

# Pathogenesis of Childhood Nephrotic Syndrome

경북대학교 의과대학 소아과학교실

고 철 우

## 서 론

미세변화신증후군은 소아 원발성 신증후군의 주요 원인 질환으로서 10세 이하의 소아에서 원발성 신증후군의 90%를 차지하며 연장아에서 50% 이상을 차지한다. 성인에서는 원발성 신증후군의 15-25% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다. 이 질환에서 발병시에 간혹 혈청 크레아티닌 치가 약간 증가할 수도 있으나 일반적으로는 혈청 크레아티닌 치는 정상이며, 드물게는 급성 신부전이 나타날 수도 있다.

'미세변화'라는 질환명은 광학 현미경적 변화에 근거하여 붙여졌다. 즉, 광학현미경적 관찰에서 정상이거나 아주 경미한 배산지음 세포의 증가를 보일 뿐이다. 면역형광현미경적 관찰에서는 면역복합체의 신장내 침착이 없으며, 전자현미경적 관찰에서는 사구체상피세포 죽돌기의 비만성 융합 (diffuse fusion)을 보인다.

최근, 많은 연구자들은 미세변화신증후군은 T-림프구의 기능 장애에 의한 질환이라는데 동의하고 있으며, 따라서 부신피질호르몬, cyclophosphamide 등의 세포 독성 약제와 cyclosporin 등에 민감하게 반응한다. 또한 기능장애가 있는 T-림프구에서 분리된 cytokine이 표적세포인 사구체 상피세포에 손상을 주어서 사구체 기적막의 투과성에 변화를 일으켜서 알부민뇨가 발생한다고 생각하고 있다. 그러나 아직까지 미세변화신증후군을 발병시키는 cytokine은 규명되지 않고 있을 뿐만 아니라 이와 관련된 정확한 병인 기전도 증명되지 않는다고 있다. 원발성 국소분절성 사구체 경화증 (FSGS)은 병인 기전상으로 볼 때 미세변화신증후군과 같은 질환이며 단지 정도의 차이가 있다고 주장하는 연구자들이 있으며, FSGS 환자에서 신이식 후 원 질환의 재발을 일으키는 혈중 순환 인자가 미세변화신증후군을 발병시키는 인자와 동일하

다는 주장이 있다. 따라서 여기서는 미세변화신증후군의 발병 기전과 관련된 최근 연구 동향을 살펴보고자 한다.

### 1. T-림프구에서 유리된 cytokine에 의하여 미세변화신증후군이 발생한다는 증거

최근에 여러 신장 질환의 병인 기전이 규명되고 있지만 미세변화신증후군의 정확한 분자생물학적 병인 기전은 밝혀지지 않고 있다. 이미 기술한바와 같이 부신피질호르몬이나 cyclosporine 등에 잘 반응하고 몇몇 예에서 호즈킨병, 백혈병 혹은 흉선종과 같은 T-림프구 질환에서 미세변화신증후군이 병발하는 것으로 볼 때 이 질환이 면역 계통의 장애에 의하여 발병한다는 것을 강력히 시사한다고 할 수 있다. 20여년 전에도 Shaloub는 이 질환이 T-림프구의 기능에 장애가 생겨서 발병한다고 이미 주장한바가 있으며, 최근에 Koyama 등은 미세변화신증후군 환아에서 분리된 T-림프구에서 hybridoma를 제작하여 배양한 상층액을 쥐에게 주사한 결과 단백뇨가 발생하였고, 신장에서 미세변화신증후군의 변화와 동일한 변화를 관찰하였다. 그러나 아직까지 그들의 연구가 다른 연구자에 의하여 확인되지 않고 있다. T-림프구에 의한 것인지는 확인할 수 없지만 혈중에 미세변화신증후군을 유발시키는 인자가 있다는 것은 미세변화신증후군 산모로부터 태어난 신생아에서 단백뇨가 발생하는 예에서 알 수 있다. 혈중에 순환하는 유발인자가 있다는 것은 치료가 되지 않는 미세변화신증후군 환자의 신장을 이식받은 두 신이식 환자에서 곧 단백뇨가 소실되었다는 보고에서도 알 수가 있다. FSGS에서 신이식 후 원 질환이 재발할 수 있는데 이는 면역 기전이 관여하여 나타난다고 할 수 있다. 그러나 모든 이식신에서 재발하는 것이 아니라 일부에서 재발이 일어나므로 이들 환자들을 대상으로 면역 관련 병인 기전의 규명을 위한 연구가 이루어져야 한다고 생각한다.

실험동물을 이용한 연구도 많이 시행되었는데, 사구체 상피세포에 대한 특이 항체를 사용하거나 purine aminonucleoside, adriamycin 등을 사용하여 사구체 기저막의 투과성을 변화시켜서 알부민뇨를 초래시키고 조직학적으로 사람의 미세변화신증후군과 유사한 변화를 초래시킨다. Orikasa 등은 사구체 기저막의 slit diaphragm에 대한 단일 항체를 쥐에게 투여하여 심한 단백뇨를 발생시키는데 성공하였다. 이러한 실험 연구를 종합하여보면, 혈증을 순환하는 유발 인자가 사구체 상피세포에 작용하여 일시적 장애를 초래하여 사구체 기저막의 투과성을 변화시켜서 단백뇨를 발생케 한다는 가설을 생각해 볼 수 있다.

## 2. 사구체 기저막 투과성

신사구체는 소변 생성의 첫 단계에 관여하는 모세혈관의 특수한 형태로서 혈장을 투과시킨다. 사구체 기저막은 신장의 투과성을 담당하는 한 구성요소로서 바깥으로는 사구체 상피세포와 안쪽으로는 내피세포에 의하여 둘러싸여 있으며 다른 부위의 기저막에 비하여 매우 두껍고, 분명한 3 층에 의하여 구성되어 있다 (Fig. 1). 바깥에서 안쪽의 순서로 lamina rara externa, lamina rara densa 및 lamina rara interna 로 구성되어 있다. Lamina rara externa는 사구체 상피세포에 의하여 lamina rara interna는 내피세포에 의하여 생성된다. 사구체 상피세포는 족돌기를 통하여 lamina rara externa에 붙어 있으며 한부위의 lamina rara externa는 주위의 여러 사구체 상피세포로부터 많은 족돌기들을 공유하여 마치 zipper 같은 모양의 diaphragm slit을 만든다. 사구체의 모세혈관의 내벽

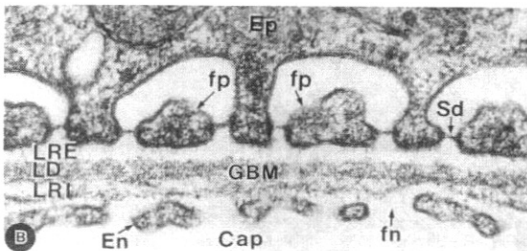


Fig. 1. Higher magnification of the capillary filtration unit. fp: foot process, Sd: slit diaphragm, fn: fenestra, LD: lamina densa, LRE: lamina rara externa, LRI: lamina rara interna, En: endothelial cell, Ep: epithelial cell ( $\times 50,000$ ).

을 덮고 있는 내피세포는 군데군데 창 (fenestra)을 이루고 있어서 사구체 기저막이 직접 혈류에 접촉하게 된다.

사구체 기저막의 투과과정에서의 역할에 있어서는 Farquhar 등에 의하여 많이 알려지게 되었고, 다른 연구자들에 의해 dextran, ferritin, 및 각종 peroxidatic tracer들을 이용한 사구체 기저막의 기능이나 투과 단위인 slit diaphragm 등에 관한 많은 연구가 이루어졌다. Caulfield와 Farquhar는 다양한 크기의 dextran을 이용하여 사구체 투과성을 연구한 결과 투과성은 dextran의 크기에 반비례함을 증명하였고, Brenner 등은 여러 가지 전기적 부하를 가한 dextran을 이용한 실험에서 사구체 투과성은 양전기, 중성 전기, 음전기의 순서로 높았음을 증명하였다 (Fig. 2). 이로서 사구체 기저막의 투과성은 크기와 전기적 부하에 의하여 결정되는 것을 알 수 있다. Cationic ferritin이 사구체 기저막의 내층과 외층에 부착되는 것으로 보아 사구체 기저막의 음이온 부위가 lamina rara externa 및 interna에 분포되어 있는 것을 알 수 있고, 후에 이 음이온 부위는 heparan sulfate proteoglycan (HSPG)로 주로 구성되어 있는 것이 확인

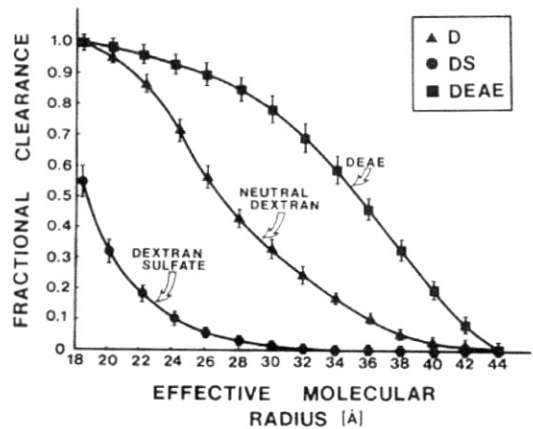


Fig. 2. Fractional clearances of cationic diethylaminoethyl (DEAE)-dextran, neutral dextran, and anionic dextran sulfate plotted as a function of effective molecular radius. A molecule with a fractional clearance of zero is completely excluded, whereas a molecule with a fractional clearance of unit encounters no measurable resistance in its trans capillary passage. Relative clearances of dextran with molecular radii ranging from 2 to 3 nm are as follow: DEAE > neutral dextran > dextran sulfate.

되었다.

Kanwar 등은 HSPG를 분해하는 효소인 heparitinase를 관류시킨 후 양이온, 음이온 ferritin 및 소의 혈청 알부민 (bovine serum albumin, BSA)을 신장에 관류시킨 연구에서 heparitinase에 의하여 처리된 신장에서는 각종 표지자들이 사구체 기저막을 통과하였으며 cationic ferritin은 사구체 기저막의 음이온 부위에 부착되지 않고 anionic ferritin과 동일한 분포를 보였다. 또한 heparitinase 처리 후에는 BSA은 사구체 기저막을 완전히 통과하여 요도계에서 발견되었다 (Fig. 3). 이 연구는 사구체 기저막의 HSPG가 사구체 투과성에 중요한 역할을 하는 것을 확인시켜 주었다. HSPG는 sulfate 기와 carboxyl 기를 가지고 있는데 이에 의해서 음이온 성질을 갖게 되며, 사구체 기저막을 겔 (gel) 양상으로 만들고 사구체 기저막의 전하 장벽 (charge barrier) 뿐만 아니라 크기 장벽 (size barrier)에도 중요한 역할을 한다. 이는 HSPG의 소실이 있고 단백뇨를 보이는 여러 신질환에서 전하 (charge) 뿐만 아니라 크기 선택성이 동시에 소실되는 것을 볼 때 알 수 있다. HSPG는 사구체 상피세포에서 대부분 합성되며 내피세포에서 일부 합성이 되는 것이 확인되었다.

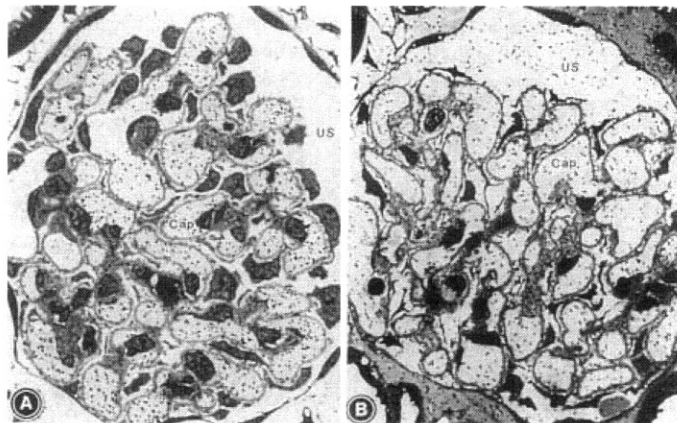
미세변화신증후군의 표적세포는 사구체 상피세포로 생각되고 있다. 사구체 상피세포가 손상을 입으면 HSPG의 생성이 감소하여 사구체 기저막의 전하 장

벽이 소실되어 알부민뇨가 발생된다고 할 수 있다. 미세변화신증후군에서는 다른 신질환과는 달리 크기 장벽의 소실은 상대적으로 적은데 비하여 전하장벽이 주로 소실되어 단백뇨가 발생한다는 것이 확인되었다.

### 3. 신이식 후의 재발

Hoyer 등은 원발성 신증후군 환자에서 신이식 후 수시간내에 원질환의 재발이 소아에서는 50%에서, 성인에서는 30%에서 있어나고, 이들 중 약 50%에서 이 식신의 손실이 있다고 보고하였다. 이와 같이 원발성 신증후군 환자의 신이식에서 원 신질환의 조기 재발은 다른 신질환에서는 볼 수 없는 특징이며 후에 혈중에서 잠재적인 독성 인자를 제거하여 치료를 하는 혈장 교환술 치료의 기초가 되었다.

혈장 교환술만으로 치료가 되는 경우는 많지 않지만 이 치료는 점차 변형되어 cyclosporin, 부신피질호르몬 및 cyclophosphamide 등과 같이 사용하여 관해를 오래 유지하였다는 보고가 있다. 혈장 교환술의 효과는 신이식 후 FSGS의 재발이 있을 후 빨리 치료하면 할수록 좋다고 보고되고 있다. Dantal 등은 10명의 재발 환자에서 1.5 혈장량의 혈장 교환 후 의미 있는 단백뇨의 감소를 확인하였고, 효과는 사구체 경화증의 존재 유무와 치료 전의 단백뇨의 정도와 관계가 깊다고 보고하였다. 또한 그들은 환자의 혈청으로 재발을 일으키는 물질을 확인하기 위하여 protein-A



**Fig. 3.** Light microscopic autoradiograms of the glomeruli from control (A) and heparitinase-treated (B) kidneys that were perfused with radioiodinated bovine serum albumin. After enzymatic treatment, the bovine serum albumin is not retained within the capillary loops (Cap) but escapes into the urinary space (US) ( $\times 1,500$ ).

를 사용하여 면역 흡착을 시도하고 이것을 이용하여 다시 단백뇨를 야기시키는 시도를 하였다.

Protein-A는 IgG를 90% 이상 흡착시키고, 반면에 IgA와 IgM과는 약 50% 정도 흡착하는 성질이 있다. 일부 fibronectin과 교차 반응이 있기는 하나 현재까지는 면역글로불린과 가장 잘 흡착하는 물질이 protein-A라고 할 수 있다. Dantal 등은 10명의 재발 환자에서 protein-A를 사용한 면역 흡착을 통하여 상당량의 단백뇨를 감소시켰으나 약 3-4주 후에는 단백뇨가 다시 재발하였다고 보고하였다. 이러한 protein-A를 사용한 면역 흡착 치료법은 단순한 혈장 교환술에 비하여서는 훨씬 많이 단백뇨를 감소시킨다. 그러나 처리된 혈장의 량과 단백뇨 감소효과와의 관계에서 면역 흡착술이 단순한 혈장 교환술과 비교할 때 훨씬 더 관계가 있는데 이는 환자들의 혈장에는 면역글로불린 이외의 단백뇨의 발생을 억제하는 제 3의 인자들이 포함되어 있기 때문이라고 추정할 수 있다.

결과적으로 protein-A를 사용한 면역 흡착 시에는 사구체 기저막의 투과성에 영향을 주어 알부민뇨를 발생시키는 소위 'glomerular permeability factor' (GPF)를 주로 제거하는 반면에 혈장 교환 시에는 알부민뇨와 관련된 인자 뿐만 아니라 알부민뇨의 발생을 막아주는 모든 인자가 제거된다는 사실을 부인할 수 없다. 그러나 아직까지 protein-A를 사용한 면역 흡착에 관한 연구가 부족한 실정이다. Protein-A를 사용한 면역 흡착법이 다른 사구체 질환보다도 FSGS에서 더욱 더 효과가 있다고 보고되고 있어서 혈중에 원발성 신증후군의 발생과 관련한 인자가 있다는 사실은 상당히 신빙성이 있다고 할 수 있다.

#### 4. Glomerular permeability factor (GPF)의 규명

미세변화신증후군의 혈청 혹은 T-림프구 배양액 등과 신이식 후에 FSGS가 재발한 환자의 혈장을 protein-A를 사용하여 면역 흡착시킨 후 완충액을 사용하여 GPF를 용출시켜서 이들을 쥐에게 정맥주사하거나 복강내 주사하면 단백뇨가 발생하며 용출액의 분석에서 GPF의 크기는 100 kDa 이하의 분자량이라고 추정되고 있어서 면역 글로불린 보다는 작은 크기이다.

여러 연구들을 종합하여 보면 GPF는 사구체 상피세포에 작용하여 사구체 기저막의 음이온 부위를 구

성하는 물질인 HSPG의 생성에 변화를 일으키고, 족돌기의 수축, 둔마 (flattening) 및 박리를 초래하여 크기 장벽에도 영향을 끼쳐서 사구체 기저막의 투과성을 변화시켜서 단백뇨를 발생시킨다고 추정되고 있다 (Fig. 4). 미세변화신증후군에서는 전하장벽의 소실이 크기 장벽에 비하여 더 심하다고 생각되고 있다. 사람의 미세변화신증후군과 유사한 형태학적인 변화를 나타내는 puromycin-aminonucleoside 신증에서 사구체 기저막의 음전하가 감소되어 있으며, polyanion인 heparin을 투여하여 사구체 기저막의 음이온을 회복시키면 단백뇨가 좋아진다. 뿐만 아니라 음이온 부위를 중화시키는 neuramidase로 처리하면 족돌기의 형태학적인 변화를 일으키지 않고 단백뇨가 초래되기도 한다. Guasch 등은 미세변화신증후군 환자의 단백뇨 분석에서 다른 신질환이 크기 장벽이 주로 손상 받는데 비하여 미세변화신증후군에서는 전하 장벽의 소실이 심한 것을 확인하였다. 고 등은 미세변화신증후군 환자의 말초혈액 단백구를 배양한 상층액을 사구체 상피세포에 가하였을 때 사구체 기저막의 polyanion인 HSPG mRNA의 발현이 현저히 감소하는 것을 보고하여 미세변화신증후군에서 사구체 음전하의 감소하는 원인이 GPF에 의하여 사구체 상피세포가 손상을 받아서 발생한다는 것을 암시하였다. 최근까지 사구체 상피세포의 족돌기의 형태학적 변화를 초래하는 연구가 많이 있는데 예를 들면 족돌기가 사구체 기저막에 고정하는 부분인  $\beta 1 \alpha 3$ -integrin, 사구체 기저막의 LDL-수용체 부위에 해당하는 megalin, slit diaphragm과 족돌기의 표면에 분포하는 p51 항원 및 족돌기의 표면에 분포한다고 알려진 podoplamin에 대한 항체를 투여하면 사구체 기저막의

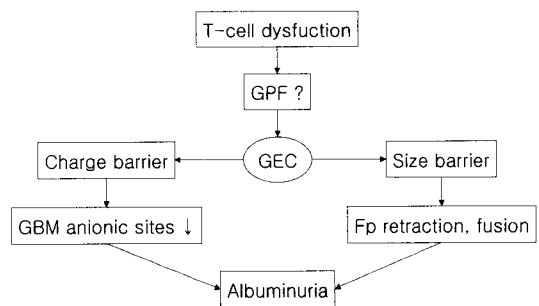


Fig. 4. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome (hypothesis).

음전하에 변화를 주지 않고 죽돌기의 변화가 초래되고 심한 단백뇨가 발생한다. 그러나 미세변화신증후군의 발병과 관련된 사구체 기저막의 전하 장벽과 관련된 연구는 드문 실정으로서 이에 대한 연구가 요구되고 있다.

GPF의 존재에 대하여서는 많은 연구자들이 동의를 하며, 이의 존재를 규명하기 위하여 많은 연구가 진행되고 있으나 아직까지 그 실체가 규명되지 않고 있다. in vitro에서 분리된 GPF를 규명하기 위하여서는 생물학적인 검정을 거쳐야 한다. 예를 들면 의심이 가는 물질을 동물에게 주사한 후 선택적 단백뇨가 발생되고 전자현미경학적으로 미세변화신증후군에서 보이는 소견을 나타내어야 하는 것이다. 실지로 의심이 되는 GPF를 규명하기 위하여 흰쥐나 분리한 사구체에 주사를 한 후 관찰하는 이러한 방법을 동원하고 있으나 이러한 접근 방법은 실제적으로 많은 시간과 노력이 필요할 뿐만 아니라 알부민뇨 또한 매우 미세하다. 따라서 좀 더 간편한 방법의 개발이 필요한 실정이다.

이러한 간편한 방법들을 살펴보면 Tomizawa 등이 guinea pig의 피부의 투과성을 관찰하는 방법으로서 GPF라고 의심되는 인자를 피부에 주사한 후 피부의 투과성을 관찰하는 방법이다. 이 방법은 시행하기가 매우 편리하기는 하나 피부의 투과성이 반드시 사구체 투과성과 일치하겠는가 하는 의문이 있고, 일부 보고에서는 쥐의 신장에 투여했을 때는 알부민뇨와 사구체 상피세포 죽돌기의 변화를 초래했던 불질을 guinea pig의 피부에 주사했을 때는 피부의 투과성을 변화시키지 못했다고 보고하여서 아직까지는 보편화해서 사용하기에는 부족함이 있는 실험 방법이라고 생각한다. Sabin 등에 의하여 제시된 분리된 사구체를 사용하는 Kursiv 법은 사구체 기저막의 투과성 변화에 의한 알부민뇨를 측정할 수 있는 좋은 방법 중에 한가지로 생각이 된다. 이 방법은 분리한 사구체를 등장액에 두었다가 저장액으로 이동시키면 사구체의 크기가 증가하는데 기초를 하고 있다. 만약 사구체 기저막의 투과성을 변화시키는 GPF가 존재한다면 사구체 크기의 증가가 감소하게 된다. 이러한 사구체 크기의 변화는 조건을 바꾼 후 수분 이내에 나타나며 알부민뇨와 일치한다. Savin 등은 이러한 방법을 이용하여 FSGS 환자의 혈청을 가한 후 사구체 투과성이 증가하여 저장액에서 분리된 사구체의 크기가 정상에서 보다 훨씬 작게 증가하는 것을 관찰하였다. 추후

이 방법은 여러 신장 질환에서도 Savin 등의 방법이 시도되어야 하고 좀 더 많은 연구자에 의하여 이 방법이 시행되어 보편 타당성을 획득하여야 할 것으로 생각한다. 최근에는 미세변화신증후군의 표적세포인 사구체 상피세포에서의 polyanion의 생성의 변화를 관찰하는 방법이 시도되고 있다.

## 결 론

결론적으로 소아 미세변화변화신증후군은 아직까지 정확한 병인 기전이 규명되지는 않았지만 최근까지의 많은 보고를 종합하면, T-림프구의 기능장애가 이 질환의 시발점이라고 생각된다. 추정컨데 T-림프구에서 유리된 cytokine이 소위 'glomerular permeability factor'라고 생각되며 GPF의 실체는 아직까지 규명이 되지 않고 있다. GPF의 규명은 미세변화신증후군의 병인기전에 관한 연구에서 최우선으로 해결하여야 할 과제로 생각되며 이에 대한 많은 연구가 집중되어야 할 것으로 생각한다. GPF는 이 질환의 표적 세포인 사구체 상피세포에 손상을 초래하여 polyanion인 HSPG의 생성을 방해하여 사구체 기저막의 전하 장벽을 약화시킬 뿐만 아니라 죽돌기의 수축, 융합 및 소실 등의 형태학적인 변화를 초래시켜 크기 장벽을 손상시켜서 알부민뇨가 초래된다고 추정된다. 미세변화신증후군에서는 전하 장벽이 크기장벽에 비하여 더 심각하게 손상을 받으므로 사구체 기저막의 polyanion인 HSPG의 생성과 미세변화신증후군의 발병과의 관계를 규명하는 것도 필요한 연구라고 생각한다. 마지막으로 이러한 변화가 모든 소아에서 일어나지 않고 일부의 소아에서 발병하는 것으로 볼 때 유전적 소인과 관련된 분자생물학적 연구도 병행되어야 할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Korbet SM, Scharwartz MM, Lewis EJ: Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and reponse to therapy. *Am J Kidney Dis* 23: 773-783, 1994
- 2) Verani RR, Hawkins EP: Recurrent focal segmental glomerulo sclerosis: a pathological study of the early lesion. *Am J Nephrol* 6:263-270, 1986

- 3) Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipid nephrosis. A disorder or T cell function. *Lancet* **2**:556-560, 1974
- 4) Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, et al.: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* **40**:453-460, 1991
- 5) Lagrue G, Branellec A, Niaudet P, et al.: Transmission of nephrotic syndrome to two neonates: spontaneous remission. *Presse Med* **20**:255-257, 1991
- 6) Senggutuvan P, Cameron JS, Hartley RB, et al.: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* **4**:21-28, 1990
- 7) Stephanian E, Matas AJ, Mauer SM, et al.: Recurrence of disease in patients retransplanted for focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* **53**:755-757, 1992
- 8) Dantal J, Baatard R, Hourmant M, et al.: Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis: a one-center study of plasma exchange effects. *Transplantation* **52**:827-831, 1991
- 9) Horikasa M, Matsui K, Oite T, et al.: Massive proteinuria induced in rats by a single intravenous injection of a monoclonal antibody. *J Immunol* **89**:807-814, 1988
- 10) Kerjaschki D: Dysfunctions of cell biological mechanisms of visceral epithelial cell (podocytes) in glomerular diseases. *Kidney Int* **45**:300-313, 1994
- 11) Salant DJ: The structural biology of glomerular epithelial cells in proteinuric disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **3**:569-574, 1994
- 12) Hoyer JR, Vernier RL, Jajarian JS, et al.: Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* **2**:343-348, 1972
- 13) Artero M, Biava C, Amend W, et al.: Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med* **92**:375-383, 1992
- 14) Banfi G, Colturi C, Montagnino G, et al.: The recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplant patients treated with cyclosporin. *Transplantation* **50**:594-596, 1990
- 15) Solomon LR, Cairns SA, Lawler W, et al.: Reduction of posttransplant proteinuria due to recurrent mesangial proliferative (IgM) glomerulonephritis following plasma exchange. *Clin Nephrol* **16**:44-50, 1981
- 16) Munoz J, Sanchez M, Perez-Garcia R, et al.: Recurrent focal glomerulosclerosis in renal transplants proteinuria relapsing following plasma exchange. *Clin Nephrol* **p213-214**, 1985
- 17) Laufer J, Ettenger RB, Ho WG, et al.: Plasma exchange for recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* **46**:540-542, 1988
- 18) Li PKT, Lai FM, Leung CB, et al.: Plasma exchange in the treatment of early recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplantation. *Am J Nephrol* **13**:289-292, 1993
- 19) Zimmerman SW: Plasmapheresis and dipyridamole for recurrent focal glomerular sclerosis. *Nephron* **40**:241-215, 1985
- 20) Mowry J, Marik J, Cohen A, et al.: Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with high dose cyclosporin A and plasmapheresis. *Transplant Proc* **25**:241-215, 1993
- 21) Artero ML, Sharma R, Savin VJ, et al.: Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* **23**:574-581, 1994.
- 22) Cochat P, Kassir A, Colon S, et al.: Recurrent nephrotic syndrome after transplantation: early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* **7**:50-54, 1993
- 23) Dantal J, Testa A, Bigot E, et al.: Disappearance of proteinuria after immunoadsorption in a patient with focal glomerulosclerosis. *Lancet* **336**:386, 1990
- 24) Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al.: Effect of protein-A immunoadsorption on proteinuria of kidney graft recipients with relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *N Engl J Med* **330**:7-14, 1994
- 25) Gjorstrup P, Watt RM: Therapeutic Protein-A immunoadsorption: a review. *Transfus Sci* **11**:281-302, 1990
- 26) Marcen R, Navarro JF, Mampaso F, et al.: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplant patients on cyclosporin. *Nephron* **68**:479-499, 1994
- 27) Zimmerman SW: Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* **22**:32-38, 1984
- 28) Tomizawa S, Nagasawa N, Maruyama K, et al.: Relapse of the vascular permeability factor in minimal change nephrotic syndrome is related to CD4 lymphocytes. *Nephron* **56**:341-342, 1990
- 29) Savin JV, Terreros DA: Filtration in single iso-

- lated mammalian glomeruli. *Kidney Int* **20**:188-197, 1981
- 30) 고철우, 이종기, 장희진, 구자훈 : 미세변화신증후군에서 말초혈액단핵구가 사구체 상피세포의 glomerular basement membrane heparan sulfate proteoglycan의 유전자 발현에 미치는 영향 및 이의 측정을 위한 정량적 PCR법의 개발. *대한신장학회지* **19**:1-11, 2000
- 31) 고철우 : 신사구체 기저막의 heparan sulfate proteoglycan (HSPG). *소아과* **39**:1634-1651, 1996
- 32) Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al. : Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* **65**:634, 2004
- 33) Short CD, Brenchley PE, Webb NA : Minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* **18**:1, 2003
- 34) Strehlau J, Schachter AD, Pavlakis M, et al. : Activated intrarenal transcription of CTL-effectors and TGF-beta1 in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* **61**:90, 2002
- 35) Regele HM, Fillipovic E, Langer B, et al. : Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* **11**:403, 2000