

신증후군의 최신 지견

인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과학교실

정 우 영

정 의

신증후군은 사구체 투과성의 증가로 인하여 하루 체표면적 1.73m²당 3.5 gm 이상(소아 \geq 40mg/m²/시간, \geq 960mg/m²/day)의 심한 단백뇨를 보이고 결과적으로 저알부민혈증, 부종 그리고 고지혈증을 초래하는 임상 증후군이다.

병 태 생 리

1. 단백뇨의 발생

신증후군에서는 사구체 기저막의 단백 여과에 대한 전하 선택성 장벽(charge selective barrier) 또는 크기 선택성 장벽(size selective barrier)의 이상으로 인하여 사구체 투과성이 변하여 발생한다. 신증후군에서 단백질의 배설율은 사구체여과율, 사구체로의 혈장유입과 사구체를 통과하는 정수압 차의 증가, 레닌-안지오텐신의 활성화, 알부민의 생성과 혈장 알부민 농도 그리고 식이 단백질의 섭취 등에 영향을 받는다. 저알부민혈증이 심한 경우에는 단백질의 배설양도 동시에 감소하기 때문에 하루 체표면적 1.73m²당 3.5gm 이상 단백뇨의 진단적 기준은 절대적인 것이 아니다.

2. 저알부민혈증

정상 혈청 알부민 농도는 3.5 g/dL 이상인데 소아에서는 2.5 g/dL 이하가 되면 신증후군의 조건을 충족시킨다. 정상인은 하루 12-14 g의 알부민을 간에서 합성하는데 90%는 신장 외 장소인 혈관내피세포에서 이화되고, 10%는 신장에서 이화되며 여과된 알부민이 근위세뇨관에서 재흡수 되면서 일어난다. 정상 순환 혈액 중의 알부민의 총량은 대개 150 g 정도이며 나

머지는 간질액에 있으며, 이중 6-10%가 이화된다.

신증후군에서의 저알부민혈증의 유발은 다량의 단백뇨에 의한 알부민의 소실, 간에서의 알부민 합성의 감소나 불충분한 보상성 간합성, 알부민 대사의 증가, 알부민 분포 변화 등에 의해 발생한다.

3. 부 종

부종의 발생기전을 설명하기 위해서 여러 가지 가설이 제시되어왔다. 일반적으로 과량의 단백뇨에 의해 초래된 저알부민혈증으로 인하여 혈장 교질 삼투압의 저하와 체액이 간질공간으로 이동하여 몸이 붓게되고, 교질 삼투압의 저하로 인하여 순환 혈액량 감소(hypovolemia)를 야기 시킴으로 체내 수분 및 나트륨 저류를 유발시키게되고 이것이 부종의 주 원인으로 여겨져 왔다. 또한 인체가 인지하는 순환 혈액량 감소에 반응하는 여러 가지 매개체통들, renin-angiotensin-aldosteron계, 교감신경계, 혈관 수축계(vasopressor system) 등과 같은 매개체통의 반응에 의해 일어나는 세뇨관에서의 나트륨 재흡수의 증가도 부종의 발생에 관여한다고 알려져 왔다. 실제 일부 환자에서는 알부민을 주사했을 때 혈장 삼투압을 정상화시키고 부종이 없어지기도 한다. 그러나 이에 대한 반대 이론도 많다. 순환 혈액량 감소가 부종발생의 필수 조건이 아니라는 주장의 근거로는, 특히 성인 신증후군 환자에서 정상 순환 혈액량을 유지하거나 오히려 증가된 순환 혈액량을 가진다는 점, 일부 환자의 경우 알부민을 주사하여도 혈청 알부민치는 정상을 유지하지만 부종의 발생을 막지는 못한다는 점 그리고 미세변화형 신증후군 환자에서 혈청 단백 감소에 선행하여 나트륨저류가 나타나거나 단백뇨가 소실되기 전에 나트륨 이뇨가 나타난다는 점 등이다.

신증후군에서 신장에 의한 나트륨 저류가 신장에 작용하는 혈장 호르몬들에 의한 것이 아니라 신장 자체(intrarenal factors)에서 원발성으로 일어나는 나트륨 저류에 의한 것이라는 주장이 제기되어 있다.

4. 고지혈증

신증후군에서 지질 대사의 이상에 대한 정확한 기전은 밝혀져 있지 않지만 저알부민혈증으로 인한 혈장 교질삼투압 감소나 소변으로 조절인자의 소실이 증가하여 간에서 지단백(초저밀도 지단백, 아포지단백질 B) 생산의 증가와 지단백의 말초사용과 이화가 억제되어 발생하는 것으로 알려져 있다. 대부분의 환자에서 혈청 총콜레스테롤, 인지질, 중성지방(triglyceride)이 증가하는데, 중성지방이나 초저밀도지단백질(VLDL)은 혈청 알부민 농도가 1-2g/dL 이하시 증가한다. 고밀도지단백질(HDL)은 정상이건, 증가 또는 감소할 수 있는데 신질환의 원인과 투과성 장애의 특징 또는 단백뇨의 심한 정도에 따라 변한다. 아포지단백질 A 의 소변내 배설은 증가하고, 혈장내 아포지단백질 B,C-II, E는 증가하며 아포지단백질 C-III와 아포지단백질 C-II의 비율이 증가한다. 혈청 지단백질 a[Lp(a)]농도는 총콜레스테롤, 저밀도지단백질 B 가 증가함에 비례하여 증가하며, Lp(a)는 플라스미노겐의 강력한 억제인자로 신증후군에서 과응고 상태와 관련이 있다.

치 료

소아에서는 미세변화형이 전체 신증후군 환자의 80-85% 정도를 차지하고 있으며, 스테로이드 치료가 기본을 이루고 있다. 이미 많은 연구에서 보고되었듯이 스테로이드 치료에 대한 반응여부가 신증후군의 장기적 예후와 밀접한 관련을 가진다. 스테로이드 치료의 목적은 단백뇨의 관해를 유도하고 가능한 최소한의 용량으로 관해상태를 유지시키는데 있다. 그러나 일부 환자에서는 빈발하게 재발하거나, 스테로이드 치료에 의존성의 경과를 취하거나, 병리조직학적인 소견에 따라서는 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경

우도 있다. 현재까지 보고된 많은 연구결과들을 토대로 하여, 다양한 치료방법들과 문제점들을 간략하게 소개하고자 한다.

A. 대증적 치료

1. 경미한 부종은 스테로이드 치료로 나타나는 이뇨작용 및 natriuresis에 의하여 소실된다.
2. 신증후군 초기 급성기의 이뇨제의 사용은 염분과 수분 배출을 증가시켜 일시적인 부종의 호전을 기대할 수 있으나 저알부민혈증이 심한 경우 hypovolemic shock을 초래할 수도 있다.
3. 복수, 늑막삼출에 의한 호흡 곤란이 나타나거나, 음낭 부종 혹은 복막염이 의심되는 경우에는 적극적인 부종 치료가 필요하며, 알부민의 정맥내 보충과 함께 이뇨제를 투여한다. 이뇨제는 spironolactone (1 mg/kg/day, 3회 분복), 혹은 furosemide (2-3mg/kg)를 투여한다. metorazone은 근위세뇨관과 원위세뇨관에서 나트륨 재흡수를 동시에 억제할 수 있어 신증후군에 의한 나트륨 저류를 보이는 환자에서 효과적이다.
4. 알부민 보충요법이 사구체 상피세포의 변화를 심화시키고 스테로이드 치료에 대한 반응을 지연시키며, 관해후 재발의 빈도를 증가시킨다는 보고가 있어 사용에 신중을 기해야 한다는 의견도 있다.
5. 급성기 특히 부종이 심한 상태에서는 염분의 섭취 제한이 필요하며 수분의 공급량도 총량이 불감성 수분 소실과 소변량을 합한 정도를 넘지 않도록 한다.
6. 단백질은 정상 1일 권장량을 섭취하도록 하고 관해가 나타난 이후 1일 권장량의 130-150% 정도의 고단백식을 시행한다.
7. 고지혈증 치료를 위하여 저지방 식이와 체내 지질농도를 저하시키는 약제를 사용할 수 있는데, lovastatin, simvastatin 등이 대표적인 약물이다.

B. 스테로이드 치료

미세 변화 신증후군

1. 초기 스테로이드 치료

60mg/m²/day (max, 80mg)의 용량으로 4-6주간 사용하고, 40mg/m²/day로 감량시켜 4-6주간 이틀에 한번씩 사용한다.

1) International Study of Kidney Disease in Children ; ISKDC (1981)1)

60mg/m²/day (max, 80mg)의 용량으로 분복하여 4주간 투여한 후, 40mg/m²/day로 감량시켜 4주간 7일 중 3일 연속(intermittent)투여한다.

2) Arbeitsgemeinschaft fur Paediatriche Nephrologie ; APN (1981)2)

ISKDC의 치료 방법과 거의 유사하나 4주간 매일 투여한 후, 감량시켜 격일(alternate day)로 4주간 더 투여한다. 첫 6개월 동안의 재발률은 ISKDC와 비교해 볼때 50%정도 빈도가 감소되었으나, 이후의 추적 관찰 기간동안에는 차이가 없었다. 이들은 대부분 환자가 첫 2주 이내에 단백뇨가 소실됨에 착안하여 standard regimen군과 short course군(단백뇨가 소실되는 2주정도 prednisone 60mg/m²/day 사용하고 혈청 알부민이 정상화되는 다음 2주 정도의 기간 동안 격일로 사용)을 비교하였더니, short course군에서 약제의 투여량은 반으로 줄일 수 있었으나, 재발은 2배 빠르게 야기되고, 빈도도 증가하여 short course 치료는 아무런 이점이 없다고 보고하였다3).

3) Modify Method

60mg/m²/day (max, 80mg)의 용량으로 4-6주간 투여한 후, 격일로 스테로이드를 투여하는 기간과 감량해가는 정도에 따라 여러 가지 방법이 보고되었다. 첫 6주간을 prednisone 60mg/m²/day 사용한 후, 다음 6주 동안 격일로 투여하여 standard regimen군과 비교하였더니 관해 기간은 2배 길어졌고, 재발의 빈도도 감소하였다고 보고하였다4). 스테로이드 증량에 따른 부작용은 별다른 차이가 없었다. 그러나 초기 치료시 스테로이드 투여 용량의 증가가 관해 기간의 연장에 효과가 있는지에 관해서는 추가적인 연구가 필요하다.

미세변화 신증후군 400명을 대상으로 시행한 연구5)에서 스테로이드 치료에 완전 관해를 보인 후, 다음 6

개월 동안 재발 없이 관해를 유지할 경우에 장기적인 예후는 매우 좋으며, 6개월 이내 재발할 경우에는 다음 3년 이내 다시 재발의 위험성이 있음을 예견한다고 하였다. 또한 첫 8주간의 스테로이드 치료에 실패할 경우 21%에서 신부전으로 이행되었다고 보고하면서 스테로이드 치료에 반응하지 않는다는 사실 자체가 심한 질병상태를 의미한다고 주장하였다.

2. 재발시의 치료

치료 후 재발한 경우에는 prednisone 60mg/m²/day (max 80mg)을 단백뇨가 소실될 때까지 투여하며, 그 후 40mg/m²/day로 감량시켜 4주간 격일로 투여한다. 단백뇨의 소실되는 기간은 초기 치료때와 유사하다. ISKDC의 연구6)에서는 단백뇨가 다시 소실될 때까지 (평균 12일) 매일 스테로이드를 투여하는 것보다 4주간 투여한 경우에서 관해 기간이 더 길었다고 보고하였다 (3.27개월 vs. 1.48개월). 처음 재발시의 스테로이드 치료 정도(intensity)는 다음 재발에 영향을 미치지 않는다7).

3. 빈발 재발(frequently relapsing)시의 치료

빈발 재발이란 스테로이드 치료에 반응이 있으나 첫 6개월 이내에 2회 재발하거나, 그후에는 1년 동안 4회 이상 재발하는 경우를 말한다8).

다음의 치료 방법 중의 한가지가 추천된다

- ① cyclophosphamide나 chlorambucil의 8-12주 요법
- ② prednisone 단독의 반복 투여
- ③ 장기간 prednisone을 격일로 투여하거나 and/or levamisole을 사용한다

4. 스테로이드 의존성

스테로이드 의존성이란 치료 도중에 2회 연속해서 재발하거나, 스테로이드 치료 종결 후 14일 이내에 재발하는 경우를 말한다9). cyclophosphamide를 2mg/kg/day로 12주 동안 사용하거나, cyclosporine을 6mg/kg/day로 사용한다. cyclosporine도 효과적이며, 장기간의 관해를 유지 시킬 수 있다9-11).

환자들 중의 10-20%에서 3-4회 정도 스테로이드

치료에 잘 반응하는 재발을 경험하며, 50% 정도는 빈발 재발이나 스테로이드 의존성 경과를 취한다. 장기간의 스테로이드 사용으로 인한 누적된 독성으로 이들 치료가 곤란한 환자들에게 alkylating agents, antimetabolites, cyclosporine의 투여를 고려해야 한다.

1) Antimetabolites와 alkylating agents

ISKDC의 연구¹²⁾에 따르면 azathioprine은 치료 효과가 없다. 반면 cyclophosphamide는 빈발 재발 환자군에서 유의하게 재발의 빈도를 감소시키며¹³⁾, chlorambucil도 자주 재발하거나 스테로이드 의존성의 경과를 취하는 환자들에서 관해 기간의 연장을 시킬 수 있다¹⁴⁾. APN에서 시행한 8주간의 cyclophosphamide 2mg/kg/day와 chlorambucil 0.15mg/kg/day 치료 효과의 비교연구¹⁶⁾에서 자주 재발하는 환자군에서는 치료 후 재발률의 감소를 관찰하였으나, 스테로이드 의존성인 경우에는 치료 효과가 없었으며, 두 약제 사이에도 치료 효과에는 별다른 차이가 없었다고 하였다. 이들은 8주간의 치료에 실패한 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서, 12주 기간의 치료가 8주 기간의 치료에 비해 관해 유지기간이 더 길었음을 보고하였다(67% vs. 22%). 그러나 12주 기간의 치료가 8주 기간의 치료와 효과면에서 차이가 없다는 보고도 있다¹⁷⁾. cyclophosphamide가 빈발 재발 혹은 스테로이드 의존성 환자에서 효과적이라는 사실을 뒷받침해주는 보고들이 많이 있다. 그러나 이들 약제의 사용 시에는 약제로 인해 야기될 수 있는 부작용의 가능성을 반드시 염두에 두어야 한다.

2) cyclosporine

인터루킨 II의 생성을 억제함으로써 T림파구의 기능을 억제시키는 작용을 가진 cyclosporine의 면역억제제의 사용은 점차 넓혀져 가고 있으며 사구체 질환에서도 많은 연구가 이루어졌다. 현재 가장 널리 이용되고 있는 방법은 처음 6mg/kg/day의 용량으로 시작하여 trough level을 100-200ng/ml (또는 전혈농도 200-400ng/ml)로 유지하도록 용량을 증감시켜가며 조

절하는 것이다. 빈발 재발하거나 스테로이드 의존성 경과를 취하는 경우 cyclosporine의 투여에 의해 좋은 반응을 보인다^{9,11)}. 그러나 대부분의 환자에서 cyclosporine의 용량을 줄이거나 중단하였을 때, 재발이 빈번하게 일어나며 스테로이드 의존성과 마찬가지로 이 약제에 의존적이라는 사실이 밝혀졌다¹⁸⁾. 또한 cyclosporine의 투여기간을 연장하더라도 관해률을 높이거나 재발의 정도를 감소시키는데 도움이 되지 못한다. 장기간 투여시 조직학적 신독성의 발생 위험성이 증가하며 이는 신기능의 감소와 무관하게 나타날 수도 있으므로, 치료시 투여 기간은 1년 이하가 바람직하다. alkylating 제제와 비교해볼 때 cyclosporine이 빈발 재발 혹은 스테로이드 의존성 경과를 취하는 미세변화 신증후군에서, 관해율이나 관해 기간의 연장에 있어서 보다 효과적이라는 뚜렷한 증거는 없다¹⁰⁾.

3) Levamisole

antihelminthic agent인 levamisole은 면역조절 효과를 가지고 있어서 소아 미세변화 신증후군의 치료에 이용되었다. 이 약제는 단독 혹은 스테로이드와 병용해서 사용하는데, 빈발 재발 환자군을 대상으로 한 연구에서 성공적으로 관해가 일어났고^{19,20)}, 일부 환자에서는 투약 중단 후 3개월 이내에 재발하였다²¹⁾. 알려진 부작용으로는 neutropenia, 발진, 간 장애 등이 있다. 그러나 많은 환자를 대상으로 한 체계적인 연구가 더 이상 진행되지 않고 있다.

5. 스테로이드 저항성

스테로이드 저항성이란 스테로이드를 60mg/m²/day 용량으로 4주간 치료하여도 관해가 나타나지 않는 경우를 말한다. 이때에는 신생검에 의한 초점성 분절성 사구체 경화증(FSGS)의 배제가 필요하다. cyclophosphamide를 12주간 2mg/kg/day 혹은 cyclosporine 4-6mg/kg/day을 투여한다. 실제 이들 약제가 스테로이드 저항성에서 얼마나 효과적인지에 대해서는 명확한 결론은 없다. cyclosporine의 경우²²⁾ 보고자에 따라 차이가 있으나, 대략 30% 정도에서만 반응하는 것으로 보고되었다. cyclosporine에 의해 관해가 유도된

경우에서 대부분은 약물의 투여 중지 후에는 다시 재발한다. 스테로이드 저항성 경과를 보이는 환자들은 진행성 경과를 밟아, 결국 말기 신부전으로 진행할 위험성이 높다.

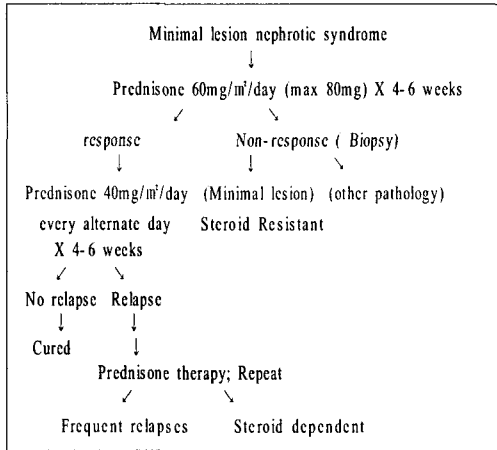


Fig. 1. Algorithm for treatment in children with minimal lesion nephrotic syndrome

초점성 분절성 사구체 경화증

일차성 초점성 분절성 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)은 단백뇨를 가진 신장질환 환자의 7-20%를 차지하며 대개 신증후군의 양상을 보인다. 과거 20년 동안 FSGS 의 빈도는 4-10%에서 12-25%로 증가하였는데²⁴⁾ 이런 빈도 증가의 원인은 불확실하다. 그러나 병리조직학적으로 "variants" 형태가 밝혀졌는데 이것이 빈도 증가의 주요인을 차지한다^{25,26)} 병리조직학적인 분석에서 분절성 경화나 미만성 경화를 가진 사구체의 비율은 예후와 무관하며 단지 interstitial fibrosis의 정도가 예후와 관련이 있는 인자로 밝혀졌다²⁷⁾ 임상적으로는 치료에 의해 관해가 유도된 경우에는 비교적 안정된 예후를 나타낸다. 그러나 치료에 반응하지 않은 경우에는 많은 환자들이 결국 신부전으로 진행한다. 치료

하지 않은 환자들을 대상으로 한 일부 연구에서 신증후군의 임상 증상을 보인 경우에서 예후가 더 불량한 것으로 보고되었다. 신장이식 후에 이식신에서의 재발률도 15-55%로 높은 편이다²⁸⁾

1. 초기 치료

60mg/m²/day (max, 80mg)의 용량으로 분복하여 4주간 투여한 후, 40mg/m²/day로 감량시켜 4주간 격일로 투여한다. 일반적으로 약 20-25% 환자에서 완전 관해가 유도된다²⁹⁾ 스테로이드 치료 기간을 6개월까지 연장하였을 때 완전 관해율이 50% 까지 증가한다는 보고가 있다³⁰⁾ 이와 비슷한 결과가 성인을 대상으로 한 연구에서도 많이 보고되어 있다. 완전 관해가 유도되기까지의 평균기간은 3-4개월이었으며, 5-9개월 후에 비로서 완전 관해가 유도되기도 한다³¹⁾ 관해가 유도되는지는 예후와 밀접한 관련이 있는데 관해가 유도된 경우에는 말기 신부전으로 진행되는 빈도는 15% 미만인데 반하여, 치료에 반응이 없는 경우는 50% 이상에서 말기 신부전으로 진행한다. 특히 collapsing FSGS 는 매우 불량한 예후를 보이는데, 스테로이드 치료에도 거의 반응하지 않는다. classic FSGS에서 말기 신부전으로 진행되는 기간은 평균 62.5개월이었으나, collapsing variant의 경우는 평균 13개월이었다³²⁾

미세변화형 신증후군과 달리 FSGS에서는 1mg/kg 혹은 60mg/m²/day (max, 80mg)의 용량으로 3-4개월 동안 투여해야 한다. 치료에 반응이 있으면 0.5mg/kg로 감량하여 6-8 주 동안 치료한 후 4-6주에 걸쳐 서서히 중단한다³³⁾ 만약 초기치료를 반응하지 않으면 4-6주에 걸쳐 감량한 후 끊는다.

2. 재발시 치료

재발한 경우에는 처음부터 치료에 반응하지 않은 경우와 비슷한 예후를 가진다. 그러므로 적극적인 치료가 매우 중요하다. 재발된 후 대부분의 (> 75% 이상) 환자에서 치료 후에 다시 관해가 유도된다. 6개월 이상 관해가 지속된 후 재발한 경우에는 앞서서 언급한 스테로이드 치료를 반복한다. 빈발 재발 혹은 스

테로이드 의존성인 경우, 스테로이드 치료에 문제가 있는 경우에는 cytotoxic agents나 cyclosporine를 사용하는데, 이들 약제를 사용한 경우 75%이상에서 관해가 유도된다²⁹⁾

3. 스테로이드 저항성 FSGS

재발시 치료 방법과 유사하다. 표 1에서 보는바와 같이 스테로이드 저항성의 경우에는 상대적으로 cytotoxic agent나 cyclosporine에 반응하는 빈도가 낮다. 일부 연구에서 12개월 동안 격일로 스테로이드를 투여하면서 3개월 간 cyclophosphamide를 병용 투여하였을 때, 스테로이드 단독 치료와 별다른 차이가 없다고 하였다³⁰⁾ 성인에서 cyclophosphamide의 투여기간을 18개월까지 연장했어도 완전 관해율은 <20%였다. 저용량의 스테로이드와cyclosporine의 병합 투여가 시도되었다. 효과가 있는 경우는 대부분 4-6개월 이전에 관해가 유도되었다. cyclosporine은 3.5-6mg/kg/day의 용량으로 6개월 정도 사용하였으며 trough level을 100-200ng/ml로 유지하였다. cyclosporine에 반응한 경우 cyclosporine을 중단시 대부분 재발한다³¹⁾ 1990년 Mendoza등은 methylprednisolone pulse therapy를 72 주 기간으로 실시하여 치료 기간 중 83% 환자에서 관해 유도 효과가 있었다고 보고하였다³²⁾ (Table 2). 그러나 Waldo등³³⁾은 부분 관해를 포함하여 치료 기간 중 69% 환자에서 관해가 유도되었으나, 치료가 끝난 다음 관해가 지속된 환자는 23 %뿐이었다고 보고하였다. 그러나 스테로이드 저항성 FSGS 환자에서 methylprednisolone pulse therapy는 효과적인 치료 방법 중의 하나라고 생각된다.

Table 1. Response to cytotoxic agent an cyclosporine therapy

Category	Complete Remission	Partial Remission	No Response
Cytotoxic therapy			
steroid- responsive	52%	24%	4%
steroid- resistant	15%	10%	5%
Cyclosporine therapy			
steroid- responsive	69%	8%	3%
steroid- resistant	22%	25%	53%

Table 2. Methylprednisolone Pulse Therapy Protocol used by Mendoza

Phase	Week	Methylprednisolone	Prednisone
I	1	30mg/kg every other day (x3)	None
	2	30mg/kg every other day (x3)	None
II	3 - 10	30mg/kg weekly	2mg/kg every other day
III	11 - 18	30mg/kg every other week	2mg/kg every other day
IV	19 - 52	30mg/kg monthly	2mg/kg every other day
V	53 - 78	30mg/kg every other month	2mg/kg every other day

Methylprednisolone is then discontinued and oral prednisone tapered and discontinued If there is no response till phase II, phase I is restart with oral cyclophosphamide (2mg/kg) for 8-12 weeks.

합 병 증

1. 급성 신부전

신증후군에서 급성 신부전이 야기될 수 있다. 가장 흔한 경우에는 신장으로의 관류량(renal perfusion) 감소에 기인한다. 저알부민혈증에 의한 교질삼투압의 감소, 부종을 조절하기 위한 이뇨제의 과용으로 인한 혈관내 형장량의 감소, 신혈류량의 감소를 초래할 수 있는 프로스타 글란딘 차단제 및 안지오텐신 전환효소 억제제와 같은 약물의 투약 등이 대표적이다. 그러나 체액량의 감소가 없는 심한 단백뇨를 동반한 신증후군 환자에서도 관찰할 수 있는데 사구체내 상피세포의 심한 손상이나 세뇨관 및 간질에서의 동반된 손상으로 인해 기존의 신질환이 더욱 악화되는 경우이다. 또한 전신 부종과 동반된 심한 신 간질 부종이나 세뇨관내 폐색으로 폐쇄성 요증의 형태로 나타날 수도 있다. 비스테로이드성 항소염제 사용 혹은 이뇨제에 의한 과민반응으로 인한 급성 간질성 신염이나 양측성 급성신장정맥혈전증으로 인해 발생할 수도 있다.

신증후군에서 발생한 급성 신부전증은 대개 이뇨제 단독치료, 이뇨제,알부민 및 스테로이드 치료 등으로 회복되지만, 드물게는 급성 신세뇨관 괴사로 발전하기도 하고, 투석치료를 요하는 경우도 있다.

2. 혈액응고 항진 및 혈전 색전증

신증후군 환자에서 신경맥혈전증, 폐동맥이나 폐정

맥의 혈전증, 폐색전증, 말초정맥이나 동맥의 혈전증의 발생빈도가 증가된다. 특히 다량의 이뇨제 및 스테로이드 요법 초기에 잘 발생한다. 신정맥 혈전증은 평균 35%에서 동반되는데 만성적인 경우가 많고 보통은 무증상이다. 갑자기 옆구리 통증이 있고 육안적 혈뇨가 관찰되고 신기능의 감소가 진행된다면 의심해 보아야 한다. 막성 신병증 환자이거나, 항트롬빈 III의 감소, α_2 항플라즈민의 증가, 혈중 알부민 농도가 2 g/dL 이하, 혈전 색전증의 병력이 있을 때 잘 야기된다. 정맥 조영술로 확진할 수 있다.

3. 면역 이상과 세균감염에 대한 감수성의 증가

신증후군 환자에서 체액성 면역과 세포매개면역의 장애가 동반되는데 IgG 가 감소하고 B 인자의 혈중 농도가 감소한다. 대부분의 환자에서 능동면역은 정상 반응이나 최적 이하의 반응을 보인다. 면역기능의 이상은 면역조절성 중립도 지단백의 증가, 저알부민혈증, 저트랜스페린혈증, 아연결핍, 프로스타글란딘 합성 증가, 면역억제제의 투여 등과 관련이 있다.

요중 IgG의 소실, B인자 혹은 D 인자의 결핍에 의한 옵소닌 작용의 결함, 단백질-열량 영양실조, 기저 질환과 관련된 면역 반응의 비특이적인 저하, 면역 억제제의 복용, 비장기능장애 등의 복합적인 요인들로 인하여 세균성 감염에 대한 감수성이 증가한다. 주로 복막이나 폐로 감염되는 것이 주 감염 경로인데 특히 복막염의 발생 가능성이 높다. 캡슐을 가진 세균감염에 특히 취약하므로 폐렴구균 예방 주사가 적극 권장된다. 만약 신증후군 환자가 감염이 의심될 경우에는 세균 배양으로 정확한 원인균 규명이 되기전까지는 G(-), G(+) 균 모두에 효과가 있는 광범위 항생제를 지체없이 사용하여야 한다.

4. 단백질 영양실조

심한 단백뇨가 오랫동안 지속되면 마이너스 질소 평형과 단백질열량 영양실조가 된다. 또한 신증후군 환자에서는 정상인 보다 알부민에 대한 이화작용이 크게 증가하여 정상인인 경우 신장이 담당하는 알부민에 대한 이화작용은 10%내외이지만 신증후군 환자

에서는 거의 50%에 이른다.

5. 혈장단백의 요소실에 따른 기능 변화

신증후군에서 단백질 선택성에 따라 highly selective proteinuria 때는 알부민이나 그와 유사한 분자량을 가진 단백질이 소실되며, poorly selective proteinuria 때는 IgG, 다른 글로불린, 호르몬 결합 단백질 등의 요중 소실이 야기된다. 그러므로 갑상선 호르몬 결합 글로불린과 thyroxin(T4)의 요중 소실이 일어나서 가끔 갑상선 기능 저하증이 관찰되는데 신증후군의 관해시 정상으로 회복된다. 신증후군이 지속될 경우 transferrin의 요중 소실로 인하여 철결핍성 빈혈의 양상을 보이기도 한다. 칼슘과 비타민 D 특히 1,25 dihydroxycholecalciferol치가 정상보다 낮아지게 된다. 장기간의 스테로이드 치료가 골다공증을 초래할 수도 있다.

6. 신세뇨관 이상

신증후군에서 동반되는 신세뇨관 이상은 주로 근위 세뇨관 기능의 이상이다.

참 고 문 헌

1. International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981;20:765-71
2. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979;1:401-3
3. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988;1:380-3

4. Ehrich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993;152:357-61
5. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann C. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:769-76
6. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: A randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 1979;95:239-43
7. Brodehl J. The treatment of minimal change of nephrotic syndrome: Lessons learned from multicentre cooperative studies. *Eur J Pediatr* 1991;150:380-7
8. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982;306:451-4
9. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993;7:249-52
10. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: A multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1326-32
11. Hino S, Takemura T, Okada M, Murakami K, Yagi K, Fukushima K et al. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1998;31:932-9
12. Abramowicz M, Arneil GC, Barnett HL, Barron BA, Edelmann CMJ, Gordillo G et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1970;1:959-61
13. Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970;2:479-82
14. Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976;295:746-9
15. Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, Grupe WE. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J med* 1980;302:929-33
16. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987;62:1102-6
17. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week course of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990;85:1147-50
18. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1049-56
19. Drachman R, Schleisinger M, Alon U, Mor J, Etzioni A, Shapira H et al. Immunoregulation with levamisole in

- children with frequently relapsing steroid responsive nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:721-6
20. Mongeau J, Robitaille PO, Roy F. Clinical efficacy of levamisole in the treatment of primary nephrosis of children. *Pediatr Nephrol* 1988;2:398-401
 21. British Association for Pediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991;337:1555-7
 22. Garin EH, Orak JK, Hioti KL, Sutherland SE. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1988;142:985-8
 23. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre and post treatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994;42: 141-6
 24. D'Agati. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;46:1223-41
 25. Valeri A, Barisoni L, Appel G, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996;50:621-31
 26. Schwarz MM, Korbet SM, Rydel JJ, Borok RZ, Genchi R. Primary focal segmental glomerulosclerosis in adults: Prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995;25:845-52
 27. Wehrmann M, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendziorra H, Pressler H. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis: An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990;33:115-22
 28. Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis: Natural history and response to therapy. *Am J Med* 1992;92: 375-83
 29. Velosa J, Holley K, Torres V, Offord K. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983;58:568-77
 30. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 1987;82:938-44
 31. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerulosclerosis in adults: Presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25: 534-42
 32. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996;50: 1734-46
 33. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:590-3
 34. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1333-40
 35. Mendoza SA, Reznik Vm, Grisword WR, Krenski AM, Yurgin PD, Tune BM. Treatment of steroid resistant focal

segmental glomerulosclerosis with pulse
methylprednisolone and alkylating agents.
Pediatr Nephrol 1990;4:303-7
36. Waldo FB, Benefield MR, Kohaut EC.

Methylprednidolone treatment of patients
with steroid resistant nephrotic syndrome.
Pediatr Nephrol 1992;6:503- 5