

慢性肝疾患에 수반되는 腎絲毬體病變에 관한 病理學的檢討와 因果關係*

—B型肝炎抗原-抗體複合體關聯의 可能性 役割—

Glomerulopathies associated with Chronic Hepatitis -Histological Reappraisal of Glomerular Lesions-

서울大學校 醫科大學 病理學教室

金 勇 一 · 李 正 彬 · 李 煥 鍾[†]

緒 論

急性 및 慢性 肝疾患에 수반하여 出現하는 全身 各臟器의 病理學的 變化에 대해서는 이미 系統的으로 자세히 파악되고 있으며 肝腎間의 關聯性에 대해서도 오래전부터 臨床的 및 病理學的 研究가 진척되어 왔다.

더욱이 肝 및 腎疾患에 대한 形態學的研究는 자 장기 針生檢法의 開發로 더욱 활발하게 되었고 또 B型 肝炎 抗原(HBAG)의 발견은 이들 두 臟器病變間의 相關關係를 이해하는데 크게 도움을 주고 있다. 1971年 Combes 등은 輸血 血清性 肝炎에 이환되어 持續性 HBAG血症을 보인 환자에서 膜性 絲毬體腎炎을 관찰하고 HBAG에 의한 免疫 globulin의 沈着이 本疾患의 發生機轉에 參與함을 立證한 바 있으며 이후 類似한 증례가 계속 보고되고 있다.

우리나라에서는 B型肝炎과 慢性肝炎의 發生頻도가 西歐에 비하여 훨씬 높고(Prince, 1970; 鄭 등, 1971; 金, 1975; 徐 등, 1977), 또 腎絲毬體疾患에 대한 腎針生檢例檢索에서 膜性 및 膜-增殖性 絲毬體腎炎의 관찰 빈도가 他國報告에 비하여 높게 나타남으로서(金等, 1977, 李等 1973) 上記 肝腎疾患間의 因果關係를 검토할 必要性을 느끼게 되었다.

本論文의 목적은 慢性肝炎을 포함한 肝炎性疾患을 가진 症例중 腎絲毬體性疾患의 수반이 확인된 腎生檢例의 光學顯微鏡의 所見을 종합 검토하여 우리나라에 있어

시의 이들간의 상관관계를 밝힘과 동시에 그 形態學的 特徵을 向後 免疫螢光學的 研究의 基本資料로 삼고자 본 檢索을 시도하였다.

材料 및 方法

1973년부터 1976년까지 3년동안 서울大學校 醫科大學 附屬病院에 입원한 患者중 各型의 肝疾患과 腎絲毬體疾患을 동시에 합병하고 있고 充分한 크기의 腎生檢이 시행된 총 9례를 대상으로 하였다. 그중 5례에서는 肝生檢이 시행되었고 나머지 4례에서는 臨床病歷 및 각종 檢査所見에 의하여 肝炎을 수반한 것으로 確認되었다.

各 生檢組織은 日常組織檢査法에 따라 4~5 μ 두께의 組織切片을 만들어 hematoxylin-eosin 염색, reticulin 염색(肝組織), periodic acid Schiff 염색(肝組織)과 Masson trichrome 염색(腎組織) 標本을 만들어 光學顯微鏡으로 관찰하였다.

9例의 腎生檢組織에 대해서는 추가로 1~2 μ 두께의 連續薄切片을 만들어 periodic-acid-silver染色標本을 제작하여 관찰하였다.

1例에 대해서는 螢光免疫學的 檢査를 위해 따로 針生檢을 통해 腎組織을 얻은 후 cryostat를 이용 신속히 4~5 μ 두께의 凍結切片을 만들어 FITC를 결합시킨 IgG, IgA, IgM, IgE, C₃ 및 fibrinogen의 抗血清으로 각각 처리한 후 螢光顯微鏡으로 檢鏡하였다.

觀 察 所 見

1. 臨床所見要約

檢索된 총 9례의 生檢 및 治療前 臨床像과 관련된 檢査所見을 요약하면 제1표와 같다. 즉 9례중 7례가 남

* 本研究論文은 76年度 서울大學校 醫科大學 附屬病院 臨床研究費의 補助로 이루어진 것이며, 本 論文의 要旨는 第27次 大韓病理學會學術大會席上에서 發表 되었음.

[†] 1976年度 醫科大學 4學年 學生으로서 選擇科目 課程 중 本 研究에 參加하였음. <1977年 6月 4日 接受>

Table 1. Summary of clinical and laboratory findings in 9 cases

Case No.	Age Sex	Chief complaint	Onset	Initial clinical diagnosis	Urine albu- min	Sediments	BUN (mg%)	Cr (mg%)	Ccr (ml/min)	24hr. Ur prot. (mg)	Bil.	TTT	Alk.P S-GOT S-GPT	Nephrotic syndrome	HBAG*			
1	50 M	Abdominal discomfort for 3 months	L	Chronic hepatitis	±	Many RBC	31.8	2.1			0.36	4.0	3.9	25	22	—		
2	34 M	Nausea and chest discomfort for 5 days	L	Acute viral hepatitis	±	Many WBC	140.6	20.4	3.2		2.67	4.6	6.9	39	430	—	+	
3	19 M	Edema for 3 months	L.K	Chronic hepatitis	±	Many RBC WBC: 1-2	13.3	1.0	9.7	27	4.70	7.4	10.0	88	42	—	—	
4	35 F	Abdominal distension and edema for 3 months	L.K	Chronic hepatitis	±	Many WBC HC: 1-2			138.9	994		22.5		60	32	—	+	
5	44 M	Generalized edema for 8 months	K	Nephrotic syndrome	±	RBC: 10-20 HC: 1-2	12.3	1.2	63.6		6.7	4.3	24	23		—	+	
6	18 F	Anorexia, nausea and general weakness for 6 months	L	Acute viral hepatitis	±	RBC: 5-10 a few HC	10.8	0.8	95.5	323.3	3.5			200		—	+	
7	20 M	Generalized edema for 3 months	K	Chronic hepatitis	±	RBC: 25 GC: 10-15 GC: 2-3	23.8	1.5	96.5	510	0.89			139	150	—	+	
8	30 M	General malaise and fatigue for 1 month	L.K	Chronic hepatitis	±	WBC: 0-2 RBC: 15-20 FC: 0-1 MC: 0-1 GC: 1-2			1.3	107	320	0.48	5.2	4.0	160	150	—	+
9	39 M	Abdominal distension for 1 month	L.K	Liver cirrhosis	±	WBC: 3-5 RBC: 4-5 GC: 1-2 HC: 1-2	16.9	1.3	90	1250	0.48	4.0	4.2	36	20	—	+	

L : Liver-oriented K : Kidney-oriented HC : Hyaline cast GC : Granular cast FC : Fatty cast + : Present - : Absent

* : Double immuno-diffusion method

자이고 2례가 여자였으며 연령층은 18~50세이었다. 發病은 5일~8개월에 걸친 主訴이나 肝疾患을 의심하여 入院한 경우가 3례, 腎疾患이 2례 그리고 나머지 4례에서는 肝 및 腎疾患을 동시에 동반하면서 입원되었다.

腎症候群은 5례에서 확인되었고, 나머지 증례에서도 蛋白尿와 各種의 尿圓柱가 관찰되었다.

肝의 實質性損傷의 근거는 肝에서 나타나 있었으나, HBAg는 二重擴散法으로 3례에서만 陽性이었다.

2. 病理學的 所見

가. 肝針生檢所見

肝針生檢이 시행된 5례중 3례는 慢性進行性肝炎(chronic aggressive hepatitis), 1례는 活動性 肝硬變症(active cirrhosis), 그리고 나머지 1례는 섬유화를 동반한 消褪性肝炎으로 판독되었다. 慢性肝炎例는 多葉性으로 piecemeal necrosis, 당상직의 농축, 肝細胞의 氣球化 및 현저한 間質細胞反應을 보여 A型으로 분류되었으며 산재성으로 細胞質의 均質性으로 好酸性染色像을 보였다(第1圖 참조). 活動性 肝硬變症例에서는 再生性 肝小葉과 주위의 完全型的 섬유성 索帶를 보이는 등 肝硬變症의 諸所見을 구비하고 있는 반면 양성한 piecemeal necrosis 와 淋巴系細胞의 침윤 등 慢性肝炎의 소견을 동반하고 있어서 소위 慢性活動性肝炎의 進行型으로 이해할 수 있었다. 이상 5例의 조직학적 소견을 요약하면 제 2표와 같다.

나. 腎針生檢所見

全 9例에서 얻은 腎組織은 모두 5개 이상의 絲球體

를 포함하고 있었으며 모두 瀰蔓性으로 거의 均等하게 동일성상의 병변을 보였다. 6例(第 1, 3, 4, 5, 6, 7例)에서는 사구체 구성세포의 增殖과 肥厚를 보였고 일부 內皮細胞 및 上皮細胞가 관여하고 있기는 하나 增殖의 주축을 이루는 細胞는 中脈細胞(mesangial cells)이었으며 中脈基質의 增量과 더불어 3例(第1, 4, 5)에서는 뚜렷한 絲球體小葉像을 보였다. 또한 이들의 絲球體基底膜도 미만성 또는 불규칙하게 肥厚되어 있어 위의 細胞增殖性絲球體炎과 아울러 絲球體毛細血管內腔의 狹小化를 보였다(第4圖 参照). PA-silver 染色에서는 뚜렷한 基底膜의 二重層化現象(duplication; tram track pattern)을 관찰할 수 있었고(第5圖 참조) 다른 3例에서는 不規則하게 基底膜이 두꺼워져 있었다.

2例(第2, 8例)에서는 絲球體細胞의 增殖을 수반하지 않으면서 基底膜이 고르게 그리고 瀰蔓性으로 심하게 肥厚되어 있었고(第2圖 참조) PA-silver 염색표본에서는 基底膜 자체의 미만성이고 광범위한 肥厚뿐 아니라 外膜性 顆粒狀沈着으로 인하여 톱니같은 形狀(spike, bristle)을 나타내었다(第3圖 참조).

나머지 1例(제9례)에서는 대부분의 絲球體가 硬化性病變을 보임으로서 末期 慢性絲球體腎炎을 시사하였으나 비교적 病變이 덜 진행된 몇개의 絲球體에서는 細胞成分의 增殖없이 基底膜의 심한 비후와 外膜性 顆粒狀沈着(PA-silver 染色標本)을 동반하여 膜性絲球體病變을 그 先行絲球體疾患으로서 理解할 수 있었다. 이상 9례의 특징적인 絲球體變化를 요약하면 第3表와 같다.

腎細尿管의 變化는 絲球體病變에 의한 二次的인 위

Table 2. Histological findings in 5 liver biopsy specimens

Case No.	1	6	7	8	9
Ballooning degeneration	+	+	+	+	±
Piecemeal necrosis	+	-	+	++	+
Acidophilic bodies	-	+	+	+	-
Lobular collapse	-	-	++	+	###
Portal inflammation	++	±	++	###	++
Cholestasis	+	±	±	-	+
Kupffer cell response	+	++	++	++	+
Lipofuscin pigmentation	±	++	+	±	+
Fatty changes	±	+	-	+	-
Fibrous septation	-	±	±*	-	+
Histological diagnosis	Chronic aggressive hepatitis	Subsiding hepatitis & fibrosis	Chronic aggressive hepatitis	Chronic aggressive hepatitis	Micronodular cirrhosis, active

-; negative ±; minimal and focal +; mild ++; moderate ###; severe *; incomplete

Table 3. Histological alteration of glomeruli in 9 kidney biopsy specimen

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Findings									
Increased cellularity	+	--	+	++	++	+	+	-	±
Lobular accentuation	+	-	±	++	+++	±	±	-	-
Basement membrane									
Diffuse thickening	-	+	-	-	-	-	-	+	+
Duplication	-	-	+	+	+	-	-	-	-
Irregular thickening	+	-	-	-	-	+	+	-	-
Epimembraneous spikes	-	+	-	-	-	-	-	+	+
Histological Diagnosis	MPGN	MG	MPGN	MPGN	MPGN	MPGN	MPGN	MG	SGN

-; negative ±; minimal +; mild ++; moderate +++; severe MPGN; membrano-proliferative glomerulonephritis MG; membranous glomerulopathy SGN; sclerosing glomerulonephritis

Table 4. Clinico-pathologic correlation of the cases

Case No.	Age	Sex	Initial clinical diagnosis	Pathologic diagnosis	
				Liver biopsy	Kidney biopsy
1	50	M	Chronic hepatitis	Chronic aggressive hepatitis	Membrano-prolif. GN
2	34	M	Acute viral hepatitis	not done	Membranous nephropathy
3	19	M	Chronic hepatitis	not done	Membrano-prolif. GN
4	35	F	Chronic hepatitis	not done	Membrano-prolif. GN
5	44	M	Nephrotic syndrome	not done	Membrano-prolif. GN
6	18	F	Acute viral hepatitis	Subsiding hepatitis with fibrosis	Membrano-prolif. GN
7	20	M	Chronic hepatitis	Chronic aggressive hepatitis	Membrano-prolif. GN
8	30	M	Chronic hepatitis	Chronic aggressive hepatitis	Membranous nephropathy
9	39	M	Hepatic cirrhosis	Micronodular cirrhosis, active	Sclerosing GN (from membr. nephropathy)

축과 흡수 그리고 基底膜肥厚를 보였고, 間質의 섬유화 및 小圓形細胞浸潤이 산재성으로 있었으나, 血管炎의 소견 특히 動脈炎의 근거는 없었다.

다. 免疫螢光顯微鏡檢査

1例(第3例)에 대해서 施行된 免疫螢光顯微鏡檢査에서 IgG와 C₃가 絲毯體 毛細血管壁에 2(+)정도 그리고 中脈에 2(+)정도의 顆粒狀沈着을 보였고, 특히 毛細血管壁沈着은 內皮細胞 直下部를 따라 현저하였던 膜-增殖性絲毯體腎炎(第I型)의 특징적인 免疫 globulin의 침착성을 보였다(第6圖 참조). IgM과 IgA는 微量(±)으로 沈着되어 있었으며 IgE와 fibrinogen은 검출되지 않았다. HBAg에 대한 면역형광학적 검사는 시행하지 못하였다.

全 9例에 대한 臨床診斷, 肝 및 腎生檢所見을 總括하면 第4表와 같다.

考 按

이상 9例의 관찰성적에서 virus性 肝炎이나 慢性肝損傷(특히 慢性肝炎)에 續發 또는 合併되는 腎絲毯體病變은 基底膜의 變化를 主로하는 膜性絲毯體病變과 增殖性-肥厚性病變인 膜-增殖性絲毯體腎炎으로 요약되었으며 慢性進行性肝炎이 그 先行肝疾患으로서의 主軸을 이루고 있다.

同一환자에서 관찰되는 肝-腎 두 장기의 병변을 이해하는데는 ① 同一原因 또는 疾患이 두 장기를 동시에 침범하는 경우와 ② 腎 또는 肝의 單一疾患에 수반하여 二次的으로 다른 하나의 장기의 器質的 및 機能性 障礙를 초래하는 二個類型으로 대별할 수 있다. (Balduş 등, 1975). 前者에 속하는 것으로서 膠原疾患이나 感染性腎환을 포함하는 全身性疾患群, 毒性손상, 先天性病

變 등을 들 수 있으며, 本研究의 主要所見이 되는 免疫學的關聯도 이 범주에 속하게 되겠다.

抗原-抗體複合體가 腎絲毬體의 毛細血管壁에서 濾過蓄積되면서 絲毬體腎炎을 유발하리라는 짐은 絲毬體損傷의 主要한 機轉으로 널리 알려져 있으며 (Dixon, 1968; Germuth and Rodriguez, 1973), 動物實驗에서 virus抗原-抗體複合體로 腎絲毬體病變을 일으키므로서 (Jensen 1967; Oldstone and Dixon, 1971) 同機轉을 本研究에 導入하는데 크게 영향을 주고 있다.

人體에 발생하는 腎絲毬體病變중 抗原-抗體複合體와의 密接한 關係를 가진 질환은 많지 않으나, 腎絲毬體腎炎의 큰 比重을 차지하고 있는 連鎖狀球菌感染-續發性 絲毬體腎炎을 그 代表的인 질환으로 이해하는 傾向이며 (Heptinstall, 1974), malaria (Hendrickse 등, 1972), 梅毒 (Moore, 1933), 金屬物治療 (Heptinstall, 1974)에 續發하는 絲毬體腎炎의 경우가 기재되고 있는 바 惡性腫瘍에 併發되는 腎症候群에서도 腫瘍細胞膜抗原과 그 抗體의 複合體에 의하여 膜性腎絲毬體病變의 발생이 추가되고 있다. (Lewis 등, 1971). 또한 B型肝炎患者의 血清에서 HBAg와 그 抗體 및 이들의 複合體가 증명되고 이들의 沈着에 의한 全身性病變의 發現으로서 多發性動脈炎 및 多發性關節炎이 報告되고 있다 (Sergent 등, 1976; Duffy 등, 1976). 즉 抗原-抗體複合體가 腎絲毬體病變을 일으킬 수 있을진대 바이러스性肝炎에서도 二次的으로 絲毬體腎炎이 發生됨을 推定할 수 있는 바, Combes 등 (1971)이 오스트렐리아 抗原-抗體複合體의 沈着으로 인한 膜性絲毬體腎炎에 대해 자세히 記述한 이후 유사 보고가 축적되고 있다 (Meyers 등 1973; Knieser 등, 1974; Brzosko 등, 1974; Kohler 등 1974).

그러면 同一抗原에 대하여 相異한 絲毬體病變을 誘起시킬 수 있는가? Dixon 등 (1961)과 Germuth-Rodriguez (1973)는 單一抗原에 의한 抗原-抗體複合體로 多樣한 腎絲毬體病變이 誘起됨을 증명하고 이러한 形態學的變化는 宿主의 免疫反應 및 免疫複合體의 크기에 關係된다고 하였다. 즉 過量의 抗原 存在下에서 제한된 抗體反應이 일어날 경우에는 注入된 抗原量의 多少에 따라 各自 彌蔓性 增殖性病變과 絲毬體毛細管의 外膜性沈着을 주로 하는 膜性絲毬體病變이 나타난다. 예컨대 本研究症例중 3例가 外膜性 顆粒性 沈着을 보인 경우에는 지속적인 바이러스血症이 낮은 力價의 免疫反應을 지속적으로 誘導함으로써 抗原過剩狀態에서 抗原-抗體複合體를 形成하여 溶解性인 작은 크기의 免疫複合體가 生成되며 이것이 外膜性沈着을 이르게 絲毬體腎炎을 유

발하는 것으로 說明할 수 있겠다. (Sergent 등 1976).

한편 本檢索에서 HBAg血清檢査중 3례에서만 陽性으로 나타난데 대해서는 다음과 같은 推定이 가능하겠다. 첫째 B型 바이러스性肝炎이 進行되고 있지만 HBAg가 檢出되지 않은 경우이다. 실제로 B型 바이러스性肝炎患者의 血清을 放射免疫法으로 檢査하는 경우에도 약 65% 정도에서만 HBAg가 檢출된다 (鄭 등, 1975). 둘째 本檢索에 이용된 아가젤 二重擴散法 (agargel double diffusion method)의 낮은 感受性에도 그 原因이 있다고 할 수 있겠다. 이 方法은 現在까지 사용되는 方法중 가장 感受性이 낮은 것으로 알려져 있다 (Schiff, 1975). Brosko 등 (1974)의 18例 報告중 免疫電氣泳動法으로는 16例가 陰性이었으나 直接免疫螢光法을 써서 全例가 陽性임이 判明되었다. 따라서 HBAg陰性인 6例에 대해서는 B型 바이러스性肝炎과의 關係를 斷定할 수는 없으나, 本症例들의 臨床像과 더불어 韓國人 肝炎의 特性으로서 B型 바이러스가 큰 比重을 차지하고 있다 (金 등, 1976)는 點을 감안할 때, 이들중의 많은 수가 B型 바이러스感染에 由來되었다고 想定하는데 큰 無理가 없겠다.

報告된 一般免疫螢光檢査成績을 보면 IgG와 C₃는 모두 나타나고 있으나 IgM, IgA에 대해서는 報告者마다 다른 結果를 提示하고 있다 (Meyers 등, 1973; Knieser 등, 1974; Brosko 등, 1974; Kohler 등, 1974). 本檢索중 1例에 대해서는 비록 HBAg特異免疫螢光法을 시행하지는 못했으나 一般免疫螢光檢査로는 IgG와 C₃의 沈着상이 他報告와 유사하고 IgM와 IgA의 沈着은 輕微하였다.

現在까지 報告된 B型 바이러스性肝炎에 續發된 腎絲毬體病變例의 光學顯微鏡上의 形態學的 分類를 概觀하면 第 5表와 같다. 즉 膜增殖性絲毬體腎炎이 58.3%이고 膜性絲毬體病變이 그 다음 順位 (20.8%)를 占하여 B型 바이러스性肝炎에 의한 腎絲毬體病變의 대부분을 이 두 型이 차지하고 있다. 이는 本檢索에서도 각각 6例 및 3例의 比로 관찰되므로서 現在까지의 報告例와 비슷한 樣相이다.

한편 本敎室에서 調査한 腎症候群의 形態學的 分布를 보면 外國과는 달리 膜-增殖性絲毬體腎炎의 빈도가 제일 높은 바 (李 등, 1973), 韓國人에서의 B型 바이러스肝炎 특히 無黃疸型으로서 症勢없이 進行되는 例가 많다는 짐을 감안할 때, 이들 膜-增殖性絲毬體腎炎의 상당 수가 B型 바이러스性肝炎과 관련이 있으리라는 推定을 本研究가 뒷받침하고 있다. 실제로 Brosko 등 (1974)은 폴란드 小兒의 原發性絲毬體腎炎의 發生機轉으로

Table 5. Histological types of glomerular lesions associated with hepatic process

Histological Type	MPGN	MN	FGN	ENPGN	ENEXPGN	Total
Reporters						
Combes et al.		1				1
Myers et al.	1					1
Knicser et al.	1	1	1			3
Brzosko et al.	12	2		2	2	18
Kohler et al.		1				1
Authors	6	3				9
Total	20	8	1	2	2	33

MPGN : Membrano-proliferative GN

FGN : Focal GN

ENEXPGN : Endo-and extracapillary proliferative GN

MN : Membranous nephropathy

ENPGN : Endocapillary proliferative GN

HBAg의 중요한 역할을 無作爲腎針生檢에 의해 立證하고 있다. 이상의 諸事實은 우리나라에서 膜-增殖性絲毯體腎炎이나 膜性絲毯體病變이 관찰되는 경우 그 發生機轉으로서 B型肝炎 바이러스의 先行感染의 可能性을 반드시 고려해야함을 강력히 示唆하고 있다.

한편 肝硬變症에 수반하여 뚜렷한 臨床像을 나타내지 않으면서도 絲毯體變化를 보이는 所謂 "cirrhotic glomerulosclerosis" (Fisher 등, 1959; Bloodworth 등, 1959; Jones 등, 1961)의 發生機轉에 관해서도 分明히 알려진 바 없으나 本檢索中 1例(第9例)에서 보인 바와 같이 HBAg가 관련된 免疫學的損傷에 의한 病變으로서의 可能性을 부분적으로는 排除하기 곤란하다. 換言해서 cirrhotic glomerulosclerosis의 組織像은 오늘날의 概念으로 볼 때 膜性腎絲毯體病變 및 膜-增殖性絲毯體腎炎과 극히 유사하거나 동일하며 그 發生機轉도 本研究例들과 同質의 일 것이 推定된다. 따라서 이 病變의 根本的 解決을 위해서는 免疫學的 再調査가 要請된다.

結 論

慢性肝炎 및 바이러스肝炎性疾患에 수반되었다고 推定되는 腎絲毯體疾患 9例에 대하여 그 病理組織學의 特性을 分析하고 이들 간의 因果關係와 우리나라에서의 有意성을 檢討하였다.

全 9例中 膜-增殖性絲毯體腎炎이 6例, 膜性絲毯體病變이 2例, 膜性絲毯體病變으로부터 硬化性絲毯體腎炎으로 轉換된 症例가 1例이었다. 腎 症候群은 5例에서 동반되고 있었다. 肝生檢은 其中 5例에서만 시행되었고 慢性進行性肝炎이 3例, 活動性肝硬變症(慢性肝炎同伴) 및 문맥섬유화를 동반한 消滅性肝炎이 각 1例이었다.

나머지 4例는 臨床的으로 慢性肝炎例로 判定되었다.

韓國人에서 비교적 높은 頻度로 관찰되는 膜-增殖性絲毯體腎炎의 發生機轉은 膜性絲毯體病變과 더불어 virus性肝炎 내지 慢性肝炎의 國內發生率과 관련이해할 때 B型肝炎抗原과 관계된 免疫機轉인 것으로 사료된다.

從前의 cirrhotic glomerulosclerosis 概念의 一部도 本調査例와 同質의 腎病變일 可能性을 提示하고 그 妥當性에 대해서 考按하였다.

(本研究의 일환으로 1例에 시행된 免疫螢光學的檢査는 延世大學校 醫科大學 崔嶠峻教授의 힘으로 이루어졌으며 그 노고에 감사할 드린다)

ABSTRACT

Glomerulopathies associated with Chronic Hepatitis—Histological Reappraisal of Glomerular Lesions

Yong Il Kim, Jung Bin Lee and
Whan Jong Lee

Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University

In order to verify the immunologic mechanism in glomerulopathies following viral hepatitis in Korea, a light microscopic examination was carried out on 9 cases of glomerulopathy associated with histologically or clinically proven chronic and subsiding viral hepatitis.

Among the nine glomerular alterations were 6 cases of membrano-proliferative glomerulonephritis, 2 cases

of membranous glomerulopathy and 1 case of sclerosing glomerulonephritis probably resulting from membranous glomerulopathy. Of the five liver needle biopsies 3 were chronic aggressive hepatitis, 1 subsiding acute viral hepatitis with residual fibrosis and 1 micronodular cirrhosis of the liver.

With relatively high incidence of membranous-proliferative glomerulonephritis among Koreans, seemingly reflected in part by the influence of serum hepatitis, especially with deposit of HBsAg-Ab complexes, it is assumed that viral hepatitis is supposed to play an important role in the pathogenesis of glomerulonephritis in Korea.

Also a discussion is made on that possibility of similar immune injury to the glomerular structures as shown in this investigation may replace the original concept of cirrhotic glomerulosclerosis.

REFERENCES

- 金勇一, 李正彬, 朴明姬, 宋啓用: 絲球體性 腎疾患 350 例에 대한 光學顯微鏡의 分類 및 病型의 特異性(未發表 1977).
- 金丁龍: 韓國人 醫療從事者에 있어서의 肝炎 B抗原發露 頻度. 대한 내과학회지, 18:705-710, 1975.
- 徐東震, 金丁龍: 韓國人 急慢性肝疾患에서의 *Immune adherence*法에 의한 HBsAg 및 *passive hemagglutination*法에 의한 anti-HBs의 陽性像. 대한내과학회지, 20:439-456, 1977.
- 李賢淳, 金勇一, 李尙國: 韓國成人 *nephrotic syndrome*의 病理組織學의 分類. 대한병리학회지, 7:81-90, 1973.
- 정환국, 김부성, 최제하, 기준석: 한국에 있어서의 *hepatitis associated antigen*: 각종 간질환에 있어서. 대한소화기병학회지, 3:1-8, 1971.
- Baldus, W., and Summerskill, W.H.J.: *Liver-kidney interrelationships*. In: Schiff, L. (ed.): *Diseases of the liver*, 4th ed., Lippincott, pp.445-450, 1975.
- Bloodworth, J.M.B., and Sommers, S.C.: *Cirrhotic glomerulosclerosis, a renal lesion associated with hepatic cirrhosis*. *Lab. Invest.*, 8:962, 1959.
- Brosko, W.J., Krawczynski, K., Nazarewicz, T., Morzycka, M., and Nowoslawski, A.: *Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune complexes in children*. *Lancet*, 1:477-481, 1974.
- Combes, B., Stastny, P., Shosey, J., Eigenbrodt, H., Barrera, A., Hull, A.R. and Carter, N.W.: *Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane*. *Lancet*, 2:234-237, 1971.
- Dixon, F.J., J.D. Feldman, and J.J. Bazouez.: *Experimental glomerulonephritis: the pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis* *J. Exp. Med.*, 113:899-919, 1961.
- Dixon, F.J.: *The pathogenesis of glomerulonephritis*. *Am. J. Med.*, 44:493-498, 1968.
- Duffy, J., Lidsky, J.T., Sharp, J.S., Davis, D.A., Person, F.B., Hollinger and Min, K.W.: *Polyarthritits, polyarteritis and hepatitis B*. *Medicine*, 55:19-38, 1976.
- Fisher, E.R., and Hellstrom, H.R.: *The membranous and proliferative glomerulonephritis of hepatic cirrhosis*. *Am. J. Clin. Path.*, 32:48-55, 1959.
- Germuth, F.G., and Rodriguez, E.: *Immune complex deposit glomerular disease, in Immunopathology of the renal glomerulus*. Boston, Little Brown, & Co., pp.1-56, 1973.
- Hendrickse, R.G., Glasgow, E.F., Adeniyi, A., White, R.H.R., Edington, G.M., and Houba, V.: *Quartan malarial nephrotic syndrome. Collaborative clinicopathological study in Nigerian children*. *Lancet* 1:1143-1148, 1972.
- Heptinstall, R.H.: *Pathology of the kidney*. Boston, Little, Brown & Co., pp.393-412, 1974.
- Jensen, M.M.: *Viruses and kidney disease*. *Am. J. Med.*, 43:897-911, 1967.
- Jones, W.A., Govinda Rao, D.R., and Braunstein, H.: *The renal glomerulus in cirrhosis of the liver*. *Am. J. Path.*, 39:393-404, 1961.
- Kark, R.M., Pirani, C.L., Pollak, V.L., Muehrcke, R.C., and Blainey, J.D.: *The nephrotic syndrome in adults: a common disorder with many causes*. *Ann. Int. Med.*, 49:751-774.
- Knieser, M.R., Jenis, E.H., Lowenthal, D.T., Bancroft, W.H., Burns, W., and Shalhoub, R.: *Pathogenesis of renal disease associated with viral hepatitis*. *Arch. Pathol.*, 97:193-200, 1974.
- Kohler, P.F., Cronin, R.E., Hammond, W.S., Olin,

- D., and Car, R.: *Chronic membranous glomerulonephritis caused by hepatitis B antigen-antibody immune complexes*. *Arch. Int. Med.*, 81:488-451, 1974.
- Lewis, M.G., Loughridge, L.W. and Phillips, T.M.: *Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease*. *Lancet*, 1: 134-135, 1971.
- Moore, J.E.: *Modern treatment of syphilis*. Charles C Thomas, Springfield, Ill. p.213, 1933.
- Myers, B.D., Griffel, B., D. Navch, T. Jankielowitz, and Klajman, A.: *Membranoproliferative glomerulonephritis associated with persistent viral hepatitis*. *Am. J. Clin. Path.*, 60:222-228, 1973.
- Oldstone, M.B.A. and Dixon, F.J.: *Immune complex disease in chronic viral infections*. *J. Exp. Med.*, 134-140, 1971.
- Prince, A.M.: *Prevalence of serum-hepatitis related antigen(SH) in different geographic regions*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 19:872-879, 1970.
- Schiff, L.: *Diseases of the liver, 4th ed.*, Philadelphia J.B. Lippincott Co. pp.500-530, 1975.
- Sergent, J.S., Lockshin, M.D., Christian, C.L., and Gocke, D.J.: *Vasculitis with hepatitis B antigenemia*. *Medicine*, 55:1-18, 1976.

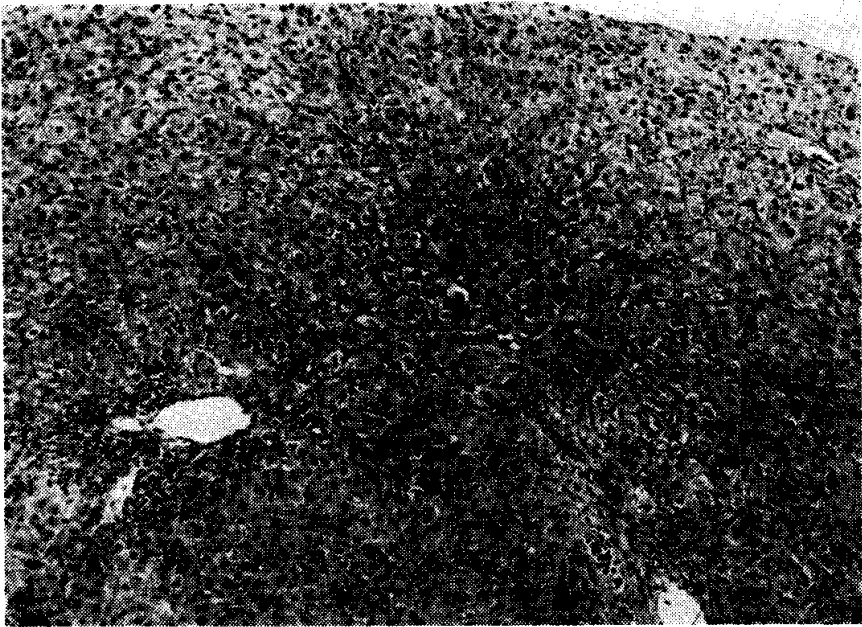


Fig. 1. Liver biopsy specimen from case 8(chronic aggressive hepatitis). Widening of portal spaces resulting from infiltration of lymphocytes and plasma cells as with fibroblastic proliferation is associated with moth-eaten appearance of limiting plate due to profound piecemeal necrosis. Kupffer cell response is moderate. H-E, $\times 100$.

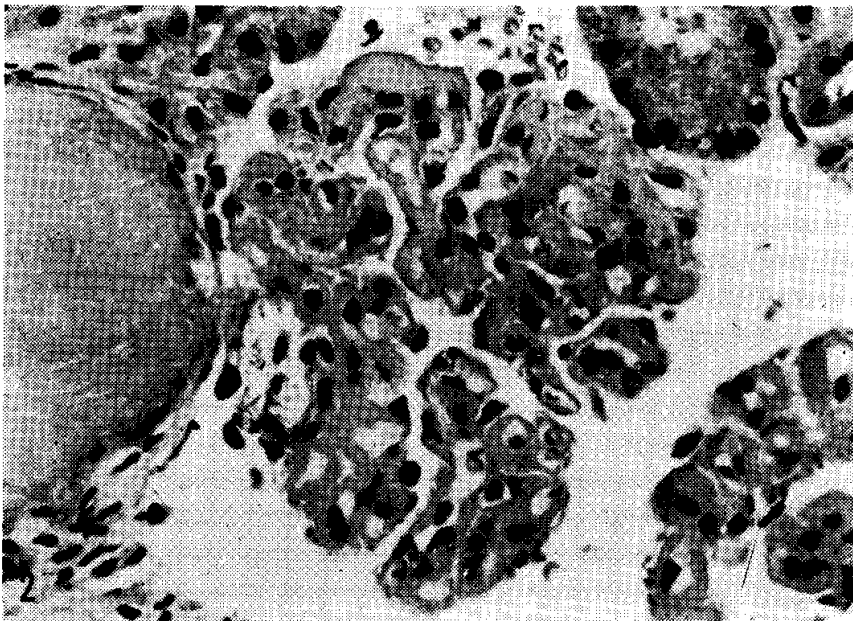


Fig. 2. Kidney biopsy specimen from case 8(membranous nephropathy). A glomerulus exhibits diffuse basement membrane thickening and narrowing of capillary lumens, but with rather paucity of cellularity. A part of amorphous tubular structure is also seen in the left margin. H-E, $\times 400$,

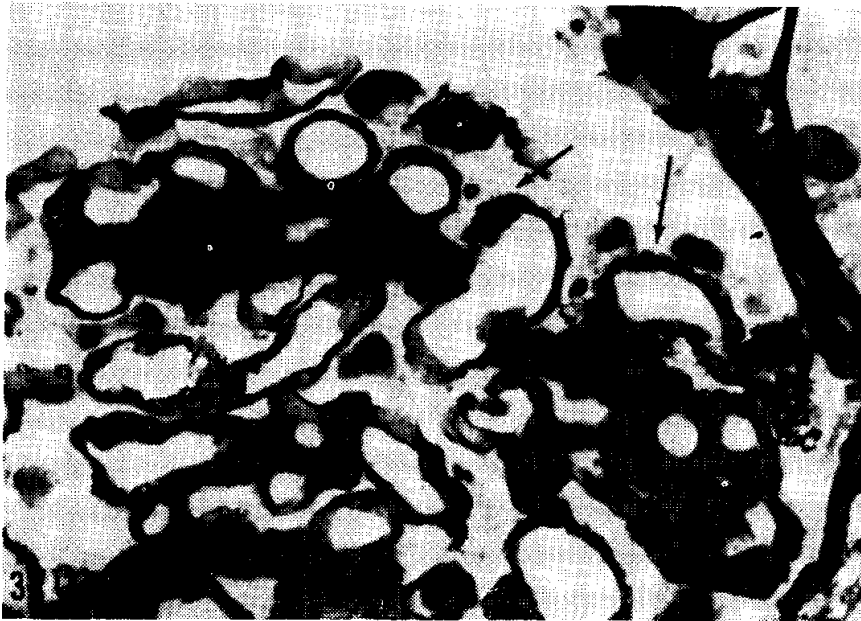


Fig. 3. Kidney biopsy specimen from case 2 (Membranous nephropathy). PA-silver staining illustrates bristle or spike appearance (arrows) toward the outside of the capillary lumen coupled with thickening of basement membrane. PA-silver, $\times 970$.

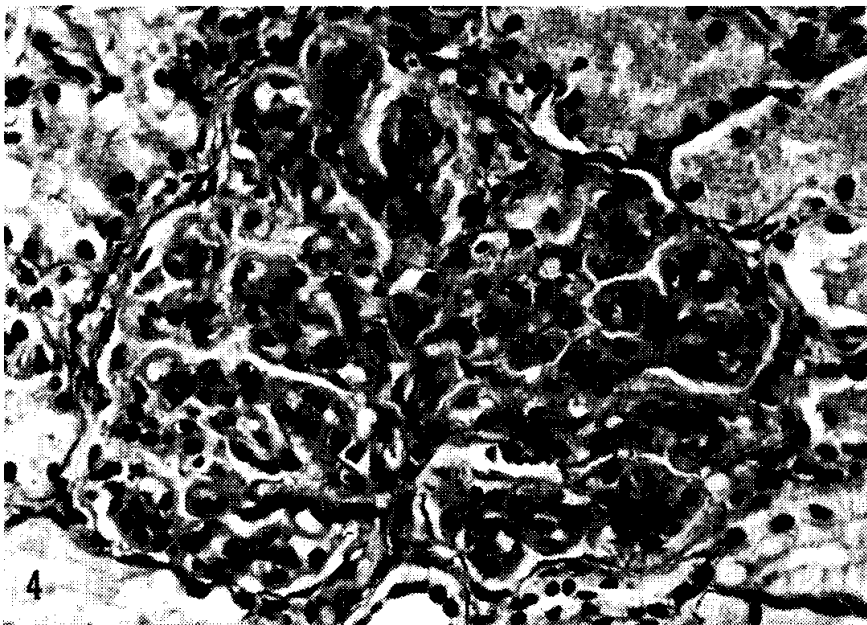


Fig. 4. Kidney biopsy specimen from case 5 (Membrano-proliferative glomerulonephritis). Proliferation of mesangial cells and some endothelial cells is prominent as with lobular accentuation and uneven thickening of basement membrane. Capillary lumens are largely obliterated. PAS, $\times 400$.

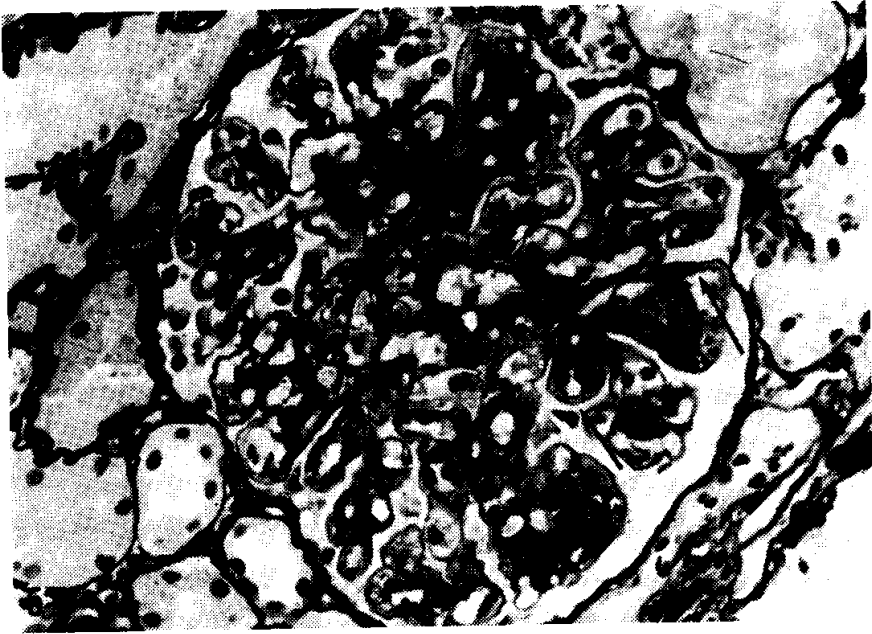


Fig. 5. PA-silver staining of the Fig. 4. illustrates clearly visible tram-track pattern or duplication of basement membrane and deposition of argylophilic substance along the mesangial spaces (arrows). PA-silver, $\times 400$.



Fig. 6. Kidney biopsy specimen with immunofluorescent staining from case 3 (membrano-proliferative glomerulonephritis). A glomerulus exhibits # IgG deposits along the subendothelial site of basement membrane and mesangial spaces in moderate degree (#). Anti-IgG immunofluorescent staining, $\times 400$.