

신이식후 발생한 신발성(De Novo) 막증식성 사구체신염 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

허승호 · 조성수 · 박성배 · 김현철

병리학교실

박 관 규 · 장 은 속

서 론

신이식후 이식신에 발생되는 사구체신염은 신이식후 발생되는 신증후군 또는 신기능부전의 중요 원인이 되고 있으며, 그 원인으로는 이식신 사구체신증(transplant glomerulopathy), 재발성 사구체신염(recurrent glomerulopathy), 신발성 사구체신염(de novo glomerulopathy) 등에 의한 것으로 알려져 있다^{1~4)}. 이 가운데에서도 신이식후 원인신질환과 다른 신발성(de novo) 사구체신염의 발생빈도는 매우 드물며, 이 경우 병리조직학적 유형은 대부분이 막성 사구체신염에 의하여^{5~13)} 막증식성 사구체신염은 세계적으로도 매우 희귀한 것으로 보고되어 있다^{14~15)}.

저자들은 다낭종신으로 신장이식을 받았던 39세 남자 환자에서 신이식 29개월후 이식신에 발생한 신발성(de novo) 막증식성 사구체신염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

회 규칙적인 혈액투석치료를 받아 왔다.

1989년 12월 HLA semi-identical 26세 누이동생으로부터 신장을 제공받아 신장이식수술을 시행하였다. 면역억제요법으로는 azathioprine을 1일 2 mg/kg를 수술 하루전부터 경구투여 하였고 수술 당일 methylprednisolone 500 mg을 정맥주사한 후 수술 3일 후부터는 1일 prednisolone 30 mg을 경구투여 하였다. 수술후 경과는 매우 양호하여 수술후 32일째 퇴원하였으며, 퇴원 후에도 평소 신기능이 혈청 creatinine 치가 1.0~1.4 mg/dl로 잘 유지 되었다. 신이식후 18개월째부터뇨검사상 단백뇨가 처음 나타났으며, 당시 혈청 creatinine 은 1.3~1.5 mg/dl이었다. 신이식후 24개월째 1일 총뇨단백 배설량이 2.6 g으로 증가하기 시작하면서 혈청 creatinine 치로 1.7 mg/dl로 약간 증가하였으며, 신이식후 29개월째 1일 총뇨단백 배설량이 10.4 g으로 증가하였으며, 체중증가와 함께 하지부종이 나타나 입원하였다.

파거력 : 특이사항 없음.

증례

환자 : 박○우, 남자, 39세.

주소 : 체중 증가 및 하지부종.

현병력 : 상기 환자는 신이식 72개월전 처음으로 전신 쇠약과 부종이 간헐적으로 나타났으며, 신이식 42개월 전 상기증상으로 본원에 내원하여 신초음파 검사 및 복부전산화 단층촬영으로 다낭종신으로 진단받았다(Fig. 1). 이후 신이식 12개월 전부터 말기신부전증으로 주 2

접수 : 1993년 2월 20일
통과 : 1993년 4월 10일



Fig. 1. Bilateral renal enlargement and multiple bilateral cysts of various size are seen, with remaining parenchyma.

가족력 : 2남 2년중 장남으로 부친이 고혈압으로 46세에 사망한 것외에 특이 사항은 없음.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 150/90 mmHg, 맥박 72회/min, 호흡 12회/min, 체온은 36.4°C였다. 의식은 명료하였고, 흉부 청진상 호흡음 및 심음은 정상이었다. 복부촉진상 양측에 신장으로 생각되는 종괴가 촉지되었으나 복수는 없었다. 이식신부위의 압통이나 부종은 없었으나, 양측하지의 부종은 관찰되었다.

검사 소견 : 신이식수술 당시에는 혈색소 8.6 mg/dl, BUN 78 mg/dl, 혈청 creatinine 6.9 mg/dl, 혈청총단백 5.0 g/dl, cholesterol 170 mg/dl, 총혈청 bilirubin 0.3 mg/dl, GOT 24 U/L, GPT 10 U/L, alkaline phosphatase 57 U였으며, B형 간염 표시자는 모두 음성이었다. 입원 당시 BUN 30 mg/dl, 혈청 creatinine 2.1

mg/dl, 혈청 albumin 3.5 mg/dl, cholesterol 197 mg/dl, creatinine 청정율 27.4 ml/min, 혈청 C3 54 mg/dl, C4 20 mg/dl이었다.

병리 소견 : 광학현미경상으로 사구체에는 메산지움세포가 증식되어 있으며 기저막은 두꺼워져 보이고 소엽항진(lobular accentuation) 소견을 보였다(Fig. 2). 도은 염색상(silver stain) 모세혈관벽은 두겹(double contour) 혹은 케도(tram track)로 관찰되었다(Fig. 3). 간질에는 간질의 섬유화와 세뇨관 위축 등의 소견이 있었고, 혈관벽은 내피의 경한 증식과 함께 비후되어 있어 만성거부반응이 동반되어 있었다. 전자현미경상으로는 메산지움세포의 세포질이 증식하여 기저막을 따라 삽입되고(interposition) 있었다(Fig. 4). 면역형광현미경상으로는 C4, IgM, kappa, lambda가 양성소견을 보였다.

임상 경과 : 입원후 즉시 경파신침생검을 시행하였으며, 신이식후 37개월이 지난 현재 면역억제제로 1일 prednisolone 7.5 mg, azathioprine 100 mg을 복용하고 있으며, 환자의 1일 총뇨단백 배설량이 3.9 g 정도이며, 혈청 creatinine은 1.8~2.0 mg/dl로 유지되고 있다.

고 찰

신이식후 이식신에 발생되는 사구체신염은 신이식후에 발생되는 신증후군 또는 신기능부전의 중요 원인이



Fig. 2. Glomerus shows increased lobulation, diffuse mesangial hypercellularity and thickening of the capillary wall (H & E stain, $\times 200$).



Fig. 3. Peripheral extension of mesangium producing a double contour pattern in the loops (PAMS stain, $\times 400$).



Fig. 4. Peripheral extension of mesangial material into the capillary basement membrane (arrow) (TEM, $\times 17,000$).

되고 있다. 신이식후 발생되는 신증후군의 발생빈도는 보고자에 따라 큰 차이가 있는데 Cheigh 등¹⁾은 599명의 신이식환자 중 1일 총뇨단백 배설량이 3.0 g 이상 6개월 동안 지속된 경우가 9.1%였으며, First 등²⁾은 693의 신이식 환자중 1일 총뇨단백 배설량이 2.0 g 이상되는 경우가 11%였으며, Harlan 등³⁾은 81명의 신이식환자에서 1일 총뇨단백 배설량이 3.0 g 이상인 경우가 30.8%로 보고하였다. 이와같이 보고자에 따라 신증후군의 발생빈도는 많은 차이를 보이는데 이는 보고자에 따라 신증후군의 진단기준이 서로 다르기 때문으로 생각되고 있다⁴⁾.

신이식후 발생되는 단백뇨의 원인으로는 이식신 사구체신증, 재발성 사구체신염, 신발성 사구체신염이 대부분을 차지하는데 각각의 빈도를 Cheigh 등¹⁾은 각기 65.8%, 23.7%, 10.5%를 차지함을 보고하였다. Cameron 등^{16~18)}은 신이식후 이식신에 발생되는 사구체신염의 발생기전을 세가지로 설명하였는데, 첫째 환자가 원래 지닌 신성자극(nephritogenic stimuli)에 의해 재발성 사구체신염이 발생되며, 둘째 외부항원(B형 간염항원, cytomegalovirus, 종양항원)에 의해 발생된다는 것인데, 이식신에 대한 면역반응의 결과로 형성된 순환항체가 사구체에 고정된 항원 또는 이식신에 방출된 수용성 allo 항원과 결합하여 면역복합체에 형성하여 이식신에 침착함으로서 이식신에 손상을 주며 이에 의한 신발성 사구체신염이 발생된다고 하였다. 셋째는 공여신에 사구체신염이 이미 존재한다는 것으로 설명하였다.

신이식후 신발성 사구체신염의 발생빈도는 추정하기는 힘드나 0.5에서 2%로 보고¹⁴⁾되고 있으며, Pommer 등¹⁴⁾은 이식신에 있어서 새로운 사구체질환의 발생빈도가 정상인에 비해 10배나 높고 이는 신장이식수술 자체와 수술후 여러가지 내과적 약물치료가 관계할 가능성이 많음을 시사하였다. 이식신에 발생하는 신발성 사구체신염의 대부분을 차지하는 막성 사구체신염^{1,5~13)}은 대부분 신이식후 11~30개월 사이에 발생하며¹⁹⁾ 밀기신부전으로의 진행기간은 신이식술후 7~85개월로써 원발성 막성 사구체신염의 밀기 신부전으로의 진행기간인 8~120개월보다 다소 빠른 것으로 보고되었다²⁰⁾. Couser 등^{21~24)}은 신이식후 신발성 막성 사구체신염의 병태기전을 첫째 외부항원에 대한 항체가 면역복합체를 형성하여 사구체 상피하에 침착한다는 것과, 둘째 순환항체가 사구체내에 고정된 항원에 결합한다는 것이고,

셋째는 크기가 작은 순환 면역복합체가 사구체 기저막에 수동적으로 포획됨으로서 발생한다는 것으로 설명하였다. Cosyns 등¹⁹⁾은 제공자와 환자 사이의 조직적 합성이 비슷할수록 신발성 막성 사구체신염의 발생률이 높다고 주장하였다.

신이식후 신발성 초점성 분절성 사구체경화증의 발생기전으로는 Cheigh 등²⁵⁾은 만성거부반응에 의한 폐쇄성 동맥병증과 그로 인한 사구체 허혈이 신발성 초점성 분절성 사구체경화증의 중요 병태기전으로 설명하였으나, 최근 Woolley 등²⁶⁾은 진행성의 신원소실로 인한 보상적 신혈액동 변화에 의한 소위 과여과현상(hyperfiltration)으로 설명하고 있다.

신발성 막증식성 사구체신염은 전세계적으로 매우 희귀하여 Sonnabend¹⁵⁾와 Pommer¹⁴⁾에 의해 보고된 2예 외에는 문헌상 찾아보기가 힘들다. Sonnabend¹⁵⁾의 예에서는 점진적 단백뇨가 주된 임상증상이었으며, B형 간염과 Epstein-Barr virus와 동반되어 발생했다고 하였으나, Pommer¹⁴⁾의 경우는 뚜렷한 동반질환이 없었으며 면역학적 검사에서도 이상이 없었다. 저자들의 경우 원인신질환은 다낭종신으로서 신이식 18개월부터 나타나기 시작한 단백뇨가 29개월째부터는 신증후군 범위로 증가하였으며, 경한 신기능부전을 동반하였으나 B형 간염이나 Epstein-Barr virus와는 무관하게 발생하였다.

이식신 사구체신염의 예후는 보고자에 따라 다소 차이를 보이는데 Cheigh 등⁴⁾은 신이식후 신증후군을 나타낸 38명의 환자를 대상으로 한 성적에 의하면 이식신 사구체신증 환자의 2년 이식신 생존율은 66.6%였으며 재발성 사구체신염의 2년 이식신 생존율은 29.7%, 신발성 사구체신염의 경우는 예후가 가장 좋아 이식신의 기능이 3년이상 잘 유지됨을 보고하였다. 즉 예후는 재발성 사구체신염인 경우 신부전으로의 진행이 가장 빠른 반면 신발성 사구체신염인 경우 가장 느리며 이식신 사구체신증인 경우가 그 중간에 속한다고 하였다. 그러나 First 등²⁾은 신이식후 이식신 기능소실 때까지의 평균기간이 이식신 사구체신증인 경우는 14.5개월, 재발성 및 신발성 사구체신염인 경우 9.9개월, 만성거부반응인 경우 19.9개월로써 재발성 사구체신염과 신발성 사구체신염 사이에는 예후에 차이가 없으며 조직학적 유형이 이식신 예후에 오히려 중요한 영향을 미친다고 하였다.

Cheigh 등²⁵⁾은 154명의 신이식환자중 초점성 분절성

사구체경화증 18명을 보고하였는데, 이들중 6명은 재발성이었으며 12명은 신발성이었다. 또한 이들의 평균 이식신 생존기간은 재발성이 7.8개월인데 반하여 신발성인 경우 16.3개월로 신발성인 경우 예후가 좋았다고 하였다.

Cameron 등²⁷⁾은 재발성 막증식성 사구체신염인 경우 제 1형에서 재발율이 15~35%이며 이식신 기능소실이 5~10%, 제 2형에서는 재발율이 50~80%이며 이식신 기능소실이 10~20%로 보고하였다. 신발성 막증식성 사구체신염인 경우 현재까지 그 예가 매우 드물며 예후를 정확히 알 수 없으나, Pommer¹⁴⁾의 예에서는 고혈압과 심한 신기능 장애로 신이식후 2.5년후 이식신을 제거했으며, 수주 뒤 패혈증과 심낭염으로 사망하였다. 저자들의 경우 신이식후 37개월이 지난 현재 혈청 creatinine치가 1.8~2.1 mg/dl, creatinine 청정율이 27 ml/min으로 유지되고 있어, First 등²⁾의 신기능 소실 때까지의 평균기간 9.9개월보다는 훨씬 길었고, Cheigh 등⁴⁾의 성적과 같이 예후가 비교적 양호한 것으로 생각되나 앞으로 보다 장기간의 경과관찰이 필요한 것으로 생각된다.

요 약

신이식후 원인신질환과 상이한 신발성(de novo) 사구체신염의 발생은 매우 드물며, 이 경우 병리학적 유형은 대부분이 막성신염에 의한다. 저자들은 다낭종신으로 신장이식을 받았던 39세 남자 환자에 있어서 신이식 29개월후에 발생된 세계적으로 보고가 드문 신발성 막증식성 사구체신염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

= Abstract =

De Novo Membrano-Proliferative Glomerulonephritis in a Renal Allograft

Seoung Ho Huh, M.D., Seong Soo Cho, M.D.
Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Kwan Kyu Park, M.D. and Eun Sook Jang, M.D.

Department of Pathology

Three major types of glomerular changes have been described in human kidney allografts: transplant glomerulopathy, recurrent glomerulonephritis, de novo glomerulonephritis. De novo glomerulonephritis in the graft is an uncommon complication of renal transplantation and the most common histologic type is membranous glomerulonephritis. To the best of our knowledge, only two cases of de novo membrano-proliferative glomerulonephritis have been reported.

On this paper, we are reporting the third case of de novo membrano-proliferative glomerulonephritis in a 39 year old male patient with previous polycystic kidney disease.

Key Words: De novo glomerulonephritis, Membrano-proliferative glomerulonephritis, Renal transplantation.

REFERENCES

- 1) Cheigh JS, Mouradian J, Susin M, Stubenbord WT, Tapia L, Riggio RR, Stenzel KH, Rubin AL: *Kidney transplant nephrotic syndrome: relationship between allograft histopathology and natural course.* *Kidney Int* 18:358, 1980
- 2) First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, Penn I, Alexander JW: *Proteinuria following transplantation.* *Transplantation* 38:607, 1984
- 3) Harlan WR Jr, Holden KR, Williams GM, Hume DM: *Proteinuria and nephrotic syndrome associated with chronic rejection of kidney transplants.* *N Engl J Med* 277:769, 1969
- 4) Cheigh JS, Stenzel KH, Susin M, Rubin AL, Riggio RR, Whitsell JC: *Kidney transplant nephrotic syn-*

- drome. *Am J Med* 57:730, 1974
- 5) Collin P, Saint Andre JP, Gubler MC, Spiesser R, Riberi P: *De novo membranous glomerulonephritis in 2 renal allografts*. *Kidney Int* 10:336, 1976
 - 6) Murphy WM, Deodhan SD, McCormack LJ, Osborne DG: *Immunopathologic studies in glomerular disease with membranous lesion*. *Am J Clin Pathol* 60:364, 1973
 - 7) Kher KK, Sheth KJ, Garancis JC: *De novo membranous glomerulonephritis of renal transplant*. *Int J Pediat Nephrol* 2:193, 1981
 - 8) Grizzel WE, Johnson KH: *Membranous nephropathy in a renal allograft its occurrence in a patient with previous anti-glomerular basement membrane disease*. *Arch Pathol Lab Med* 105:71, 1981
 - 9) Bansal VK, Kozeny GA, Fresco R, Vertuno LL, Hano JE: *De novo membranous nephropathy following renal transplantation between conjoint twins*. *Transplantation* 41:404, 1986
 - 10) Firsik MR, Mendoza N, Maryniak RK, Weiss MA: *membranous glomerulopathy following kidney transplantation association with renal vein thrombosis in 2 of 7 cases*. *Transplantation* 38:603, 1984
 - 11) Helin H, Posternack A, Falck H, Kublback B: *Recurrence of renal amyloid and de novo membranous glomerulonephritis after transplantation*. *Transplantation* 32:6, 1981
 - 12) Steinmuller DR, Stilman MM, Idelson BA, Monaco AP, Sahyoun AI, Lewis EJ, Davis RC, Couser WG: *De novo development of membranous nephropathy in cadaver renal allograft*. *Clin Nephrol* 9:120, 1978
 - 13) Zanetti M, Mandet C, Dubost A, Bedrossian J, Bariety J: *Demonstration of a passive Heymann nephritis-like mechanism in a human kidney transplant*. *Clin Nephrol* 155:272, 1981
 - 14) Pommer W, Schultze G, Bohl D, Krause PH: *De novo membranous proliferative glomerulonephritis in a renal allograft*. *Inter Urol Nephrol* 15:359, 1983
 - 15) Sonnabend W, Kistler GS, Thiel G, Zollinger HU, Bianchi L, Gudat F, Krech U: *Herdglomerulitis und chronisch-persistierende hepatitis nach nierentransplantation. Nachweis von hepatitis und Epstein-Barr virus antigen*. *Schweiz. Med Wochenschr* 104:1205, 1974
 - 16) Cameron JS, Turner DR: *Recurrent glomerulonephritis in allograft kidneys*. *Clin Nephrol* 7:47, 1977
 - 17) Naphaul JJ: *Recurrence of glomerulonephritis in the transplanted kidney*. *Dial Transplant* 7:158, 1978
 - 18) de la Riviere GB, van de Putte LBA: *Preexisting glomerulonephritis in allografted kidney*. *Archs Path Lab Med* 100:196, 1976
 - 19) Cosyns JP, Pirson Y, Squiflet JP, Alexander GPJ, Pinn VW, Sweet SJ, Shapiro KS, Cho S, Harrington JT: *De novo membranous nephropathy in human renal allografts: Report of nine patients*. *Kidney Int* 22:117, 1982
 - 20) Cameron JS: *Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy*. *Kidney Int* 15:88, 1979
 - 21) Couser WG, Steinmuller Dr, Stilman MM, Salant DJ, Lowenstein LM: *Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney*. *J Clin Invest* 62:1275, 1978
 - 22) Couser WG, Salant DJ: *In situ immune complex formation and glomerular injury*. *Kidney Int* 17:1, 1980
 - 23) Thoenes GH, Pielsticker K, Schubert G: *Transplantation induced immune complex kidney disease in rats with unilateral manifestation in the allografted kidney*. *Lab Invest* 41:321, 1979
 - 24) Hart DNJ, Fabr JW: *Kidney-specific alloantigen system in the rat characterization and role in transplantation*. *J Exp Med* 151:651, 1980
 - 25) Cheigh JS, Mouradian J, Soliman M, Tapia L, Riggio RR, Stenzel KH, Rubin AL: *Focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant*. *Am J Kidney Dis* 11:449, 1983
 - 26) Woolley CC, Rosenberg ME, Burke BA, Natn KA: *De novo focal glomerulosclerosis after kidney transplantation*. *Am J Med* 84:310, 1988
 - 27) Cameron JS, Turner DR: *Glomerulonephritis in renal transplants*. *Transplantation* 34:237, 1982