막성 신병증(Membranous Nephropathy)

연세대학교 의과대학 내과학교실

최 규 헌

막성 신병증(membranous nephropathy)은 막성 사구체병증(membranous glomerulopathy)으로도 명명되며 사구체 메산지움, 내피 및 상피 세포의 증식이 동반되지 않으며 상피 세포하 면역 복합체 침착과 기저막의 미만성 비후가 특징인 질환이다[1]. 임상적으로는 지속적인 단백뇨 또는 신증후군을 보이며 외국에서는 성인 원발성 신증후군 환자에서 가장 많은 빈도를 차지하는 원인 질환으로 알려져 있다[2]. 국내에서는 김 등[3]이 123명의 성인 원발성 신증후군 환자가운데 24.4%로 미세변화 신증후군 다음으로 많은 빈도로 보고하였다.

1959년 Heymann 등[4]은 백서에서 신피질의 균등액을 주사하여 막성 신병증과 유사한 병변이 발생함을 보고하였으며, 면역 복합체에 의한 대표적인 사구체 질환으로 신장염유발 항원(nephritogenic antigen)의 규명에 관한 많은 연구가 있었다[5-7]. 또한 막성 신병증은 원발성뿐 아니라 전신성 홍반성 낭창[1]과 같은 전신 질환에서도 동반될 수 있어 다양한 항원에 의한 면역 복합체 침착이 주된 발생 기전으로 인정되고 있다. 낭창성 신염에서와 같이 염증세포의 침윤이나 사구체 구성 세포의 증식이 동반되는 경우는 막성 사구체신염(membranous glomerulonephritis)으로 기술되기도 하는데 임상 경과도 환자에 따라 차이를 보이며 치료면에서 면역억제제의 투여 효과가 인정되는 추세이나 아직 논란이 있는 실정이다. 본 문헌에서는 막성 신병증의 병인론, 임상상 및 치료에 대하여 최근 보고를 중심으로 고찰해 보고자 한다.

병 인

막성 신병증은 순환 면역 복합체에 의하여 유발되는 것으로 생각되어 왔으나, Heymann 신염을 일으키는 항원으로 Kerjaschki와 Farquhar[8]가 분자량 330kd의 당단백질(glycoprotein)을 보고한 이후 상피세포하에 존재하는 항원에 대한 자가 항체(autoantibody)의 침착에 의하여 발생될 것으로 생각되고 있다. Kerjaschki와 Farquhar[8]는 이 항원을 gp330으로 명명하였으며 최근에 low-density lipoprotein receptor gene family의 하나임이 알려지면서 megalin으로 다시 명명되었다[7]. Megalin은 사구체뿐 아니라 세뇨관 상피 세포에도 존재하며 clathrin으로 둘러싸인 홈(pits)에 존재하며 plasminogen 등과 ligand를 형성하여 세포내 반입 수용체(endocytic receptor)의 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[7, 9]. Gp330에 대한 자가면역 항체는 면역글로불린 G로서 사구체 기저막 통과 기전은 정확히 알 수 없으나, 일부 항체가 기저막과의 접촉이후 점차로 기저막을 관통하여 상피세포하로 이동될것으로 추정되며[9], gp330은 계속 생성되어 반복해서 면역 복합체가 생성되어 기저막 비후가 진행될 것으로 생각되고 있다(Fig 1)[7].

Orlando 등[6]은 Heymann 신염을 유발하는 또 하나의 항원으로 gp330과 칼슘 의존성 결합을 보이는 44 kd 의 단백을 분리하였으며, receptor-associated protein(RAP)으로 명명되고 있다. Megalin-RAP 복합체는 상피세포 표면에 다양한 형태로 표현되어 항원으로 작용하게 된다[7]. 황[10]은 한국인 막성 신병증 환자의 혈청에서 immunoblotting으로 분자량 43 kd의 단백을 분리하여 혈청내 자가항원 일것으로 추정한 바 있다. 이상의 연구들을 통하여 볼때 사구체 상피 세포를 구성하는 당단백질의 하나가 원발성 막성 신병증 유발 항원의 하나일 것으로 사료되나, 실험적 연구가 인체에서의 막성 신병증을 충분히 반영치 못하므로 임상적 적용에는 제한이 있다고 하겠다.

막성 신병증은 낭창성 신염, B형 간염 표면 항원(HBsAg) 양성인 환자, 종양 환자에서도 발생하며 각각 핵항원, B형 간염 바이러스 항원, 종양 항원에 대한 면역 복합체 형성이 원인일 것으로 보고되고 있다[1, 2]. 이러한 이차성 막성 신병증은 조직검사상 막성 신

병증을 보인 경우의 15-42%를 차지하여 약 23% 정도에서 이차성 여부를 확인하여야 한다[1]. 김 등[11]은 혈청 HBsAg양성인 환자의 신조직 면역조직 화학 염색검사 결과 막성 신병증 10예가운데 7예에서 HBs Ag을 사구체 간질, 모세혈관 벽에서 관찰하였고, HBsAg이 관찰된 7예중 3예에서 HBcAg, HBeAg이 각각 모세혈관벽에서 양성을 보였다고 보고하였으며, HBsAg 양성인 막성 신병증 환자 8예중 7예에서 중합효소 연쇄 반응으로 HBV-DNA를 검출하여 B 형 간염 항원과 HBV-DNA가 함께 존재함을 증명하여 신조직내 B형 간염 바이러스의 존재와 막성 신병증과의 연관성을 강조하였다. 또한 C형 간염, 후천성 면역결핍증 환자, 그리고 비스테로이드성 소염 진통제, gold salts, captopril, penicillamine 등의 약제를 복용한 환자들에서도 막성 신병증의 발생이 보고된 바 있다[1, 12].

막성 신병증의 병변은 형태학적으로는 electron dense deposit의 크기와 주변 사구체 기저막의 변화에 따라 4기로 구분된다. 1, 2기에서는 electron dense deposit에 의한 기저막의 돌출이 관찰되고 3기에서는 새로운 기저막이 형성되어 두꺼워 지면서 electron dense deposit이 기저막내에 포함되게 되며 4 기에서는 전반적인 기저막의 비후만이 남게되어 초기의 electron dense deposit을 관찰할수 없게 된다[5](Fig. 2). 이러한 과정은 면역 복합체의 생성과 제거되는 정도에 따라 진행 기간이 달라지며 따라서 조직검사 소견과 임상 경과와는 밀접한 상관성이 없게 된다. Honkanen 등[5]은 단백뇨의 정도가 electron dense deposit의 정도와 유의한 상관성이 있으나, 기저막 비후 정도와는 상관성이 없음을 관찰하였고, 병리학적으로 1기를 보일 경우 적어도 6개월의 이환기간이 소요되며 기저막 비후는 1.5년 이상일 것으로 추정된다고 보고하였다.

상피세포하 면역 복합체 침착만으로는 단백뇨를 유발하지 않음이 밝혀지면서 사구체 기저막에 대한 추가 손상 기전이 관여할 것으로 인정되고 있다[13, 14]. Groggel 등[14]은 가토에서 항 bovine serum albumin 항체로 유발한 막성 신병증에서 혈청 보체(complement) 6의 결핍 상태에서는 단백뇨를 관찰할 수 없음을 보고하면서 면역 복합체와 이로인한 국소적인 혈청 보체의 활성화가 사구체 손상의 주된 기전일 것으로 주장하였다. 보체의 활성화 산물인 C5b-9 복합체(membrane attack complex)가 Heymann 신염에서 생성됨이 알려져 있으며[13], 막성 신병증 환자의 뇨에서 검출된 C5b-9 복합체의 양과 혈청 크레아티닌치와 뇨단백 배설양으로 본 질환의 활동도와도 상관성이 있음이 보고된 바 있다[15]. 그러나 Kerjaschki[9]는 항 gp330 항체만으로는 보체를 활성화 시키기 어렵다고 보고하면서 gp330 면역 복합체이외에 사구체 기저막 투과성에 손상을 줄 정도로 보체를 활성화 시킬수

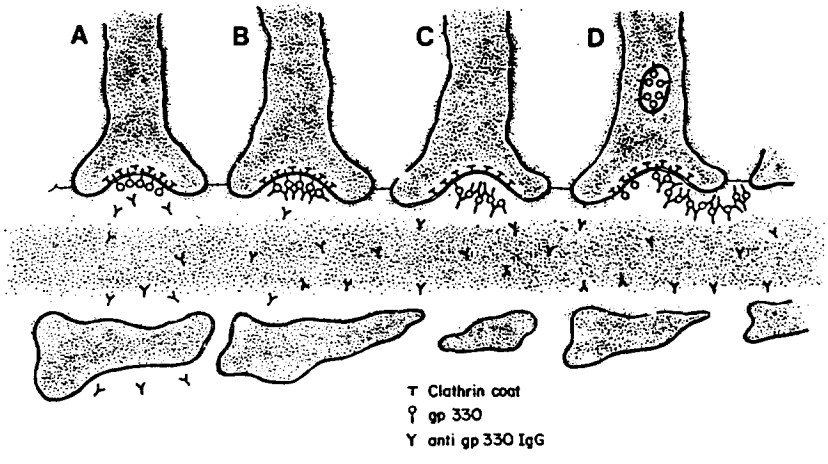


Fig. 1. Schematic drawing of the early events in the formation of an immune deposit in passive Heymann's nephritis. From Ref. 7.

있는 추가 면역 기전이 관여할 것으로 주장하였다. 이러한 면역 복합체 생성과 보체의 활성화는 일반적인 조직 손상기전과 같이 산소 자유기(reactive oxygen species)와 protease 등 다양한 매개 물질들(mediators)을 통하여 사구체 기저막과 상피 세포에 손상을 초래하여 투과성의 변화를 유발하고 임상적으로 단백뇨를 초래하게될 것으로 추정된다[16].

최근 막성 신병증에 대한 유전적 연구에서 서구인과 중국인에선 HLA(human leukocyte antigen)-DR3의 빈도가 높으며, 일본에선 HLA-DR2와의 연관성이 보고된바 있다[5]. 특히 gold, penicillamine 치료에 따른 막성 신병증 환자는 거의 모두 HLA-DR2 또는 DR3를 가진 환자들이며[5], Short 와 Mallick[1]은 HLA-B18, DR3, BfF1 양성인 환자에서 말기 신부전증으로의 진행이 많았다고 보고한 바 있다. 이처럼 막성 신병증 환자의 HLA 양상과 질환 빈도 및 예후와의 연관성을 고려해 볼 때 지역에 따른 차이가 예상되며 국내 환자들의 HLA 양상에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

임상상 및 치료

막성 신병증의 임상 경과는 자연적으로 관해되어 회복되는 경우와 지속적으로 단백뇨 또는 신증후군을 보이며 악화와 호전이 반복되거나 일정한 질환 상태를 유지하면서 신기능이 유지되는 경우, 점차 진행되어 말기 신부전증에 이르는 경우로 구분된다. 이러한 임상 경과의 빈도는 보고자마다 지역에 따라 차이를 보이며, 병리학적 병변의 정도와도 상관성이 잘 부합되지 않아 예후를 예측하는데 어려움이 있다. 자연 관해는 20-40%로 보고되고 있고[5], Schieppati 등[17]은 5년 동안 추적 관찰한 보고에서 16%에서 말기 신부전증으로 진행함을 보고하였으며, 약 20%에서 5-15년에 걸쳐서 서서히 진행된다(Fig. 3)[5]. 이처럼 임상 경과가 다양하므로 환자에 따라 동일한 치료를 적용하기 어려우며 치료 효과도 보고자에 따라 차이를 보이고 있어 치료에 대해서 완전히 일치된 견해에는 이르지 못하고 있다.

일반적으로 일일 3.5 g 이상의 심한 단백뇨를 보이는 경우엔 부종을 비롯한 임상 증상이 지속되고 신기능이 저하될 가능성이 높으며, 일단 관해후에는 대부

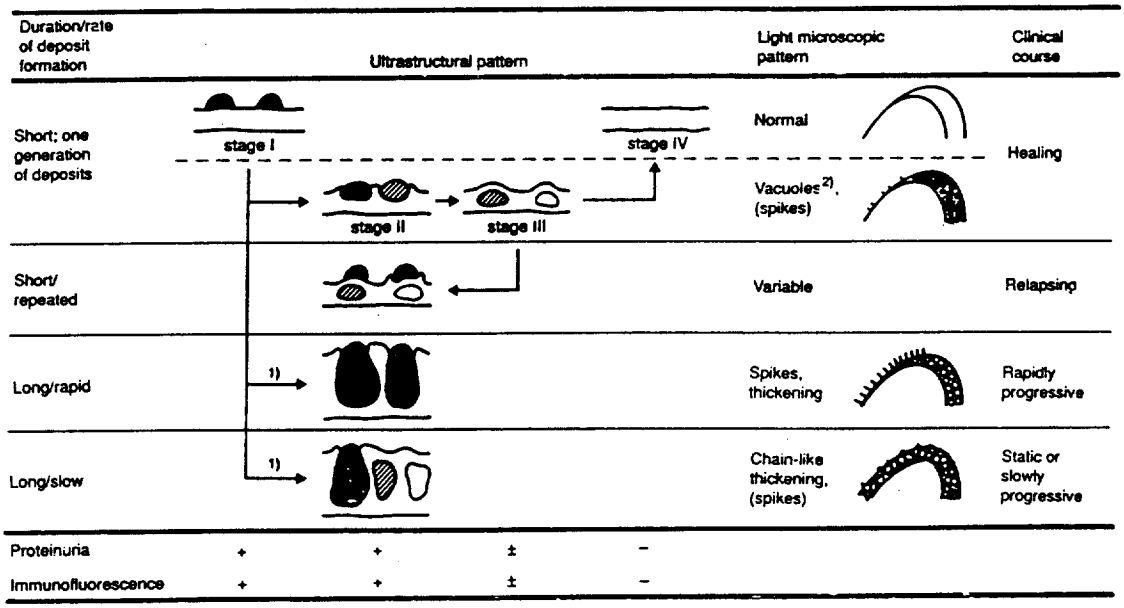


Fig. 2. Relationship between the duration/rate of deposit formation, morphological pattern, and clinical course in idiopathic membranous nephropathy. From Ref. 5.

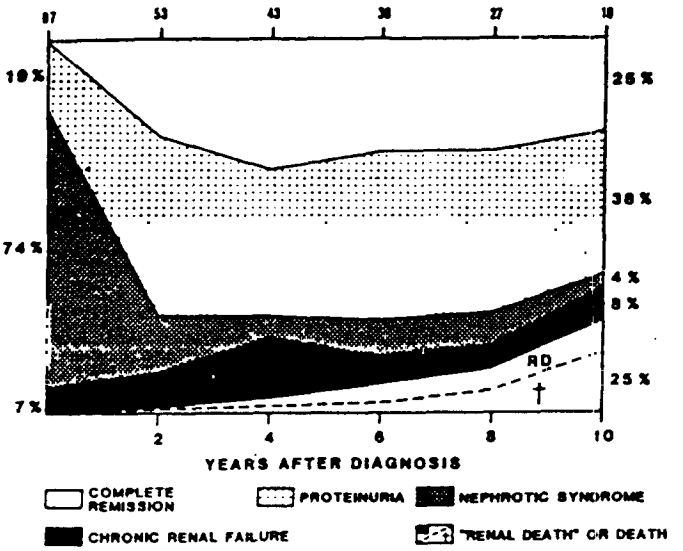


Fig. 3. Progression of the clinical status of idiopathic membranous nephropathy. The number of patients alive at follow-up is indicated on the upper line. From Ref. 5.

분 재발이 적음을 볼때 적극적인 치료가 고려된다[18,19]. 치료는 식이 요법 및 항고혈압제, 고지혈증 치료제를 투여하는 보존적인 요법과 면역억제제를 이용한 치료로 구분할수 있다. 면역 억제제 투여는 이차성 막성 신병증인 경우 도움이 되지 않을 수 있으므로 원발성 여부를 확인하고 치료에 임하여야 한다.

보존적인 요법은 일일 5 g 미만의 지속적인 단백뇨를 보이는 경우로서 젊은 연령층, 여성, 정상 혈압, 정상 신기능 등 비교적 양호한 예후를 반영하는 인자를 가진 환자에서 바람직하다. 신증후군 환자에서 단백질 식이 제한의 효용성 여부는 The Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) 연구[21]에서 단백질 식이의 제한이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하진 않았으나, 사구체 여과율의 저하 속도가 지연되는 경향이었으며, Hebert[18]는 이상체중(ideal body weight) kg당 0.75 g의 단백질 섭취가 알부민 합성에는 도움이 되지 않을수 있으나 과여과를 방지하고 신기능 저하를 방지하는데 도움이 될수 있을 것으로 보고한 바 있어 이상체중 kg의 0.75g정도의 저단백 식이에 뇨단백 소실의 양 만큼을 추가로 섭취하는 것이 단백질 결핍을 예방하면서 신기능을 보존하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

Rostoker 등[22]은 captopril 12.5mg 일일 2회 12개월 투여한 결과 투여 1달후부터 단백뇨가 감소하고 6개월동안 후엔 혈청 알부민치의 상승을 관찰한 바 있어 안지오텐신 변환 효소 억제제의 소량 투여로 단백뇨의 감소 효과를 기대할 수 있을 것으로 기대된다. 일일 단백뇨 1.0g이상인 경우 수축기 혈압을 125mmHg이하로 유지하는 것이 바람직하며[21], 혈중 콜레스테롤치의 조절 또한 중요하며 저지방식이, 고지혈증 치료제 등의 투여가 도움이 된다. 혈중 콜레스테롤치의 정상화로 실험 동물에서의 신질환 진행이 억제됨이 보고된 바있다[23]. 최 등[24]은 콜레스테롤 저하제인 lovastatin의 투여로 메산지움 세포의 증식 억제 효과를 관찰한 바 있어 직접적인 사구체 경화 억제 효과가 기대 될 수 있으나 추가 연구가 필요하다고 하겠다. 또한 신증후군을 보이는 환자에서 신정맥 혈전 등의 합병증을 예방하기 위한 저용량 aspirin 요법, 저분자량의 heparin 투여 등이 시행되고 있다[25].

이차성 막성 신병증의 경우 원인 질환의 치료가 우선하며 낭창의 치료, 악성 종양의 제거 및 유발 약제 투여 중단 등을 들수 있다. Lin 등[20]은 B 형 간염 보균자인 성인 막성 신병증 환자의 치료로 신 조직 검사상 B 형 간염 항원의 염색이 양성인 경우 recombinant alpha-interferon 5백만 unit 피하주사로 주 3회 12개월 투여로 20명의 환자에서 100% 관해율과

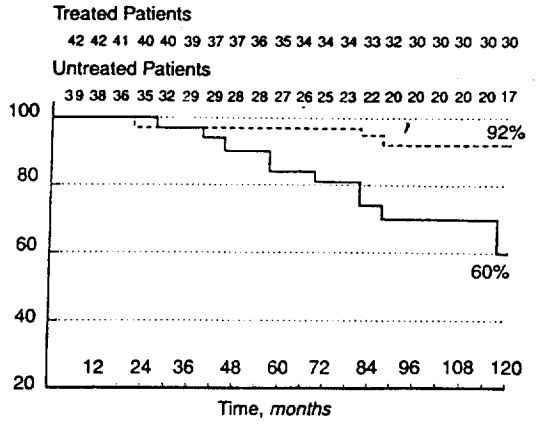


Fig. 4. Cumulative probability of survival without dialysis in patients who received treatment (methylprednisolone and chlorambucil, ---) and in untreated controls(——). The difference is significant(p=0.0038). From Ref. 27.

40%의 B형 간염 항원 음전을 보고한 바 있으며, 저자도 B형 간염 항원의 음전으로 신증후군의 호전을 경험한 바 있어 B형 간염 바이러스의 제거가 이들 환자에서 궁극적인 치료가 될수 있을 것으로 생각된다.

이러한 보존적인 치료에도 불구하고 단백뇨가 심하고 혈청 크레아티닌치의 상승을 보이거나, 50세 이상의 남자, 신조직검사상 사구체 경화 및 간질성 섬유화가 동반된 경우 등 예후가 불량할 것으로 예상되는 환자에서는 보존적인 치료와 함께 면역 억제제의 투여가 고려된다[17].

면역 억제제 치료

면역 억제제 치료로는 스테로이드 투여가 주된 치료로서 methylprednisolone 정맥 충격요법과 1mg/kg의 용량으로 시작하는 prednisolone 투여가 있으며 최근에는 스테로이드 투여와 chlorambucil의 격월제 복용이 좋은 효과를 보이는 것으로 보고된 바 있다[26, 27]. 이외에도 cyclophosphamide, cyclosporine 투여 효과가 보고되는 등 많은 보고가 있으나 보고자에 따라 대상 환자 및 추적 기간 등이 다르므로 최선의 치료 선택에 어려움이 있는 실정이다[19, 28].

Ponticelli 등[26]은 1992년에 92명의 원발성 막성 신병증 환자를 대상으로 methylprednisolone 단독 투여와 methylprednisolone과 chlorambucil을 6개월간 격월로 투여한 경우의 비교에서 투여후 3년이내에 신증후군의 소실 환자수가 methylprednisolone, chlorambucil을 교대로 투여한 군에서 유의하게 더 많았다고 보고하였다. 반면에 Schieppati 등[17]은 100명의 환자를 대상으로 면역억제제 투여 없이 이뇨제, 항고혈압제 등의 보존적인 치료 만으로 평균 52개월간 추적 관찰한 결과 5년이상 추적된 환자의 16%에서만 말기 신부전증을 관찰하였고, 8년이상 추적 환자에서 적절한 신기능 유지 확율이 73%로 예상되어 5년이후에도 자연 관해될수 있으므로 면역 억제제 치료에 의문을 제기하였다. 그러나 Ponticelli 등[27]은 다시 methylprednisolone과 chlorambucil 격월제 투여한 환자와 보존적 치료 환자를 10년동안 추적 관찰한 보고에서 신기능의 보존율이 각각 92%와 60%로 병용 투여 환자에서 관해 유도 및 신기능 저하를 현저히 예방할수 있을 것으로 보고하여 면역 억제제 투여를 재주장하였다(Fig. 4).

Imperiale 등[29]은 1974년부터 1992년 Ponticelli 등[26]의 연구까지 적절한 대조군이 선정된 5개의 연구를 종합하여 대상 환자의 특성과 추적기간의 차이 등의 영향을 최소화한 meta-analysis에서 평균 2년간의 추적 관찰 기간 동안 부분 또는 완전 관해를 위하여 면역 억제제 치료가 필요한 절대수가 2.9-4.7 (relative risk 4.6; 95% 신뢰 구간 2.2-9.3)로서 3-4명의 환자 치료시 1인에서 효과를 얻을수 있을 것으로 보고하여 cytotoxic agents 사용이 도움될 것으로 판단하였다. 또 cyclophosphamide 단독 또는 prednisolone과의 병용 투여와 chlorambucil과 prednisolone투여군의 비교에서는 양군 사이에 유의한 차이가 없어 cytotoxic agent 선택에 따른 치료 효과의 차이는 없을 것으로 보고하였다. Meta-analysis가 각 연구의 차이를 통계적인 방법으로 보완한 것이므로 단정할수 없으나 간접적으로 종합적인 치료 결과를 반영하는 것으로 생각된다.

국내 막성 신병증 환자의 치료에 대한 보고로 김 등[3]은 성인 막성 신병증환자 11예에서 prednisolone을 8 주 투여하여 4예에서 부분 또는 완전 관해를 관찰하였으며 13예중 10예에선 prednisolone과 cyclophosphamide를 같이 투여하여 호전을 경험하였다고 보고하였다. 이 등[30]은 39명의 막성 신병증 환자에서 prednisolone 단독 투여 환자 8명중 6명에서,

prednisolone 과 cyclophosphamide를 투여한 환자 22명중 13명에서 부분 또는 완전 관해를 보였다고 보고하였으나 대조군의 선정이 없어 판단에 어려움이 있다. 김 등[3], 이 등[30]은 모두 cyclophosphamide를 경구 투여하였으며, Hebert 등[18]은 정맥 충격요법에 비하여 부작용이 더 심하지 않아 cyclophosphamide의 경구 투여를 선택할수 있다고 보고하였다.

Cattran 등[28]은 cyclosporine 의 12개월 투여로 보존적인 치료만 받은 대조군에 비하여 단백뇨의 감소와 크레아티닌 청소율의 저하 속도를 완화시킬수 있음을 관찰하였다. 최근 Ambalavanan 등[31]은 막성 신병증 환자에서 cyclosporine 투여로 뇨단백 배설을 56% 감소 시킬수 있었으며, dextran-sieving curve 실험과 enalapril 투여 효과와의 비교를 통하여 면역억제 효과 및 사구체 선택적 투과성(barrier size-selectivity)의 개선에 의하여 초래될 것으로 주장하였다. 그러나 신조직 검사 소견상 cyclosporine 투여 후에도 상피세포하 면역 복합체 침착은 지속되며 투여 중단시 67% 이상 재발하여 여전히 치료에 어려움을 인정하였다[31]. 이상 많은 연구에도 불구하고 명확한 결론을 얻기는 어려우나 신기능의 보존을 위한 관점에서 예후가 불량할 것으로 판단되는 환자로 혈청 크레아티닌치가 3.0mg/dl 이상으로 지속적으로 상승되어 있지 않은 경우 면역 억제제 투여가 도움될것으로 사료된다.

결론적으로 막성 신병증은 면역 복합체 형성으로 인한 사구체 기저막의 비후와 단백뇨가 특징인 질환으로 실험 동물에서는 megalin-RAP 복합체가 원발성 막성 신병증과 유사한 병변의 유발 항원일 것으로 추정되고 있으나 아직 대상 환자에서는 명확히 규명되지 않고 있다. 치료에 있어서 고위험 인자를 동반한 원발성 막성 신병증환자에선 cytotoxic agents를 포함한 스테로이드 요법이 도움이 될것으로 사료되나, 항원 규명에 대한 추가 연구와 면역 요법의 임상 효과에 대한 보다 많은 연구가 기대된다.

REFERENCES

1) Short CD, Mallick NP: *Membranous glomerulopathy, In SG Massry and RJ Glassock eds Textbook of nephrology 4th ed Williams & Wilkins 726-734, 1995*
2) Cameron JS: *The long-term outcome of glomerular diseases. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the kidney. Little Brown, 1993:1895-1958*
3) 김석호, 안재형, 박원도, 이태원, 임천규, 김명재: 성인 원발성 신증후군 환자에 대한 면역억제제 치료효과. 대한신장학회지 *11:377-383, 1992*
4) Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter JL: *Production of nephrotic syndrome in rats by Freud's adjuvants and rat kidney suspensions. Proc Soc Exp Biol Med 100:660-664, 1959*
5) Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C: *Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 7(Suppl 1):35-41, 1992*
6) Orlando RA, Kerjaschki D, Kurihara D, Biemesderfer D, farquhar MG: *gp330 associates with a 44kDa protein in the rat kidney to form the Heymann nephritis antigenic complex. Proc Natl Acad Sci USA 89:6698-6702, 1992*
7) Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA: *The Heymann nephritis antigenic complex: Megalin(gp330) and RAP. J Am Soc Nephrol 6:35-47, 1995*
8) Kerjaschki D, Farquahar MG: *The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. Proc Natl Acad Sci USA 79:5557-5561, 1982*
9) Kerjaschki D: *Molecular pathogenesis of membranous nephropathy. Kidney Int 41:1090-1105, 1992*
10) 황일용: 막성 사구체 신염 환자에서의 자가 항원 분리. 대한신장학회지 *13:8-11, 1994*
11) 김윤구, 김성권, 안규리, 한진석, 이정상, 이현순, 김용일: 혈청 *HBsAg* 양성인 사구체신염 환자의 신조직에서 *B*형 간염바이러스 항원과 *DNA*의 검출. 대한신장학회지 *13:214-227, 1994*
12) Gonzalo A, Navarro J, Rivera M, Ortuno J: *Membranous nephropathy associated with hepatitis C virus infection and human immunodeficiency virus disease. Nephron 67:248-249, 1994*
13) Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG: *A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. J Clin Invest 66: 1339-1350, 1980*
14) Groggel GC, Adler S, Rennke HG, Couser WG, Salant DJ: *Role of the terminal complement pathway in experimental membranous nephropathy in the rabbit. J Clin Invest 72:1948-1957, 1983*
15) Kon SP, Coupes B, Short CD, Solomon LR, Raftery MJ, Mallick NP, Brenchley PE: *Urinary*

C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. Kidney Int 48: 1953-1958, 1995

16) Couser WG: *Pathogenesis of glomerulonephritis. Kidney Int 44(Suppl 42):s19-s26, 1993*

17) Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G: *Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 329:85-89, 1993*

18) Hebert LA: *Therapy of membranous nephropathy: What to do after the after(meta) analyses. J Am Soc Nephrol 5:1543-1545, 1995*

19) Reichert LJM, Huysmans FTM, Assmann K, Koene RAP, Wetzels JFM: *Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: Daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. Ann Intern Med 121:328-333, 1994*

20) Lin CY: *Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. Kidney Int 47:225-230, 1995*

21) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G: *The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 330:877-884, 1994*

22) Rostoker G, Maadi B, Remy P, Lang P, Largrue G, Weil B: *Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: A prospective study of long-term treatment. Nephrol Dial Transplant 10:25-29, 1995*

23) O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Schmitz PG, Keane WF: *Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats. Am J Kidney Dis 22:83-89, 1993*

24) Choi KH, Kang SW, Lee SW, Lee HY, Han DS, BS Kang: *The effect of lovastatin on proliferation of cultured rat mesangial and aortic smooth muscle cells. Yonsei Med J 36:251-261, 1995*

25) Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Maadi AB, Jazaerli N, Radier C, Rahmouni A, Mathieu D, Vasile N, Rosso J, Meignan M, Remy P, Lang P, Weil B: *Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. Nephron 69:20-28, 1995*

26) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, The italian idiopathic membranous nephropathy treatment study group: *Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 327: 599-603, 1992*

27) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, Bizzarri D, Banfi G: *A 10-year follow-up of a randomized study with methyprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 48:1600-1604, 1995*

28) Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, Morrin PA, Lavoie S: *A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Kidney Int 47:1130-1135, 1995*

29) Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS: *Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy ? A meta-analysis of the controlled trials. J Am Soc Nephrol 5:1553-1558, 1995*

30) 이강욱, 빈기태, 김성숙, 신영태: 성인 막성 신병증에서 면역 억제 치료. 대한신장학회지 *14:293-301, 1995*

31) Ambalavanan S, Fauvel J, Sibley RK, Myers BD: *Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 7:290-298, 1996*