

# 소아 Henoch-Schölein purpura에서 전환성장인자- $\beta$ 프로모터 유전자의 유전학적 다형성과 신장침범의 관련성

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, 생화학교실\*

이승호 · 지화영 · 김황민 · 예병일\*

=Abstract =

## Transforming growth factor- $\beta$ gene promoter polymorphism : its association with renal involvement in Henoch-Schölein Purpura in childhood

Seung Ho Lee, M.D., Hwa Young Jee, M.D., Hwang Min Kim, M.D. and Byung Il Yeh, M.D.\*

Department of Pediatrics and Biochemistry\*, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

**Purpose :** Several cytokines play important roles in the inflammatory process of Henoch-Schölein Purpura (HSP). It is likely that transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) is involved in the pathogenesis of HSP. The purpose of this study is to investigate whether TGF- $\beta$  promoter polymorphism is associated with the renal involvement of childhood HSP.

**Methods :** Thirty-four patients younger than 15 years, who had been diagnosed with HSP, as well as 27 controls, were examined. Patients and controls were genotyped for TGF- $\beta$  C-509T by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

**Results :** The T allelic frequencies in patients and controls showed no difference (45% vs. 48.8%). No allele or genotype differences between the group of HSP group and control group were observed. The frequencies of TGF- $\beta$  509 genotypes TT, TC, and CC were no different between patients and controls (26% vs. 22%). The TT genotype of polymorphism of the TGF- $\beta$  C-509T gene had no relation to the susceptibility of children to HSP and renal involvement in HSP.

**Conclusion :** TGF- $\beta$  T allele may not be related to the susceptibility of children to HSP. The TT genotype of polymorphism of the TGF- $\beta$  C 509T gene does not appear to have an influence on renal involvement in childhood HSP. (Korean J Pediatr 2008;51:523-527)

**Key Words :** Henoch-Schölein Purpura, TGF- $\beta$  polymorphism, Renal involvement

### 서론

Henoch-Schölein Purpura (HSP)는 소아에서 발생하는 전신성 혈관염 중 가장 흔한 빈도를 보이며 자반증, 관절통, 복부 증상, 신장 증상이 특징적으로 나타난다. 이중 신장 증상이 가장 심각한 합병증을 야기하며, 사구체 신염의 형태로 나타나는 경우는 20-80%에 달하며 일부 환자에서 만성신부전으로 진행하기도 한다. HSP의 원인은 아직 알려져 있지 않으나 선행 감염이 유발인자로 50% 이상의 증례에서 보고되었다<sup>1)</sup>.

HSP의 중증도와 신장침범의 여부를 결정하는 요인은 아직 명

확히 밝혀져 있지 않다. HSP의 염증작용에 있어서 interleukin-1 (IL-1), IL-6, 종양괴사성인자- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 그리고 전환성장인자- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 등의 여러 시토카인들이 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 이중 전환성장인자- $\beta$ 는 다양한 기능을 발현하는 시토카인으로 병적인 조절관란이 암이나 동맥경화, 자가면역질환에 관계되는 것으로 알려져 있으며, HSP의 염증작용에 관여하는 것으로 사료된다<sup>3-5)</sup>. 전환성장인자- $\beta$ 에는 C-509T와 G-800A의 두개의 단일 뉴클레오타이드 유전자 다형성이 존재하며 509 bp의 T 대립유전자가 전환성장인자- $\beta$ 의 농도와 관련이 있으며, 이는 전환성장인자- $\beta$  생성의 조절에 있어 유전적 인자의 관련성을 제시한다<sup>6)</sup>. 최근에는 전환성장인자분비 T 세포가 HSP 급성기에 증가한다는 보고와 전환성장인자- $\beta$  프로모터 유전자 다형성과 HSP에 대한 질병 감수성 증가와 연관이 있다는 보고가 있었다<sup>7)</sup>.

이에 저자들은 전환성장인자- $\beta$  프로모터 유전자 다형성과 소

Received : 10 October 2007, Accepted : 17 January 2008

Address for correspondence : Hwang Min Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Wonju College of Medicine, Yonsei University, 162, ilsan-dong, Wonju-si, Kangwondo 220-071, Korea

Tel : +82.33-741-1280, Fax : +82.33-732-6229

E-mail : khm9120@yonsei.ac.kr

아 HSP 환아에서의 감수성 관련 및 그 신장 침범간의 관련성에 대하여 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 6월부터 2005년 6월까지 연세대학교 원주기독병원 소아과를 방문하여 HSP로 진단받은 15세 이하 환아 34명과 같은 기간 본원을 방문한 정상 대조군 27명을 대상으로 하였으며 진단기준은 American College of Rheumatology Criteria에 따랐다<sup>8)</sup>. 처음 진단 후 24개월간 추적 관찰 후 HSP 환아 중 신장 침범이 확인된 환아는 10명(29%)이었으며 신장 침범은 추적 관찰 기간 중 요검사 상 혈뇨 혹은 단백뇨가 있는 경우로 혈뇨의 기준은 육안적 혈뇨 또는 고배율상 5개 이상의 적혈구를 관찰할 수 있는 경우로 하였다. 중증의 신장 침범의 정의는 신증후군 소견이 있거나, 급성 신염(혈뇨 소견이 있으면서 다음 4가지 중 2가지 이상의 소견이 보일 때 : 고혈압, 혈중요소질소, 크레아티닌의 상승, 꺾뇨) 혹은 신기능부전(renal insufficiency)(혈장 크레아티닌의 농도가 정상상한값의 150% 이상)으로 하였고 10명의 환아 중 2명(20%)이 해당되었다. 정상 대조군에서 신장 질환, 고혈압, 자가 면역 질환의 가족력은 없었다. 본 연구는 Na 등<sup>9)</sup>이 발표한 소아 HSP에서 interleukin 1B 유전자의 유전학적 다형성과 신장침범의 관련성 연구에서의 대상과 같은 대상이었다.

전환성장인자-β 다형성 유전자 표현형은 중합효소연쇄반응-제한효소반응장다형 검사(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)로 환자군과 대조군에서 시행하였다.

### 2. 방법

전환성장인자-β에는 C-509T와 G-800A의 두개의 단일 뉴클레오타이드 유전자 다형성이 존재하며 이중 전환성장인자-β 프로모터 유전자의 C-509T 다형성 분석을 시행하였다.

DNA의 추출은 다음과 같이 시행하였다. 환자군과 대조군에서 채취한 EDTA 처리된 혈액에서 혈액 검체 100-200 μL와 RBC lysis 완충액(NH<sub>4</sub>Cl 150 mM, KHCO<sub>3</sub> 1 mM, EDTA 0.1 mM, pH 7.2) 300-350 μL를 섞은 후 65°C에서 10분간 incubation한 후 13,000 rpm으로 4°C에서 10분간 원심 분리하였다. 상층액을 분리 후 100% 에탄올 1 mL을 넣고 20°C에서 30분간 방치한 후, 13,000 rpm으로 4°C에서 15분간 원심분리하였다. 다시 상층액을 버리고 80% 에탄올 500 L을 넣고 13,000 rpm으로 4°C에서 5분간 원심 분리 후 다시 상층액을 버리고 건조하였다. TE 완충액(Tris 10 mM, EDTA 1mM, pH 8.0) 100 μL에 RNase 2 μL을 넣고 37°C에서 30분간 incubation 하였다.

중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)은 100 ng의 genomic DNA 25 mL, 10 mM KCl Buffer (Bioline, Lon-

don, UK), 0.2 mM dNTPs (Bioline, London, UK), 1 U의 Taq DNA polymerase (Bioline, London, UK)의 반응물로 구성되었으며, 전환성장인자-β 유전자의 프로모터 부위는 중합효소연쇄 반응으로 증폭하기 위한 sense primer는(5'-CAGACTCTAGAGACTGTCAG-3'), antisense primer는(5'-GTCACCAGAGAAAGAGGAC-3') 이었다.

PCR 프로토콜은 초기 변성(initial denaturation)이 95°C에서 5분, 변성이 95°C에서 45초, 소환(annealing)은 54°C에서 45초, 확장(extension)이 72°C에서 45초간 40회 반응시키고, 최종 확장(final extension)이 72°C에서 2분간 시행되었다. 중합효소연쇄반응으로 얻은 산물을 Bsu 36I (New England Biolabs, Hitchin, UK) 제한효소로 37°C에 두 시간 처리하였다. 반응 후 ethidium bromide로 염색한 2% agarose gel에서 전기영동을 시행, 관찰하였다(Fig. 1).

### 3. 통계적 분석

환자군과 대조군에서의 유전자 표현형과 대립유전자 빈도는  $\chi^2$  검정검사 Fisher's exact test를 시행하여 비교하였으며 통계프로그램은 SPSS 12.0을 사용하였다. 대응위험도(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간을 사용하였으며  $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1.역학적 특성

환자군은 34명이었으며 남아가 14명, 여아가 20명이었다. 발병 당시의 평균연령은 6.5세였으며 모두 자반증을 보였고 26명(76%)

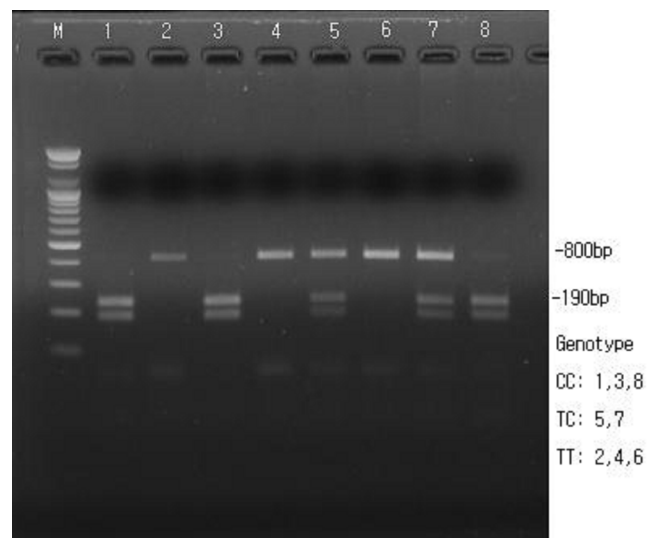


Fig. 1. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism gel electrophoresis of TGF-β-509 in children with Henoch-Schölein Purpura.

의 환아가 관절통을 호소하였다. 복부증상을 보인 경우는 24명(70%)이었으며 그 중 혈변을 보인 환자는 3명이었다. 신장침범을 보인 환아는 10명(29%)이었다(Table 1).

## 2. 검사 소견

HSP 환자군과 대조군에서 전환성장인자- $\beta$  프로모터 유전자 다형성의 T 대립유전자 빈도는 각각 45%, 48.8%로, 두 군간에 T 대립유전자의 빈도는 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 2)( $P=0.37$ , OR: 1.05, 95% CI: 0.58-2.83).

TT, TC, 그리고 CC의 각 유전자 표현형의 빈도에 있어 환자군과 대조군간의 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었으며, TT 유전자 표현형도 환자군과 대조군에서 빈도의 차이를 보이지 않았고(26% vs. 22%,  $P=0.37$ ), 신장 침범이 없던 환자군과 신장 침범이 있던 환자군간에 있어서도 유의한 차이가 없었다(Table 3)(29% vs. 20%,  $P=0.77$ ).

전환성장인자- $\beta$  프로모터 유전자 다형성의 TT 표현형과 T 대립유전자의 빈도가 HSP 환아의 질병 감수성이나 신장침범과의 연관성은 관찰할 수 없었다.

**Table 1.** Clinical Characteristics of Henoch-Schölein Purpura Patients

	No. (%)
Purpura	34 (100)
Arthralgia	26 ( 76)
Bowel angina	24 ( 70)
Gastrointestinal bleeding	3 ( 8)
Renal involvement	10 ( 29)
Severe renal involvement	2 ( 5)

**Table 2.** The Genotypic and Allelic Frequencies at the TGF- $\beta$ -509 in Children with Henoch-Schölein Purpura Patients and Ccontrols

TGF- $\beta$ C-509T	HSP (n=34)	Controls (n=27)	<i>P</i> value
Genotype CC	11 (32%)	7 (25%)	
Genotype CT	14 (42%)	14 (53%)	
Genotype TT	9 (26%)	6 (22%)	0.25
Allele C	55%	51.2%	
Allele T	45%	48.8%	0.37

**Table 3.** Comparison of the Genotypic Frequencies of TGF- $\beta$ -509 Polymorphism in Henoch-Schölein Purpura Patients, with and without Renal Involvement

	HSP group		<i>P</i> value
	without renal involvement n=24	with renal involvement n=10	
Genotype CC	7 (29%)	3 (30%)	
Genotype CT	10 (42%)	5 (50%)	
Genotype TT	7 (29%)	2 (20%)	0.77

## 고 찰

HSP는 자반증, 복부증상, 관절통을 보이는 전신성 혈관염으로 성인보다 소아에서 호발하는 질환이다. 1837년 Schölein이 피부 자반, 관절통이 있는 소아를 보고한 이래 1874년 Henoch가 자반증, 관절통과 신염이 동반된 증후군을 기술하여 HSP로 불리게 되었다<sup>10</sup>. Allen 등<sup>11</sup>이 알리지 면역반응과 연관하여 anaphylactoid purpura라는 용어를 사용하기도 하였으며, 소아에서 호발하는 양성의 혈관염으로 인식되어 왔다. 이후 1990년 Mills 등<sup>8</sup>에 의해 American College of Rheumatology Criteria 진단기준이 제시되고 성인 HSP가 진단되면서 임상양상의 차이 및 예후관련 인자에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다.

HSP는 소아에서 더 흔하고 전체 발생율은 10만명당 9명으로 알려져 있다. 대부분의 환자가 2-8세에 발병하며, 50%에서 5세 이전, 75%에서 10세 이전에 발생하고 남아에서 더 흔하며 겨울에 발생빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>10, 12, 13</sup>.

소아에서 호발하고 계절적 차이가 있으며 호흡기 감염의 선행이 많고 대부분 자연 치유된다는 점은 바이러스 항원 병인론을 뒷받침해주는 소견이나 HSP의 원인은 아직 명확히 알려지지 않았다. 선행 감염, 약물, 종양 등의 여러 요인들이 유발 인자로서 발병에 관계가 있으며 선행 감염으로는 상기도 감염이 제일 흔한 것으로 보고되고 있다<sup>10, 12, 13</sup>. 연쇄상구균, 마이코플라스마, B형 간염, adenovirus, human parvovirus B19, Helicobacter pylori 등과의 관련성이 전구증상, 발병시기와 연관되어 HSP 발병에 관련성이 제시된 바 있다<sup>14</sup>. 성인에서 추적 관찰 시 합병증 발생빈도가 소아보다 상대적으로 높아 소아와는 다른 병원체의 연관성, 면역계 또는 유전적 차이 등이 병인으로 제기 되고있다.

HSP에서의 신장 침범율은 20-80%로 보고되며 초기 증상에서 신증상이 나타날 때까지 대부분 4주 이내가 소요된다. 성인과 달리 소아에서는 신염이 발생하더라도 경증이거나 극히 일부에서 신부전으로 진행한다. 소아에서 HSP 신염은 대부분 혈뇨 또는 정도의 단백뇨를 동반한 혈뇨의 양상을 보이고 발병 당시 심한 단백뇨를 보이거나 고혈압, 질소혈증을 동반한 급성신장염의 소견을 보일 때는 예후가 나쁘고, 신생검에서 병변이 심할수록 불량한 예후를 보인다고 보고 되고 있다. 성인에서 중증 신장 침범 및 장기 관찰 시의 신부전등의 합병증의 발생 빈도가 상대적으로 높다는 보고가 있었고 그 외에 성인에서 장출혈, 신장 침범 및 신부전 발생 빈도가 유의하게 높았다고 하며 발병 연령이 신증상의 중등도와 관련된 주요 예후 인자로 여겨지게 되었다<sup>15</sup>. HSP 신염은 사구체간질의 증식과 사구체간질내 IgA 면역복합체의 침착 소견을 보이며 이는 IgA 신병증과 동일한 면역 병리 기전으로 같은 질환의 다른 임상적 소견을 나타내는 것으로 해석 되기도 하였다.

HSP의 예후에 대하여 Blanco 등<sup>16</sup>은 성인에서 신증상 빈도와 신장 침범의 중증도는 유의하게 높았지만 평균 21.8개월의 추적 관찰 동안 89.2%에서 완전 회복을 보였다고 보고하여 성인에서도

비교적 양호한 예후를 시사하였다. 반면 Garcia-Porrua 등<sup>17)</sup>은 소아는 신부전의 합병증 발생 없이 약 10%에서 신증상의 지속을 보인데 반해 성인은 약 40%에서 신증상이 지속되고 10%는 신부전으로 진행하였다고 보고하였다.

HSP 환자에서 신장 침범에 대한 감수성 및 중등도에 대한 여러 시토카인 유전자의 다형성은 각각의 시토카인 유전자의 단독적 영향이라기 보다 하나 이상의 다형성이 상호독립적으로 영향을 미치는 것으로 생각된다. HSP 신염의 병인 및 그 진행에 있어서 IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, 종양괴사인자- $\alpha$ , 인터페론  $\gamma$ , HLA-DRB1\*01, 전환성장인자- $\beta$  등의 유전자 다형성이 관련되는 것으로 알려져 있다<sup>15, 18-20)</sup>.

이중 전환성장인자- $\beta$ 는 다양한 기능을 발현하는 시토카인으로 병적인 조절 곤란이 암이나 동맥경화, 자가면역질환에 관계되는 것으로 알려져 있다. 혈중 전환성장인자- $\beta$ 와 다른 임상적 인자들간의 관련성은 입증되지 않아<sup>6)</sup> 전환성장인자- $\beta$  농도에 유전학적 인자가 관련되어 있을 것으로 보여진다. 전환성장인자- $\beta$ 는 또한 HSP의 염증 작용에 관여하는 것으로 여겨지고 있다<sup>3-5)</sup>.

1998년 Grainger 등<sup>6)</sup>이 전환성장인자- $\beta$ 에는 C-509T와 G-800A의 두개의 단일 뉴클레오타이드 유전자 다형성이 존재하며 509 bp의 T 대립유전자가 전환성장인자- $\beta$ 의 농도와 상관관계가 있음을 보여, 전환성장인자- $\beta$  생성의 조절에 유전적 인자가 관련될 수 있다고 제시하였다.

2000년 Yang 등<sup>3)</sup>이 전환성장인자- $\beta$ -분비 T 세포가 HSP 급성기에 의미 있게 상승함을 제시하였고, 2004년에는 29명의 HSP 환자군과 36명의 대조군의 연구에서 전환성장인자- $\beta$  C-509T 유전자 다형성이 HSP에 대한 질병감수성과 연관이 있음을 보고하였다. 이 연구에서 Yang 등<sup>7)</sup>은 전환성장인자- $\beta$ -509 TT 유전자 표현형이 대조군보다 HSP 환자군에 더 흔하며(31% vs. 8%), TT 유전자 표현형을 가진 환아에서 TC, CC 유전자 표현형을 가진 환아보다 더 심한 임상증상 발현을 보였으며, 또한 신장침범의 발생률도 TT 유전자 표현형에서 TC, CC 유전자 표현형보다 높은 것으로 보고하였다.

또한 Chihara 등<sup>21)</sup>은 32명의 IgA 신병증환자를 대상으로 한 연구에서 전환성장인자- $\beta$ 가 IgA 신병증의 진행에 있어서 사구체세포의 세포자멸사를 활성화시켜 중요부분을 담당할 것이라고 제시한 바 있다. 2005년 Lim 등<sup>22)</sup>은 108명의 환자군과 55명의 대조군을 대상으로 IgA 신병증 환자에서 전환성장인자- $\beta$  유전자 표현형의 유의한 차이가 존재하며, C-509T 다형성을 보이는 환자에서 높은 전환성장인자- $\beta$  혈중 농도를 보이며 신부전으로 진행되는 확률이 증가함을 제시한 바 있다.

그러나 대조적으로 본 연구에서 전환성장인자- $\beta$  C-509T 유전자 다형성이 HSP 환아에서 증가한 질병 감수성과의 상관 관계가 있음을 볼 수 없었으며 T 대립유전자 빈도 간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 또한 TT, TC, 그리고 CC의 각 유전자 표현형의 빈도에 있어 환자군과 대조군간의 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었고, 환자군 중 신장 침범에 있어서도 유

의한 차이가 나타나지 않았다.

저자들은 전환성장인자- $\beta$  유전자 다형성의 TT 표현형과 T 대립유전자의 빈도가 HSP 환아의 질병 감수성이나 신장 침범과의 연관성을 보임을 관찰할 수 없었다.

본 저자들은 전환성장인자- $\beta$  유전자 다형성이 HSP 환아의 질병 감수성 및 신장침범과 연관성이 있다는 가설 하에 연구를 진행하였으나 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났으며 작은 대상집단, 인종적 차이와 같은 변수들도 결과와 무관하지 않을 것으로 사료된다.

향후 이러한 HSP 환자들에게 있어서 보다 큰 집단을 대상으로 하는 연구가 전환성장인자- $\beta$ 와 신장 침범 및 질병 감수성과의 연관성을 명확히 하는데 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

**목적 :** HSP는 소아에서 흔한 전신성 혈관염으로 명확한 병인은 밝혀지지 않았으나 염증성 시토카인들이 발병기전에 관여하는 것으로 여겨지며 그중 전환성장인자- $\beta$ 가 HSP의 발병기전과 연관이 있는 것으로 보여진다. 본 연구의 목적은 전환성장인자- $\beta$  프로모터 유전자의 유전학적 다형성과 HSP 환자에서의 신장 침범과의 관련성을 조사하고자 하는 것이다.

**방법 :** 2003년 6월부터 2005년 6월까지 연세대학교 원주기독병원 소아과를 방문하여 HSP로 진단받은 15세 이하 환아 34명과 같은 기간 본원을 방문한 정상 대조군 27명을 대상으로 하였다. 전환성장인자- $\beta$  다형성 유전자 표현형은 PCR-RFLP로 환자군과 대조군에서 시행하였다.

**결과 :** HSP 환자군과 대조군에서 전환성장인자- $\beta$  프로모터 유전자 다형성의 T 대립유전자 빈도는 각각 45%, 48.8% 였으며, T 대립유전자 빈도 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.37$ ). TT 유전자 표현형도 환자군과 대조군에서 빈도의 차이가 없었고(26% vs. 22%,  $P=0.37$ ), 환자군 중 신장 침범에 있어서도 유의한 차이가 나타나지 않았다(29% vs. 20%,  $P=0.77$ ).

**결론 :** 전환성장인자- $\beta$  유전자 다형성의 TT 표현형과 T 대립유전자의 빈도가 HSP 환아의 질병 감수성이나 신장침범과의 연관성을 보임을 관찰할 수 없었으며 HSP 환자들에게 있어서 보다 큰 집단을 대상으로 하는 연구가 전환성장인자- $\beta$ 와 신장침범 및 질병 감수성과의 연관성을 명확히 하는데 필요할 것으로 보인다.

## References

- 1) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C. Henoch-Schölein purpura. In : Ball GV and Bridges SL, editors. Vasculitis. New York : Oxford University Press, 2002:476-94.
- 2) Haycock GB. The nephritis of Henoch-Schölein purpura. In : Davidson AM, Cameron JS, Grnfeld JP, Kerr D, Ritz E, editors. Oxford textbook of clinical nephrology. 2nd ed. New

- York : Oxford Medical Publications, 1998:845-917.
- 3) Yang YH, Huang MT, Lin SC, Lin YT, Tsai MJ, Chiang BL. Increased TGF- $\beta$  secreting T cells and IgA anticardiolipin antibodies levels during acute stage of childhood Henoch-Schölein purpura. *Clin Exp Immunol* 2000;122:285-90.
  - 4) Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF- $\alpha$  treatment in children with Henoch-Schölein purpura. *Clin Exp Immunol* 2002;130:3523-57.
  - 5) Ivanovic V, Melman A, Davis-Joseph B, Valcic M, Geliebter J. Elevated plasma levels of TGF- $\beta$  1 in patients with invasive prostate cancer. *Nat Med* 1995;1:282-4.
  - 6) Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, Liu AC, Lawn RM, Williams NR, et al. The serum concentration of active transforming growth factor- $\beta$  is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med* 1995;1:74-9.
  - 7) Yang YH, Lai HJ, Kao CK, Lin YT, Chiang BL. The association between transforming growth factor- $\beta$  gene promoter C-509T polymorphism and Chinese children with Henoch-Schölein purpura. *Pediatr Nephrol* 2004;19:972-5.
  - 8) Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schölein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-21.
  - 9) Na HJ, Go IY, Yoon JH, Yeh BI, Kim HM. The relationship between Interleukin 1 $\beta$  gene polymorphism and renal involvement in Henoch-Schölein purpura. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2006;10:125-31.
  - 10) Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2004: 826-8.
  - 11) Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schölein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *Am J Dis Child* 1960; 99:833-54.
  - 12) Tizard EJ. Henoch-Schölein Purpura. *Arch Dis Child* 1999; 80:380-3.
  - 13) Robson WLM, Leung AKC. Henoch-Schölein Purpura. *Advances in Pediatrics* 1999;10:2637-44.
  - 14) Saulsbury FT. Henoch-Schölein purpura in children : report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78:395-409.
  - 15) Baebas N, Saacti U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaoglu A, et al. The role of cytokines in Henoch-Schölein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997;26:456-60.
  - 16) Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schölein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:859-64.
  - 17) Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schölein purpura in children and adults : clinical differences in a defined population. *Arthritis Rheum* 2002;32:149-56.
  - 18) Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schölein purpura. *J Rheumatol* 2002;29:1404-7.
  - 19) Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, et al. Interleukin-8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis. *J Rheumatol* 2002;29:2367-70.
  - 20) Kulkarni AB, Ward JM, Yaswen L, Mackall CL, Bauer SR, Huh CG, et al. Transforming growth factor-beta1 null mice-an animal model for inflammatory disorders. *Am J Pathol* 1995;146:264-75.
  - 21) Chihara Y, Ono H, Ishimitsu T, Ono Y, Ishikawa K, Rakugi H, et al. Roles of TGF-beta1 and apoptosis in the progression of glomerulosclerosis in human IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2006;65:385-92.
  - 22) Lim CS, Kim YS, Chae DW, Ahn C, Han JS, Kim S, et al. Association of C-509T and T-869C polymorphisms of transforming growth factor-beta1 gene with susceptibility to and progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005;63:61-7.