

Henoch-Schönlein Purpura 신염에서 Angiotensinogen M235T 유전자 다형성

인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과

하창우 · 주희정 · 박지경 · 정우영

= Abstract =

Angiotensinogen M235T Polymorphism in Children with Henoch-Schönlein Purpura Nephritis

Chang Woo Ha, M.D., Hee Jung Joo, M.D.,
Ji Kyoung Park, M.D. and Woo Yeong Chung, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University,
Busan Paik Hospital, Busan, Korea*

Purpose : Henoch-Schönlein purpura(HSP) nephritis has a variable range of prevalence from 25 to 50% among HSP patients and is a common cause of chronic glomerulonephritis in children. In our study, we evaluated the distribution and the association of the angiotensinogen(AGT) M235T polymorphism with the clinical manifestations, particularly proteinuria in children with HSP with or without nephritis.

Methods : The AGT M235T polymorphism was determined in children with HSP nephritis (n=33) or HSP without nephritis(n=28) who had been diagnosed at Busan Paik hospital from January 1996 to June 2001. The M235T polymorphism of the AGT gene was determined by PCR amplification of the genomic DNA.

Results : The M235T polymorphism of AGT gene frequency was MM : 75%, MT : 25%, TT : 0% in HSP and MM : 64%, MT : 36%, TT : 0% in HSP nephritis, there was no significant differences in the genotype and allele frequencies between the two groups. No significant differences in clinical manifestations at onset and last follow-up were seen between the two genotypes. When statistical analysis was done according to the presence of the M allele, the amount of 24-hour urinary protein excretion and the incidence of moderate to heavy proteinuria(>500 mg/m²/day) at onset and at last follow-up were higher in the MT genotype than in those of in the MM genotype but these difference were not statistically significant.

Conclusion : We suggest a lack of association between M235T polymorphism of the AGT gene and clinical manifestations in children with HSP nephritis. However, further follow-up studies based on sufficient number of patients and long term follow up periods are necessary to confirm the role of M235T polymorphism of AGT gene in children with HSP nephritis. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:10-17)

Key Words : HSP nephritis, AGT M235T polymorphism

접수 : 2004년 3월 29일, 승인 : 2004년 4월 15일
책임저자 : 정우영, 부산시 부산진구 개금동 633-165
인제의대 부산백병원 소아과
Tel : 051)890-6290 Fax : 051)895-7785
E-mail : chungwy@chollian.net

서 론

Henoch-Schönlein purpura(HSP)는 소아기의

전신성 혈관염을 야기시키는 질환 중 가장 높은 빈도를 차지하며 주로 피부, 위장관, 관절 및 신장 등을 침범한다. HSP 신염은 HSP 환자의 약 25-50%에서 발생하여, 소아 연령에서 발생하는 사구체 신염의 중요한 원인 중의 일부를 차지하고 있다. 대부분의 경우에서 양성의 경과를 보여 예후가 양호한 것으로 보고되고 있지만, 일부 환자에서는 만성 혹은 말기 신부전으로 진행되기도 한다[1]. 사구체 신염에서 진행성 신부전으로 진행할 수 있는 불량한 예후를 나타내는 일반적인 임상적 위험인자들로는 초기 증상이 있을 때의 심한 단백뇨, 손상된 신 기능, 고혈압 등이며, 이 중에서도 단백뇨가 가장 중요한 예후인자로 알려져 있다[2]. HSP 신염의 경우에도 발병 초기에 심한 단백뇨나 신증후군을 동반하는 경우는 불량한 예후를 가진다고 보고되어 있다[3, 4]. 최근 여러 연구에 의하면 IgA 신병증과 HSP 신염에서 신 조직 내 안지오펜신 II의 과반응성이 진행성 경과와 관련성이 있다고 보고되었다[5, 6]. 안지오펜신노겐(angiotensinogen, AGT)은 간에서 합성되는 단백질로 레닌의 작용에 의해 안지오펜신 I으로 변화되며 이는 안지오펜신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE)에 의해 활성형인 안지오펜신 II로 전환된다. AGT 유전자는 지금까지 15개의 변형이 보고되었는데[7] 이 중 특발성 고혈압과 관련성[8]이 높은 것으로 알려져 있는 M235T는 제 1번 염색체에 있는 AGT 유전자의 exon 2에서 704번째 뉴클레오티드의 염기가 thymine에서 cytosine으로 치환되고 결과적으로 235번째 아미노산이 methionine에서 threonine으로 치환되는 것을 말한다. 이런 유전자를 갖는 사람은 혈중 AGT의 농도가 높아 신질환 및 고혈압의 발생 가능성이 높다고 알려져 있으며, 인종, 민족 간에 차이가 있는 것으로 보고되고 있다[10, 12, 17]. IgA 신증을 대상으로 한 연구에서 AGT M235T 유전자의 TT 유전자형이 단백뇨의 중증도와 관련[9]이 있으며 또 T 대립 유전자가 질환의 진행경과의 위험인자라는 주

장[10, 17]도 있으나 일부에서는 그렇지 않다는 보고도 있다[11, 12]. 또 다양한 신 질환의 환자를 대상으로 한 연구에서 M235T 다형성이 신 기능의 저하와는 관련이 없다고 주장하였다[13]. 반면 AGT 유전자 다형성과 HSP 신염의 진행성 경과와 관련성에 대한 연구는 매우 미약하다.

이에 저자들은 HSP 환자들을 대상으로 하여 신장의 침범이 있는 군과 없는 군으로 분류하여 양군 사이에 AGT M235T 유전자 다형성의 분포에 차이가 있는지를 조사하고, HSP 신염 환자군을 대상으로 AGT M235T 유전자 다형성이 임상양상과 특히 단백뇨와 관련이 있는지를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 1월부터 2001년 6월까지 부산백병원 소아과를 방문하여 Henoch-Schönlein purpura로 진단된 61명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 요검사 상 신장의 침범이 확인된 환자는 33명이었다. 신장의 침범이 확인된 환자는 혈액검사, 신기능검사, 일반 소변검사를 실시하였고, 24시간 채집뇨 검사를 통해 총단백 정량 및 사구체 여과율을 조사하였다. 평균 25개월 동안 추적검사 하였으며 추적검사시 위의 검사들을 반복하여 실시하였다.

2. 방 법

1) 혈액에서의 DNA 분리

환자에서 채취한 EDTA 말초혈액 500 μ L에 RBC lysis 완충액(pH 7.5) 1 mL를 첨가하여 12,000 rpm에서 2분간 원침하고 침사에 증류수 240 μ L와 5 \times proteinase buffer 80 μ L를 넣고 재부유한 다음 20% SDS 20 μ L와 20 mg/mL의 proteinase K 15 μ L를 가하고 강하게 진탕하였다. 이를 56 $^{\circ}$ C에서 15분간 방치한 다음 6 M NaCl 100 μ L를 첨가하여 30초간 진탕하였다.

다시 12,000 rpm에서 10분간 원침한 후 상층액을 옮긴 후 1 mL의 무수에탄올을 가하여 잘 혼합한 후 10분간 원침하여 DNA 침사를 얻었다. 1 mL의 70% 에탄올을 DNA 침사에서 가하여 잘 혼합한 후 12,000 rpm에서 10분간 원침하여 정제된 DNA 침사를 얻었다. 분리된 DNA는 검사 전까지 -20°C에 보관하였다.

2) 종합 효소 연쇄반응의 수행

사용한 시발체는 바이오니아(주, 한국)에 주문 제작하여 사용하였다. 시발체의 염기서열은 5'-GATGCGCACAAAGTCTCTG-3', 5'-CAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCGC-3'이었다. 반응혼합물은 5 μ L의 DNA 추출액을 가하여 50 μ L가 되도록 하였으며 각각 2 μ M의 시발체, 1.25 units의 Taq polymerase(Promega, USA), 5 μ L의 10 \times reaction buffer, 1.25 mM MgCl₂, 각각 200 μ M의 dNTP(dATP, dGTP, dCTP, dTTP)가 함유되도록 최종 농도를 조정하였다. 핵산증폭기(GeneAmp PCR system 9600, Perkin-Elmer, Norwalk, USA)를 이용하여 94°C에서 5분간 전변성시킨 다음 94°C에서 1분간 변성, 58°C에서 1분간 annealing, 72°C에서 1분간 extension하는 과정을 3회 반복한 다음 72°C에서 5분간 연장반응 시켰다. 증폭산물의 확인을 위하여 ethidium bromide를 포함한 2% agarose gel에서 100 V로 30분간 전기영동 후 UV transilluminator 하에서 303 bp 크기의 증폭산물의 띠를 관찰하였다. 안지오텐신 유전자의 M235T 유전자형을 알기위해 PCR 증폭산물을 제한효소처리 하였다. 5 μ L의 PCR 증폭산물에 1 unit의 SfaN I, 1 μ L의 reaction buffer 와 증류수 3 μ L를 첨가하여 37°C에서 하룻밤 방치한 다음 2% agarose gel에서 전기영동한 다음 절단된 띠의 크기를 확인하였다. Methionine 형(MM형)은 절단되지 않은 303 bp 크기의 띠를, threonine 형(TT형)은 266 bp와 37 bp 두 개의 띠를 확인하였다. 이형접합형인 MT 형은 303 bp, 266 bp와 37 bp 등 3개의 띠를 보였다(Fig. 1).

3) 통계적인 분석

모든 성적은 각 유전자형에 따라 평균과 표준편차로 표기하였으며 환자군과 대조군에서 유전자형의 빈도 검증은 Hardy-Weinberg equilibrium 모형에 따른 예상되는 빈도와 χ^2 -test로 검증하였다. 유전자형에 따른 각 군 간의 비교는 가능한 경우에 χ^2 -test로 검증하였고 평균치 검증에 Wilcoxon ranked sum test를 이용하였으며, 모든 통계의 검증은 $P < 0.05$ 를 유의수준으로 하였다.

결 과

1. HSP 신염군과 HSP 군에서 AGT M235T 유전자형 분포

AGT M235T 유전자형의 분포는 HSP군에서 MM형이 75%, MT형이 25%, 그리고 TT형이 0%이었다. HSP 신염군에서는 MM형이 64%, MT형이 36%, TT형이 0%으로 HSP 신염군과 HSP 군 사이에는 유전자형 분포의 유의한 차이는 없었다($P=0.56$). 대립유전자의 빈도도 양 군간에 차이가 없었다(Table 1).

2. AGT M235T 유전자형에 따른 임상적 양상

HSP 신염군에서 MM과 MT형 각각의 유전자형간의 임상양상은 단백뇨의 동반, 사구체 여과율, 혈청 알부민, 혈청 크레아티닌치 등은 초기와

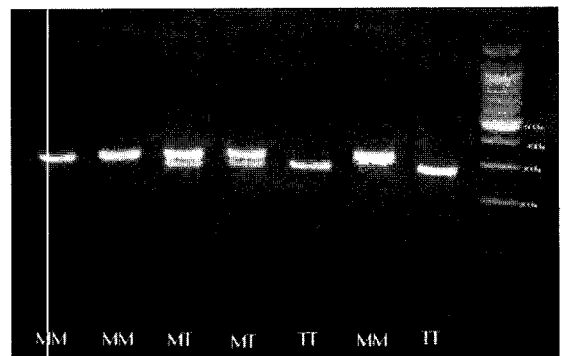


Fig. 1. Electrophoresis of PCR products containing angiotensinogen gene.

Table 1. Genotype/Alelle Frequencies for Angiotensinogen Gene M235T in Children with Henoch-Schönlein Purpura(HSP) and Henoch-Schönlein Purpura Nephritis(HSPN)

AGT* M235T gene	HSPN(n=33)	HSP(n=28)
Genotype(%)		
MM	21(64)	21(75)
MT	12(36)	7(25)
TT	0	0
$\chi^2(2\text{ df})=1.15; P=0.56$		
Allele		
M	0.81	0.88
I	0.19	0.12

*angiotensinogen

추적 관찰후의 검사에서 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. 추적기간 동안 말기신부전으로 진행되어 신장 이식을 받은 경우가 1명 있었는데 MT형이었으며 나머지 환자는 모두 정상적인 신기능을 유지하고 있으며, 고혈압의 발생도 관찰되지 않았다. MM형과 MT형을 비교 분석을 하였을 때 MT형에서 단백뇨의 발생빈도가 초기와 추적 관찰 후 각각에서 67%, 33%로 MM형의 48%, 29%에 비해 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.460, P=1.0$)(Table 2).

3. AGT M235T 유전자형에 따른 단백뇨와의 상관분석

HSP 신염군에서 각각의 유전자형에 따른 단백뇨의 비교시 24시간 채집뇨의 단백질량은 초기와 추적관찰 후 각각 MM형 448.9 ± 634.3 mg, 381.8 ± 640.5 mg, MT형 917.9 ± 995.2 mg, 863.5 ± 1394.2 mg으로 MT형에서 MM형에 비해 높은 경향을 나타내었으나, 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.3529, P=0.8469$). 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/m²/day)를 가진 경우도 초기와 추적 관찰 후 각각 MM형에서 29%, 20%, MT형에서 42%, 36%로 MT형에서 MM형에 비해 높은 경향을 나타내었으나, 통계적으로 유의하지 않았다 ($P=0.471, P=0.405$)(Table 3).

Table 2. Comparison of Clinical and Laboratory Data in Children with Henoch-Schönlein Purpura Nephritis according to the Angiotensinogen M235T Polymorphism

AGT* type	MM	MT
Number of patients	21	12
Age at onset(mo [†])	94.5 ± 32.9	102.2 ± 29.1
Sex (M:F)	9:12	4:8
Durations of follow up(mo [†])	26 ± 23	29 ± 25
Incidence of proteinuria		
Initial(%)	10/21(48)	8/12(67)
Final(%)	6/21(29)	4/12(33)
Ccr [‡] (mL/min/1.73m ²)		
Final	109.7 ± 36.9	103.2 ± 16.6
Albumin(mg/dL)		
Initial	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.5
Final	4.1 ± 0.2	3.8 ± 0.6
Scr [§] (mg/dL)		
Final	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2

*angiotensinogen, [†]months, [‡]24-hour urine creatinine clearance, [§]serum creatinine

고 찰

신장질환에서 레닌-안지오텐신계의 병태생리학적 역할이 알려지고 신 조직내 안지오텐신 II의 과반응성이 IgA 신증과 HSP 신증의 진행성 경과와 관련성이 보고되었다[3, 4]. 최근 분자생물학적 기법의 발달로 혈관 내피세포와 조직 내에서도 레닌-안지오텐신계가 존재한다고 알려졌으며, 내피세포에 존재하는 레닌-안지오텐신계에 의하여 생성된 안지오텐신 II는 강력한 혈관 수축제로서 혈관 내피세포 손상, 혈관 근육 증식에 관여한다[14]. 그리고 안지오텐신은 신조직내 매산 지움 세포와 기질의 증가를 초래하여 결국 사구체 용적의 증가, 사구체 경화를 유발하며, 콜라겐의 합성을 조장하는 것으로 알려져 있다[15]. 안지오텐시노겐(AGT)은 간에서 합성되는 단백질로 레닌의 작용에 의해 안지오텐신 I으로 변화되며 이는 안지오텐신 전환 효소(ACE)에 의해 활성형인 안지오텐신 II로 전환된다. 레닌-안지오텐

Table 3. Degree of Proteinuria in Children with Henoch-Schönlein Purpura Nephritis according to the Angiotensinogen M235T Polymorphism

AGT* type	MM	MT
Number of patients	21	12
Durations of follow up(mo [†])	26±23	29±25
Mean amount of proteinuria(mg/m ² /day)		
Initial	448.9±634.3	917.9±995.2
Final	381.8±640.5	863.5±1,394.2
Patients with moderate to heavy proteinura(≥500 mg/m ² /day)		
At onset		
Number/total number(%)	6/21(29)	5/12(42)
Final		
Number/total number(%)	4/20(20)	4/11(36)

*angiotensinogen, †months

신계에서 AGT의 역할은 상대적으로 덜 관심을 끌어 왔는데 그 이유[7]는 첫째, 일반적으로 효소 반응에서 충분한 농도를 유지하여 최대 반응 속도를 초과하는 농도로 존재하는 것이 보통이고, 둘째, 레닌-안지오텐신계 사이에는 강력한 되먹이기 사슬이 존재하므로 레닌 활성도가 안지오텐신 노면에 비해 상대적으로 중요하다는 점 때문이다. 레닌의 혈중 농도는 picomole 수준이며 AGT는 1 mmol 정도로 알려졌는데 AGT로부터 안지오텐신 I을 만드는 레닌의 효소반응에서 Km=1.23±0.1 mmol로 일반적인 AGT 혈중 농도에 레닌에 의한 안지오텐신 I이 합성되는 효소반응은 최대 반응 속도의 절반이라 가정할 수 있으므로 이는 AGT의 혈중농도가 때에 따라 레닌 안지오텐신 효소반응에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 레닌 안지오텐신계 내의 여러 유전자 다형성이 심혈관계의 질환과 관련이 있다고 알려져 왔는데 그 중 AGT 유전자는 지금까지 15개의 변형이 보고되어 오고 있다. 이 중 특발성 고혈압과 관련성이 높은 것으로 알려져 있는 M235T는 제 1번 염색체에 있는 AGT 유전자의 exon 2에서 704번째 뉴클레오티드의 염기가 thymine에서 cytosine으로 치환되고 결과적으로 235번째 아미노산이 methionine에서 threonine으로 대체되는 것을 말한다. 이런 유전자를 갖는 사람은 혈중

AGT의 농도가 높아 신질환 및 고혈압이 발생 가능성이 높다고 알려져 있다. 유전자형은 MM, MT, TT의 유전자형으로 분류되며 유전자형의 차이에 따라 AGT의 혈청 농도와 관련이 있는데 T 대립 유전자가 있는 경우 특히 TT 유전자형에서 MM 유전자형이나 MT 유전자형보다 AGT 활성도가 높다[16]. 그러므로 AGT 유전자의 T형 대립유전자가 신 질환의 진행성 경과에 관여하는 중요한 요인 중의 하나로 간주되어 왔다. AGT 유전자 다형성의 분포는 정상인에서 인종, 민족에 따라 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. Pei 등[10]은 Caucasian을 대상으로 한 연구에서 대조군과 환자군 모두에서 MM형이 35.1%, MT형이 48.2%, 그리고 TT형이 16.7%로 보고하여 MM, MT형이 TT형보다 많았다. Maruyama 등[9]은 일본 소아를 대상으로 한 연구에서 대조군과 환자군에서 MM형 3-4%, MT형 29-32%, 그리고 TT형이 65-67%로 보고하였고, Goto 등[17]도 성인 일본 IgA 신병증 환자를 대상으로 한 연구에서 유사한 분포를 보고하여 TT형이 더 많았다. Hong 등[7]의 국내 연구에서는 고혈압 환자군과 대조군 모두에서 TT형이 59-65%로 더 많은 빈도를 보였으나, 본 연구에서는 MM, MT형이 TT형에 비해 더 많았다. 위에서 이미 언급한 바와 같이 MM, MT, TT형의 분포

는 환자군과 대조군 사이에 유의한 분포의 차이가 존재하지 않았는데, 본 연구에서도 HSP 군에서 MM형이 75%, MT형이 25%, TT형이 0%로, HSP 신염군의 MM형 64%, MT형 36%, TT형 0%에 비해 유전자형 분포의 유의한 차이는 없었다($P=0.56$)(Table 1).

Maruyama 등[9]은 95명의 소아 IgA 신증 환자를 대상으로 한 연구에서 AGT 유전자형에 따른 단백뇨의 정도를 비교하면서 T 대립유전자를 가진 TT형에서 MT/MM형에 비해 신조직 검사 당시의 24시간 채집뇨상의 단백질이 $1,320 \pm 1,420$ mg으로 750 ± 780 mg에 비해 통계적으로 유의하게 높았다고 보고하면서, AGT 유전자 다형성이 IgA 신병증에 있어 단백뇨의 중증도에 있어 중요한 역할을 담당한다고 주장하였다. Pei 등[10]은 MT, TT형의 경우 MM형에 비해 신기능의 저하가 보다 신속하게 진행되었음을 보고하면서 T 대립 유전자의 존재가 IgA 신병증 환자에서 만성 신부전으로의 진행성 경과를 예견해주는 중요한 위험인자라고 주장하였다. 그러나 Schmidt 등[12]은 IgA 신병증 환자에서 TT형의 경우 신부전으로의 진행이 더 빠른 경향을 보였지만, 통계적 의의는 없었다고 보고하였고, Gumprecht 등[13]도 247명의 다양한 신염 환자를 대상으로 한 연구에서 M235T 다형성이 신기능의 저하와 관련이 없다고 주장하였다. Hunley 등[11]은 일본인과 백인종의 IgA 신병증 환자를 대상으로, 신부전의 급속한 진행의 위험인자로서의 AGT M235T 유전자 다형성의 역할을 조사하였으나 의미있는 결과를 얻지 못했다. 최근 Goto 등[17]은 IgA 신병증 환자를 대상으로 10년 동안의 장기간의 추적 관찰을 하였을 때, TT형에서 MM/MT형에 비해 신생존율이 유의하게 낮았음을 보고하면서 Hunly 등[11]의 연구와 비교하였을 때 추적관찰 기간에 차이가 있음을 지적하면서 장기적 관점에서 검토해볼 때 TT형이 예후가 불량하다고 주장하였다. AGT 유전자 다형성과 HSP 신염의 진행과의 관련성에 대해서

는 보고가 없다. 본 연구에서는 단백뇨의 동반, 사구체 여과율, 혈청 알부민, 혈청 크레아티닌치 등의 초기 및 추적 관찰 후의 검사에서 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. TT형이 없었기 때문에, MM형을 MT형과 비교분석을 하였을 때, 단백뇨의 발생빈도와 24시간 채집뇨의 단백질량은 유전자형에 따른 유의한 차이는 없었다. 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/m²/day)를 가진 경우도 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. 24시간 채집뇨의 단백질량도 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.3529$, $P=0.8469$). IgA 신병증은 만성 경과를 보이면서 천천히 진행되는 사구체 질환으로 10년 동안에 20-30%에서 말기 신부전으로 진행한다고 알려져 있다[18]. Davin 등[4]도 HSP 신염을 가진 소아 환자의 약 20%가 20년 후 만성 신부전증으로 진행한다고 하였다. 본 연구는 TT형이 없으므로 해서 TT형과 MM형과의 직접적인 비교 분석이 이루어지지 않았고, 추적 관찰기간이 평균 25개월이므로 보다 정확한 HSP 신염에 대한 AGT 유전자 다형성의 영향을 확인하기 위해서는 보다 많은 증례를 대상으로 장기간의 추적 관찰이 필요하리라 생각한다.

한 글 요 약

목적 : HSP 사구체 신염은 소아 만성 사구체 신염의 흔한 원인이다. 본 연구에서는 HSP 환자들을 신장 침범이 있는 군과 없는 군으로 분류, 양 군 사이에 AGT 유전자의 235번 아미노산이 methionine에서 threonine으로 치환되는 AGT M235T 유전자 다형성의 분포에 차이가 있는지를 조사하고, HSP 신염 환자군을 대상으로 AGT M235T 유전자 다형성이 임상양상과 관련이 있는지를 조사하였다.

방법 : 1996년 1월부터 2001년 6월까지 부산 백병원 소아과를 방문하여 HSP로 진단된 61명의 환자를 대상으로 하였다. AGT M235T 유전자형은 PCR로 측정하였다.

결 과 :

1) AGT M235T 유전자형의 분포는 HSP군에서 MM형이 75%, MT형이 25%, 그리고 TT형이 0%이었다. HSP 신염군에서는 MM형이 64%, MT형이 36%, TT형이 0%으로 HSP 신염군과 HSP 군 사이에 유전자형 분포의 유의한 차이는 없었다.

2) HSP 신염군에서 각각의 유전자형에 따른 단백뇨의 동반, 사구체 여과율, 혈청 알부민, 혈청 크레아티닌치 등은 초기와 추적 관찰 후의 검사에서 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. 추적기간 동안 말기 신부전으로 진행되어 신장이식을 받은 1명은 MT형이었으며 나머지 환자는 모두 정상 신기능을 유지하였고, 고혈압의 발생도 관찰되지 않았다.

3) 24시간 채집뇨의 단백량은 초기와 추적관찰 후 각각 MT형이 MM형에 비해 높은 경향을 나타내었으나, 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.3529$, $P=0.8469$). 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/m²/day)를 가진 경우도 초기와 추적 관찰 후 각각 MM형에서 29%, 20%, MT형에서 42%, 36%로 MT형이 MM형에 비해 높은 경향을 나타내었으나, 통계적으로 유의하지 않았다.

결 론 : 본 연구에서 소아 HSP 신염 환자에서 AGT M235T 유전자형의 분포는 HSP 환자군과 유의한 차이가 없었다. 본 연구의 경우 추적 관찰기간은 평균 25개월이므로 보다 정확한 HSP 신염에 대한 AGT 유전자 다형성의 영향을 확인하기 위해서는 보다 많은 증례를 대상으로 하여 장기간의 추적 관찰이 필요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilks J. Henoch-Schönlein purpura nephritis: long term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child* 1981;56:482-4.
- 2) Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:461-7.
- 3) Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:280-2.
- 4) Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr* 2001;160:689-95.
- 5) Navar LG, Rosivall L. Contribution of the renin angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 1984;25:857-8.
- 6) Raj L, Keane WF. Glomerular mesangium: Its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med* 1985;79:24-30.
- 7) Hong SY, Bang CO, Kim CH, Kim HS, Yang DH, Choi JS, et al. Angiotensinogen M235T variant and essential hypertension in Korean. *Korean J Nephrol* 2000;19(3):455-60.
- 8) Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munore P, Lawson M, Tuner P, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;330:1629-33.
- 9) Maruyama K, Yoshida M, Nishio H, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R. et al. Polymorphisms of renin - angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001;16:350-5.
- 10) Pei Y, Scholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest* 1997;100:814-20.
- 11) Hunley TE, Julian BA, Phillips JA, Summar ML, Yoshida H, Horn RG, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: Potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy. *Kidney International* 1996;49:571-7.
- 12) Schmidt S, Stier E, Hartung R, Stein G, Bahnisch J, Woodroffe AJ, et al. No asso-

- ciation of converting enzyme insertion and deletion polymorphism with immunoglobulin A nephritis. *Am J Kidney* 1995;26:727-31.
- 13) Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Szczechowska EZ, and the End-Stage Renal Disease Study Group. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphism: Risk of chronic renal failure. *Kidney International* 2000;58:513-9.
- 14) Kato H, Suzuki H, Tajima S, Ogata Y, Tomindga T, Sato A, et al. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertension* 1991;9:17-22.
- 15) Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1531-40.
- 16) Jeunemitre X, Soubrier F, Kotekevtssev YV, Lifton RP, Wiliam CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169- 80.
- 17) Goto S, Narita I, Saito N, Watanabe Y, Yamazaki H, Sakatsume M, et al. A(-20)C polymorphism of the angiotensinogen gene and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:980-5.
- 18) D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227-37.