만성 신부전으로의 진행 기전

한림대학교 의과대학 내과학교실

노 정 우

서 론

신장이 여러 원인들에 의하여 일정 수준(critical point)이상의 일차적 손상을 받게 되는 경우, 그 원인 질환은 성공적으로 치료되었음에도 불구하고 이미 받은 신손상에 이어 새로운 종류의 이차적 신손상이 지속되고 신기능이 계속 악화되어 만성신부전에 이르게 되는 경우가 적지 않는 것으로 알려져 있다. 일차적 신손상에 의한 신원(nephron)의 손상이 발생된 후, 잔여 신원의 사구체는 과여과(hyperfiltration)를 통하여 single nephron glomerular filtration rate (SNGFR)를 증가시켜 사구체의 감소에도 불구하고 전체 사구체 여과율(Glomerular filtration rate : GFR)을 이전과 같이 유지하려는 적응을 하게 되는데 이것이 결과적으로는 이차적 신손상의 시작으로 생각된다. 이것은 일차적 신손상에 의한 신기능의 상실에 일시적으로 대응하는데는 적절한 것으로 생각되나, 시간이 경과함에 따라 사구체 고혈압이 발생하고 결과적으로 이로 인한 사구체 비대 및 초점성 분절성 사구체 경화증(Focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)이 발생하여 단백뇨, 고혈압 등의 증상이 유발되고, 더욱 진행하여 global sclerosis에 이르러 만성 신부전으로 발전하게 되어 결과적으로는 부적절한 적응으로 생각된다. 이와 같이 일차적 신손상후 사구체 고혈압, 사구체 비대, FSGS의 발생, 만성적 신기능 소실의 생리적, 병리적 과정은 이차적 신손상의 가장 중요한 공통기전으로 생각된다. 그러나 만성신부전으로의 진행속도는 원인질환에 따라 다르고, 동일질환에서도 환자에 따라, 동반 질환의 유무, 치료에 대한 반응 등에 따라 달라 신기능 상실이 일정하게 진행되지 않는 것으로 알려져 있다[1]. 이처럼 신손상의 마지막 기착지인 만성신부전에 도달하기까지의 과정에 여러 형태의 양상을 보이는데 여기에는 여러 요인들이 밀접하게 관련되어 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 이같은 결과를 초래하는 기전 및 그 유발요인을 밝혀 신질환의 진행을 막거나 늦출 수 있는 방법을 개발하는 것이 최근 신장학 연구의 중요한 과제이다.

만성 신부전으로의 진행 과정에 대한 실험적 연구

여러가지 실험 모델(Table 1)을 통하여 지속적 신손상 및 만성 신부전으로의 진행과정에 대한 많은 연구가 시행되었는데 특히 Chanutin과 Ferris 등이 3/4 신절제 모델을 통해 FSGS가 유발됨을 확인한 후 본격적으로 이루어지기 시작하였다. 그러나 여기서 얻어진 결과를 인체에 적용할 수 있는지의 여부는 아직 확실하지 않다[2].

Table 1. Experimental Models of Progressive Renal Disease

Normal aging
Renal ablation
Streptozotocin diabetes
Lupus like nephropathy
Puromycin aminonucleoside nephrosis
Doxorubicin(Adriamycin) nephrosis
Obesity
Mineralocorticoid-salt hypertension
Salt-sensitive hypertension
Glomerulonephritis
Anti-GBM Ab induced crescentic glomerulonephritis
Anti-θ1- Ab induced glomerulonephritis
Goldblatt hypertension
Spontaneously hypertensive rat
Fawn-Hooded rat
Milan normotensive strain
Chronic blockade of nitric oxide synthesis

만성 신부전으로의 진행 과정

1. 일차적 신손상의 원인 질환

일차적 신손상의 원인 질환은 사구체 질환과 비사구체 질환으로 크게 나뉘는데, 그 손상 기전에 따라 면역학적 손상과 비면역학적 손상으로 나뉜다. 사구체 질환중 면역학적 기전에 의하여 발생하는 대표적 예로는 급성 사구체 신염이 있다. 급성 사구체 신염 발생 후 급성 사구체 신염 자체의 증상으로 부터는 완전 회복되었으나, 드물게 만성적, 지속적으로 신손상이 계속되어 서서히 만성 신부전으로 진행하는 경우도 있는가 하면, 더욱 드물게는 급성 사구체 신염이 회복되지 않고 급속 진행성 사구체 신염으로 발전하여 빠르게 신기능을 소실하여 만성 신부전으로 진행하던지, 급속 진행성 사구체 신염에서 다소 회복된후 역시 만성적, 지속적으로 증상성, 무증상성 신손상이 계속되어 비교적 서서히 만성 신부전으로 진행하는 양상을 보이기도 한다. 사구체 질환중 비면역학적 기전에 의한 손상에 의해 발생하는 대표적 예로는 당뇨병, 고혈압 등이 있고, 만성 신부전을 야기시키는 비 사구체 질환들로는 요로 폐색, 요로 감염 등 많은 원인질환들이 있는데, 이같은 여러 원인들에 의하여 일차적으로 세뇨관-간질 부위에 신손상이 발생되어 많은 신원이 소실된 후, 또는 사구체 질환에 의한 일차적 신손상 후에, 또는 신손상과 동반되어 이차적으로, 세뇨관-간질 부위에 신손상이 발생하는데 결과적으로 세뇨관/간질 부위의 반흔화(tubulo-interstitial scarring) 내지는 섬유화가 발생하여 전체적 신 손상이 더욱 악화되거나, 만성 신부전에 이르게 된다. 이러한 이차적 신손상 자체는 원인 질환과는 직접적 관련이 없는 경우가 대부분이다. 과거에는 여러 형태의 사구체 질환들이 만성신부전의 가장 많은 원인 질환으로 생각되었으나, 최근에는 당뇨병과 고혈압이 가장 많은 원인질환으로 잘 알려져 있고. 국내에서도 당뇨병이 만성신부전의 가장 중요한 원인으로 자리 잡게 되었다[3].

이를 다시 간단히 정리하면 만성 신부전의 원인이 되는 사구체 질환은 1) 면역매개 사구체 질환 과 2) 면역 비매개 사구체 질환으로 크게 나뉘는데 대표적인 질환들은 아래와 같다(Table 2). 또한 만성 신부전의 원인이 되는 비 사구체 질환의 대부분은 세뇨관 간질 질환(tubulointerstitial diseases)인데 다음과 같다

Table 2. Primary Mechanisms of Glomerular Injury

Mechanism of Injury	Some Renal Insults/Defects	Glomerular Disease
Immunologic*	Anti-GBM antibody	Goodpasture's syndrome
	Immunoglobulin ÷	Immune complex-mediated glomerulonephritis
	Cell-mediated injury ÷	Pauci-immune glomerulonephritis
	Cytokine(or other solube factor)	Primary focal segmental glomerulosclerosis
	Persistent complement activation	Membranoproliferative glomerulonephritis(type Ⅱ)
Metabolic*	Hyperglycemia ÷	Diabetic nephropathy
	Fabry's disease and sialidosis	Focal segmental glomerulosclerosis
Hemodynamic*	Systemic hypertension ÷	Hypertensive nephrosclerosis
	Intraglomerular hypertension ÷	Secondary focal segmental glomerulosclerosis
Toxic	Therapeutic drugs(e.g., NSAIDs)	Minimal change disease
	Recreational drugs(heroin)	Focal segmental glomerulosclerosis
Deposition	Amyloid fibrils	Amyloid nephropathy
Infectious	Human immunodeficiency virus	HIV nephropathy(HIV)
	Subacute bacterial endocarditis	Immune complex glomerulonephritis
Inherited	Defect in gene for α5 chain of type Ⅳ collagen	Alport's syndrome
	Abnormally thin basement membrane	Thin basement membrane disease

*: *Most common categories.*
÷ : *Most common insults within these categories.*
NOTE : NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Table 3. Principal Causes of Tubulointerstitial Disease of the Kidney

TOXINS
Exogenous toxins
Analgesic nephropathy*
Lead nephropathy
Miscellaneous nephrotoxins(e.g., antibiotics, cyclosporine, radiograpghic contrast media, heavy metals)*÷
Metabolic toxins
Acute uric acid nephropathy
Gouty nephropathy
Hypercalcemic nephropathy
Hypokalemic nephropathy
Miscellaneous metabolic toxins(e.g., hyperoxaluria, cystinosis, Fabry's disease)
NEOPLASIA
Lymphoma
Leukemia
Multiple myeloma
IMMUNE DISORDERS
Hypersensitivity nephropathy*÷
Sjogren's syndrome
Amyloidosis
Transplant rejection
Tubulointerstitial abnormalities associated with glomerulonephritis
HIV-associated nephropathy
VASCULAR DISORDERS
Arteriolar nephrosclerosis*
Atheroembolic disease
Sickle cell nephropathy
Acute tubular necrosis*÷
HEREDITARY RENAL DISEASES
Hereditary nephritis(Alport's syndrome)
Medullary cystic disease
Medullary sponge kidney
INFECTIOUS INJURY
Acute pyelonephritis*÷
Chronic pyelonephritis
MISCELLANEOUS DISORDERS
Chronic urinary tract obstruction,
Vesicoureteral reflux*
Radiation nephritis

*: *Common.* ÷ : *Typically acute.*

(Table 3). 이 질환들의 모두가 만성 신부전의 빈번한 원인 질환이 되는 것은 아니나 적지 않은 질환들이 만성 신부전으로 진행하는 데 있어서 중요한 일차적 신손상의 원인 질환으로 알려지고 있다.

2. 이차적 신손상의 발생 과정 및 발생 기전

1) 사구체 경화의 병인

(Pathogenesis of Glomerular Obsolescence)

여러 일차적 원인 질환에 의한 신손상에 의한 적지 않은 신원의 소실이 있었던 경우와, 동물실험상 쥐에서 5/6 신절제술을 시행하여 신원의 소실을 유도한 경우, 남아있는 신원은 대개 다음과 같은 기능적, 구조적 적응 변화를 일으킨다. 즉 ① 신혈류량(Renal blood flow : RBF)의 증가에 의한 사구체 고혈압 발생 및 이에 의한 GFR의 상승. ② 사구체의 비대 ③ FSGS ④ Global sclerosis의 과정을 거쳐 만성 신부전으로 발전하는 것으로 알려져 있는데[2], 이것을 이차적 신손상 과정이라 할 수 있다. 일측신만의 손실 또는 단순 노화된 신장의 경우는 만성신부전에 이르지않는 경우가 대부분이지만, 역시 이와 유사한 기전의 이차적 신손상의 과정을 거친다. 이것은 여러 원인에 의한 일차적 신손상후 만성 신부전으로 진행할 때 관여하는 하나의 공통기전(common mechanism)으로 생각된다.

① 사구체 고혈압(Intraglomerular hypertension) 및 GFR의 상승

많은 진행성 신부전 동물 실험 모델에서 신혈류량의 증가에 의한 사구체 혈압의 증가 및 사구체 여과율의 상승이 보고된 바 있어 인간에게도 유사한 변화가 발생할 것으로 추측되어 왔다. 백서를 이용한 micropuncture study에서 일측신 절제술후 유입세동맥(afferent arteriole)압과 유출세동맥(efferent arteriole)압의 감소가 있는데, 특히 유입세동맥압의 감소가 저명하여 SNGFR이 증가하고 나아가 전체 GFR의 증가를 가져 오는 것으로 알려졌다. 이 같은 변화는 신손상의 정도에 따라 다른데 일측신 절제시 약 2주 이내에 신장의 무게와 GFR이 약 40% 정도 증가하는 것으로 알려져 있고, 70% 이상의 광범위한 신손상을 받은 경우는 그 두배 이상의 증가를 보이는 것으로 알려져 있다[4, 5]. 그러나 Brenner 등은 사구체압과 유량의 보상성 증가에 의한 GFR의 상승은 실상은 부적절한 적응이라 설명하였는데[6], Hostetter와 Olson

등[5]도 90-95% 신절제의 연구에서 FSGS의 병인을 이런 부적절한 적응에 의한 혈역동학적 변화에 의한 것으로 설명하였다. 또한 이들은 실험적으로 유발한 신질환에서 약물을 투여하고, 식이를 조절하여 사구체 고혈압을 낮추는 것이 단백뇨나 FSGS의 발생을 예방하는데 효과적이었다는 보고를 하였는데, 단백질 섭취의 제한이 사구체 혈압을 낮추어 과여과를 감소하게 하고, 따라서 사구체의 구조적 손상을 예방할 수 있게 한 것으로 설명하였다. 이외에 angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitor인 enalapril을 투여하면 단백뇨가 줄고 사구체의 형태학적변화가 지연되는데 비해, 그외 기전의 항 고혈압제제는 이런 효과가 뚜렷하지 않아 angiotensin Ⅱ(AT Ⅱ)가 관련되어 발생한 사구체 고혈압이 사구체 경화에 중요한 역할을 한다는 것을 확인한 연구 보고도[7] 사구체혈압의 상승에 의한 과여과 및 GFR의 증가가 사구체 경화에 중요한 요인인 것을 간접적으로 증명해 준다.

② 신원 및 사구체의 비후

일측신 절제후 적응하는 기간에 생화학적 연구로 RNA, DNA, 단백질의 량이 증가되고 이것이 신장의 무게 및 단면 크기의 증가로 나타났다는 연구들이 있는데[8], 신실질의 비후는 주로 사구체와 근위 세뇨관의 종대에 의해 이루어지고, 그 결과 신수질에비해 신피질이 더 비후 되었다 하였는데[9], 사구체의 과여과에 동반된 사구체의 모세관용적의 증가를 LM morphometry를 이용하여 측정한 결과 일측신절제만으로 tuft volume 3, 5, 9주후에 각각 47.5%, 68.3%, 74.5%씩 증가되었다[10]. 1989년 Fogo와 Ichigawa는[11, 12] 사구체비대가 항상 사구체경화와 동시에 발견된다 하였는데, 미소변화사구체신염으로 진단되었던 환자가 FSGS로 변한 경우에는, 대부분 초기 신생검에서 의미있게 큰 사구체들이 있었던 사실과, FSGS가 원래 크기가 큰 juxtamedullary 사구체에 호발하는 사실을 사구체 비대와 사구체 경화가 상호 관계가 있는 증거로 제시한 바 있다, 또한 Glasser 등[13]도 초기 신생검에서 비대해진 사구체를 보인 미소변화사구체신염에서 사구체경화가 더 많이 관찰된다 하여, 사구체 비대가 사구체 경화와 밀접하게 관련되었을 것을 시사한 바 있고, 최근의 연구들도 사구체 tuft volume 자체가 FSGS의 발생에 독립적인 병인임을 시사하여 이전의 연구 결과들을 뒷받침해주고 있다[12, 14]. 특히 근래 신장질환의 진행과 신비대의 진행에 미치는 growth factor들의 영향에 대해 관심이 고조되고 있는데 Insulin like growth factor-1(IGF-1)의 역할이 관심의 대상이 되고 있다[15-19]. Fagin 등[15]은 remnant kidney model에서 IGF-1의 유전자 발현이 증가되는 것을 보고하였고, Lajara 등[16]은 신절제 3일만에 면역 형광 염색법으로 IGF-1이 수집관에서 증가함을 보고한바 있다. 또한 El Nahas[17]도 저단백 식이를 주어 IGF-1 level이 감소하고 compensatory renal growth도 경감되는 것을 관찰하였고, 당뇨병 모델 쥐에서 신비대가 나타나기전 renal IGF-1 level 증가가 먼저 관찰된다고 하였다. 당뇨병 신증에서 IGF-1 level은 혈당치와 비례하므로 신비대는 IGF-1 증가에 기인한다고 생각된다[18, 19]. 이외에도 Epidermal growth factor(EGF), Platelet derived growth factor(PDGF), Hepatocyte growth factor (HGF), prostaglandin E2(PGE2), insulin, hydrocortisone, thyroxine, arginine-vasopressin, angiotensin 등이 가능성 있는 renotrophic hormone으로 알려져 있는데[3, 18, 20], 이들과 사구체 비대 사이의 정확한 연관관계는 아직 확실하지 않다. 다만 신절제나 신손상후의 사구체 비대를 단순한 사구체의 hemodynamic change의 결과가 아니라, 전술한 물질 및 그 유전자들의 영향 하에서 사구체 비대가 발생하고, 이들이 다시 사구체경화에도 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 이외에 AT Ⅱ 같은 growth factor이자 vasoactive hormone은 단순히 유출 세동맥을 수축시켜 사구체 고혈압의 발생에만 관여하는 것만이 아니라, 신세포증식을 유발하며 사구체비대를 야기하고, 메산지움내로 macrophage의 이동을 증가시키고, 메산지움세포의 수축을 증대시켜 macromolecule의 제거를 방해하고, TGF-β와 PDGF 등의 발현을 직, 간접으로 강화시켜 혈관간세포에서 콜라겐의 형성을 증가시켜 사구체경화를 유발시킨다고 하였다[21-23, 27-29, 34, 96, 97].

③ 초점성분절성 사구체경화증 및 Global sclerosis

이상의 사구체 고혈압과 사구체 비대가 FSGS를 거쳐 global sclerosis에 이르는 신손상을 일으키는 기전은 아직 확실하지 않으나 적어도 다음과 같은 기전들이 관련되었을 것으로 생각되는데 a. 혈관 내피세포(endothelial cell)의 직접적 손상으로 인한 미세혈전 형성 b. 사구체 및 모세혈관 직경의 증가로 인한

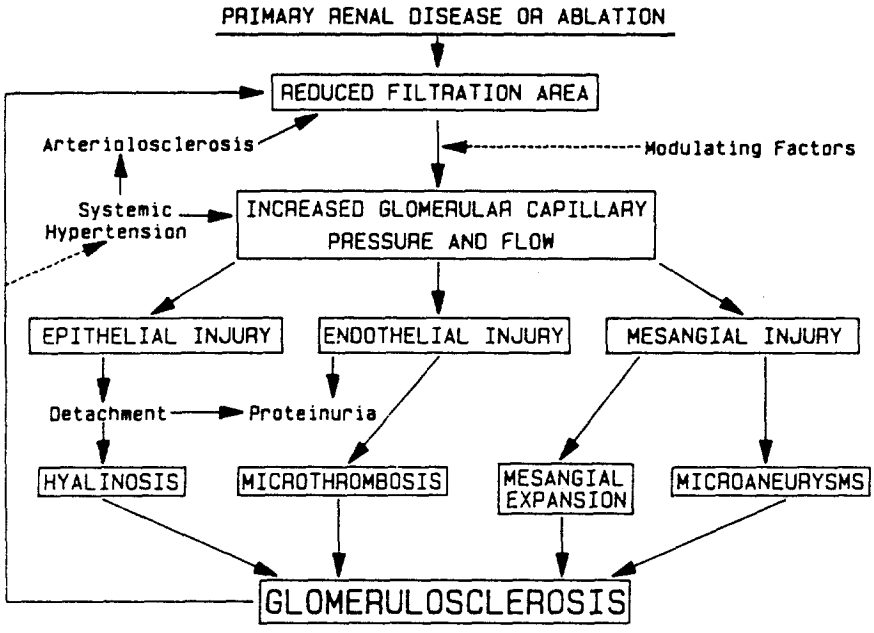


Fig. 1. Interrelationships of key factors lrading to progressive glomerular obsolescence.

모세혈관류 형성 c. 혈관간세포 등을 자극 PDGF, TGF-β 등의 cytokine을 통한 extracellular matrix의 생성증가 d. 사구체 wall stress에 의한 사구체 모세혈관에서의 상피세포탈락 및 탈락부위를 통한 유리질 물질의 침착(hyaline deposit) 등에 의한 모세혈관강의 감소 및 사구체로의 perfusion과 GFR의 감소 등이 주요한 기전으로 생각된다[24-29](Fig. 1). 특히 PDGF, TGF-β 등의 cytokine들은 상피세포, 혈관간세포, 내피세포 및 섬유모세포나 평활근세포에 mitogenic하며 기질단백질의 생성을 증가시켜 FSGS, global sclerosis의 형성에 매우 중요한 역할하는 것으로 알려져 있다[27-29].

2) 세뇨관-간질손상의 병인(Pathogenesis of Tubulo-Interstitial Disease)

일차적으로 여러 세뇨관-간질(tubulointerstitial) 질환(Table 3)에 의해 기능적인 신원이 소실된 후 이차적으로 잔여 신원의 손상 과정에서, 또는 이차적으로 사구체 손상에 부가하여 세뇨관-간질의 변화가 따르게 되는데, 단핵세포의 침윤과 세뇨관내에 원주형성이 특징으로 결국 세뇨관 위축과 간질 섬유화가 일어나게된다. 여러 인자들이 이런 과정의 병인으로서 시사되고 있는데, 단일 신원의 ammonia 생산의 증가가 세뇨관에 직접적으로 작용하여 보체가 활성화되고, 세뇨관 간질손상이 발생한다는 연구 보고도 있고[30], 또한 대사 증가로 세뇨관에서 만들어지는 반응성 산소종들(reactive oxygen species : ROS)이 세뇨관에 직접적으로 손상을 준다는 보고도 있는데[31], 남아있는 신원에서 유리산소를 형성하는 정확한 기전은 아직 확실하지 않다. 또한 혈액공급이 감소하는 경우에도 세뇨관 간질성 손상을 볼 수 있는데, 이때 피질세뇨관의 비대와 달리 사구체에서는 세동맥과 모세혈관손상이 발생하여 산소의 요구와 공급사이에 평형이 이루어지지 않아 더 큰 세뇨관 간질 손상이 발생하는 것으로 생각된다[32]. 또한 여과된 단백도 세뇨관을 막거나, 세뇨관에 직접적인 손상을 주는 것으로 알려졌는데[33], 이 같은 세뇨관-간질의 손상도 사구체의 손상과 유사하게, 국소적으로 분비된 cytokines(TGF β, PDGF)들이 섬유모세포나 평활근세포를 분열 증식시키고 이들 세포에서 기질 단백질의 생성을 증가시켜 간질 섬유화를 발생시키는 것으로 생각된다[27-29, 34]. 세뇨관-간질 손상은 신손상의 진행을 결정하는 매우 중요한 요인으로 생각된다[3, 35, 58, 59].

만성신부전으로의 진행에 관여하는 요인들

만성 신부전으로의 진행에 관여하는 중요한 요인들을 열거하면 다음과 같다(Table 4). 기본적으로 신손상의 일차적 원인질환이 완치가 되지 않은 경우에 이차적 신손상과 함께 지속적인 신손상을 더욱 악화시킬 것으로 생각되고, 이미 위에서 언급한 이차적 신손상의 가장 기본적 관여기전인 사구체고혈압과 신원의 비대이외에도 많은 관여 요인이 있다. 이들은 그 자체가 단독으로 또는 복합적으로 일차적 신손상의 원인이되기도하고, 또한 단독으로 또는 복합적으로 이차적 신손상 진행에 관여하는 중요한 인자가 되기도 한다.

1. Phosphate retention, with interstitial $CaPO_4$ deposition

인의 저류는 신질환의 초기부터의 문제로 GFR의 감소와 함께 나타나기 시작하는데 골질환을 유발시키는 것과 동시에 신질환의 진행을 촉진시킨다. 이 경우 신간질조직에 calcium과 함께 인이 침착되어 이 calcium phosphate 염이 염증반응을 불러일으켜 간질의 섬유화와 세뇨관의 위축을 가져오는데 혈장 creatinine이 1.5mg/dl로 상승하기 전에 나타나는 경우도 있다[36]. 이것은 인의 섭취를 줄이던지 phosphate binder 투여로 예방될 수 있다 또한 단백제한 식이요법도 인의 섭취를 줄이는 좋은 방법인데[113-115], 사람에서 인을 단독으로 제한하는 것의 유용성여부는 확실하지 않다.

Table 4. Factors for Progression to Chronic Renal Failure

Persistent activity of underlying renal disease
Intraglomerular hypertension and Glomerular hypertrophy
Phosphate retention, with interstitial CaPO4 deposition
Systemic hypertension
Increased prostaglandin synthesis, renal eicosanoid
Hyperlipidemia
Metabolic acidosis
Changes of Glomerular permselectivity, Proteinuria
Tubulointerstitial disease
Retained uremic toxins
Filtered iron in nephrotic syndrome
Essential fatty acid, unsaturated fatty acid
Response to treatment
ACE inhibitors
Ca^{--} antagonist
Other antihypertensive regimens.
Anticoagulant,
Antiplatelet antiaggregant
Lipid lowering agent
Corticosteroid
Diet factors : Protein
CHO and calory intake
Lipid
Na, K, Ca, P, Iron & Vitamines
Age
Gender
Anemia

2. Systemic hypertension

전신적인 고혈압은 진행된 신질환을 가진 대부분의 환자에서 나타나며 나아가서 신기능을 소실하도록 촉진하게 하는 것으로 알려져 있다[37]. 또한 당뇨병성 신증에 항 고혈압치료하는 경우 신기능 저하를 더디게한다는 보고도 있다[38]. 혈관질환에 의한 허혈에 의해 사구체로의 perfusionol 감소되고 이로 인해 사구체경화증이 유발된다고 알려져 왔는데, 최근의 연구에서는 동맥경화증이 없이도 FSGS가 발생하는 것이 확인되었고 실제 많은 사구체 질환에서 허혈보다 사구체의 hyperperfusion과 hypertension이 사구체의 구조적 손상을 가져온다 하였다[2]. 실제로 출생직후 고혈압이 발생하고 후에 사구체 경화가 발생하는 spontaneously hypertensive rat에서 reserpin, hydralazine 및 chlorthiazide을 투여하여 혈압을 정상으로 유지하여 FSGS로의 진행을 지연시킨 연구는 사구체경화에 고혈압이 중요한 역할을 할 것이라는 것을 다시 한번 확인해 주었다[39]. 또한 Azar[40]는 autoregulatory mechanism에 의한 유입세동맥의 조절수축이 사구체경화 발생을 억제한다고 하였는데 juxtamedullary nephron에서 사구체경화가 더 잘 오는 것은 superficial cortical 사구체에 비해 autoregulation이 미약하기 때문이라고 하여 고혈압 이외에 autoregulatory mechanism도 사구체 경화와 관련될 수 있음 보고하였다. 이외에 Mogensen도[41] 고혈압을 치료하면 GFR 감소속도를 60%까지 낮추어 신손상을 지연시킬 수 있다고 하였고, Klahr[42]는 고혈압을 140/90 mmHg까지 적극적으로 치료하면 혈압강하에 비례하여 GFR이 감소되므로 사구체손상이 지연된다고 하였으며, 특히 Brazy 등[37]은 이완기 혈압의 조절이 사구

체경화의 진행 조절과 상관관계가 있다고하여 고혈압과 사구체경화와의 중요성을 밝힌 바 있다. 따라서 고혈압의 치료가 신기능 유지에 큰 도움이 될 수 있을 것으로 생각되나 그 기전에 따라 적절한 약제를 투여하여야 할 것으로 생각된다.

3. Increased prostaglandin synthesis, renal eicosanoid

사구체의 prostaglandin생성 증가는 사구체 질환을 진행시키는 것으로 생각된다. Prostaglandin생성 증가에 의한 신혈관 확장으로 신혈류를 증가시켜 GFR을 유지하는 것은 일시적으로는 신손상에 대한 잔여신원의 적절한 대응이 되겠으나 결과적으로는 신질환의 진행을 악화시키게 된다[43]. Non steroidal anti-inflammatory drug(NSAID)의 투여는 신혈관 수축을 유발하고 사구체내압을 낮추어 단백뇨의 약 50% 이상을 감소시켜 신 질환의 진행을 억제할 수 있으나, 한 편으로는 GFR의 약 20%를 감소시켜 혈장 creatinine을 증가시킬 수 있다 하였다[44]. 또 Logan 등[45]은 편측신절제 rat에 Indomethacin을 투여할 때 신장내의 PGE_2와 6-keto-PGF_{1a}가 증가되며 잔여 신비대가 억제되고 indomethacin을 안주면 비대가 진행되는 것을 확인한 바 있고, 이외 Purkerson 등[46]도 renal injury model에서 thromboxane A_2(TXA_2)가 증가하며 이때 TXA_2 synthesis inhibitor를 주면 inulin 청소율은 감소되나, 사구체경화가 지연되는 것을 확인하여 prostaglandin이 보상성신비대 및 사구체 경화에도 중요한 역할을 한다는 것을 증명하였다.

4. 고지혈증(Hyperlipidemia)

고지혈증은 만성신장질환 환자, 특히 신증후군 환자에서 저명한데 이것은 전신적 동맥경화를 촉진할 뿐만 아니라 신질환의 진행을 촉진한다[47]. 고지혈증이 신장질환에 관여한다는 증거는 콜레스테롤을 투여하는 경우 신질환이 진행하나 지질저하제인 lovastatin 등을 투여시 신손상의 속도가 감소한 실험 결과 등에 의해 증명 되었다[47-49]. 지질이 신손상에 관여하는 기전은 아직 확실하지 않으나 사구체 내압을 높이는 것이 중요한 기전으로 알려져 있다. 그러나 지질저하제 투여시 사구체 내압의 감소를 가져오지 않으면서도 신손상을 늦출 수 있는 것으로 알려져 있다. 이것은 고지혈증이 사구체 내압의 상승이외에도 다른 기전에 의하여 신손상을 발생시킨다는 것을 시사한다[47]. 또한 고지혈증은 LDL receptor를 가진 혈관간세포의 증식을 자극하고, monocyte에 대한 chemoattractant 및 fibronectin, ROS의 생성을 증가시키는 것으로 확인되 고지혈증이 당뇨병성신병증의 악화를 가져오고, 만성사구체질환 환자의 혈관간세포와 상피세포에서 LDL-receptor의 발현을 증가시키는 등의 기전으로 신손상을 악화시키는 것으로 생각된다[47, 50-51].

이외에도 손상된 사구체의 투과성 항진으로 lipoprotein lipase activator들이 감소한 결과 고지혈증이 발생하고 그 결과 여과된 lipoprotein이 메산지움세포내에 축적되어 메산지움세포 증식과 메산지움기질이 확장되어 신질환의 진행을 초래하고, 세뇨관 간질내에 축적된 lipoprotein은 세뇨관간질질환을 유발한다는 보고도 있고[52], Diamond[53]는 말초 단핵구가 손상된 사구체내피세포를 통해 메산지움에 도달하면 콜레스테롤을 섭취하여 foam cell이 되어 메산지움 세포증식과 기질확장을 초래하여 사구체경화가 일어난다고 하였는데 Moorhead는[54] anti-macrophage 항체 투여로 사구체 macrophage가 감소하며 사구체의 조직학적 손상이 지연되는 것을 확인하여 mesangial phagocytosis의 증가 등에 의하여서도 사구체의 손상이 발생한다 하였는데, 이 이론을 아직 인체에 적용시킬 수 있는지는 아직 확실하지 않다.

5. Metabolic acidosis

신손상을 받는 경우 남아있는 각 신원은 더 많은 양의 산을 배설한다. 주로 $NH4^+$로 배설하는데 이것이 조직에 축적되는 경우 보체를 활성화시켜서 tubulointerstial tissue에 손상을 가져오는 것이 동물실험상 밝혀졌다[30]. 또한 alkali를 투여하여 체내 acid를 중화시키는 경우도 $NH4^+$의 생성도 줄여 신조직손상을 예방할 수 있을 것으로 생각되는데[30], 이같은 alkali의 치료 효과가 아직 사람에서는 입증되지 않았다. 그러나 신기능 손상의 예방 이외에도 osteopenia, muscle wasting을 예방할 수 있는 잇점이 있어 대사성 산증의 치료가 신손상의 예방에 도움이 될 것으로 판단된다.

6. Changes of glomerular permselectivity & Proteinuria

사구체모세혈관에서 혈장단백과 다른 macromale-

cule들은 사구체기저막에서 여과되지 않는다. 그러나 신질환이 있을 때 사구체 permselectivity에 변화가 와서 혈장단백은 비정상적으로 메산지움내로 이행하는데 이것이 사구체경화와 연관이 있을 것으로 생각된다[55]. 사구체선택투과성의 변화는 메산지움내에 침착된 macromolecule의 양을 증가시키고 이것이 메산지움 세포를 활성화 함으로써 사구체경화가 시발되는데 매우 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. Remizzi 등[23]은 Munich-Wistar rat에서 생후 7주 정도에 자연적 신손상이 나타나나, ACE inhibitor를 투여할 때 단백뇨 등이 호전된다고 보고하였는데, 이것이 ACE inhibitor에 의하여 사구체 permselectivity가 개선되어 단백뇨의 감소가 나타난다 하였다. 또한 단백뇨 자체가 신질환의 진행에 기여하는 것으로 여겨져 왔는데 혈관간조직이 macromolecule로 loading 되고, tubulointerstitial injury를 야기시키는 것이 주 기전으로 생각된다[56]. 즉 단백질이 많이 여과가 되는 경우 proximal tubule에서의 재흡수가 증가하여 tubular cell이 손상을 받아 lysozyme 등을 간질조직으로 분비하여 tubulointerstitial 손상을 발생시키는 것으로 생각된다. 따라서 단백식이를 제한 하던지 항고혈압제의 투여로 사구체고혈압을 낮추고 protein filtration을 제한 하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다.

7. Tubulointerstitial disease

앞에서 언급한 바와 같이 대부분의 만성 신질환은 tubular dilatation과 interstitial fibrosis 등 tubulointerstitial 손상이 동반되는데 이것은 일차적인 tubulointerstitial 질환(Table 2)은 물론 사구체 손상에 이차적으로 동반되는 경우(Table 1)도 많다[35, 57]. Tubulointerstitium의 손상 정도가 사구체 손상 정도보다 GFR과 신장의 longterm prognosis를 예측하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있고 실제 이 같은 결과가 IgA nephropathy, membranous nephropathy, MPGN, lupus nephritis 등 대부분의 진행성 사구체 신염에서도 확인되었는데, 이때 tubular atrophy, obstruction 등의 결과로 신원의 소실이 발생한는 것으로 알려져 있다[3, 58-60]. Tubulointerstitial 질환의 발생 기전은 아직 잘 알려져 있지 않은데 위에서 언급한, calcium deposit, 대사성 산증 등 이외에도 사구체 신염과 주로 관련된 것으로 알려진 active immunologic process가 관여하기도 한다. 이 과정은 질환의 초기부터 시작되거나 또는 사구체 염증의 진행으로 시작되기도 한다. Immune activation의 결과로 분비된 cytokine들에 의하여 T cell이 활성화되어 interstitium으로 T cell adhesion, T cell migration 일어나 tubulointerstitial 손상을 주는 것으로 알려져 있고, 이때 관여하는 간질 섬유화에 작용하는 cytokine으로도 역시 TGF-β가 잘 알려져 있다[59-63].

8. Retained uremic toxins

동물 실험상 사구체 경화증을 유발한후 아직 요독증에 빠지지 않은 동물에 투석을 시행하면 사구체 손상의 속도를 늦추며 사구체의 손상을 방지 한다는 보고가 있다[64]. 이것은 신손상 진행중에 ultrafiltrable toxin의 정체가 이차적 신손상과 관련이 있는 것을 암시하나 그 기전은 확실하지 않다.

9. Iron toxicity
(filtered iron in nephrotic syndrome)

정상에서는 걸러지지 않는 iron-trasnferrin 복합체가 사구체의 permeability가 증가한 신증후군 등의 경우에는 걸러져서 세뇨관에서 다시 분리되면, 유리된 iron이 hydroxy radical의 생성을 증가시켜 세뇨관 손상을 주는 것으로 알려져 있다[65].

10. Essential fatty acid, Unsaturated fatty acid

신질환을 가진 실험동물에서 사료내의 필수 지방산 성분을 감소시키면 생존기간이 연장되는데, 이것은 필수지방산지방산변화에 의해 chemoattractant factor가 감소되어 macrophage 침윤이 감소된 결과라고 알려져 있다[66]. 또한 Linoleic acid를 투여할 때 prostaglandin E_1이 증가하고 leukotriene 생성이 감소되어 remnant kidney의 비대를 억제하고 사구체경화가 감소되는 것이 알려져서[67], 지방산이 지질과 마찬가지로 신손상의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 이와 달리 불포화지방산 Omega-3 fatty acid인 eicosapentaenoic acid(EPA)가 어유(魚油: fish oil)에 많은데, 이 fish oil은 IgA 신병증의 치료에 도움이 된다고 알려져 있고[68], 동물실험으로도 증명되었다[69]. 그러나 이와 반대로 fish oil의 투여가 사구체경화의 진행을 촉진했다는 보고도 있어[70] 아직 이에 대한 더 많은 연구가 필요한 것으로 사료된다.

11. Response to treatment

신손상에 관여하는 여러 hemodynamic, metabolic factor들에 대한 치료가 조기에, 특히 creatinine이 1.5-2.0mg/dl에 도달하기 이전에 시작되는 경우 지속적인 신손상의 진행을 차단하거나 늦출 수 있을 것으로 생각된다[24].

1) 항고혈압제

일반적으로 증명되지는 않았으나 ,고혈압이 병의 진행에 해로운 영향이 있음에도 불구하고 고혈압의 치료가 실험적 신질환의 진행을 늦추거나 중단시키는데 도움이 된다는 보고들이 있다[24, 38, 39, 41, 42]. 각 항 고혈압제의 약리기전에 따라 이 효과는 큰 차이를 보이는 것으로 생각되는데 특히 다른 종류의 고혈압제에 비하여 ACE inhibitor들이 이같은 측면에서 효과가 있다고 평가 받고 있다(Fig. 2). 대부분의 만성 신질환환자에서 ATII의 혈장농도가 증가되지 않아 ATII는 국소적으로 작용하는 것으로 알려져 있는데[71] 이 약제는 신체혈압의 변동과 크게 무관하게 ATII의 유출세동맥, post glomerular arteriole에 대한 작용을 차단 이들 혈관의 확장을 유도하여 사구체 고혈압을 예방하고 신손상이 진행하는 것을 억제하는 것으로 생각된다[7, 72-74]. Hydralazine, 이뇨제, β-blocker 등의 항 고혈압제는 이같은 유출세동맥의 확장을 가져오지 않고 주로 유입세동맥의 확장을 유도하는데 심한 경우 혈압강하로 인한 renin-angiotensin계의 활성화로 ATII에 의한 사구체압이 상승하게 되는 경우도 있다[74-76]. Calcium channel blocker 중 diltiazem, verapamil 등 일부의 약제들은 유출세동맥의 확장을 가져오나, 동시에 유입세동맥의 확장도 동반하여[75] 이들 약제에 의한 단백뇨 감소 효과는 ACE inhibitor와 같이 뚜렷하지는 않은 것으로 생각되고, 또 연구결과에 따라서는 calcium channel blocker를 이용한 실험은 단백뇨의 배출과 신손상의 진행에 대하여 상반된 결과를 보이는 경우가 많다[75-76]. ACE inhibitor가 특히 효과가 있는 것은 이 약제가 ATII의 유출세동맥에 대한 작용을 차단하여 사구체 내압의 감소를 가져오는 것만이 아니라 국소적으로 작용하는 ATII[71]의 다른 작용을 차단하고 또 이와 관계 없는 약리작용으로 신손상의 진행을 막기 때문으로도 생각된다. ATII는 하나의 성장인자로 작용하는데 이를 차단시 사구체 및 신외혈관의 비대를 막을 수 있는 것으로 생각된다[77, 78]. ATII는 또한 직접적으로 또는 TGF-β의 발현을 증가시켜서 혈관세포에서 콜라겐의 생성을 증가시키는데 ACE inhibitor로 이를 차단시 신손상의 진행을 늦출 수 있는 것으로 생각된다[77]. 또한 ACE inhibitor는 사구체의 size selectivity를 직접적으로 개선하여 macromolecule의 혈관간조직에의 축적을 막고, 사구체에 혈역학적 변화없이 perm selectivity를 개선하여 단백뇨를 감소시켜 신손상의 진행을 막는 것으로 알려져 있다[78-79]. 이외에도 ACE inhibitor는 단백뇨 감소효과로 혈중 LDL과 lipoprotein(a)의 농도를 10-15% 정도 낮추어 신질환의 진행을 억제하는 것으로 알려져 있다[80]. 이같은 ACE inhibitor의 사람에서의 효과는 주로 당뇨성신증에서 확인되었는데 비 당뇨성 신증에서의 효과는 아직 확실하지 않다. 이들에 대한 연구는 주로 단백뇨와 신질환의 진행속도에 대하여 이루어 졌는데 ACE inhibitor를 투여시 단백뇨의 30-40%를 감소 시키는 것으로 알려졌다[81-84]. 그러나 이외의 항 고혈압제는 단백뇨 감소에 큰 영향을 미치지 않는데, methyldopa는 전혀 효과가 없는 것으로 알려졌고, β-blocker와 이뇨제, α1-blocker도 큰효과가 없는 것으로 알려졌다[81-84]. 그러나 이뇨제와 β-blocker를 동시에 투여하는 경우는 단백뇨 감소 효과가 뚜렷하였다는 보고가 있고[85] calcium channel blocker중 nifedipine 등은 단백뇨 감소 효과가 저명하지 않으나 verapamil과 diltiazem은 단백뇨의 감소효과가 이들과 비교하여 조금더 좋은 것으로 알려져 있다[75].

신기능의 지속적 손상은 단백뇨의 감소와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있는데[86] 사람에서 당뇨병성 신병증 환자에 ACE inhibitor의 투여는 지속적 신손상을 늦추게 하는 것으로 알려져 있다(Fig. 3)[73-74, 87]. 그러나 비당뇨병성 신질환에서 ACE inhibitor의 효과는 아직 확실하지 않은데[72, 73, 88], 이 경우 혈압을 적정수준까지 떨어뜨리는 것이 신질환의 진행을 늦추는데 도움이 되지만 당뇨병성 신병증의 경우와 같이 ACE inhibitor가 특별히 뛰어난 효과를 갖고 있지는 않는 것으로 생각된다. 혈압 치료의 적정선은 아직 확실하지 않으나 mean arterial pressure가 100mmHg 이상인 경우 GFR의 감소가 빨라지므로 그 이하로 조정하던지, 고혈압 환자에서는 이완기 혈압을 80mmHg 이하로, 정상 혈압 환자에게서는 70mmHg 이하로 유지하는 것이 좋다는 보고도 있다[73, 86].

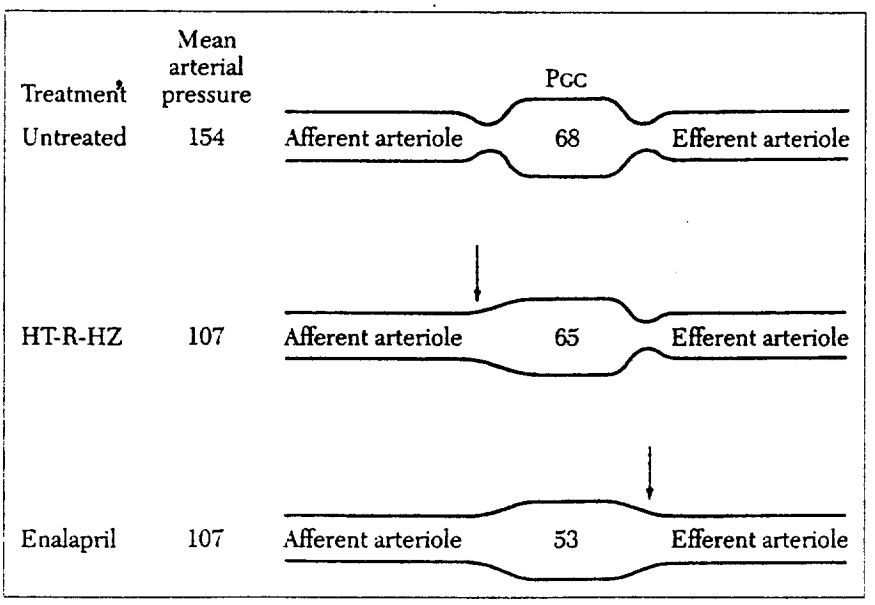


Fig. 2. Relationship between mean arterial pressure(middle column), glomerular arteriolar resistance, and glomerular capillary hydrostatic pressure(P_{GC}) in 3 groups of five-sixths nephrectomize rats. Untreated rats(top column) are hypertensive and have an elevated P_{GC}(normal about 45mmHg) that is largely responsible for the compensatory rise in single-nephron GFR. Reduction of the mean arterial pressure with hydrocholorothiazide-reserpine-hydralazine(middle panel) is associated with afferent arteriolar dilation, little change in the P_{GC} and no protection against glomerular injury(see Fig. 53-2). In comparison, treatmrnt with enalapril primarily dilates the efferent arteriole, resulting in a fall in P_{GC} and substantial protection against glomerulosclerosis. The afferent arteriole is also partially dilated in this setting, probably due to an autoregulatory response to maintain the GFR by preventing an excessive fall in P_{GC}(From Anderaon S, Rennke H, Brenner B : Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive rnal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 77:1993, 1996, by copyright permission of the American Society for Clinical Investigation).

2) 항응고제(Anticoagulant)

사구체의 손상에 기여하는 다른 기전으로 내피 세포의 기능부전이 있는데, 이에 의해 모세혈관내 혈전증이 유발되는 것으로 알려져 있다[89]. 신절제한 rat에서 heparin therapy가 사구체 병변의 진행에 아주 효과적이라는 보고가 있는데[90], 이것이 heparin의 어떠한 생리학적인 효과에 의한지는 확실하지 않다. 그러나 heparin 자체가 혈압을 낮추는 작용이 있으므로 heparin에 의한 혈역학적인 요인이 관여하였을 가능성도 배제할 수 없다[91]. 또한 puromycin nephropathy의 rat에서 glomerulosclerosis로의 진행을 방지하는데, 항응고 효과가 없는 heparin fragments가 항응고 효과가 있는 whole heparin와 유사한 효과가 있는 것을 보고하여[92], 이 질환에서의 신손상의 진행은 응고 기전과는 관련이 크지 않음을 시사한바 있다. 그러나 신절제한 쥐에서 heparin 투여시 신손상의 진행을 지연시켰다는 보고도 있어 신손상의 진행에 있어서 항 응고제 투여의 효과는 아직 확실하지 않다[93].

3) 항혈소판 제제(Antiplatelet Agent and Thromboxane Antagonist)

비면역성 sclerosing process에서 platelet의 역할은 remnant kidney에서 관찰되었는데 platelets와 fibrin의 심한 침착과 함께 사구체 모세혈관에 혈전이 확인된 바 있다[94]. 이 경우 혈역학적 stress 등에 의해 사구체 모세혈관의 내피 세포가 손상을 받으면 혈소판이 활성화되고, 활성화된 혈소판이 platelet activating factor, PDGF, TGFβ and throm-

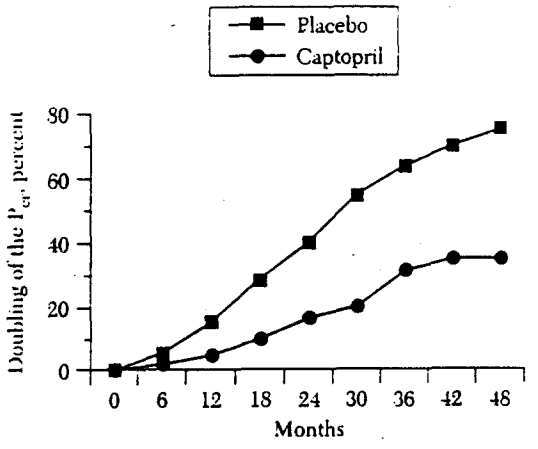


Fig. 3. ACE inhibitor slowe progression of diabetic nephropathy. The effect of the administration of placebo or captopril to type 1 diabetics with overt proteinuria and a plasma creatinine conentration equal to or greater than 1.5mg/dl(132 μmol.liter). The likelihood of a doubling of the plasma creatinie concentration(P_{cr}) was reduced by more than 0% in the captopril group(Date from Lewis E, et al : The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 329: 1456, 1993).

boxanes 같은 물질을 내어 신손상에 관련되는 것으로 알려져 있는데[95, 96], aspirin과 dipyridamole 같은 antiplatelet antiaggregants의 투여는 사구체의 손상의 발생을 지연시키는 것으로 보고된 바 있다[95, 96]. 그 보호 기전은 아직 확실하지 않으나. thromboxane을 억제하여 혈소판 응고를 억제하여 microthrombosis의 발생을 차단하는 것으로 생각된다.

4) Corticosteroid

Glucocorticoid의 투여는 비 면역성 신질환의 진행 억제에 큰 도움이 안될 뿐만 아니라 신절제 모델에서 다량의 corticosteroid의 투여에 의하여 전신 고혈압과 사구체 고혈압이 발생하고, 단백뇨와 함께 FSGS로 진행되는 것이 확인된 바 있다[97].

12. Diet factors

1) Protein

단백식이는 IGF-1, glucagon, kinin 같은 direct renal vasodilator hormone의 분비를 증가시켜, RBF와 GFR을 증가시켜 과여과와 사구체 비대를 가져오는데, 고단백식이로 아미노산이 다량 여과되어 proximal tubule에 진입시 이를 sodium aminoacid cotransporter를 통해 재흡수하는 과정에서 sodium이 다량 재흡수되어 distal tubule로 가는 양이 적어지면, macula densa에서 afferent arteriole을 이완시켜 사구체 압을 높이고 과여과와 함께 GFR을 증가시키게 되는데, 이 tubuloglomerular feed back을 통하여 사구체 비대가 발생하는 것으로 생각된다[98-100]. 또한 여러 실험 동물 모델에서 단백질 식이를 제한하는 경우 사구체경화를 예방하는 것으로 알려져 있는데, 이것은 glomerular arteriole의 저항을 변화시켜 사구체압을 감소시키고 사구체 비대를 억제하는 것으로 알려져 있다[101, 102]. 저단백식이는 다른 기전에 의하여서 신손상을 억제하는 것으로도 알려졌는데, 저단백 식이에 의해 TGF-β와 PDGF의 발현이 감소되며 사구체 경화가 감소하였다는 보고가 있다[103]. 단백 식이의 제한을 0.6gram/kg/day, 혹은 essential amino acid나 nitrogen-free keto analogues에 의한 보충으로 그보다 더 낮게하면 nitrogen balance를 유지하여 신기능을 보호할 수 있는 것으로 보인다[104].

2) CHO and calory intake

1960년 Bras와 Ross 등[105]은 rat에서 일정한 단백 섭취에도 불구하고 탄수화물 섭취를 감소시킬 때 사구체손상의 진행을 억제하였다고 하여 과다한 CHO 나 calory의 섭취가 신손상을 진행시킬 수 있는 가능성을 시사한 바 있다. 또한 최근 Laouari 등[106]은 remnant kidney rat에서 전체 탄수화물과 열량 섭취를 제한하여 glucose의 섭취 억제가 신손상의 진행에 억제효과가 있음을 알게 되었는데, glucose같은 단당류의 섭취 억제가 전분같은 다당류의 섭취 억제보다 더 효과가 있다 하였다. 이와 유사하게 동물 실험상 단백 섭취를 제한 하지 않더라도 calory의 총 섭취를 제한하여 FSGS의 발병과 진행을 억제하였다는 보고는 고단백식이 못지 않게 고탄수화물, 고 calory식이가 신손상의 진행에 중요하다는 것을 말하여 준다. 그러나 그 관련기전은 아직 확실하지 않다[107].

3) Lipid

1982년 Moorhead 등[108]은 신증후군에 동반된 고지질혈증이 세뇨관 간질성 질환과 FSGS의 병인에 기여할 것임을 처음으로 시사하였다. 이를 요약하면, 초기 사구체손상후 GBM의 투과성의 증가가 albumin과 lipoprotein lipase activator의 소실을 가져오고 증가된 low-density lipoprotein은 막의 charge 특

성의 변화에 따라 GBM의 구성성분에 결합하게 되고 이후 기저막 투과성의 증가에 따라 단백뇨가 발생하고. 또한 투과된 지방단백이 혈관간세포의 증식과 기저막물질의 과잉생산을 지극하고, 근위세뇨관에 침착되어 결과적으로 세뇨관 간질 손상에 기여한다 하였다. 또한 동물실험상 고 cholesterol식을 투여하여 FSGS를 유발시키고, 신손상 받은 쥐에서 사구체 경화가 촉진 되는 결과를 확인하여 고지질 식이가 신손상과 밀접하게 연관되었음을 시사한바 있다[48, 109] 또한 같은 맥락으로 저지방 식이나 지질 저하제의 투여가 병의 진행을 지연시키는데, 지질 저하제의 투여와 함께, 식이 필수 지방산 양의 조절이 실험 동물에서 신질환의 진행에 영향을 주는 것으로 생각된다[110]. 여러 기전에 의하여 신손상이 발생되고 진행되는 것으로 알려져 있는데 저지방, cholesterol 식이 요법과 필요한 경우 지질 저하제의 투여로 고지혈증을 피하는 것이 신손상의 진행을 늦추는 것으로 생각된다.

4) Na, K, Ca, P, Iron & Vitamines

일반적으로 sodium의 섭취 억제는 신손상진행 억제에 대개는 도움이 되는 것으로 생각된다[111] 또한 동물 실험에서 potassium을 과량 섭취시키면 혈관 손상을 경감시킨다는 보고[112]가 있지만 아직 확실하지 않다. Ibels 등[113]은 신간질에 calcium salt의 침착이 진행성 신손상을 가져오는데, 저 phosphate 식이, phosphate biner의 투여가 신조직의 calcium량의 감소를 가져 오고 신기능의 손상을 예방한다 하였다[114, 115]. 경구 phosphate binder인 dihydroxyaluminum aminoacetate를 사용하여 phosphate를 제거시키거나, phosphate 섭취제한을 시키는 경우에 신기능 손상의 진행이 억제되는 것을 확인하였는데[114] 그 기전은 아직 확실치 않다. 또한 저 철분 식이도 전신 고혈압 및 사구체 고혈압의 발생을 억제하여서 사구체 손상을 억제시키는 것으로 생각된다[116]. 그리고 vitamin B6, vitamin E와 selenium의 결핍은 부분 신절제한 쥐에서 사구체 손상을 악화시키는 것으로 알려져 있다[117-118].

13. Age

특히 보상성 사구체 비후에 큰영향을 미치는데 쥐에서 출생 직후 일측신 절제시 잔여신 무게가 70% 더 증가하는데 반하여 성숙된 쥐에서는 30-40%의 증가만 보인다[119]. 또한 특별한 질환이 없는 경우도 20-40세 젊은이의 경우 경화된 사구체가 1-2% 이내이나 80대 노인에서는 30%에 이르며[120], 노인에서는 신혈관 질환의 빈도도 젊은이에 비하여 매우 높고, 반대로 사구체신염 발생율은 젊은이 보다 높지는 않으나 일단 어떠한 종류의 신손상이라도 한번 발생시, 급성 신부전, 지속적 신손상의 발생가능성이 높다[121].

14. Gender

사람의 신장 질환 및 동물 실험적 으로 유발된 신장 질환에서, 남성에서 신질환의 진행이 더 빠르다[122]. 이 이유는 아직 확실하지 않으나 남성 sex hormone이 수용체를 통하여 glomerular hemodynamics에 영향을 주어 혈관간세포 증식과 기질의 침착을 유도하기 때문으로 생각된다. 또한 여성의 estrogen의 강력한 anti-oxidant 작용에 의하여 여성 신질환의 진행이 억제되어 남성에서 신질환의 진행이 빠른것으로 생각된다.

15. Anemia

신 질환이 진행됨에 따라 erythropoietin 분비의 감소로 빈혈이 발생하는데 이것은 하나의 protective adaptation으로 생각된다. 이때 anemia는 vascular resistance를 감소시켜 전신 혈압을 감소시키고 사구체 내압도 감소시킨다[123]. 실제로 이같은 상황에서 빈혈의 치료가 사구체의 손상을 증가시킨 보고가 있다[123]. 그러나 임상적으로 투석전 만성신부전 환자에서 유전자 재조합 erythropoietin의 치료는 혈압은 높이나 신질환의 진행을 악화시키지는 못한다는 보고가 있다[124].

결 론

여러 종류의 일차적 원인의 신손상에 의하여 여과에 필요한 effective capillary surface가 상당히 감소하는 경우, RBF가 증가되고 사구체 내압의 증가가 발생하여, GFR이 증가하게된다. 이것은 이차적 신손상의 과정으로 사구체 비대 및 이에 따른 혈류역학적 적응을 가져오는데 이것은 내피, 상피, 혈관간세포 등의 손상을 가져와 microthrombosis, microaneurysm, mesangium expansion, subendothelial hyaline의 축적 등의 병리적 변화를 발생시켜 궁극적으로는 FSGS를 거쳐 global sclerosis에 이르게 되는데,

이같은 진행과정에 크고 작은 영향을 주는 많은 요인들이 있고 이들에 대한 적절한 처치 여부가 신손상의 진행을 악화시키거나 지연시킬 수 있는 것으로 생각된다. 아직 위에서 언급한 모든 것을 사람에 적용할 수 있는지는 아직 확실하지 않으나, 이에 대한 지속적인 연구가 필요하고 이에 따른 적절한 치료를 통해 더욱 많은 환자의 일차적 신손상이 만성신부전으로 진행하는 것을 지연시키거나 억제할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Rutherford WE, Blondin J, Miller JP, Greenwalt AS, Vabra JD : *Chronic progressive renal disease; Rate of change of serum creatinine concentration. Kidney Int 11:62-70, 1977*
2) Rennke, HG, Anderson S, Brenner BM : *The progression of renal disease : Structural and functional correlations. In : Tisher CC and Brenner BM ed. Renal pathology with clinical and functional correlations. 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co. pp116-139, 1994*
3) 대한신장학회 : 우리 나라 신대체요법의 현황-인산기념 등록사업 *1994, 1995.* 대한신장학회지 ***15 (Suppl 2)***:*S1-S24, 1996*
4) Deen WM, Maddox DA, Robertson CR, Brenner BM : *Dynamics of glomerular ultrafiltration in rat : VII Response to reduced renal mass. Am J Physiol 227:556-562, 1974*
5) Hostetter TH, Olson JL, Renneck HG, Venkatakalam MA, Brenner BM : *Hyperfiltration in ramnant nephrons : A potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 241:F85-F93, 1981*
6) Brenner BM : *Nephron adaptation to renal injury or ablation. Am J Physiol 249:F324-F338, 1985*
7) Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM : *Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J Clin Invest 76:612-619, 1985*
8) Bergeron M, Hoang T, Manzini C : *Adenosine and compensatory renal growth. Kidney Int 23: 588-593, 1983*
9) Hayslett JP, Kashgarian M, Epstein FH : *Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. J Clin Invest 47:774-799, 1968*
10) Olivetti G, Anversa P, Rigamonti W, Vitali-Mazza L, Loud AV : *Morphometry of the renal corpuscle during normal postnatal growth and compensatory hypertrophy. J Cell Biol 75:573-585, 1977*
11) Fogo A, Ichikawa I : *Evidence for the central role of glomerular growth promotors in the development of sclerosis. Seminars Nephrol 9: 329-342, 1990*
12) Fogo A, Hawkin EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC, Ichikawa I : *Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. Kidney Int 38:115-123, 1990*
13) Glasser RJ, Velosa JA, Michaels AF : *Experimental model of focal sclerosis : I. Relationship to protein excretion in aminonucleoside nephrosis. Lab Invest 36:519-526, 1977*
14) Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I : *Glomerular hemodynamic changes vs. hypertrophy in experimental glomerulosclerosis. Kidney Int 35:654-660, 1989*
15) Fagin JA, Melmed S : *Relative increase in insulin-like growth factor messenger RNA levels in compensatory renal hypeitrophy. Endocrinol 120:718-724, 1987*
16) Lajara R, Rotwein P, Bortz JD, Hansen VA, Sadow JL, Betts CR : *Dual regulation of insulin-like growth factor I expression during renal hypectrophy Am J Physiol 257:F252-261, 1989*
17) El Nahas AM, Bassett AH, Cope GH, Le Capentier JE : *Role of growth hormon in the development of experimental renal scarring. Kidney Int 40:29-34, 1991*
18) Abboud HE : *Growth factors and diabetic nephropathy : An overview. Kidney Int 52:S3-S6 (suppl. 60), 1997*
19) Flyvbjerg A : *Role of growth hormon, insuline like growth factors(IGFs) and IGF-bindings proteins in the renal complications of diabetes. Kidney Int S12-S19(suppl. 60), 1997*
20) Meyer TW, Baboolal K, Brenner BM : *Nephron adaptation to renal injury. In : Brenner BM ed. The kidney, 5th ed. Philadelphia, W.B. Sounders, pp2011-2048, 1996*
21) Wolf G, Nelson E : *Angiotensin II as a renal growth factor. J Am Soc Nephrol 3:1531-1540, 1993*
22) Kakinuma Y, Kawamura T, Bills T, Yoshioka T, Fogo A : *Blood presure independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions in chronic renal failure. Kidney Int 42:46-55, 1992*
23) Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T : *Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in rat.*

J Clin Invest 85:541-549, 1990

24) Struz F, Miller G : *On the progression of chronic renal diseases. Nephron 69:371-379, 1995*

25) Nagata M, Kritz W : *Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. Kidney Int 42:148-160, 1992*

26) Rennke H : *How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? Kidney Int 45:S58-S63, 1994*

27) Cortes P, Riser BL, Zhao X, Narins RG : *Glomerular volume expansion and mesangial cell mechanical strain : Mediators of glomerular pressure injury. Kidney Int 45(Suppl):S11-S16, 1994*

28) Floege J, Burns MW, Alpers CE, Yoshimura A, Pritzl P, Gordon K, Seifert RA, Bowen-Pope DF, Couser WG, Johnson RJ : *Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the ramnant kidney model. Kidney Int 41:297-309, 1992*

29) Border WA, Noble NA : *TGF-β in kidney fibrosis : A target for gene therapy. Kidney Int 51: 1388-1396, 1997*

30) Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH : *Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats : Interactions of dietary acid load, ammonia, ammonia and complement component C3. J Clin Invest 76:667-675, 1985*

31) Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TH : *Oxygen consumption and oxidant stress in surviving nephrons. Am J Physiol 258:F1354-1362, 1990*

32) Stratta P, Canavese C, Dogliani M, Mazzucco G, Monga G, Vercellone A : *The role of free radicals in the progression of renal disease. Am J Kidney Dis 17:33-37, 1991*

33) Eddy AA : *Interstitial nephritis induced by protein overload proteinuria. Am J Pathol : 135: 719-733, 1989*

34) Rovin BH, Harris KPG, Morrison A, Klahr S, Schreiner GF : *Renal cortical release of a specific macrophage chemoattractant in response to ureteral obstruction. Lab Invest 63:213-220, 1990, 1990*

35) Nath KA : *Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. Am J Kidney Dis 20:1-17, 1992*

36) Loghman-Adham M : *Role of phosphate retention in the progression of renal failure J Lab Clin Med 122:16-26, 1993*

37) Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF : *Progression of renal insufficiency : role of blood pressure. Kideny Int 35:670-674, 1989*

38) Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA : *Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Br Med J 294:1443-1447, 1987*

39) Trippode NC, Frohlich ED : *Similarities of genetic(spontaneous) hypertension. Circ Research., 48:309-319, 1981*

40) Azar S, Johnson MA, Hertel B, Tobian L : *Single nephron pressures, flows and resistances in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. Kideny Int 12:28-40, 1977*

41) Mogensen CE : *Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. Br Med J 285:685-688, 1982*

42) Klahr S : *The kidney in hypertension-villain and victim(editorial). NEJM 320:731-733, 1989*

43) Takahashi L, Schreiner GF, Yamashita K, Christman BW, Badr KF : *Predominant functional roles for thromboxane A2 and prostaglandin E2 during late nephrotoxic serum glomerulonephritis in the rat. J Clin Invest 85:1974-1982, 1990*

44) Heeg J, de Jong P, de Zeeuw D : *Additive antiproteinuric effect of angiotensin-inflammatory drug therapy : A clue to the mechanism of action. Clin Sci 81:367-372, 1991*

45) Logan JL., Lee SM, Benson B, Michael UF : *Inhibition of compensatory renal growth by indomethacin. Prostaglandins 31:253-261, 1986*

46) Purkerson ML, Joist JH, Yates J, Valdes A, Morrison A, Klahr S : *Inhibition of thromboxane synthesis ameliorates the progressive kideny disease of rats with subtotal renal abltion. Proc, Nat, Acad, Sei, USA 82:193-197, 1985*

47) Keane W : *Lipids and the kidney. Kidney Int 46:910-920, 1994*

48) Diamond J, Karnovsky M : *Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. Kidney Int 32:671-677, 1987*

49) Rubin R, Silbiger S, Sablay L, Neudgarten J : *Combined antihypertensive and lipid-lowering-therapy in experimental glomerulonephritis. Hypetension 23:92-95, 1994*

50) Rovin B, Tan L : *LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. Kidney Int 43:218-225, 1993*

51) Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Yl : *Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells. J Am Soc Nephrol*

4:187-194, 1993

52) Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas, M., and Varghese, Z : *Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. Lancet 2:1309-1311, 1985*

53) Diamond JR, Psek I : *Glomerular tumor necrosis factor and interleukin-1 during acute aminonucleoside nephrosis. Lab Invest 64:21-28, 1991*

54) Moorhead JF : *Lipids and the pathogenesis of kidney disease. Am J Kid Dis 17(Suppl 1): S65-S70, 1991*

55) Olson JL, Hostetter TH, Renneke HG, Brenner BM, Venkatchalam MA : *Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. Kidney Int 22:112-126, 1982*

56) Williams J, Coles C : *Proteinuria—A direct cause of renal morbidity? Kidney Int 45:443-450, 1994*

57) Ong A, Fine L : *Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis : Cause or effect. Kidney Int 45:345-351, 1994*

58) D'Amico G : *Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and mem-branoproliferative glomerulonephritis : Survey of the recent literature. Am J Kidney Dis 20:315-323, 1992*

59) Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL : *Tubulointerstitial disease in lupus nephritis : relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function and prognosis. Nephron 44:309-319, 1986*

60) Lan H, Patterson D, Atkins R : *Initiation and evolution of interstitial leukocytic infiltration in experimental glomerulonephritis. Kidney Int 40: 425-433, 1991*

61) Hill P, Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC : *Intercellular adhesion molecule-1 directs migration and localization of interstitial leukocytes in experimental glomerulonephritis. Kidney Int 45:32-42, 1994*

62) Saito T, Atkins R : *Contribution of mononuclear leucocytes to the progression of focal glomerular sclerosis. Kidney Int 37:1076-1083, 1990*

63) Kuncio G, Neilson E, Haverty T : *Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. Kidney Int 39:550-558, 1991*

64) Motojima M, Nishijima F, Ikoma H, Kawamura T, Yoshioka T, Fogo AB, Sakai T : *Role for "uremic toxin" in the progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. Kidney Int 40: 461-469, 1991*

65) Alfrey A, Froment D, Hammond W : *Role of iron in the tubulointerstital injury in nephrotoxic serum nephritis. Kidney Int 36:753, 1980*

66) Rovin BH, Lefkowith JB, Sehreiner GF : *Mechanisms underlying the anti-inflammatory effects of essential fatty acid deficiency in experimental glomerulonephritis, inhibited release of a monocyte chemoattractant by glomeruli, J Immunol 145:1238-1245, 1990*

67) Heifets M, Morrissey JJ, Purkerson ML, Morrison AR, Klahr S : *Effect of dietary lipids on renal function in rats with subtotal nephrectomy. Kideny Int 32:335-341, 1987*

68) Donadio J Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE : *A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy, N Eng J Med 331:1194-1199, 1994*

69) Robinson DR, Prickett JD, Polisson R, Steinberg AD, Levine L : *The protective effect of dietary fish oil on murine lupus. Prostaglandins 30:51-75, 1985*

70) Scharschmidt IA, Gibbons NB, McGarry L, Berger P, Axelrod M, Janis R : *Effects of dietary fish oil on renal insuffciency in rats with subtotal nephrectomy. Kidney Int 32:700-709, 1987*

71) Rosenberg M, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH : *The paradox of renin angiotensin system in chronic renal disease. Kidney Int 45:403-410, 1994*

72) Hollenberg H, Raij L : *Angiotensin converting enzyme inhibition and renal protection. An assessment of implications for therapy. Arch Intern Med 153:2426-2435, 1993*

73) Brunner H : *ACE inhibitors in renal disease. Kidney Int 42:463-479, 1992*

74) Anderson S, Rennke H, Brenner B : *Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 77:1993-2000, 1986*

75) Bakris G : *The effects of calcium antagonist on renal hemodynamics, urinary protein execretion, and glomerular morphology in diabetic states. J Am Soc Nephrol 2(Suppl 1):S21-S29, 1991*

76) Dworkin L, Tolbert T, Feiner HD, Berstein JA, Parker M : *Calcium antagonists and converting enzyme. Kidney Int 43:808-814, 1993*

77) Wolf G, Neilson E : *Angiotensin II as a growth factor as a renal growth factor. J Am Soc Nephrol 3:1531-1540, 1993*

78) Kakinuma Y, Kawamura T, Bills T, Fogo A, Yoshioka T : *Blood pressure independent effect*

of angiotensin inhibition on vascular lesions in chronic renal failure. Kidney Int 42:46-55, 1992

79) Remuzzi A, Perticulli E, Ruggenenti P, Mosconi L, Limonto M : *Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerula size selectivity in IgA nephropathy. Kidney Int 39:1267-1273, 1991*

80) Keilani T, Schlueter WA, Levin HL, Batlle DC : *Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria, using fosinopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, Ann Intern Med 118:246-254, 1993*

81) Heeg J, de jong PE, vander Ham GK, de Zeeuw D : *Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibitor by Lisnopril. Kidney Int 36:272-279, 1989*

82) Apperloo A, de Zeeuw, Sluiter HE, de jong PE : *Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal hemodynamics in non diabetic renal disease. Br Med J 303:821-824, 1991*

83) Rosenberg M, Hostetter T : *Comparative effects of antihypertensives on proteinuria : Angiotensin converting enzyme inhibitors versus alpha-1 antagonist. Am J Kidney Dis 18:472-482, 1991*

84) Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, Braggin P, Fontanaresa C, Dalsente E : *Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. Kidney Int 38:101-107, 1990*

85) Kloke H, Netzel JG, Koene RA : *Angiotensin converting enzyme inhibition and the combination of beta blocker and a diuretic are equally effective in lowering proteinuria in patients with glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 8: 808-813, 1993*

86) Peterson J, Burkart J, Greene T, Hebert L King A, Klahr S, Massry S, Seifter J : *The effect of blood pressure control on progression of renal disease depends on level of proteinuria at baseline evaluation(abstract). J Am Soc Nephrol 4:254, 1993*

87) Lewis EJ, Hunsicker LG, Brain RP, Rhode RD : *The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. N Eng J Med 329:1456-1462, 1993*

88) ter Wee P, Epstein M : *Angiotensin-converting enzyine inhibitors and progression of nondiabetic chronic renal disease. Arch Intern Med 153:1749, 1993*

89) Purkerson ML, Joist JH, Greenberg JM, Kay D, Hoffsten PR, Klahr S : *Inhibition by anticoagulant drugs of the progressive hypertension and uremia associated with renal infarction in rats. Thromb Res 26:227-240, 1982*

90) Olson JL : *Role of heparin as a protective agent following reduction of renal mass. Kidney Int 25:376-382, 1984*

91) Susic D, Mandal AK, Kentera D : *Heparin lowes the blood pressure in hypertensive rats. Hypertension 4:681-685, 1982*

92) Diamond JR, Karnovsky MJ : *Non-anticoagulant protective effect of heparin in chronic aminonucleoside nephrosis. Renal physiol 9:366-374, 1986*

93) Purkerson ML, Tollefsen DM, Klahr S : *N-desulfated/acetylated heparin ameliorates the progression of renal disease in rats with subtotal renal ablation. Clin Invest 81:69-74, 1988*

94) Purkerson ML, Hoffsten PE, Klahr S : *Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. Kidney Int 9:407-417, 1976*

95) Fellstrom B, Klareskog L, Heldin CH, Larsson E, Ronnstrand L, Terracio L : *Platelet derived growth factor receptors in the kidney upregulated expression in inflammation. Kidney Int 36: 1099-1102, 1989*

96) Junaid A, Rosenberg ME, Hostetter TH : *Interaction of angiotensin II and TGF-β in the ramnant kidney(Abstract). J Am Soc Nephrol 4:772, 1993*

97) Garcia DL, Rennke HG, Brenner BM, Anderson S : *Chronic glucocorticoid therapy amplifies glomerular injury in rats with renal ablation. J Clin Invest 80:867-874, 1987*

98) Woods L : *Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. Kidney Int 44:659-675, 1993*

99) King A, Levey A : *Dietary protein and renal function. J Am Soc Nephrol 3:1723- 1737, 1993*

100) Hirschberg R, Kopple J : *Response of insulin-like growth factor I and renal hemodynamics to a high- and low-protein diet in the rat. J Am Soc Nephrol 1:1034-1040, 1991*

101) Jaffa A, Vioc P, Silva RU, Varnek RJ, Stewart JM, Rust PF : *Evidence for renal kinins as mediators of amino acid-induced hyperperfusion and hyperfiltration in the rat. J Clin Invest 89: 1460-1468, 1992*

102) Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM : *Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury : Kidney Int 31:752-759, 1987*

103) Fukui M, Nakamura T, ebihara I, Nagaoka I,

Tomino Y, Koide H : *Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-β in experimental glomerular sclerosis. J Lab Clin Med 121:224-234, 1993*

104) Mitch WE : *Dietary protein restriction in chronic renal failure : Nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insuffiency. J Am Soc Nephrol 2:823-831, 1991*

105) Bras G, Ross MH : *Kidney disease and nutrition in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 6:247-262, 1964*

106) Laouari D, Kleinknecht C : *The role of nutritional factors in the course of experimental renal failure. Am J Kidney Dis 5:147-156, 1985*

107) Tapp DC, Wortham WG, Addison JF, Hammonds DN, Bames JL, venkatachalam MA : *Food restriction retards body growth and prevents end-stage renal pathology in remnant kidneys regardless of protein intake. Lab Invest 60: 184-195, 1989*

108) Moorhead JF, El-Nahas M, Chan MK, VArghese Z : *Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. Lancet 2:1309-1311, 1982*

109) Grone H, Walli A, Grone E, Niedman P, Thiery J, Seidel D : *Induction of glomerulosclerosis by dietary lipids. Lab Invest 60:443-446, 1989*

110) Harris KPG, Purkerson ML, Yates J, Klahr S : *Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 15:16-23, 1990*

111) Lax DS, Benstein JA, Tolbert E, Dworkin LD : *Effects of salt restriction on renal growth and glomerular injury in rats with remnant kidneys. Kidney Int 42:1527 -1534, 1992*

112) Ellis D, Banner B, Janosky JE, Feig PU : *Potassium supplementation attenuates experimental hypertensive renal injury. J Am Soc Nephrol 2:1529-1537, 1992*

113) Ibels LL, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE : *Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. N Engl J Med 298:122-126, 1978*

114) Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM, Alfrey AC, Harris DC, Hammond WS, Schrier RW : *Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of chronic renal failure independent of protein intake. Kidney Int 29:658-666, 1986*

115) Harris DC, Falk SA, Conger JD, Hammond WS, Schreir RW : *Phosphate restriction reduces proteinuria of the uninephrectomized diabetic rat. Am J Kindey Dis 11:489-498, 1988*

116) Remuzzi A, Puntorieri S, Brugnetti B, Bertani T, Remuzzi G : *Renoprotective effect of low iron diet and its consequence on glomerular hemodynamics. Kidney Int 39:647-652, 1991*

117) Wolfson MW, Cohen AH, Kopple JD : *Vitamin B6 deficiency and renal function and structure in chronically uremic rats. Am J Clin Nutr 53: 935-942, 1991*

118) Nath KA, Salahudeen AK : *Induction of renal growth and injury in the intact rat kidney by dietary deficiency of antioxidants. J Clin Invest 86:1179-1192, 1990*

119) Barrows CH Jr, Roeder LM, Olewine DA : *Effect of age on renal compensatory hypertrophy following unilateral nephrectomy in the rat. J Gerontol 17:148-156, 1962*

120) Kappel B, Olsen S : *Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. Virchows Arch A 387:271-277, 1980*

121) Palmer BF, Moshe L : *Effect of aging on renal function and disease. In : Brenner BM ed. The kidney. 5th ed. Philadelphia W. B. Sounders Company, 1996*

122) Silbiger S, Neugarten J : *The impact of gender on the progression of chronic renal disease. Am J Kidney Dis 25:515- 533, 1995*

123) Lafferty H, Anderson S, Brenner B : *A potent modulator of renal hemodynamics in models of progressive renal disease Am J Kidney Dis 17(Suppl 1):2-7, 1991*

124) Anderson S : *Effects of erythropoitein in predialysis patients. Am J Kidney Dis 17(5 Suppl 1):103-106, 1991*