

소아 신증후군 치료의 실제

정 우 영 (의학박사)
인제대학교 의과대학
부산백병원 소아과 교수

신증후군은 심한 단백뇨 (3gm/1.73m²/24hr, 50mg/kg/24hr, 40mg/m²/hr), 저알부민혈증(< 2.5 g/dl), 고콜레스테롤혈증 및 전신부종 등의 증상을 특징으로 한다. 경피적 신생검의 보편화와 함께 전자 현미경을 포함한 진단분야의 발달과 분자생물학적 영역의 비약적인 진보로 인해 병인에 대한 많은 연구가 이루어졌으나, 명확한 발병기 전에 대해서는 여전히 규명되어 있지 않다.

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 가능한한 최소한의 용량으로 관해상태를 유지시키는데 있다. 그러나 일부 환자에서는 빈발하게 재발하거나, 스테로이드 치료에 의존성의 경과를 취하거나, 병리조직학적인 소견에 따라서는 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우도 있다. 현재까지 보고된 많은 연구결과들을 토대로 하여, 병리조직학적 소견에 따른 소아 신증후군에서의 다양한 치료방법들과 문제점들을 간략하게 소개하고자 한다.

| 미세변화 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.

소아신증후군 치료의실제

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 추적관찰 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 2 주 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 여러가지 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 6개월 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 재발율에 영향을 미치지 않는다⁷⁾.

3. 빈발 재발(frequently relapsing)시의 치료

빈발 재발이란 스테로이드 치료에 반응이 있으나 첫 6개월 이내에 2회 재발하거나 1년 동안 4회 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 말한다⁷⁾.

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 환자 군에서 유의하게 재발의 빈도를 감소시키며¹³⁾, chlorambucil도 자주 재발하거나 스테로이드 의존성의 경과를 취하는 환자들에서 관해기간의 연장을 시킬 수 있다^{14,15)}. APN에서 시행한 8주간의 cyclophosphamide 2mg/kg/day와 chlorambucil 0.15mg/kg/day 치료 효과의 비교연구¹⁶⁾에서 자주 재발하는 환자 군에서는 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.

소아신증후군 치료의실제

2) cyclosporine

인터루킨 II의 생성을 억제함으로써 T림파구의 기능을 억제시키는 작용을 가진 cyclosporine의 면역억제제로의 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 조절하는 것이다. 빈발 재발하거나 스테로이드 의존성 경과를 취하는 경우 cyclosporine의 투여에 의해 좋은 반응을 보인다⁹⁻¹¹). 그러나 대부분의 환자에서 cyclosporine의 용량을 줄이거나 중단하였을 때, 재발이 빈번하게 일어나며 스테로이드 의존성과 마찬가지로 이 약제에 의존적이라는 사실이 밝혀졌다¹⁸). 또한 cyclosporine의 투여기간을 연장하더라도 관해율을 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).

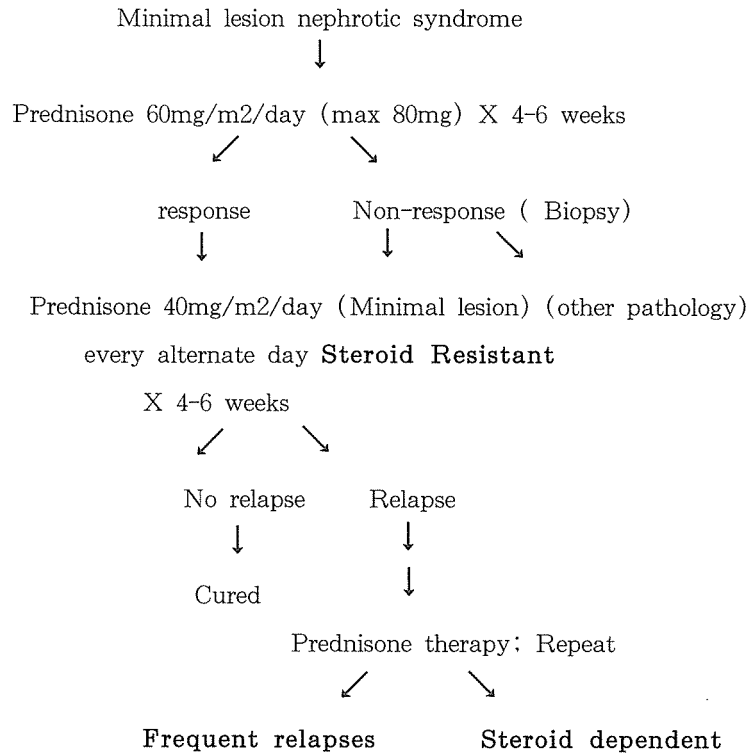
3) Levamisole

antihelminthic agent인 levamisole은 면역조절 효과를 가지고 있어서 소아 미세변화 신증후군의 치료에 이용되었다. 이 약제는 단독 혹은 스테로이드와 병용해서 사용하는데, 빈발 재발 환자 군을 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

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 경우^{22,23}) 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 FSGS의 빈도는 4-10%에서 12-25%로 증가하였는데(24), 이런 빈도 증가의 원인은 불확실하다. 그러나 병리조직학적으로 "variants" 형태가 밝혀졌는데 이것이 빈도 증가의 한 요인을 차지한다(25,26). 병리조직학적인 분석에서 분절성 경화나 미만성 경화를 가진 사구체의 비율은 예후와 무관하며 단지 interstitial fibrosis의 정도가 예후와 관련이 있는 인자로 밝혀졌다(27).

임상적으로는 치료에 의해 관해가 유도된 경우에는 비교적 안정된 예후를 나타낸다. 그러나 치료에 반응하지 않은 경우에서는 많은 환자들이 결국 신부전으로 진행한다. 치료하지 않은 환자들을 대상으로 한 일부 연구에서 신증후군의 임상 증상을 보인 경우에서 예후가 더 불량한 것으로 보고되었다. 신장이식 후에 이식신에서의 재발률도 15-55%로 높은 편이

다²⁸⁾.

1. 초기 치료

60mg/m²/day (max, 80mg)의 용량으로 분복하여 4 주간 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 한다^{30,31)}. 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 중단한다^{30,31)}. 만약 초기치료에 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 스테로이드 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 하였다³³). 성인에서 cyclophosphamide의 투여기간을 18개월까지 연장했어도 완전 관해률은 <20%였다. 저용량의 스테로이드와 cyclosporine의 병합 투여가 시도 되었다. 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 재발한다³⁴). 1990년 Mendoza등은 methylprednisolone pulse therapy를 72주 기간으로 실시하여 치료 기간 중 83%환자에서 관해 유도 효과가 있었다고 보고하였다³⁵). (Table 2). 그러나 Waldo등³⁶)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 and cyclosporine therapy

Category	Complete	Partial	No
	Remission	Remission	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

소아신증후군 치료의실제

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.

4. 이식 신에서의 재발성 FSGS

혈장교환 이나 단백질제거(protein adsorption)가 신장이식 환자들의 재발성 FSGS에 시도되었다. 일부 연구에서 신장이식을 받은 후 FSGS가 재발하는 것은 면역학적 요인 (circulating immunological factor)과 연관이 있다는 결과가 보고되었다³⁷⁾. 혈장교환의 효과에 대해서는 일치되지 않는 보고가 있다^{38,39)}. 14명의 소아를 대상으로 한 연구³⁸⁾에서 이식수술전 혈장교환술을 예방적으로 실시하였을 때 대조군에 비해 재발의 빈도가 감소하였다(66.7% vs. 37.5%).

| IgA 신증 |

IgA 신증의 경과는 매우 다양하다. 신기능의 관점에서 보았을 때는 IgA 신증은 장기간의 경과를 취한다. 진행성 신기능 장애로 이행되는 경우라도 수년간의 시간이 요한다. 몇몇 연구에서 정상적인 GFR을 가진 환자에서는 GFR의 소실속도가 3ml/min/yr 이었으나, 신증후군 환자에서는 9ml/min/yr라고 하였다. 말기 신부전으로 이행되는 빈도는 10년 후 20%, 20년 후 30% 라는 보고가 있으나⁴⁰⁾, 말기 신부전에 이환되지 않을 확률이 5년 후에 93%, 10년 후에는 86% 라는 보고도 있다⁴¹⁾. 불량한 예후인자로는 병리조직학적으로 glomerular sclerosis, tubulointerstitial atrophy 혹은 fibrosis 그리고 scarring 이 있을 때이며, 임상적으로는 고령이거나 신증후군의 양상을 가질 때이다.

1. 스테로이드 치료

가벼운 병리조직소견을 가지면서 신기능이 보전 (Ccr > 70ml/min)되어 있는 경우에는 4-6개월 동안의 스테로이드 치료가 추천된다⁴²⁾.

대개 초기 용량은 1 mg/kg/day 로 시작하며, 반응이 있는 경우에는 8주 후부터 서서히 감량한다.

2. alkylating 제제, 항응고제, 항혈소판 제제의 병합투여나 cyclosporine의 투여가 효과적이라는 아무런 뚜렷한 증거가 없다. 많은 연구^{43,44)}에서 이들 약제들이 초기에는

어느 정도 단백뇨의 배설량이 감소하는 것을 관찰하였으나, 장기간의 추적 관찰시 단백뇨의 감소나 신기능의 보전에 유의한 치료의 효과를 증명하지 못했다고 보고하였다.

3. 신기능 장애가 진행되는 (Ccr < 70ml/min) 환자에서는 fish oil을 투여한다.

IgA 신증에서 essential fatty acid의 결핍이 증명되어 있다⁴⁵⁾. fish oil은 초기 사구체 손상을 저지할 수 있는 강력한 mediator로 작용할 수 있다. fish oil은 long-chain omega-3-polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid가 풍부하다. 이는 arachidonic acid를 대체할 수 있고, lipoxygenase와 cyclooxygenase enzyme의 대용 물로서 작용할 수 있어서, 변형되고 생물학적 효능이 감소된 prostaglandins과 leukotrienes를 생산하여 membrane fluidity를 변화시키고 혈소판 응집을 감소시킨다⁴⁶⁾. 단백뇨의 감소 효과는 뚜렷하지 않지만, 신기능의 보전(GFR 감소를 지연)에는 효과가 있었다는 보고가 있으나⁴⁷⁾, 일부 연구에서는 별다른 차이가 없었다고 하였다⁴⁸⁾.

4. 급속 진행성 경과를 취하는 환자에서는 효과적인 치료방법이 확립되어 있지 않다. 혈장 교환술, 스테로이드 충격요법, alkylating제제 등의 다양한 병합 투여에도 불구하고 급속 진행을 효과적으로 안정 시킬 수 있는 방법은 현재로서는 없다.

5. 편도선염의 재발이 현저한 환자에서는 편도선 적출술의 시행이 권유된다⁴⁹⁾.

6. 고혈압은 ACE inhibitor로 적극적으로 신속하게 교정해야 한다⁵⁰⁾.

| 막증식성 사구체 신염 |

소아 신증후군의 약 7%정도를 차지하며 10-15세 사이의 여자에서 잘 발생한다. 과거 20년 동안 일차성 막증식성 사구체신염 (membranoproliferative glomerulonephritis; MPGN)의 발생 빈도는 감소하고 있다⁵¹⁾. 일반적으로 MPGN은 병리조직학적 소견에 근거하여 I, II, III형으로 구분한다. 근래 MPGN의 병인에 대한 이해가 진전되면서, 세포의 광범위한 증식과 면역 복합체의 침착을 조절할 수 있는 약물들과, 발병기전에 있어서 중심 역할을 담당한다고 생각되는 생물학적 기전 (예를 들어 혈소판 활성화)을 억제시킬 수 있는 약물들에 대한

연구가 이루어졌다. MPGN의 자연경과에 대한 연구⁵²⁾에서 10년 생존률은 60-65% 정도이다. 일반적으로 II형의 경우에서 I형에 비해 예후가 불량하다.

1. 스테로이드 치료

신증후군이나 신기능 장애가 있을 경우 고용량의 스테로이드 치료가 추천되며 6-12개월 동안 지속해야 한다. MPGN I형 소아 80명을 대상으로 40mg/m²용량을 격일로 투여하였을 때 위약 투여군에 비해 스테로이드 치료 군에서 안정된 신기능을 보전하는데 도움이 되었다고 보고하였다⁵³⁾. 실제 사용하는 스테로이드 용량의 차이가 있겠지만, 고용량으로 1년간 투여 후 5-10년에 걸쳐 감량하며 격일치료를 지속하는 방법이 많이 추천되고 있다⁵⁴⁻⁵⁶⁾. 스테로이드와 alkylating agents의 병합투여, 항응고제 및 항혈소판 제제와의 병합 투여 등도 시도되었으나, 스테로이드 단독 투여 때와 특별한 차이점은 없다^{57,58)}.

2. 항응고제 및 항혈소판 제제 성인의 경우에는 항응고제와 항혈소판 제제의 병합투여가 광범위하게 시도되고 있는데, 신기능의 보전에는 아무런 영향이 없었지만 단백뇨의 감소에는 효과적이라고 보고가 있다^{59,60)}. 안지오텐신 전환효소 억제제가 단백뇨를 감소시킨다는 보고도 있으나, 신질환의 진행까지를 억제 시킬 수 있는지는 여전히 불투명하다.

| 막성 사구체신염 |

소아 원발성 신증후군의 가장 낮은 빈도를 가지지만 성인에서는 약 25-30% 정도를 차지하며 50세 이상에서는 35-40%를 차지한다. 특히 60세 이상의 고령군에서는 20% 정도에서 암과 동반된다. 최근의 연구들에 의하면 장기간 관찰한 예후 인자 중에서 가장 중요한 점은 심한 단백뇨가 6개월 이상 지속되는 것이며, 85% 이상의 정확도로 환자의 예후를 추정할 수 있다⁶¹⁾.

Thromboembolic 합병증 특히 신정맥 혈전증이 빈번하게 야기된다. 신정맥 혈전증의 발생빈도는 보고자에 따라 차이가 많아 5-60%로 보고되어 있다⁶²⁾. 항응고제의 예방적 투여가 필요한지에 대해서는 논란이 많지만 장기간 신증후군이나 단백뇨가 지속될 때에는 예방적 항응고제의 투여가 도움이 될 수 있다⁶³⁾.

1. 스테로이드 치료

장기간이든 단기간이든, 매일 투여하든 격일로 투여하든 스테로이드제의 단독 투여는 효과

적이지 못하다. 1979년부터 1990년까지 세 번에 걸쳐 대규모의 전향적이고 무작위적이면서 위약 치료를 실시한 대조군과의 비교 실험이 시행되었다(64-66). 스테로이드 사용 방법과 용량에는 약간씩의 차이점은 있었지만, 3년 이상의 장기 추적관찰시 스테로이드 치료는 완전 혹은 부분적 관해의 유도나 신기능의 보존에 어떤 영향도 미치지 못하였다고 결론지었다.

2. alkylating 제제

Azathioprine 투여는 효과는 부정적이다. 일부 연구에서 alkylating 제제의 투여가 신증후군의 장기간 관해와 신기능의 보존에 효과적이라고 보고하였으며(67,68), 이와 상반된 의견도 있다(69). 그러나 alkylating 제제의 투여는 대부분의 임상시험에서 스테로이드와 병합해서 사용하였으므로 스테로이드와 병용투여가 추천된다. 반면 이들 약제들의 독성을 고려할 때 신부전으로 진행할 위험성이 높은 환자군에 제한적으로 사용하는 것이 좋다. cyclophosphamide나 chlorambucil 모두 단기, 장기 독성을 가지고 있으나, 특히 cyclophosphamide의 장기 투여는 방광암의 발생위험을 증가시킨다고 한다(70). 특히 축적량이 100gm 이상이면 방광암의 발생빈도가 증가하는데 치료 받은지 10년 만에 5%, 그리고 16년에는 16%가 발생했음을 보고하면서, 축적량이 70gm 이하로 되도록 낮춰서 사용할 것을 권유했다.

3. cyclosporine

지속적이고 진행성인 신부전의 고위험성 환자군에서 이점을 가지고 있다. 가장 널리 쓰이는 방법은 매일 4-6mg/kg 용량으로 12개월 동안 투여한다. 역시 대부분의 임상연구에서 스테로이드와 병용하여 투여되었으며, 우려할만한 cyclosporine의 신독성없이 신증후군의 관해와 신기능의 보존에 효과적이었다(71,72). 현재까지는 alkylating 제제보다 더 효과적이라는 연구결과는 없으나 이들 약제의 장기 부작용과 발암의 위험성을 피하기 위해 보다 널리 사용하게 될 가능성이 있다.

Table 3. Recommendations regarding drug therapy in idiopathic membranous nephropathy

1. Cyclophosphamide

- 1.5 to 2.5mg/kg/day orally for 6 to 12 months with 1 to 2mg/kg/day alternate day prednisone for the first 2months. Prednisone should be tapered as soon as a response is

소아신증후군 치료의실제

evident.

- The dose of cyclophosphamide should be adjusted to maintain total WBC $> 4.5 \times 10^9$ /liter
- Intravenous pulse cyclophosphamide should not be used.

2. Chlorambucil

- Pulse methylprednisolone 1g i.v. x 3 days followed by 0.4mg/kg/day orally for 27days. Chlorambucil 0.2mg/kg/day for 28 days.
- Cycle repeated x 3 for a total duration of 6 months. Chlorambucil dose should be adjusted to maintain total WBC $> 4.5 \times 10^9$ /liter

3. Cyclosporine

- 4 to 6mg/kg/day in 2 divided doses for 6 to 12 months. Dose should be adjusted to maintain monoclonal whole blood trough level of 120 - 200ng/ml
- Prednisone 1 to 2 mg/kg on a alternate days may be added as above, but should be tapered as soon as a response is evident.

참고문헌

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 fur Padiatrische Nephrologie. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979;1:401-3
3. Arbeitsgemeinschaft fur 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 für Pädiatrische 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 für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child*

소아신증후군 치료의실제

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, Schwarts 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
37. Lesavre P, Grunfeld J-P. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: New lessons from kidney transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:914-5
38. Kawaguchi H, Hattori M, Ito K, Takahashi K, Ota K. Recurrence of focal glomerulosclerosis of allografts in children: The efficacy of intensive plasma exchange therapy before and after renal transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:7-8
39. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:574-81
40. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by ⁵¹Cr-EDTA clearance. *Kidney Int* 1991;40:1050-4
41. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine(Baltimore)* 1994;73:79-102
42. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Horii A, Tateno S. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy: A 10-year follow-up study. *Nephron* 1996;72:237-42
43. Woo KT, Lee GS, Lau YK, Chiang GS, Lim CH. Effects of triple therapy in IgA nephritis: A follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol* 1991;36:60-66
44. Walker RG, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P. The treatment of mesangial IgA nephropathy

소아신증후군 치료의실제

- with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: A two-year prospective trial. Clin Nephrol 1990;34:103-107
45. Holman RT, Johnson SB, Bibus D, Spencer DC, Doradio JV Jr. Essential fatty acid deficiency profiles in idiopathic immunoglobulin A nephropathy. Am J Kidney Dis 1994;23:648-54
46. Pettersson EE, Rekola S, Bergstrom J. Treatment of IgA nephropathy with omega-3polyunsaturated fatty acids: A prospective, double-blind, randomized study. Clin Nephrol 1994;41:183-190
47. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy: Mayo Nephrology Collaborative Group. N Engl J Med 1994;331:1194-9
48. Cheng IKP, Chan PCK, Chan MK. The effect of fish oil dietary supplements on the progression of mesangial IgAN. Nephrol Dial Transplant 1990;5:241-6
49. Bene MC, Hurault De Ligny B, Kessler M, Foliguet B, Faure GC. Tonsils in IgA nephropathy. Contrib Nephrol 1993;104:153-61
50. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: A comparison to patients with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. Am J Kidney Dis 1994;23:247-54
51. Spanish Society of Nephrology. Progressively decreasing incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in Spanish adult population: A multicentre study of 8,545 cases of primary glomerulonephritis. Nephron 1989;52:370-1
52. Schmitt H, Bohle A, Reineke T, Mayer-Eichberger D, Vogl W. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: An investigation of 220 cases. Nephron 1990;55:242-50
53. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatr Nephrol 1992;6:123-30
54. Bergstein JM, Andreoli SP. Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. Pediatr Nephrol 1995;9:268-71
55. Emre S, Sirisn A, Alpay N, Tanman F, Uysal V, Nayir A et al. Pulse methylprednisolone therapy in children with membranoproliferative glomerulonephritis. Acta Paediatr Jpn 1995;37:626-9

56. Iitaka K, Ishidate T, Hojo M, Kuwao S, Kasaii N, Sakai T. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:272-7
57. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1995;9:268-71
58. Takeda A, Niimura F, Matsutani H. Long term corticosteroid and dipyridamole treatment of membranoproliferative glomerulonephritis type I in children. *Nippon Jinzo Gakkai Shi. Jpn J Nephrol* 1995;37:330-5
59. Zimmerman SW, Moorthy AV, Dreher WH, Friedman A, Varanasi U. Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 1983;75:920-7
60. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PC, Ritchie SM et al. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985;27:436-41
61. Pei Y, Cattran DC, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;42:960-6
62. Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, Winter CS. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: Incidence and significance. *Kidney Int* 1983;23:368-74
63. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:578-85
64. Collaborative Study of the Idiopathic Nephrotic Syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979;301:1301-6
65. Cameron JS, Healy MJR, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q J Med* 1990;74:133-56
66. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:210-5
67. West ML, Jindal KK, Bear RA, Goldstein MB. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1987;32:579-84
68. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chrolambucil in membranous

소아신증후군 치료의실제

nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1600-4

69. alk RJ, Hogan SL, Muller KE, Jenette JC. Treatment of progressive membranous nephropathy. *Ann Intern Med* 1992;116:438-45
70. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477-84
71. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy: Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995;47:1130-5
72. Hogan SL, Muller KE, Jenette C, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:862-