

막성 사구체신병증의 임상 및 병리학적 연구

한양대학교 의과대학 병리학교실

전 석 훈 · 박 문 향

Clinicopathologic Analysis of Membranous Glomerulonephropathy

Seok Hoon Jeon and Moon Hyang Park

Department of Pathology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul 133-792, Korea

Membranous glomerulonephropathy (MGN) is the most common primary cause of the nephrotic syndrome in adults, accounting for about 20% of the cases in most series. MGN is idiopathic in the majority of cases, however approximately 25% of adults have identifiable causes (secondary MGN). To evaluate the clinical and pathologic characteristics of MGN, we reviewed the clinical data and renal biopsies from 141 cases of MGN. The mean age of the patients at biopsy was 43 years old, but patients of all age were seen (range from 3 to 76 years of age). There were 88 males and 53 females. There were 99 idiopathic MGN cases and 42 secondary MGN cases. The associated causes of secondary MGN included hepatitis B infection (18 cases), SLE (10 cases), drugs (4 cases), post-transplantation MGN (5 cases), diabetes mellitus (4 cases), syphilis (1 case) and hepatitis B infection associated with rheumatoid arthritis. The prevalence of histologic stages by Ehrenreich and Churg was as follows. Stage I was 24 cases, stage II was 72 cases, stage III was 35 cases, and stage IV was 9 cases. All patients had proteinuria. Nephrotic syndrome was observed in 39%, edema in 73%, microscopic hematuria in 49%, gross hematuria in 28%, hypertension in 13%, and the serum creatinine level above 1.5 mg/dl was in 13%. Cases with glomerulosclerosis was observed in 45 cases with an increased percentage of glomerulosclerosis in the higher grade. Immunofluorescence (IF) examination showed predominantly granular IgG (118 cases) and C3 (84 cases) stainings along the glomerular capillary wall. In idiopathic MGN, sparse mesangial IF staining was noted up to 10% of the cases. However, mesangial IF staining in SLE was observed in 33%, hepatitis B infection in 28% and diabetes mellitus in 50%. An electron microscopic examination revealed subepithelial electron dense deposits of immune complex in all cases. The prevalence of mesangial and subendothelial electron dense deposit in idiopathic MGN was present in 19% and 6%, respectively. In SLE cases, mesangial and subendothelial deposits were observed in 78% and 56%, respectively. In hepatitis B infection, mesangial and subendothelial deposits were observed in 54% and 69%, respectively. In conclusion, immune deposits in the mesangium are scanty in idiopathic MGN, and if pronounced this should increase suspicion of underlying systemic diseases, such as SLE or other infectious diseases. (Korean J Pathol 1998; 32: 420~430)

Key Words: Glomerulonephropathy, Idiopathic MGN, Secondary MGN, Clinicopathologic analysis

서 론

접 수: 1998년 1월 30일, 게재승인: 1998년 4월 25일
 주 소: 서울 성동구 행당동 17번지, 우편번호 133-792
 한양대학교 의과대학 병리학교실, 전석훈

ISSN : 0379-1149

막성 사구체신병증 (membranous glomerulonephropathy) 은 신사구체의 증식성 변화가 없거나 심하지 않으면서 모세혈관 기저막의 균일한 비후가 특징적인 질환이며 성인에서 신증후군을 일으키는 가장 흔한 원인으로 약

20% 정도로 보고되고 있다.¹⁻³ 1950년에 Bell⁴이 처음 보고한 후 많은 연구가 이루어져 왔다. 막성 사구체 신병증은 원인에 따라 일차성과 이차성으로 나눌 수 있으며, 성인 막성 사구체신병증의 25%에서 여러 가지 원인에 의한 이차성인 것으로, 그 원인으로는 B형 간염과 매독 등의 감염성 질환, 전신성 홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus), 류마치스 관절염 등의 면역성 질환, 금(gold)이나 d-penicillamine 등의 약물에 의한 경우, 악성 종양이나 당뇨병 등의 전신 질환, 그리고 신이식 후에 생기는 것들이 있다.⁵ 막성 사구체신병증의 병인은 순환성 또는 국소성 면역복합체가 신사구체 상피세포하에 침착하는 것으로 설명되나, 아직 확실히 규명되어 있지는 않다.^{1,5-7} 사람에게 생기는 막성 사구체신병증의 분자적 병인은 아직 모르지만 막성 사구체신병증의 실험적 모델로서 쥐의 Heymann신염이 있다. 우리나라 문헌상 이차성 막성 사구체신병증에 대한 증례보고는 흔하나 많은 예의 막성 사구체신병증에 대한 임상 및 병리학적 소견을 분석한 논문은 비교적 드물다.⁸ 이에 저자는 경피적 신생검으로 진단된 막성 사구체신병증의 임상 및 병리학적 소견을 재검토하여 그 특징을 알아보고 동시에 일차성과 이차성 막성 사구체 신병증의 차이를 알아보기 위해서 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1985년 1월부터 1995년 12월까지 11년간 총 신생검 1801건 중 막성 사구체신병증으로 진단된 총 141예를 연구대상으로 하였다. 광학현미경 검사를 위한 신조직은 Dubosq-Brazil용액에 고정한 후 paraffin에 포매하였다. 2 μ m의 연속절편을 hematoxylin-eosin, periodic acid-Schiff, Masson's trichrome과 methenamine silver로 염색하였다. 면역형광 검사는 -70°C에 동결 보관한 신조직을 cryostat에서 4 μ m으로 박절한 후 냉 acetone에 고정하여 직접 면역형광 염색법으로 IgG, IgM, IgA, C3, C1, C4, fibrinogen 및 albumin에 대한 monospecific fluoresceinated antisera로 염색하여 Olympus 형광 현미경으로 검경하였다. 형광 침착 부위를 나누어 형광의 정도를 강도에 따라 0에서 4+까지 나누고 이중 1+ 이상의 예들을 비교하였다. 전자현미경 검사는 0.1 cm 크기의 신조직을 2.5% buffered glutaldehyde에 고정하여 통상의 방법으로 epon에 포매한 후 Hitachi 600 투과 전자현미경으로 75 KV에서 관찰하였다. 임상적 소견은 생검 당시의 연령, 성별, 단백뇨, 부종, 신증후군, 혈뇨, 고혈압, 혈청 creatinine치의 검사 소견과 임상증상을 병리 검사의뢰서나 환자의 의무기록을 재검토한 후 병리소견과 비교하였다. 병리조직학적 변화는 사구체, 세뇨관, 간질과 혈관의 변화를 반정량적인 방법 (semiquantitative method)으로 분석하였다.⁹ 막성 사구체신병증의 병변은 Ehrenreich와 Churg¹⁰의 분류에 따라 네 단계로 나누었다. 기저막의 비후가 경미하나 작은 fuchsin친화성의 상피하 침착

이 관찰되고 전자현미경에서 전자치밀성 변역 복합체가 사구체 기저막을 따라 산재되어 있고 기저막의 비후가 뚜렷하지 않은 경우를 제 I병기, methenamine silver 염색으로 "spike"가 잘 보이면서 전자치밀성 변역복합체가 있고 주변에 기저막이 둘러싸여 기저막에 직각으로 "spike"처럼 확장된 경우는 제 II병기, 기저막이 비후되고 "spike"가 서로 융합하여 고리모양을 보이면서 전자치밀성 변역복합체의 상피측으로 새로운 기저막이 형성되어 기저막의 비후가 뚜렷한 경우를 제 III병기, 좀더 진행하여 불규칙하게 비후된 기저막이 이중으로 혹은 고리모양을 보이면서 기저막내에 들어 있는 전자치밀성 변역복합체가 부분적으로 흡수되어 전자밀도가 감소된 경우를 제 IV병기로 정하였다. 분류가 어려운 예는 면역 형광현미경 검사나 전자 현미경 검사소견을 참조하였다. 세포성분 (cellularity)은 막성 사구체신병증에서는 대개 증가되지 않지만 사구체혈관간 세포의 수를 혈관성 극에서 먼 곳을 기준으로 3개 이하는 정상 (0), 3~6개는 경도 (mild), 7~10개는 중등도 (moderate), 10개 이상은 심한정도 (severe)로 구분하였다. 사구체의 분절성 경화증 (segmental sclerosis, SS)과 전체 경화증 (global sclerosis, GS) 및 세포성, 섬유세포성 또는 섬유성 반월형성이 보이는 사구체의 수를 측정하였다. 세뇨관과 간질의 변화는 세뇨관의 위축·간질의 섬유화 및 염증 세포침윤을 중심으로 관찰하였는데 변화가 전혀 없는 경우 (0), 생검된 조직의 25% 이하로 국소적인 경우는 경도 (mild), 25~50%는 중등도 (moderate), 50% 이상이면 심한 정도 (severe)로 구분하였다. 혈관의 변화는 소엽간 동맥과 세동맥중 변화가 심한 것을 기준으로 정상 (0), 경도의 혈관벽의 비후를 보이던 경도 (mild), 동맥벽의 두께가 내강의 직경과 같으면 중등도 (moderate), 내강의 직경보다 벽의 두께가 두꺼우면 심한 중등도 (moderately severe), 내강이 거의 폐쇄될 정도로 비후된 경우는 심한 정도 (severe)로 구분하였다. 자료들의 통계학적 처리는 X^2 -test로 유의수준 5% 미만으로 검정하였다.

결 과

1. 임상적 및 검사 소견

140예의 막성 사구체신병증의 신생검에서 조직학적 등급은 제 I병기가 24예, 제 II병기가 72예, 제 III병기가 35예, 그리고 제 IV병기가 9예였다. 1예는 광학현미경과 전자현미경 검사 모두에서 사구체가 나오지 않아서 면역 형광 검사만 시행되었고 병기를 나눌 수 없었다. 원인에 의해 분류하면 일차성이 99예, 이차성이 42예였으며 이차성에서는 B형 간염에 의한 것이 18예였는데 이중 1예는 류마치스 관절염이 동반된 예였고, 전신성 홍반성 낭창에 의한 것이 10예, 약물에 의한 것이 4예였는데 모두 류마치스 관절염 환자로 1예는 금, 1예는 d-penicillamine, 1예는 금과 d-penicillamine으로 치료했으며 나머지 1예는 한약을 포함하여 여러 가지 약을 2년

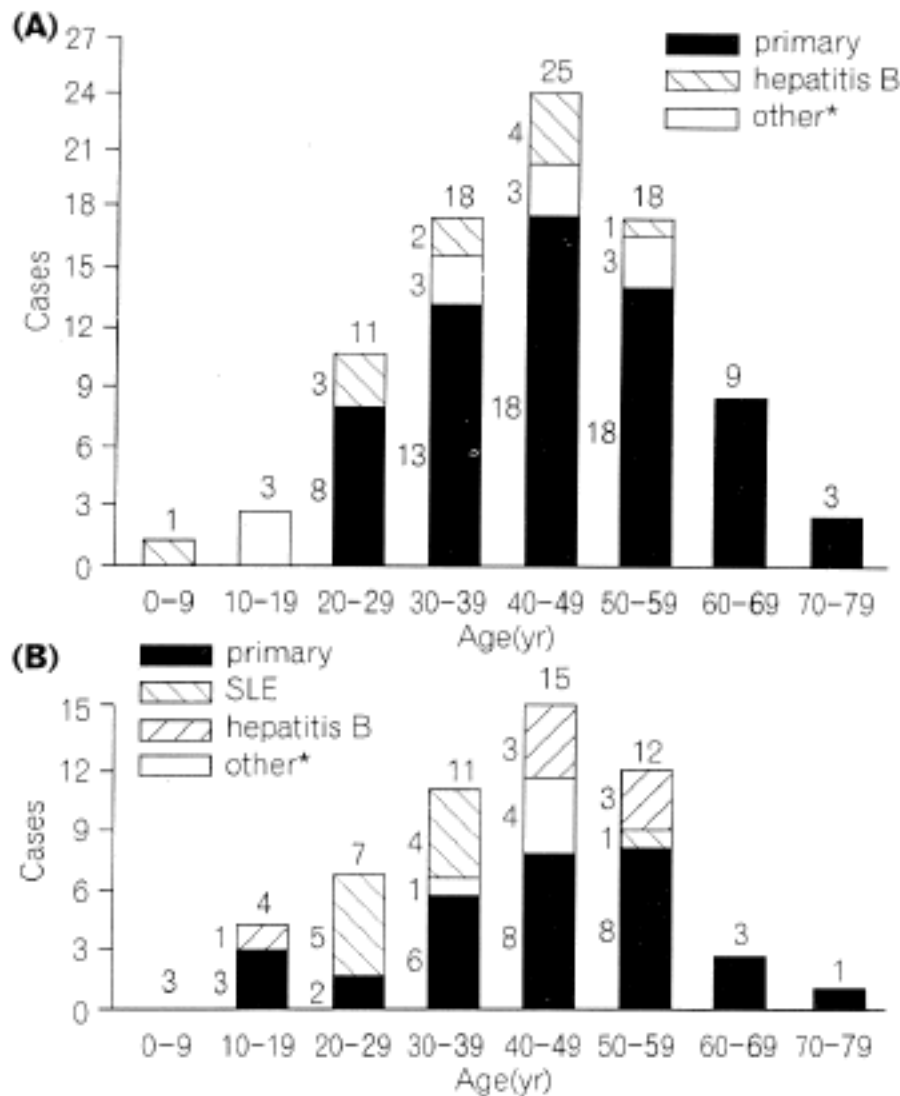


Fig. 1. Distribution of age and classification of MGN in male (A) and female (B).
Other*: Post-transplantation MGN, DM, drugs, and syphilis
Numbers: Number of cases

간 사용하였으나 약명은 확실하지 않았다. 신이식 후 생긴 막성 사구체 신병증은 5예였으며 진단된 기간은 이식 후 각각 1, 1, 2, 6년 이었고 1예는 정확한 기간을 알 수 없었으며, 당뇨병과 동반된 것이 4예, 매독에 동반된 것이 1예였다.

환자의 연령 분포는 3세에서 76세로 광범위하였고 평균은 43세였다. 성별은 남자가 88명, 여자가 53명이었으며 남녀 모두에서 40세에서 49세 사이에 가장 많은 분포를 보였다 (Fig. 1). 이 중 전신성 홍반성 낭창에 의한 것은 10예 모두 여자에서 발생하였고 연령은 20~29세가 5명, 30~39세가 4명, 나머지 1명은 54세였다. 신생검 당시의 임상 증상은 전 예에서 단백뇨가 있었으나 병기와 단백뇨의 정도는 연관성이 없었다 ($p=0.063$). 부종은 96예 (73%), 신증후군은 43예 (39%), 그리고 고혈압은 17예 (13%)에서 있었다. 육안적 혈뇨는 33예 (28%) 그리고 현미경적 혈뇨는 60예 (49%)에서 있었는데, 특히 전신성 홍반성 낭창에서 육안적 혈뇨가 5예 (56%), 현미경적 혈뇨가 7예 (78%), B형 간염에서는 육안적 혈뇨와 현미경적 혈뇨가 24%, 59%였고, 일차성에서는 26%, 52%였으며 나머지 예에서는 혈뇨가 거의 없었다. 전 예에서 혈청 creatinine치는 평균 1.4 mg/dl였고, 1.5 mg/dl 이상으로 증가된 예가 15예 (13%)로 일차성 막성 사구체신병증에서 7예, 이차성 막성 사구체신병증에서 8예

Table 1. Clinical features of MGN at the time of renal biopsy

Clinical features	Frequency (%)
Proteinuria	125/125(100)
Nephrotic synd.	43/111(39)
Edema	96/131(73)
Micro. hematuria	60/122(49)
Gross hematuria	33/122(28)
Hypertension	17/124(14)
Serum CR > 1.5 mg/dl	15/116(13)

Nephrotic synd.: nephrotic syndrome, Micro. hematuria: microscopic hematuria, Serum CR: serum creatinine

였으며 이중 5 mg/dl 이상으로 증가된 예는 2예로 모두 신이식 후 생긴 막성 사구체신병증이었으며 혈청 creatinine 치가 1.5 mg/dl 이상인 예들에서 혈청 creatinine치의 평균값은 5.3 mg/dl, 중앙값은 2.7 mg/dl였다. 혈청 creatinine치는 병기별로 보면 혈청 creatinine이 1.5 mg/dl 이상 증가된 경우의 빈도가 각각 제 I병기가 21%, 제 II병기가 7%, 제 III병기가 11%, 제 IV병기가 25%로 병기와 혈청 creatinine과는 연관성이 없었다 ($p=0.299$). 일차성과 이차성간의 차이를 보면 신이식 후 생긴 막성 사구체신병증과 매독에 의한 막성 사구체신병증의 전 예에서, 당뇨병에 의한 경우는 33% (1예), B형 간염의 경우는 8% (1예), 일차성에서는 10% (7예)에서 혈청 creatinine이 1.5 mg/dl 이상 증가되었는데 원인별로 볼 때 특히 신이식 후 발생한 막성 사구체 신병증에서 혈청 creatinine이 높았으며 혈청 creatinine이 5 mg/dl 이상 증가된 2예 모두가 신이식 후 새로 생긴 막성 사구체신병증이었다 (Table 1).

2. 광학현미경적 소견

광학 현미경 표본에 사구체가 포함된 135예를 대상으로 하였다. 제 II병기가 72예로 가장 흔하였고 제 III병기가 35예, 제 I병기가 24예 그리고, 제 IV병기는 9예였다. 신생검에 포함된 사구체의 수는 1~92개로 평균 15개였고 사구체경화는 45예에서 관찰되었으며 일차성의 경우 전체 경화증이 93예중 32예 (34%), 분절성 경화증이 10예 (11%)에서 있었으며, B형 간염의 경우 전체 경화가 18예중 5예 (29%), 분절성 경화가 4예 (24%), 전신성 홍반성 낭창에서는 전체 경화와 분절성 경화가 10예중 각각 2예 (20%), 약물에 의한 경우는 전체 경화가 4예중 1예 (25%)였으나 분절성 경화는 없었고 신이식 후에 생긴 막성 사구체 신병증의 경우는 전체 경화가 5예중 2예 (40%)였으나 분절성 경화는 없었다. 당뇨병의 경우 전체 경화는 4예중 1예 (25%), 분절성 경화는 2예 (50%)였으며 매독과 B형 간염과 류마치스 관절염이 동시에 있는 경우는 사구체 경화가 없었다. 경화의 정도

Table 2. Relationship between prevalence and percentage of cases with global and/or segmental sclerosis according to the causes of MGN

Classification	GS, SS(%)		0		1~20		>20		Total No. of sclerosis	
	GS	SS	GS	SS	GS	SS	GS	SS	GS	SS
Primary	61/93(66)	82/93(88)	21/93(23)	6/93(6)	11/93(11)	5/93(5)	32/93(34)	11/93(11)		
Secondary:										
Hepatitis B	13/18(72)	14/18(78)	2/18(11)	4/18(22)	3/18(17)	0/18(0)	5/18(28)	4/18(22)		
SLE	8/10(80)	8/10(80)	1/10(10)	1/10(10)	1/10(10)	1/10(10)	2/10(20)	2/10(20)		
Drug	3/4(75)	4/4(100)	1/4(25)	0/4(0)	0/4(0)	0/4(0)	1/4(25)	0/4(0)		
Post-trans	3/5(60)	5/5(100)	2/5(40)	0/5(0)	0/5(0)	0/5(0)	2/5(40)	0/5(0)		
DM	3/4(75)	2/4(50)	0/4(0)	1/4(25)	1/4(25)	1/4(25)	1/4(25)	2/4(50)		
Syphilis	1/1(100)	1/1(100)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)		
Total	92/135(68)	116/135(86)	27/135(20)	12/135(9)	16/135(12)	7/135(5)	43/135(32)	19/135(14)		

NS*

GS: global sclerosis, SS: segmental sclerosis, Post-trans: post-transplantation MGN, NS*: statistically not significant

Table 3. Comparison of prevalence and degree of global and segmental sclerosis between each stage of MGN

Stage	GS, SS (%)		0		1~20		>20		Total No. of sclerosis	
	GS	SS	GS	SS	GS	SS	GS	SS	GS	SS
I	18/24(75)	22/24(92)	5/24(21)	2/24(8)	1/24(4)	0/24(0)	6/24(25)	2/24(8)		
II	47/67(70)	61/67(91)	16/67(24)	5/67(8)	4/67(6)	1/67(1)	20/67(30)	6/67(9)		
III	25/35(71)	28/35(80)	6/35(17)	5/35(14)	4/35(12)	2/35(6)	10/35(29)	7/35(20)		
IV	2/9(22)	5/9(56)	0/9(0)	0/9(0)	7/9(78)	4/9(44)	7/9(78)	4/9(44)		
Total	92/135(66)	116/135(86)	27/135(20)	12/135(9)	16/135(12)	7/135(5)	43/135(32)	19/135(14)		

GS: global sclerosis, SS: segmental sclerosis

Between percentage of number of cases with GS & stage: p=0.017

Between percentage of number of cases with SS & stage: p<0.001

Between percentage of GS & stage: p<0.001

Between percentage of SS & stage: p<0.001

에 따른 소견은 Table 2에 요약하였다. 조직학적 병기에 따른 사구체 경화를 보면 전체 경화와 분절성 경화가 제 I병기에서는 24예중 각각 6예 (25%), 2예 (8%), 제 II 병기에서는 67예중 20예 (30%)와 4예 (6%), 제 III병기에서는 35예중 10예 (29%)와 7예 (20%), 제 IV병기에서는 9예중 7예 (78%)와 4예 (44%)였다 (Table 3). 사구체 경화의 유무, 전체 경화와 분절성 경화의 빈도와 정도는 병기가 높을수록 통계학적으로 유의하게 증가되었으나 (p<0.001) 일차성과 이차성 막성 사구체 신병증간에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

사구체 혈관간세포의 증식, 세뇨관 위축, 간질의 섬유화와 염증세포 침윤 그리고 동맥경화의 정도는 Table 4와 5에 요약하였다. 각각 병기마다 변화가 없는 경우,

경도, 중등도 이상으로 나누어 분류했는데 대부분의 예는 없거나 경미하였다. 그러나, 병기별로 혈관간세포의 증식, 세뇨관 위축, 간질의 섬유화와 염증세포 침윤 그리고 동맥경화의 정도를 보면 제 IV병기에서 중등도 이상의 변화를 보인 예가 9예중 각각 3예 (33%), 4예 (44%), 5예 (55%), 3예 (33%)로 제 I병기에서 24예중 0예 (0%), 3예 (13%), 3예 (13%), 0예 (0%), 제 II병기에서 67예중 0예 (0%), 5예 (7%), 7예 (11%), 7예 (11%), 제 III 병기에서 35예중 3예 (9%), 2예 (6%), 3예 (9%), 6예 (17%)보다 높은 비율을 보였다. 병기와 혈관간세포의 증식 (p=0.001), 세뇨관 위축 (p<0.001), 간질의 섬유화와 염증세포 침윤 (p<0.001) 그리고 동맥경화의 정도는 (p=0.031) 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다. 일

Table 4. Relationship between degree of mesangial proliferation, interstitial inflammation and fibrosis, tubular atrophy, arteriosclerosis in each stage of MGN

Stage	Severity	Mes pro	TA	II&F	AS
I	0	15/24(63)	12/24(50)	13/24(54)	17/24(71)
	mild	9/24(37)	9/24(37)	8/24(33)	7/24(29)
	>mod	0/24(0)	3/24(13)	3/24(13)	0/24(0)
II	0	35/66(53)	19/66(29)	22/66(33)	32/66(48)
	mild	31/66(47)	42/66(64)	37/66(56)	27/66(41)
	>mod	0/66(0)	5/6(7)	7/66(11)	7/66(11)
III	0	12/35(34)	8/35(23)	6/35(17)	14/35(40)
	mild	20/35(57)	25/35(71)	26/35(74)	15/35(43)
	>mod	3/35(9)	2/35(6)	3/35(9)	6/35(17)
IV	0	2/9(22)	4/9(45)	0/9(0)	2/9(22)
	mild	4/9(45)	1/9(10)	4/9(45)	4/9(45)
	>mod	3/9(33)	4/9(45)	5/9(55)	3/9(33)

0: no change mild: mild degree, >mod: moderate to severe degree, Mes pro: mesangial proliferation, II & F: interstitial inflammation and fibrosis, AS: degree of arteriosclerosis, Number in (): percentage of cases, Between mesangial proliferation and stage: p=0.001, Between tubular atrophy and stage: p<0.001, Between interstitial inflammation, fibrosis and stage: p<0.001, Between degree of arteriosclerosis and stage: p=0.031

Table 5. Comparison of the severity of mesangial proliferation, interstitial inflammation and fibrosis, tubular atrophy, degree of arteriosclerosis and causes of MGN

Classification	Severity	Mes pro	TA	II&F	AS
Primary	0	47/93(51)	28/93(30)	29/93(31)	46/93(49)
	mild	41/93(44)	57/93(61)	49/93(53)	36/93(39)
	>mod	5/93(5)	8/93(9)	15/93(16)	11/93(12)
Secondary: Hepatitis B	0	7/17(41)	5/17(29)	4/17(24)	7/17(41)
	mild	10/17(59)	10/17(59)	12/17(71)	6/17(35)
	>mod	0/16(0)	2/17(12)	1/17(5)	4/17(24)
SLE	0	5/10(50)	4/10(40)	4/10(40)	6/10(60)
	mild	5/10(50)	5/10(50)	6/10(60)	4/10(40)
	>mod	0/10(0)	1/10(10)	0/10(0)	0/10(0)
Drug	0	3/4(75)	1/4(25)	1/4(25)	3/4(75)
	mild	1/4(25)	3/4(75)	3/4(75)	1/4(25)
	>mod	0/4(0)	0/4(0)	0/4(0)	0/4(0)
Post-trans	0	2/5(40)	2/5(40)	1/5(20)	2/5(40)
	mild	3/5(60)	1/5(20)	1/5(20)	2/5(40)
	>mod	0/4(0)	2/5(40)	3/5(60)	1/5(20)
DM	0	0/4(25)	0/4(25)	0/4(0)	0/4(0)
	mild	3/4(75)	3/4(75)	3/4(75)	3/4(75)
	>mod	1/4(25)	1/4(25)	1/4(25)	1/4(25)
Syphilis	-	mild	mild	mild	0

NS*

0: no change, mild: mild degree, >mod: moderate to severe degree, Mes pro: mesangial proliferation, II & F: interstitial inflammation and fibrosis, AS: degree of arteriosclerosis, Post-trans: post-transplantation MGN, Number in (): percentage of cases, NS*: statistically not significant

차성과 이차성 막성 사구체신병증간의 차이를 보면 양 쪽 모두 대부분 없거나 경미한 변화를 보였고 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

3. 면역형광현미경적 소견

면역형광현미경 검사를 위한 표본에 사구체가 포함된 131예를 대상으로 면역형광현미경적 소견을 분석하였고 결과를 Table 6과 7에 요약하였다. 이 표에서는 염색 강도를 따로 나누지 않고 양성인 예의 수와 빈도를 침착된 부위에 따라 나누어 표시하였다. 대부분 사구체 모세혈관 벽을 따라 과립성으로 IgG (119예, 91%)와 C3 (83예, 63%)에 대해 양성이었다고, C3는 일차성에서는 혈

관 간부에 양성인 예의 빈도가 3%인 반면 전신성 홍반성 낭창에서는 33%, B형 간염에서는 11%, 신이식 후 생긴 막성 사구체신병증에서는 40%, 당뇨병에서는 50%의 예에서 양성을 보여 이차성 막성 사구체신병증에서는 혈관 간부의 침착이 많은 편이었다. C1나 C4에 대한 양성도는 일차성에서 높게는 사구체 모세혈관 벽에 34%, 혈관간부에 7%인 반면, B형 간염에서는 사구체의 모세혈관벽에 50%, 혈관간부에 17%였고, 전신성 홍반성 낭창에서는 사구체 모세혈관에 78%, 혈관간부에 22%로 대체로 이차성에서 더 흔히 사구체 모세혈관 및 혈관간부에 양성으로 나타났다. 또한, 전신성 홍반성 낭창의 막성 사구체신병증은 모든 면역 글로불린과 보체에 대

Table 6. Prevalence of positive IF staining in each stage of all MGN cases

Stage	Site	IgG	IgM	IgA	C3	C1	C4	Fib
I	PCW	20/22(91)	5/22(23)	6/22(27)	11/22(50)	8/22(36)	1/22(5)	10/22(45)
	Mes	3/22(14)	2/22(10)	2/22(10)	2/22(10)	3/22(14)	0/22(0)	3/22(14)
II	PCW	59/64(92)	14/64(22)	12/64(19)	45/64(70)	26/64(41)	11/64(17)	34/64(53)
	Mes	7/64(11)	8/64(13)	5/64(8)	5/64(8)	5/64(8)	8/64(13)	4/64(6)
III	PCW	32/35(91)	9/35(26)	5/35(14)	19/35(54)	17/35(49)	11/35(31)	22/35(63)
	Mes	3/35(9)	9/35(6)	1/35(3)	3/35(9)	3/35(9)	3/35(9)	3/35(9)
IV	PCW	7/9(78)	3/9(33)	3/9(33)	3/9(78)	4/9(44)	6/9(67)	6/9(67)
	Mes	1/9(11)	1/9(11)	0/9(0)	3/9(33)	2/9(22)	1/9(11)	1/9(11)
UC	PCW	1/1(100)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	1/1(100)	0/1(0)	1/1(100)

PCW: peripheral capillary wall Mes: mesangium, Fib: fibrinogen, UC: unclassifiable, Numbers: number of positive cases/number of total cases, Numbers in (): percentage of cases

Table 7. Comparison of IF staining pattern in primary and secondary MGN

Classification	Site	IgG	IgM	IgA	C3	C1	C4	Fib
Primary	PCW	85/90(94)	17/90(19)	15/90(17)	57/90(63)	31/90(34)	17/90(19)	54/90(60)
	Mes	3/90(3)	9/90(10)	1/90(1)	3/90(3)	4/90(4)	6/90(7)	4/90(4)
Secondary: Hepatitis B	PCW	15/18(83)	7/18(39)	3/18(17)	11/18(61)	9/18(50)	7/18(39)	7/18(39)
	Mes	5/18(28)	1/18(6)	2/18(11)	2/18(11)	3/18(17)	3/18(17)	2/18(11)
SLE	PCW	7/9(78)	3/9(33)	5/9(56)	6/9(67)	7/9(78)	4/9(44)	7/9(78)
	Mes	2/9(22)	1/9(11)	2/9(22)	3/9(33)	2/9(22)	2/9(22)	2/9(22)
Drug	PCW	2/4(50)	1/4(25)	1/4(25)	2/4(50)	1/4(25)	0/4(0)	4/4(100)
	Mes	2/4(50)	1/4(25)	1/4(25)	1/4(25)	0/4(0)	0/4(0)	2/4(50)
Post-trans	PCW	5/5(100)	1/5(20)	1/5(20)	3/5(60)	3/5(60)	0/5(0)	2/5(40)
	Mes	2/5(40)	0/5(0)	1/5(20)	2/5(40)	1/5(20)	0/5(0)	0/5(0)
DM	PCW	3/4(75)	1/4(25)	0/4(0)	3/4(75)	3/4(75)	0/4(0)	2/4(50)
	Mes	1/4(25)	1/4(25)	0/4(0)	2/4(50)	2/4(50)	1/4(25)	1/4(25)
Syphilis	PCW	1/1(100)	1/1(100)	1/1(100)	1/1(100)	1/1(100)	1/1(100)	1/1(100)
	Mes	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	0/1(0)	1/1(100)	0/1(0)	1/1(100)

PCW: peripheral capillary wall, Mes: mesangium, Fib: fibrinogen, Post-trans: post-transplantation MGN, Numbers: number of positive cases/number of total cases, Numbers in (): percentage of cases

해서 다양한 양성소견을 보였다.

4. 전자현미경적 소견

전자현미경 검사에서 사구체가 포함된 118예에서의

소견은 Table 8과 9에 요약하였다. 정도의 차이는 있으나 모든 예에서 상피하 전자치밀성 면역 복합체 침착이 뚜렷이 관찰되었다. 86예의 일차성의 경우 전자치밀성 면역 복합체 침착이 상피하에 침착된 이외에 사구체 혈

Table 8. Comparison of EM findings in each stage of MGN

Stage	Mes	Sen	Sep	FPE(%)		TRS	Hyper
				< 80	≥ 80		
I	4/18(22)	1/18(6)	18/18(100)	2/18(11)	16/18(89)	0/18(0)	0/18(0)
II	21/59(36)	14/59(24)	59/59(100)	6/59(10)	53/59(90)	6/59(10)	4/59(7)
III	7/3(21)	5/33(15)	33/33(100)	3/33(9)	30/33(91)	1/33(3)	0/33(0)
IV	1/8(13)	0/8(0)	8/8(100)	2/8(25)	6/8(75)	0/8(0)	0/8(0)

NS*

Mes: Mesangial electron dense deposits, Sen: Subendothelial electron dense deposits, Sep: Subepithelial electron dense deposits, FPE: effacement of foot process, TRS: tubuloreticular structure, Hyper: glomerular hypercellularity, Number in (): percentage of case, NS*: statistically not significant

Table 9. EM findings according to the causes of MGN

Classification	Mes	Sen	Sep	FPE(%)		TRS	Hyper
				< 80	≥ 80		
Primary	16/86(19)	5/86(6)	86/86(100)	6/86(7)	80/86(93)	2/86(2)	1/86(1)
Secondary:							
Hepatitis B	7/14(50)	9/14(64)	14/14(100)	2/14(14)	12/14(86)	1/14(7)	0/14(0)
SLE	7/9(78)	5/9(56)	9/9(100)	3/9(33)	6/9(67)	5/9(56)	3/9(33)
Drug	1/4(25)	1/4(25)	4/4(100)	1/4(25)	3/4(75)	0/4(0)	0/4(0)
Post-transpl	1/5(20)	0/5(0)	5/5(100)	1/5(20)	4/5(80)	0/5(0)	0/5(0)
DM	0/2(0)	0/2(0)	2/2(100)	0/2(0)	2/2(100)	0/2(0)	0/2(0)
Syphilis	-	-	-	-	-	-	-

Mes: Mesangial electron dense deposits, Sen: Subendothelial electron dense deposits, Sep: Subepithelial electron dense deposits, FPE: effacement of foot process, TRS: tubuloreticular structure, Hyper: glomerular hypercellularity, Post-transpl: post-transplantation MGN, Number in (): percentage of case

- Between mesangial deposits and classification: p<0.001
- Between subendothelial deposits and classification: p<0.001
- Between effacement of foot process and classification: p=0.031
- Between tubuloreticular structure and classification: p<0.001
- Between glomerular hypercellularity and classification: p<0.001
- Between mesangial deposits and 1,° 2° MGN: p<0.001
- Between subendothelial deposits and 1,° 2° MGN: p<0.001
- Between effacement of foot process and 1,° 2° MGN: p<0.001
- Between tubuloreticular structure and 1,° 2° MGN: p=0.001
- Between glomerular hypercellularity and 1,° 2° MGN: p=0.051
- Between mesangial deposits and SLE, non-SLE: p=0.001
- Between subendothelial deposits and SLE, non-SLE: p=0.005
- Between effacement of foot process and SLE, non-SLE: p=0.989
- Between tubuloreticular structure and SLE, non-SLE: p<0.001
- Between glomerular hypercellularity SLE, non-SLE: p<0.001

관간부에 16예 (19%), 내피하에 5예 (6%)에서 나타난 반면 9예의 전신성 홍반성 낭창증에서 사구체 혈관간부에 7예 (78%)와 내피하에 5예 (56%), 13예의 B형 간염에서는 사구체 혈관간부에 7예 (54%)와 내피하에 9예 (69%)에서 관찰되어 전신성 홍반성 낭창과 B형 간염에서는 일차성에 비해 사구체 혈관간부와 내피하 침착의 빈도가 통계학적으로 유의하게 높았다 ($p=0.001$, $p=0.005$). 내피세포에서 관찰되는 망상세관구조 (tubuloreticular structure, TRS)는 일차성에서 2예 (2%), B형 간염에서 1예 (8%), 전신성 홍반성 낭창에서 5예 (56%)에서 관찰되었고 사구체의 세포성분의 증가는 비교적 경미하였으나 일차성에서 1예 (1%)와 전신성 홍반성 낭창의 3예 (33%)에서 관찰되어 전신성 홍반성 낭창에서 망상세관구조의 출현과 사구체의 세포증식 소견이 특징적으로 관찰됨을 알 수 있었다 ($p<0.001$). 죽돌기 융합은 대부분의 예에서 90% 이상을 보였으나 전신성 홍반성 낭창의 3예 (33%), B형 간염의 2예 (14%), 일차성의 6예 (7%)에서 80% 미만을 보였다.

고 찰

막성 사구체신병증은 성인에서 신증후군을 일으키는 가장 흔한 원인의 하나로 약 20% 정도로 보고되고 있으며,^{1,3,5} 남자에 많이 생기고 연령은 30대에서 50대 사이에 많으며 소아에서는 빈도가 낮다고 보고되어 있다.³ 본 연구에서도 남녀비가 약 1.7 : 1로 남자가 많았고 평균연령이 43세로 이전 보고들과 비슷한 양상을 보였다. 일차성인 경우 남자에서 그리고 성인에서 주로 호발한다.¹ 많은 경우 원인을 알 수 없는 일차성이며, 성인의 25%와 소아의 80%에서 여러 가지 원인에 의한 이차성 막성 사구체신병증이 발생한다고 보고되어 있다.^{1,5} 본 연구에서는 이차성의 원인으로 B형 간염, 전신성 홍반성 낭창, 금, d-penicillamine, captopril 등의 약물 복용후, 신이식 후에 de novo로 생기는 것, 당뇨병에 동반된 경우, 매독, 그리고 B형 간염과 류마치스 관절염이 같이 있는 증례가 있었다. 막성 사구체신병증의 병인은 순환성 면역복합체가 사구체 기저막에 침착하거나 내인성 혹은 심어진 항원과 순환하는 항체가 결합되는 in situ 면역복합체 형성을 통하여 면역복합체가 신사구체 상피세포하에 침착되는 것으로 설명하고 있다.¹¹ 임상증상은 단백뇨가 가장 흔하며 신증후군 정도로 나타나는 예는 70~96% 정도로 보고되어 있고, 부종과 신증후군이 흔한 임상증상이다.⁵ 본 연구에서도 단백뇨는 전 예에서 있었고 부종은 74%에서 관찰되었으며, 신증후군으로 진단된 예가 39%로 대부분의 보고 보다 낮은 편이다. 고혈압은 생검당시 흔히 나타나는 소견이지만 보고에 따라서는 0%에서 58%까지 다양하고¹² 평균 30% 정도로 관찰된다.⁵ 본 연구에서 생검당시 고혈압은 13%로 비교적 낮은 빈도를 보였다. 혈뇨는 흔한 소견으로 현미경적 혈뇨는 평균 55% 정도이며 보고에 따라 28%

서 96%까지 다양하였다. 육안적 혈뇨는 성인에서는 드물어서 4~6% 정도이고 소아에서는 10~20% 정도이다.⁵ 본 연구에서는 현미경적 혈뇨는 49%였고 육안적 혈뇨는 28%였으며 특히 전신성 홍반성 낭창의 예에서 육안적 혈뇨가 5예 (56%), 현미경적 혈뇨가 7예 (78%)로 매우 높은 빈도를 보였으나, B형 간염에서는 육안적 혈뇨와 현미경적 혈뇨가 24%, 59%였고, 일차성 막성 사구체신염에서는 각각 26%, 52%였으며 나머지 예에서는 혈뇨가 거의 없었다. 이상의 소견에서 혈뇨가 특히 전신성 홍반성 낭창에서 흔하게 나타나는 임상 소견임을 알 수 있었다. 초기 신기능에 대한 연구에서 혈청 creatinine이 1.5 mg/dl 이상 증가된 고질소혈증의 빈도는 0%에서 50%까지 광범위 하였고 평균 26%에서 신기능 저하를 보였다.⁵ 그러나, 요독증의 경우는 2~8% 정도로 낮은 편이다.^{10,13} 본 연구에서는 생검당시 혈청 creatinine이 1.5 mg/dl 이상 증가된 경우가 15예 (13%)였고, 이 중 5 mg/dl 이상 증가된 예는 2예 (2%)였다. 조직학적 병기와 단백뇨의 정도는 연관성이 없다고 보고되어 있으며,¹ 본 연구에서도 마찬가지로 병기와 단백뇨의 정도는 연관성이 없었다 ($p=0.063$). 혈청 creatinine치는 병기별로 보면 혈청 creatinine이 1.5 mg/dl 이상 증가된 경우의 빈도가 각각 제 I병기가 21%, 제 II병기가 7%, 제 III병기가 11%, 제 IV병기가 25%로 병기와 혈청 creatinine과는 연관성이 없었다 ($p=0.299$). 일차성과 이차성간의 차이를 보면 신이식 후 생긴 막성 사구체신병증과 매독에 의한 막성 사구체신병증의 전 예에서, 당뇨병에 의한 경우는 33% (1예), B형 간염의 경우는 8% (1예), 일차성에서는 10% (7예)에서 혈청 creatinine이 1.5 mg/dl 이상 증가되었는데 원인별로 볼 때 특히 신이식 후 발생한 막성 사구체 신병증에서 혈청 creatinine치가 높았으며 혈청 creatinine이 5 mg/dl 이상 증가된 2예 모두가 신이식 후 생긴 막성 사구체신병증이었다. 이는 막성 사구체신병증 자체에 의하기 보다는 이식거부반응 및 진행된 신부전에 의한 것임을 알 수 있다. 병리학적으로 막성 사구체신병증의 특징은 신사구체에서 증식성 변화가 없거나 심하지 않으면서 모세혈관의 균일한 비후와 상피하에 균일한 크기의 fuchsin친화성 물질이 보이고, 그 사이에 methenamine silver염색상 기저막이 속눈썹 모양으로 "spike" 처럼 튀어나온 모습을 보여주고 진행되면 고리 모양을 나타내는 것이 특징이다. 수반되는 여러 가지 현미경적인 변화로 사구체 경화, 신세뇨관 위축, 간질의 염증과 섬유화 그리고 동맥경화의 정도를 비교하였는데 이들은 모두 병기가 높을수록 심하였다. 또한, 조직학적 병기가 높아질수록 사구체 경화의 빈도가 증가된다고 하였고,¹⁴ 일차성 막성 사구체신병증에서 국소적으로 사구체 경화가 동반된 경우에 예후가 더 나쁘다는 보고도 있다.^{15,16} 본 연구의 전신성 홍반성 낭창의 모든 예에서 위의 변화는 없거나 경미하였는데 이는 현저한 사구체 세포증식을 보이는 혼합형의 전신성 홍반성 낭창을 제외한 비교적 순수한 막성 사구체신병증

에 속하는 조직학적 소견만을 보이는 lupus신염, class V만이 연구대상에 포함되었기 때문이라고 생각된다.

면역형광검사에서는 대부분 IgG와 C3가 사구체 모세혈관 벽을 따라 과립성 염색을 보이며 IgA는 25% 정도를 나타내며 IgM은 1%에서 97%까지 다양하게 보고되었다.⁵ 본 연구에서는 IgG가 대부분 (91%)에서 양성이고 C3는 65%에서 혈관벽을 따라 과립성으로 염색되었다. C1나 C4에 대한 양성도는 일차성에서 높게는 34%, 혈관간부에 7%인 반면 B형 간염에서는 모세혈관에 50%, 혈관간부에 17%였고 전신성 홍반성 낭창에서는 모세혈관에 78%, 혈관간부에 22%로 대체로 이차성에서 더 흔히 양성으로 나타내었다. 또한, 다른 예들에 비해서 전신성 홍반성 낭창에서는 모든 글로불린과 보체에 대해서 다양한 양성소견을 보였다. 전자현미경적 소견상 막성 사구체신병증은 상피하 전자 치밀성 면역복합체 침착이 특징적이며 미만성 상피세포 죽돌기의 융합이 보인다. 상피하 침착물 사이에 기저막 물질의 개입없이 혹은 개입되어 사구체 상피세포에 부착되어 보인다. 진행되면 기저막으로 융합되고 얇게 새로 형성된 기저막 같은 물질에 의해 덮히게 되고 진행되면 흡수되어 전자 치밀도가 낮아지게 된다. 이런 단계를 Ehrenreich와 Churg¹⁰가 4가지 단계로 구분하여 자세히 기술하였고 본 연구에서도 이에 따라 구분하였다. 혈관 간부나 내피하에 전자치밀성 면역복합체의 침착은 일차성 막성 사구체신병증의 경우는 매우 드물다. 본 연구에서도 혈관간부에 19%, 내피하에 6%로 소량 관찰되었으며 이차성 막성 사구체신병증 중 전신성 홍반성 낭창이나 B형 간염에 동반된 예에서 모두 반 수 이상의 예에서 관찰되었다.

B형 간염에 의한 막성 사구체신병증은 1971년 Combes 등¹⁷에 의해 처음 기술되었다. B형 간염 바이러스와 관련된 항원에 의해 영향받은 사구체에 병변이 생기며, 처음에는 HBsAg만이 흔히 혈청 및 사구체에서 발견되었으나,¹⁹⁻²⁰ 막성 사구체신병증에서 상피하 침착은 HBsAg보다 크기가 적은 HBeAg이 더 중요하게 병인에 관련되어 있다.²⁰⁻²⁴ B형 간염에 의한 막성 사구체 신병증과 일차성 막성 사구체 신병증간의 차이점은 B형 간염의 경우 전자현미경 검색에서 사구체 혈관간부에 전자 치밀성 면역 복합체 침착을 보이고 내피하 침착도 종종 발견되는 것이다.²⁵ 본 연구에 포함된 간염에 동반된 신병증의 일부 예에 대해서는 이미 자세한 소견이 보고되었으며,²⁶ 본 연구에서도 B형 간염에 동반된 막성 사구체 신병증에서 일차성에 비해 현저히 높은 빈도의 사구체 혈관간부 및 내피하 침착을 관찰할 수 있었다.

전신성 홍반성 낭창에 의한 막성 사구체신병증과 일차성 막성 사구체신병증간에도 뚜렷한 차이점이 보고되어 있다.²⁷ 전신성 홍반성 낭창에 의한 경우 면역형광현미경 검사에서 IgG, IgM, IgA, C3, C1, C4에 대해 사구체 모세혈관벽과 혈관간부에 골고루 양성을 보이는 반면 일차성 막성 사구체신병증의 경우 주로 IgG와 C3

가 과립성으로 주로 사구체 혈관벽에 침착된다. 전신성 홍반성 낭창에서는 또한 전자현미경에서 사구체 혈관간부 및 내피하에 전자 치밀성 면역 복합체 침착이 다수에서 나타나고 망상세관구조 및 세포증식도 흔히 관찰된다.²⁸ The Southwest pediatric nephrology study group²⁹에서 보고한 소아에서의 일차성과 전신성 홍반성 낭창에 동반된 막성 사구체신병증의 비교에서는 병리학적 소견만으로 두 군을 구분하는 것은 어렵고 전신성 홍반성 낭창의 임상적 및 검사실 기준에 의해서만 가능하다고 하였다. 본 연구에서는 전신성 홍반성 낭창에 의한 막성 사구체신병증에서 임상 및 검사 소견과 더불어 면역형광현미경과 전자현미경 소견이 위에 기술된 여러 특징들이 잘 나타나서 일차성 및 다른 원인에 의한 이차성 막성 사구체신병증과 뚜렷이 감별되었다.

신이식 후에 생기는 막성 사구체신병증은 이식신에 발생하는 드문 합병증의 하나로 빈도는 1~2% 정도로 보고되어 있다.^{30,31} 면역형광현미경 검사에서 주로 IgG가 사구체 모세혈관에 과립성으로 염색되고 일부 선상의 침착도 보이고 다른 면역 글로불린과 보체에 대한 염색성은 다양하다고 한다. 전자현미경에서 미만성 죽돌기 융합이 보이고 사구체 기저막에 규칙적으로 배열된 돌기들이 보인다.³¹ 이식 환자에서는 막성 사구체 신병증의 발생 기전에 대한 설명이 다양하며 수많은 항원들이 관여할 수 있는데 특히, 간염 바이러스나 여러 가지 약물등이 원인으로 작용할 수도 있을 것이다. 본 연구 대상의 5예 중 1예는 경도의 급성 혈관성 거부반응, 3예는 중등도의 급성 세포성 거부 반응, 1예는 중등도의 만성 거부 반응이 동반되었다. 이중 3예는 1년에서 5년후에 재생검하여 이식 사구체신병증이 발병하였다. 그러므로, 이런 예들에서는 신생검 당시 혈청 creatinine치의 상승은 막성 사구체신병증 자체보다는 이식거부반응에 의해 동반된 것으로 해석하였다.

당뇨병은 오랜 기간 진행되는 동안에 드물게 막성 사구체신병증이 동반될 수 있는데 광학현미경적으로 막성 사구체신병증의 소견과 진행정도에 따른 당뇨병성 신병증의 소견을 보이고 면역 형광검사에서는 일차성 막성 사구체신병증과 비슷하게 주로 IgG와 C3가 사구체 혈관벽에 과립성 침착을 보이며 전자현미경에서 당뇨병에 의한 기저막 비후의 바탕에 다수의 전자 치밀성 면역복합체 침착이 상피하와 때로 사구체 혈관간부에 관찰된다.^{32,33} Koshikawa 등³³은 15예를 보고하였는데 이중 12예에서는 당뇨병성 신병증 소견인 미만성 또는 결절성 사구체경화증이 동반되었으며 3예는 사구체 경화증이 없는 막성 사구체신병증이었다. 본 연구에서 2예는 미만성 사구체경화증이 동반되었고 1예는 경미한 혈관간부경화증과 세동맥경화증이 동반되었다. 당뇨병의 병력과 함께 전자현미경 검사에서 사구체 기저막의 비후가 동반되어 있었다. 류마치스 관절염을 치료하기 위해 쓰는 금은 신장에 막성 사구체신병증이나 세뇨관 괴사 등을 일으킬 수 있지만 금에 의해서 면역 복합체의

생성이 유발될 수 있는 기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다.³⁴ 아마도 금이나 여러 가지 중금속이 세뇨관에 독성으로 작용하게 되어 신세뇨상피 항원에 대한 항체가 형성되어 면역 복합체가 형성되어 상피하에 면역 복합체의 침착이 유발되는 것으로 설명하고 있으며 동물 실험에서 Heymann신염의 기전을 막성 사구체신병증의 모델로 설명하기도 한다.³⁵ 금 이외에 d-penicillamine 치료에 동반된 예와 고혈압 치료제인 captopril 등이 약물에 의한 막성 사구체신병증의 원인으로 잘 알려져 있다. 본 연구에서 약물에 의한 4예를 보면 모두 류마치스 관절염 환자로 각각의 예에서 금, d-penicillamine, 4년전 금과 1년전 d-penicillamine으로 치료한 경우 등이었다. 금으로만 치료한 1예는 제 I병기로 전자현미경상 리소솜내의 금입자 (gold particle)인 aurisome이 세뇨관 상피내에서 확인되었다.

막성 종양과 동반된 막성 사구체신병증은 3~13% 정도 있다고 보고되어 있으며,^{36,37} 본원에서 최근 폐의 편평상피암종이 있던 1예에서 관찰하였으나, 본 연구대상에서는 막성 종양과 연관되어 있는 증례는 없었다. 막성 사구체신병증과 막성 종양에 대한 연관성은 특히 나이가 많은 이들에게서 잘 알려져 있다. 사구체 병변이 고형성 종양과 동반되는 경우는 3~13%이나 60세 이상에서는 22%에 이른다고 한다.

막성 사구체신병증의 자연사와 예후 인자에 대해서는 20~40%의 환자가 궁극적으로는 완전 회복되며 1/3~1/2의 환자가 만성 신부전이나 말기 신부전 (ESRD)으로 간다고 한다. 예후가 좋지 않은 경우는 남성, 50세 이상, 심한 단백뇨 (1일 10 g 이상), 처음 증세가 나타났을 때 고혈압이 동반된 경우, 그리고 가장 중요한 것은 기본적으로 가지고 있는 신장 기능의 이상과 신생검에서 간질의 섬유화와 신세뇨관 위축이 동반된 경우이다. 그러나, 저절로 또는 치료에 의해 완전히 회복되는 경우는 예후가 좋다고 한다.¹ 막성 사구체신병증의 진단은 광학현미경, 면역형광현미경, 전자현미경적 소견을 종합하여 시행되지만 일차성과 이차성의 감별에 있어서는 광학현미경 소견보다는 면역형광현미경 소견 및 전자현미경 소견이 감별진단에 도움이 된다.

본 연구 결과를 종합하여 보면 막성 사구체신병증은 원인에 따라 여러 가지 임상적, 병리학적 차이점을 보이고 정확한 원인 규명 및 분류를 위해서 신생검이 매우 중요하다고 생각된다. 본 연구에서는 치료나 환자의 경과에 대한 분석은 하지 않았다. 막성 사구체신병증의 자연사와 예후인자에 대한 연구는 앞으로 더 오랜 기간의 추적관찰이 필요하리라 생각된다.

결 론

1985년 1월부터 1995년 12월까지 생검으로 진단된 141예의 막성 사구체신병증의 임상 및 병리학적 특징을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 환자의 나이는 평균 43세로 40대에 가장 많았고 (3~76세) 남자가 88명이고 여자가 53명이었다.

2) 원인에 따라 분류하면 일차성 막성 사구체신병증이 99예, 이차성 막성 사구체신병증이 42예였고, 이차성의 원인으로서는 B형 간염에 의한 것이 18예, 전신성 홍반성 낭창에 의한 것이 10예, 류마치스 관절염 환자에서 금이나 penicillamine 등 약물에 의한 것이 4예, 신이식 후 생긴 것이 5예, 당뇨병에 의한 것이 4예, 매독에 의한 것이 1예, 그리고 B형 간염의 1예는 류마치스 관절염이 동반된 예였다.

3) 임상적으로 단백뇨는 전 예에서 있었고 신증후군은 39%, 부종은 73%, 현미경적 혈뇨는 49%, 육안적 혈뇨는 28%, 고혈압은 14%, 그리고 혈청 creatinine치가 1.5 mg/dl 이상으로 증가된 예는 13%였다.

4) 조직학적 병기는 제 II병기가 72예, 제 III병기가 35예, 제 I병기가 24예, 그리고 제 IV병기가 9예였다.

5) 광학현미경 소견에서 사구체경화는 90예에서 전혀 관찰되지 않았고 경화증이 보이는 45예에서 병기가 높을수록 사구체의 경화율이 통계학적으로 유의하게 높았다. 사구체 혈관간 세포의 증식, 세뇨관 위축, 간질의 섬유화와 동맥경화의 정도는 대부분 없거나 경미했으나 병기가 높을수록 통계학적으로 유의하게 높았다.

6) 면역형광현미경 검사에서 대부분 사구체 모세혈관벽에 과립성으로 IgG (118예)와 C3 (84예)가 침착하였고, 일차성에서는 혈관 간부에 침착한 예의 빈도가 최고 10%인 반면 전신성 홍반성 낭창에서는 33%, B형 간염에서는 28%, 당뇨병에서는 50%의 예에서 침착을 보여 일차성에서보다 이차성에서 높은 빈도를 보였다.

7) 전자현미경 검사에서 전 예에서 상피하에 전자 치밀성 침착을 보였다. 일차성에서는 사구체 혈관간과 내피하에서 각각 19%, 6%인 반면 SLE에서는 사구체 혈관간에 78%, 내피하에 56%였고 B형 간염에서는 사구체 혈관간부에 54%, 내피하에 69%로 나타나 전신성 홍반성 낭창과 B형 간염에서 사구체 혈관간과 내피하 침착의 빈도가 통계학적으로 유의하게 높았다.

결론적으로 막성 사구체신병증은 원인에 따라 임상 및 병리학적 차이가 있고, 일차성 막성 사구체신병증에 비해 혈관간부에 면역 침착이 뚜렷히 있으면 전신성 홍반성 낭창 등에 의한 전신적인 질환과 감염 등의 원인을 의심하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 664-74.
2. 이종호, 박수길, 한진석, 김성권, 이정삼, 김용일. 성인에서 신증후군으로 발현된 원발성 막성 신병증의 임상상. *대한신장학회지* 1988; 7: 38-45
3. Harrison DJ, Thomson D, Macdonald MK: Membranous glomerulonephritis. *J Clin Pathol* 1986; 39: 167-71.
4. Bell ET. *Renal diseases*. Second ed. Philadelphia: Lea,

- 1950: 448.
5. Rosen S, Toronroth T, Bernard DB. Membranous glomerulonephritis In: Tisher CC and Brenner BM eds. Renal pathology with clinical and functional correlations. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1994; 258-93.
 6. Cameron JS. Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int* 1979; 15: 88-93.
 7. Coggins CH, Frommer JP, Glassock RJ. Membranous nephropathy. *Sem Nephrol* 1982; 2: 264-8.
 8. 이강욱, 빈기태, 김성숙, 신영태. 성인 막성 신병증에서 면역억제 치료. *대한신장학회지* 1995; 14: 293-302.
 9. Pirani CL. Evaluation of kidney biopsy specimens. In: Tisher CC and Brenner BM eds. Renal Pathology with clinical and functional correlations. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1994; 258-93.
 10. Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Annu* 1968; 3: 145-86.
 11. Couser WG. Clinical conference: Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 1985; 28: 569-83.
 12. Gartner HV, Fischbach H, Webner H, et al. Comparison of clinical and morphologic features of peri- (epi-extra) membranous glomerulonephritis. *Nephron* 1974; 13: 288-301.
 13. Pearl MA, Burch RB, Carvajal E, McCracken BH, Wood HB, Sternberg WH. Nephrotic syndrome. A clinical and pathologic study. *Arch Intern Med* 1963; 112: 130-40.
 14. Lee HS, Koh HI. Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1993; 39: 7-16.
 15. Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 41: 428-34.
 16. Van Damme B, Tardanico R, Vanrenterghem Y, Desmet V. Adhesions, focal sclerosis, protein crescents and capsular lesions in membranous nephropathy. *J Pathol* 1990; 161: 47-56.
 17. Combes B, Stastny P, Shorey J, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 1971; 2: 234-7.
 18. Takekoshi Y, Tanaka M, Shida N, Satake Y, Saheki Y, Matsumoto S. Strong association between membranous nephropathy and hepatitis-B surface antigenemia in Japanese children. *Lancet* 1978; 2: 1065-8.
 19. Kleinknecht C, Levy M, Peix A, Broyer M, Courtecuisse V. Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children. *J Pediatr* 1979; 95: 946-52.
 20. Chen A. Hepatitis B virus-associated membranous glomerulonephropathy. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 243-6.
 21. Takekoshi Y, Tanaka M, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Takahashi K, Mayumi M. Free "small" and IgG associated "large" hepatitis B e antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1979; 300: 814-9.
 22. Ito H, Hattori S, Matsuda I, et al. Hepatitis B e antigen-mediated membranous glomerulonephritis. *Lab Invest* 1981; 44: 214-20.
 23. Furuse A, Hattori S, Terashima T, Karashima S, Matsuda I. Circulating immune complex in glomerulonephritis associated with hepatitis B virus infection. *Nephron* 1982; 31: 212-8.
 24. Hirose H, Udo K, Kojima K, et al. Deposition of hepatitis B e antigen in membranous glomerulonephritis: identification by F(ab')₂ fragments of monoclonal antibody. *Kidney Int* 1984; 26: 338-41.
 25. Yoshikawa N, Ito H, Yamada Y, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis B antigen in children: a comparison with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1985; 23: 28-34.
 26. 박문향, 안혜선. B형 간염 바이러스에 동반된 신병증의 임상 및 병리학적 연구. *대한병리학회지* 1992; 26: 215-28.
 27. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24: 377-85.
 28. 김지훈, 강경원, 강종명, 박문향. 낭창성 신염의 임상 및 병리학적 연구: 예후 인자들에 관한 연관성 분석. *대한신장학회지* 1994; 13: 533-46.
 29. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Comparison of idiopathic and systemic lupus erythematosus-associated membranous glomerulonephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 1986; 78: 115-24.
 30. Cameron S. Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 1982; 34: 237-41.
 31. Antignac C, Hinglais N, Gubler MC, Gagnadoux MF, Broyer M, Habib R. De novo membranous glomerulonephritis in renal allografts in children. *Clin Nephrol* 1988; 30: 1-7.
 32. Kobayashi K, Harada A, Onoyama K, et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with diabetes mellitus. *Nephron* 1981; 28: 163-8.
 33. Koshikawa Y, Truong LD, Mattroli CA, Ordonez NG, Balsaver AM. Membranous glomerulonephritis in diabetic patients: A study of 15 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 1990; 3: 36-42.
 34. Törnroth T, Skrifvars B. Gold nephropathy prototype of membranous glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1974; 75: 573-90.
 35. Hall CL. Gold nephropathy. *Nephron* 1988; 50: 265-72.
 36. Brueggemeyer CD, Ramirez G. Membranous nephropathy: A concern for malignancy. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 23-26.
 37. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 5-10.