

## 한국인 성인에서 국소분절사구체경화증의 아형에 따른 분석

김민주 · 김도경 · 임범진 · 정현주

연세대학교 의과대학 병리학교실

### An Analysis of Focal Segmental Glomerulosclerosis according to Morphologic Subtypes

Min Ju Kim · Dokyung Kim · Beom Jin Lim · Hyeon Joo Jeong

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** The histological subtypes of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) have different significance and influence clinical presentations and outcomes in patients with FSGS. However, no such data has been reported in Korea. **Methods :** We reviewed renal biopsy specimens of 69 adult patients who were diagnosed with idiopathic FSGS between 2000 and 2008, subclassified them according to the Columbia classification and correlated the results with clinical findings. **Results :** The frequencies of the FSGS subtypes were not otherwise specified (NOS) (n = 28), tip (n = 21), perihilar (n = 11), collapsing (n = 5) and cellular types (n = 4) in descending order. Nephrotic syndrome was more common in patients with the tip and collapsing types than the perihilar type. The prevalence of chronic kidney disease stage 4/5 at the time of renal biopsy was significantly higher in patients with the cellular type than the NOS or the tip type. The remission rate after treatment tended to be higher in patients with the NOS type (22.0%) and the tip type (15.2%) than the perihilar (6.8%) and collapsing types (3.4%). **Conclusions :** Classifying FSGS subtypes may be helpful to predict of clinical features and renal outcomes.

**Key Words :** Glomerulosclerosis, focal segmental; Morphologic subtypes; Clinical course; Prognosis; Renal biopsy

접 수 : 2010년 7월 12일  
게재승인 : 2010년 8월 24일

책임저자 : 정 현 주  
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 병리학교실  
전화: +82-2-2228-1766  
Fax: +82-2-2227-7939  
E-mail: jeong10@yuhs.ac

국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)은 미세변화신병증, 막사구체신염, 막증식사구체신염 등과 함께 신증후군의 원인이 되는 흔한 사구체 질환의 하나로, 사구체 일부에서 부분적인 모세혈관고리의 경화가 나타나며, 발세포(podocyte), 발돌기(foot process)의 소실을 동반하기도 한다. 또한 이 질환은 신수질 근처의 사구체에서 병변이 시작되는 것으로 알려져 있는데, 사구체 모세혈관고리의 일부 허탈 외에도 사구체 전경화, 유리질 침착(hyalinosis), 사구체 모세혈관고리와 보먼주머니의 유착, 그리고 발세포의 비후 등 다양한 비특이적 변화가 동반될 수 있다.

FSGS는 1957년 Rich<sup>1</sup>가 임상 경과가 불량한 20명의 신증후군 환자들의 부검 연구에서 처음 기술하였다. 이 질환은 신증후군의 원인이 된다는 점에서 미세변화신병증과 유사하나, 혈뇨, 신기능 저하, 고혈압 등이 동반되는 경우가 더 많아 임상 경과가 좋지 않고, 스테로이드 치료에 반응이 없는 빈도가 더 높으며 조직학적으로 부분적인 모세혈관고리의 경화를 보이는 서로

다른 질환으로 알려지게 되었다. 1980년대에는 처음 기술된 부분적인 모세혈관고리의 경화 이외에 glomerular tip lesion,<sup>2,3</sup> cellular lesion,<sup>4</sup> collapsing glomerulopathy<sup>5</sup> 등의 특징적 소견들이 기술되었다. 이 아형들은 형태적 특징 외에도 아형에 따라 임상 경과나 스테로이드 치료에 대한 반응 등이 다를 수 있다고 보고되어, FSGS의 진단에 분절경화의 사구체 내 위치, 보먼주머니와 유착의 위치, 모세혈관의 허탈과 발세포의 증식이나 비대, 거품세포나 백혈구의 침윤, 농축 핵 파편의 침착 등의 존재 유무를 기록하는 것이 중요한 의미를 지니게 되었다. 그러나 이 아형들에 대한 설명이 저자들마다 달라 cellular형과 collapsing형 간에 혼동 및 혼용도 있어왔다.<sup>6,7</sup>

2004년에 D'Agati 등<sup>8</sup>은 이러한 여러 형태학적 아형의 표준화된 분류를 제안하였는데, 이에 따르면 FSGS는 광학 현미경 소견을 기초로 not otherwise specified (NOS)형, perihilar형, cellular형, tip형, 그리고 collapsing형의 다섯 가지로 분류된다. 현재 이 분류에 따른 각 아형별 임상 경과나 예후의 차이에 대

한 여러 연구가 진행 중이나, 아직 우리나라에서는 이를 기준으로 한 아형 분류에 대한 보고가 없는 실정이다. 이에 저자들은 한국인 성인에게 발생하는 FSGS의 각 아형에 따른 조직학적 소견의 차이와 신증후군 발현 빈도 및 검사 소견 등의 임상적 특징을 분석하였다.

## 재료 및 방법

### 연구 대상

2000년 1월부터 2008년 12월까지 9년 동안 연세대학교 의료원에서 시행한 총 2,817건의 신조직검사 중 이식 신조직검사인 경우를 제외한 경우로, 진단 결과 FSGS로 보고된 69예를 대상으로 하였다. FSGS는 이 기간 동안 진단된 1,531건의 사구체신염 중 183예로 11.9%를 차지하였으며, 이 예들 중 신조직검사 당시 나이가 15세 미만인 경우, 다른 사구체신염과 동반된 경우, 이차 FSGS인 경우, 그리고 추적 생검인 경우를 제외한 69예(4.5%)를 분석 대상으로 삼았다. 이 69예는 모두 한국인이었다.

### 임상 자료 조사

환자의 의무 기록 검토를 통해 후향적으로 임상 증상, 과거력, 검사 소견, 치료, 추적 관찰 등의 정보를 얻었고 이차 FSGS를 일으킬 수 있는 원인, 예를 들면 발세포와 관련된 단백질의 돌연변이와 같은 유전적 원인, 바이러스 감염(human immunodeficiency virus [HIV], parvovirus 19), 약물(pamidronate, lithium, interferon- $\alpha$ ), 편측 신장 무발생이나 수술적 제거, 비만, 역류성 신장병증 등이 있는 경우는 분석에서 제외하였다.

또한 각 아형별 남녀의 비, 임상 양상의 발현으로부터 신조직검사까지 걸린 시간, 즉 질병의 기간(duration of illness), 신조직검사 당시 나이, 고혈압 유무, 혈청 크레아티닌, 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN), 혈청 알부민, 혈청 콜레스테롤, 24시간 단백뇨, 신증후군의 발현 유무, 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate) 및 만성 신질환의 단계를 조사하였다.

특히 신증후군은 신조직검사 당시 전신 부종, 24시간 단백뇨 3.5 g 이상, 혈청 알부민 3.0 g/dL 이하, 그리고 혈청 콜레스테롤 250 mg/dL 이상의 조건을 모두 만족하는 경우로 정의하였다. 치료 방법은 추적 관찰이 가능했던 65예를 대상으로 조사하였고 스테로이드로 치료한 경우, 스테로이드와 세포독성 면역억제제로 치료한 경우, 투석을 시행한 경우, 신이식을 한 경우, 그리고 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제를 사용한 경우로 나누어 분석하였다.

마지막으로 추적 관찰 결과는 마지막 검사 자료를 조사하였고 단백뇨의 관해는 24시간 단백뇨가 0.3 g 미만이거나 요검사에서 단백뇨가 음성일 때로 정하였다.

### 신조직검사

모든 신조직검사 조직은 광학현미경, 면역형광현미경, 전자현미경검사를 위해 나누었다. 광학현미경검사를 위한 조직은 10% 중성 포르말린에 고정된 후 파라핀에 포매하여 2  $\mu$ m 두께로 연속 박절한 다음 hematoxylin & eosin, periodic acid-Schiff, acid fuchsin orange G, 그리고 methenamine silver 염색을 시행하였다. 면역형광검사는 신조직을 즉시 동결하여 4  $\mu$ m 두께로 절편하고 fluorescein isothiocyanate-conjugated IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, fibrinogen으로 염색하였으며 전자현미경검사는 신조직을 2%의 glutaraldehyde에 일차 고정하고, osmium tetroxide에 후고정한 다음 uranyl acetate, lead citrate에 이중 염색하는 통상적인 방법을 이용하였다.

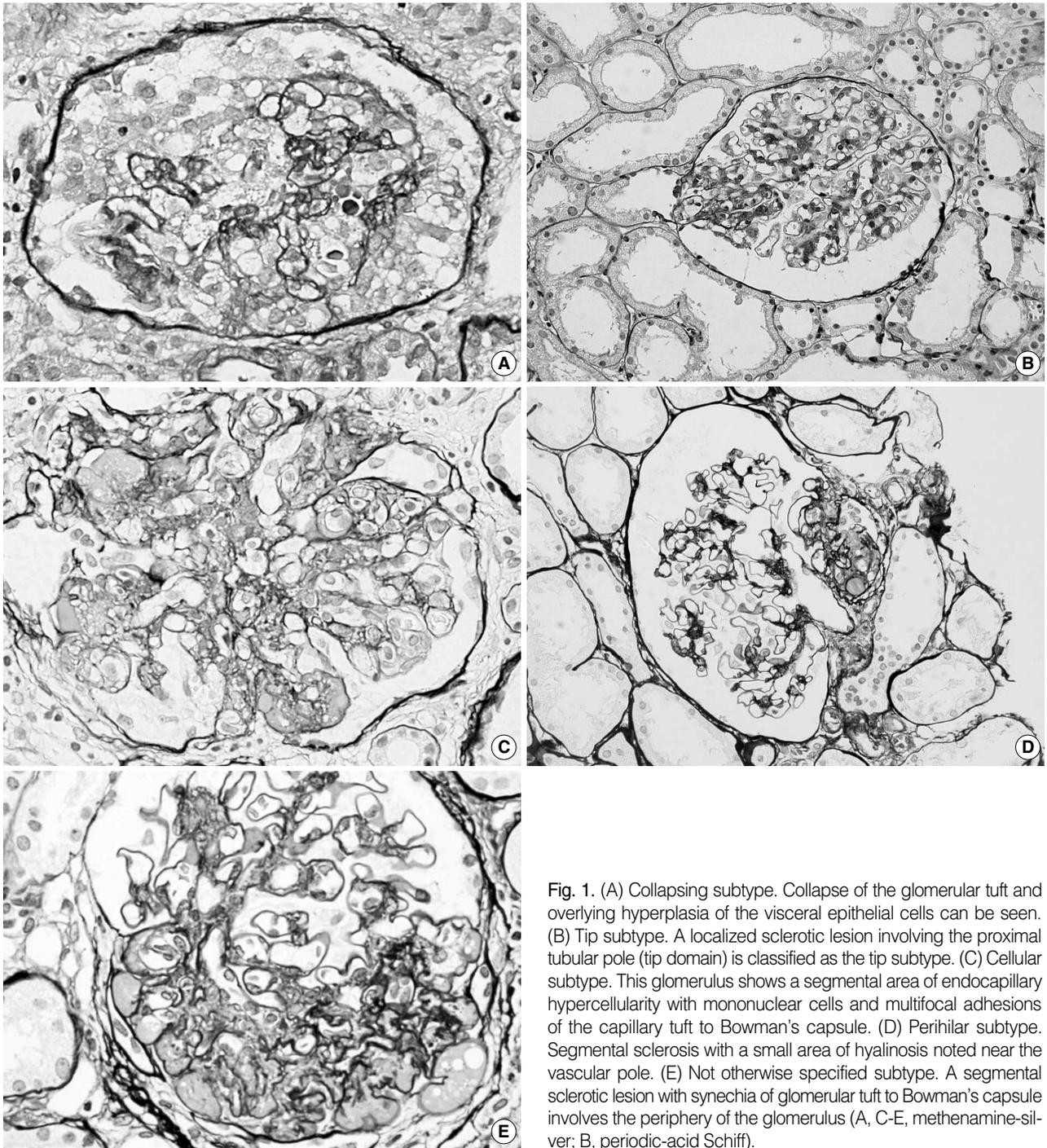
또한 한 환자에게 두 번 이상 생검한 경우는 처음 진단된 조직만 분석 대상에 포함시켰으며, 광학현미경 소견을 기초로 생검된 사구체의 수, 전경화를 보이는 사구체의 수, 분절경화를 보이는 사구체의 수, 매산지움의 증식, 요세관과 간질의 변화, 즉 요세관 위축의 정도와 간질 섬유화의 정도, 그리고 만성 염증세포의 침윤 정도를 조사하였다.

매산지움의 증식은 4개 이상의 세포가 관찰되는 사구체의 수가 전체 사구체의 0-50% 미만에서 관찰되는 경우를 1, 50-100%에서 관찰되는 경우를 2로 점수화하였다. 또 요세관 위축, 간질 섬유화와 만성 염증세포 침윤 정도는 전체 요세관과 간질의 0-25% 미만에서 관찰되는 경우를 1, 25-50% 미만에서 관찰되는 경우를 2, 그리고 50% 이상에서 관찰되는 경우를 3으로 하였다.

FSGS의 아형을 콜롬비아 분류<sup>8</sup>에 따라 NOS형, perihilar형, cellular형, tip형, collapsing형으로 분류하였는데(Fig. 1), 이를 자세히 설명하면 collapsing형은 가장 먼저 진단되는 아형으로 1개 이상의 사구체에서 모세혈관고리의 허탈이 존재하면서 발세포의 증식 또는 비후가 함께 관찰되는 경우이다. Tip형은 collapsing형과 사구체 문 옆 경화(perihilar sclerosis)가 관찰되는 경우를 제외하고 근위 요세관 기시부에 접한 모세혈관고리의 25%, 즉 tip domain에 병변이 관찰되는 경우인데, 사구체 모세혈관고리가 부분적으로 보먼주머니와 유착되거나 혹은 발세포가 벽세포(parietal cell) 또는 요세관 상피세포와 유착된 경우로 정의한다. Cellular형은 tip형과 collapsing형을 제외하고, 모세혈관 내부의 세포 침윤이나 증식이 관찰되는 경우이며 거품세포나 농축 핵 파편 등이 보일 수 있다. Perihilar형은 cellular형, tip형, collapsing형을 제외하고, 사구체 문 옆 경화가 관찰되는 사구체 수의 비율이 전체 사구체의 반을 넘는 경우로 적어도 한 개의 사구체에서 사구체 문 옆 유리질침착이 동반되어야 한다. 마지막으로 NOS형은 앞서 기술한 어떤 아형에도 속하지 않는 경우이다.

### 통계 분석

SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하



**Fig. 1.** (A) Collapsing subtype. Collapse of the glomerular tuft and overlying hyperplasia of the visceral epithelial cells can be seen. (B) Tip subtype. A localized sclerotic lesion involving the proximal tubular pole (tip domain) is classified as the tip subtype. (C) Cellular subtype. This glomerulus shows a segmental area of endocapillary hypercellularity with mononuclear cells and multifocal adhesions of the capillary tuft to Bowman's capsule. (D) Perihilar subtype. Segmental sclerosis with a small area of hyalinosis noted near the vascular pole. (E) Not otherwise specified subtype. A segmental sclerotic lesion with synechia of glomerular tuft to Bowman's capsule involves the periphery of the glomerulus (A, C-E, methenamine-silver; B, periodic-acid Schiff).

여 평균 비교(Kruskal-Wallis test, analysis of covariance [ANCOVA])와 교차분석(카이제곱 검정)을 시행하였다. 이때 조직 소견은 Kruskal-Wallis test를 이용하여 분석하였으며 이중 사구체 전경화의 경우 ANCOVA를 시행하여 나이에 따른 영향을 보정하였다.

신조직검사 당시의 나이, 질병의 기간, 혈청 크레아티닌, BUN, 혈청 알부민, 혈청 콜레스테롤, 24시간 단백뇨, 사구체여과율의

비교는 Kruskal-Wallis test를 시행하였으며, 남녀 비, 신생검 당시 고혈압의 유무와 신증후군의 발현 유무, 만성 신질환 단계 구분의 비교, 치료 방법에 대한 비교는 각각 카이제곱 검정을 시행하였다. 이때, 표본의 수가 5보다 적은 경우 Fisher's exact test로 유의성을 검정하였으며, p값은 0.05 미만을 유의있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 임상 특성

환자의 나이는 15세부터 69세로 평균 39세였으며, 남녀의 비는 0.8:1 (남자 32명, 여자 37명)이었다. 이 중 고혈압으로 약물 치료 중인 경우가 27예(39.1%)였고 24시간 단백뇨의 평균은 7.6 g이었으며, 신조직검사 당시 신증후군은 23명(33.3%)에게서 나타났다(Table 1).

**Table 1.** Demographics at biopsy

Characteristics	n (%)
Sex (male/female)	32/37
Age at biopsy (yr)	39 ± 14
Duration of illness (mo)	16.5 ± 25.9
Hypertension	27 (39.1)
Duration (yr)	
< 1	10 (14.5)
1-5	9 (13.0)
6-10	4 (5.8)
> 10	4 (5.8)
Serum creatinine (mg/dL)	1.80 ± 1.94
Blood urea nitrogen (mg/dL)	23.1 ± 18.1
Serum albumin (g/dL)	3.30 ± 1.09
Serum cholesterol (mg/dL)	243.8 ± 104.9
Proteinuria (g/24 hr)	7.6 ± 8.8
Nephrotic syndrome	23 (33.3)

**Table 2.** Pathological findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes

	Total	NOS	Perihilar	Cellular	Tip	Collapsing	p-value
No. of cases	69	28	11	4	21	5	
No. of glomeruli	13.7 ± 7.9	13.9 ± 7.0	11.3 ± 7.2	9.8 ± 5.0	15.3 ± 10.4	13.8 ± 2.4	0.493 <sup>a</sup>
Global sclerosis (%)	12.5 ± 17.7	14.8 ± 21.1	16.2 ± 17.0	13.5 ± 26.9	6.3 ± 9.3	17.0 ± 18.0	0.395 <sup>b</sup>
Segmental sclerosis (%)	21.0 ± 15.9	20.5 ± 15.5	19.8 ± 10.6	31.4 ± 20.8	20.8 ± 19.3	18.8 ± 9.9	0.751 <sup>a</sup>
Mesangial proliferation							
0	66	26	10	4	21	5	
1	3	2	1	0	0	0	
2	0	0	0	0	0	0	
Tubular atrophy							
0	10	1	1	1	7	0	
1	50	24	8	2	12	4	
2	6	1	2	0	2	1	
3	3	2	0	1	0	0	
Interstitial fibrosis							
0	16	4	2	0	10	0	
1	48	21	8	3	11	5	
2	5	3	1	1	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	
Interstitial inflammation							
0	18	7	2	0	9	0	
1	40	18	6	2	10	4	
2	11	3	3	2	2	1	
3	0	0	0	0	0	0	

<sup>a</sup>Statistical significance is evaluated by Kruskal-Wallis test; <sup>b</sup>Statistical significance is evaluated by ANCOVA analysis adjusted for age. NOS, not otherwise specified.

### 아형에 따른 차이

#### 빈도

FSGS의 각 아형별 빈도는 NOS형 28예(40.6%), perihilar형 11예(15.9%), cellular형 4예(5.8%), tip형 21예(30.4%) 그리고 collapsing형 5예(7.2%)였는데, 이를 빈도 순으로 나열하면 NOS형, tip형, perihilar형, collapsing형, cellular형 순이었다.

#### 조직 소견 분석

생검된 사구체의 수는 평균 13개(5-43)로 아형별 차이는 없었으며, 관찰된 사구체의 평균 12%에서 전경화가 있었고, 분절 경화는 평균 21%에서 관찰되었다. 메산지움의 증식은 50% 미만에서 관찰된 경우가 NOS형이 2예, perihilar형이 1예로 모두 3예였고 50% 이상에서 나타나는 예는 없었다. 요세관 위축의 정도, 간질 섬유화의 정도, 간질 만성 염증세포 침윤의 정도는 1점, 즉 전체 요세관과 간질의 25% 미만에서 관찰된 경우가 가장 많았다(Table 2).

#### 임상 소견 분석

신조직검사 당시의 나이, 질병의 기간, 혈청 알부민, 24시간 단백뇨의 차이는 없었으나 혈청 콜레스테롤의 수치는 collapsing형이 299±64 mg/dL로 다른 유형에 비해 높았다(p=0.031). 그리고 혈청 크레아티닌의 수치는 NOS형과 tip형이 각각 1.4±0.9 mg/dL, 1.6±2.5 mg/dL로 낮았으며, cellular형이 3.3±

0.8 mg/dL로 가장 높았고( $p=0.040$ ), BUN 수치도 cellular형이  $47.6 \pm 25.3$  mg/dL로 가장 높았다( $p=0.039$ ). 사구체여과율 역시 cellular형이  $22.6 \pm 9.2$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>로 가장 낮았다( $p=0.040$ ) (Table 3).

또한 고혈압이 동반되었던 경우는 NOS형에 비해 collapsing형에서 유의하게 많았고( $p=0.033$ ), 신증후군의 발현 빈도는 perihilar형에 비해 tip형과 collapsing형에서 높았다( $p=0.005$ ,  $p=0.018$ ). 또한 진단 당시 만성 신질환 4기 이상이었던 비율은 cellular형이 NOS형과 tip형에 비해 높았다( $p=0.043$ ,  $p=0.016$ ).

#### 치료에 대한 분석

치료 방법에 대한 검토가 가능했던 65예 중 스테로이드 치료를 시행한 경우는 28예(40.6%), 스테로이드와 세포 독성 면역억제제로 치료한 경우는 7예(10.1%), 투석을 한 경우는 3예(4.3%), 신이식을 시행한 경우는 5예(7.2%), 그리고 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제를 사용한 경우는 22예(31.9%)였다. Cellular형이 다른 아형에 비해 투석이나 신이식 등 신대체 요법이 필요했던 경우가 더 많았다( $p=0.015$ ,  $p=0.033$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.048$ ).

6개월 이상의 추적 관찰은 59예에서 가능했고, 그 기간은 평균  $38.0 \pm 25.3$ 개월이었다. 관찰 기간 중 단백뇨의 관해는 28예

(47.5%)에서 관찰되었는데 그중 13예(22.0%)가 NOS형, 9예(15.2%)가 tip형, 4예(6.8%)가 perihilar형, 2예(3.4%)가 collapsing형이었으며 cellular형은 없었다. NOS형과 tip형이 perihilar형과 collapsing형에 비해 관해율이 높은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다.

한편 스테로이드 단독 치료인 경우는 NOS형이 7예, perihilar형이 3예, tip형이 5예로 모두 15예(25.4%)였으며 스테로이드와 세포 독성 면역억제제로 치료한 경우가 2예(3.4%)였는데 이는 모두 tip형이었다. 신이식을 시행한 경우가 1예(1.7%)로 이는 perihilar형이었고, 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제를 사용한 경우는 NOS형이 6예, tip형이 2예, collapsing형이 2예로 모두 10예(16.9%)였다(Table 4).

## 고찰

원발 FSGS는 형태학적 소견을 바탕으로 하는 기술적 진단으로 분절경화를 보이는 사구체가 정상 사구체와 혼재하여 관찰된다는 특징적인 광학현미경 소견뿐 아니라 면역형광현미경과 전자현미경으로 특정 면역복합체나 보체의 침착유무 및 발세포 세포발의 소실 등과 같은 소견을 확인하여야 하고 또한 임상적으

**Table 3.** Clinical findings of focal segmental glomerulosclerosis subtypes in patients more than or equal to 15 years old

	Total	NOS	Perihilar	Cellular	Tip	Collapsing	p-value
Sex (male/female)	32/37	12/16	4/7	3/1	11/10	2/3	
Age at biopsy (yr)	39 ± 14	35 ± 14	42 ± 17	42 ± 14	40 ± 14	48 ± 14	0.360 <sup>a</sup>
Duration of illness (mo)	16.5 ± 25.9	12.6 ± 22.3	27.8 ± 32.3	19.5 ± 23.3	15.2 ± 25.4	18.8 ± 36.4	0.351 <sup>a</sup>
Hypertension (%)	27 (39.1)	7 (25.0)	6 (54.5)	1 (25.0)	9 (42.9)	4 (80.0)	
Serum creatinine (mg/dL)	1.8 ± 1.9	1.4 ± 0.9	2.2 ± 2.6	3.3 ± 0.8	1.6 ± 2.5	2.1 ± 1.5	0.040 <sup>a</sup>
Blood urea nitrogen (mg/dL)	23.1 ± 18.1	20.6 ± 13.3	25.4 ± 16.9	47.6 ± 25.3	21.2 ± 21.6	21.0 ± 12.6	0.039 <sup>a</sup>
Serum albumin (g/dL)	3.3 ± 1.0	3.2 ± 1.1	4.0 ± 0.5	2.9 ± 1.1	3.1 ± 1.1	2.8 ± 1.3	0.080 <sup>a</sup>
Serum cholesterol (mg/dL)	243.8 ± 104.9	243.7 ± 102.8	178.7 ± 35.8	245.7 ± 66.1	268.4 ± 132.0	299.2 ± 64.1	0.031 <sup>a</sup>
Proteinuria (g/24 hr)	7.6 ± 8.8	7.3 ± 9.1	3.7 ± 5.7	15.9 ± 14.6	6.0 ± 5.4	10.5 ± 10.5	0.389 <sup>a</sup>
Nephrotic syndrome (%)	33.3 (n = 23)	28.6 (n = 8)	0 (n = 0)	25.0 (n = 1)	52.4 (n = 11)	60.0 (n = 3)	
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	65.4 ± 36.5	69.2 ± 34.7	57.4 ± 36.0	22.6 ± 9.2	75.9 ± 35.7	53.1 ± 44.2	0.040 <sup>a</sup>
CKD stage 4 or 5 (%)	15 (21.7)	5 (17.9)	3 (27.2)	3 (75.0)	2 (9.5)	2 (40.0)	

<sup>a</sup>Statistical significance is evaluated by Kruskal-Wallis test.

NOS, not otherwise specified; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease.

**Table 4.** Treatment for the focal segmental glomerulosclerosis subtypes

	Total	NOS	Perihilar	Cellular	Tip	Collapsing
No. of cases	59	26	9	3	19	2
Remission	28 (47.5)	13 (22.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	9 (15.2)	2 (3.4)
Steroid	15 (25.4)	7 (11.9)	3 (5.1)	0 (0.0)	5 (8.5)	0 (0.0)
Steroid + cytotoxic agent	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
Renal replacement therapy	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ACEi or ARB	10 (16.9)	6 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)

Values are presented as number (%).

NOS, not otherwise specified; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blocker.

로 이차적인 원인이 되는 것을 배제하여야 하는 등 진단이 매우 어렵다.

FSGS의 광학현미경 소견인 분절경화는 사구체의 일부에서 부분적인 모세혈관고리의 경화가 있다고 정의되었으나, 현재는 다양한 형태학적 아형이 나타날 수 있음이 보고되고 있다. 1984년에 Howie와 Brewer<sup>2</sup>가 사구체의 요세관 근처의 병변을 “glomerular tip lesion”이라고 기술하였고, 이러한 소견을 보이는 경우가 그렇지 않은 FSGS에 비해 경과가 양호하고 스테로이드 치료에 잘 반응한다고 설명하였다. 또한 1985년에 Schwartz와 Lewis<sup>4</sup>는 사구체 모세혈관 내의 거품세포나 백혈구의 침윤, 농축 핵 파편의 침착 등으로 세포의 수가 많은 특징을 보이는 병변을 “cellular lesion”이라 명하였고, 이 경우 임상경과가 짧고 사구체의 분절경화가 일어나는 초기 병변일 것이라고 주장하였다.

“Collapsing glomerulopathy”는 1986년에 Weiss 등<sup>5</sup>이 처음 제안하고, 뒤따른 연구<sup>6,9-12</sup>에서 보고된 병변으로, 심한 신증후군이 나타나고 신부전으로 빠르게 진행되며 사구체 모세혈관의 허탈을 보이는 것이 특징이라 기술되었다. 마지막으로 “perihilar lesion”은 이 위치에 사구체경화가 있을 경우와 다른 위치에 있는 경우의 예후 차이에 대한 연구<sup>13,14</sup> 그리고 비만 등에 의한 이차 FSGS에서 더 흔히 보일 수 있다는 연구<sup>15</sup>가 있었다.

원발 FSGS의 예후 인자로 알려진 것은 단백뇨의 정도<sup>16-18</sup> 발현 당시의 신기능상실<sup>19,20</sup> 초기 스테로이드 치료에 대한 반응<sup>18,21</sup> 등의 임상적 인자와 요세관과 간질의 변화<sup>16,19-22</sup> 사구체경화의 정도<sup>22</sup> 메산지움의 증식<sup>23</sup> 등의 조직학적 인자가 있다. FSGS의 조직학적 분류가 예후에 영향을 미치는지에 대해서는 논란<sup>24,25</sup>이 있으며 각 아형별 빈도, 임상 경과 및 치료에 대한 반응 등도 연구 중이다.

Thomas 등<sup>26</sup>의 연구에서는 NOS형이 42%로 가장 흔하고, perihilar형이 26%, tip형이 17%, collapsing형이 11%, 그리고 cellular형이 3%였다. 단백뇨는 collapsing형과 tip형이 perihilar형과 NOS형보다 더 많았으나, 단백뇨의 관해율과 3년 신생존율은 tip형이 각각 50%, 76%로 가장 높았고, collapsing형이 각각 14%, 33%로 가장 낮았다.

Stokes 등<sup>27</sup>은 cellular형, collapsing형, tip형이 신증후군의 발현 빈도가 높고 그 정도도 더 심하다고 하였고, collapsing형이 발현 당시 신기능 부족인 경우가 가장 많았으며, 사구체 병변 및 세뇨관과 간질의 만성 변화도 가장 심하고 관해율도 13.2%로 가장 낮았으며 신부전으로 진행할 확률이 65.3%로 가장 높다고 하였다. 반대로 tip형은 관해율이 75.8%로 가장 높고 신부전으로 진행할 확률도 5.7%로 가장 낮다고 하였고, cellular형의 경우는 관해율이 44.5%, 신부전으로 진행할 확률이 27.8%로 이 두 아형의 중간 정도라고 보고하여 collapsing형과 cellular형의 조직학적 구분이 필요함을 주장하였다. Deegens 등<sup>28</sup>도 tip형이 신증후군의 발현 빈도는 높으나 5년 신생존율은 78%로 NOS형이 63%, perihilar형이 55%인 것과 비교해 유의하게 높다고 보고하였다.

본 연구에서 각 아형별 빈도는 NOS형이 40.6%로 가장 흔하고, tip형이 30.5%로 두 번째 흔한 아형이었다. 그리고 perihilar형이 15.9%, collapsing형이 7.2%였으며, cellular형이 5.8%로 가장 드물었다. 광학현미경 소견에서는 아형별 뚜렷한 차이가 없었다. 신증후군 발현 빈도는 perihilar형에 비해 collapsing형과 tip형에서 높았다. 또한 cellular형이 다른 아형에 비해 신생검 당시 높은 혈청 크레아티닌 수치 및 높은 혈청 BUN 수치, 낮은 사구체여과율을 보였고, 신생검 당시 만성신질환 4기 이상인 예의 비율이 NOS형과 tip형에 비해 높았으며 투석이나 신이식 등의 신대체요법이 필요했던 경우가 더 많아 다른 아형에 비해 예후가 불량한 것으로 추정할 수 있다. 단백뇨의 관해를 보인 빈도는 NOS형과 tip형에서 높았고 perihilar형과 collapsing형에서 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

FSGS의 각 아형별 빈도는 NOS형이 가장 흔하였으나, 다른 아형의 빈도는 연구자에 따라 차이가 있었다.<sup>26-29</sup> 본 연구에서는 Stokes 등<sup>27</sup>과 마찬가지로 tip형이 두 번째로 흔한 아형이었으나, Thomas 등<sup>26</sup>의 연구에서는 17%로 세 번째 아형이었으며, Shi 등<sup>29</sup>의 연구에서는 4.8%로 가장 적은 빈도를 보였다. 또한 collapsing형과 cellular형은 대부분 드물었으나, Stokes 등<sup>27</sup>의 연구에서는 전체 225예 중 각각 24.9%와 26.7%를 차지하였다. 이러한 결과는 인종 간의 차이일 수도 있으나, Shi 등<sup>29</sup>의 연구가 중국인을 대상으로 한 연구라는 점과 tip형이 비교적 FSGS의 초기일 가능성이 있다는 보고<sup>30</sup>를 고려할 때, 연구에 포함된 예의 진단 시기 등 환자의 임상 특성의 차이일 가능성도 배제할 수 없다. 또한 본 연구에서는 tip형에서 단백뇨의 정도가 다른 아형에 비해 적었으나, 신증후군 발현율은 높아 기존 연구들과 일치하였다. Cellular형은 tip형과 collapsing형의 중간 정도의 예후를 보인다고 보고되었으나<sup>28</sup> 본 연구에서는 cellular형이 가장 임상 경과가 좋지 않았다. Cellular형은 collapsing형과 함께 예후가 불량한 아형으로 보고되고 있는데 본 연구에서도 두 아형 모두 단백뇨의 양이 많고 신증후군으로 발현되는 빈도가 높은 점, 신생검 당시 만성신질환 4기 이상으로 나타나는 비율이 높은 점을 고려할 때, 이러한 차이는 표본 오차(sampling error)일 가능성이 높다고 생각된다. 또한 혈청 크레아티닌 수치와 단백뇨의 양, 사구체 경화, 간질 섬유화의 정도가 만성 신부전으로의 진행에 관련된다고 보고된 바, 이것으로 본 연구에 포함된 cellular형이 collapsing형보다 예후가 더 나쁜 점을 설명할 수 있을 것이다.

본 연구의 한계점은 첫째, 표본수가 충분하지 않아 아형에 따른 치료 효과나 신생존에 대한 분석의 신뢰도가 떨어진다는 점이다. 특히 동일한 아형이라 하더라도 치료 방법이 달라 치료 효과에 대한 분석이 불가능했다. 둘째, 고혈압이 있는 환자의 경우 원발 FSGS와 고혈압이 함께 있을 수도 있으나, 고혈압에 의해 이차로 FSGS가 발생했을 가능성이 있다. 때로 이 두 가지를 감별하는 것은 매우 어려우나, 병력이나 임상 소견으로 감별에 도움을 받고 원발 FSGS에 의해 고혈압이 발생하면 일반적으로

사구체 질환이 많이 진행되어 있다고 판단하였다.

FSGS의 아형별 임상 및 병리 소견과 예후의 차이에 대하여는 아직도 많은 논란이 있다. 또한 같은 아형이라 하더라도 원인에 따라 차이가 있을 수도 있다. 그러나, 본 연구의 결과를 토대로 하면 아형에 따라 신증후군으로 발현되는 빈도나 만성 신질환의 빈도에 차이가 있으므로 FSGS의 진단에 있어 아형을 분류하는 것은 임상 경과와 예후를 예측하는 데 도움이 될 수 있어 중요하다고 생각한다. 앞으로 더욱 많은 예에 대한 체계적인 연구를 통해 어떠한 형태학적 소견이 FSGS의 병인 및 병태생리와 관련이 있고, 경과와 관련되는지 밝혀져야 할 것으로 기대한다.

### 참고문헌

- Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1957; 100: 173-86.
- Howie AJ, Brewer DB. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 1984; 142: 205-20.
- Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, Michael J, Adu D. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987; 27: 217-21.
- Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int* 1985; 28: 968-74.
- Weiss MA, Daquiaoag E, Margolin EG, Pollak VE. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse": a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 20-8.
- Meyrier AY. Collapsing glomerulopathy: expanding interest in a shrinking tuft. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 801-3.
- Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-82.
- Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45: 1416-24.
- Shimamura T, Walker J. A collapsing form of glomerulopathy. *Pathol Int* 1995; 45: 520-3.
- Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996; 50: 1734-46.
- Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 652-7.
- Ito H, Yoshikawa N, Aozai F, *et al*. Twenty-seven children with focal segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 1984; 22: 9-14.
- Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F. The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1990; 33: 211-9.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-509.
- Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 3: 68-73.
- Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 568-77.
- Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 304-11.
- Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-42.
- Shiiki H, Dohi K. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course, predictors of renal outcome and treatment. *Intern Med* 2000; 39: 606-11.
- Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1348-56.
- Shiiki H, Nishino T, Uyama H, *et al*. Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Clin Nephrol* 1996; 46: 362-8.
- Miyata J, Takebayashi S, Taguchi T, Naito S, Harada T. Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1986; 44: 115-20.
- Schwartz MM, Korbet SM, Rydel J, Borok R, Genchi R. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 845-52.
- Canaud G, Dion D, Zuber J, *et al*. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1321-8.
- Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, *et al*. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic

- variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-6.
27. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006; 70: 1783-92.
28. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population: epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 186-92.
29. Shi SF, Wang SX, Zhang YK, Zhao MH, Zou WZ. Clinicopathologic study of different variants of focal segmental glomerulosclerosis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2007; 36: 11-4.
30. Howie AJ, Pankhurst T, Sarioglu S, Turhan N, Adu D. Evolution of nephrotic-associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. *Kidney Int* 2005; 67: 987-1001.