

스테로이드 저항성 신증후군 소아 3례에서 Cyclophosphamide 정맥투여요법의 치료실패

고신대학 복음병원 소아과학교실

민수진 · 이창연

서 론

신증후군이란 960 mg/m²/day 이상의 심한 단백뇨, 2.5 gm/dL 이하의 저알부민혈증, 그리고 전신 부종과 고지혈증등 일련의 생화학적, 임상적 이상상태를 특징으로 하는 임상 증후군으로 신사구체 간벽 기능의 결함으로 사구체 투과성이 증가하여 혈청단백이 소변으로 소실됨으로써 발생된다. 4-8주간의 스테로이드 치료에도 완해가 오지 않은 경우를 스테로이드 저항성 신증후군이라고 하며, 이들 대부분은 조직소전이 소상 분절성 사구체 경화증이다. 소상 분절성 사구체 경화증은 약 20%에서만 스테로이드 또는 세포 독성 약물에 반응하며 대부분 만성신부전증으로 진행된다. 이처럼 스테로이드 저항성 신증후군의 예후는 불량하며, 이 경우 제일 먼저 시도되는 치료법은 cyclophosphamide 나 chlorambucil 등과 같은 세포 독성 물질이다¹⁾.

스테로이드 저항성 신증후군의 치료로서 세포독성 물질인 Cyclophosphamide의 경구투여(OCP)가 추천되나, 그 효과가 일부에서만 인정되어 있고 독성이 있다. 1994년에 Ravi Elhece²⁾ 등이 Cyclophosphamide의 정맥 투여 요법(이하 IVCP)이 스테로이드 저항성 신증후군의 관해 유도에 OCP보다 효과적이고 독성이 적다고 보고하여 이에 저자들은 스테로이드 저항성 신증후군 3례에서 IVCP를 시행하고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 아 : 박 O O (6세, 여자)

주 소 : 복통과 복부 팽만, 전신부종

과거력 및 가족력: 특이사항 없음

현병력 : 만3세경 일주일간의 복통과 복부 팽만, 전신부종을 주소로 인근병원에서 신증후군으로 진단 받은 후 4주간 스테로이드(2mg/kg/day)를 복용했으나 계속 증상이 악화되어 본원으로 전원되었다.

이학적소견 : 내원시 맥박수 92회/분, 호흡수 36회/분, 체온 36.7°C, 혈압 100/70 mmHg이었다. 의식상태는 명료하였고 안면부종과 함께 전신부종이 있었으며 복부의 팽만과 압통이 있었다. 양하지에서 함요부종이 관찰되었다.

검사소견 : 입원당시 말초혈액 검사상 혈색소 15.3 g/dL, 적혈구 용적율 44%, 백혈구 19900/mm³(중성구 79%, 림프구 21%, 단핵구 5%), 혈소판 529000/mm³,

HBs 항원은 음성이었다. 생화학검사상 BUN/Cr 10/1.0 mg/dL, AST/ALT 17/18 IU/L, 총단백/알부민 4.5/1.9 g/dL, Cholesterol/Triglyceride 443/197 mg/dL 이었고, 전해질 검사는 정상이었다. 소변검사서 요비중 1.010, pH 7.0, 단백 3+(300 mg/dL), 24시간 소변검사서 총단백은 6255 mg, 항핵항체 (-), C₃/C₄ 120/56 mg/dL 이었다. 복부 단순 X-선검사상 복수가 약간 보였으며, 발병 1개월후 시행한 신생검상 미세변화신증후군으로 진단되었다.

경과 및 치료 : 처음 2주간은 경구 스테로이드(2 mg/kg/day)로 치료하였으나 증상호전이 없었고 단백뇨가 계속 있어 Cyclophosphamide 500 mg/m²/dose 용량을 1개월간격으로 6회 정맥주사하면서 동시에 경구 스테로이드를 2 mg/kg/48시간 용량으로 투여하였다. 부작용 발생 여부를 알기위해 일반 혈액검사와 소변검사를 IVCP후 1주, 2주에 시행하였다. IVCP 시작시 단백/크레아틴 비가 1.6이었고 6개월 치료후 단백/크레아틴 비가 11.2로 치료효과가 없었으며 (Fig.1) IVCP로 인한 부작용도 없었다. 그후 5세경 다시 신생검을 하여 소상 분절성 사구체 경화증으로 진단하였고, 현재는 Mendoza²⁾ 등의 보고에 따른 Methylprednisolone 충격 요법(이하 MP요법)으로 관해가 왔으며 MP요법 종료후 재발없이 6개월간 관찰중이다.

증 례 2

환 아 : 김 O O (6세, 남아)

주 소 : 전신부종

과거력과 가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 만 3세경 전신부종과 단백뇨 신증후군 진단하에 인근병원에서 16일간 스테로이드 (2mg/kg/day) 를 복용하였으나 증상 호전이 없어 본원에 전원되었다.

이학적 소견 : 내원시 맥박수 90회/분, 호흡수 26회/분, 체온 36.4°C, 혈압 110/80 mmHg 이었다. 안면부종과 함께 전신부종이 있었으며 금성병색은 없었다. 복부팽만이 약간 있었으나 압통은 없었다. 양하지에 함요부종이 관찰되었다.

검사소견 : 입원당시 말초혈액 검사상 혈색소 14.3g/dL, 적혈구용적률 41.7%, 백혈구 11200/mm³(중성구 64%, 림프구 27%, 단핵구 4%), 혈소판 360000/mm³, HBs 항원은 음성이었다.

생화학 검사상 BUN/Cr 12/0.4 mg/dL, AST/ALT 26/21 IU/L, 총단백/알부민 3.6/1.4 g/dL, Cholesterol 443 mg/dL 이었고, 전해질 검사소견은 정상이었다. 소변검사서 요비중 1.020, pH 6.5, 단백 3+(300 mg/dL) 24시간 소변검사상 총단백은 8250 mg, 항핵항체(-), C₃/C₄ 68/25 mg/dL 이었다. 복부 단순 X-선 검사상 정상이었고 발병 2개월후 시행한 신생검상 미세변화신증후군으로 진단되었다.

경과 및 치료 : 처음 4주간은 스테로이드 (2 mg/kg/day)를 경구 복용했으나 증상을 호전시키고 단백뇨가 지속되어 경구 Cyclophosphamide (2mg/kg/day)을 첨가하여 8주간 치료하였다. 그러나 다시 전신부종과 단백뇨가 수차례 재발되어 IVCP 500mg/m²/dose 용량을 1달간격으로 6회 정맥주사하였다. IVCP 시작시 단백/크레아틴 비가 1.9이었고, 6개월 치료후 단백/크레아틴비가 7.5로 IVCP의 치료효과가 없었으며 (Fig.1) IVCP로 인한 부작용도 없었다. 현재는 Methyl prednisolone 충격요법으로 관해가 왔으며 MP요법 종료후 재발없이 관찰중이다.

증 례 3

환 아 : 정 O O (13세, 남아)

주 소 : 전신부종과 핏뇨

과거력과 **가족력** : 특이사항 없음

현병력 : 만 4세경 전신부종과 핏뇨로 인근병원에서 4주간 스테로이드 (2mg/kg/day)를 경구 복용하였으나 증상 호전없이 본원에 전원되었다. 처음 6년간은 스테로이드 의존성 소아신증후군으로 스테로이드를 계속 투여하였으며, 그후 경구 Cyclophosphamide (2 mg/kg/day) 을 첨가하여 8주간 2회 치료하였으나 다시 전신부종과 단백뇨가 보였다.

이학적 소견 : 내원시 맥박수 88회/분, 호흡수 28회

/분, 체온 36.8°C, 혈압 100/70 mmHg 이었다. 환아는 전체적으로 부어 보였고 전신상태는 비교적 양호하였다. 복부팽만은 약간 있었으나 압통은 없었고, 양하지에 함요부종이 관찰되었다.

검사소견 : 입원당시 혈색소는 12.6 g/dL, 헤마토크리트는 38%, 백혈구수 12000(중성구 77%, 림프구 21%), 혈소판 547000/mm³ 였으며 HBs 항원은 양성이었다. 생화학 검사상 BUN/Cr 43/3.4 mg/dL, AST/ALT 14/10 IU/L, 총단백/알부민 5.1/1.5 g/dL 이었고 전해질 검사소견은 정상이었다. 소변검사상 요비중 1.035-1.045, pH 6.5 단백 4+(400 mg/dL), 24시간 소변검사상 총단백은 990 mg, 항핵항체(-), C₃/C₄ 45/34 mg/dL 이었다. 복부 단순 X-선검사상 특이소견 없었고, 발병 4개월 후 시행한 신생검상 미세변화신증후군으로 진단되었다.

경과 및 치료 : 스테로이드와 OCP로 치료하였으나 전신부종과 단백뇨가 다시 나타나 IVCP 500mg/m²/dose 용량으로 1개월간격으로 6회 정맥주사하였다. IVCP 시작시 단백/크레아틴비가 7.1이었고, 6개월 치료후 단백/크레아틴비가 36으로 치료효과가 없었으며 (Fig.1) IVCP로 인한 부작용도 없었다. 이후 경구 스테로이드치료를 반응하여 외래 추적중이다.

고 찰

스테로이드 저항성 신증후군 환자를 대상으로 6개월 내지 12개월 동안의 장기간 경구 스테로이드를 투여한 연구에서 40-60%의 환아에서 완해의 치료효과가 있다는 보고도 했으며^{7,8,9}, 1994년 Ravi Elhence 등은 스테로이드 저항성 미세 변화형 신증후군에서의 IV cyclophosphamide 요법이 효과적이라고 보고 하였다⁶. Ravi Elhence는 조직 병리소견상 미세변화형 신증후군으로 나온 스테로이드 저항성 신증후군 환자 13명중 7명에서는 IVCP로 치료했으며, 나머지 6명은 OCA로 치료하였다⁶. 그 결과 IVCP로 치료한 7명 모두에서 완해유도 효과가 있었으며 OCA로 치료한 6명중에서는 1명이 완해유도 효과가 있었다. 치료가 끝난후 추적관찰기간중 단백뇨가 없었던 기간이 더 길었으며 부작용도 적었다고 보고하고 있다^{6,10}.

본원에서 경험한 세례는 조직병리소견상 미세 변화형 신증후군과 소상 분절성 사구체 경화증으로 나왔으며 4-8주간의 스테로이드 치료에 반응이 없어 IVCP 요법을 사용했으나 3례 전례에서 효과가 없었다. 이때 사용한 IVCP 요법은 Ravi Elhence와 마찬가지로 500mg/m²/dose로 1개월간격으로 6회 정맥주사하였다.

세 증례 모두에서 IV cyclophosphamide요법 시작시 보다는 치료후에 단백/크레아티닌비가 증가 하였으며 효과가 없었다.

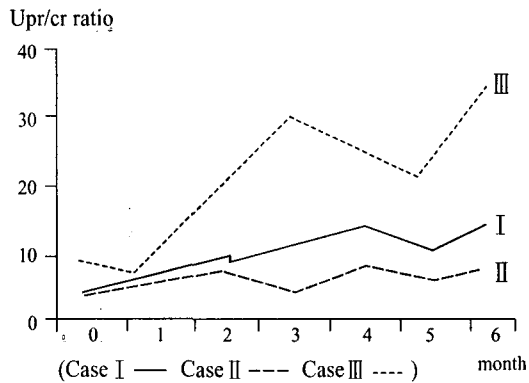


Fig.1. Profile of proteinuria in patients in response to IVCP

1990년 Mendoza는 소상 분절성 사구체 경화증인 스테로이드 저항성 신증후군에서 경구 스테로이드와 Methylprednisolone충격요법을 시행하여 78%의 치료 효과를 보았다는 보고가 있다.

저자들은 스테로이드 저항성 소아 신증후군에서 IV cyclophosphamide요법에 효과가 없었던 3례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Habib R: Focal segmental glomerulosclerosis, *Kidney Int* 4:355-61,1973
2. Kohaut EC, Singer DB, Hill LL: The significance of focal segmental glomerulosclerosis in children who have nephrotic syndrome. *Am J Clin Pathol* 66:545-50,1982

3. Tejani A, Nicastrì AD, Sen D, Chen CK, Phadke K, Adamson O, Butt KM : Long term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 35:225-31,1974
4. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chandler C, Williams DG: The longterm prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 35:225-31,1984
5. Mendoza SA, Reznik VM, Grisword WR, Krenski AM, Yurgin PD, and Tune BM: Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agent. *Pediatr Nephrol* 4:303-7,1990
6. Ravi Elhence, Sanjeer Gulati, Vijay Kher, Amit Gupta, and R.K, Sharma: Intravenous pulse cyclophosphamide - a new regime for streoid resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8:1-3,1994
7. Siegel NJ, Gur A, Krassner: Minimal lesion nephrotic syndrome with early resistance to steroid therapy. *J Pediatr* 87:377-80,1974
8. Brodehl J: Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 35(suppl 1):8-15,1991
9. McDonald J, Murphy AV, and Arneil GC: Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis in children. *Lancet* 2:980,1974
10. Arneil GC, and Lam CW: Long term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* 2:819,1966

= Abstract =

No Effect of IV cyclophosphamide in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome

Su Jeen Min, Chang Yeun Lee.

Department of Pediatrics, Kosin Medical College, Pusan, Korea

Steroid Resistant Nephrotic Syndrome(SRNS) in children has poor prognosis and no effective therapy. In 1994, Ravi Elhence have reported that IV cyclophosphamide therapy was effective against SRNS of children. So,we evaluated the efficacy of IV cyclophosphamide in 3 children with biopsy proven steroid-resistant MCNS. And the result was therapeutic failure. In conclusion, IV cyclophosphamide therapy wass not effective against SRNS of children.

Key words : IV cyclophosphamide, SRNS