

# 이식신사구체병증의 병인

연세대학교 의과대학 병리학교실

임범진 · 정현주

## Pathogenesis of Transplant Glomerulopathy

Beom Jin Lim, M.D. and Hyeon Joo Jeong, M.D.

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

Transplant glomerulopathy is a late complication of renal transplantation. The characteristic morphology of transplant glomerulopathy includes thickening of glomerular capillary loops with double contour, and duplication of glomerular basement membrane on electron microscopy. Clinical and experimental evidences support the role of antibody-mediated immune mechanism in the development of transplant glomerulopathy. Antibody-induced endothelial cell injury is the key pathogenesis of transplant glomerulopathy. The evolution of transplant glomerulopathy in the context of immunologic injury is briefly reviewed.

**Key Words:** Kidney glomerulus, Kidney transplantation, Graft rejection, Humoral immunity

**중심 단어:** 신장 사구체, 신장이식, 이식편거부반응, 체액성 면역

### 서 론

이식신사구체병증(Transplant glomerulopathy)은 신장이식환자에서 관찰되는 사구체의 형태학적 변화 중 하나로 사구체 기저막이 이중막의 형태로 변형되어 비후되고 메산지움의 확장되는 소견이 특징이다. 이 병변은 일찍이 1964년도에 처음 기술되었으며(1), 이후 이 사구체 병변의 형태학적 특징과 예후가 불량하다는 사실은 잘 기술되었으나 병인에 대한 논의는 활발히 이루어지지 않았다. 1990년대 후반에 들어서 이 병변의 병인에 대한 연구가 활발해지면서 형태학적 소견을 뒷받침하는 면역기전 특히 체액성 면역 기전들이 밝혀지고 있다. 이렇게 기전에 대한 연구가 활발해진 배경으로는 무엇보다 C4d라는 보체활성화의 부산물이 항원항체 반응이 일어난 곳에 결합함으로써 항체에 의한 조직 손상을 확인하게 된 점을 들 수 있다. 또한 혈액 내에서 공여자 특이 항체

(donor specific antibody, DSA)를 검출하게 되었고, 동물실험을 통하여 사람의 이식신사구체병증과 유사한 모습을 재현하게 되었다는 점을 들 수 있다. 저자들은 이식신사구체병증의 형태학적 변화를 토대로 병인에 대한 임상 및 실험적 근거들과, 면역학적 손상 기전이 형태 변화에 미치는 영향에 대해 기술하고자 한다.

### 이식신사구체병증의 형태학적 변화

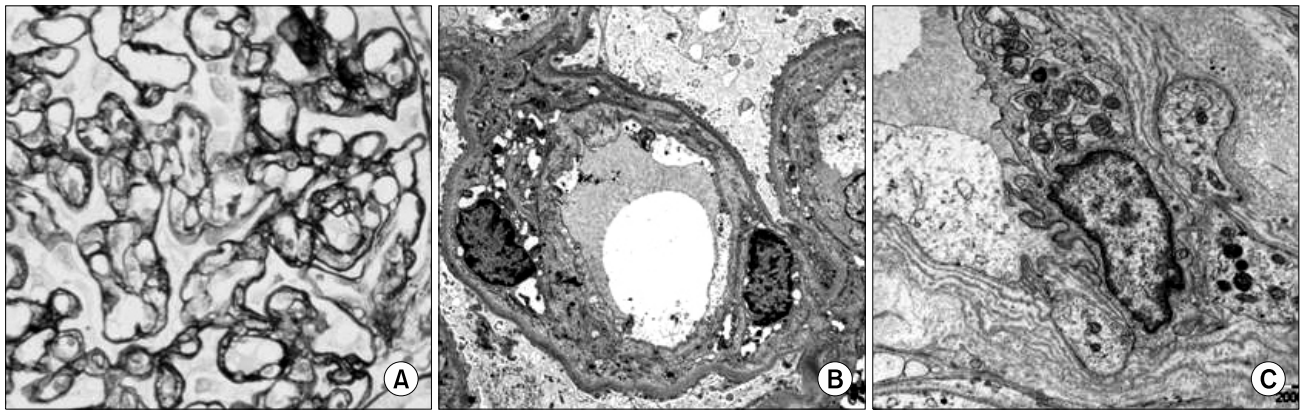
이식신사구체병증의 대표적인 형태학적 변화는 사구체 모세혈관의 비후와 이중화이다(Fig. 1). 이를 전자현미경으로 관찰하면 사구체 기저막이 이중화 되어 있고 내측 투명판(lamina rara interna)이 확장되면서 내피세포 밑 공간에 원섬유성(fibrillary) 혹은 솜털모양(flocculent) 물질의 침착이 발견된다. 이와 더불어 사구체 메산지움의 확장과 세포의 증가가 관찰되기도 한다(2).

Wavamunno 등(3)은 이식신사구체병증이 발생한 환자에게 이식 초기부터 시행한 프로토콜 신장생검 소견을 추적하여 이식신사구체병증의 형태학적 변화의 진행과정을 보여주는 연구 결과를 보고하였다. 사구체에서는 혈관내피세포의 공포화와 두께 증가, 기저막의 톱니양 변화, 내측 투명판의 확장, 내피세포 창(fenestration)의 감

책임저자 : 정현주, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 병리학교실, 120-752  
Tel: 02-2228-1766, Fax: 02-362-0860  
E-mail: jeong10@yuhs.ac

접수일 : 2011년 5월 22일, 게재승인일 : 2011년 5월 23일





**Fig. 1.** Morphologic changes of transplant glomerulopathy. Glomerular capillary loops are thickened and show double contour (A). Electron microscopy reveals the widening of lamina rara interna and newly formed lamina densa (B). The peritubular capillary basement membrane is also multilayered (C). (A; Methenamine silver stain,  $\times 400$ , B; Electron microscopy,  $\times 3,000$ , C; Electron microscopy,  $\times 10,000$ )

소, 새로운 치밀판(lamina densa)의 생성과 전체적인 기저막 두께 증가, 메산지움의 증가가 이식 후 시간이 지날수록 점차로 증가하며, 혈관내피세포의 변화는 비슷한 양상으로 세뇨관 주변 모세혈관(peritubular capillary, PTC)에서도 관찰된다고 하였다. 이상의 소견으로 보아 이식신사구체병증에서 일차적으로 변형을 일으키는 구성요소는 사구체와 PTC의 혈관내피세포임을 알 수 있으며, 미세혈관의 내피세포를 자극하고 손상시키는 기전이 중요한 역할을 하고 있음을 추론할 수 있다.

## 면역 반응과 이식신사구체병증의 관련성

### 1) 체액성 면역과의 관련성

이식신사구체병증과 체액성 면역의 관계에 대한 연구는 위에서 언급한 바와 같이 C4d의 의미가 알려지면서 발전하였다. C4d가 이식신장 거부반응에 의미 있는 지표가 될 수 있다는 사실은 1990년대 초에 Feucht 등에 의해 처음 제시되어 C4d가 존재하면 없는 경우보다 예후가 불량하다고 보고되었다(4,5). 그러나 체액성 거부반응과 관련하여 본격적인 관심을 받게 된 것은 그로부터 수 년 후이다. Collins 등이 C4d가 급성 체액성 거부반응을 진단하는 표지자로 의미가 있다고 보고한 이후(6) 만성 체액성 거부반응에서도 의미 있는 표지자임이 보고되었다(7). 또한 Regele 등(8)은 PTC 내 C4d 침착이 이식신사구체병증과 밀접하게 연관되어 있다고 보고하였다. 이와 같이 보체활성화의 부산물인 C4d의 침착 외에도 이식신사구체병증의 발병에 체액성 면역이 관련되었음을 보여주는 임상적, 실험적 근거가 존재한다.

이식신사구체병증이 발생한 환자의 대부분은 혈중에

DSA가 존재한다는 것이 보고되었다. Sis 등은 이식신사구체병증 환자의 70%에서 항HLA 항체가 검출되며, 공여자 특이 항HLA 항체는 85%에서 양성이라고 보고하였고(9), 특히 HLA class II 항체와 높은 관련성이 있다고 하였다(10). 또한 항HLA 항체가 중요한 항체이지만 non-HLA 항원에 대한 체액성 면역 반응도 이식신사구체병증의 발생과 연관될 수 있다. 일례로 사구체 기저막의 heparan sulfate proteoglycan인 agrin에 대한 항기저막 항체가 이식신사구체병증 환자에서 보고되었다(11). 교차반응 양성이었던 환자에서 이식 후 1년이 지나 이식신사구체병증이 발생할 확률이 더 높다는 보고(12)와 급성 체액성 거부반응의 에피소드가 이후 이식신사구체병증 발생의 위험인자라는 보고(13) 역시 체액성 면역이 이 병변의 발생에 관여하고 있다는 증거이다.

대표적인 동물 실험으로 Smith 등(14)은 원숭이를 이용한 신장이식 후 만성 거부반응 실험에서 DSA의 존재가 이식신사구체병증의 발생에 선행하며, C4d의 발현과도 연관되어 있음을 증명하였다. 이들은 만성 거부반응이 DSA의 발생, 조직 내 C4d 침착, 이식신사구체병증 발생, 신장 기능 저하가 이식 후 시간이 경과됨에 따라 순서대로 발생하는 일련의 과정임을 제시하였다(15).

### 2) 세포 매개성 면역 및 기타 기전과의 관련성

지금까지 이식신사구체병증과 C4d-DSA-체액성 면역의 관계에 대해 다루었지만, 이식신사구체병증 환자에서 C4d가 양성인 경우는 35% 정도로(11) 오히려 더 많은 수의 환자가 C4d에 음성 반응을 보인다. C4d에 음성이면서 DSA는 검출되는 환자의 경우는 보체를 고정시키지 않는 항체에 의한 면역반응이거나, 이전에 C4d가 침착하였으



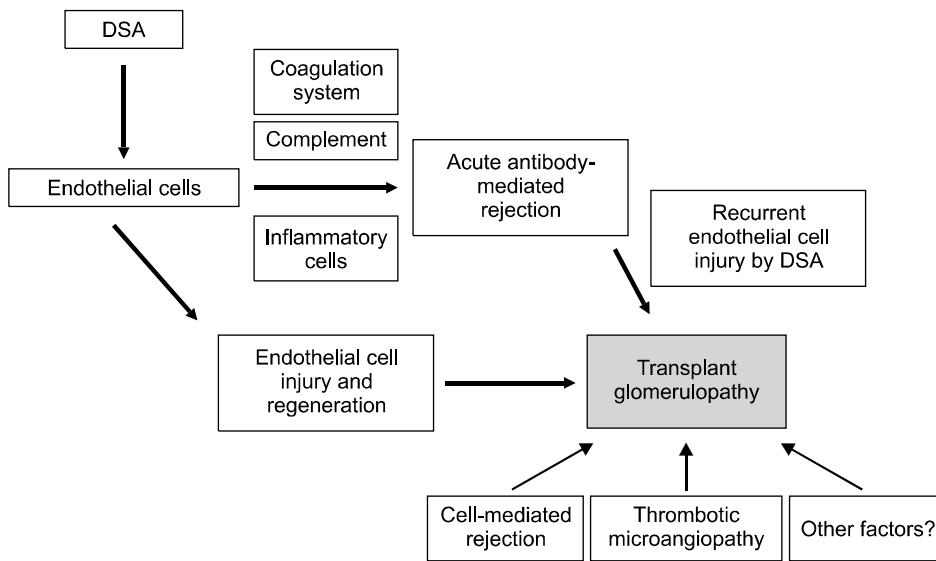


Fig. 2. A proposed pathogenesis of transplant glomerulopathy.

나 검사 당시에는 사라진 경우로 해석할 수 있다(16). 그러나 15% 정도의 환자에서는 혈청 내 DSA 역시 발견되지 않아 체액성 면역반응과는 무관하게 발생하는 이식신사구체병증도 존재할 가능성이 있다. 실험동물에서 공여동물에게 감염된 CD4+ T 세포를 입양전달(adoptive transfer)하여 이식신사구체병증과 유사한 병변을 유발한 실험(17)은 이 병변의 발생에 세포 매개성 면역이 관여함을 보여준다.

마지막으로 C4d와 DSA가 모두 음성인 경우의 일부는 특징적인 형태학적 변화에도 불구하고 이식신사구체병증과 무관한 병변일 가능성이 있다. 이식신사구체병증과 유사한 사구체의 변화를 가져오는 대표적 질환의 예로 혈전미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)을 들 수 있다.

### 면역학적 기전에 의한 사구체 형태 변화

지금까지 이식신사구체병증의 특징적인 형태 변화와 체액성 면역 반응이 이식신사구체병증의 발생에 주로 관여하고 있다는 사실을 기술하였다. 이제 면역 반응이 어떤 기전으로 이런 특징적인 형태 변화를 일으키는 지를 살펴볼 차례이다.

형태학적 변화에서 유추하였듯 이식신사구체병증에서 주로 변화를 일으키는 사구체 구성성분은 내피세포이다. 다시 말해 면역 반응에 관여하는 DSA의 주요 공격 대상이 내피세포라는 것이다. 항체가 사구체 모세혈관고리의 내피세포에 손상을 주고, 내피세포의 손상과 재생과정이 반복되면 기저막이 반복적으로 만들어져서 결과적으로

기저막이 두꺼워지게 된다고 설명할 수 있다. Fotheringham 등(2)은 DSA의 표적 분자가 내피세포 표면에 발현하고 있고 항체에 의한 내피세포의 공격이 진행되면 항체의 역할에 따라 급성 거부반응이 일어나거나, 적응(accommodation)을 거쳐 만성거부반응이 진행되어 만성적인 손상을 받은 내피세포에 의해 기저막의 두께가 변화한다는 가설을 제시하였다. 즉 항체의 역할이 높으면 급성 거부반응이 일어나지만, 낮으면 임상 소견으로 표현되지는 않으나 지속적인 손상이 일어나 만성 변화를 일으킬 수 있으며, 반복되는 급성 거부반응에 의해서도 이 변화는 나타날 수 있다(Fig. 2). 또한 이식신사구체병증에 거의 항상 동반되는 PTC 기저막의 증상화도 같은 기전으로 설명할 수 있다.

항체가 어떻게 사구체 내피세포에 손상을 일으키는지에 대해서는 아직 분명하지 않으나 4가지 인자를 후보로 들 수 있다(18). 첫째, 항체 자체가 직접 내피세포에 작용하여 손상을 주거나, 항체가 여러 매개물을 이차적으로 활성화시켜 내피세포 손상을 유도할 가능성이 있다. 이 경우 항HLA 항체의 isotype, 보체활성화 능력, 친화력(affinity), 역가 등이 조직 손상 정도에 영향을 미칠 것이다. 내피세포의 손상, 기능이상, 재생, 활성화나 혈관 형성과 관련 있는 endothelial-associated transcripts의 발현이 항체 매개성 거부반응에서 현저하게 증가하였으며(19), 항HLA 항체 자체가 vWF, P-selectin의 유리와 백혈구 부착(adherence)을 증가시킨다는 보고(20)는 C4d 음성 항체 매개성 거부반응의 기전을 이해하는 단초를 제공한다. 둘째, 항체 결합 후 보체가 활성화되어 이로 인해 내피세포가 손상을 받는 것이다. 내피세포가 손상되



어 융해될 수도 있고, 융해되지 않더라도 C3b 수용체를 이용한 탐식작용이 일어날 수도 있으며, 유주작용 및 부착분자 표현 증가 등이 일어날 수 있다. 항원항체 반응 후 보체가 활성화되었다는 증거는 조직에서 C4d 염색으로 증명할 수 있으므로, 이식신장 조직검사에서 C4d 염색은 필수적이다. 셋째, 응고계 활성화에 의한 손상이다. 미세혈전(microthrombi)은 체액성 면역기전의 관여가 뚜렷한 초급성과 급성 거부반응에서 잘 관찰되나, 이식신사구체병증에서도 드물게 사구체 내에서 미세혈전이 관찰될 수 있다는 점이 이를 뒷받침한다. 넷째로 염증세포 침윤을 들 수 있다. 이식신사구체병증에서 사구체내 단핵구 또는 림프구의 침윤을 관찰할 수 있으며, 병변이 심해질수록 염증세포 침윤도 많아진다. C4d 염색 양성인 경우 단핵구 침윤이 더 뚜렷하다는 보고도 있다. 그러나 이 인자들이 모든 예에 적용되는 것은 아니다. 이식신사구체병증에서 C4d가 침착되지 않는 경우도 있고, 환자의 혈청내 항체가 발견되지 않기도 하므로, 아직 밝혀지지 않은 다른 기전들이 있을 것으로 추정된다.

## 결론

이상으로 이식신사구체병증의 병인에 대해서 살펴보았다. 현재까지 체액성 면역 기전을 뒷받침하는 증거가 풍부하게 발표되었다. 그러나 아직도 완전히 이해되지 않은 부분들이 많이 남아있으며, 보체와 관련 없는 항체 또는 세포 매개성 면역의 관련 등에 대해서도 더 밝혀져야 하리라고 생각된다. 앞으로도 비전형적인 예들에 대한 분석과 동물실험을 통한 이해가 더 필요하리라고 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Hamburger J, Crosnier J, Dormont J. Observations in patients with a well-tolerated homotransplanted kidney: possibility of a new secondary disease. *Ann N Y Acad Sci* 1964;120:558-77.
- 2) Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant glomerulopathy: morphology, associations and mechanism. *Nephron Clin Pract* 2009;113:c1-7; discussion c7.
- 3) Wavamunno MD, O'Connell PJ, Vitalone M, Fung CL, Allen RD, Chapman JR, et al. Transplant glomerulopathy: ultrastructural abnormalities occur early in longitudinal analysis of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2007;7:2757-68.
- 4) Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, Hillebrand G, Nattermann U, Brockmeyer C, et al. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin Exp Immunol* 1991;86:464-70.
- 5) Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmüller G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993;43:1333-8.
- 6) Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2208-14.
- 7) Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, Collins AB, Pascual M, Tolkoff-Rubin NE, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:574-82.
- 8) Regele H, Böhmig GA, Habicht A, Gollowitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2371-80.
- 9) Sis B, Campbell PM, Mueller T, Hunter C, Cockfield SM, Cruz J, et al. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant* 2007;7:1743-52.
- 10) Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, Park WD, Moore SB, DeGoey S, et al. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007;7:2124-32.
- 11) Joosten SA, Sijpkens YW, van Ham V, Trouw LA, van der Vlag J, van den Heuvel B, et al. Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2005;5:383-93.
- 12) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007;7:518-26.
- 13) Gloor JM, Cosio FG, Rea DJ, Wadei HM, Winters JL, Moore SB, et al. Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1841-7.
- 14) Smith RN, Kawai T, Boskovic S, Nadazdin O, Sachs DH, Cosimi AB, et al. Chronic antibody mediated rejection of renal allografts: pathological, serological and immunologic features in nonhuman primates. *Am J Transplant* 2006;6:1790-8.
- 15) Smith RN, Kawai T, Boskovic S, Nadazdin O, Sachs DH, Cosimi AB, et al. Four stages and lack of stable accommodation in chronic alloantibody-mediated renal allograft rejection in Cynomolgus monkeys. *Am J Transplant* 2008;8:1662-72.
- 16) Haas M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft



- survival. Clin Nephrol 2011;75:271-8.
- 17) Koch M, Joosten SA, Mengel M, van Kooten C, Paul LC, Nashan B. Adoptive transfer of primed CD4+ T-lymphocytes induces pattern of chronic allograft nephropathy in a nude rat model. Transplantation 2005;79:753-61.
- 18) Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant glomerulopathy. Am J Transplant 2008;8:492-6.
- 19) Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. Am J Transplant 2009;9:2312-23.
- 20) Yamakuchi M, Kirkiles-Smith NC, Ferlito M, Cameron SJ, Bao C, Fox-Talbot K, et al. Antibody to human leukocyte antigen triggers endothelial exocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:1301-6.