; 45: S27-S29.
 36. Moore L, Williams R, Staples A. Glomerular dimensions in children under 16 years of age. *J Pathol* 1993; 171: 145-50.
 37. Hurley RM, Drummond KN. Glomerular enlargement in primary renal disease. *Arch Pathol* 1974; 97: 389-91.
 38. Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA. The parameters of the aging kidney. *J Pathol* 1973; 109: 195-207.
 39. Dunnill MS, Halley W. Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J pathol* 1973; 110: 113-20.
 40. Akaoka K, White RHR, Raafat F. Human glomerular growth during childhood: A morphometric study. *J Pathology* 1994; 173: 261-8.
 41. Celsi G, Jakbson B, Aperia A. Influence of age on compensatory renal growth in rat. *Pediatr Res* 1986; 20: 347-50.
 42. Hyman LR, Burkholder PM. Focal sclerosing glomerulonephropathy with hyalinosis. *J Pediatr* 1974; 84: 217-25.
 43. Brown CB, Cameron JS, Turner DR, et al. Focal glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ('malignant FSGS'). *Clin Nephrol* 1975; 5: 67-76.
 44. Shoeneman MJ, Bennet B, Greifer I. The natural history of focal segmental glomerulosclerosis with and without mesangial hypercellularity. *Clin Nephrol*

- 1978; 9: 45-54.
45. Tufro-McReddie A, Alvarez E, Arrizurieta E, et al. Focal glomerulosclerosis in children: an argentinian experience. *Pediat Nephrol* 1992; 6: 158.
 46. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 27: 442.
 47. Ellis D, Kapur S, Antonovych TT, et al. Focal glomerulosclerosis in children, correlation of histology with prognosis. *J Pediatr* 1978; 93: 762-8.
 48. Wehrmann M, Bohle A, Held H, et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990; 33: 115-22.
 49. Mongeau TG, Robitaille PO, Clermout MJ, et al. Focal segmental glomerulosclerosis 20 years later. From toddler to grown up. *Clin Nephrol* 1993; 40: 1-6.
 50. Larsson L, Aperia A, Wilton P. Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Int* 1980; 18: 29-35.
 51. Hayslett JP. Effect of age on compensatory renal growth. *Kidney Int* 1983; 23: 599-602.
 52. Bhathena DB, Weiss JM, Holland NH, et al. Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. *Am J Med* 1980; 68: 886-92.
 53. Dicker SE, Shirley DG. Compensatory renal growth after unilateral nephrectomy in the newborn rat. *J Physiol* 1973; 228: 193-202.
 54. Threlfall G, Taylor DM, Buck AT. Studies of the changes in growth and DNA synthesis in the rat kidney during experimentally induced renal hypertrophy. *Am J Physiol* 1967; 50: 1-14.
 55. Doi T, Striker KJ, Quaife C, et al. Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not in those expressing insulin-like growth factor-1. *Am J Pathol* 1988; 131: 398-403.
 56. Yang CW, Striker LJ, Pesce C, et al. Glomerulosclerosis and body growth are mediated by different portions of bovine growth hormone. Studies in transgenic mice. *Lab Invest* 1993; 68: 62-70.
-