

사구체 기저막 비박화를 보인 소아들의 조직학적 및 임상적 고찰

경북대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*

김영철 · 이동원 · 조민현 ·곽정식* · 고철우

= Abstract =

A Histological and Clinical Study of the Children with Thin Glomerular Basement Membrane

Young Chol Kim, M.D., Dong Won Lee, M.D., Min Hyun Cho, M.D.
Jung Sik Kwak, M.D.* and Cheol Woo Ko, M.D.

Departments of Pediatrics and Pathology, Kyungpook National University, Daegu, Korea*

Purpose : Thin glomerular basement membrane disease(TGBMD) is found in patients with family history of hematuria. TGBMD is autosomal dominant and is known to be one of the commonest causes of asymptomatic hematuria. This study was conducted to evaluate the histological and clinical features of patients with TGBMD.

Methods : 150 cases diagnosed with TGBMD by renal biopsy while admitted in the department of pediatrics, Kyungpook National University Hospital between January 1999 and December 2003 comprised the study group. The following parameters were retrospectively analyzed : age of onset, hematuria pattern, existence of proteinuria, process of diagnosis, laboratory findings, thickness and character of basement membrane and family history.

Results : The mean age at the time of diagnosis was 7.9 years. The male to female ratio was 65:77. 94 patients or 66% visited the hospital with a chief complaint of persistent microscopic hematuria. Gross hematuria accounted for 13 cases or 9%. 78 cases(55%) were found to have hematuria for the first time from a routine school urinalysis screening. The renal biopsy showed the thickness of basement membrane to be 186 ± 36 nm. Focal lamellation of the basement membrane was found in eight cases. In the family history, hematuria was shown in 10 cases on the paternal side, 13 on the maternal side and none on both sides. In seven cases, hematuria was shown among siblings. No significant differences were found among the laboratory test results which were conducted at an average interval of fifteen months.

Conclusion : TGBMD is one of the major causes of asymptomatic hematuria in children, which was diagnosed in increasing numbers since school urinary mass screening test started in 1998. In cases with familial progressive renal disease or focal duplication in the basement membrane Alport syndrome should be considered. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2005; 9:31-37**)

Key Words : Thin glomerular basement membrane disease, Asymptomatic hematuria, Alport syndrome

접수 : 2005년 3월 16일, 승인 : 2005년 4월 1일

책임저자 : 고철우, 대구시 삼덕 2가 50번지, 경북대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 053)420-5715 Fax : 053)425-6683 E-mail : cwko@knu.ac.kr

서 론

사구체 기저막 비박화는 소아와 성인에서 지속성 사구체성 혈뇨의 가장 흔한 원인 중의 하나이다. 대부분에서 혈뇨와 더불어 소량의 단백뇨, 정상신기능, 일관되게 얇아진 사구체 기저막을 보이며, 혈뇨의 가족력이 있고, 양성적인 임상경과를 보인다[1, 2].

사구체 기저막 비박화는 정상 성인을 대상으로 한 조사에서 전체 인구의 5.2-9.2%에서 발견된다[3, 4]. 부분적인 사구체의 비박화는 IgA 신병증과, 미세변화신증후군 등과 같은 몇몇 신질환에서 보일 수 있고, 알포트 증후군의 초지에는 사구체의 전반적인 비박화가 보일 수 있다[5]. Dische 등[6]은 사구체 비박화를 분석한 결과, 다수에서 고혈압이나 신기능 이상이 있었으며, 1례에서 말기 신부전으로 진행된 경우를 보여, 사구체 기저막 비박화로 진단된 경우에도 주의 깊은 추적관찰이 필요하다고 주장하였다.

1998년부터 전국적으로 시행된 학생집단뇨검사로 인해, 소아의 무증상성 혈뇨 중 사구체 기저막 비박화의 비율이 현저히 증가되고 있다[2, 7]. 이에 저자는 최근 5년간 신생검을 통해 확인된 사구체 기저막 비박화를 보인 환아들의 조직학적 및 임상적인 특징을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 2003년 12월까지 5년간 혈뇨 및 단백뇨 등을 주소로 경북대학교병원 소아과에 입원하여 시행한 신조직 검사상 사구체 기저막 비박화로 진단된 142환아를 대상으로 하였다. 신조직 검사는 대한소아신장학회에서 제시한 6개월 이상 지속적인 혈뇨를 보이는 환아들을 대상으로 하였다. 경피적 신생검을 통해 얻은 신장조직은 광학현미경, 면역형광현미경 및 전자현미경 검사를 시행하였다. 광학 및 면역형광현미경상 정상

소견을 보이나, 전자현미경상 사구체 기저막의 두께가 3세 미만에서는 200 nm 이하, 3세 이상 소아에서는 250 nm 이하, 성인에서는 250-264 nm 이하인 경우에 사구체 기저막 비박화로 진단하였으며, 관찰가능 하였던 전체 사구체 기저막의 50% 미만에서 국소적으로 얇아져 있는 경우는 제외하였다. 사구체 기저막의 두께는 혈관내 피세포와 상피세포의 세포질막이 명확하게 보이는 곳에서 측정하였으며, 두 세포질막 사이의 거리를 사구체 기저막의 두께로 생각하여 적어도 5군데 이상의 모세혈관 루프에서 측정하였다.

신생검된 조직은 광학 현미경 검사를 위해 mercuric chloride formalin 고정 후 paraffin에 넣어 4 μ m 두께로 잘랐으며 hematoxylin eosin, periodic acid schiff, Masson's trichrome 및 periodic acid methenamine silver 염색을 하였다. 면역형광현미경 검사를 위해 신생검된 조직을 동결하였으며, IgA, IgM, IgG, C3, C4, fibrinogen에 대한 fluorescein isothiocyanate conjugated rabbit antihuman sera를 사용하였다. 전자현미경 검사를 위해 2.5% glutaraldehyde로 전고정 후, 0.1M phosphate buffer를 사용하였으며, 1% osmium tetroxide로 후고정 하여 40-60 nm 두께로 잘라 사구체 기저막의 두께를 측정하였다.

또한 혈뇨의 첫 발견시기, 혈뇨의 양상 및 단백뇨의 동반 유무, 혈뇨의 발견부터 조직검사까지의 기간, 진단과정, 혈압, 신조직검사상 사구체 기저막의 두께와 양상, 가족력 등을 의무기록을 통하여 후향적으로 확인하였다. 그리고 첫 내원시와 마지막 내원시의 Hb, BUN, Cr, Prot, Alb, Ca, P, Na, K 등의 각종 혈액 검사 결과를 비교 분석하였다.

결 과

진단 당시 환아들의 연령은 8 \pm 2.9세였으며 전체의 59%인 84례가 5세에서 10세 사이에 분포

하였다. 전체 142명중 남아가 65례(47%), 여아가 77례(53%)로 여아가 다소 많았다(Table 1). 모든 환아에서 혈뇨를 보였고, 이중 90%인 99례가 지속성 현미경적 혈뇨를 주소로 내원하였으며, 육안적 혈뇨만 보인 경우는 전체의 9%인 13례, 간헐적 혈뇨만 보인 경우는 전체의 10%인 14례였고, 11%인 16례에서는 혼합된 양상의 혈뇨(육안적 혈뇨와 지속성 현미경적 혈뇨 또는 육안적 혈뇨와 간헐적 혈뇨)를 보였다(Fig. 1). Dipstick 상 protein(+) 이상 나오는 경우를 단백뇨라 정의하였을 때, 단백뇨를 동반한 경우는 전체의 8%인 11례였으며, 남아가 8례, 여아가 3례였다. 전체의 58%인 82례가 학생집단뇨검사를 통해 혈뇨를 처음 진단받았으며, 육안적 혈뇨를 통한 경우가 27례였다(Fig 2). 혈뇨 발견 후 조직검사까지의 기간은 평균 1.9년이 소요되었다.

신조직검사상 사구체 기저막의 두께는 186.1 ± 35.4 nm였으며, 남아는 183.4 ± 38 nm, 여아는

187.5 ± 34 nm였다. 사구체 기저막의 두께는 5세 미만인 경우 172.2 ± 44 nm, 5세에서 10세 사이는 186.9 ± 33.1 nm, 10세 이상에서는 192.5 ± 39.7 nm로 나이가 많을수록 기저막의 두께가 두꺼워지는 소견을 보였다($P=0.017$)(Fig. 3).

면역 형광 현미경검사상 IgA의 침착을 보여 통계에서 제외된 경우가 8례 있었으며, 사구체 기저막의 국소적인 중복을 보인 경우가 12례 있었으며, 이들에서는 청력장애나 신기능의 저하는 보이지 않았다. 가족력상 부계에서 혈뇨를 보인 경우는 10례, 모계는 13례였으며 양 가계 동시에 혈뇨를 보인 경우는 한 예도 없었다. 또한 형제 간에 혈뇨를 보인 경우도 7례가 있었다. 또한 만성 신부전의 가족력을 보인 경우도 부계, 모계 각각 3례가 있었다(Fig. 4).

평균 15개월의 간격을 두고 시행한 혈액 검사 간에 유의한 차이는 없었으며, 추적기간 중 신부

Table 1. Age and Sex Distribution of 142 Children with Thin Glomerular Basement Membrane

Age(yrs)	M	F	Total(%)
1-5	8	14	22(15)
6-10	35	49	84(59)
11-	22	14	36(25)
Total	65	77	142(100)

Values are number_ of patients

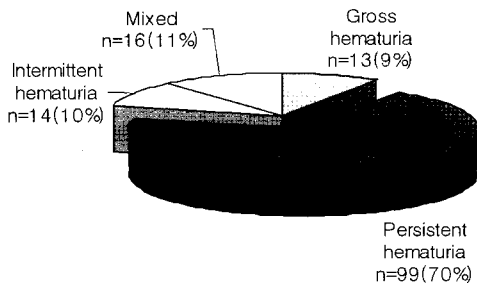


Fig. 1. Urinary characteristics in children with thin glomerular basement membrane disease. Mixed: gross hematuria+persistent hematuria or gross hematuria+intermittent hematuria

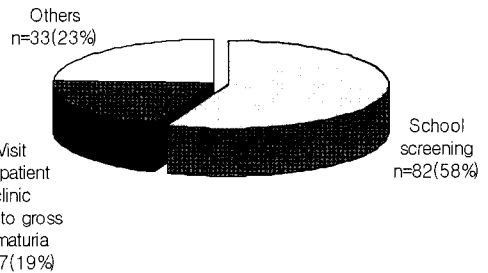


Fig 2. Routes of admission for renal biopsy in children with thin glomerular basement membrane disease.

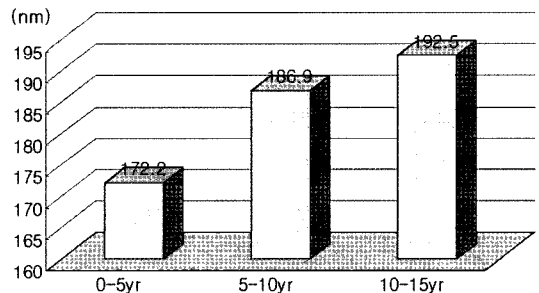


Fig. 3. The thickness of glomerular basement membrane in children with thin glomerular basement membrane disease according to age.

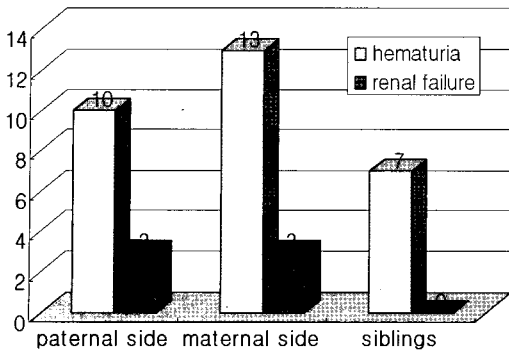


Fig. 4. Family history of hematuria and/or renal failure in children with thin glomerular basement membrane disease.

Table 2. Clinical Characteristics of Children with Thin Basement Membrane Disease and Alport Aynndrome

	TGBM (n=130)	TGBM with lamellation (n=12)	Alport syndrome (n=6)
Sex(M:F)	60:70	5:7	6:0
Age at Diagnosis (yr)	8.0 (0.5-14.3)	6.9 (0.6-11.6)	2.6 (0.2-5.0)
Proteinuria(initial)	11(8.7%)	0	5(83%)
Hearing loss	0	0	4(67%)
Renal impairment	0	0	2(33%)
History of CRF	6(4.3%)	0	1(16%)
Family history of hematuria	24(18.1%)	1(8.3%)	0
Time of biopsy after hematuria	1.9yr	2.1yr	2.6yr

Values are number of patients

전으로 진행되거나 고혈압 등의 합병증을 보인 경우는 한 예도 없었다.

고찰

사구체 기저막과 신세뇨관막은 신장에서 여과와 재흡수의 일차적인 장벽이다. 이들 막은 type IV collagen, laminin, fibronectin, sulfated proteoglycan, type I collagen 등으로 구성되어 있다. 이러한 기저막을 구성하는 단백질 이상을 동반하는 흔한 유전질환으로 Alport 증후군, 사구

체 기저막 비박화, 다낭포성 신질환 등이 있다 [8].

사구체 기저막 비박화의 기전은 아직 완전히 알려져 있지 않으나, 가족내 높은 연관성을 보이는 점으로 미루어 유전성 이상의 가능성이 있다. 그러나 많은 경우에는 성인에서 시작되고, 산발적인 경우도 있어 이러한 경우는 후천성임을 시사한다. 사구체 기저막 비박화는 사구체 기저막의 생성 또는 분해에 장애가 발생하여 발병되며[9], 특히 2세 이하 소아에서는 기저막의 불완전한 성숙 때문에 사구체 기저막의 두께가 대개 얇다. 따라서 사구체 기저막의 전반적인 비박화가 기저막의 불완전한 성숙 때문일 가능성이 제시되었다[10].

1966년 McDonville 등은 사구체성 양성 가족성 혈뇨에 대해 보고하였으며[11], 이는 신부전이나 요독증의 가족이 없는 점에서 알포트 증후군과 구별된다. 1973년 Rogers 등[12]은 투과 전자현미경을 이용하여 이런 환자들에서 사구체 기저막의 전반적인 현저한 비박화를 기술함으로써 다른 반복성 혈뇨와 구별하였다. 이 질환은 대개 양성경과를 취하며 혈뇨의 가족력이 있고 우성유전하는 것으로 알려져 있으나[13] 임상적으로 진행성 신기능 저하를 나타내는 경우[5]와 상염색체성 유전[14, 15] 및 혈뇨의 가족력이 없는 산발적인 경우도[11] 보고되고 있다. 최근 이 질환의 발생기전으로 COL4A4 유전자의 결함과 상염색체성 유전의 Alport 증후군과의 관련이 보고되고 있다[11, 16, 17].

사구체 기저막 비박화는 임상적으로 비진행성이며, 빈번하게 가족내에서 혈뇨를 보인다. 본 연구에서도 혈뇨의 가족력이 나타난 경우가 부계 10례, 모계 13례, 형제간 7례로 가족간 혈뇨의 연관성이 나타났다. 다른 연구에 비해서 혈뇨의 가족력이 적게 나타난 이유는 우리나라에서 임상적으로 정밀하게 가족내 뇨분석을 시행하기 어려운 점 때문으로 생각되며, 가족내 연관성의 빈도는 더 높을 것으로 생각된다. 또한 만성 신부전의

가족력이 있는 경우가 부계, 모계 각각 3례씩 나타나 사구체 비박화가 진단된 경우에도 주의 깊은 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

사구체 기적막 비박화에서 진단에 적절한 사구체 기적막 비박화의 정도에 관해서는 아직도 연구자에 따라 차이가 있으며 또한 기적막의 두께는 연령과 성별에 따라 차이가 있다[18, 19]. 정상 성인에서 사구체 기적막의 두께는 남자에서 375 ± 75 nm, 여자에서는 325 ± 40 nm로 대개 264 nm 이하를 비박화라고 간주한다[20]. 소아에서의 정상치는 Morita 등[19]은 1세에서는 100-340 nm 이며 9세 이상에서는 190-440 nm 로 보고하였다. Yoshikawa 등[21]은 소아에서의 진단기준은 50%이상의 사구체 기적막이 얇아져 있고 두께가 100-250 nm 라고 정의하였다. Aatons 등[22]은 241.43 nm, Basta 등[23]은 129.7-202 nm, Tina 등[24]은 207 ± 12 nm 인 경우를 사구체 기적막의 비박화라고 보고한 바 있다. 그러므로 사구체 기적막 비박화의 진단기준에 부합되는 소견으로는 적어도 50% 이상의 사구체 기적막의 광범위한 비박화가 있어야만 이상소견으로 의의가 있는 것으로 밝혀지고 있다. 본 연구에서는 관찰가능 하였던 사구체 기적막의 50% 이상에서, 사구체 기적막의 두께가 3세 미만에서는 200 nm 이하, 3세 이상 소아에서는 250 nm 이하, 성인에서는 250-264 nm 이하인 경우를 사구체 기적막 비박화의 기준으로 하였다.

본 연구에서 사구체 기적막 비박화와 함께 면역형광현미경상 IgA의 침착을 보인 경우가 8례였다. Berthoux 등[25]은 사구체 기적막 비박화와 IgA 신병증이 동반되어 나타나는 경우가, 정상 사구체 기적막을 가진 IgA 신병증에 비해 여자에서 그 빈도가 높고 장기적인 예후는 IgA 신병증의 경과를 따른다고 하였다. Cosio 등[26]도 사구체 기적막 비박화가 IgA 신병증 및 다른 MsPGN 등과 동반되어 나타나는 경우를 보고하였다. 두 질환의 연관관계에 대해서는 사구체 기적막 비박화가 IgA 신병증의 한 subgroup 임을

시사하는 병리학적 표지자일 가능성과 별개의 두 질환이 우연히 동반되어 나타날 가능성이 제기되고 있다[25].

X 연관성 알포트 증후군은 5만명당 1명꼴로 나타나는 드문 질환으로, 어린 남자에서 혈뇨뿐 아니라 하루 500 mg 이상의 단백뇨와 신기능 이상을 동반한다[27]. 국소적인 사구체 기적막의 비박화는 Alport 증후군처럼 진행성 신염에서도 보일 수 있으나, 사구체 기적막 비박화에서는 사구체 기적막의 전반적인 비박화가 보인다. 또한 Alport 증후군에서와는 달리 사구체 기적막 비박화 환자에서는 사구체 기적막내 type IV collagen의 NC1 domain 대한 항체를 발견함으로써 구별할 수 있다[28-30]. 본 연구에서도 사구체 기적막의 국소적인 증복화를 동반한 레가 전체 142례 중 12례 있었으며, 이들의 임상 자료를 알포트 증후군으로 진단받은 환자들의 임상자료와 비교해 보았다(Table 2). 알포트 증후군으로 진단받은 환자들은 모두 남아였으며, 초기에 단백뇨를 동반하는 경우가 사구체 기적막 비박화 환자보다 많았고, 청력 장애와 신기능 장애가 동반된 예가 있었다. 비록 국소적인 lamellation을 동반한 사구체 기적막 비박화 환자에서 알포트 증후군 환자의 전형적인 임상양상을 보이고 있진 않으나, 이것이 알포트 증후군의 초기 증상일 가능성이 있으므로 지속적이고 주의 깊은 추적관찰이 필요하다 하겠다.

결론적으로 우리나라 소아에서, 사구체 기적막 비박화는 원발성 혈뇨의 가장 흔한 원인 중의 하나이며, 외국의 경우와는 다르게 가족적인 경향이 낮았으며, 이들 중 사구체 기적막의 증복을 보이거나 가족력상 신부전이 있는 예는 장기적인 추적 관찰을 통하여 Alport 증후군과 감별되어야 한다고 생각된다.

한 글 요약

목 적 : 사구체 기적막 비박화는 대개 혈뇨의

가족력이 있고 우성유전하며 소아 및 성인의 무증상성 혈뇨의 가장 흔한 원인중의 하나로 알려져 있다. 신생검을 통해 사구체 기저막 비박화를 보인 환아들의 조직학적 및 임상적인 특징을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 1999년 1월부터 2003년 12월까지 5년간 경북대학교병원 소아과에 입원하여 시행한 신조직 검사상 사구체 기저막 비박화로 진단된 142례를 대상으로 하였다. 이 환아들의 발병연령, 혈뇨양상 및 단백뇨 동반 유무, 조직검사까지의 기간, 진단과정, 혈압 및 각종 검사실 성적, 신조직 검사상 사구체 기저막의 두께와 양상, 가족력 등을 후향적으로 확인하였다.

결 과 : 진단 당시 평균연령은 7.9세였고, 남녀비는 65:77로 여아가 다소 많았다. 모든 환아는 혈뇨를 보였고, 이중 66%인 94례가 지속성 현미경적 혈뇨를 주소로 내원하였으며, 육안적 혈뇨만 보인 경우는 전체의 9%인 13례였다. 단백뇨를 동반한 경우는 전체의 9%인 13례였다. 전체의 55%인 78례가 학생집단뇨검사를 통해 혈뇨를 처음 진단받았으며 혈뇨 발견 후 조직검사까지의 기간은 평균 2.0년이 소요되었다. 신조직검사상 사구체 기저막의 두께는 평균 186 ± 36 nm였고, 형광현미경검사상 IgA의 침착을 보여 통계에서 제외된 경우가 8례였으며, 사구체 기저막의 국소적인 증폭을 보인 경우가 8례였다. 가족력상 부계에서 혈뇨를 보인 경우는 10례, 모계는 13례였으며 양 가계 동시에 혈뇨를 보인 경우는 한례도 없었다. 또한 형제간에 혈뇨를 보인 경우도 7례가 있었다. 평균 15개월의 간격을 두고 시행한 실험실 검사간에 유의한 차이는 없었으며, 추적기간 중 신부전으로 진행되거나 고혈압 등의 합병증을 보인 경우는 한례도 없었다.

결 론 : 사구체 기저막 비박화는 소아의 무증상성 혈뇨의 가장 주된 원인으로, 특히 학생집단뇨검사 시행 이후 그 진단이 현저히 증가되었다. 가족력상 진행성 신질환이 있는 경우나 사구체 기저막에 국소적인 증폭이 있는 경우는 알포트

증후군의 확진이 필요하며, 지속적인 추적관찰이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003;64:1169-78.
- 2) Cho MH, Jang YC, Kim YC, Ko CW, Koo JH. Asymptomatic primary hematuria in children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004;8:166-75.
- 3) Dische FE, Anderson VE, 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.
- 4) Yang JI, Lee JH. A Clinicopathological analysis of 52 cases of renal biopsy in children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004;8:205-13.
- 5) Shigematsu H, Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Kuwao S. Ultrastructural glomerular loop abnormalities in IgA nephritis. *Nephron* 1982;30:1-7.
- 6) 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.
- 7) Cho B. School urinary mass screening test and renal disease. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2002;6:31-6.
- 8) Savige J. Hereditary abnormalities of renal basement membranes. *Pathology* 1991;23:350-5.
- 9) Eisenstein B, Stark H, Goodman RM. Benign familial haematuria in children from the Jewish communities of Israel: clinical and genetic studies. *J Med Genet* 1979;16:369-72.
- 10) Yoshikawa N, Hashimoto H, Katayama Y, Yamada Y, Matsuo T, Okada S. The thin glomerular basement membrane in children with haematuria. *J Pathol* 1984;142:253-7.

- 11) McConville JM, McAdams AJ. Familial and nonfamilial benign hematuria. *J Pediatr* 1966; 69:207-14.
- 12) Rogers PW, Kurtzman NA, Bunn SM, Jr., White MG. Familial benign essential hematuria. *Arch Intern Med* 1973;131:257-62.
- 13) Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, Mooy JM, van Rie H, van de Wiel TW, et al. Thin basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989;320:14-8.
- 14) Boye E, Mollet G, Forestier L, Cohen Solal L, Heidet L, Cochat P, et al. 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.
- 15) Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, Schroder CH, Brunner HG, van Oost BA, et al. Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha4 gene. *J Clin Invest* 1996;98:1114-8.
- 16) Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE, Hill CM, Smeets HJ, Doherty CC, et al. Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes(COL4A3 and COL4A4). *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1595-9.
- 17) Ozen S, Ertoy D, Heidet L, Cohen Solal L, Ozen H, Besbas N, et al. Benign familial hematuria associated with a novel COL4A4 mutation. *Pediatr Nephrol* 2001;16:874-7.
- 18) 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.
- 19) Morita M, White RH, Raafat F, Barnes JM, Standing DM. Glomerular basement membrane thickness in children. A morphometric study. *Pediatr Nephrol* 1988;2:190-5.
- 20) Jou Sohn IJ, Park YH, Ahn YH, Kim YJ, Chung WY. Thin glomerular basement membrane disease without glomerular IgA deposition in children. *Korean J Pediatrics* 1997;40:974-9.
- 21) Yoshikawa N, Cameron AH, White RH. The glomerular basal lamina in hereditary nephritis. *J Pathol* 1981;135:199-209.
- 22) Aarons I, Smith PS, Davies RA, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Thin membrane nephropathy : a clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 1989;32:151-8.
- 23) Basta Jovanovic G, Venkataseshan VS, Gil J, Kim DU, Dikman SH, Churg J. Morphometric analysis of glomerular basement membranes(GBM) in thin basement membrane disease(TBMD). *Clin Nephrol* 1990;33: 110-4.
- 24) 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.
- 25) Berthoux FC, Laurent B, Koller JM, Nicolas J, Alamartine E, Berthoux P, et al. Primary IgA glomerulonephritis with thin glomerular basement membrane : a peculiar pathological marker versus thin membrane nephropathy association. *Contrib Nephrol* 1995;111:1-6.
- 26) Cosio FG, Falkenhain ME, Sedmak DD. Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies. *Kidney Int* 1994;46:471-4.
- 27) Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000;58:925-43.
- 28) Dische FE, Brooke IP, Cashman SJ, Severn A, Taube D, Parsons V, et al. Reactivity of monoclonal antibody P1 with glomerular basement membrane in thin membrane nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4: 611-7.
- 29) Kiyatake I, Tomino Y, Shirato I, Nakayama S, Koide H. Alport syndrome diagnosed by immunofluorescence using a new monoclonal antibody. *Intern Med* 1993;32:26-30.
- 30) Pettersson E, Tornroth T, Wieslander J. Abnormally thin glomerular basement membrane and the Goodpasture epitope. *Clin Nephrol* 1990;33:105-9.