

알포트증후군 환자에서 안지오펜신전환효소 유전자 다형성의 의의

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 신장질환연구소

김지홍 · 이재승 · 김병길*

= Abstract =

Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism in Alport Syndrome

Ji-Hong Kim, M.D., Jae-Seung Lee, M.D. and Pyung-Kil Kim, M.D.*

*Department of Pediatrics and The Institute of Kidney Disease,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : Alport syndrome is clinically characterized by hereditary progressive nephritis causing ESRD with irregular thickening of the GBM and sensory neural hearing loss. The mutations of type IV collagen gene(COL4A5) located on the long arm of X chromosome is considered responsible for most of the structural abnormalities in the GBM of Alport patients. Since no definite clinical prognostic predictor has been reported in the disease yet, we designed this study to evaluate the significance of genetic polymorphism of the angiotensin converting enzyme in children with Alport syndrome as a prognostic factor for disease progression.

Methods : ACE I/D genotype were examined by PCR amplification of the genomic DNA in 12 patients with Alport syndrome and 12 of their family members. Alport patients were divided into two groups; the conservative group, those who had preserved renal function for more than 10 years of age, the early CRF group, those who had progressed to CRF within 10 years of age.

Results : The mean age of onset was 3.45 ± 2.4 years in the conservative group, 4.4 ± 1.2 years in the early CRF group. Sex ratios were 5:3 and 2:1 in each group. Among 12 cases of patients, 4 cases were in early CRF group and their mean duration of onset to CRF was 4.5 years(8.9 years of age). Eight patients(67%) were in the conservative group and they had normal renal function for more than 10 years of age(mean duration of renal preservation was 10.6 years). The incidence of II type ACE gene were in 25.0%(3 cases), ID type in 41.7%(5 cases), DD type in 33.3%(4 cases). There was no significant difference between Alport patient and normal control(II type 44.3%, ID type 40.9%, DD type 14.8%). The incidence of DD type of early CRF group were higher than that of the conservative group(75% vs 12.5%)($p < 0.05$). There was no difference in ACE gene polymorphism between normal Alport family members and control group.

Conclusion : Even though there was no significant difference of ACE polymorphism between Alport patients and the normal control group, the incidence of DD type is significantly

*현주소 : 관동대학교 의과대학 소아과학교실

접수 : 2003년 11월 5일, 승인 : 2004년 4월 14일

책임저자 : 김병길, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)3497-3352 Fax : 02)3461-9473 E-mail : kkkjhd@yumc.yonsei.ac.kr

increased in early CRF group which means DD type of ACE polymorphism has a possibility of being a predictor for early progression to CRF in Alport patients. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:18-25**)

Key Words : Alport syndrome, ACE gene polymorphism

서 론

알포트(Alport) 증후군은 감각신경성 난청을 동반하는 진행성의 유전성 신질환으로, 특징적인 사구체 기저막의 불규칙한 비연속성 비후와 성염색체 장완에 존재하는 유전자의 이상이 밝혀져 있고[1], 이 질환의 경과 및 예후를 결정하는 여러 임상 관련 예후인자들이 거론되어 왔으나, 뚜렷하게 이 질환의 경과를 예측할 만한 예후인자로 밝혀진 것은 없었으며[2-5], 특히 유전적 요소의 예후인자에 대한 보고는 없는 상황이다. 안지오텐신전환효소(Angiotensin Converting Enzyme)는 그 유전자의 intron 16번에 위치하는 287 bp fragment의 deletion 혹은 insertion이 여러 신장질환의 진행과의 연관성에서 주목되고 있는데, 특히 DD genotype은 성인 및 소아의 당뇨병성 신증, IgA 신병증, 다낭성 신질환 및 국소분절성사구체경화증 등과 같은 만성 진행성 신질환에서 신부전의 진행에 관여한다는 보고가 있었다[6-11].

본 연구에서는 만성진행성 신질환 중의 하나인 소아 알포트 증후군에서 안지오텐신전환효소 유전자의 다형성의 발현빈도와 이 질환의 진행경과의 관계를 조사하고, 신부전으로의 진행을 억제하는 치료제로서 안지오텐신전환효소 억제제의 가능성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세의료원 소아과에서 알포트 증후군으로 진단받은 12명의 환아를 대상으로 하였다. 임상양상 및 신조직검사상 알포트 증후군으로 진단된

12명의 환아와 발병하지 않은 12명의 가족들에서 안지오텐신전환효소 다형성의 빈도를 비교하였다.

대상 환아를 신염의 발병 후 10세 이후까지 정상적인 신기능을 유지하며 경과 관찰 중인 신기능 유지군과, 발병 후 10세 이전에 만성신부전으로 진행을 시작한(신기능 유지기간이 발병 후 5년 이하) 조기 신부전 진행군으로 구분하여 신기능 감소의 진행시기와 다형성과의 관계를 비교하였고 환아와 함께 발병이 없는 가족에 대해서도 다형성의 빈도 및 양상을 관찰하였다.

고혈압, 신장 혹은 심장질환이 없고, 신질환의 가족력, 안지오텐신전환효소 억제제 혹은 다른 항고혈압제의 사용경력이 없는 소아환자 35명을 정상대조군으로 선정하였다.

2. 방 법

Genomic DNA를 알포트 증후군 환아와 정상대조군의 말초혈액내 백혈구로부터 추출해내고 10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, PH 8 용액에서 suspension 시킨다. ACE genotype의 결정을 위하여 PCR로 ACE gene의 intron16에 있는 DNA fragment를 증폭시키며 primer는 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT, 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT를 이용한다. PCR 증폭은 20 μ L reaction(1 μ L genomic DNA, 50 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 10 mM Tris-HCl PH 9, 0.1% Triton X-100, 200 mM deoxy nucleotide triphosphates, 1 mM primer, 0.5 unit thermostable DNA polymerase 포함 된)에서 시행하며, Robocycler를 이용하여 thermocycling(94°C에서 10분간의 denaturation, 1분간 30 cycle 94°C 반복, annealing 1분간 63°C, 72°C 2분간 extension, 72°C 5분간 extension)으로 insertion(I)과 deletion(D) alleles에 각각 해당

Table 1. Demographic Findings of Patients

	Conservative group	Early CRF [†] group	P value
No. of cases(%)	8(67)	4(33)	
Sex ratio(M:F)	5:3	2:1	NS*
Age at onset of nephritis(yr)	3.5±1.8	4.4±0.76	
Duration(yr)	Preserve renal function	Onset to CRF	
	10.6±2.6	4.5±0.5	
Age(yr)	Current	At CRF	
	14.0±3.0	8.9±0.4	

*NS: not significant, †CRF: chronic renal failure

되는 490 bp와 190 bp의 PCR product를 얻고 ethidium bromide stained 2% agarose gel을 통하여 확인한다.

3. 통계처리

안지오텐신전환효소 유전자의 다형성과 질환의 임상양상과의 유의한 연관성을 검증하기 위하여 SSPS-PC를 이용하여 chi-square test와 student t-test로 각 환자군간 혹은 정상대조군과 비교 분석하였다.

결 과

1) 대상 환자의 발병연령은 신기능 유지군이 평균 3.45±2.4세였고, 조기 신부전 진행군이 평균 4.4±1.2세로 의미있는 차이가 없었으며, 남녀비는 각각 5:3, 2:1이었다(Table 1).

2) 12례의 환자 중 4례(33%)는 평균 8.9세 이전에 만성신부전으로 진행하여 발병에서부터 평균 4.5년 안에 신부전으로 빠른 진행을 보인 조기 신부전 진행군이었고, 8례(67%)는 10세 이후까지 이상 신기능이 유지되는 신기능 유지군으로 발병 이후 평균 10.6년(최소 8년, 최대 15년 이상) 이상 신기능을 유지하고 있었으며(Table 1), 두 군간의 발병 당시 신기능 및 임상양상의 의미있는 차이는 없었다

3) 알포트 증후군 환자의 안지오텐신전환효소 유전자 형태는 II type이 3례(25.0%), ID type이

Table 2. Distribution of Genotype of ACE Gene in Alport Patients Control Group

Genotype of ACE gene	Alport group (n=12)	Control group (n=50)	P value
II type	3(25.0%)	15(44.3%)	NS*
ID type	5(41.7%)	14(40.9%)	NS
DD type	4(33.3%)	6(14.8%)	NS

*NS: not significant

Table 3. Distribution of Genotype of ACE Gene by Outcome

Genotype of ACE gene	Conservative group(n=8)	Early CRF group(n=4)	P value
II type	3(37.5%)	0(0.0%)	NS*
ID type	4(50.0%)	1(25.0%)	NS
DD type	1(12.5%)	3(75.0%)	<0.05

*NS: not significant

5례(41.7%), DD type이 4례(33.3%)로 정상대조군의 II type 44.3%, ID type 40.9%, DD type 14.8%와 비교하여 DD type이 많은 경향을 보였으나 두 군 사이의 3가지 유전자 형태의 빈도에서 의미 있는 차이는 없었다(Table 2).

4) 신부전 진행군 4례 중 3례(75%)에서 DD type을 보였고, 신기능 유지군 8례 중 1례(12.5%)에서 DD type을 보여 두 군간의 의미있는 차이를 보였다($P<0.05$)(Table 3).

5) 신질환을 나타내지 않은 가족을 대상으로한 조사에서는 총 12례 중 II type 5례(41.7%), ID

Table 4. Distribution of Genotype of ACE Gene in Family Group

Genotype of ACE gene	Family group (n=12)	Control group(n=50)	P value
II type	5(41.7%)	15(44.3%)	NS*
ID type	5(41.7%)	14(40.9%)	NS
DD type	2(16.6%)	6(14.8%)	NS

*NS : not significant

type 5례(41.7%), DD type 2례(16.6%)로 역시 정상대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 신기능 유지여부와 가족내의 DD 발현 빈도는 의미있는 관계가 없었다(Table 4).

고 찰

유전성 신질환 중 대표적인 알포트 증후군은 1927년 Alport에 의하여 감각신경성 난청과 혈뇨를 동반하는 진행성의 유전성 신질환으로 처음 보고되었으며[12], 1956년 Sohar 등[13]에 의해 수정체의 이상이 함께 동반되는 것이 밝혀진 이후 이와 같은 임상양상과 가족력을 바탕으로 진단되어 왔으나 1970년대 초반 이 질환의 특징적인 사구체 기저막의 불규칙하고 비연속성의 비후가 신조직검사상 밝혀졌고[14], 1988년 Atkin 등이 처음으로 유전학적 검사에 의하여 X-linked Alport 증후군에서 성염색체 장완에 존재하는 유전자의 이상을 밝혀내었다[15].

임상 양상은 유전양식, 연령 및 가계에 따라 매우 다양하며 전형적인 혈뇨, 청력 및 눈의 이상이 동시에 나타나지 않고 연령이 증가하면서 단계적으로 나타나거나 가족력이 없는 경우도 있으므로 임상양상만으로 환자를 찾아내고 진단하는데 어려움이 많으며, 확진을 위해서 신조직검사 및 분자유전학적 검사의 중요성이 더욱 높아지고 있다[16-18].

신부전으로의 진행시기를 예측하기 위하여 임상적인 분석과 병리조직학적인 형태를 비교하려는 많은 노력과 함께 유전자분석 및 가계도 분석

에 의하여 어린시기에 신속히 신부전으로 진행하는 환자군과 비교적 진행속도가 늦어 20-30대를 지나 신부전으로 진행하는 환자군을 구분하기 위한 연구가 진행되어 왔으나 만족할 만한 성과를 거두지 못하였다[2-5]. 단일 질환임에도 불구하고 환자들 간에 극명한 경과의 차이를 보이며, 가족 간 및 인종 간에 진행의 차이를 보이고, 남자에서는 신부전으로의 진행이 절대적이며, 여아에서는 말기신부전으로 진행하는 속도가 매우 느리거나 진행하지 않는 경우가 있고, 남아에서도 신부전으로의 진행시기가 다양한 점 등으로 인하여[1, 2, 4, 19] 질환의 예후를 결정하는 유전학적인 역할에 대한 관심이 커지고 있다.

레닌안지오텐신계(Renin-angiotensin system)는 신장질환에서 병의 진행에 관여하는 기전중 하나로 생각되고 있으며 이러한 레닌안지오텐신계의 구성성분에 대한 유전적인 다형성(polymorphism)이 여러 신질환의 경과에 관여한다는 연구결과가 보고되고 있다[20, 21]. 이 중에서도 최근 안지오텐신전환효소 유전자의 intron 16번에 위치하는 287 bp fragment의 deletion 혹은 insertion이 주목되고 있는데, 그 유전자의 다형성 중 DD genotype은 성인에서 심근경색과 좌심실 비후의 위험도를 높이는 데 관여되며 당뇨병성 신증과 만성 신질환에서 신부전으로의 진행에 관여하는 것으로 알려져 있다[22, 23]. 안지오텐신전환효소 유전자의 다형성이 소아의 IgA 신병증, 다낭성 신질환 및 역류성 신병증 등과 같은 만성 진행성의 신질환에서 신부전으로의 진행에 관여한다는 여러 보고가 있어[6-11], 여러 진행성 만성 신질환들과 유사한 경과를 보이는 알포트 증후군에서도 안지오텐신전환효소 유전자의 다형성이 밀접한 관계가 있을 것으로 기대된다.

안지오텐신전환효소 유전자와 알포트 증후군에서 보이는 신병변의 진행과의 연관성에 대한 병리학적인 배경을 보면, 알포트 증후군에서 진행성 신질환의 병인은 유전적인 유전자 돌연변이에 의한 사구체 기저막의 type IV collagen의 결실

이 그 주된 병변으로 밝혀져 있으나[1], 초기병변에서 신부전으로의 진행을 결정하는 요소에 대하여 최근까지도 정확한 설명이 정립되지 못하고 있는 실정이다. 즉 알포트 증후군의 초기 신조직 소견은 정상이나 진행이 될수록 사구체 기저막이 국소적으로 비후되고 맥관막의 증식을 보이며 간질의 섬유화와 세뇨관의 위축 및 포상세포들이 관찰되는데, 이는 다른 진행성의 만성사구체질환에서도 발견되는 공통적인 소견이다. 직접면역형광 검사에서 면역체의 침착은 보이지 않고, 전자현미경에서 특징적인 사구체 기저막의 불규칙한 비후, 바구니 무늬, 단층화 등이 보이지만[24-27], 이와 같은 특징적인 유전적인 사구체 기저막의 변화 외의 간질과 세뇨관 등 다른 신장 조직에서 나타나는 진행성 섬유화에는 신장조직의 섬유화와 진행성 신병변에 주로 관여하고 있는 안지오텐신전환효소 유전자의 다형성이 관여될 것이라는 가설이 가능하며, 이는 성염색체성 신염을 나타낸 Samoyed dog 모델의 동물실험에서 제시되었다[28].

현재까지 알포트 증후군에서 나타나는 신염의 진행을 억제할 수 있는 입증된 효과적인 방법은 없으나 일부 보고에서 안지오텐신전환효소 억제제 치료로 진행을 감소시킨 보고가 있었으며[29, 30], 알포트 증후군에서 나타나는 맥관막의 확장 및 간질의 섬유화가 진행성 신병변의 주된 소견이므로 이를 억제할 수 있다고 보고되고 있는 안지오텐신전환효소 억제제 치료가 알포트 증후군에서 병의 원인을 제거할 수는 없으나 진행을 억제하는데 도움을 줄 가능성은 매우 높다.

이와 같은 가설을 근거로 하여 진행한 본 연구에서는 10세 이전에 신부전으로 진행되었으며 발병부터 신부전의 시작까지 평균 4.5년의 조기 신부전 진행군과 최소 10세 이후까지, 발병 후 최소 8-15년 이상 신기능을 유지하고 있는 신기능 유지군을 대상으로 한 안지오텐신전환효소 유전자의 다형성을 비교한 결과 조기 신부전 진행군에서 DD type의 빈도가 의미있게 증가하였음을

확인하여 알 수 있었으나 알포트 증후군과 정상 대조군의 비교에서는 의미있는 안지오텐신전환효소 유전자 발현의 차이가 나타나지 않아 알포트 증후군에서의 안지오텐신전환효소 유전자 특히 DD genotype의 의의는 이 질환의 병인 보다는 발병 이후 진행경과를 결정하는데 의미있는 역할을 할 것으로 생각되었다.

비록 증례수가 적어 보다 많은 수의 검증이 필요하기는 하지만, 본 연구의 결과로 가설로만 설명되고 있던 알포트 증후군의 신부전의 진행에 관여하는 병인 중 레닌안지오텐신계의 유전학적인 병인의 가능성을 확인할 수 있었다. 이는 적어도 우리나라 소아 알포트 증후군에서 안지오텐신전환효소 유전자 다형성과 신병변의 진행과의 연관성에 기초가 될 수 있으며 이를 토대로 향후 더욱 많은례를 대상으로 한 연구에서 알포트 증후군에서 임상적인 경과와 진행 속도를 예견할 수 있는 의미 있는 예후인자로서 검증된다면, 현재 임상양상의 복잡 다양성으로 인하여 적어도 10년 이상의 경과를 관찰하여야만 병의 진행방향을 어느 정도 가늠할 수 있는 실정에서, 경과 및 예후를 진단초기에 예측하여 환자의 관리에 적용할 수 있는 중요한 자료로 이용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 지금까지 유일한 치료방법으로 알려져 있는 수동적인 치료로서 말기신부전 이후의 신대체요법이 아닌 말기신부전으로의 진행을 늦추거나 억제할 수 있는 적극적인 치료방법으로서 안지오텐신전환효소 억제제의 조기 사용에 대한 근거가 될 수 있을 것으로 사료된다. 아울러 유전성의 만성 진행성 신질환인 알포트증후군의 치료에서 안지오텐신전환효소 유전자의 다형성이 병의 진행에 중요한 역할을 할 것이라는 가정하에 안지오텐신전환효소 억제제 치료를 임상증상이 가벼운 초기단계의 환자를 대상으로 시행하여 신부전의 진행 속도와 경과를 비교하는 다기관 공동연구도 필요하리라 생각된다.

결론적으로 소아 알포트 증후군에서 안지오텐신전환효소 유전자의 다형성의 빈도는 정상대조

군에 비하여 의미있는 차이가 없었으나 신부전으로 진행된 환자에서의 DD genotype의 발현율이 의미있게 높게 나타나, 예후인자로서 가능성을 시사하였으며, 따라서 안지오텐신전환효소 억제제 치료가 신부전으로의 진행을 억제하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되었다.

한 글 요 약

목 적 : 알포트 증후군은 감각신경성 난청을 동반하는 만성 진행성 유전성 신질환으로, 질환의 경과의 다양성으로 인하여 진행성의 예후인자에 특히 유전학적인 역할에 대한 관심이 커지고 있다. 본 연구에서는 만성 진행성 신질환에서 신부전으로의 진행에 관여하는 것으로 알려진 안지오텐신전환효소 유전자 다형성의 발현빈도 및 병의 진행경과와의 관계를 조사하고, 신부전으로의 진행을 억제하는 치료제로서 안지오텐신전환효소 억제제의 가능성을 알아보하고자 하였다.

방 법 : 임상양상 및 신조직검사상 알포트 증후군으로 진단된 12명의 환아와 발병하지 않은 12명의 가족들에서 안지오텐신전환효소 다형성의 빈도를 비교하였다. 대상 환아를 신염의 발생 후 10세 이후까지 정상적인 신기능을 유지하고 있는 신기능 유지군과, 발병 후 10세 이전에 만성신부전으로 진행을 시작한(신기능 유지기간 5년 이하) 조기 신부전 진행군으로 구분하여 신기능 감소의 진행시기와 다형성과의 관계를 비교하였고, 발병이 없는 가족에서 다형성의 빈도 및 양상을 관찰하였다. 정상 대조군으로 고혈압, 신장 혹은 심장질환이 없고, 신질환의 가족력, 안지오텐신전환효소 억제제 혹은 다른 항고혈압제의 사용경력이 없는 소아환자 35명을 정상대조군으로 선정하였다.

결 과 :

1) 발병연령은 신기능 유지군이 평균 3.45 ± 2.4 세였고, 조기 신부전 진행군이 평균 4.4 ± 1.2 세로 의미있는 차이가 없었으며, 남녀비는 각각 5:3,

2:1이었다.

2) 12례의 환아 중 4례(33%)는 10세 이전에 평균 8.9세 이전에 만성신부전으로 진행하여 발병에서부터 평균 4.5년 안에 신부전으로 빠를 진행을 보여주는 조기 신부전 진행군이었고, 8례(67%)는 10세 이후까지 이상 신기능이 유지되는 신기능 유지군으로 발병 이후 평균 10.6년(최소 8년, 최대 15년 이상) 이상 신기능을 유지하고 있었으며, 두 군간의 발병 당시 신기능 및 임상양상의 의미있는 차이는 없었다.

3) 알포트 환자의 안지오텐신전환효소 유전자 형태는 II type이 3례(25.0%), ID type이 5례(41.7%), DD type이 4례(33.3%)로 정상대조군의 IItype 44.3%, ID type 40.9%, DD type 14.8%와 비교하여 DD type이 많은 경향을 보였으나 두 군사이의 의미 있는 차이는 없었다.

4) 조기 신부전 진행군 4례 중 3례(75%)에서 DD type을 보였고, 신기능 유지군 8례 중 1례(12.5%)에서 DD type을 보여 두 군간의 의미있는 차이를 보였다($p < 0.05$).

5) 신질환을 나타내지 않은 가족을 대상으로한 조사에서는 총 12례 중 II type 5례(41.7%), ID type 5례(41.7%), DD type 2례(16.6%)로 역시 정상대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 신기능 유지여부와 가족내의 DD발현 빈도는 의미있는 관계가 없었다.

결 론 : 소아 알포트 증후군에서 안지오텐신전환효소 유전자의 다형성의 빈도는 정상대조군에 비하여 의미있는 차이가 없었으나 조기에 신부전으로 진행된 환자에서의 DD genotype의 발현율이 의미있게 높게 나타나, 예후인자로서 가능성을 시사하였으며, 따라서 안지오텐신전환효소 억제제 치료가 신부전으로의 진행을 억제하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Gregory MC, Atkin CL. Alport syndrome,

- in Disease of the kidney, edited by Schrier RW, Gottschalk CW, Boston, Little, Brown, 1993, pp 571-91.
- 2) Gluber M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D, Habib R. Alport syndrome; A report of 58 cases and review of the literature. *Am J Med* 1981;70:493-505.
 - 3) Kim HY, Kim PK, Choi JW, Kim YS, Park K. The prognosis of renal transplantation in Alport syndrome. *J Kor Soc Transplant* 1996;10:123-30.
 - 4) Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1445-63.
 - 5) Byun JY, Baek SY, Lee YM, Kim JH, Lee JS, Kim PK, et al. Risk factors affecting long-term outcome of Alport syndrome. *J Kor Soc Pediatr Nephrol* 2001;5:164-75.
 - 6) Jardine AG, Padmanabhan N, Connell JM. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:259-64.
 - 7) Huang XH, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Hiltunen TP, Koivula T, et al. Angiotensin converting enzyme gene(insertion/deletion) polymorphism diabetic albuminuria in patients with NIDDM followed up 9 years. *Nephron* 1998;80:17-24.
 - 8) Frishberg Y, Cohen RB, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R, et al. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int* 1998;54:1843-9.
 - 9) Harden PN, Geddes C, Rowe PA, McIlroy JH, Boulton Jones M, Rodger RS, et al. Polymorphism in angiotensin converting enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995;345:1540-2.
 - 10) Tanaka R, Iijima K, Kurakami R, Koide M, Nakamura H, Yoshikawa N. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in childhood IgA nephropathy; association with clinicopathological findings. *Am J Kidney Dis* 1998;31(5):774-9.
 - 11) Baboolal K, Ravine D, Daniels J, Williams N, Holmans P, Coles GA, Williams JD. Association of the angiotensin converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997;52:607-13.
 - 12) Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927;1:504-6.
 - 13) Sohar E. Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. *Arch Intern Med* 1956;97:627-30.
 - 14) Beathart GA, Granholm NA. Development of the characteristic ultrastructural lesion of hereditary nephritis during the course of the disease. *Am J Med* 1977;62:751-6.
 - 15) Atkin CL, Hasstedt SJ, Menlove L, Cannon L, Kirschner N, Schwartz C, et al. Mapping of Alport syndrome to the long arm of the X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1988;42:249-55.
 - 16) Wester DC, Atkin CL, Gregory MC. Alport syndrome; Clinical update. *J Am Acad Audiol* 1995;6:73-9.
 - 17) Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Hoyhtya M, Shows TB, Tryggvason K. Identification of a distinct type IV collagen α chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1606-10.
 - 18) Myers JC, Jones TA, Pohjolainen ER, Kadri AS, Goddard AD, Sheer D, et al. Molecular cloning of α 5(IV) collagen and assignment of the gene to the region of the X-chromosome containing the Alport syndrome locus. *Am J Hum Genet* 1990;46:1024-33.
 - 19) Feingold J, Bois E, Chompret A, Broyer M, Gubler MC, Grunfeld JP. Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int* 1985;27:672-7.
 - 20) Brock JW 3rd, Adams M, Hunley T, Wada A, Trusler L, Kan V. Potential risk factors associated with progressive renal damage in childhood urological disease: the role of angiotensin converting enzyme gene polymorphism. *J Urol* 1997;158:1308-11.
 - 21) Lee DY, Kim W, Kang SK, Koh GY, Park SK. Angiotensin converting enzyme gene

- polymorphism in patients with minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1997;77:471-3.
- 22) Broekroelofs J, Steggeman CA, Navis G, Tegzess AM, De Zeeuw D, De Jong PE. Risk factors for long term renal survival after renal transplantation; a role for angiotensin converting enzyme gene(insertion/deletion) polymorphism. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2075-81.
- 23) Fernandez LP. Angiotensin converting enzyme gene(insertion/deletion) polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998;53:1743-7.
- 24) Churg J, Sherman RL. Pathologic characteristics of hereditary nephritis. *Arch Pathol* 1973;95:374-9.
- 25) Butkowski RJ, Wieslander J, Kleppel M, Michael AF, Fish AJ. Basement membrane collagen in the kidney; Regional localization of novel chains related to collagen IV. *Kidney Int* 1989;35:1195-202.
- 26) Spear GS, Slusser RJ. Alport's syndrome; Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. *Am J Pathol* 1972;69:213-22.
- 27) Timpl R, Wiedemann H, van Delden V, Furthmayr H, Kuhn K. A network model for the organization of type IV collagen molecules in basement membrane. *Eur J Biochem* 1981;120:203-11.
- 28) Grodecki KM, Gains MJ, Bauml R, Osmond DH, Cotter B, Valli VE, Jacobs RM. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitor. *J Comp Pathol* 1997;117:209-25.
- 29) Cohen EP, Lemann J Jr. In hereditary nephritis angiotensin-converting enzyme inhibition decrease proteinuria and may slow the rate of progression. *Am J Kidney Dis* 1996;27:199-203.
- 30) Proesmans W, Knockaert H, Trouet D. Enalapril in paediatric patients with Alport syndrome: 2 years' experience. *Eur J Pediatr* 2000;159:430-3.