

Henoch-Schonlein Purpura 신염에서 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성의 영향

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*, 부산대학교 분자생물학과†

하창우 · 김지영 · 이정녀* · 이정화† · 정우영

The Effect of Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism in Children with Henoch-Schonlein Purpura Nephritis

Chang Woo Ha, M.D., Ji Young Kim, M.D., Jeong Nyeo Lee, M.D.*
Jeong Hwa Lee, Ph.D.† and Woo Yeong Chung, M.D.

Departments of Pediatrics and Clinical Laboratory Medicine*, College of Medicine,
Inje University, Molecular Biology†, Busan National University, Busan, Korea

Purpose : Henoch-Schonlein purpura(HSP) nephritis has been reported to vary 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 Insertion/Deletion(I/D) polymorphism of angiotensin converting enzyme(ACE) gene with clinical manifestations, particularly proteinuria in children with HSP nephritis, compared with that in HSP.

Methods : ACE gene polymorphism was determined in children with HSP nephritis(n=33) and HSP(n=28) who were diagnosed in Busan Paik hospital from January 1996 to June 2001. The I/D polymorphism of ACE gene was determined by PCR amplication of genomic DNA.

Results : The ACE I/D genotype frequency was DD : 25%, ID : 50%, II : 25% in HSP and DD : 24%, ID : 46%, II : 30% in HSP nephritis, there was no significant difference in the genotype and allele frequencies between two groups. When statistical analysis was done according to the presence of D allele, the amount of 24-hour urinary protein excretion and the incidence of moderate to heavy proteinuria(>500 mg/m²/day) at onset and last follow-up were higher in DD/ID genotype than in those in II genotype, but these differences were not statistically significant.

Conclusion : We suggest a lack of association between I/D polymorphism of ACE gene and clinical manifestations in children with HSP nephritis. However, further follow-up studies based on a sufficient number of patients and long term follow up periods are necessary to confirm the role of I/D polymorphism of ACE gene in children with HSP nephritis. (J Korean Pediatr Soc 2002; 45:884-890)

Key Words : Insertion/deletion polymorphism, Angiotensin converting enzyme gene, Henoch-Schonlein purpura nephritis, Children

접수 : 2002년 3월 4일, 승인 : 2002년 5월 6일
책임저자 : 정우영, 인제대 부산백병원 소아과
Tel : 051)890-6290 Fax : 051)895-7785
E-mail : chungwy@chollian.net

성 혈관염을 야기시키는 질환 중 가장 많은 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 한다¹⁾. 사구체 신장염에서 진행성 신부전으로 진행할 수 있는 불량한 예후를 예견할 수 있는 일반적인 임상적인 위험인자들로는 초기 증상이 있을 때의 심한 단백뇨, 손상된 신기능, 고혈압 등과 관련이 있으며, 이 중에서도 단백뇨가 가장 중요한 예후인자로 알려져 있다²⁾. 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 신조직내 안지오텐신 II의 과반응성이 진행성 경과와 관련성이 있다고 보고되었으며⁵⁻⁷⁾, 안지오텐신 전환 효소(angiotensin I converting enzyme; ACE) 억제제의 사용으로 당뇨병성 신증이나 IgA 신병증 등과 같은 일부 만성 신장 질환에서 신손상의 진행을 억제할 수 있음도 보고되었다⁸⁾. 레닌 안지오텐신계는 2종류의 효소로 이루어져 있으며 이 중 레닌은 두 단계 효소반응의 첫 단계를 개시하는데 안지오텐시노젠을 안지오텐신 I으로 전환하며, ACE는 비활성형인 안지오텐신을 활성형인 안지오텐신 II로 전환시킨다⁹⁾. 신장 내에서 안지오텐신II는 사구체 수용체와 결합하여 원심성 소동맥 혈관 긴장도를 증가시켜 고혈압을 야기시키며⁵⁾, 메산 지움 세포에 대한 증식효과⁶⁾로 인해 사구체 신장염의 발생과 신 손상의 진행 기전에 중요한 역할을 담당하고 있다. ACE를 발현시키는 유전자는 26개의 exon을 가지고 있으며¹⁰⁾ 17q23에 위치한다¹¹⁾. 16번 intron의 287 bp 절편의 삽입(I)과 결손(D)에 의한 다형성(polymorphism)이 존재하며¹²⁾ II, ID, DD 유전자형(genotype)으로 분류된다.

이 중 DD 유전자형은 좌심실 비대, 본태성 고혈압 혹은 심근경색의 위험인자로 보고되었다¹³⁻¹⁵⁾. 그리고 D대립 유전자를 가진 경우 혈청 ACE 농도가 더 높아서 레닌-안지오텐신계에 의한 신 손상 진행의 위험인자로 알려져 있다. IgA 신병증 환자들을 대상으로 한 연구에서 ACE 유전자의 다형성이 신기능을 감소시켜 말기 신부전에 이르게 하는 중요한 요인으로 관

여한다는 연구 결과가 보고되었으나^{16, 17)}, 일부에서는 아무런 관련이 없다고 주장하였다^{18, 19)}. ACE 유전자 다형성과 HSP 신염의 진행과의 관련성은 현재까지 상반된 연구결과가 발표되었다

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

대상 및 방법

1. 대 상

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

2. 방 법

1) 혈액에서의 DNA분리

EDTA 처리된 혈액 500 μ L에 RBC lysis buffer (pH 7.5)를 1 mL 첨가하여 13,000 rpm, 2분간 원심분리한다. 침전물을 증류수로 세척한 후, 상층액은 버리고 남은 침전물에 증류수 240 μ L, 5 \times proteinase K buffer 80 μ L, 20% SDS 20 μ L, proteinase K (20 mg/mL, BM사, Mannheim, Germany) 15 μ L를 첨가한다. 56 $^{\circ}$ C water bath에서 15분간 반응 시킨 다음, 6M NaCl 100 μ L 가한 후 4 $^{\circ}$ C, 13,000 rpm에서 10분간 원심분리 한다. 상층액을 취하여 cold 99.5% EtOH로 DNA를 농축시킨다. 농축된 DNA는 cold 70% EtOH로 세척하고, 건조 시킨 다음, 증류수에 녹인다. DNA는 증류수에 녹인 다음, Gene Quant (Pharmacia사, Cambridge, England)에서 흡광도를 측정 한 후 50 μ g/mL 농도의 DNA를 사용하였다.

2) PCR 반응

PCR 반응물 조제시 사용된 농도는 1 \times reaction

buffer(Promega사, Madison, U.S.A.) 1.25 mM MgCl₂(Promega사 Madison, U.S.A.), 200 μM dNTPs(Promega사 Madison, U.S.A.), 0.2 μM primers(sense primer : 5'-GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT-3', antisensor primer : 5'-GCATG-GCTCTCCCCGCCTTGTCTC-3' Bioneer사, Korea), 1.25 U Taq DNA polymerase(Promega 사 Madison, U.S.A.)이며, DNA 농도는 1 μg이었으며, 증류수를 첨가하여 최종 반응량은 50 μL였다. PCR 반응 기기는 Genoamp 9600 System(PerkinElmer 사, Norwalk, U.S.A.)이며, 반응 조건은 94°C에서 2분 1 cycle 실시하고, 94°C에서 30초, 56°C에서 45초, 72°C에서 2분간 35 cycle을 실시한 다음, 72°C에서 7분간 1 cycle 시행한다. 2% agarose gel을 이용하여 PCR 생성물 10 μL에 loading dye 2 μL를 첨가하여 100 volt에서 30분간 전기영동하여 사진을 촬영하였다. Size marker로 DNA ladder(Promega사, Madison, U.S.A.)를 사용하였고, 1 alleles 319 bp와 D alleles 597 bp 크기의 DNA band를 확인하였다.

DD형으로 나온 경우 ID형이 DD형으로 잘못 판정되는 경우가 있으므로, DD형 PCR 생성물은 insertion specific primer(sense primer : 5'-TGGGACC-ACAGCGCCCGCCACTAC-3', antisense primer : 5'-TCGCCAGCCCTCCCATGCCCATAA-3', Bioneer사, Korea)를 이용하여 다시 PCR 반응을 실시하였다. PCR 반응물은 1×reaction buffer(Promega사, Madison, U.S.A.), 1.25 mM(Promega사, Madison, U.S.A.), 200 M dNTPs(Promega사, Madison, U.S.A.), 0.2 μM(Bioneer사, Korea), 1.25 IU Taq DNA polymerase(Promega사, Madison, U.S.A.), 칫 PCR 생성물 1 μL 증류수를 첨가하여 최종 반응량은 50 μL였다. 반응 조건은 94°C에서 2분 1 cycle 실시하고, 94°C에서 30초, 67°C에서 45초, 72°C에서 2분간 35 cycle를 실시한 다음, 72°C에서 7분간 1 cycle 실시한다. 2% agarose gel를 이용하여 전기영동을 실시한 다음 결과를 해석하였다. 335 bp 크기의 DNA band가 확인이 되면, I alleles가 삽입되어 있는 것으로 판정하여 ID형으로, 증폭된 생성물이 없으면 DD형으로 결과를 판정하였다.

3) 통계적인 분석

모든 성적은 각 유전자형에 따라 평균과 표준편차로 표기하였으며 환자군과 대조군에서 유전자형의 빈

도 검증은 Hardy-Weinberg equilibrium 모형에 따른 예상되는 빈도와 χ²-test로 검증하였다. 유전자형에 따른 각 군간의 비교는 가능한 경우에 χ²-test로 검증하였고 평균치 검증에 Wilcoxon ranked sum test를 이용하였으며. 모든 통계의 검증은 P<0.05를 유의수준으로 하였다.

결 과

1. HSP 신염군과 HSP군에서 ACE 유전자형 분포

ACE 유전자형의 분포는 Henoch-Schonlein purpura(HSP)군에서 DD형이 25%, ID형이 50%, 그리고 II형이 25%이었다. HSP 신염군에서는 DD형이 24%, ID형이 46%, II형이 30%으로 HSP 신염군과 HSP군 사이에는 유전자형 분포의 유의한 차이는 없었다 (P=0.90)(Table 1).

2. ACE 유전자형에 따른 임상적 양상

HSP 신염군에서 각각의 유전자형에 따른 임상양상은 Table 2와 같다. 심한 현미경적 혈뇨(>many/HPF), 단백뇨의 동반, 사구체 여과율, 혈청 알부민, 혈청 크레아티닌치 등은 초기와 추적 관찰후의 검사 모두에서 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. 추적 기간 동안 말기신부전으로 진행되어 신장 이식을 받은 경우가 1명 있었는데 ID형이었으며 나머지 환자는 모두 정상적인 신기능을 유지하고 있으며, 고혈압의 발생도 관찰되지 않았다. DD형과 ID형을 합하여 II형과 비교분석을 하였을 때, DD+ID형에서 단백뇨의 발생

Table 1. Genotype/Allele Frequencies for Angiotensin I Converting Enzyme Gene Polymorphism in Children with Henoch-Schonlein Purpura and Henoch-Schonlein Purpura Nephritis

ACE gene	HSPN*(%) (n=33)	HSP†(%) (n=28)
DD	8(24)	7(25)
ID	15(46)	14(50)
II	10(30)	7(25)
	χ ² (2 df)=0.22; P=0.90	
Allele		
D	0.47	0.54
I	0.53	0.46

*HSPN : Henoch-Schonlein purpura nephritis

†HSP : Henoch-Schonlein purpura

빈도가 초기와 추적 관찰 후 각각에서 61%, 39%로 II형의 40%, 20%에 비해 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.448$, $P=0.430$).

3. ACE 유전자형에 따른 단백뇨와의 상관분석

HSP 신염군에서 각각의 유전자형에 따른 단백뇨의 정도는 Table 3과 같다. 24시간 채집뇨의 단백질량은 초기와 추적관찰 후 각각 DD형 427.3±438.8 mg, 649.9±1323.1 mg, ID형 847.5±1035.7 mg, 588.6±

895.1 mg, II형 421.1±539.9 mg, 470.2±873.8 mg으로 유전자형에 따른 유의한 차이는 없었다. 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/m²/day)를 가진 경우도 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. DD형과 ID형을 합하여 II형과 비교분석을 하였을 때, DD+ID형에서 24시간 채집뇨의 단백질량은 초기와 추적관찰 후 각각 702.7±895.6 mg, 619.2±1,085.7 mg으로 II형의 421.1±539.9 mg, 470.2±873.8 mg에 비해 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=$

Table 2. Comparison of Clinical and Laboratory Data in Children with Henoch-Schonlein Purpura Nephritis according to the Angiotensin I Converting Enzyme Genotype

Genotypes	DD	ID	II	DD+ID
Number of patients	8	15	10	23
Age at onset(mos)	89±30	100±33	90±40	96±31
Sex(M/F)	4/4	4/11	5/5	8/15
Durations of follow up(mos)	28±24	22±14	24±21	25±21
Microscopic hematuria(>many/HPF)				
Initial(%)	1/8(13)	5/15(33)	4/10(40)	6/23(26)
Final(%)	3/8(37)	4/15(27)	2/10(20)	7/23(30)
Proteinuria				
Initial(%)	3/8(37)	11/15(73)	4/10(40)	14/23(61)
Final(%)	3/8(37)	6/15(40)	2/10(20)	9/23(39)
Ccr(mL/min/1.73m ²)				
Final	113.1±32.2	98.3±35.4	112.7±25.6	103.7±33.5
Albumin(mg/dL)				
Initial	3.9±0.3	4.0±0.3	3.8±0.6	4.0±0.3
Final	3.7±0.6	3.9±0.4	4.0±0.3	3.9±0.49
Scr(mg/dL)				
Final	0.6±0.1	0.6±0.3	0.7±0.2	0.6±0.2

mean±S.D., mos: months, Ccr: creatinine clearance ratio, Scr: serum creatinine, ACE: angiotensin I converting enzyme

Table 3. Degree of Proteinuria in Children with Henoch-Schonlein Purpura Nephritis according to the Angiotensin I Converting Enzyme Genotype

Genotype	DD	DI	II	DD+DI
Number of patients	8	15	10	23
Durations of follow up(mos)	28±24	22±14	24±21	25±21
Mean proteinuria(mg/m ² /day)				
Initial	427.3±438.8	847.5±1,035.7	421.1±539.9	702.7±895.6
Final	649.9±1,323.1	588.6±895.1	470.2±873.8	619.2±1,085.7
Patients with moderate to heavy proteinuria (≥ 500 mg/m ² /day)				
At onset				
Number/total number(%)	2/8(25)	6/15(40)	3/10(30)	8/23(35)
Final				
Number/total number(%)	2/7(28)	4/14(28)	2/10(20)	6/21(29)

mean±S.D.

0.2979, $P=0.4330$). 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/ m^2 /day)를 가진 경우도 DD+ID형의 경우 II형에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=1.0$).

고 찰

신장질환에서 레닌-안지오텐신계의 병태생리학적 역할이 알려지고 ACE 유전자 다형성에 따라 ACE 효소 활성도에 차이가 있다는 보고는 ACE 유전자 다형성이 신장 질환의 진행에 영향을 주는 요인이 될 수 있을 것으로 간주되었다²⁰. 최근 분자생물학적 기법의 발달로 혈관 내피세포와 조직내에서도 레닌-안지오텐신계가 존재한다고 알려졌으며, 내피세포에 존재하는 레닌-안지오텐신계에 의하여 생성된 안지오텐신 II는 강력한 혈관 수축제로서 혈관 내피세포 손상, 혈관 근육 증식에 관여한다²¹. 그리고 안지오텐신은 신조직내 메산지움 세포와 기질의 증가를 초래하여 결국 사구체 용적의 증가, 사구체 경화를 유발하며, 콜라겐의 합성을 조장하는 것으로 알려져 있다²². 유전자 다형성에 의한 유전자형의 차이는 혈청과 T 림프구내에서의 ACE 활성도와 관련이 있는데 D 대립 유전자가 있는 경우 특히 DD 유전자형에서 II 유전자형보다 ACE 활성도가 높다²³. 그러므로 ACE 유전자의 DD형이 신질환의 진행성 경과에 관여하는 중요한 요인 중의 하나로 간주되어 왔다.

ACE를 발현시키는 유전자는 26개의 exon을 가지고 있으며¹⁰ 17q23에 위치한다¹¹. 16번 intron의 287 bp 절편의 삽입(I)과 결손(D)에 의한 다형성이 존재하며¹² II, ID, DD 유전자형으로 분류된다. 이런 ACE 유전자 다형성의 분포는 정상인에서 인종마다 차이가 있는 것으로 알려져 있는데 우리나라에서는 김 등²⁴의 보고에 의하면 II 유전자형이 40%, ID 유전자형이 41%, 그리고 DD 유전자형이 19%였다. 본 연구에서는 ACE 유전자형의 분포는 Henoch-Schonlein purpura(HSP)군에서 DD형이 25%, ID형이 50%, II형이 25%였으며, HSP 신염군에서는 DD형이 24%, ID형이 46%, II형이 30%으로 환자와 HSP군 사이에는 유전자형의 분포는 유의한 차이가 없었다($P=0.90$).

ACE 유전자형과 임상적인 특성이나 병리학적인 특성과의 관련성에 대하여 연구한 것을 보면 Chen 등²⁵은 DD 유전자형이 고혈압의 빈도, 단백뇨의 정도, 그리고 사구체 경화와 관련이 있다고 하였고 Tanaka

등²⁶은 ID/DD 유전자형이 급성 병변을 나타내는 중막 증식과 반월형성에는 영향을 주지 않았으나 만성 병변을 나타내는 capsular adhesion이나 사구체 경화에는 영향을 준다고 보고하였다. 따라서 ACE 유전자형과 임상적인 특성이나 병리학적 특성에 대한 연관성에도 논란이 있다. IgA 신병증 환자를 대상으로 한 연구는 비교적 활발하다. Maruyama 등⁷은 소아 환자를 대상으로 한 연구에서 ACE 유전자형에 따른 단백뇨의 정도를 비교하면서 D 대립유전자를 가진 ID/DD형에서 II형에 비해 신조직 검사 당시의 24시간 채집뇨상의 단백량이 $1,240 \pm 1,370$ mg으로 490 ± 460 mg에 비해 통계적으로 유의하게 높았다고 보고하면서, ACE 유전자 다형성이 IgA 신병증의 진행성 경과에 중요한 역할을 담당한다고 주장하였다. 성인을 대상으로 실시한 IgA 신병증 연구에서도 ACE 유전자 다형성과 신질환의 진행성 경과 사이에 관련이 있다는 보고가 있으나^{16,17}, 정반대로 관련이 없다는 보고도 있다^{18,19}.

HSP 신염에 대한 연구는 많지 않다. Yoshioka 등²⁷은 40명의 HSP 신염 환자를 대상으로 ACE 유전자 다형성과 신기능(단백뇨, 혈청 크레아티닌치)과의 연관성에 대한 연구에서 DD 유전자형이 지속적인 단백뇨와 관련이 있다고 보고하였다. 그러나 Dudley 등²⁸은 31명의 HSP 신염 환자를 대상으로 DD 유전자형과 질환의 중증도 사이에는 상관관계가 없다고 주장하였고, Brodkiewicz 등²⁹도 24명의 HSP 신염 환자를 대상으로 조사한 연구에서 ACE 유전자형과 신기능 사이에는 상관관계가 없었음을 보고하였다. Amoroso 등³⁰도 82명의 HSP 신염 환자를 대상으로 한 연구에서 ACE 유전자형과 신기능과의 상관관계가 없다고 주장하였다. 본 연구에서는 심한 현미경적 혈뇨(>many/HPF), 단백뇨의 동반, 사구체 여과율, 혈청 알부민, 혈청 크레아티닌치 등은 초기와 추적 관찰후의 검사 모두에서 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. DD형과 ID형을 합하여 II형과 비교분석을 하였을 때, DD+ID형에서 단백뇨의 발생빈도와 24시간 채집뇨의 단백질량은 유전자형에 따른 유의한 차이는 없었다. 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/ m^2 /day)를 가진 경우도 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. DD형과 ID형을 합하여 II형과 비교분석을 하였을 때, DD+ID형에서 24시간 채집뇨의 단백질량은 II형에 비해 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=$

0.2979, $P=0.4330$). 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/ m^2 /day)를 가진 경우도 DD+ID형의 경우 II형에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=1.0$). IgA 신증은 만성 경과를 보이면서 천천히 진행되는 사구체 질환으로 10년 동안에 20-30%에서 말기 신부전으로 진행한다고 알려져 있다²⁴. Davin 등⁴)은 HSP 신염을 가진 소아 환자의 약 20%가 20년 후 만성 신부전증으로 진행한다고 하였으나 Yoshikawa 등³¹)에 따르면 HSP 신증의 임상경과는 IgA 신증과 달리 급성 질환으로 발병이후 더 이상 사구체병변이 진행되지 않으므로 첫 시기의 사구체변화의 정도에 그 예후가 달려있다고 하였다. HSP 신염의 경우 진행성 경과를 취하는 추적 관찰기간에 대한 논란이 있지만 본 연구의 경우 추적 관찰기간은 평균 25개월이므로 보다 정확한 HSP 신염에 대한 ACE 유전자 다형성의 영향을 확인하기 위해서는 장기간의 추적 관찰이 필요하리라 생각한다.

요 약

목적 : Henoch-Schonlein purpura(이하 HSP) 신염은 HSP 환자의 약 25-50%에서 발생하여, 소아 연령에서 발생하는 사구체 신염의 중요한 원인 중의 일부를 차지하고 있다. 저자들은 HSP 환자들을 대상으로 하여 신장의 침범이 있는 군과 없는 군으로 분류하여 양군 사이에 ACE 유전자 다형성의 분포에 차이가 있는지를 조사하고, HSP 신염 환자군을 대상으로 ACE 유전자 다형성이 임상양상과 특히 단백뇨와 관련이 있는 지를 조사하였다.

방법 : 1996년 1월부터 2001년 6월까지 부산백병원 소아과를 방문하여 Henoch-Schonlein purpura로 진단된 61명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 신장의 침범이 확인된 환자는 33명이었다. ACE 유전자형은 PCR로 측정하였다.

결과 :
 1) ACE 유전자형의 분포는 Henoch-Schonlein purpura(HSP)군에서 DD형이 25%, ID형이 50%, 그리고 II형이 25%이었다. HSP 신염군에서는 DD형이 24%, ID형이 46%, II형이 30%으로 HSP 신염군과 HSP군 사이에는 유전자형 분포의 유의한 차이는 없었다($P=0.90$).

2) HSP 신염군에서 각각의 유전자형에 따른 심한 현미경적 혈뇨(>many/HPF), 단백뇨의 동반, 사구체

여과율, 혈청 알부민, 혈청 크레아티닌치 등은 초기와 추적 관찰 후의 검사 모두에서 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다.

3) 단백뇨의 발생빈도와 24시간 채집뇨의 단백량은 유전자형에 따른 유의한 차이는 없었다. 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/ m^2 /day)를 가진 경우도 유전자형에 따른 유의한 차이가 없었다. DD형과 ID형을 합하여 II형과 비교분석을 하였을 때, DD+ID형에서 초기와 추적 관찰 후 단백뇨의 발생빈도, 그리고 24시간 채집뇨 단백량은 II형에 비해 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 중등도 이상의 단백뇨(≥ 500 mg/ m^2 /day)를 가진 경우도 DD+ID형의 경우 II형에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다.

결론 : 본 연구에서 소아 HSP 신염 환자에서 ACE 유전자형의 분포는 HSP 환자 군과 유의한 차이가 없었다. DD 혹은 ID형의 경우 II형에 비해 단백뇨의 빈도나 24시간 채집뇨의 단백량이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. HSP 신염에서 ACE 유전자 다양성의 영향을 보다 정확하게 확인하기 위해서는 장기간의 추적 관찰이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schonlein 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, Buccianti 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-Schonlein nephritis. Lancet 1992;339:280-2.
- 4) Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schonlein 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) Raji L, Keane WF. Glomerular mesangium: its function and relationship to angiotensin II. Am J Med 1985;79:24-30.
- 7) 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.
- 8) Egidio J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996;49:578-97.
 - 9) Skidgel RA, Erdos EG. Angiotensin I converting enzyme. *Adv Exp Med Biol* 1989;247A:25-8.
 - 10) Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* 1991 15:266:15377-83.
 - 11) Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1992;1:72-5.
 - 12) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86: 1343-6.
 - 13) Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-4.
 - 14) Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-8.
 - 15) Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WJ, Lowes BD, Zisman LS, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1073-5.
 - 16) Harden PN, Geddes C, Rowe PA, McLroy JH, Boulton-Jones M, Rodger RS, et al. Polymorphisms in angiotensin converting enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995;345:1540-2.
 - 17) Yorioka T, Suehiro T, Yasuoka N, Hashimoto K, Kawada M. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and clinical aspects of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1995;44:80-5.
 - 18) Schmidt S, Stier E, Hartung R, Stein G, Bahnsch J, Woodroffe AJ, et al. No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995;26:727-31.
 - 19) Suzuki S, Suzuki Y, Kobayashi Y, Harada T, Kawamura T, Yoshida H, et al. Insertion/deletion polymorphism in ACE gene is not associated with renal progression in Japanese patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;35:896-903.
 - 20) Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelvtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
 - 21) Kato H, Suzuki H, Tajima S, Ogata Y, Tomimaga T, Sato A, et al. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1991;9:17-22.
 - 22) Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1531-40.
 - 23) Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T lymphocytes. *Biochem J* 1993;290:33-40.
 - 24) 김인희, 김 원, 강성귀, 이대열, 고규영, 이광영 등. IgA 신병증 환자에서 angiotensin converting enzyme과 endothelial nitric oxide synthase 유전자 다형성. *대한신장학회지* 1999;18:390-9.
 - 25) Chen X, Liu S, Ye Y, Xu Q. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with the clinico-pathological manifestations in immunoglobulin A nephropathy patients. *Chin Med J* 1997;110:526-9.
 - 26) Tanaka R, Iijima K, Murakami R, Koide M, Nakamura H, Yoshikawa N. ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: association with clinicopathologic findings. *Am J Kidney Dis* 1997;31:774-9.
 - 27) Yoshioka T, Xu Y, Yoshida H, Shiraga H, Muraki T, Ito K. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene predicts persistent proteinuria in Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Arch Dis Child* 1998;79:394-9.
 - 28) Dudley J, Afifi E, Gardner A, Tizard EJ, McGraw ME. Polymorphism of the ACE gene in Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:218-20.
 - 29) Brodiewicz A, Ciechanowicz A, Urbanska A, Peregud-Pogorzelski J, Dzienski P, Subicka D, et al. The I/D polymorphism of the ACE gene in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pol Merkuriusz Lek* 2000;8:236-8.
 - 30) Amoroso A, Danek G, Vatta S, Crovella S, Berriño M, Guarrera S, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and severity of renal disease in Henoch-Schonlein patients. Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3184-8.
 - 31) Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. IgA nephropathy in children. *Nephron* 1999;83:1-12.