

소아 미세변화 신증후군에서 폐색전증에 대한 연구

성애병원 소아과 , 경희의대 소아과*
성승준. 홍기웅. 김은령. 김일수. 조병수*

= Abstract=

Pulmonary Embolism In Childhood Minimal Change Nephrotic Syndrome

Seung Joon Sung, M.D., Ki Woong Hong, M.D., Eun Ryoung Kim, M.D.,
Il Soo Kim, M.D., and Byung Soo Cho, M.D.*

Department of Pediatrics, Sung Ae General Hospital, Department of Pediatrics,
Kyunghee University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : We investigated the incidence and predisposing factors of pulmonary embolism in minimal change nephrotic syndrome(MCNS).

Methods : Lung perfusion scan using 99mTC-MAA were done on 14 patients who were diagnosed to minimal change nephrotic syndrome. Group A; Five patients who had perfusion defects on scan, Group B; Nine patients who had no perfusion defect on scan. Between the two groups, the differences of platelet number, hematocrits, albumin, cholesterol, triglyceride, proteinuria were evaluated.

Results : Five patients were found to have perfusion defect consistent with pulmonary embolism(35.7%). However, there were minimal or no respiratory symptoms and signs. In our laboratory studies, the mean proteinuria on admissions was 676±31 mg/m²/hr in the group with pulmonary embolism, and 313±28 mg/m²/hr in the group without pulmonary embolism. There were more severe proteinuria in group with pulmonary embolism(*P*<0.05). The mean platelet count at early stage of remission after steroid treatment was 746,600±280,000/mm³ in the group with pulmonary embolism, 511,890±90,000/mm³ in the group without pulmonary embolism. There were significant difference of platelet count between the two groups(*P*<0.01). In patients with pulmonary embolism, there were more higher and sustained increase of platelet count. All cases of pulmonary embolism were treated with dipyridamole(5 mg/kg). In 4 cases the perfusion defects were improved in two weeks, however, one case showed persistent perfusion defect after 1 month.

Conclusion : Our study suggested that pulmonry embolism might be one of the major complications in childhood MCNS. The occurrence rate was correlated with severity of proteinuria before treatment and sustained increasement of platelet counts in early remission state after steroid treatment. Therefore, the scintigraphic pulmonary perfusion study is mandatory in childhood MCNS, especially in the high risk patients, such as the patients with severe proteinuria and sustained increasement of platelet count. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol 2001 ; 5 : 100-8*)

Key words : Minimal change nephrotic syndrome, Pulmonary embolism

서 론

신증후군에서 항생제 발달이후 감염에 의한 합병증으로 인한 사망률은 급격히 감소하였으나 신정맥 혈전증, 폐동맥 혈전증 등의 혈관 합병증은 아직도 치명율이 높은 합병증으로 보고가 되고 있다^{1,3}. 1948년 Addis가 처음으로 신증후군 환자에서 색전증 합병증에 대해 보고하였으나, 혈액 응고 합병증의 위험률에 대한 보고가 많지 않으며 주로 성인 신증후군 환자를 대상으로 한 연구이었다. 정맥혈전색전증은 주로 다리의 정맥을 침범하는 심부정맥혈전증과 폐색전증 두 가지로 분류할 수 있다⁴. 신증후군 환자에서 신정맥혈전증이 5%에서 62%까지 보고되고 있으며 신정맥 합병증외에 다른 혈관 합병증도 약 20%, 특히 치명율이 높은 폐색전증도 8%로 보고하고 있다⁵. 성인 신증후군 환자에서 과응고 상태와 색전증 합병증은 연구 발표를 통해 잘 알려진 사실이다. 그러나 소아 신증후군 환자에서 색전색 합병증, 특히 폐색전증에 대한 보고는 별로 많지 않으며^{6,8} 그 발생률이 매우 낮음에도 불구하고 혈전색전증 합병증의 정도가 더 심한 것으로 보고되고 있으며 이는 저알부민혈증이 어른보다 좀 더 심한 것과 관련있다⁹.

1986년 Hoyer 등¹⁰은 26명의 소아 신증후군 환자

에서 폐관류스캔과 폐환기스캔을 시행하였으며 7명의 환자에서 폐색전증에 합당한 소견을 보여 28%의 발생율을 보고하였다. 이들은 소아에서도 성인과 비슷한 혈액응고 합병증을 나타낼 것으로 시사했으며, 소아에서 성인에서보다 낮게 관찰되는 것은 무증상의 환아나 경미한 호흡기 증상의 환아가 제외되기 때문이라고 보고하였다.

국내에서 혈전증은 소아 신증후군에서 뇌정맥동혈전증 후 속발한 슬외동맥 혈전증 1례 등^{11,14} 다수가 보고가 되고 있으나 신증후군에 합병된 폐색전증은 보고된 바가 없다.

저자는 소아 미세변화 신증후군 환자에서 폐관류스캔을 이용하여 폐색전증의 빈도와 위험요인에 대해 조사함으로써 합병증의 조기발견 및 예방으로 신증후군의 치명률을 줄이는데 도움을 얻고자 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1991년 1월부터 12월까지 경희대학교 의과대학 소아과에 입원하여 ISKDC 기준에 따라 소아 미세변화 신증후군으로 진단된 14명의 환아를 대상으로 시행하였다 (Table 1).

2. 방 법

1) 폐관류스캔은 관해기 초기에 99mTC-MAA를 사용하여 시행하였으며 폐분절을 확인하기 위해 전방, 배

접수 : 2001년 8월 24일, 승인 : 2001년 9월 12일
책임저자 : 김일수
서울 영등포구 신길1동 451-5
성애병원 소아과
전화: 02) 840-7217 FAX : 02) 832-8569

측, 좌사위뷰를 촬영하였다(Fig. 1). 다른 폐 질환에 의한 관류장애를 제외시키기 위해 흉부 방사선 촬영을 하였다(Fig. 2).

Table 1. Clinical Information of Patients

Case No	Sex	Age	Diagnosis	Pulmonary embolism	treatment
1	F	3	FR	+	S
2	M	3	R	+	S
3	M	4	R	+	C
4	M	10	R	+	S
5	M	3	R	+	S
6	M	5	FR	-	S
7	M	7	I	-	S
8	M	7	FR	-	S
9	M	8	FR	-	C
10	F	5	FR	-	S
11	M	2	R	-	S
12	M	6	I	-	S
13	M	3	R	-	S
14	F	4	R	-	C

FR : Frequent relapser R : relapser
 I : first manifestation S : steroid
 C : cyclosporin

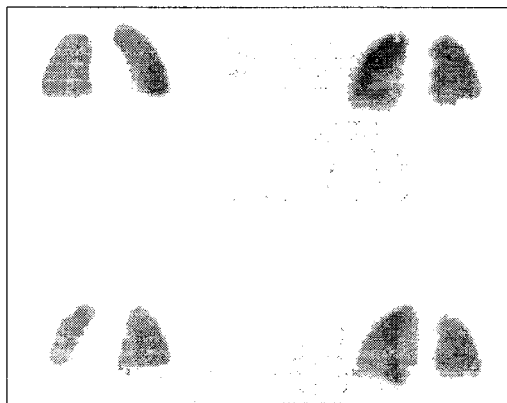


Fig. 1A. Perfusion scan of patient without pulmonary embolism shows no abnormalities

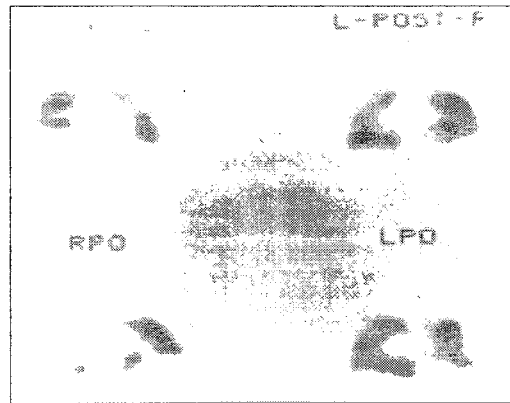


Fig. 1B. Perfusion scan of patient with pulmonary embolism shows multiple perfusion defects.

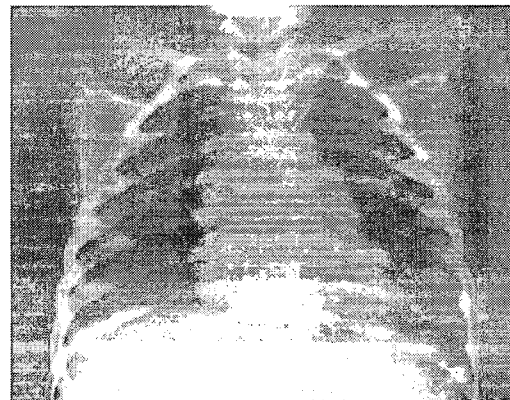


Fig. 2. Chest X-ray of patient with pulmonary embolism shows no abnormalities

- 2) 환자의 입원시 혈소판, 적혈구용적률, 알부민, 콜레스테롤, 중성지방, 24시간 뇨 단백을 검사하였으며, 치료 시작 후 7일 간격으로 추적 검사를 시행하여 관해기까지 시행하였다.
- 3) 폐색전증이 발생한 환자 5명을 A군, 폐색전증이 발생하지 않은 환자 9명을 B군으로 나누고 두 군간에 혈소판, 적혈구용적률, 알부민, 콜레스테롤, 중성지방, 24시간 뇨 단백분비량에 유의한 차이가 있는지 비교 관

찰하였다.

4) Whitney- Mann test, student t-test를 사용하여 통계적 의의를 관찰하였다. 양수치의 상관성은 person 상관계수를 이용하였으며 각 군의 통계학적 유의 수준은 $P<0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 폐색전증의 빈도

14명의 환아중 폐에서 다른 병변이 없으면서 폐관류스캔에 다발성 관류 결손을 보이고 PIOPED 분류¹⁵⁾에서 폐색전증으로 진단된 환아는 5명이었다. 소아 미세변화 신증후군에서 폐색전증의 빈도는 35.7%를 나타내었다.

2. 폐색전증의 위험요인

폐색전증을 동반한 A군과 폐색전증을 동반되지 않은 B군간에 관해초기의 혈소판수치는 $746,600 \pm 280,000/\text{mm}^3$ (A군), $511,890 \pm 90,000/\text{mm}^3$ (B군)으로 폐색전증의 환아에서 유의하게 높았다($P<0.01$). 두 군간에 적혈구용적률은 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. Comparison of Laboratory Findings

No	Group A with PE*(n=5)	Group B without PE(n=9)	Significance
Platelet(/mm ³)	746,600	511,890	$P<0.01$
Hematocrit(%)	39	38	NS**
Albumin(g/dL)	1.5	1.9	NS
Proteinuria(mg/h/m ²)	676	313	$P<0.05$
Cholesterol(mg/dL)	317	396	NS
Triglyceride(mg/dL)	224	238	NS

*PE : pulmonary embolism, **NS : non significant

혈청 알부민은 1.5 gm/dL(A군), 1.91 gm/dL(B군)로 유의한 차이가 없었다. 그러나 입원시 24시간 뇨 단백은 676 mg/h/m²(A군), 313 mg/h/m²(B군)으로 폐색전증 군에서 더 심한 단백뇨를 보여 주었으며 통계적으로 유의한 결과를 보여 주었다($P<0.05$).

혈청 콜레스테롤은 317 mg/dL(A군), 392 mg/dL(B군)로 유의한 차이가 없었으며, 혈청 중성지방도 두 군간에 유의한 차이가 없었다($P>0.05$).

폐색전증을 동반한 환아의 경우에도 환아는 특별한 증상은 호소하지 않았다. 폐색전증 환아의 경우 수분 요법과 dipyridamole(5 mg/kg)를 투여하여 치료하였으며 2주간격으로 실시한 추적 폐관류스캔상 4명은 정상으로 회복되었으나 1명은 1개월 이상 지속되었다.

고 찰

신증후군의 합병증은, 감염, 혈전색전증, 저칼슘혈증, 스테로이드 부작용 등이 있으며, 항생제 발달이후 감염에 의한 합병증은 줄었으나 혈전증은 빈번하고 치명율이 높은 심각한 합병증 중의 하나이다.

신증후군에서 혈전증은 주로 신정맥에 호발하고 신정맥 이외의 부위에도 20%에서 40%정도 발생하며, 폐색전증도 8% 정도로 보고하고 있다³⁵⁾. 그러나 조기 진단이 쉽지 않고 부검으로 진단되는 경우도 많아 정확한 발생률을 알기 어렵다.

폐색전증은 소아기에는 흔하지 않은 질환이지만 수술 환자나 외상환자에서 대퇴정맥 혈전이 원인이 되기도 하며, 복부나 두부정맥 혈전이 원인이 되기도 한다. 특히 신생아나 미숙아에서 침습적 방법으로 혈관조작을 하거나 선천성 심질환이 있는 경우 폐색전증이 잘 발생된다. 사춘기시 폐색전증은 유산, 약물남용, 피임제 등이 유발요인이 될 수 있다.

성인 신증후군 환자에서 신정맥혈전증은 5%에서 62%까지 보고되고 있으며, 특히 막성사구체신염에서 많이 발생한 것으로 알려져 있다^{15,16)}. 신정맥혈전증의 증상은 요통, 단백뇨와 사구체 여과율의 변화, 무균성 농뇨, 혈뇨, 고칼로라이드성 산증, 당의 신역치의 감소, fibrinogen degradation product(FDP)의 증가 등이며 이런 증상이 있을 때에는 혈관조영술 및 신생검의 적응증이 된다¹²⁾.

신정맥혈전증 환자에서 폐색전증이 동반되는 경우가 많은데 Cade 등¹⁾은 28명 중 4명이 신정맥혈전증이 있거나 폐색전증이 다발적으로 일어나고 17명은 폐색전증으

로 확실하게 진단되었고 4명은 폐전색증의 가능성이 있는 것으로 보아 얼마나 흔히 일어나는가를 알 수 있다고 하였다. 소아 신증후군에서도 성인에 비해 빈도가 떨어지지만 드물지 않고 Hoyer 등⁹⁾의 연구에 의하면 소아 신증후군의 28%가 폐전색증이 발생한 것으로 보고하고 있고 Symchyk 등³⁾은 27%로 보고하였다. 저자는 폐관류스캔을 이용하여 소아 미세변화 신증후군 환자에서 폐색전증의 빈도를 조사하여 37.5%의 결과를 얻었다. 폐색전증은 임상증상이 없거나 경미한 경우가 많고, Llach⁵⁾는 증상이 없으면서 폐환기관류스캔에 결손이 보이고 흉부방사선소견도 정상인 경우가 94명중 12명에서 보인 경우도 보고하였다. 저자들의 경우도 대부분의 폐색전증을 동반한 환아는 특별한 증상이 없거나 가벼운 호흡기 증상외에는 없었다. 그러므로 이전의 보고들이 빈도가 떨어지는 것은 증상이 없는 환아들이 포함되지 않거나 다른 호흡기 질환으로 제외된 환아가 많지 않았을까 생각되며 소아 신증후군 환자에서 호흡증상 및 징후가 미미하더라도 환아가 좋지 않아 보이면 폐혈전색전증을 반드시 생각하여야 한다¹⁷⁾.

신증후군에서 색전증은 과응고 상태로 초래된다. 신증후군의 질병 진행과 치료 과정에서 응고 기전의 항상성이 깨어져서 혈액의 과응고 상태가 초래된다⁵⁾. 신증후군에서의 과응고현상은 혈중 알부민의 심한 감소와 혈중콜레스테롤 증가와 관련된 혈소판의 과응고 현상, 혈소판수의 증가와 기능의 변화⁹⁾⁸⁾, fibrinogen, factor II, V, VII, VIII, X, XIII 등 응고인자의 간 합성 증가⁵⁾¹⁰⁾, antithrombin III(AT III)와 plasminogen 등의 감소와 α_2 macroglobulin 과 α_2 -antiplasmin의 증가로 인한 섬유소용해의 감소¹⁹⁾²⁰⁾, protein S, C 의 기능저하²¹⁾, 스테로이드 투여에 의한 과응고 경향⁵⁾ 등으로 인해 발생한다고 알려져 있다.

신증후군 환자에서 혈중 응고인자의 감소는 알부민과 분자량이 비슷하거나 작은 인자가 신장을 통한 손실로 기인한다. 분자량이 70,000 이하의 인자는 신장으로의 손실을 간에서의 재합성으로 보상 할 수 없어 인자의 감소가 초래되지만 100,000 이상의 인자는 신장에서 배설되지 않으므로 유지가 된다. AT III와 plasminogen의 감소는 역시 단백뇨로 인한 소실 때문이다²²⁾ plasminogen은 섬유소용해활성도의 key molecule로서 감소되어 있고

AT III의 감소는 혈청알부민의 감소와 상관관계가 있으며 간에서 만들어지는 glycoprotein인 AT III는 분자량이 65,000으로 낮고 알부민과 비슷하여 소변으로 배출된다²³⁾ Kauffmann 등²⁴⁾은 42명중 32명이 소변에서 AT III가 나옴을 발견하였고 AT III 결핍 정도는 신장소율과 의미있는 상관관계가 있다고 하였으며 혈전증이 있는 환자 9명중 8명이 AT III의 혈중농도가 70%이하로 혈전증은 AT III결핍과 관련이 있다고 보고 하였다.

α_2 -antiplasmin은 신증후군 환자 중 특히 신장맥 혈전증 환자에서 신장맥 혈전증이 없는 환자보다 더 높은 빈도로 나타나므로 신증후군 환자에서 신장맥 혈전증의 발생 및 감수성을 결정하는 인자가 될 수 있다²⁴⁾.

Protein C는 간에서 만들어지는 비타민 K 의존성 단백질로 일단 활성화되면 활성화된 factor V, VIII을 중화시켜 혈액의 응고를 억제한다. activated protein C의 항응고 작용이 최대한으로 나타나기 위해서는 또 다른 비타민 K 의존성 protein cofactor 인 protein S를 필요로 한다. 그런데 신증후군환자에서 혈장 protein C항원의 농도, protein C 항응고 활성도, 전체와 유리 protein S가 증가되어 있어 과응고 상태에서 어떤 보호작용을 하지 않을까 하는 보고도 있다²⁵⁾. 또한 protein C는 성인과 소아 모두에서 재발하는 동안에 증가되어 있다⁹⁾.

신증후군환자에서 스테로이드가 도입된 이후에 혈전증이 증가되었고 스테로이드 단독 혹은 이노제와 같이 썼을 때 합병증의 발병기전에 어떤 역할을 한다고 생각한다⁸⁾ Ueda²⁶⁾는 스테로이드를 주면 FDP는 감소하고 혈소판, 콜레스테롤, α_2 macroglobulin, antithrombin III, plasminogen, α_2 -antiplasmin, protein C가 증가하여 혈소판 증가증, 고지혈증을 유발시키고 혈장섬유소용해를 감소시킴으로써 혈전형성 인자가 될 수 있다고 보고하였고 스테로이드 투여와는 무관하게 미세변화형 신증후군 환자에서 응고장애가 발생되나 스테로이드를 투여함으로써 혈전색전증의 추가적인 위험인자가 된다고 한다¹⁶⁾.

신증후군은 면역학적 질환으로 여겨지고 있으며 Dantal 등²⁶⁾은 T-cell로부터 유래된 사이토카인인 circulating proteinuric factor가 사구체기저막의 투과성에 변화를 일으켜 단백뇨를 발생시킬 것이라고 보고 하였다.

최근 혈전형성의 유전적 이상에 대한 보고들이 있는데 factor V Leiden이라고 표현되는 factor V mutation^{18,27,29}, 프로트롬빈 유전자의 배열순의 변이인 factor II mutation³⁰ 등이 발표되었고 소아신증후군 환아에서 이런 유전적 이상을 알아내는 것이 앞으로의 과제라고 생각된다.

폐색전증의 진단은 의심이 되면 폐관류스캔을 실시하여 high probability image가 나오면 폐색전증의 강한 증거가 되며 스캔을 실시한 50%이상의 환자가 nondiagnostic image의 결과가 나오기 때문에 정맥혈 초음파촬영술 (venous ultrasonography) 또는 임피던스 혈량측정법 (impedance plethysmography)을 실시하여 결과가 비정상이면 폐색전증으로 진단하지만 결과가 정상이라고 해도 폐색전증을 배제할 수는 없다⁴.

혈전색전증의 치료는 헤파린 또는 비타민 K 길항제를 사용하는 항혈전치료를 기본으로 한다. 몇가지 치료전략은 thrombin 억제제의 촉진, thrombin 형성의 억제, fibrinogen 감소, fibrinolysis의 촉진 등이며 저알부민혈증이 2 g/dl이하이고 D-dimer 농도가 1000 ng/ml 이상일 때 비타민 K 길항제 치료가 권고된다¹⁸. 또한 urokinase³¹, recombinant tissue plasminogen activator (recombinant t-PA)¹⁷가 소아환자에게 쓰여진 바 있는데 recombinant t-PA는 생명이 위험한 경우 헤파린보다 섬유소용해에 더 효과적이라고 한다¹⁷. 간혹 폐혈전색전증은 치명적이기 때문에 치료결정을 내리는데 응급을 요하게 되는데 외과적 치료는 의미있는 재발율과 수술자체의 위험률, 감염합병증과 관련이 있기 때문에 혈전용해 치료법은 매우 중요한 대안이라 할 수 있다¹⁸.

한번 혈전색전증이 진단되면 unfractionated heparin을 4일에서 7일동안 주어야하고 warfarin도 반드시 시작해야 한다. unfractionated heparin을 bolus로 5000 U, 하루에 30,000 U를 주어야 하며 aPTT(activated partial thromboplastin time)으로 감시하면서 준다. 몇 년 후 unfractionated heparin은 저분자량의 헤파린으로 대체될 것이며 이는 반감기가 더 길며 실험실적 감시없이 고정된 양으로 줄 수 있으며 주는 양에 대한 반응을 예측할 수 있고 동물실험에서 출혈이 덜 일어나고 안정성과 효과가 unfractionated heparin 과 마찬가지로 재발을

예방하는 데는 더 효과적이라는 장점이 있기 때문이다⁴.

저자의 연구 결과에서도 미세변화 신증후군 환아에서 혈소판이 증가되어 있고 스테로이드 치료 후 증가하는 것을 관찰하였다. 흥미롭게도 혈소판의 급격한 증가와 지속적인 증가를 보이는 환아에서 폐색전증이 동반되는 것을 관찰할 수 있었다. 이와 같은 결과는 신증후군의 치료중 급격한 혈소판의 증가가 폐색전증의 유발 요인으로 작용할 것이라는 점을 시사한다. 또한 입원시 심한 단백뇨를 보인 환아군에서 폐색전증의 발생이 많은 것을 관찰할 수 있었다. 이와 같은 결과는 심한 단백뇨가 폐색전증을 동반할 위험요인임을 시사한다. 그러므로 심한 단백뇨와 혈소판의 증가를 보이는 위험군은 반드시 조기에 폐관류스캔을 시행하여 조기 진단 및 예방적 처치가 필요하리라 생각된다. 또한 혈장 알부민과 혈전색전증의 위험율은 확실한 관계가 있는데 혈전증은 알부민이 2 g/dl 이하일 때 잘 오므로 이때에는 예방적으로 혈소판 응집억제제를 투여해야 한다고 하며 정맥혈전증의 과거력이 있으면 장기적인 항응고치료가 필요하다¹⁹. 그리고 폐색전증 환아의 대부분이 호흡기 증상 및 징후가 거의 없어 의심이 되면 조기에 폐관류스캔을 실시하여 치명적인 합병증을 예방하는 것이 중요할 것으로 사료된다.

한 글 요약

목 적 : 신증후군 환자에서 신정맥 혈전증, 폐동맥 혈전증 등의 합병증은 아직도 치명율이 높은 합병증으로 되어 있다. 본 연구는 소아 미세변화 신증후군 환아에서 폐관류스캔을 이용하여 폐색전증의 빈도와 위험요인에 대해 조사함으로써 합병증의 조기발견 및 예방으로 신증후군의 치명률을 줄이는데 도움을 얻고자 시행하였다.

대상 및 방법 : 폐관류스캔을 관해기 초기에 Technetium 99-microaggregated albumin (99mTC-MAA)을 사용하여 시행하였으며 폐색전증이 발생한 환아 5명을 A군, 폐색전증이 발생하지 않은 환아 9명을 B군으로 나누고 두 군 간에 혈소판, 적혈구용적률, 알부민, 콜레스테롤, 중성지방,

24시간 뇨 단백분비양에 유의한 차이가 있는지 비교 관찰하였다.

결 과 : 폐색전증을 동반한 A군에서 혈소판 수치가 유의하게 높았으며, 적혈구용적률은 유의한 차이가 없었다. 혈청 알부민도 유의한 차이는 없었으나, 입원시 24시간 뇨 단백질은 A군에서 더 심한 단백뇨를 보여 주었으며 통계적으로 유의한 결과를 보여주었다. 혈청 콜레스테롤과 중성지방도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

결 론 : 폐색전증은 소아미세변화 신증후군에서의 중요 합병증중의 하나이다. 폐색전증의 발생빈도는 치료전의 단백질뇨의 정도와 스테로이드 치료 후 초기 관해기에 지속적인 혈소판증가와 연관이 있을 것이다. 그러므로 심한 단백질뇨와 혈소판의 증가를 보이는 위험군은 증상이 경미하거나 없더라도 반드시 조기에 폐관류스캔을 시행하여 조기 진단 및 예방적 처치가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Cade R, Spooner J, Juncos L, Fuller T, Tarrant D, Raulerson D, et al: Chronic renal vein thrombosis. *Am J Med* 1977; 63 : 387-97
2. Pollak VE, Kark RM, Pirani CL: Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1968 ; 21 : 496-520
3. Symchych PS, Perrin EV: Thrombosis of the main pulmonary artery in nephrosis. *Am J Dis Child* 1965 ; 110 : 636-42
4. Ginsberg JS: Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1816-28
5. Llach F: Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 429-39
6. Goldbloom RB, Hillman DA, Santolli TV:

Arterial thrombosis following femoral venipuncture in edematous nephrotic children. *Pediatrics* 1967 ; 40 : 450

7. Gootman N, Gross J, Mensch A: Pulmonary artery thrombosis. A complication occurring with prednisone and chlorothiazide therapy in two nephrotic patients. *Pediatrics* 1964 ; 34 : 861-8
8. Lieberman E, Heuser E, Gilchrist GS, Donnell GN, Landing BH: Thrombosis, nephrosis, and corticosteroid therapy. *J Pediatr* 1968 ; 73 : 320-8
9. Mehls O, Andrasy K, Koderisch J, Herzog U, Ritz E: Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome ; Differences from adults. *J pediatr* 1987 ; 110 ; 862-7
10. Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn HP, Brodehl J: Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome risk and incidence. *Acta Paediatr Scand* 1986 ; 75 : 804-10
11. 구자욱, 박혜원, 하태선, 하일수, 정해일, 최용 : 소아 신증후군에서의 혈전증. *대한신장학회지* 1993 ; 12 : 579-87
12. 남현주, 김지홍, 김병길, 장병철 : 미세변화형 신증후군에서 발생한 우측총장골동맥혈전증 1례. *대한소아신장학회지* 1978 ; 2 : 69-72
13. 김대우, 박헌량, 신상만, 김은미: 스테로이드 저항성 신증후군/국소성 분절성 사구체경화증에 병발한 혈전증에 의한 뇌경색증 1례. *소아과* 1994 ; 37 : 1317-24
14. 이시은, 이수진, 정양숙, 임재영, 박찬후, 우향옥, 유진중, 윤희성 : 뇌정맥동 혈전증 후 슬와동맥혈전증이 속발한 소아 신증후군 1례. *소아과* 1999 ; 42 : 1019-25
15. PIOPED Investigator: Value of the ventilationperfusion scan in acute pulmonary

- embolism. Results of the prospective investigation of Pulmonary embolism diagnosis. (PIOPED) JAMA 1990 ; 263 : 2753-9
16. Alkjaersig N, Fletcher AP, Narayanan M, Robson AM: Course and resolution of the coagulopathy in nephrotic children. *Kidney Int* 1987 ; 31 : 772-80
 17. Reid CJD, Segal T: Pulmonary thromboembolism in nephrotic syndrome treated with tissue plasminogen activator. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 647-9
 18. Schlegel N: Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Sem Thrombosis and Hemostasis* 1997 ; 23 : 271-80
 19. Andrassy K, Ritz E, Bommer J: Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. *Klin Wochenschr* 1980 ; 58 : 1029-36
 20. Gandrille S, Jouvin MH, Toulon P, Remy P, Fiessinger JN, Roncato M, et al: A study of fibrinogen and fibrinolysis in 10 adults with nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1998 ; 59 : 445-50
 21. Vaziri ND, Alikhani S, Patel B, Nguyen Q, Barton CH, Gonzales EV: Increased levels of protein C activity, protein C concentration, total and free protein S in nephrotic syndrome. *Nephron* 1988 ; 49 : 22-3
 22. Vaziri ND, Paule P, Toohey J, Hung E, Alikhani S, Darwish R, et al: Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin in nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 1984 ; 144 : 1802-1803
 23. Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA: Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978 ; 65 : 607-13
 24. Du XH, Ggglas GP, Kant KS, Allen CM, Hayes S, Pollak VE: Nephrotic syndrome with renal vein thrombosis. Pathogenetic importance of a plasmin inhibitor(α 2-antiplasmin). *Clin Nephrol* 1985 ; 24 : 186-91
 25. Ueda N: Effect of corticosteroids on some Hemostatic parameters in Children with Minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1990 ; 56 : 374-8
 26. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al: Effect of plasma protein absorption on protein excretion in kidney transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 7-14
 27. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H, et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994 ; 369 : 64-7
 28. Zoller B, Svensson PJ, He X, Dahlback B: Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 2521-4
 29. Dahlback B, Hildebrand B: Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad* 1994 ; 91 : 1396-400
 30. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 ; 88 : 3698-703
 31. Kennedy JS, Gerety BM, Silverman R,

Pattison ME, Siskind MS, Pond GD:
Simultaneous renal arterial and venous
thrombosis associated with idiopathic nep-

hrotic syndrome. Treatment with intra-
arterial urokinase. Am J Med 1991 ;90 :
124-7