

## 류마티스관절염 환자에서 Bucillamine에 의한 신병증

아주대학교 의과대학 아주대학교병원 알레르기-류마티스내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

김현아<sup>1</sup> · 임현이<sup>2</sup> · 성준모<sup>1</sup> · 이진우<sup>1</sup> · 서창희<sup>1</sup>

= Abstract =

### Bucillamine-induced Nephropathy

Hyoun-Ah Kim<sup>1</sup>, Hyun-Ee Yim<sup>2</sup>, Jun-Mo Sung<sup>1</sup>, Jin-Woo Lee<sup>1</sup>, Chang-Hee Suh<sup>1</sup>

*Departments of Allergy and Rheumatology<sup>1</sup>, and Pathology<sup>2</sup>, Ajou University Hospital,  
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

**Objective:** Bucillamine is a disease-modifying antirheumatic drug that's widely used in Korea and Japan, and it is reported to be a cause of proteinuria. However, the clinical course of the nephropathy associated with the use of bucillamine in rheumatoid arthritis patients has not been described in detail in Korea.

**Methods:** We examined clinical records of 835 patients who were treated with bucillamine for rheumatoid arthritis at least 2 months at Ajou University Hospital from 2003 to 2008, and we found 23 patients (2.75%) with proteinuria. Each patient was followed up until the proteinuria had resolved.

**Results:** At the time the proteinuria developed, the mean age of patients was 53.8±11.0 years. Only one patient had marked hypoalbuminemia (<3.0 g/dL). The mean value of the random urine protein-creatinine ratio was 3.44±2.99. The proteinuria appeared 4~18 months after the initiation of the treatment with bucillamine. Among the patients, renal biopsy was carried out in 18 patients, and pathological findings were 17 cases of membranous glomerulopathy and 1 case of focal segmental glomerulosclerosis. On the follow-up of the 18 patients, the proteinuria in all the patients had resolved completely without deterioration of renal function. But the time to resolution of the proteinuria was positively correlated with the length of bucillamine treatment after the onset of proteinuria ( $p<0.001$ ,  $r=0.744$ ).

**Conclusion:** Prevalence of proteinuria in patients receiving bucillamine was 2.75%, and bucillamine-induced nephropathy showed a good prognosis in Korea. The most important thing for resolving the bucillamine-induced proteinuria is to discontinue the bucillamine.

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, Bucillamine, Nephropathy

<접수일 : 2009년 6월 15일, 수정일 : 2009년 7월 15일, 심사통과일 : 2009년 7월 27일 >

※통신저자 : 서 창 희

경기도 수원시 영통구 원천동 산 5

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

Tel : 031) 219-5118, Fax : 031) 219-5154, E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

## 서 론

류마티스관절염의 신장 합병증에는 만성사구체병증, 이차 아밀로이드증, 국소성분절성 증식성사구체신염, 류마티스 혈관염, 진통제인성 신병증 등이 알려져 있다. 이러한 합병증은 류마티스관절염의 관절외 소견 또는 disease modifying antirheumatic drug (DMARD)이나 진통제의 사용의 결과로 발생할 수 있다 (1). 과거 DMARD로 사용되었던 금과 D-penicillamine은 단백뇨의 원인으로 잘 알려져 있으며, 그 빈도는 각각 7.4~33%, 1~12.5%로 보고된 바 있다(2-4). DMARD의 사용으로 동반되는 가장 흔한 신장 질환은 만성사구체병증으로, 금이나 D-penicillamine 사용하는 동안 단백뇨가 지속된 환자에서 만성사구체병증이 각각 70%, 88%에서 확인된 바 있다 (5,6).

Bucillamine은 D-penicillamine과 화학적 구조가 유사한 cysteine유도체로 분자 내에 두 개의 Thiol (SH)기를 가지고 있는 DMARD의 일종이다. Methotrexate를 쓸 수 없는 류마티스관절염 치료나 methotrexate를 포함한 복합요법 시에 한국과 일본에서 널리 사용되고 있다. D-penicillamine 보다 우수한 항류마티스 효과를 가지고 있는 것으로 여겨지며, 반면 골수억제, 중증근무력증, 만성사구체병증 등의 비슷한 부작용을 갖지만, 그 빈도는 낮은 것으로 알려져 있다 (7). 일본에서는 류마티스관절염 환자에서 bucillamine에 의해 유발된 만성사구체병증의 빈도, 임상경과에 대한 몇몇 보고가 이루어져 있으나, 한국에는 그 보고가 없다 (8-10).

저자들은 한국인 류마티스관절염 환자에서 bucillamine에 의해 유발된 단백뇨의 빈도와 신병증의 임상 경과, 예후 인자를 알아보고자 연구를 진행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2003년 1월부터 2008년 12월까지 5년간 아주대학교 병원에서 류마티스관절염으로 bucillamine을 최소 2개월 이상 처방받았고, 2번 이상 요검사를 시행하였던 835명을 대상으로 하였다. 환자들의 bucillamine

복용기간은 평균  $26.8 \pm 21.3$ 개월이었다. 이 중 23명의 환자에서 bucillamine 복용 이후 단백뇨가 발생하였으며, 18명에서 경피적 생검침을 이용하여 신조직검사를 시행 받았다. 23명의 환자 모두 1987년에 개정된 미국 류마티스학회의 진단기준에 합당한 류마티스관절염 환자로 bucillamine 복용 이전에는 단백뇨가 발생한 과거력은 없었다.

### 2. 방법

본 연구는 후향적인 연구로, 대상 환자들의 의무기록을 검토하여 내원 당시와 요검사에서 단백뇨(임의뇨)의 정도, 그리고 입원 후 시행한 신조직검사의 결과를 분석하였다. 신생검 조직에서 최종 병리학적 진단을 위하여 광학 현미경, 면역형광 현미경, 그리고 전자현미경 검사를 시행하였다. 각 환자들은 단백뇨가 관해될 때까지 1~2개월마다 추적 관찰하였으며, 단백뇨의 관해는 bucillamine 투여 중지 후 시행한 1일 요 중 단백 배설량이 2회 연속적으로 0.1 g/d 이하로 검출되는 것으로 정의하였다.

### 3. 통계학적 처리

모든 자료는 평균±표준 편차 및 백분율(%)로 나타내었고, 통계 처리는 SPSS for Windows 13.0을 이

**Table 1.** Clinical characteristics of patients

	Number (%) or Mean±SD
Total patients	23 (100)
Age (years)	53.83±10.97
Sex (F/M)	21 (91)/2 (9)
Disease duration (months)	18.35±25.01
Rheumatoid factor positivity	8 (34.8)
ESR (mm/hr)	15.73±19.06
CRP (mg/dL)	0.29±0.73
Total protein (g/dL)	6.48±0.52
Albumin (g/dL)	3.80±0.4
Serum creatinine (mg/dL)	0.77±0.09
Total cholesterol (mg/dL)	206.3±50.6
Proteinuria (g/day)	3.44±2.99
Combination therapy with methotrexate	6 (26.1)

ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein

용하여 수행하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 연속변수의 통계는 nonparametric Mann-Whitney test를 이용하였고, 검사 항목들에서 bucillamine 신병증의 관해 기간과의 상관관계를 확인하기 위해 Pearson 상관계수를 구하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특징

Bucillamine을 복용한 총 835의 환자 중 23명(2.75%)에서 단백뇨가 발생하였다. 단백뇨가 발생한 환자들

의 임상적 특성은 표 1과 같다. 본 연구에 포함된 총 23명의 환자 중 남자는 2명, 여자는 21명이었으며, 평균 연령은  $53.83 \pm 10.97$ 세이었다. 류마티스 인자는 8명(34.8%)에서 양성하였고, 단백뇨 발생 당시 ESR  $15.73 \pm 19.06$  mm/hr, CRP  $0.29 \pm 0.73$  mg/dL로 비교적 질병의 활성도가 낮은 상태였다. Methotrexate를 함께 복용하고 있던 환자는 23명의 환자 중 6명(26.1%)이었고 단백뇨 발생 후에도 methotrexate는 유지되었다. Bucillamine 신병증이 발생하기 전 질병 이환 기간은 평균  $18.35 \pm 25.01$ 개월이었다. Bucillamine 신병증 발생 당시의 알부민은  $3.80 \pm 0.4$  g/d이었고, 현저한 저알부민혈증( $< 3.0$  g/dL)은 단 1명에서 나타

**Table 2.** Bucillamine treatment and proteinuria

	Mean $\pm$ SD
Length of bucillamine treatment (months)	7.39 $\pm$ 3.72
Dose of bucillamine (mg/day)	200
Length of bucillaminetreatment after onset of proteinuria (months)	8.25 $\pm$ 3.16 (3.12 $\pm$ 1.83*)
Time to resolution of proteinuria (months)	6.5 $\pm$ 4.84 (5.13 $\pm$ 3.4*)

\*This data was assessed with excluding 3 patients with tapering of bucillamine

**Table 3.** Pathologic findings in renal biopsy specimens of patients with bucillamine-induced nephropathy

Case No.	LM		IF		EM		Histologic diagnosis
	GBM thickening	Spikes	IgG	C3	Electron dense deposit	Stage	
1	+	-	3+	-	Segmental	II	Membranous glomerulopathy
2	-	-	1+	-	Segmental	I	Membranous glomerulopathy
3	Equivocal	-	3+	-	Segmental	I	Membranous glomerulopathy
4	Equivocal	+	2+	-	Segmental	I	Membranous glomerulopathy
5	Equivocal	-	2+	2+	Segmental	II	Membranous glomerulopathy
6	Equivocal	-	1+	-	Segmental	I	Membranous glomerulopathy
7	Equivocal	-	1+	2+	Segmental	II	Membranous glomerulopathy
8	Equivocal	-	2+	2+	Segmental	II	Membranous glomerulopathy
9			1+	1+			Focal segmental glomerulosclerosis
10	-	-	2+	1+	Segmental	I	Membranous glomerulopathy
11	Equivocal	-	3+	1+	Segmental	II	Membranous glomerulopathy
12	Equivocal	-	3+	2+	Segmental	I	Membranous glomerulopathy
13	Equivocal	-	2+	1+	Diffuse	II	Membranous glomerulopathy
14	Equivocal	-	3+	1+	Segmental	I	Membranous glomerulopathy
15	+	+	2+	1+	Segmental	II	Membranous glomerulopathy
16	-	-	2+	-	Segmental	II	Membranous glomerulopathy
17	-	-	2+	1+	Segmental	I	Membranous glomerulopathy
18	-	-	2+	1+	Segmental	I	Membranous glomerulopathy

LM: light microscopy, IF: immunofluorescence, EM: electron microscopy, GBM: glomerular basement membrane

났다. 단백뇨는 bucillamine 치료 시작 후  $7.39 \pm 3.72$  개월에 발생하였고, 일일 200 mg의 용량을 섭취하고 있었다. 고령, 간수치의 경한 상승 등으로 다른 DMARDs가 적절치 않고, 단백뇨는 있으나 심하지 않아 bucillamine을 100 mg으로 감량하였던 3명의 환자를 제외하고 환자들은  $3.12 \pm 1.83$ 개월 후에 bucillamine 투여를 중지하였다. 이들 환자들은  $5.13 \pm 3.4$ 개월 후 단백뇨가 소실되었지만, bucillamine을 100 mg으로 감량한 3명은  $13.33 \pm 5.86$ 개월 후 완전히 단백뇨가 소실되었다. 이러한 사실은 bucillamine을 사용하는 중에 단백뇨가 발생했을 때 감량하는 것 보다는 끊는 것이 중요함을 시사한다. 전체적으로 모든 환자에서 신장기능의 악화 없이  $6.5 \pm 4.84$ 개월 후 단백뇨가 소실되었다(표 2).

## 2. 신조직 검사 결과

18명에서 시행한 신조직 검사의 병리학적 소견은 표 3과 같다. 17명에서 막성사구체병증 소견을 보였고 1명에서 국소성분절성사구체경화증 소견을 보였다. 막성사구체병증을 보인 17명 중 2명에서만 돌기(spike)가 관찰되었고, 모세혈관 벽의 비후 역시 2명에서만 관찰되었다. 면역형광 검사에서 모든 환자에서 면역글로불린 G 침착이 관찰되었다. 모든 환자에서 전자현미경 검사에서 모세혈관 벽을 따라 전자고밀도침착이 확인되었으며, 16명에서 분절성 침착 소견을 보였고 단 1명에서 미만성 침착을 보였다. 전자현미경 검사 결과에 의해 9명이 1기 막성사구체병증, 8명이 2기 막성사구체병증임을 확인하였다.

## 3. 단백뇨 관해 기간에 영향을 주는 요소

18명의 환자에서 추적 관찰되었다. 모든 환자에서 bucillamine 신병증의 완전 관해가 이루어졌으며, 그 기간은 단백뇨 발생 이후  $6.5 \pm 4.84$ 개월이었다. Bucillamine 신병증에서 단백뇨 관해 기간에 영향을 주는 요소를 분석해 보았다(표 4, 5). 환자들은 2명을 제외하고 모두 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 복용하였으며, 스테로이드는 프레드니솔론 일일 2.5 mg에서부터 60 mg까지 복용하였다. 면역억제제로는 cyclosporine을 10명, mizoribine을 3명이 복용하였다. 프레드니솔론 일일 10 mg 이하 사용군과 10 mg 이상 사용군으로 나누어 bucillamine 신병증의 단백뇨 관해 기간을 비교해 보았을 때, 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다( $7.7 \pm 5.9$ 개월 vs  $5.0 \pm 2.72$ 개월,  $p=0.36$ ). 또한 병리학적 분류에 따른 단백뇨의 관해 기간 비교에서도 1기

**Table 5.** Relationship between clinical parameters and the interval to remission

Factors	Correlation coefficient, r (p-value)
Maximum proteinuria	0.151 (0.549)
Total amount of bucillamine	0.126 (0.617)
Bucillamine exposure time	0.154 (0.542)
Bucillamineexposure time after onset of proteinuria	0.744 (<0.001)
Disease duration	-0.006 (0.982)

These data were assessed using a Pearson correlation

**Table 4.** Factors influencing interval to remission

Factors	Interval to remission (months)		p-value
Pathologic stage	Stage I (n=8) $4.75 \pm 2.05$	Stage II (n=7) $7.71 \pm 7.01$	0.613
Therapeutic medicines	(+)	(-)	
Cyclosporine A (C)	$6.1 \pm 3.69$ (n=10)	$7.0 \pm 6.23$ (n=8)	0.897
Mizoribine (M)	$3.33 \pm 2.08$ (n=3)	$7.13 \pm 5.02$ (n=15)	0.164
C or M	$9.2 \pm 7.04$ (n=13)	$5.46 \pm 3.53$ (n=5)	0.336
Steroid dose	Low dose (n=10) $7.7 \pm 5.9$	Moderate to high dose (n=8) $5.0 \pm 2.72$	0.360

These data were assessed using a Mann-Whitney U test. Low dose of steroid was defined as taking  $\leq 10$  mg/d of prednisolone equivalent. Moderate to high dose of steroid was defined as taking over 10 mg of prednisolone equivalent

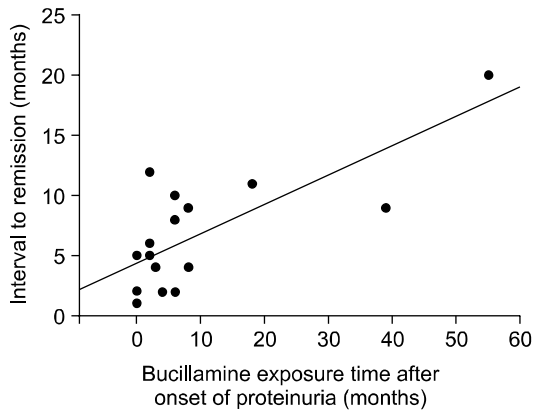


Fig. 1. Correlation between interval to remission of proteinuria and bucillamine exposure time after onset of proteinuria.

에서 짧은 관해 기간을 보이기는 하였으나 두 군간에 유의한 차이를 보이지는 않았다( $4.75 \pm 2.05$ 개월 vs  $7.71 \pm 7.01$ 개월,  $p=0.613$ ). Cyclosporine과 mizoribine의 사용군과 미사용군간에는 유의한 차이가 없었다.

단백뇨 관해 기간과 bucillamine 노출 기간, bucillamine 노출 양, 최대 단백뇨 양과 연관성을 보았을 때, bucillamine 노출 기간, 노출 양, 최대 단백뇨 양과는 상관 관계가 없었다. 단백뇨 관해 기간과 단백뇨 발생 후 bucillamine 노출 기간의 연관성을 보았을 때, 유의한 양의 상관 관계를 보였다( $r=0.744$ ,  $p<0.001$ , 그림 1).

## 고 찰

비록 후향적인 연구 결과이지만, 본 연구에서 bucillamine을 처방 받은 환자 중 단백뇨의 발생률은 2.75% (23/835)이었다. 일본에서 bucillamine의 시판 후 부작용을 조사하였을 때 bucillamine을 복용한 환자 6,970명 중 288명(4.1%)에서 발생하였다고 보고한 바 있으며, Hoshino 등은 bucillamine을 복용한 400명 환자 중 21명(5.25%)에서 단백뇨가 발생하였다고 보고하였다 (10). 국내에서는 류마티스관절염 환자에서 bucillamine의 치료효과를 보는 연구에서 단백뇨의 발생 빈도를 보고한 바 있다. 배 등이 36명을 대상으로 한 연구에서 3예(10%)에서 단백뇨가 발생하였다고 보고하였고, 송 등이 12명을 대상으로 한 연구

에서 단 한 명에서 30 mg/dL의 단백뇨가 나타났다고 보고하였다 (11,12). 국내에서 각 보고마다 다른 bucillamine에 의한 단백뇨의 발생률은 각 연구의 대상 환자 수, 추적 관찰의 기간, 단백뇨의 기준 등이 다르기 때문에 사료된다.

류마티스관절염 환자에서 신침범은 비교적 흔하지만, 전신홍반루푸스와는 다르게 주요 장기 침범이 아니며, 아밀로이드증만 배제된다면 예후에 큰 영향을 주지 않는다. 류마티스관절염에서 신조직 검사를 통해서 신장의 조직병리학적 범위를 기술한 몇몇 보고가 있었는데, 가장 흔한 조직학 소견은 혈관관계 포사구체병증이었으며, 그 다음으로 아밀로이드증과 막성사구체병증이었다. 막성사구체병증은 대부분 급, D-penicillamine 치료가 원인이었으며, 그 외에 진통제의 남용에 의한 만성 간질신장염, 비스테로이드소염제와 관련된 신장 질환이 있으며, 드물게는 류마티스관절염의 합병증으로 전신 류마티스 혈관염과 동반된 급성진행성사구체신염이 보고된 바 있다 (13-15).

Koseki 등은 약에 의해 유발된 지속성 단백뇨의 발생률이 조기 류마티스관절염 환자의 약 7%이며 DMARDs (D-penicillamine과 bucillamine)이 지속성 단백뇨의 주요 원인이라고 보고한 바 있다 (16). Nakano 등은 후향적으로 류마티스관절염 환자 158명의 신조직 검사를 확인하였고, 막성사구체병증이 있는 49명의 환자 중에서 40명의 환자가(82%) DMARD 치료 동안 발생한 신 질환임을 확인하였다. 또한 DMARD 치료와 관련된 40명의 막성사구체병증 환자 중에서 27명의 환자가(68%) bucillamine을 사용 중이었다고 보고하였다 (17). 따라서, 류마티스관절염 환자에서 DMARDs의 사용과 관련된 신장 질환이 비교적 흔하고, bucillamine, D-penicillamine을 포함한 여러 약제에 의한 부작용으로 막성사구체병증이 발생함을 알 수 있다. 본 연구에서도 17명의 환자에서 막성사구체병증 소견을 보였고 한 명에서 국소성분절성사구체경화증 소견을 보였으며, 막성사구체병증을 보였던 17명의 환자에서는 9명이 I기, 8명이 II기로 비교적 모두 양호한 병리적 소견을 보였다. 또한 대부분의 환자에서 면역형광 현미경 검사에서 모세혈관 주변으로 IgG 및 보체의 과립상 침착을 보였다.

Nagahama 등이 bucillamine에 의해 유발된 막성사구체병증과 특발성 막성사구체병증 사이의 병리학적

차이를 보고한 바 있다 (8). Bucillamine에 의해 유발된 만성사구체병증에서는 전자 현미경 검사에서 상피하 전자고밀도침착이 분절성 침착을 보이는데 비해, 특발성 만성사구체병증에서는 미만성 침착을 보였다. 본 연구에서도 1명을 제외하고 모두 전자고밀도침착이 분절성 침착을 보임을 확인하였다. 하지만 이 차이만으로 bucillamine에 의해 유발된 만성사구체병증과 특발성 만성사구체병증을 구분하는 데에는 무리가 있으며, 이 두 질환의 조직학적 소견을 비교하는 데에는 좀 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

Bucillamine 신병증의 임상적 예후는 일부 연구에서 보고한 바 있다 (9,10). Obayashi 등은 10명의 bucillamine 신병증에서 약물의 빠른 중단이 단백뇨의 완전 관해에 영향을 준다고 보고하였고, 그 외에 신장 조직 검사 소견이나 스테로이드 치료제 등이 관해에 어떠한 영향을 주는지에 대한 언급은 없었다. Hoshino 등은 17명의 환자에서 bucillamine 중단 후 3~58개월 후에 단백뇨의 관해를 보였으며, 관해가 나타난 기간에 영향을 주는 인자는 유일하게 만성사구체병증의 병리학적 단계임을 보고하였다. 또한 치료에서 가장 중요한 것은 bucillamine을 빨리 끊는 것이며, 이는 D-penicillamine 신병증의 치료와 동일하다고 결론을 내렸지만, 진단 후 bucillamine 노출 기간과 관해 기간 사이에 유의한 상관관계를 보이지는 못했다. 본 연구에서는 추적 관찰이 이루어진 18명의 환자에서 평균  $6.5 \pm 4.84$ 개월 후에 단백뇨가 완전 관해되었고, 신장기능이 악화된 경우는 없었다. Bucillamine을 감량한 3명의 환자를 제외한 15명의 환자에서는 평균  $5.13 \pm 3.4$ 개월 후에 단백뇨가 소실되어, 감량한 환자보다는 빨리 회복되었다. 관해 기간에 영향을 주는 인자를 확인하였을 때, 병리학적 단계에서 II기에서 I기보다 다소 관해 기간이 길기는 하였으나 유의한 차이는 없었으며, bucillamine 신병증 진단 후 사용한 약제도 관해 기간에 영향을 주지 않았다. 단백뇨 관해 기간과 단백뇨 발생 후 bucillamine 노출 기간의 연관성을 보았을 때, 유의한 양의 상관 관계를 보였다( $r=0.744$ ,  $p<0.001$ ). Bucillamine을 사용하는 환자에서 단백뇨가 생겼을 때, 조기에 bucillamine을 끊는 것이 단백뇨의 소실에 매우 중요함을 나타내는 결과이다. 이는 금과 D-penicillamine

에 의한 이차적 신병증에서 약물 사용의 중단 후 단백뇨가 호전되었다는 보고와 일치하는 결과이다 (5,6).

## 결 론

Bucillamine을 사용하는 환자의 일부에서 단백뇨가 발생할 수 있으며, 이때 만성사구체병증이 가장 흔한 소견이었다. 단백뇨 발생 이후 bucillamine의 사용 기간은 단백뇨 관해 기간에 영향을 주므로 단백뇨가 확인되면 바로 bucillamine을 끊는 것이 중요하다. Bucillamine을 사용하는 기간 동안 단백뇨를 주의 깊게 감시하는 것이 필요하겠다.

## 참고문헌

- 1) Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:57-68.
- 2) Dische FE, Swinson DR, Hamilton EB, Parsons V. Immunopathology of penicillamine-induced glomerular disease. *J Rheumatol* 1984;11:584-5.
- 3) Golding JR, Andrews FM, Camp V, Day AT, Freeman AM, Golding DN, et al. Controlled trial of penicillamine in severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973;32:385-6.
- 4) Tubbs RR, Valenzuela R, McCormack LJ, Pohl MA. Gold nephropathy. *N Engl J Med* 1977;296:1413-4.
- 5) Hall CL, Fothergill NJ, Blackwell MM, Harrison PR, MacKenzie JC, MacIver AG. The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:745-8.
- 6) Hall CL, Jawad S, Harrison PR, MacKenzie JC, Bacon PA, Klouda PT, et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1083-6.
- 7) Goto M, Sasano M, Nishioka K. Decrease in disease activity and concomitant increase in the percentage of peripheral blood suppressor T-cells in rheumatoid arthritis by a newly synthesized slow-acting anti-rheumatic drug (Bucillamine). *Int J Immunopharmacol* 1989;11:327-31.
- 8) Nagahama K, Matsushita H, Hara M, Ubara Y, Hara S, Yamada A. Bucillamine induces membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:706-12.
- 9) Obayashi M, Uzu T, Harada T, Yamato M, Takahara K, Yamauchi A. Clinical course of bucillamine-

- induced nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Nephrol 2003;7:275-8.
- 10) Hoshino J, Ubara Y, Hara S, Suwabe T, Sawa N, Tagami T, et al. Outcome and treatment of bucillamine-induced nephropathy. Nephron Clin Pract 2006;104: 15-9.
- 11) Bae SC, Lee IH, Yoo DH, Kim SY. Clinical trial of N-(2-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-cystein (SA96) in patients with rheumatoid arthritis. Korean J Med 1993;44:416-24.
- 12) Song CH, Lee JS, Lee CH, Lee CW, Suh CH, Song JS, et al. The effect of bucillamine in the initial treatment of rheumatoid arthritis and treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis. J Korean Rheum Assoc 1998;5:83-8.
- 13) Helin H, Korpela M, Mustonen J, Pasternack A. Mild mesangial glomerulopathy--a frequent finding in rheumatoid arthritis patients with hematuria or proteinuria. Nephron 1986;42:224-30.
- 14) Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38:242-7.
- 15) Salomon MI, Gallo G, Poon TP, Goldblat MV, Tchertkoff V. The kidney in rheumatoid arthritis. A study based on renal biopsies. Nephron 1974;12: 297-310.
- 16) Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, Uesato M, Kamatani N. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:327-31.
- 17) Nakano M, Ueno M, Nishi S, Shimada H, Hasegawa H, Watanabe T, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Nephrol 1998;50:154-60.
-