

사구체 기저막 비박화 소견을 보인 미세변화 신증후군에 관한 고찰

경북대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*
김창우, 조민현, 고철우, 구자훈, 박정식*

= Abstract =

A Study on the Association of Thin Glomerular Basement Membrane Abnormality with Minimal Change Nephrotic Syndrome

Chang Woo Kim, M.D., Min Hyun Cho, M.D., Cheol Woo Ko, M.D.,
Ja Hoon Koo, M.D., Jung Sik Kwak* M.D.

Department of Pediatrics, Department of Pathology, Kyungpook University,
College of Medicine, Taegu, Korea*

Purpose: Thin glomerular basement membrane nephropathy (TGBMN) is recognized as the leading cause of microscopic hematuria in both children and adults. However thinning of glomerular basement membrane (TGBM) has been found in healthy adult and also is known to be associated with various renal diseases such as Alport syndrome, IgA nephropathy and mesangial proliferative glomerulonephritis. The association of TGBM with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) has been very rare so that the present study was undertaken to determine the relationship between TGBM and MCNS.

Methods: The study population consisted of 49 children with biopsy-proven MCNS who have been admitted to the pediatric department of Kyungpook University Hospital during the past 5 years from 1997 to 2001. Group I consisted of 8 children associated with TGBM and Group II 41 children without TGBM. Various parameters such as age of illness, duration from discovery of illness to the time of biopsy, family history of hematuria and other laboratory tests were compared between these two groups and the following results were obtained.

Results: Age distribution showed slightly older age in Group I (7.1 ± 3.5 years) compared to Group II (4.8 ± 2.9 years). However this was not statistically different ($P=0.056$). Family history of hematuria was noted in 2 cases in Group II. Though statistically not significant, hematuria was seen in 2 out of 8 cases (25%) in MCNS children with TGBM, compared to 7 out of 41 cases (17%) with MCNS children without TGBM. Other parameters such as BUN, creatinine, 24 hours

urine protein excretion, serum protein, albumin, cholesterol, and T4/T8 ratio, showed no difference.

Also renal biopsy finding showed no significant difference and the thickness of glomerular basement membrane in Group I was 188±30 nm.

Conclusion: TGBM was found in 8 out of 49 children with MCNS (16.3%). And this high frequency of occurrence indicates that these association is not an incidental findings. Typical clinical findings of TGBMN was not noted in all of the 8 children with MCNS associated with TGBM, suggesting that thinning of glomerular basement membrane (TGBN) is secondary to rather than the cause of MCNS. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002 ; 6 : 48-55)

Key Words : Thin Glomerular Basement Nephropathy, Minimal Change Nephrotic Syndrome

서 론

사구체 기저막의 비박화(thin glomerular basement membrane;TGBM)는 1973년 Rogers 등¹⁾이 양성 가족성 혈뇨의 임상양상을 보이는 환자들에게서 신생검 소견상 기저막의 현저한 비박화를 보고한 이래 많은 보고자들에 의하여 thin membrane nephropathy²⁾, basement laminal nephropathy³⁾, thin basement membrane syndrome⁴⁾, thin basement nephropathy⁵⁾ 등의 다양한 명칭이 사용되어 왔다.

비박화 사구체 신증은 대개 혈뇨의 가족력이 있고 우성유전하며 소아 및 성인의 무증상성 혈뇨의 가장 흔한 원인중의 하나로 알려져 있다^{5,8}. 그러나 사구체 기저막의 비박화는 정상성인을 대상으로한 조사에서 전체인구의 5.2-9.2%에서 사구체 기저막의 비박화가 발견된다고 하며⁹ 또한 Alport 증후군의 초기, IgA 신병증 및 메산지움 증식성 사구체 신염 등과 같은 다른 사구체 신장질환 시에도 나타난다고 한다^{3,10,11}.

그러나 사구체 기저막의 비박화와 미세변화 신증후군이 동반된 보고는 희소하여¹³⁻¹⁵ 이에 저자는 지난 수년간 신조직 검사상 사구체 기저막의 비박화 소견

을 보인 미세변화 신증후군 환자 8예를 경험하였기에 사구체 기저막의 비박화와 미세변화 신증후군과의 연관관계를 살펴보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상환이는 1997년부터 2001년까지 5년간 경북대학교병원 소아과에 입원하여 신조직검사상 미세변화 신증후군으로 확진된 49 예를 대상으로 하였으며 환자들은 모두 스테로이드에 대한 반응이 스테로이드 의존형 (prednisolone 1일 2 mg/kg 투여로 완전 완해가 되었으나 감량시 또는 중단후 2주 이내에 재발하는 경우) 이든가 빈번한 재발형 (6개월간 2회 이상 또는 12개월간 3회 이상 재발하는 경우) 이었다. 이중 8 예에서 사구체 기저막의 현저한 비박화(사구체 모세혈관의 50%이상)가 관찰되었으며 이를 제1군으로 하고 나머지 41예를 제2군으로 하여 이들 환자의 발병연령, 신조직 검사까지의 기간, 신질환의 가족력 및 혈뇨의 동반여부, 그리고 24시간 요단백 배설량, 혈청 알부민, 콜레스테롤등의 각종 검사실 성적을 비교 관찰하였다.

신생검은 Franklin modified vim Silverman needle 을 사용하였고, 광학현미경 검사를 위하여 mercuric chloride-formalin으로 고정하여 paraffin에 넣어 4 μm 두께로 잘라내었고, hematoxylin-eosin, periodic acid schiff, Masson's trichrome 및 periodic acid methenamine silver 염색을 하였다. 면역형광현미경

접수 : 2002년 2월 10일, 승인 : 2002년 3월 22일
책임저자 : 구자훈
대구광역시 중구 삼덕2가 50번지
경북의대 소아과학교실
전화: 053) 420- 5701~4 FAX : 053) 425- 6683
E- mail : jhkoo@knu.ac.kr

검사를 위하여 검체를 liquid nitrogen으로 동결하였고, 전기 냉동 박절법으로 IgA, IgM, IgG, C3, C4, fibrinogen에 대한 fluorescein isothiocyanateconjugated rabbit antihuman sera를 사용하였다. 전자현미경 검사를 위하여 2.5% glutaraldehyde로 전고정 하였으며, 0.1M phosphate buffer를 사용하였고, 1% osmium tetroxide로 후고정하여 40-60 nm 두께로 초박절 하였다. 전자현미경 소견상 1개이상의 모세혈관에서 사구체 기저막이 50%이상 광범위하게 얇아져 있는 경우를 thin glomerular basement membrane (TGBM)으로 정의하였다. 통계처리는 student T-test를 사용하였으며 $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

대상환아의 발병연령 및 성별분포는 제1군 7.1±3.5세, 제2군 4.8±2.9세로 제1군에서 다소 연령이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았으며($P=0.056$) 남녀비는 3:1로 양군에서 차이가 없었다(Table 1,2). 발병부터 신조직검사까지의 기간은 제1군 10±13개월 제2군 17±24개월로 유의한 차이가 없었으며 혈뇨의 가족력은 제2군에서 2예에 있어서 관찰되었다. 혈뇨의 빈도는 제1군에서 8예중 2예(25%)였고 제2군에서는 41예중 7예(17%)로 제1군에서 다소 높은 비율을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3,4). 그의 BUN,

creatinine, 24시간 뇨단백 배설량, 혈청단백, 혈청 알부민 및 T4/T8비등의 각종 검사실 소견은 Table 3과 같으며 양군에서 유의한 차이는 없었다. 신조직검사 소견은 Table 5 와 같으며 양군에서 의미있는 차이를 발견할수 없었고 제1군에서 사구체 기저막의 두께는 평균 188±30 nm 였다(Fig.1,2).

Table 1. Age and sex distribution of MCNS with TGBM

Age(years)	Male(%)	Female(%)	Total(%)
0-1	-	-	-
1-2	-	-	-
2-5	1 (16.6)	-	1 (12.5)
5-10	4 (66.6)	1 (50)	5 (62.5)
over 10	1 (16.6)	1 (50)	2 (25)
Total	6 (75)	2 (25)	8 (100.0)

MCNS: Minimal Change Nephrotic Syndrome, TGBM: Thin Glomerular Basement Membrane

Table 2. Age and Sex Distribution of MCNS without TGBM

Age(years)	Male(%)	Female(%)	Total(%)
0-1	-	1 (10)	1 (2.4)
1-2	1 (3.2)	-	1 (2.4)
2-5	10 (32.3)	5 (50)	15 (36.6)
5-10	16 (51.6)	2 (20)	18 (43.9)
over 10	4 (12.9)	2 (20)	6 (14.6)
Total	31 (75.6)	10 (24.4)	41 (100.0)

MCNS: Minimal Change Nephrotic Syndrome, TGBM: Thin Glomerular Basement Membrane

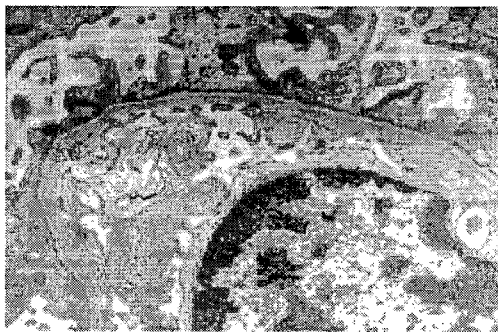


Fig. 1. Electron microscopy of case No 1 demonstrates diffuse thinning of basement membrane (170nm). (uranyl acetate and lead nitrate, ×17,000)

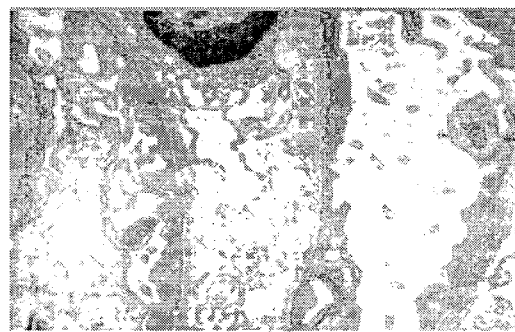


Fig. 2. Electron microscopy of case No 2 demonstrates diffuse thinning of basement membrane (150-200 nm). Fusion of epithelial foot process is noted. (uranyl acetate and lead nitrate, ×17,000)

Table 3. Initial clinical and laboratory data of studied children

	Group I (n=8)		P value
	MCNS with TGBM	MCNS without TGBM	
Sex(M/F)	6/2	31/10	NS
Age at discovery of illness(years)	7.1±3.5 (2.3- 12.3)	4.8±2.9 (0.9- 13.4)	0.056
Age at biopsy(years)	7.9±3.1 (4.0- 12.6)	6.2±3.0 (1.0- 13.4)	NS
Duration of illness before biopsy(mos)	10±13 (0- 38)	17±24 (0- 134)	NS
Family history of hematuria(nephritis)	0	2	NS
Hematuria(MH/GH)	2/0 (25%)	6/1 (17%)	NS
Hb(g/dL)	14.4±1.6 (12.7- 17.1)	13.5±1.2 (11.3- 17.1)	NS
BUN(mg/dL)	9.1±3.5 (6- 17)	12.5±5.8 (5- 32)	NS
Creatinine(mg/dL)	0.6±0.1 (0.5- 0.7)	0.5±0.4 (0.1- 2.8)	NS
Protein(g/dL)	4.4±0.5 (3.8- 5)	4.6±0.8 (3.3- 6.4)	NS
Albumin(g/dL)	2.2±0.5 (1.6- 3.2)	2.4±0.7 (1.2- 4.1)	NS
Cholesterol(mg/dL)	491±221 (283- 978)	406±144 (174- 727)	NS
IgG(mg/dL)	371±166 (115- 663)	326±223 (78- 926)	NS
IgA(mg/dL)	153±58 (56- 211)	131±52 (45- 242)	NS
IgM(mg/dL)	275±149 (56- 573)	222±80 (112- 531)	NS
C3(mg/dL)	116±18 (91- 151)	126±29 (68- 196)	NS
C4(mg/dL)	49±63 (23- 205)	49±85 (15- 428)	NS
T4/T8 ratio	1.1±0.4 (0.7- 2.0)	1.2±0.8 (0.1- 3.4)	NS
24 hr urine protein(g/24hr/1.73m ²)	5.4±2.3 (2.6- 10.4)	6.8±6.5 (0.8- 28.4)	NS

Data are expressed as mean ± SD and parenthesis indicate range of values.

MCNS: Minimal Change Nephrotic Syndrome, TGBM: Thin Glomerular Basement Membrane,

GH: Gross Hematuria, MH: Microscopic Hematuria, NS: Nonspecific

Table 4. Initial clinical and laboratory data of MCNS children with TGBM

Case No	Sex	Age of illness(yrs)	Total protein/albumin (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	BUN/Cr (mg/dL)	24hr urine protein (g/24hr/1.73m ²)
1	M	3 9/12	5.0/3.2	283	8/0.6	2.64
2	M	11 5/12	4.1/2.0	329	6/0.7	5.88
3	F	5 0/12	4.2/2.0	404	8/0.5	5.27
4	M	8 4/12	3.9/1.8	487	6/0.5	4.39
5	M	6 9/12	5.0/2.5	379	9/0.6	5.50
6	F	12 3/12	4.5/2.0	613	10/0.6	10.43
7	M	2 4/12	3.8/1.6	978	17/0.6	5.88
8	M	6 5/12	5.0/2.4	457	9/0.6	3.60

MCNS: Minimal Change Nephrotic Syndrome, TGBM: Thin Glomerular Basement Membrane

Table 5. Biopsy findings of MCNS with and without TGBM

	MCNS with TGBM (n=8)	MCNS without TGBM (n=41)
GBM thickness(nm)	188±30 (150-240)	-
Interstitial fibrosis	-	-
Interstitial lymphocyte infiltration(patch)	5 (62.5%)	19 (46.3%)
Mesangial cell proliferation	-	-
IF C3	-	2 (4.9%)
IgM	1 (12.5%)	9 (21.9%)
IgG	-	-
IgA	-	2 (4.9%)
Fibrinogen	1 (12.5%)	1 (2.4%)
Negative	7 (87.5%)	31 (75.6%)

MCNS: Minimal Change Nephrotic Syndrome, TGBM: Thin Glomerular Basement Membrane, GBM: Glomerular Basement Membrane

고찰

사구체 기저막의 비박화가 familial benign essential hematuria의 주된 병변임을 1973년 Rogers 등¹⁾이 보고한 이래 사구체의 비박화와 관련된 신질환에 관한 연구가 많이 보고되고 있다.^{2-8,10,11} 이중 가장 대표적인 질환으로는 비박형 사구체 기저막신증(thin glomerular basement membrane nephropathy, TGBMN)으로서 이는 IgA 신증 및 Alport 증후군과 더불어 소아 및 성인에서 혐미경적 혈뇨를 초래하는 가장 흔한 원인중의 하나이다.¹⁴ 이 질환은 대개 양성경과를 취하며 혈뇨의 가족력이 있고 우성유전하는 것으로 알려져 있으나^{5,8} 임상적으로 진행성 신기능 저하를 나타내는 경우와^{2,16} 상염색체성유전^{17,18} 및 혈뇨의 가족력이 없는 산발적인 경우^{2,16,19}도 보고되고 있다. 최근 이 질환의 발생기전으로서 COL4A4 유전자의 결함과 상염색체성 유전의 Alport 증후군과의 관련이 보고되고 있다.^{17,18,22)}

비박형 사구체 기저막 신증에서 진단에 적절한 사구체 기저막 비박화의 정도에 관하여는 아직도 연구자에 따라 차이가 있으며 또한 기저막의 두께는 연령과 성별에 따라 차이가 있다.²²⁾ 정상성인에서 사구체 기저막의 두께는 남자에서 375±75 nm, 여자에서 325±40 nm로 대개 264 nm 이하를 비박화라고 간주하며⁸ 소아에서의 정상치는 Morita 등²⁾에 의하면 1세에서는 100-340 nm 이며 9세 이상에서는 190-440 nm로 보고되고 있다. Yoshikawa 등¹⁰⁾은 소아에서의 진단기준은 50%이상의 사구체 기저막이 얇아져 있고 두께가 100-250 nm 라고 정의하였고 Aatons 등²⁴⁾은 241±43 nm, Basta 등²⁵⁾은 129.7-202 nm, Tina 등²⁶⁾은 207±12 nm인 경우를 사구체 기저막의 비박화라고 보고하였다. 그러므로 비박형 사구체 기저막 신증의 진단기준에 부합되는 소견으로는 적어도 50% 이상의 사구체 기저막의 광범위한 비박화가 있어야만 이상소견으로 의의가 있는 것으로 밝혀지고 있다.

정상 성인을 대상으로 한 조사에서 Dische 등⁹⁾은 5.2-9.2% 에서 의미있는 사구체 기저막의 비박화가 관찰됨을 보고한바 있으며 Hill 등¹¹⁾은 각종 신질환에서 TGBM 이 관찰되는 것은 비 특이적 소견으로서 임상적으로 의미가 없다 하였다. 1994년 Cosio 등¹²⁾은 1078예의 신생검 소견상 54예(5%) 에서 TGBMN 의 진단에 부합되는 사구체 기저막의 광범위한 비박화를 관찰하였으며 이중 13예는 TGBMN으로 진단되었고 12예는 메산지움 증식성 사구체 신염, 10 예는 IgA 신병증, 10예는 국소성 사구체 경화증 및 9예는 전신성 홍반성 낭창신염 등의 각종 신장질환과 동반되어 있음을 보고하였다. 국소성 사구체 경화증, SLE 신염 등에 관찰되는 TGBM은 그 빈도가 낮아서 임상적으로 의미가 없는 것으로 생각되나 메산지움 증식성 사구체 신염과 IgA 신병증시에 TGBM의 발생빈도는 각각 13% 및 12%로서 이는 TGBM이 이들 신질환의 발생과 관련이 있을 것으로 추정하고 있다.

MCNS에서 TGBM의 소견이 발견된다는 보고는 극히 희소하여 Coleman 등¹³⁾은 8예의 MCNS 환자에서 사구체 기저막의 비박화가 관찰된다고 보고하고 그러므로 이는 MCNS에 의한 이차적인 소견이라고

하였으나 기저막의 비박화에 대한 정확한 기술이 없어 TGBMN의 진단기준에 부합하는지의 여부는 알수가 없다. Dische 등²⁾은 성인에서 신증후군에 해당하는 심한 단백뇨를 보이는 TGBMN 환자를 3예 보고하고 있으나 이들은 lamina densa의 splitting을 보여주고 있었으므로 차라리 Alport 증후군의 환자로 봄이 타당하다 하겠다. 또한 2001년 Monnens¹⁴⁾는 MCNS 환자의 65%에서 5% 이상의 사구체 기저막이 얇아져 있고 37%에서 15%이상의 기저막이 얇아져 있다 하였으나 사구체 기저막의 비박화의 정도가 TGBMN의 진단기준에는 도달하지 못하는 소견이었다.

본 연구에서는 8예의 MCNS 환자들의 전자현미경 소견상 사구체 기저막이 50% 이상의 광범위한 비박화가 관찰되었고 두께는 188 ± 30 nm(150-240 nm)였으며 기저막의 분리(splitting)는 관찰되지 않았다. 그러므로 이들은 모두 TGBMN의 진단기준에 부합하는 경우들이었으며 이는 같은 기간중 신생검소견상 MCNS로 진단된 49예의 16.3%에 해당된다. 한국에서 정상인을 대상으로한 TGBMN의 빈도에 대한 조사는 없으나 Dische 등⁹⁾의 외국보고에 의한 5.2-9.2% 보다 훨씬 높은 빈도를 보였으며 이는 TGBMN과 MCNS가 우연히 공존한다기 보다 서로 연관성이 있음을 시사한다 하겠다. Cosio 등¹²⁾은 IgA 신증이나 메산지움 증식성 사구체 신염시에 TGBMN이 높은 빈도로 동반되는 것을 보아 TGBMN이 IgA 신증이나 메산지움 증식성 사구체 신염을 유발할 것이라는 가설을 제시하고 있다. 그러나 본 조사에서는 TGBMN이 동반된 MCNS 8예 모두에서 혈뇨의 가족력이 없었고 또한 8예중 2예에서 현미경적 혈뇨가 있었으나 추적관찰 기간중 혈뇨가 소실된 점 등으로 보아 이는 전형적인 TGBMN의 임상상을 보여주지 않았으므로 TGBMN이 MCNS를 유발할 것이라는 가설은 타당하지 못할 것으로 생각된다.

그러므로 MCNS에 나타나는 TGBMN은 MCNS 그 자체로 초래되는 이차적인 소견일 것이라는 Coleman 등¹³⁾의 가설이 가능성이 더 높을 것으로 생각된다. 사구체 기저막의 대부분을 차지하는 상피하영역

(subepithelial zone)은 주로 $\alpha 3$, $\alpha 4$ 로 구성되며 이들은 상피세포(epithelial cell)에서 만들어 진다.²⁷⁾ 그러므로 MCNS와 같이 상피세포의 기능에 변화가 생기는 신장질환인 경우에는 사구체 기저막의 비박화가 이차적으로 발생할수 있을 것이며 특히 MCNS 환자의 65%에서 5%이상의 사구체 기저막의 비박화가 관찰된다고 한 Monnens 등의 보고¹⁴⁾를 통합하여 본다면 MCNS 그자체가 사구체 기저막의 부분적인 비박화를 초래할 뿐 아니라 심한 경우에는 TGBMN의 진단기준에 부합하는 광범위하고 심한 기저막의 비박화를 일으킬 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 이 문제를 좀더 명확히 규명하기 위해서는 유전자 분석을 포함한 보다 정밀하고 광범위한 추후 연구가 필요하다고 생각된다.

한 글 요 약

목 적 : 비박화 사구체신증은 대개 혈뇨의 가족력이 있고 우성유전하며 소아 및 성인의 무증상성 혈뇨의 가장 흔한 원인중의 하나로 알려져 있다. 사구체 기저막의 비박화는 정상 성인에서도 보고되고 있고 또한 Alport 증후군의 초기, IgA 신병증 및 메산지움 증식성 사구체 신염등과 같은 다른 사구체 신장질환 시에도 나타난다고 한다. 그러나 사구체 기저막의 비박화와 미세변화 신증후군이 동반된 보고는 극히 희소하여 이에 본 연구는 사구체 기저막의 비박화와 미세변화 신증후군과의 연관관계를 살펴보고자 시행되었다.

대상 및 방법 : 대상환이는 1997년부터 2001년까지 5년간 경북대학교병원 소아과에 입원하여 신조직 검사상 미세변화 신증후군으로 확진된 49예로 하였으며 환자들은 모두 스테로이드 의존형 이든가 빈번한 재발형이었다. 이중 8예에서 사구체 기저막의 현저한 비박화(사구체 모세혈관의 50%이상)가 관찰되었으며 이를 제1군으로 하고 나머지 41예를 제2군으로 하여 이들 환자의 발병연령, 신조직 검사까지의 기간, 신질환의 가족력 및 혈뇨의 동반여부, 그리고 24시간 요단백 배설량, 혈청 알부민, 콜레스테롤등의 각종 검사실 성적을 비교 관찰하였다.

결 과 : 대상환아의 발병연령 및 성별분포는 제1군 7.1±3.5세, 제2군 4.8±2.9세로 제1군에서 다소 연령이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았으며(P=0.056) 남녀비는 3:1로 양군에서 차이가 없었다. 혈뇨의 가족력은 제2군에서 2예에 있어서 관찰되었고 혈뇨의 빈도는 제1군에서 8예중 2예(25%)였고 제2군에서는 41예중 7예(17%)로 제1군에서 다소 높은 비율을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 그외 BUN, creatinine, 24시간 뇨단백 배설량, 혈청단백, 혈청 알부민 및 T4/T8 비등의 각종 검사실 소견은 양군에서 유의한 차이는 없었다. 신조직검사 소견도 양군에서 의미있는 차이를 발견할수 없었고 제1군에서 사구체 기저막의 두께는 평균 188±30 nm 였다.

결 론 : 8예의 MCNS 환아들에게서 TGBM의 소견이 보였으며 같은 기간중 신생검 소견상 MCNS로 진단된 49예의 16.3%에 해당하는 높은 빈도로서 이는 TGBM과 MCNS가 우연히 공존한다기 보다 서로 연관성이 있음을 시사한다고 하겠다. 또한 TGBM이 동반된 MCNS 8예 모두에서 전형적인 TGBM의 임상상을 보여주지 않았으므로 TGBM이 MCNS를 유발한다기 보다는 MCNS에 나타나는 TGBM은 MCNS 그 자체로 초래되는 이차적인 소견일 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Rogers PW, Kurtzman NA, Bunn SM, White MG: Familial benign essential hematuria. Arch Intern Med 1973;131: 257- 62
2. Dische FE, Weston MJ, Parsons V: Abnormally thin glomerular basement membranes associated with hematuria, proteinuria or renal failure in adults. Am J Nephrol 1985;5:103-9
3. Coleman M, Haynes WDG, Dimopoulos P, Barratt LJ, Jarvis LR: Glomerular basement membrane abnormalities associated with apparently idiopathic hematuria: ultrastructural morphometric analysis. Human Pathol 1986;17:1022- 30
4. Abe S, Amagasaki Y, Iyori S, Konishi K, Kato E, Sakaguchi H, Shimoyama K: Thin basement membrane syndrome in adults. J Clin Pathol 1987;40:318- 22
5. Tiebosch ATMG, Frederik PM, Van Breda Vriesman PJC, Wolters J, Zeppenfeldt E: Thin basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. N Engl J Med 1989;320:14- 9
6. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, Greifer I: Isolated hematuria in children: Indications for biopsy. Kidney Int 1993;25: 94- 9
7. Piqueras AI, White RHR, Raafat F, Moghal N, Milford DV: Renal biopsy diagnosis in children with hematuria. Pediatr Nephrol 1998;12:386- 91
8. 손일주, 박용훈, 안영호, 김용진, 정우영: 소아에서 사구체에 IgA 침착이 발견되지 않는 비박형 기저막 신증. 소아과 1997;40:974- 9
9. Dische FE, Anderson VER, Keane SJ, Taube D, Bewick M, Parsons V: Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample. J Clin Pathol 1990;43:457- 60
10. Yoshikawa N, Cameron AH, White RHR: The glomerular basal lamina in hereditary nephritis. J Pathol 1981;135:199- 209
11. Hill GS, Jenis EH, Goodloe S, Jr: The nonspecificity of the ultrastructural alterations in hereditary nephritis. Lab Invest 1974;31:516- 32
12. Cosio FG, Falkenhain ME, Sedmak DD: Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies. Kidney Int 1994;46:471- 4

13. Coleman M, Shrling JW: Glomerular basement membrane thinning is acquired in minimal change disease. *Am J Nephrol* 1991;11:437-8
14. Monnens LA: Thin glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2001;66:799-800
15. 서영미, 정재걸, 유은실, 정진영, 박영서: 미세변화 신증후군의 임상소견을 보인 비박형 기저막신증 2례. *소아과* 2000;43:978-82
16. Piel CF, Biava CG, Goodman JR: Glomerular basement membrane attenuation in familial nephritis and "benign" hematuria. *J Pediatr* 1982;101:358-65
17. Boye E, Mollet G, Forestier L, Cohen-Solal L, Heidet L, Cochat P, Grunfeld JP, Palcoux JB, Gubler MC, Antignac C: Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:1329-40
18. Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, Schroder CH, Brunner HG, van Oost BA, Monnens LA, Smeets HJ: Benign familial hematuria due to mutation of type IV collagen alpha 4 gene. *J Clin Invest* 1996;98:1114-8
19. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, Greifer I: Isolated hematuria in children: Indication for a renal biopsy. *Kidney Int* 1984;25:94-9
20. Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE, Hill CM, Smeets HJ, Doherty CC, Maxwell AP: Autosomal dominant Alport syndrome linked to type IV collagen alpha 3 and 4 genes. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1595-9
21. Ozen S, Ertoy D, Laurence H, Cohen-Solal L, Ozen H, Besbas AB, Corinne A: Benign familial hematuria associated with a novel COL4A4 mutation. *Pediatr Nephrol* 2001;16:874-7
22. Dische FE: Measurement of glomerular basement membrane thickness and its application to the diagnosis of thin-membrane nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:43-9
23. Morita M, White RHR, Raafat F, Barness JM, Standring D: Glomerular basement thickness in children. *Pediatr Nephrol* 1988;2:190-5
24. Aarons I, Smith PS, Davies RA, Woodroffe AJ, Clarkson AR: Thin membrane nephropathy: a clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 1989;32:151-8
25. Basta-Javanovic G, Venkateshan VS, Gil J, Kim DU, Dikman SH, Churg J: Morphometric analysis of glomerular basement membranes in thin basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1990;33:110-4
26. Tina L, Jenis E, Jose P, Medani C, Papadopoulou Z, Calcagno P: The glomerular basement membrane in benign familial hematuria. *Clin Nephrol* 1982;17:1-4
27. Stirling JW, Coleman M, Brennan J: The use of inert dehydration and glycol methacrylate embedding for immunogold localization of glomerular basement membrane components, *Lab Invest* 1990;62:655-63