

5/6 신적출 동물 모델과 신생검에서의 초점성 분절성 사구체 경화증의 형태학적 비교

대구효성가톨릭대학교 의과대학 병리학교실¹
경북대학교 의과대학 방사선과학교실²
조선대학교 의과대학 병리학교실³

김 용 진¹ · 김 용 선² · 서 재 흥³

Morphologic Comparisons of Focal Segmental Glomerulosclerosis between Human and 5/6 Nephrectomy Rat Model

Yong-Jin Kim, M.D.¹, Yong Sun Kim, M.D.² and Chae-Hong Suh, M.D.³

Department of Pathology, Catholic University of Taegu-Hyosung School of Medicine¹;
Department of Radiology, Kyungpook National University School of Medicine², Taegu;
Department of Pathology, Chosun University College of Medicine³, Kwangju, Korea

This study was conducted to set up a common mechanism for varying phases of focal segmental glomerulosclerosis(FSGS) by comparing the morphological differences between human FSGS and changes in 5/6 renal ablation animal model, which has been accepted as experimental prototype for hyperfiltration theory as pathogenesis of FSGS. Both the human and the experimental rats showed very similar changes such as segmental glomerulosclerosis, vacuole formations or inclusion of small granules of podocytes, appearance of foamy cells in the capillary lumina, eosinophilic deposits along the mesangial area, and focal atrophy of tubules with associated interstitial fibrosis. The halo, frequently seen in human FSGS, is due to detachment of visceral epithelium from basement membrane, however, did not appear in the experimental rat specimen. On the other hand, the foamy cells and hyalinization were more frequently noted in the rat series and even involved the arterioles. The mesangial proliferation never appeared in the rat series occasionally found in human FSGS.

In conclusion, the pathogenesis of FSGS cannot depend solely on the hyperfiltration theory of hemodynamic derangement, but has complex impairment of visceral epithelium and cells forming the constituents of basement membrane. (Korean J Pathol 1997; 31: 100~111)

Key Words: FSGS, Renal ablation, Biopsy, Pathogenesis

서 론

초점성 분절성 사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis, 이하 FSGS)은 이미 1925년 Fahr와 1957년 Rich에 의해서 발견되고 기술되었지만 실제 관심을 끌게 된 것은 1970년 국제 소아신장 연구회(International Study of Kidney Disease in Children)에서 Churg 및 Habib등이 보고 하고 부터였다¹. 이것의 병리기전은 대부분의 사구체 질환들처럼 아직도 분명하게 밝혀져 있지 않으나 면역학적 기전과 비면역학적 기전의 양대설이 맞서 있다. 면역학적 기전을 주장하는 이유는 경화를 보이는 사구체에서 IgM과 C₃가 침착되는 점과 일부환자에서 혈중 면역 복합체가 발견되는점을 들고 있으나² 더 이상의 증거는 나오지 않고 있다. 비면역학적 기전을 뒷받침 하여주는 몇가지 중요한 사실들은 첫째, 경화된 부위는 심한 장측 상피세포의 손상에 의한 것으로 생각하며 그 부위의 모세혈관 투과성이 증가되어 혈장단백의 삼출물, 지방질 및 섬유소 등이 침착된다는 것이다. 따라서 IgM과 C₃등의 침착은 면역학적 손상에 의한 것이 아니라 이러한 현상의 일환일 것으로 생각하였다³. 둘째, 동물실험의 소견으로서 다른 질환 없이 단순히 나이가 들면서 단백뇨를 나타내는 경우가 있는데 이때 신장에서 FSGS의 소견이 나타난다는 사실이다. 이들은 피질과 수질경계 부위(corticomedullary junction)에서 시작하였으며 본태성 고혈압의 쥐에서 현저하였다⁴. 셋째, 면역학적 기전이 아닌 혈류역학적 변화(hemodynamic change)를 유도하여 실험적으로 FSGS를 만들수 있다는 점이다^{5,6}. 실험은 신장조직을 반이상 적출하거나 혈관을 절찰하는 방법으로서 형태학적으로는 FSGS가 생겼으며 증상적으로는 단백뇨가 확인되었고, 거의 대부분 즉 5/6을 적출한 경우에는 사구체 경화가 점점 악화되어 요독증으로 사망하였다^{5,6}. 이러한 실험을 통하여 기능적으로 단일 신원 사구체여과율, 모세혈관 혈류량 및 압력이 증가됨이 증명되었고 형태학적으로는 초기에 사구체 내피세포 및 장측 상피세포의 손상이 선행되고 사구체의 투과력이 증가되어 단백뇨가 생기게 되며 혈관간질의 기질에 단백질 축적되어 경화가 일어난다고 설명한다⁷. Brenner⁸는 이러한 혈류의 변화를 사구체의 기능을 고려하여 '과여과'(hyperfiltration)라고 요약하였고 이것을 FSGS의 가장 중요한 기전으로 생각하고 있다.

이러한 지견을 바탕으로 본 연구자들은 사구체 질환의 환자의 신생검 조직 소견과 5/6 신적출 모델

의 FSGS를 비교함으로써 후자의 변화를 통한 인체 질환의 설명이 유의한지를 알아보고자 본 실험을 시행하였다.

재료 및 방법

1. 인체 신생검 조직의 관찰

1) 관찰대상: 생검조직은 1990년 7월부터 1991년 6월까지 미국 Harbor-UCLA 병원의 병리과에서 FSGS로 진단된 93건을 대상으로 하였다. 이중 광학현미경, 전자현미경 및 면역형광현미경 관찰이 모두 만족되며 특히 전자현미경에서 경화의 변화가 포함된 사구체를 볼 수 있었던 41건을 대상으로 하였다.

2) 관찰방법:

(1) 광학현미경적 관찰: 침생검된 신장조직을 alcohol-bouin 용액에 약 2시간 고정하였다. 그후 탈수, 침투 과정을 거쳐 파라핀 포매를 실시하여 2 μ m 박절편을 만들었다. 염색은 hematoxylin과 eosin, PAS (Periodic Acid Schiff), methenamin-silver 및 변형 Masson 색 trichrome등을 적용하였다.

(2) 전자현미경적 관찰: 신장조직 절편을 1 mm³의 크기로 세절하여 2.5% glutaraldehyde용액(0.1 M phosphate buffer, PH 7.4)으로 0~4°C에서 2시간 전고정, 0.1M phosphate 완충액으로 세척한 후 1% OsO₄용액에 2시간 후고정을 실시하고 같은 완충 용액으로 세척하여 계열에탄올로 탈수하였다. Propylene oxide로 치환한 후 epon혼합물로 포매하였다. 포매된 조직을 1 μ m두께로 박절하여 toluidine blue염색을 하여 관찰 부위를 결정한 다음 초박절하여 grid에 부착하고 uranyl acetate와 lead citrate로 이중전자염색을 실시하여 Hitachi H-600 투과전자현미경으로 관찰하였다.

(3) 면역형광현미경적 관찰: 신장조직은 7.5% 젤라틴과 함께 액체질소를 이용하여 -70°C로 냉동고정하였다. 고정된 조직을 4 μ m두께로 박절하여 아세톤에 5분간 고정한 후 완충용액으로 세척하였다. IgG, A, M, C₁, C₃, C₄ 및 fibrin로 나누어 염색하고 glycerin으로 봉입하였다. 형광항체는 독일제 Beringer 제품을 사용하였다.

2. 동물 실험

1) 실험동물: 220~250 gm 체중의 Sprague-Dawley 흰 쥐 수컷 24마리를 대조군 및 실험군의 재료로 사용하였다.

대조군:

A: 복강을 절개하여 신장을 관찰만 하고 봉합한 군

(6마리)

B: 우측신장만 적출한 군(6마리)

연구 성적

실험군: 우측신장 적출과 좌측신장 2/3영역의 신동맥을 절찰한 군(12마리). 즉 전체 신장의 5/6을 제거한 효과의 실험

1. 인체 신생검 조직 관찰 성적

1) **광학 현미경적 소견:** 가장 특징적인 소견은 한 사구체내에서 일부분만 경화를 보인다는 점이다(Fig. 1a). 그리고 그 정도는 사구체마다 다르게 나타났으며 침범되지 않은 사구체는 혈관간세포의 증식이나 이상소견이 없이 정상적으로 보였다. 경화의 부위는 혈관들이 파괴되어 내강이 없어지거나 줄어들고 과량 생산된 혈관간 기저물질(mesangial matrix)에 의해 덮혀 있었다. 이 부위는 PAS와 silver염색에 양성이었다. 경화된 부위와 장측 상피세포와의 사이에는 기저막에 평행한 빈 간격(halo)이 자주 나타났으며 이는 trichrome 염색에서 잘 관찰되었다(Fig. 1b). 상피세포들은 비후되어 있고 세포질에 공포들이 관찰되기도 하였다. 어떤 곳에는 증식되어있고 세포질에 소과립들이 관찰되기도 했다. 경화된 분절이 보우만 낭과 유착되어 있는 곳도 있었다. 지방질을 포함하는 세포들이 흔히 나타나는데 이들은 경화를 보이는 사구체 내에서, 경화된 분절 뿐 아니라 침범되지 않은 분절에서도 관찰되었다(Fig. 1a, 1c). 대부분의 예에서 호산성 물질이 모세혈관 내강쪽으로 나타났다(hyalinosis). 이들은 PAS양성이며 균질성이었으나 가끔 지방질의 함유된 공포가 포함되기도 하였다(Fig. 1a). 혈관간세포의 뚜렷한 증식은 없었으나 부분적인 경한 증식은 인정되었다. 국소적인 세뇨관 위축이나 그에 동반된 간질의 섬유화는 예외없이 나타났다. 또한 이들소견의 심한 정도 즉 침범된 크기는 FSGS의 심한 정도와 대체로 비례하였다. 세동맥과 소동맥들의 일부는 내피세포하에 사구체에서 보는 것과 같은 초자양 물질의 침착을 보였다. 부위에 따라서는 세동맥의 평활근 비후도 어느정도 인정되었다.

2) **면역 형광현미경 소견:** 경화된 부위와 일치하여 IgM과 C₃의 침착이 특징적이었으며 그 모양은 덩어리지거나 과립상이었다. 침범되지 않은 사구체에는 면역 글로불린의 침착이 보이지 않았다.

3) **전자 현미경적 소견:** 전자현미경적 소견은 대체로 광학현미경적 소견과 일치하였다. 경화된 부위는 모세혈관들의 기저막이 구겨지고 응축되어 보이며 과량의 혈관간기저물질이 축적되어 있었다. 이 부분의 혈관간세포는 괴사를 보이기도 하였다(Fig. 2). 광학현미경상으로 초자양화(hyalinosis)가 있는 부위는 주로 혈관 내피세포하부에 고전자밀도 물질(electron dense material)의 침착으로 나타났으며 가끔

2) **실험방법:** 대조군 A는 ether 마취하에서 복부를 정중상으로 절개하고 내장을 좌우로 밀어서 양측 신장을 관찰하였다. 복강내에 주사용 생리 식염수 5 cc를 주입한 후 복막 및 근육은 크로믹으로 봉합하였고 피부는 Michel clip 으로 봉합하였다. 대조군 B 경우는 내장을 좌측으로 밀고 우측신장을 노출시킨 후 피막을 절개하여 벗겨내었다. 신장을 손가락으로 쥐고 자유롭게 움직여 본 후 신동맥, 정맥 및 요도를 봉합사로 2회 묶고 근위부를 절단하여 신장을 적출하였다. 적출된 자리에 출혈이없음을 확인하고 주사용 증류수 5 cc를 복강내 주입한 후 같은방법으로 봉합하였다.

실험군은 대조군 B와 동일한 방법으로 우측 신장을 적출하고 1주일 후에 다시 복강을 열어 좌측 신장의 2/3영역에 해당하는 신동맥 분지를 봉합사로 절찰하였다. 영역의 측정은 신장 문맥부를 박리하여 신동맥을 분리하고 분지전체를 확인한 후 1개씩 차례로 봉합사를 걸어 당겨 일시적으로 혈관을 폐색하였다. 이때 신장 표면의 색깔이 창백하게 변하는 부위를 관찰하여 각 분지에 해당하는 관류영역의 분획을 확인하고 2/3 영역을 경색시키기에 가장 적당한 수의 분지를 절찰하였다. 이후 약 10분간 관찰하여 경색의 진행이 순조로움을 확인한 후 생리식염수 5 cc를 복강 내 주입하고 같은 방법으로 복강 및 복벽을 봉합하였다. 수술 후 모든 동물은 대조군 A,B 및 실험군으로 짝을 지워서 총7주간(좌측 신동맥 분지 절찰 후 6주간) 사육하였다. 7주후 다시 마취하에 개복하여 좌측신장을 적출한 후 신생검과 동일한 방법으로 필요한 부위를 채취하여 광학 및 전자 현미경적으로 관찰하였다. 면역형광현미경 검사는 시행하지 않았다.

3) **생리학적 검사:** 모든 생리학적 검사는 수술후 1, 3 및 5주에 실시하였다. 수축기 혈압은 tail cuff방법⁹으로 하였고 24시간 뇨단백 측정은 대사용 사육장을 이용하여 소변을 채취한 후 sulfosalicylic acid 침전법과 turbidometer측정법을 사용하였다¹⁰. 혈중과 소변 크레아티닌치는 크레아티닌 분석기 (Beckman Instruments, Irvine, California, U.S.A.)로 측정하였고 creatinine clearance/100 gm body weight는 24시간 소변을 기준으로 하였다.

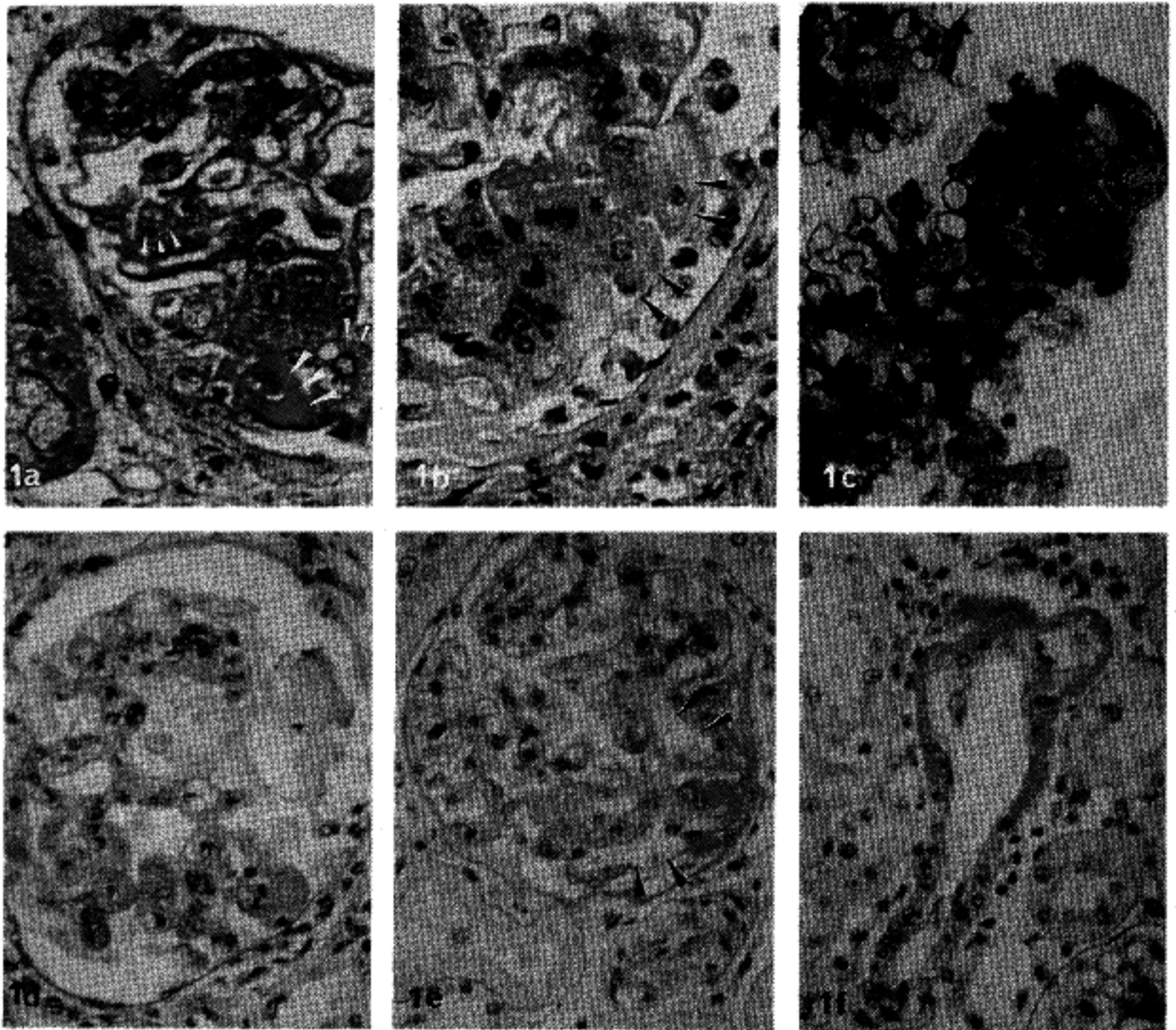


Fig. 1a. Human specimen. An area of hyalinosis (large arrowhead) stands out in the background of sclerotic region appeared in blue. Several foamy cells (small arrowhead) are found. (Trichrome, $\times 400$)

Fig. 1b. Human specimen. Visceral epithelium is separated from basement membrane about sclerotic area forming halo of interspace (arrow). (Trichrome, $\times 400$)

Fig. 1c. Human specimen. Another view showing foamy cells which contain tiny vacuoles. (Toluidine blue, $1 \mu\text{m}$ section, $\times 400$)

Fig. 1d. Rat kidney, six weeks after 5/6 ablation. Hyalinosis is seen about sclerotic area with vacuolization of visceral epithelium. (PAS, $\times 400$)

Fig. 1e. Rat kidney, six weeks after 5/6 ablation. Foamy cells are noted (arrowhead) and hyalinosis can also be found. (PAS, $\times 400$)

Fig. 1f. Rat kidney, six weeks after 5/6 ablation. Hyalinization is noted in the vessel wall suggestively that of interlobular artery. Lymphocytic infiltrations are seen around the interstitium. (PAS, $\times 400$)

지방공포도 그 속에서 관찰되었다(Fig. 2, 3). 부위에 따라서는 상피세포가 기저막으로 부터 박리를 보이는 경우도 있었다(Fig. 3). 이 부분이 광학현미경에

서 본 'halo'와 일치되었으며 이 사이에는 기저막과 평행하여서 여러결의 원섬유(fibril)가 배열되어 있었다(Fig. 3). 어떤 경우는 기저막 자체에서 이미 원섬

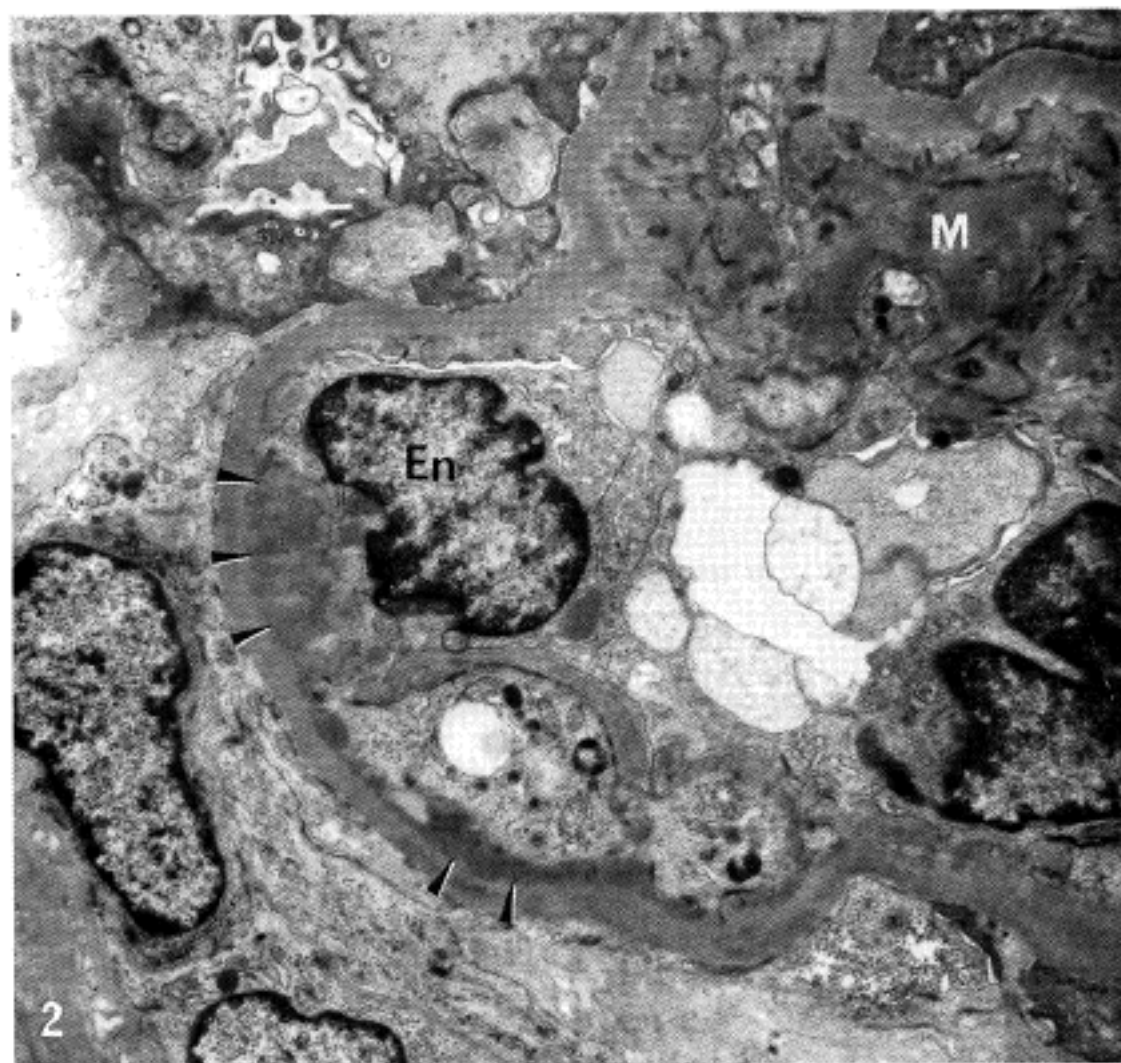


Fig. 2. Human specimen. Mesangial matrix(M) is expanded. Some electron dense deposits (arrowhead) are identified along the subendothelial plane. Fat vacuoles and phagolysosomes are found within the endothelial cell(En) cytoplasm.($\times 12000$)

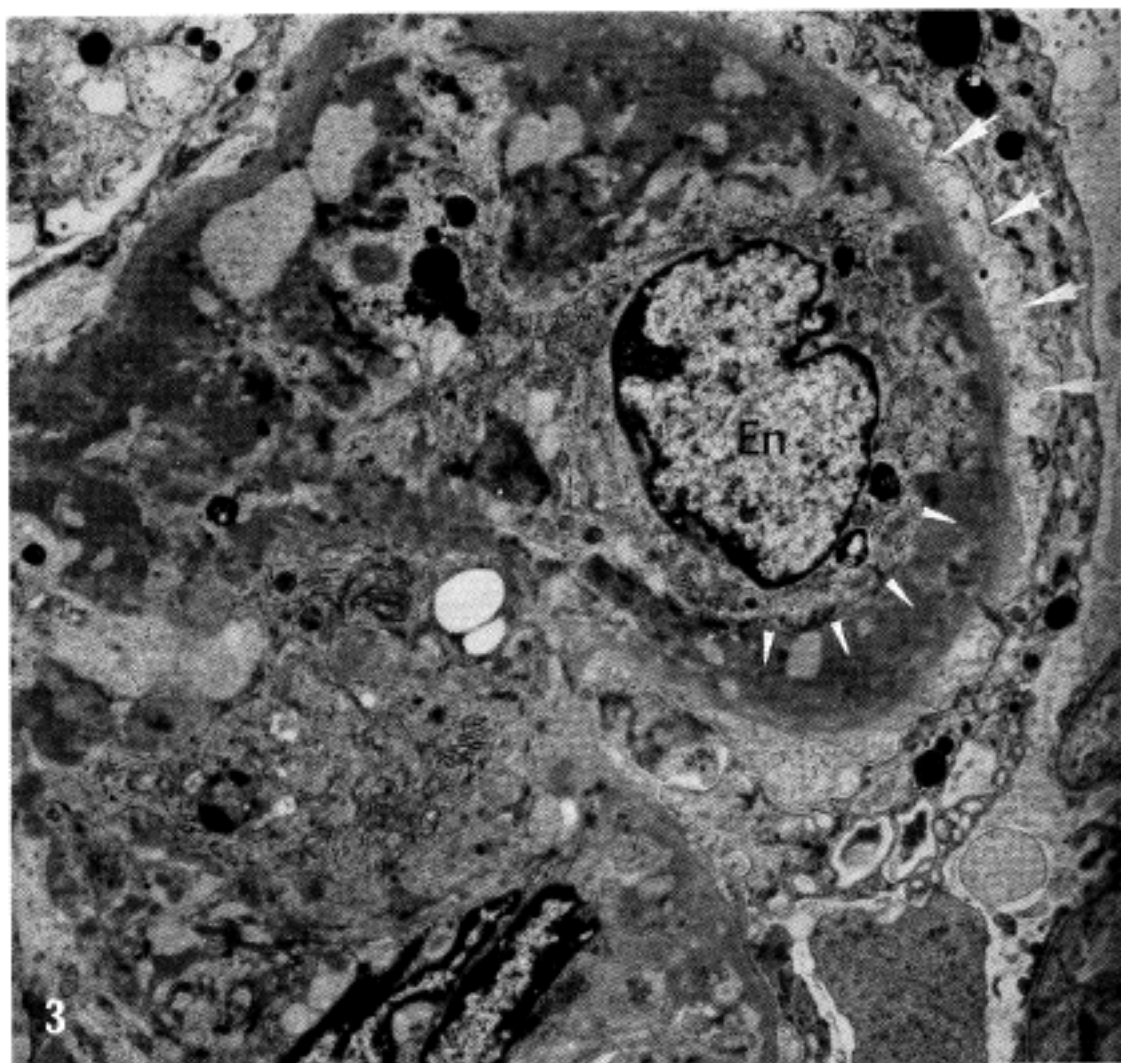


Fig. 3. Human specimen. Endothelial cell(En) containing fat vacuoles. Electron dense deposits (arrowhead) are identified along the subendothelial plane. Halo can be noted (arrow) in between visceral epithelial cells and basement membrane.($\times 12000$)

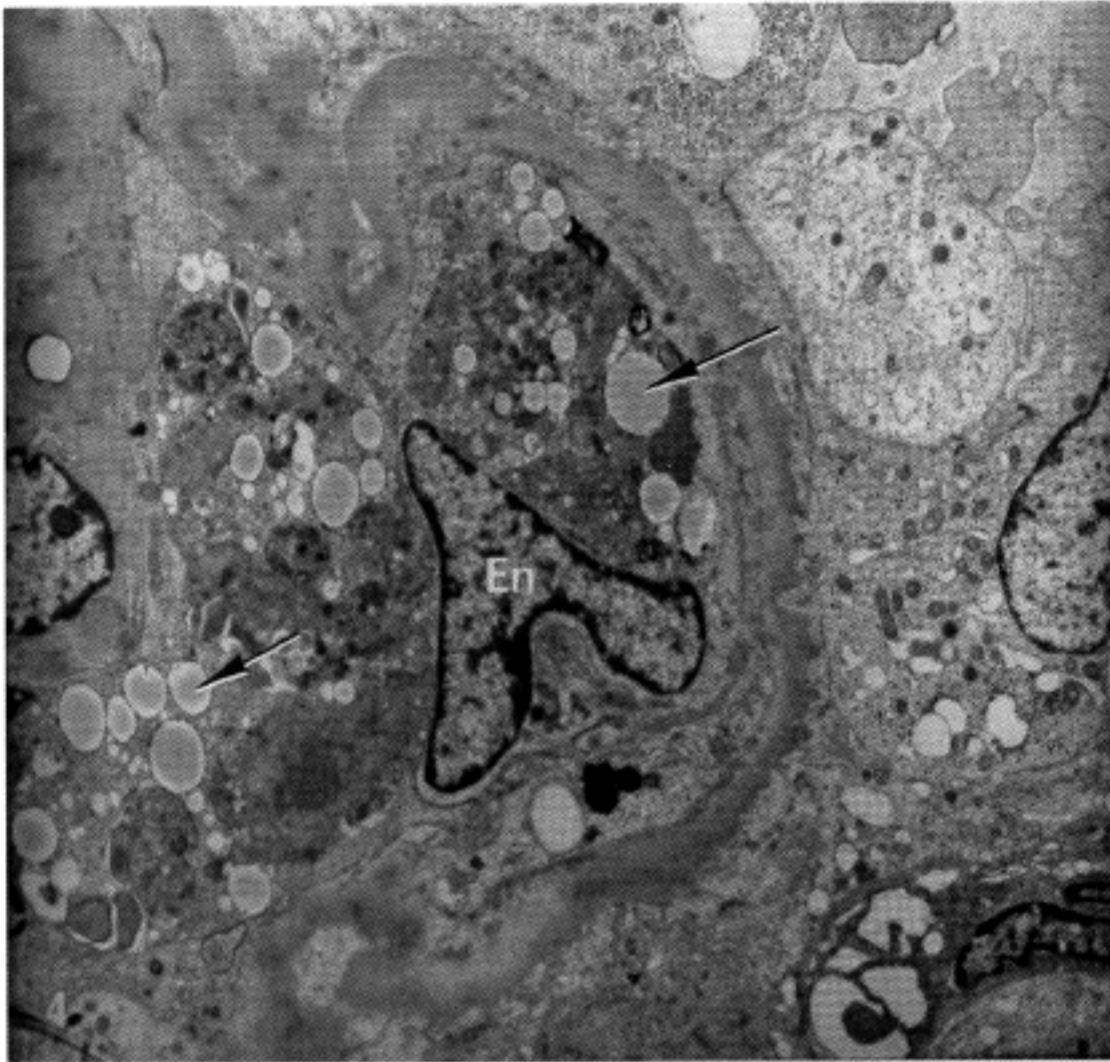


Fig. 4. Human specimen. Foamy cell containing numerous fat vacuoles(arrows) in the cytoplasm. ($\times 12000$)

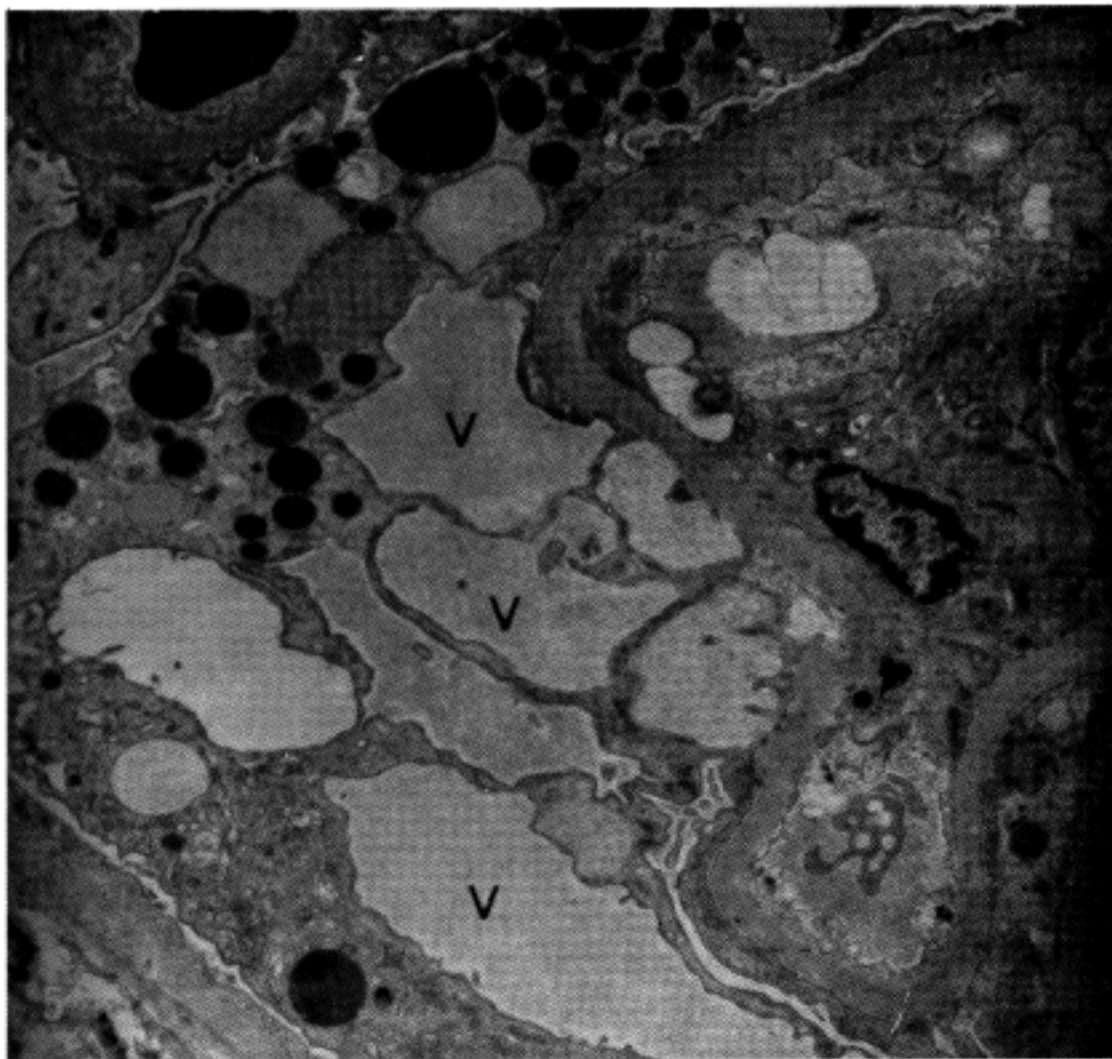


Fig. 5. Human specimen. Visceral epithelium contains multiple vacuoles(v) and lysosomes. Foot processes are diffusely fused along the basement membrane. ($\times 8000$)

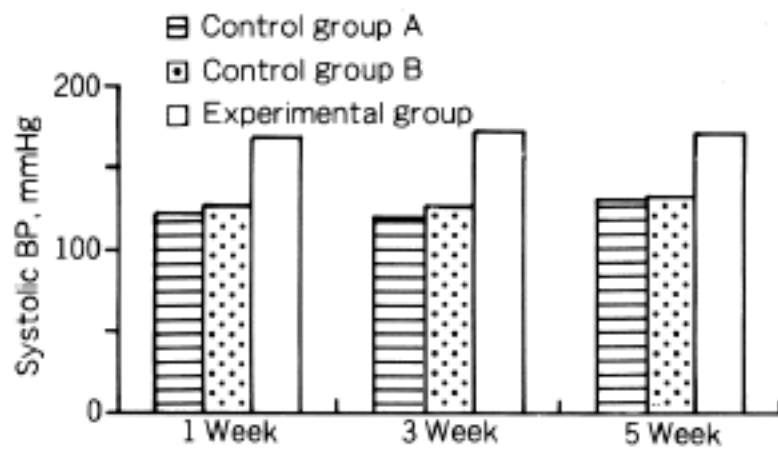


Fig. 6. Comparison of systolic arterial blood pressure 1, 3 and 5 weeks after 5/6 renal ablation.

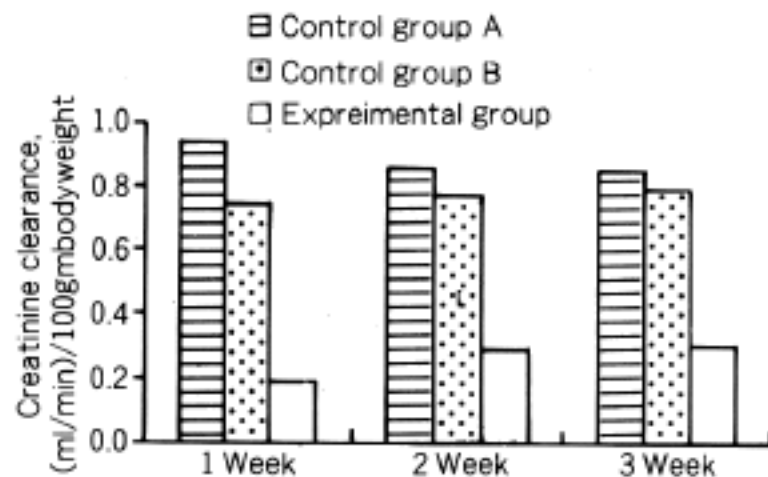


Fig. 7. Comparison of creatinine clearance corrected for body weight 1, 3 and 5 weeks after 5/6 renal ablation.

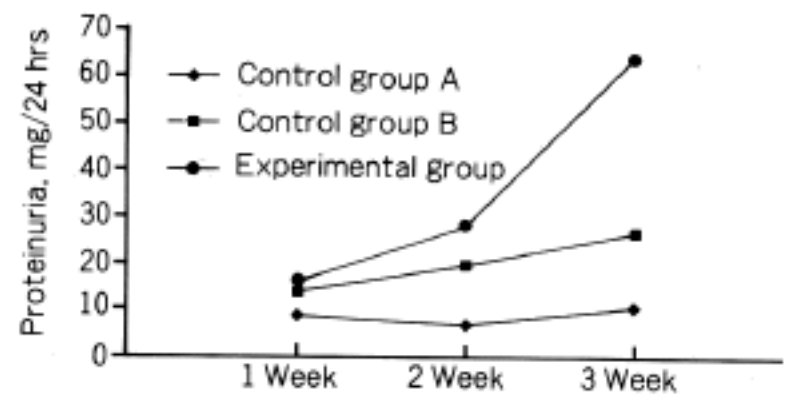


Fig. 8. Comparison of 24 hour urinary protein 1, 3 and 5 weeks after 5/6 renal ablation.

데 동맥결찰 1주일후에 165 ± 6 mmHg, 3주에 172 ± 8 mmHg 그리고 5주에는 170 ± 10 mmHg였다(Fig. 6). 대조군 A와 B는 전 실험기간에 걸쳐서 평균 124 ± 8 mmHg로서 비슷하였다. 혈중 크레아티닌은 증가하였으며 체중 100 g당으로 환산된 creatinine clearance는 실험군에서 감소되었다. 1주에는 0.19 ± 0.07 ml/min/100 g body weight 이었으며 3주에는 다소 증가되었다가 (0.28 ± 0.04) 5주까지 비교적 안정되었다 (0.30 ± 0.03) (Fig. 7). 단백뇨는 3주부터 증가되어서 5주에 가장 심하여 63 ± 31 mg/24시간에 이르렀다(Fig. 8).

2) 광학현미경적 소견: 경색이 일어난 부위와 그렇지 않은 부위는 뚜렷이 구별 되었으며 경색되지 않은 부위에서의 사구체들은 개체에 따라 25~50%에서 경화를 보이고 있었다. 특징적인 소견들로서는 생검조직에서와 마찬가지로 장축 상피세포들은 비후되고 그 세포질내에 공포 혹은 소포립들이 존재하였다(Fig. 1d). 사구체 혈관내강에 포말세포들이 출현하였으며 경화가 없는 분절에서도 자주 나타났다(Fig. 1e). 모세혈관내피 세포쪽으로 PAS 양성의 호산성 물질이 나타났으며 때로 작은 지방방울들의 공포가 포함되어 있기도 하였다(Fig. 1d, e) 이런 호산성 물질은 세동맥에서도 나타났으며 소동맥에서도 관찰되었다(Fig. 1f). 혈관간세포의 증식은 인정되지 않았고 세뇨관의 위축과 동반된 간질의 섬유화가 국소적으로 관찰되었다. 인체 신생검조직에서 관찰된 장축 상피세포와 기저막 사이의 'halo'를 동물 실험군에서는 볼 수 없었다.

3) 전자현미경적 소견: 전자현미경적 소견도 생검조직과 유사하였는데 가장 특징적인 소견은 장축 상피세포의 공포화이었다(Fig. 9). 또한 lysosome의

유의 존재가 인정되고 부분적으로 일정간격을 가지면서 솟아 올라 흡사 막성사구체신염의 고전자밀도 물질(electron dense deposit)을 연상시키기도 하였다(Fig. 3). Lysosome과 지방 공포를 포함하는 포말세포들이 출현하였으며 혈관내피세포들도 지방공포를 포함하고 있었다(Fig. 4). 장축 상피세포의 죽들기는 기저막 전역에 걸쳐서 융합되어 있고 세포질내에는 작은 지방공포를 포함하기도 하였고 lysosome의 출현이 많았으며 원섬유가 밀집되어서 고전자밀도(electron dense)를 보였다(Fig. 5). 특히 큰 공포들의 출현이 특징적이었는데 어떤 경우는 몇개의 공포가 세포질 전체를 차지하기도 하였다(Fig. 5).

2. 실험동물 관찰 성적

1) 생리학적 검사 성적: 6주후 체중은 대조군 A에서 335 ± 45 g, 대조군 B에서 333 ± 14 g, 실험군에서 297 ± 52 g이었다. 실험군에서 혈압이 높게 나타났는



Fig. 9. Rat kidney, six weeks after 5/6 ablation. Many vacuoles(v) are found within the visceral epithelium. Foot processes are diffusely fused.($\times 10000$)

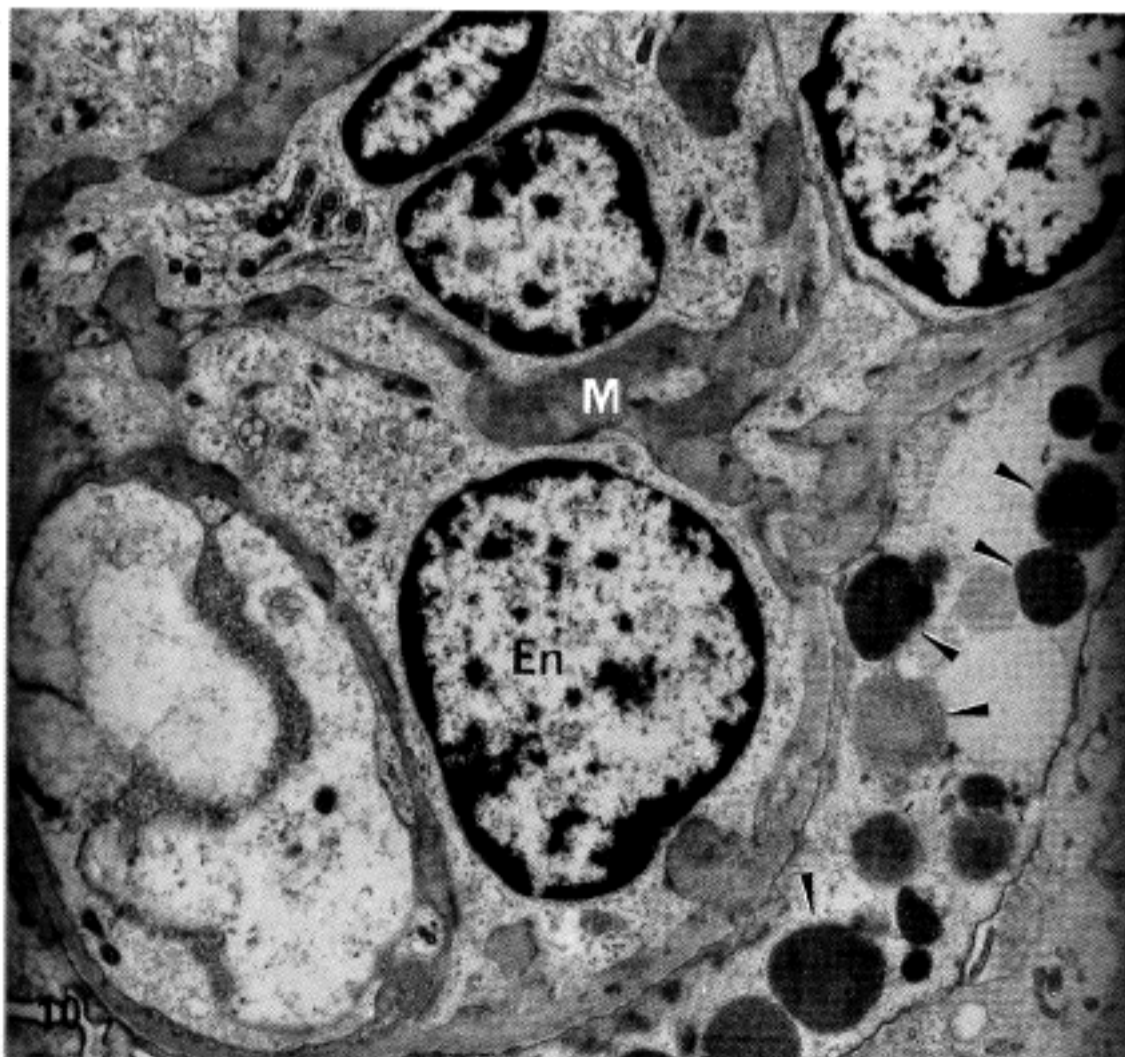


Fig. 10. Rat kidney, six weeks after 5/6 ablation. Visceral epithelium containing lysosomes (arrow head). ($\times 20000$)

출현도 뚜렷하였다(Fig. 10). 초자화가 있는 부위에서의 고전자밀도 물질이 내피세포 하부에 침착되었다. 그러나 생검에서 보이는 'halo' 부위에 일치되는 기저막 외측으로의 섬유원(fibril)들의 침착은 발견할 수 없었다.

고 찰

국소성 분절성 사구체 경화증(FSGS)은 진행성 단백뇨와 비교적 빨리 신부전증을 초래하는 사구체 질환의 하나로서 소아와 성인 그리고 남녀 공히 흔하게 발생하며, 치료에 잘 반응하지 않는다는 점과 다른 신질환도 대부분 말기에는 FSGS의 형태를 가질 수 있다는 점에서 그 병인의 연구가 활발히 되어 오고 있다¹.

실험적으로는 여러가지 동물실험 모델이 고안되어, aging rat 모형^{11,12}, 신적출술 모형^{4,7,13,14}, adriamycin^{15,16} 혹은 puromycin 투여에 의한 신증 모형^{17~20} 등이 대표적이다. 또한 임상적인 연구 및 신생검을 통한 조직학적 연구가 광범위하게 이루어지고 있으며 현재는 그 병인으로서 '과여과' 설이 지지를 받고 있다²⁻⁸.

그러나 인간의 FSGS의 경우, 특히 원발성인 경우, 환자들에게서 신장에 '과여과'를 초래한 원인을 찾기 어렵다. 따라서 FSGS로 진단된 신생검 조직의 형태학적 특징을 '과여과' 상태를 유발한 동물 실험에서의 FSGS와 비교관찰하여서 '과여과' 설의 적합성 여부를 판단하는 일은 발생기전을 이해하는데 중요하다고 생각한다. 이에 연구자들은 FSGS로 진단된 신생검 41례를 대상으로 그 특징을 관찰하였고, '과여과' 설의 가장 대표적인 동물실험 모델인 5/6 신적출술로 시행하여 실험적으로 초래된 FSGS의 형태와 비교 분석하였다.

본 실험에서 보인 중요 소견들을 종합하면 다음과 같다.

인체 신생검 조직과 동물실험 조직에서 공통적으로 보이는 소견은 첫째, 경화증이 있는 사구체에서 장측상피세포의 공포화 및 미소과립의 출현, 혈관내포말세포의 출현, 혈관내피세포 하부에 호산성 물질의 침착등이었으며, 둘째, 경화증이 없는 사구체는 광학현미경상으로는 거의 정상이었으나 전자현미경적으로는 장측상피세포의 죽돌기가 기저막 전역에 걸쳐서 융합되어 있었다. 셋째, 국소적인 세뇨관의 위축과 그에 동반된 간질의 섬유화와 임파구의 침윤이 보였다. 그러나 상이한 소견들은 다음과 같다. 첫째, 신생검조직에서 자주 보이는 장측상피세포가

기저막으로 부터 박리되는 소견과 그로 인해서 만들어진 'halo'들이 동물실험조직에서는 보이지 않았다. 따라서 그 부위를 전자현미경적으로 관찰했을 때 존재하는 기저막과 유사한 여러겹의 원섬유들도 발견할 수 없었다. 둘째, 포말세포의 출현이 동물실험군에서 그 빈도가 월등이 많았다.

셋째, 혈관벽의 초자양화도 동물실험군에서 잘 발견되었으며 그 범위도 광범위하여서 사구체혈관과 세동맥뿐만 아니라 간질내에 있는 중등도 크기의 동맥벽에서도 발견되었다. 넷째, 신생검 조직에서 가끔 볼 수 있는 혈관간세포의 경한 증식이 동물실험 조직에서는 전혀 보이지 않았다. 이상의 공통점과 차이점을 다른 연구자들의 의견과 함께 고찰하여 보니 다음과 같은 사실을 알 수 있었다.

FSGS의 가장 중요한 형태학적 특징은 정의된 바와 같이 일부의 사구체들만 침범된다는 점과 사구체내에서도 부분적으로만 경화의 병변을 보인다는 점이며 또한 침범되지 않은 사구체는 광학현미경상 정상적이라는 점이다. 침범되는 사구체의 비율이나 침범된 사구체내에서 경화된 병변의 크기는 이 질환의 기간에 비례한다고 알려져 있으며, 결국은 진행되어 사구체 영역의 전부를 침범하여 구형경화(global sclerosis)를 일으킨다고 알려져 있다²¹.

FSGS에서의 장측 상피세포의 손상은 Grishman등^{22,23}에 의해서 처음 기술되었으며 가장 경한 변화로서는 lysosome의 숫적 증가에서부터 작은 공포들의 형성을 들었으며 점차 큰 공포성 변화를 관찰하였다. 심한 경우에는 기저막에서 부터 탈락되기도 함을 기술하였다^{22,23}. Cohen등²⁴은 생검조직에서 장측 상피세포의 탈락 후 생긴 기저막과의 사이의 공간을 광학현미경적으로 관찰할 수 있으며 이 또한 FSGS를 진단하는데 중요 소견이라고 주장하였다. 더우기 그 공간에는 전자현미경적으로 가는 원섬유들이 출현됨을 발견하고 이들은 신생된 기저막 성분일것으로 생각하였으며 이러한 비정상적인 기저막 형성의 조절기능이상인 FSGS의 기전일것으로 생각하였다. 그러나 동물실험에서는 이 신생 기저막의 출현은 보고 되지 않았고 단지 장측 상피세포의 손상 및 기저막에서의 박리가 보고 되었다^{18~20}. 본 실험에서는 장측 상피세포의 공포화까지는 인정되었으나 신생 기저물의 출현은 물론 기저막에서의 세포박리도 인정되지 않았다. 이는 이런 변화를 가진 사구체를 관찰하지 못한 경우이거나 실험방법의 차이일 것으로 생각된다. 그러나 이러한 소견이 비교적 흔한 소견이라는 점을 미루어 볼때 후자의 가능성이 높다고 생각한다. 즉, 장측 상피세포의 탈락을 중요소견으로

로 보고한 동물실험들은 aminonucleoside 투여에 의한 것^{18,19}이거나 adriamycin으로 유도된 실험²⁵이기 때문이다. 따라서 대부분의 학자들이 FSGS의 병인으로 주장하는 '과여과' 설과 이것을 가장 심하게 유도한 5/6 신적출술의 동물 모델이 신생검 FSGS와 이점에서 다른 것은 여러가지 가능성을 시사해 주고 있다. 오직 '과여과'만이 원인이라면 이차성 FSGS 즉 IgA 신염, 전신성 홍반성 낭창신염, 심지어 막성 사구체 신염에서도 동반하는 FSGS^{26~28}의 기전을 설명하기 곤란하다. 따라서 어떤 연구자들은 FSGS가 동시에 발생하였거나 기존 신질환의 진행과정중에 우연히도 새로운 질환으로 발생하여 이중으로 겹쳐진 것으로 설명하기도 한다. 그러나 저자들은 이런 이차적 FSGS의 원인으로서는 기존 신질환을 초래한 그 원인들이 즉, 화학적, 혈행학적, 요료역학적 혹은 면역복합체 등 어떤 경우를 막론하고 일정기간 이상 만성적으로 지속되었을 경우로 생각한다. 왜냐하면 FSGS의 실험 모델로서 5/6 신적출술 모델 이외에는 대부분이 실험약제의 반복 혹은 만성적 투여로서 FSGS를 만들었기 때문이다^{15~18}. 즉 puromycin 혹은 aminonucleoside 투여는 미세변화 사구체 신염을 만드는 좋은 실험 방법이었으나 이를 1주 간격으로 연속 투여 하였더니 FSGS를 유발할 수 있었다는 점이다^{17,18}. 따라서 저자들은 사구체 경화라는 마지막 현상은 같을지라도 그것이 시작되는 기전은 두 실험군에서 다르다고 생각한다. 즉 5/6신적출의 경우는 '과여과'가 원인이나 puromycin 투여의 경우는 장측 상피세포에 직접 손상을 유발하는 요인의 만성적 지속이 원인이라고 생각한다.

지방질을 함유한 포말 세포들은 보고자에 따라서 78% 혹은 45%의 출현 빈도를 보인다²⁹. 그러나 이 세포의 정체에 대해서는 혈관내피세포와 탐식세포 등으로 구분하였다^{4,22}. 그러나 저자들의 실험에서는 내피세포임을 분명히 하는 여러 장면을 전자현미경상 관찰할 수 있었기에 혈장 성분의 내피세포로의 유입 혹은 탐식으로 생각하였다(Fig. 2~4). 호산성 물질의 출현은 초자화 혹은 'plasma insudation'이라고도 불리우며 FSGS의 중요한 소견으로 간주되고 있다³⁰. 그러나 일차성 FSGS에만 등장하는 소견은 아니라 Alport씨 증후군³¹, 고혈압³², 역류성 신병증³³, IgA 신병증²³, 결절성 다발동맥염³⁴, 단측성 신장 미형성증³⁵, 동맥경화증³ 및 당뇨병³⁶에서도 볼 수 있다고 한다.

본 실험에서 호산성 물질의 출현 정도와 포말세포의 수가 신생검에서보다 더욱 증가하였고 광범위한 것은 '과여과'의 정도가 신생검에서의 그것보다 훨

씬 심한 상태이기 때문이라고 생각된다.

혈관간세포의 증식은 연구자에 따라서 일관된 소견으로 인정하는 학자들도 있고³⁷ 꼭 동반되는 소견이 아니라는 견해도 있다³⁸. 전자의 경우는 미만성 혈관간세포 과충실(diffuse mesangial hypercellularity)의 소견이 FSGS가 생기는 좋은 환경이라고 주장하며 미세변화신증후군에서 FSGS로 넘어가는 전단계로 주장한다³. 그러나 경한 혈관간세포의 증식은 판독자에 따라서 그 기준이 다를 수 있으며 경화된 부위는 몇개의 혈관이 엉겨 붙어 있음으로 구성 세포들이 밀집될 수 있어서 증식의 판단에 혼돈을 줄 수 있다. 실제 모세혈관 1개당 존재할 수 있는 세포의 수, 즉 적어도 내피세포 한개와 혈관간세포 반개 정도를 가정한다면 경화를 형성한 영역에 모여 있는 몇개의 세포를 쉽게 증식으로 인정해 버리는 곤란하다고 생각된다. 또한 면역형광 현미경 검사가 수반되었다면 분명한 세포 증식성 사구체 신염은 IgA신병증일 가능성도 높다. 더우기 이 병은 흔히 FSGS를 이차적으로 잘 동반하므로 이를 일차성 FSGS로 분류한 경우도 있었을 것으로 생각한다. 또한 본 실험에서도 혈관간 세포의 증식은 관찰되지 않았기에 적어도 일차성 FSGS의 경우에는 이 세포의 증식은 관여하지 않을 것으로 생각한다.

FSGS에서 가장 일관성 있게 나타나는 소견은 비특이적이기는 하지만 국소적 신세뇨관 위축 및 간질의 섬유화이었다. 이들 변화는 미세변화 신염에서는 거의 보이지 않는 소견임으로, 역설적으로, 광학 현미경상 이들소견이 있는데도 사구체는 정상적 소견을 보인다면 어디엔가 FSGS가 숨겨져 있거나 FSGS로 진행할 가능성이 높다고 할 수 있겠다.

면역형광 현미경상 많은 연구자들이 경화의 부위와 일치한 곳에 IgM과 C₃의 침착을 보고하였고^{21,39} 초자화의 부위에 더욱 빈번히 나타난다는 보고도 있다³⁸. 세동맥에도 때로는 내피세포하에 IgM 및 C₃의 침착을 나타낸다³. 이들 현상은 본 연구의 관찰과도 일치하였다.

이상의 소견들과 문헌고찰로서 저자들은 신적출 모델이 인체 FSGS와 몇가지 점에서 일치되지 않음을 알게 되었다. 따라서 FSGS의 기전은 '과여과'라는 혈류역학적 원인이외에도 직간접적인 장측상피세포의 손상뿐만 아니라 기저막 성분의 형성에 관여하는 세포 및 작용들의 손상이 복합된 것으로 생각한다.

결 론

초점성 분절성 사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)은 대부분의 사구체는 정상적으로 보이지만 몇개의 사구체들이 분절성으로 경화의 소견을 보이는 형태학적 특징을 가진다. 그럼에도 불구하고 점차 진행하여 신부전증에 빠지는 양면성을 가지는 질환이다. 더욱이 신생검이 활발하게 적용됨에 따라서 기존 사구체 질환이 있는 환자에서도 FSGS를 동반하거나 후유증으로 발생할 수 있음을 알게 되어 이 원인을 규명하고자 하는 연구가 활발하다. 현재까지는 비면역성 기전으로서 '과여과'설이 지지를 받고 있으나 아직도 설명이 미흡한 상태이다. 따라서 저자들은 과여과설의 대표적인 실험 모델인 5/6 신적출 동물실험을 시행하여 이들의 변화와 신생검의 FSGS를 비교함으로써 그 병리학적 기전의 해석에 있어서 과여과의 의의를 알아보려고 하였다.

첫째 신생검 조직에서 사구체 경화증을 광학, 면역형광 및 전자현미경적으로 관찰하였고, 둘째 5/6 신장적출술을 흰쥐에 실시하고 6주후에 신장을 생검조직과 같은 방법 및 기준으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

신생검조직에서의 소견과 동물실험에서의 변화는 서로 유사하여서, 분절성 경화, 장측상피세포의 공포화 혹은 소과립의출현, 포말세포의 존재, 혈관 내피세포 하부에 호산성 물질의 침착 및 국소적인 세뇨관의 위축과 이에 동반된 간질의 섬유화 등이 공통적으로 나타났다. 그러나 생검조직에서 흔히 보인 장측 상피세포의 기저막으로부터의 박리와 그로 인한 공간(halo)의 형성등이 동물실험에서는 인정되지 않았다. 한편 동물실험에서 포말세포의 출현 빈도가 훨씬 높았고 초자화의 출현도 많았으며 그 범위도 넓어서 소동맥에까지 파급되어 나타났다. 또한 신생검조직에서 가끔 볼 수 있는 혈관간세포의 증식이 동물실험에서는 전혀 인정되지 않았다.

이상의 연구결과와 문헌고찰을 통하여 FSGS의 기전은 '과여과'(hyperfiltration)라는 혈류역학적 원인이 외에도 장측상피세포의 손상뿐만 아니라 기저막 성분의 형성에 관계되는 세포 및 작용들의 손상이 복합된 상해기전이라고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Tisher CC, Brenner BM. Renal pathology with clinical

and functional correlations. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994; 353-4.

2. Stuhlinger WD, Verroust PJ, Morel-Maroger L. Detection of circulating soluble complexes in patients with various renal diseases. *Immunology* 1976; 13: 43-7.
3. Goldszer RC, Sweat J, Cotran S. Focal segmental glomerulosclerosis. *Am Rev Med* 1984; 35: 429-49.
4. Elema JD, Arends A. Focal and segmental glomerular hyalinosis and sclerosis in the rat. *Lab Invest* 1975; 33: 554-61.
5. Shimamura R, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomy. *Am J Pathol* 1975; 79: 95-101.
6. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hypofiltration in remanant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85 - F94.
7. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venkatachalam MA. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22: 112-26.
8. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647-55.
9. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Frohlich ED. Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial blood pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Lab Clin Med* 1971; 78: 957-62.
10. Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW. Clinical chemistry. Principles and techniques. New York: Harper and Rowe, 1974: 434-5.
11. Bolton WK, Benton FR, Maclay JG, Sturgill BC. Spontaneous glomerular sclerosis in aging Sprague-Dawley rats: I. Lesions associated with mesangial IgM deposititis. *Am J Pathol* 1976; 85: 277-302.
12. Bolton WK, Sturgill BC. Spontaneous glomerular sclerosis in aging Sprague-Dawley rats: II. Ultrastructural studies. *Am J Pathol* 1979; 98: 339-56.
13. Shea SM, Raskova J, Morrison AB. A stereologic study of glomerular hypertrophy in subtotal nephrectomized rat. *Am J Pathol* 1978; 90: 201-10.
14. Grond J, Schilthuis MS, Koudstaal J, Elema JD. Mesangial function and glomerular sclerosis in rats after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 1982; 22: 338-43.
15. Grond J, Weening JJ, Elema JD. Glomerular sclerosis in nephrotic rats: Comparison of the long-term effects of adriamycin and aminonucleoside. *Lab Invest* 1984; 51: 277-85.

16. Bertani T, Cutillo F, Zoja C, Brogini M, Remuzzi G. Tubulointerstitial lesions mediated renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int* 1986; 30: 488-96.
17. Glasser RJ, Velosa JA, Michael AF. Experimental model of focal sclerosis: I Relationship to protein excretion in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest* 1977; 36: 519-26.
18. Diamond JR, Karnovsky MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis following a single intravenous dose of puromycin aminonucleoside. *Am J Pathol* 1985; 122: 481-7.
19. Ryan GB, Karnovsky MJ. An ultrastructural study of the mechanisms of proteinuria in aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 1975; 8: 219-32.
20. Velosa JA, Glasser RJ, Nevins TE, Michael AF. Experimental model of focal sclerosis II. Correlation with immunopathologic changes, macromolecular kinetics, and polyanion loss. *Lab Invest* 1977; 36: 527-34.
21. Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of children: Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Ann* 1971; 6: 417-74.
22. Grishman E, Churg J. Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients and electron microscopic study of glomerular podocytes. *Kidney Int* 1975; 7: 111-22.
23. Grishman E, Churg J, Porush JG. Glomerular morphology in nephrotic heroin addicts. *Lab Invest* 1976; 35: 415-19.
24. Cohen AH, Mapaso F, Zamboni L. Glomerular podocyte degeneration in human renal disease: An ultrastructural study. *Lab Invest* 1977; 37: 30-42.
25. Okuda S, Oh Y, Tsuruda H, Onoyama K, Fujimi S, Fujishima M. Adriamycin-induced nephropathy as a model of chronic progressive glomerular disease. *Kidney Int* 1986; 29(2): 502-10.
26. Hrenreich T, Churg J. Focal sclerosis in membranous nephropathy. *Am J Pathol* 1977; 86: 37a.
27. Bertani T, Appel GB, D'Agati V, Nash MA, Pirani CL. Focal segmental membranous glomerulonephropathy associated with other glomerular diseases. *Am J Kid Dis* 1983; 2: 439-48.
28. Amenta PS, Swartz C, Katz SM. Concurrent focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy. *Clin Neph* 1989; 32: 173-7.
29. Beauvils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M. Focal glomerulosclerosis: Natural history and treatment: A report of 70 cases. *Nephron* 1978; 21: 75-85.
30. Tisher CC, Brenner BM. *Renal pathology with clinical and functional correlations*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 353-60
31. Gubler MC, Levy M, Broyer M et al. Alport's syndrome: A report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1981; 70: 493-505.
32. Brod J : Chronic renal parenchymal disease and hypertension. *Kidney Int* 1975; 8: 5235-42.
33. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, et al. The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Int Med* 1980; 91: 776-84.
34. Whitworth JA, Turner DR, Leibowitz S, Cameron JS. Focal segmental sclerosis or scarred focal proliferative glomerulonephritis? *Clin Nephrol* 1978; 9: 229-35.
35. Kiprov DD, Colvin RB, McCluskey RT. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 1982; 46: 275-81.
36. Laufer A, Stein O. The exudative lesion in diabetic glomerulosclerosis. *Am J Clin Pathol* 1959; 32: 56-61.
37. Schoeneman MJ, Bennett B, Greifer I. The natural history of focal segmental glomerulosclerosis with and without mesangial hypercellularity in children. *Clin Nephrol* 1978; 9: 45-54.
38. Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC, et al. Focal glomerular sclerosis: Contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine* 1976; 55: 67-87.
39. Jenis EH, Teichman S, Briggs WA, et al : Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 1974; 57: 695-705.