

일차성 사구체신염의 치료

경희대학교 의과대학 내과학교실

임 천 규

Treatment of Primary Glomerulonephritis

Chun-Gyoo Ihm

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Much progress has been made in the elucidation of potential pathogenetic mechanisms of glomerulonephritis such as anti-PLA2R autoantibody in membranous nephropathy and under-galactosylated IgA1 in IgA nephropathy as well as in the fields of treatment. This knowledge is, hopefully in the future, being applied in the development of the creation of rational therapeutic approaches. Current treatment strategies for glomerular diseases recommended by many clinical studies include high-dose glucocorticoids, calcineurin inhibitors, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, and rituximab. Although these therapies have been effective in treating immune-mediated glomerular diseases, they all have potentially serious side effects. (Korean J Med 2013;84:13-18)

Keywords: Primary; Glomerulonephritis; Treatment; Immunosuppressive therapy

서 론

28세 여자, 얼굴과 다리 부종, 혈압 150/100 mmHg, 현미경적 혈뇨와 단백뇨 1일 2 g, 우리가 흔히 경험하는 이러한 사구체신염 증례들은 대부분 면역 반응의 이상에 의해 일어난다. 이때 유전이나 환경, 감염으로 인해 면역 조절 장애가 일어나 발병하거나 이들에 의해 악화되기도 한다. 그 결과로 외부 항원에 대한 항체가 생성되어 혈중에서 면역복합체가 형성된 후 사구체에 침착되거나, 또는 사구체내에서 자가 또는 이식된 항원에 대한 항체 반응이 일어나 면역복합체가 형성된다. 뒤이어 보체나 백혈구, 세포성장인자 등의 매개에

의해 사구체 손상이 일어난다. 그 결과 사구체에는 염증, 세포 증식과 기질 확장 등의 다양한 반응이 나타나며 완전히 치유되든지 불가역성 상처인 경화증 또는 섬유화증으로 진행된다.

이처럼 사구체신염들의 병인에 대한 새로운 사실들이 밝혀지면서 그 과정을 차단하거나 경감시키는 근본 치료가 기대되고 있다. 그러나 아직은 이제까지의 임상 연구결과들에 따른 비특이적인 면역억제요법이 주된 치료가 되어 있다. 이러한 면역억제요법은 한편으로 감염이나 당뇨병, 골수 억제 등의 심각한 부작용이 뒤따른다.

또한 같은 신기능 저하 상태라 하더라도 신조직검사상 면

Correspondence to Chun-Gyoo Ihm, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center, 26 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel: +82-2-958-8200, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: cgihm@yahoo.co.kr

Copyright © 2013 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

역 침착으로 인한 염증이 심한 경우와 염증은 없이 결과적인 조직 변형인 경화증, 섬유화증 등의 만성 병변이 주된 경우는 그 치료법이 다르다 하겠다. 전자는 적극적인 면역억제 요법이 필요한 반면, 후자에서는 만성 사구체신염에서와 같은 보존적 치료만 하면 충분하며 이로써 부작용만 나타나는 면역억제요법을 피할 수 있다. 따라서 각 질환별 뿐만 아니라 개개인의 환자에 따라 맞춤 치료의 개념으로 나아가야 할 것이다.

사구체신염의 치료에 대한 대규모의 이중 맹검 전향 연구들이 적은 점이 문제이지만, 일차성 사구체신염에 대한 현재까지의 가장 바람직한 치료법을 본란에서 정리 소개하고자 한다.

신증후군

신증후군의 치료는 아래와 같이 일반적인 치료와 특수치료를 면역억제 요법으로 나눈다.

일반적 치료

경증의 부종에서는 식염 섭취의 제한을 기본으로 하고, thiazide나 metolazone, 칼륨 보존 이뇨제의 투여로 조절한다. 심한 부종에서는 loop 이뇨제를 단독 또는 위 약제와 병합 투여 하되, 신증후군에서는 그 효과를 위해 과량 투여해야 한다. 그러나 과도한 이뇨로 체액량 감소와 저혈압을 일으키지 않도록 주의한다. 알부민 정주는 심한 부종과 체액량 감소에서 일시적으로 사용하며, 폐부종 등의 심한 부종에서는 투석요법을 시행한다.

단백뇨는 사구체신염의 결과이면서 또한 이차적으로 신장의 손상을 진행시키는 중요한 예후인자이므로 단백 관해를 높이거나 그 양을 줄여 신증후군을 비-신증후군으로 전환시키는 것이 최선이다. 그 방법으로 저단백 식이요법과 ACE 억제제/ARB 제제의 투여가 시행되고 있다. 저알부민혈증이 심할 때를 제외하고는 단백 섭취량을 1일 체중 kg당 0.6-1.0 g으로 줄인다. ACE 억제제/ARB 제제는 단백뇨를 줄임은 물론 사구체 내 고혈압을 낮추고 신경화증으로의 진행을 더디게 하는 중요한 약제이다. 또한 혈압을 125/75 mmHg로 철저히 치료함이 중요하다.

그 밖에 고지질혈증이 계속되면 식이요법과 함께 지질강하제를 투여한다. 신증후군의 합병증으로 단백질 영양결핍

증과 응고항진으로 인한 혈전색전증, 급성신부전, 결합 단백질의 소변으로의 소실 등이 오는데 그에 대한 치료를 병행해야 한다.

면역억제요법

사구체신염에서 면역억제제의 선정, 투여 방법, 치료기간 등에 따라 다른 여러 가지 치료법이 임상 연구들에 의해 제시되어 왔다. 스테로이드 제제와 세포독성약제, 또한 이들의 고용량 충격 정맥주사요법을 비롯하여 사이클로스포린이나 mycophenolate mofetil, rituximab 투여, 혈장 대체요법 등의 치료법이 시행되고 있다. 대부분 림프구 증식을 억제하고 항체생산을 차단하며 항염증 반응을 유도하는 치료법들이다.

미세변화 신증후군의 병인에 대해 기존에는 T 세포 조절 장애와 혈관 투과능 인자의 발현으로 설명되어 왔다[1]. 최근에는 족세포의 CD-80 발현과 그로 인한 족세포의 구조 변형 등의 이론이 주장되고 있다[2]. 따라서 병인의 윤곽이 밝혀지면 근본적인 치료가 가능할 것이라 기대된다. 흥미로운 사실은 족세포의 actin cytoskeleton을 안정화해서 족세포의 구조와 기능을 유지하는 synaptopodin을 calcineurin이 분해시키는데 calcineurin 억제제인 사이클로스포린은 이를 막아서 단백뇨를 예방하는 역할을 한다는 것이다[3]. 나아가서 스테로이드제도 족세포의 actin cytoskeleton에 대한 직접적인 효과를 통해 작용한다는 보고도 있다.

이 질환은 면역억제제에 대한 반응이 좋으나 재발이 흔한 질환이다. 치료로는 고용량의 프레드니손 투여가 초기 발병 및 일차 재발의 선택 치료로 인정되고 있다[4]. 성인에서는 프레드니손을 매일 60-80 mg으로 4-6주 이상 투여한 후 완전 관해(1일 0.3 g 미만)가 일어나면 6주 이상에 걸쳐서 서서히 감량하거나 격일 요법으로 바꾼다. 처음부터 격일로 100-120 mg을 투여한 연구도 있다. 성인에선 소아에 비해 관해까지 걸리는 기간이 길거나 관해율이 낮으므로 10-16주까지 투여하기도 한다. 그러나 스테로이드의 과량 투여는 감염과 위장장애, 쿠싱 현상, 당뇨병이나 골다공증 등의 부작용을 일으킨다.

빈번히 재발하거나 스테로이드 의존형 및 저항형일 때, 또는 부작용 때문에 스테로이드를 사용할 수 없을 때 cyclophosphamide 1일 2 mg/kg씩 3-4개월 또는 사이클로스포린 1일 3-5 mg/kg씩 6-12개월을 저용량의 스테로이드와 함께 투여한다[5,6]. Cyclophosphamide는 골수 저하와 불임 등의 위험이 있으므로 총 축적 양을 넘지 않게 주의해야 한다. 사이

클로스포린은 중단하면 재발이 흔하고 장기간 사용하면 신독성의 부작용이 나타날 수 있으므로 저용량으로 사용하며 그에 대한 주의를 기울여야 한다. 최근에는 mycophenolate mofetil을 투여하거나 anti-CD20에 대한 항체인 rituximab을 투여해 효과를 입증한 연구 결과들이 나오고 있다.

국소성 분절성 사구체경화증은 질환이라기보다는 조직병변으로서 혈관 투과능 인자, 유전자 이상 등으로 병인이 다양하다. 일차성 국소성 분절성 사구체경화증은 자연 관해는 드물고 치료에 의한 완전 관해율도 미세변화 신질환의 80-90%에 비해 30-50%로 낮다. 초기에 신증후군이 심하지 않으면 ACE 억제제/ARB 제제를 시도해보지만, 신증후군이 심하면 면역억제요법을 시작한다. 미세변화 신질환에서와 같은 방법으로 프레드니손을 투여하되 4-6개월 이상 장기간 사용해야 한다[7]. 또는 프레드니손 투여방법을 격일로 할 수 있다. 그 이후에도 반응이 없는 스테로이드 저항형에선 사이클로스포린 투여가 도움이 된다[8]. 재발이나 스테로이드 의존형에선 다시 스테로이드 요법을 하거나 사이클로스포린이나 cyclophosphamide 또는 mycophenolate mofetil을 투여한다.

최근 막성 신증 환자들의 70-80%에서 자가항원인 phospholipase A2 receptor (PLA2R)이 다른 소수의 항원들과 함께 목표 항원으로 밝혀지면서 이 질환은 자가면역 질환으로 인정되기 시작했다[9]. 나아가서 이 항체를 이용해서 치료에 의한 단백뇨의 감소나 질환의 활성도를 추적관찰할 수 있다는 보고도 나오고 있다(Fig. 1) [10].

이 질환의 치료로 권고되는 것은 먼저 6개월 동안 ACE 억제제/ARB 제제를 투여하는 것이다. 이 질환은 자연 관해가

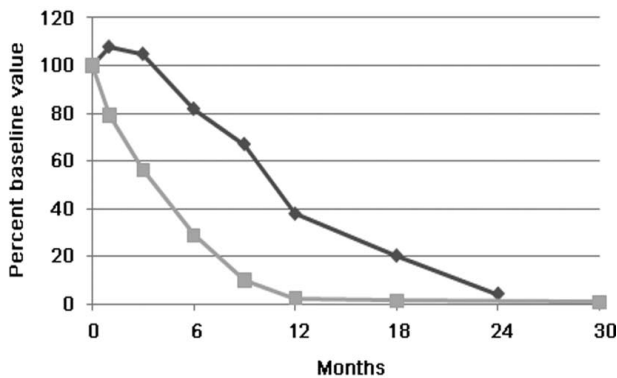


Figure 1. The clinical response to rituximab is temporally associated with the immunologic response in a patient with membranous nephropathy: anti-PLA2R (gray squares), proteinuria (black diamonds) [10].

20-30%까지 보고되어 있다. 초기에 신증후군이 너무 심하면 초기부터 면역억제요법을 시행할 수 있다. 그 뒤 판정하여 단백뇨가 계속 1일 4 g 이상이거나 신기능 저하가 진행되는 위험군 환자들에서는 i) methylprednisolone의 고용량 충격 정맥주사와 프레드니손의 복용, ii) 그리고 cyclophosphamide 또는 chlorambucil 세포독성 약제 투여를 격일로 교대로 6개월 간 시행하는 치료가 가장 인정받는 치료 중 하나로 자리 잡았다. 그 결과 단백뇨의 관해를 높이고 10년 추적 후 말기 신질환으로의 이행을 막아 신생존율을 의미 있게 증가시켰다 (Fig. 2) [11]. 또는 사이클로스포린이나 tacrolimus를 저용량의 스테로이드와 함께 투여하거나 합성 ACTH 호르몬을 투여하기도 한다[12]. 이들 면역억제요법으로 완전 또는 부분 관해율이 높아짐은 여러 연구 결과들에서 잘 알려져 있다. 사이클로스포린 사용은 관해율이 높지만 사용을 중단하면 40-50%의 높은 재발률이 문제다. 따라서 사이클로스포린을 1-2년 이상 사용하는데 이 약제에 의한 신독성을 유념해야 한다. 그 밖에 mycophenolate mofetil 투여나 자가항체 생산을 억제할 수 있는 rituximab 주사의 치료 효과가 보고되고 있어서 향후 잘 계획된 임상 연구의 결과들이 기대된다[10,13].

막증식성 사구체신염도 하나의 질환이 아닌 병인이 다양한 조직병변이다. 면역형광검사상 면역글로불린과 C3보체의 침착 형태이거나, 또는 제2형 막증식성사구체신염인 dense deposit disease나 C3 사구체병증에서처럼 C3 보체 단독 침착으로 나타난다[14]. 일반적으로 이 질환들은 치료가 어렵고 아직 확립되어 있지 않다. 면역억제제인 프레드니손과 세포

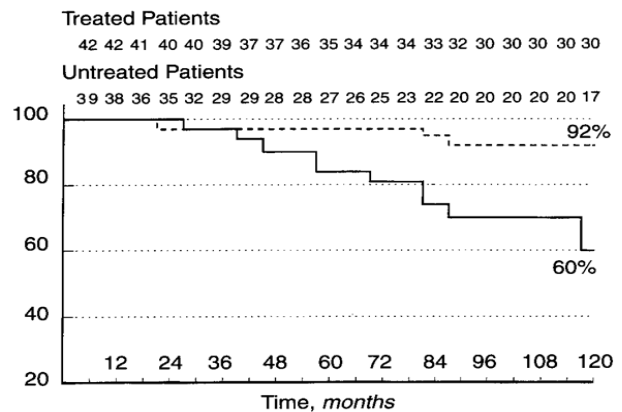


Figure 2. Cumulative probability of survival without dialysis in patients with membranous nephropathy who received treatment (--) and in untreated controls (—). The difference is significant ($p = 0.0038$) [11].

독성약제 cyclophosphamide나 mycophenolate mofetil의 병용요법, 그 외에도 항응고제, 혈소판응집 억제제 등의 추가요법이 있으나 효과는 불분명하다.

IgA 신병증

IgA 신병증의 병인에 대해 많은 사실들이 밝혀져 왔다. B 세포에 의한 galactose가 결핍된 IgA1이 생산되고, 이로써 노출된 IgA1의 GalNac residue에 대한 자가항체가 발달하며 면역복합체 형성 과정을 거쳐 질환이 발전한다는 것이 그 주된 내용이다[15]. 따라서 이 과정을 차단하는 치료가 근본치료가 될 것이다.

아직 최적의 치료는 확립되어 있지 않지만 현재까지의 임상 대단위 분석이나 연구 결과들에 따라서 다음과 같이 권장되고 있다.

첫째, 단백뇨 1일 > 1 g의 신기능 정상인 환자에서는 혈압을 < 125/75 mmHg으로 조절하되 ACE 억제제/ARB 제제를 투여한다. 일반적으로 1일 1 g 미만의 단백뇨에 대해서는 보존요법을 한다. 그러나 소위 ‘돌아오지 않는 시점’을 넘기기 전에 치료를 해야하기 때문에 적극적으로 면역억제제를 투여하여 아주 초기부터 병리소견을 회복시키고 진행을 막아야 한다는 주장도 있다.

둘째, 상기 치료로 단백뇨 1일 < 1 g으로 조절되지 않을 때는 먼저 혈청 creatinine ≤ 1.5 mg/dL으로 신기능이 비교적 정상일 때 스테로이드를 6개월 동안 투여한다. 그 결과 10년

추적 후 신생존을 유의하게 개선시켰다는 연구 결과가 보고되어 있다(Fig. 3) [16]. 임상에서 실제로 흔히 시행하는 ACE 억제제/ARB 제제와 스테로이드제의 병합요법이 ACE 억제제/ARB 제제 단독 치료에 비해 단백뇨 감소와 신기능 보호 효과가 우수하다는 보고들도 최근 나오고 있다[17-19].

중요한 사항으로 이 질환에서는 막성 신증과 같은 다른 사구체신염들에 비해 단백뇨를 1일 < 1 g으로 더 철저히 줄여야 진행을 막을 수 있음이 장기간의 추적 연구에서 밝혀져 있다.

셋째, 신기능 저하가 있거나 진행성인 IgA 신증에서는 cyclophosphamide와 프레드니손의 병합요법을 3개월간 시행하고 그 이후의 유지요법에서 cyclophosphamide 대신 azathioprine으로 바꿔 투여할 수 있다. 소규모 연구에서 이로써 신생존을 개선시킨 결과가 보고되어 있다[20]. 사이클로스포린은 신독성 문제로 추천되지 않아 왔으나 최근 소아 환자들에서 단백뇨를 감소시키고 병리 소견을 회복시킨다는 보고가 나왔다[21]. 그 밖에 편도선 제거술 또는 오메가-3 지방산의 투여가 병용요법으로 시도되고 있으나 아직 확립되진 않았다.

한편 신증후군이 나타나고 신생검상 미세변화를 보이는 소위 ‘IgA nephrosis’ 환자들은 미세변화신질환과 같이 고용량의 스테로이드 요법을 시행한다. 반월상 IgA 신증에서도 다른 반월상 사구체신염에서처럼 메칠 프레드니솔론 충격요법과 cyclophosphamide 등의 강력한 면역억제제 병합투여가 도움이 될 수 있다[22].

급성 사구체신염

연구군 감염 후 사구체신염과 같은 급성 사구체신염에선 혈뇨와 단백뇨, 신기능 저하, 부종이 나타나므로 보존적인 치료가 필요하다. 안정과 저염식사, furosemide 중심의 이뇨제 투여, 세균의 항생제 치료, 고혈압에 대한 약물 투여, 심하면 일시적인 투석요법을 시행한다. 1-2주 내에 이뇨가 일어나면서 대부분 회복되는 데 일부에선 고혈압과 단백뇨, 신기능 저하 등의 만성화 가능성이 있다.

급속 진행형 사구체신염

이 증후군을 일으키는 질환들로는 면역복합체 사구체신염들의 형태 또는 항기저막 항체 사구체신염, ANCA 연관성

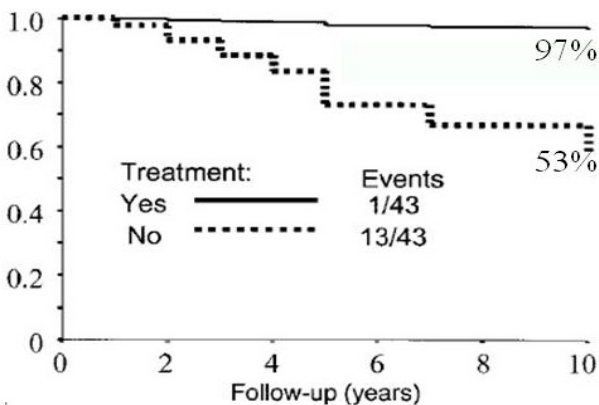


Figure 3. Renal survival in patients with IgA nephropathy estimated on the basis of an increase in plasma creatinine concentrations to 100% above baseline values (Log rank $p = 0.0003$) [16].

혈관염, 그밖에 특발성 반월상 사구체신염 등으로 다양하다. 치료에 관해 잘 계획된 임상 연구들이 부족한 실정이지만 일반적으로 초기에 pulse 메칠 프레드니솔론 주사요법(1일 1 g씩 3-5일)과 함께 cyclophosphamide (주사 또는 복용)와 프레드니손(1일 1 mg/kg)의 병합요법이 주된 치료법으로 사용된다[22-24]. 그리고 항기저막 항체 사구체신염에서는 여기에 혈장 교환술의 병용이 환자 및 신 생존율에 도움이 된다고 한다. 중요한 점은 혈청 크레아티닌이 5.5 mg/dL 이상 오르기 전에 조기에 치료함이 회복 가능성을 높일 수 있다는 점이다.

만성 사구체신염

수년에서 수십년간 지속되며 신기능 소실이 진행되는 것으로 위 사구체신염들 대부분이 여기에 속한다. 모르고 방치되어 신기능이 소실된 후 발견되는 경우도 많다. 결국 피로감, 구토, 빈혈, 호흡곤란 등의 만성 신부전 증상을 나타낸다.

치료로 ACE 억제제/ARB 제제, 이뇨제, 저식염과 저단백 식사가 적절하다. 혈압 조절을 위해 대부분 용량의 증가나 병용요법이 필요하며, 그 밖의 만성신부전에 따른 치료들이 중요하다. 예를 들면 고혈압과 부종, 단백뇨를 보이는 만성 사구체신염 환자의 처방으로 ARB제 1정, furosemide 40 mg 1일 2회를 투여하며, 저식염과 저단백 식사를 교육시킨다. 혈압 조절이 더 필요하다면 칼슘길항제 또는 베타차단제 1정을 추가한다. 고지혈증이 동반되면 지질 강하제를 추가한다.

결 론

최근 사구체신염들의 병인에 대한 새로운 사실들이 밝혀지면서 그 과정을 차단하거나 경감시키는 근본 치료가 기대되고 있다. 그러나 아직은 기본적인 ACE 억제제/ARB 제제의 투여와 함께 비특이적인 면역억제요법이 시행되고 있다. 스테로이드 제제를 근간으로 세포독성 약제들이나 사이클로스포린, mycophenolate mofetil, rituximab 투여 또는 혈장 대체요법 등이 그 주된 내용이다. 이러한 면역억제요법은 한편으로 심각한 부작용이 뒤따른다.

사구체신염의 치료에 대한 대규모의 이중 맹검 전향 연구들이 적은 점이 문제이지만, 임상 연구 결과들에 따라서 각 질환별로 면역억제제의 선정과 투여 방법, 치료기간 등의 치

료법들이 권고되고 있다. 나아가서 임상에서는 개개인의 환자에 따른 맞춤 치료 개념으로 나아가야 할 것이다.

중심 단어: 일차성; 사구체신염; 치료; 면역억제요법

REFERENCES

1. Liu LL, Qin Y, Cai JF, et al. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. Clin Immunol 2011;139:314-320.
2. Garin EH, Mu W, Arthur JM, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2010;78:296-302.
3. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. Nat Med 2008;14:931-938.
4. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:445-453.
5. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med 1982;306:451-454.
6. Eguchi A, Takei T, Yoshida T, Tsuchiya K, Nitta K. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2010;25:124-129.
7. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. QJM 2005;98:443-449.
8. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int 1999;56:2220-2226.
9. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2009;361:11-21.
10. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011;22:1543-1550.
11. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 1995;48:1600-1604.
12. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. Kidney Int 2001;59:1484-1490.

13. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188-2198.
14. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011;31:341-348.
15. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993;104:172-182.
16. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:157-163.
17. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:26-32.
18. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3694-3701.
19. Choi S, Lee D, Jeong KH, et al. Prognostic relevance of clinical and histological features in IgA nephropathy treated with steroid and angiotensin receptor blockers. *Clin Nephrol* 2009;72:353-359.
20. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142-148.
21. Shin JI, Lim BJ, Kim PK, Lee JS, Jeong HJ, Kim JH. Effects of cyclosporin A therapy combined with steroids and angiotensin converting enzyme inhibitors on childhood IgA nephropathy. *J Korean Med Sci* 2010;25:723-727.
22. Tumlin JA, Hennigar RA. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004;24:256-268.
23. Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:303-311.
24. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976;1:711-715.