

## 소아 미세변화형 신증후군에서 혈청 알부민과 IgG의 상관관계

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

곽가영 · 이경일 · 김동언 · 고대균 · 이준성

= Abstract =

### Correlation between Serum Albumin Level and IgG Level in Minimal Change Nephrotic Syndrome

Ga-Young Kwak, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D., Dong-Un Kim, M.D.  
Dae-Kyun Koh, M.D. and Joon-Sung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, the Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose :** Hypogammaglobulinemia has been observed in nephrotic syndrome, but its pathophysiology remains unknown. We evaluated the relationship between the serum IgG and albumin levels for children with minimal change nephrotic syndrome(MCNS).

**Methods :** The levels of immunoglobulin G(IgG), albumin and total cholesterol of a total of 46 children with MCNS(proteinuria >40 mg/m<sup>2</sup>/h, and serum albumin level <2.5 g/dL) were analyzed.

**Results :** The mean values of albumin, IgG and total cholesterol in MCNS children were 1.7 ± 0.3 g/dL, 368 ± 143 mg/dL and 431 ± 78 mg/dL, respectively. There was an inverse correlation between the albumin values and the total cholesterol values(r=0.68, P=0.0001), whereas there was a direct-proportional correlation between albumin values and the IgG values(r=0.4, P=0.01).

**Conclusion :** The IgG level is associated with albumin level, and it may reflect the severity of urinary protein loss in MCNS. Further studies are needed to evaluate this phenomenon. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2007;11:16-23)

**Key Words :** Nephrotic syndrome, Albumin, Cholesterol, Immunoglobulin G

### 서 론

신증후군은 단백뇨, 저알부민혈증, 고지질혈증 및 전신적인 부종을 특징으로 한다. 신증후군에서 저감마글로불린혈증이 나타나는 것 또한 잘 알려져 있으나, 그 병태생리는 아직 명확히 알려져 있지 않다[1-4]. 저감마글로불린혈증은 IgG의 소변

내 배설을 포함한 IgG의 이화작용(catabolism)의 증가, IgG 생성의 감소 등이 가능한 원인으로 알려져 있다[5-9]. 한편 미세 변화형 신증후군(minimal change nephrotic syndrome, MCNS) 환아들은 높은 선택적(highly-selective) 단백뇨를 보이므로 소변으로의 IgG 소실은 다른 사구체 질환에 비하면 거의 무시할 수 있다[10, 11]. 따라서, MCNS 환아에서의 저감마글로불린혈증 원인은 IgG의 소변으로의 소실에 기인할 가능성은 낮으며, 고콜레스테롤혈증과 마찬가지로 신증후군에 따른 생체 내의 이차적 반응일 가능성이 높다.

접수 : 2007년 3월 15일, 승인 : 2007년 4월 10일  
책임저자 : 이경일, 대전시 중구 대흥2동 520-2  
가톨릭의대 대전성모병원 소아과  
Tel : 042)220-9541 Fax : 042)221-2925  
E-mail : leekyungyil@Catholic.ac.kr

한편, 저자들은 가와사기병 환아에 대해 고용량 정맥용 면역글로불린 투여 후 알부민을 포함한 모든 혈청 내 단백질이 일시적으로 감소하는 것을 발견하였으며, 이를 바탕으로 정맥용 면역글로불린이 전신적 단백들을 조절한다는 가설을 제시하였다[12, 13]. 또한 연쇄상구균 감염 후 사구체신염[14]과 Kikuchi-Fujimoto병 환아들의 IgG 값이 같은 연령 소아에 비해 1.5-2배 정도 증가함을 관찰하였으며[15], 이들 질환에서 아직 그 원인이 밝혀지지 않은 높은 IgG 값과 병인과의 연관성을 추론한 바 있다[16].

이번 연구에서는 저감마글로불린혈증을 보이는 MCNS 환아들의 급성기 혈청에서 IgG 값과 알부민 값이 서로 상관이 있는지를 알아보려고 하였으며, 그 결과 두 값 사이에 서로 정비례 관계가 있음을 관찰하였다. 저자들은 이러한 임상적 관찰들을 바탕으로 IgG가 전신적인 단백 조절에 중요한 역할을 한다는 가설을 발표한 바 있으며, MCNS에서 보이는 저감마글로불린혈증이 소변으로 배설되는 알부민을 비롯한 단백들을 보호하기 위한 이차적 반응으로 나타나는 것으로 추정하였다[16]. 이번 연구의 관찰이 신증후군에서 저감마글로불린혈증의 원인을 밝힐 수 있는 동물 실험을 포함한 향후 연구에 많은 도움이 될 것을 기대한다.

## 대상 및 방법

1995년 1월에서 2004년 12월까지 가톨릭대학교 대전성모병원 소아과에 신증후군으로 입원한 56명의 환아 중, 임상적 또는 조직학적으로 MCNS 진단기준을 만족하는 46명의 환아를 대상으로 의무기록을 조사하였다. 모든 환아들은 스테로이드 치료에 반응하였으며, 자주 재발하는 8명의 환아에 대해 신생검을 시행하였고 모두 MCNS로 진단되었다. 스테로이드 저항성 신증후군 환아들이나 신생검에서 국소적 사구체경화증 병변을 보이거나 이차성 신증후군 환아들은 이번 연구에서 제외

되었다. 모든 환아들의 처음 진단 시의 정맥혈을 채취하여 검사를 실시하였으며, 혈청 알부민, 콜레스테롤 및 IgG 등을 기록하였다. 모든 환아들은 진단 기준인 혈청 알부민 <2.5 g/dL, 24시간 요단백량 >40 mg/m<sup>2</sup>/hr을 만족하였다. 치료로는 프레드니솔론(60 mg/m<sup>2</sup>/day) 또는 동량의 deflazacort를 4주 투여하였고, 이후 격일 치료로(40 mg/m<sup>2</sup>)을 4-5개월에 걸쳐 감량 투여하였으며, 모든 환아들은 모두 완전 관해를 보였다. 임상 경과에 따라 35명의 환아들은 비재발성 또는 비빈발 재발성(nonrelapser or non-frequent relapser)으로 분류되었고, 11명의 아이들은 빈발 재발성(frequent relapser, 1년에 4번 이상 재발)으로 분류되었다. 소변단백 선택지수(selectivity index, IgG/transferrin ratio)와 소변 단백질전기영동을 10명의 환아들에서 측정하였다. 또한 MCNS 21명의 환아들과 25명의 건강한 소아들의 혈청을 -70℃에서 보관 후, IgG, IgM 및 IgA의 측정은 immunoturbidometric method(Integra-700, Roche Diagnostics GmbH, Germany)를, IgE 측정은 electrochemiluminescence immunoassay(Elecsys 2010, Roche Diagnostics GmbH, Germany)를, IgG 아군은 nephelometric method(Human IgG subclass liquid reagent kits, The Binding Site Ltd, Birmingham, UK)를 이용하였다[17].

통계학적 방법으로, 혈청 알부민, 총 콜레스테롤 및 IgG 값들 간의 상관 관계를 linear regression(SPSS version 10.0 for windows)으로 분석하였다. 또한 IgG 값의 나이에 따른 영향을 줄이기 위해 혈청 IgG 값을 한국소아의 정상 값에 근거해 z scores(standard-deviation units)로 변환하였다. 신증후군 환아군과 대조군과의 IgG, IgG 아군, 다른 면역글로불린 값은 independent sample t test와 chi-square test를 이용하였으며, P<0.05의 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

46명의 신증후군 환아들의 평균 연령은 6.2±3.1세이었으며, 여아 13명, 남아 33명은 남아였으며 남녀비는 2.5:1이었다. 신증후군 환아들의 평균 알부민, IgG 및 총 콜레스테롤 값은 각각 1.7±0.3 g/dL, 368±143 mg/dL, 431±78 mg/dL이었으며, 그 밖에 총 단백 4.2±0.6 g/dL, IgA 183±67 mg/dL, IgM 318±117 mg/dL, IgE 833±758 IU/mL를 보였다. 혈청 알부민과 총 콜레스테롤 값의 관계에서, 두 지표는 서로 반비례하였다( $r=0.68, P=0.0001, \text{Fig. 1}$ ). IgG 값은 연령에 따라 광범위하게 분포되므로 이를 보정한 z scores를 이용하였고, 그림(Figures)을 위해서 이를 다시 t scores로 변환하였다. 알부민과 IgG 값들 간의 상

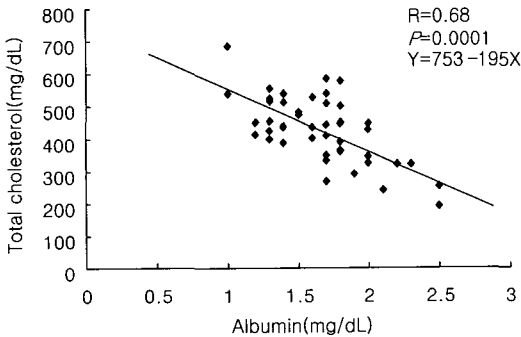


Fig. 1. Correlation between albumin and total cholesterol levels in children with nephrotic syndrome.

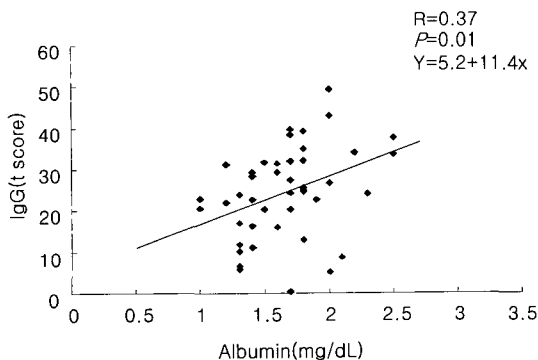


Fig. 2. Correlation between albumin and IgG levels in children with nephrotic syndrome.

관관계에서 정비례 관계를 보였다( $r=0.37, P=0.01, \text{Fig. 2}$ ). 또한 개인 간의 IgG 값의 차이를 줄이기 위하여 자주 재발을 보인 3번 이상 입원한 9명의 38차례 자료를 분석해 보았을 경우에도, 두 지표들의 통계학적으로 유의한 정비례를 보였다( $r=0.41, P=0.01, \text{자료 제시 없음}$ ). 연구기간 동안 모든 환아에 대해 요단백 선택 지표와 24시간 소변 단백 전기영동을 실시하지 않았으나 MCNS로 진단된 10명에 대한 이 지표 값들을 측정하였다. 10명 중 9명이 고선택 단백뇨(highly selective index, <0.1)를 보였으며, 모든 환아들의 소변내  $\gamma$ -fraction 단백질의 배설은 3%이내를 보였다. 이번 연구 대상 신증후군 환아의 일부인 21명의 보관된 혈청(평균 연령 6.9±2.7세)과 25명의 건강한 대조군 혈청(평균 연령 7.1±3.0세)에서 IgG, IgG 아군, IgA, IgM, 및 IgE을 측정하였다. 입원 시 측정된 46명의 IgG, IgA, IgM, IgE 값들과 비교하여 약간의 차이를 보였으나, 이는 검사 방법의 차이에 기인한 것으로 보인다. MCNS 환아과 대조군과의 비교에서, MCNS 환아군에서 IgG와 4개의 IgG 아군 값들은 모두 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었으나 IgM과 IgE 값들은 증가되어 있었으며, IgA 값은 차이가 없었다(Table 1)[17].

Table 1. Serum Immunoglobulin Levels in Children with Minimal Change Nephrotic Syndrome and Age-matched Control Children

Groups	MCNS(n=21)	Control(n=25)	P value
IgG(mg/dL)	390±187	1025±284	<0.001
IgG1(mg/dL)	287±120	785±191	<0.001
IgG2(mg/dL)	112±60	299±159	<0.001
IgG3(mg/dL)	24±15	55±37	0.004
IgG4(mg/dL)	11±9	29±21	0.003
IgA(mg/dL)	154±89	173±88	0.5
IgM(mg/dL)	251±183	153±55	0.016
IgE(IU/mL)*	10(48%)	3(12%)	0.01

\*Number of cases >500 IU/mL( $\chi^2$  test), Adopted from reference 17

## 고 찰

소아 신증후군의 원인 신질환으로 특발성 신증후군이 90%를 차지하며 이 중 조직학적으로 MCNS가 85%를 차지한다[18]. 신증후군은 면역학적 병태생리가 다른 다양한 사구체 질환에 의해서도 나타날 수 있으나, 저감마글로불린혈증은 모든 신증후군에서 공통적으로 관찰된다. 따라서 IgG가 면역계에서 중요한 역할을 담당하고 있으나 저감마글로불린혈증은 신질환에 관여하는 면역학적 기전과는 연관이 없으며, 그 기전으로는 소변으로의 배설을 포함하는 IgG 이화작용의 증가, IgG 생산의 감소 또는 생체 내 다른 구역으로 재배치 중의 하나로 추정된다.

대부분의 초기 연구들은 소변으로의 소실과 같은 IgG의 이화작용의 증가에 초점을 맞추어왔다 [5-7, 19]. 건강한 사람의 소변에서도 면역글로불린이 검출될 수 있으나, 그 크기가 크기 때문에 완전한 형태의 IgG는 거의 배설되지 않는다. 다양한 사구체 신염에서는 상당량의 IgG가 배설될 수 있으나, MCNS은 고선택적 단백뇨를 보이므로 IgG의 소변 내 소실량은 미미하다[10, 11]. 이번 연구에서도 10명의 환아들을 대상으로 한 연구에서 고선택 지수와 소변 내 IgG 소실이 3% 이내임을 관찰할 수 있었다. IgG의 소변 내 소실이 거의 없음에도 불구하고, MCNS 환아들의 혈청 IgG 값은 알부민 값이 60%이상 감소함에 부합하여 60%이상 감소되었다. 즉, MCNS 환아들의 평균 알부민 값과 IgG 값은 대략 각각 1.7 g/dL와 400 mg/dL이고, 동일 연령의 건강한 대조군은 대략 4.2 g/dL과 1,000 mg/dL를 보인다. 이러한 현상은 동물실험에서도 관찰되는데, 신증후군을 유도한 흰쥐에서의 혈청 알부민 값이 50 % 이상 감소될 경우 IgG 값 또한 70-80% 감소함이 보고되었다[19]. 또한 다른 연구자들은 신증후군 환아의 IgG 아군의 비대칭적인 감소를 관찰하고, 소변 내 IgG 소실이 혈청 IgG 감소의 유일한 원인이 아닐

것으로 추정하였다[20, 21]. 혈청 내 IgG의 분자량 (150 KDa)은 IgA(160 KDa) 및 IgE(190 KDa)로 그 크기가 비슷하나, 이번 연구를 포함하여 다른 연구들에서도 IgG 값의 심한 감소, IgA 값의 약간 감소 또는 변화 없음, IgE 값의 심한 증가가 관찰된다[2-4, 17]. 따라서 IgG의 소변 내 소실이 MCNS 환아들에서 저감마글로불린혈증의 원인으로 생각하기 어렵다. 한편, 이번 연구의 대상 환아들은 재발의 조기 발견을 위해 매일 소변을 dip stick으로 검사하기를 권고 받았다. 재발한 환아들은 대부분 비교적 단기간(7일)내에 내원하였으며, 이때에도 저하된 알부민 값에 상관관계를 보이는 IgG의 감소 및 총 콜레스테롤의 증가가 관찰되었다. 알부민(17일)과 IgG(23일)의 반감기를 고려해 볼 때 혈관 내 이화작용의 증가 또한 MCNS 환아에서의 저감마글로불린혈증 원인으로 생각하기 어렵다.

신증후군에서 IgG의 생산에 대한 연구 결과들은 일치되지 않고 있다. 신증후군 환자에서 추출한 림프구에서의 IgG 생산이 감소되었다는 보고가 있는 반면[10, 11], MCNS 환아에서 추출한 단핵구에서의 면역글로불린 생산이 현저하게 증가하였다는 보고가 있으며[22], 신증후군 환자에서 IgG의 순환(turn over)이 증가한다는 보고도 있다[6, 23]. 따라서 IgG 생산 감소 또한 MCNS에서의 빠른 IgG 감소를 설명하기 어렵다.

면역글로불린은 면역계의 형질세포에서 생성되고 세포 내의 리소솜에서 단백분해(preteolysis)에 의하여 분해된다. 또한 IgG는 생체 내에서 혈장뿐 아니라 간질 조직이나 neonatal Fc receptor에서도 존재한다[24-26]. 방사선 동위원소를 부착한 IgG를 토끼나 흰쥐에 투여할 경우, 혈관 내의 방사선활동성이 1시간 이내에 감소되며 이는 IgG가 혈액에서 혈관의 구역(extravascular compartments)으로 이동하기 때문이다[26]. 또한 혈장교환술(plasmapheresis)이나 혈액투석(hemodialysis)의 충분한 효과를 얻기 위해, IgG 및 요소(urea)의 혈관의 구역에로의 분포에 대한 두구역

모델(two-pool model)이 확립되어 왔다[25, 27]. 그러나 신증후군에서 혈관의 구역 IgG 분포에 대한 연구는 거의 이루어지지 않은 것 같다.

가와사끼병 환아들에게 고용량 정맥용 면역글로불린(2 g/kg)을 투여하면 면역글로불린을 제외한 알부민 포함 모든 단백질이 일시적으로 감소하며, CRP를 포함한 백혈구 및 중성구 수도 감소한다[12, 13]. 이는 IgG가 혈장 내 모든 단백질에 대해 영향을 미칠 수 있음을 간접적으로 증명하고 있다. 또한 연쇄상구균 감염 후 사구체 신염, Kikuchi-Fujimoto병, 전신성 홍반성 낭창과 같은 면역관련 질환에서 아직까지 그 기전이 밝혀지지 않은 높은 값의 IgG의 증가가 관찰된다[14, 15]. 이들 질환에서 증가된 IgG 값은 대략 정상인의 1.5-2배 정도이며 심한 경우 3배까지 증가된다. 이러한 많은 양의 IgG는 생체 내에 침범한 항원 또는 자가 항원에 대한 항체 반응으로 설명하기 어려우며, 아직까지 그 기전이 밝혀지지 않았다. 거대아밀라제혈증(macroamylasemia) 이나 일시적 고포스파타제혈증(transient hyperphosphatemia)와 같이 임상 증상 없이 아밀라제나 포스파타제의 증가만을 보이는 질환의 환자 혈청에서 이러한 효소들과 IgG의 결합체의 존재가 보고되었다[28, 29]. 이는 IgG가 비정상적으로 높은치를 보이는 혈장 내 단백질과 결합하여 조절할 수 있음을 시사하고 있다. 저자들은 이러한 관찰들과 이번 연구의 관찰과 함께 IgG가 전신적인 단백질조절을 한다는 가설을 발표한 바 있다[16]. 이 가설을 간단히 설명하면, 생체 내의 모든 병리적 및 생리적 현상은 분자생물학으로는 단백질 간의 상호작용으로 이루어지고, 면역계는 수많은 자가(self) 및 비자가(non-self) 항원을 인식하고 기억하여 생체의 방어기전에 관여한다. 이와 마찬가지로 생체 내의 단백질 항상성 시스템(protein homeostasis system)은 혈관 내의 모든 단백질의 종류와 그 농도를 인식, 기억하고 있어서 병적 단백질이나, 과농도의 단백을 조절한다. 이러한 조절기전 중의 하나로 IgG를 가정하였다.

신증후군에서 알부민을 주로 하는 중간 크기의 단백질이, 간에서의 과생산으로는 보상할 수 없는 많은 양이, 소변으로 소실된다. 생체 내 삼투압을 유지하기 위하여 신증후군 환자나 실험동물들은 소변으로 배설되지 않는 지질단백들을 포함한 고분자 단백들을 빠르게 과다 생성하게 되고, 이에 따른 고지혈증이 나타나게 된다[30]. 이번 연구에서도 알부민 수치와 총 콜레스테롤 수치는 통계학적으로 유의한 반비례를 보였다. 고지혈증은 재발시 단기간 내에 관찰되었으며 관해시기에는 빠르게 감소되었다. 선천적으로 알부민이 결손된 흰쥐의 혈장 성분 또한 신증후군으로 유도된 흰쥐와 유사하여, 지질단백들을 포함한 고분자 단백질이 삼투압을 유지하는 것으로 알려져 있다[30, 31]. 한편, 저감마글로불린이 나타나는 원인으로 소변으로 소실되는 필수 단백질들을 보전하기 위한 생체 내 방어 기전으로, IgG가 이러한 단백질들과 함께 혈관의 구역으로 이동되어 IgG 값이 감소하게 되는 것으로 저자들은 추정하였다[16]. 한편 IgG는 효소단백 외에도 알부민과 합토클로불린(haptoglobulin)과 같은 단백질과 결합할 수 있음이 일찍부터 알려져 왔다[32, 33]. 이러한 IgG의 재분포 가설은 MCNS 환아에서 단기간 내에 알부민 값과 비례하여 IgG 값이 감소하는 이유를 설명할 수 있다. 더 나아가 신증후군에서 알부민 값이 감소되어 있음에도 혈관 내 알부민의 분획 이화작용(fractional catabolism)이 증가되어 있다는 보고들이 있다[5, 23, 34]. 이러한 결과는 신증후군 상태에서 생체의 보상적 반응으로는 생각하기 어렵다. 그러나 알부민이 생체 내에 저장되기 위해 IgG와 함께 혈장의 구역으로 이동한다면, 이러한 결과 또한 재분포 가설로 설명이 가능하다. 한편 MCNS의 환아들에서 나타나는 저감마글로불린증이 폐구균 감염을 포함한 감염의 위험을 증가시키는 한 원인으로 알려져 있다[35]. 그러나 저자들은 신증후군 환아에서 예방접종에 의한 B형 감염 항체 및 홍역 항체 양성률이 건강한 대조군과 차이를 보이지 않는 것을 관찰하였다[17]. 이러한 현상

도 신증후군에서 감소된 IgG 중 다양한 병원체에 대해 방어 기전을 갖는 IgG는 가능한 한 혈청 내에 남아있고, 단백 조절 기능을 갖는 IgG가 주로 재분포되는 것으로 추정할 수 있다[17].

IgG는 다른 생물학적 특성을 띠는 4개의 아군으로 구성되며, 몇몇 사구체 신염에서 IgG 아군과의 연관성이 보고되고 있다[20, 36, 37]. 소아의 신증후군에서 재발 시의 IgG 아군 값 중 IgG1과 IgG2는 감소하나 IgG3 또는 IgG4 값은 관해 시와 차이가 없었다고는 보고가 있었다[20, 38]. 이번 연구에서는 MCNS 환아들의 관해 상태와는 비교하지 않았으나, 모든 IgG 아군이 정상군과 비교했을 때 유의하게 감소되어 있었다. 따라서 IgG의 단백조절 기전은 IgG 아군-특이적이지는 않을 것으로 보인다. 저자들은 이 가설을 증명하기 위해, 생체 내 IgG와 알부민이 재분포하는 구역과 활동 방식 그리고 IgG와 알부민을 비롯한 단백질과의 상호관계에 대해 신증후군을 유도한 흰쥐를 이용한 실험과 생화학적 실험을 계획 중이다.

결론적으로 소아 MCNS에서 IgG 값은 알부민 값과 연관이 있으며, 소변 내 단백 손실의 정도를 반영한다. 이러한 현상을 밝히기 위한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

## 한 글 요약

**목적 :** 저감마글로불린혈증은 모든 신증후군에서 관찰되고 있으나 그 병태생리는 알려져 있지 않다. 미세 변화 신증후군 환아들의 혈청 IgG와 알부민 값 간의 상관관계를 분석하고자 하였다.

**방법 :** 신증후군으로 진단된 46명의 환아들(단백뇨 >40 mg/m<sup>2</sup>/h, 혈청 알부민 값 <2.5 g/dL)의 초발 입원 시의 IgG, 알부민 및 총 콜레스테롤 값을 취하고, 각 지표간의 상관관계를 통계학적으로 분석하였다.

**결과 :** 신증후군 환아들의 평균 알부민, IgG 및 총 콜레스테롤 값은 각각 1.7±0.3 g/dL, 368±143 mg/dL, 431±78 mg/dL이었다. 혈청 알부민과

총 콜레스테롤 값의 관계에서, 두 지표는 서로 반비례를 보였다(r=0.68, P=0.0001). 한편 알부민과 IgG 값들 간의 관계에서 정비례 관계를 보였다(r=0.37, P=0.01).

**결론 :** 신증후군에서 IgG 값은 알부민 값과 연관이 있으며, 소변 내 단백 손실의 정도를 반영한다. 이러한 현상을 밝히기 위한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

## 참 고 문 헌

- 1) Longworth LG, MacInnes DA. An electrophoretic study of nephrotic sera and urine. J Exp Med 1940;7:77-82.
- 2) Giangiacomo J, Creary G, Cole BR, Hoffsten P, Robson AM. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome: A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome. N Engl J Med 1975;293:8-12.
- 3) Chan MK, Chan KW, Jones B. Immunoglobulins(IgG, IgA, IgM, IgE) and complement components(C3, C4) in nephrotic syndrome due to minimal change and other forms of glomerulonephritis, a clue for steroid therapy. Nephron 1987;47:125-30.
- 4) Warshaw BL, Check IJ, Hymes LC, DiRussau SC. Decreased serum transferring concentration in children with the nephrotic syndrome: effect on lymphocyte proliferation and correlation with serum immunoglobulin levels. Clin Immunol Immunopathol 1984;33:210-9.
- 5) Gitlin D, Janeway CA, Farr LE. Studies on the metabolism of plasma proteins in nephrotic syndrome. I. Albumin, gammaglobulin and iron-binding globulin. J Clin Invest 1956; 35:44-55.
- 6) Waldmann TA, Strober W, Mogielnicki PP. The renal handling of lower molecular weight proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome or uremia. J Clin Invest 1972;51:2162-74.
- 7) Beaman M, Oldfield S, MacIennan ICM, Michael J, Adu D. Hypogammaglobulinemia

- in nephrotic rats is attributable to hypercatabolism of IgG. *Clin Exp Immunol* 1984;74: 425-30.
- 8) Ooi BS, Ooi YM, Hsu A, Hurtubise PE. Diminished synthesis immunoglobulin by peripheral lymphocytes of patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *J Clin Invest* 1978;65:789-97.
  - 9) Heslan JM, Lautie L, Intrator C, Blanc C, Lagrue G, Sobel AT. Impaired IgG synthesis in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1982;18:144-7.
  - 10) Brocklebank T, Cooper EH, Richmond K. Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis patterns of proteinuria in various renal diseases of childhood. *Pediatr Nephrol* 1991;5:371-5.
  - 11) Ramjee G, Coovadia HM, Adhikari M. Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis of urinary proteins in steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:653-6.
  - 12) Lee KY, Han JW, Lee JS, Whang KT. Alteration of biochemical profiles after high-dose intravenous immunoglobulin administration in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2002;91:164-7.
  - 13) Lee KY, Lee HS, Hong JH, Han JW, Lee JS, Whang KT. High-dose intravenous immunoglobulin down-regulates the activated levels of inflammatory indices except erythrocyte sedimentation rate in acute stage of Kawasaki disease. *J Trop Pediatr* 2005; 51:98-101.
  - 14) Kim HJ, Lee KY, Kim DU, Koh DK, Lee BC. The level of immunoglobulins in acute poststreptococcal glomerulonephritis. Program and Abstract, the 54th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society, October 22-24, 2004, Seoul, Seoul: The Korean Pediatric Society; 2004. p454.
  - 15) Lee KY, Yeon YH, Lee BC. Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. *Pediatrics* 2004;114:752-6.
  - 16) Lee KY, Lee JS. Immunoglobulin G has a role for systemic protein modulation in vivo: a new concept of protein homeostasis. *Med Hypotheses* 2006;67:848-55.
  - 17) Song YH, Lee KY, Kim DU, Koh DK, Lee BC. The levels of IgG subclasses and vaccine-induced viral antibodies in childhood minimal change nephrotic syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:143-8.
  - 18) Bergstein JM. Nephrotic syndrome. In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co 2000;1592-5.
  - 19) Al-Bander HA, Martin VI, Kaysen GA. Plasma IgG pool is not defended from urinary loss in nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1992;262:333-7.
  - 20) Warshaw BL, Check IJ. IgG subclasses in children with nephrotic syndrome. *Am J Clin Pathol* 1989;92:68-72.
  - 21) Shakib F, Hardwiche J, Stanworth DR, White RHR. Asymmetric depression in the serum level of IgG subclasses in patients with nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1977; 28:506-11.
  - 22) Beale MG, Nash GS, Bertovich MJ, Macdermott RP. Immunoglobulin synthesis by peripheral blood mononuclear cells in minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1983; 23:380-6.
  - 23) Perheentupa J. Serum protein turnover in the congenital nephrotic syndrome. Experimental studies with 3H-tyrosine and 131I-proteins. *Ann Pediatr Fenn* 1966;12:189-233.
  - 24) Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004;93:2645-8.
  - 25) Clarlton B, Schindhelm K, Smeby LC, Farrell PC. Analysis of immunoglobulin G kinetics in the non-steady state. *J Lab Clin Med* 1985;105:312-20.
  - 26) Kobayashi Y, Kobayashi N, Migata T, Aihara M, Shigematsu A. The metabolism and kinetics of 125I-labeled human intravenous IgG preparation(C-425) in rats and rabbits. I. Blood clearance, excretion into urine and feces, and brain uptake. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1989;14:35-42.
  - 27) Vanholder R, Burgelman M, De Smet R, Voogeleere P, Ringoir S. Two-pool versus

- single-pool models in the determination of urea kinetic parameters. *Blood Purif* 1996;14:437-50.
- 28) Kanno T, Sudo K. Properties of amylase-linked immunoglobulins. *Clin Chim Acta* 1977;76:67-77.
- 29) Van Hoof VO, Lepoutre LG, Hoylaerts MF, Chevigne R, De Broe ME. Improved agarose electrophoretic method for separating alkaline phosphatase isoenzymes in serum. *Clin Chem* 1988;34:1857-62.
- 30) Kaysen GA. Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993;13:347-59.
- 31) Sun X, Jones H Jr, Joles JA, van Tol A, Kaysen GA. Apolipoprotein gene expression in analbuminemic rats and in rats with Heymann nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 1992;262:755-61.
- 32) Heremans JF, Heremans MT. Immunoelectrophoresis. *Acta Med Scand Suppl* 1961;367:27-59.
- 33) Lindstrom P, wager O. IgG autoantibody to human serum albumin studied by the ELISA technique. *Scand J Immunol* 1978;7:419-25.
- 34) Jensen H, Rossing N, Andersen SB, Jarnum S. Albumin metabolism in the nephritic syndrome in adults. *Clin Sci* 1967;33:445-57.
- 35) Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *Am J Dis Child*. 1982;136:732-6.
- 36) Rostoker G, Pech MA, Del Prato S, Petit-Phar M, Ben Maadi A, Dubert JM, et al. Serum IgG subclasses and IgM imbalances in adult IgA mesangial glomerulonephritis and idiopathic Henoch-Schoenlein purpura. *Clin Exp Immunol* 1989;75:30-4.
- 37) Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura A. IgG subclasses in patients with membranous proliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int* 1997;51:270-6.
- 38) Kemper MJ, Altrogge H, Ganschow R, Muller-Wiefel DE. Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:413-7.