

## 소아 일차성 신증후군의 치료반응과 재발빈도에 관련된 인자

충북대학교 의과대학 소아과학교실

진학수 · 안병훈 · 하태선

= Abstract =

### Predictive Clinical Factors for the Treatment Response and Relapse Rate in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome

Hak-Su Jeon, M.D., Byung-Hoon Ahn, M.D. and Tae-Sun Ha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

**Purpose :** This study was aimed to determine the predictive risk factors for the treatment response and relapse rate in children diagnosed with idiopathic nephrotic syndrome.

**Methods :** We analyzed the medical records of children who were diagnosed and treated for childhood idiopathic nephrotic syndrome from November 1991 to May 2005. Variables selected in this study were age at onset, sex, laboratory data, concomitant bacterial infections, days to remission, and interval to first relapse.

**Results :** There were 46 males and 11 females, giving a male:female ratio of 4.2:1. The age(mean±SD) of patients was 5.8±4.1 years old. Of all patients who were initially given corticosteroids, complete remission(CR) was observed in 54(94.7%). Of the 54 patients who showed CR with initial treatment, 40(70.2%) showed CR within 2 weeks and 14(24.6%) showed CR after 2 weeks. The levels of serum IgG were lower in the latter group who showed CR after 2 weeks( $P=0.036$ ). Of the 54 patients who showed CR with initial treatment, 47(82.5%) relapsed. Of these patients, 35.1% were frequent relapsers and 43.9% were infrequent relapsers. There was no significant correlation between the frequency of relapse and the following variables: sex, days to remission, and laboratory data. However, age at onset and interval to first relapse had a negative correlation with the frequency of relapse (Pearson's coefficient  $-0.337$ ,  $-0.433$ ,  $P<0.012$ ,  $P<0.01$ ).

**Conclusion :** The age at onset and the interval to first relapse were found to be predictive clinical parameters for the relapse rate, while the levels of serum IgG at initial presentation were a predictive laboratory factor for treatment response in childhood idiopathic nephrotic syndrome. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2006;10:132-141)

**Key Words :** Idiopathic nephrotic syndrome, Treatment response, Relapse, Predictive factors

이 논문은 2006학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

접수: 2006년 9월 11일, 승인: 2006년 9월 20일  
책임저자: 하태선, 충북 청주시 흥덕구 개신동 62  
충북대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 043)269-6047 Fax: 043)264-6620  
E-mail: tsha@chungbuk.ac.kr

### 서 론

소아의 신증후군은 발생빈도가 높지 않지만 재발이 빈번하여 대부분 만성적인 경과를 보임으로 소아 사구체 질환에서 가장 중요한 질병 중의 하나

나이다. 소아 신증후군은 대개 일차성으로 스테로이드 치료에 반응을 잘하는 미세변화형 신증후군이 가장 흔하며 이차성으로는 전신성 홍반성 낭창, 알레르기성 자반증 등의 전신 질환과 동반된 신증후군이 있다[1].

소아 일차성 신증후군은 대부분 스테로이드에 반응을 잘하여 초기치료 후 관해에 도달하나 많은 수에서 재발한다[1]. International Study of Kidney Disease in Children(ISKDC)의 치료결과보고에 따르면 치료 2주 이내에 80%의 환아에서, 치료 4주 이내에는 90%의 환아에서 관해에 도달하나 치료 1년 이내에 약 60%에서 재발이 나타나며, 5년 이내에는 80%의 재발을 보여, 결국 환자의 50%는 빈번한 재발이 나타난다[2, 3]. 이처럼 소아 일차성 신증후군에서 치료와 재발이 중요한 문제이나 여러 보고마다 치료와 재발에 관련된 인자에 관해서는 일관적인 결과를 제시하지는 못하였다. 이에 저자들은 1991년 11월부터 2005년 5월 사이에 충북대학교병원 소아과에서 일차성 신증후군으로 처음 진단받고 6개월 이상 관찰한 57명의 환자를 대상으로 초기치료에 나타나는 임상소견 중 치료에 대한 반응과 재발에 관련된 인자들을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

1991년 11월부터 2006년 5월 사이에 충북대학교병원 소아과에서 일차성 신증후군으로 처음 진단받고 6개월 이상 관찰한 57명의 환자를 대상으로 성별, 발병연령, 발병 및 재발시 세균성 감염질환의 동반 여부, 각종 검사실 소견(혈액 요소 질소, 혈청 크레아티닌, 알부민, 총콜레스테롤, 24시간 요단백량, 혈청 IgA, 혈청 IgM, 혈청 IgG 등), 첫 치료 후 관해까지의 기간, 첫 치료 후 재발까지의 기간, 환자 당 연간 평균 재발횟수 등을 분석하였고, 선천성 혹은 이차성 신증후군이거나 외부에서 진단받고 전원된 경우, 그리고 관찰 기

간이 6개월 미만인 경우에는 본 연구에서 배제하였다. 특히, 첫 치료 후 관해까지의 기간은 2주 이내인 군과 2주 이상인 군으로 나누어 분석하였다.

신증후군은 혈청 알부민이 2.5 g/dL 이하로 감소하고 소변 단백량 40 mg/m<sup>2</sup>/시간 이상의 단백뇨가 있으며 부종과 고콜레스테롤혈증이 있는 상태로 정의하였고[1], 혈뇨는 고배을 시야에서 5개 이상의 적혈구가 보이는 경우로 하였다[4]. 고혈압은 수축기 혹은 이완기 혈압이 연령에 따른 정상 혈압의 95% 이상인 경우로 하였다[5]. 발병 및 재발시 동반된 세균성 감염질환으로는 폐렴, 요로감염, 패혈증, 복막염을 조사하였다. 폐렴은 병원체의 검출이 어렵기 때문에 흉부방사선검사에서 폐음영의 증가가 있고 청진상 수포음이 들리는 경우로 정의하였고, 요로감염은 소변배양검사에서 세균이 1×10<sup>5</sup>/mL개가 관찰될 때, 패혈증은 혈액배양검사에서 세균이 검출되었을 때, 복막염은 복수에서 세균이 검출되었거나 압통과 반발압통이 있으며 복수가 삼출성인 경우로 정의하였다.

스테로이드 치료는 prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup>/일(최대 60 mg/day) 또는 그에 상응하는 양의 deflazacort를 매일 4주간 투여하고 이후 40 mg/m<sup>2</sup>을 격일로 오전에 투여하면서 4주에 걸쳐 감량하였고, 재발한 경우에는 60 mg/m<sup>2</sup>/일(하루 2 mg/kg 이하)의 prednisolone 또는 그에 상응하는 양의 deflazacort를 매일 투여하여 3-5일간 요단백이 음성이 되면 격일 40 mg/m<sup>2</sup>으로 감량하여 4주간 투여한 후 서서히 감량하였다[6].

치료에 대한 반응의 판정과 스테로이드 초기치료의 반응에 따른 분류는 다음과 같이 ISKDC의 정의에 준했다[6]. 완전관해(complete remission)는 부종과 단백뇨가 소실(요단백<0.3 g/일)된 경우, 재발(relapse)은 1주 이상 단백뇨가 재출현한 경우로 정의하였고, 일차성 반응자(initial responder)는 초기치료로 완전관해에 도달한 자, 일차성 무반응자(initial non-responder)는 초기치

료로 완전관해에 도달하지 않은 자, 후기 반응자(late responder)는 초기치료로 완전관해에 도달하지 않았으나 첫 8주 이후 스테로이드 요법에 반응을 보이는 자로 정의하였다. 무재발자(no relapser)는 초기치료로 완전관해에 도달한 후 재발이 없었던 자, 빈번재발자(frequent relapser)는 완전관해 후 첫 6개월 내 2회 이상 혹은 1년 내 4회 이상 재발한 자, 간헐재발자(infrequent relapser)는 완전관해 후 첫 6개월 내 2회 미만 그리고 1년 내 4회 미만 재발한 자로 정의하였고, 이차성 무반응자(subsequent non-responder)는 초기치료로 완전관해에 도달한 자 중 나중에 스테로이드 치료에 저항을 보이는 자, 지속 무반응자(continuing nonresponder)는 지속적으로 스테로이드 치료에 반응을 보이지 않는 자로 정의하였다.

자료 결과의 측정치는 평균+표준편차로 표시하였고 임상상과 검사소견의 비교는 연속변수는 Student's t-test로, 비연속변수의 분석은 Chi-square test 혹은 Fisher's exact test로 비교하였다. 치료반응 및 재발과 관련된 인자는 Pearson's coefficient를 이용하여 분석하였다. 통계적 유의수준은  $P$ -value<0.05로 하였다.

## 결 과

### 1. 역학적 소견

대상 환자들의 나이는 최소 13개월에서 최대 15년 4개월까지 분포하였고 평균 발병연령은 5.8+4.1세였다. 성별은 남자 46명 여자 11명으로 성비는 4.2대 1이었다(Fig. 1). 남자의 평균 발병연령은 5.3+3.7세, 여자의 평균 발병연령은 7.7+5.1세로 여자의 나이가 더 많았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 평균 추적관찰 기간은 44개월이었고 6개월에서 169개월까지 분포하였다.

### 2. 임상 및 검사소견

혈뇨는 5명(8.8%)에서 있었고 이들은 모두 남자였으며, 고혈압은 1명(1.8%)에서 관찰되었고 남자였다. 모든 환자에서 발병시 부종이 있었고 평균 혈청 알부민은 1.8+0.3 g/dL, 평균 혈청 콜레스테롤은 446+103 mg/dL, 평균 24시간 요단백량은 2.9+2.4 g, 평균 혈청 IgA는 131+65 mg/dL, 평균 혈청 IgM은 199+67 mg/dL, 평균 혈청 IgG는 310+184 mg/dL였다. 첫 치료 후 관해까지의 평균 기간은 12.3+7.9일, 첫 치료 후 재발까지의 평균 기간은 6.6+5.3개월, 환자 당 연간 평균 재발횟수는 1.8+1.8회였고, 임상 및 검사소견은 남녀 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

초발 당시 혈청 크레아티닌이 해당 연령의 정상치[7]보다 높았던 환자는 3명으로 남자 1명, 여자 2명이었고 이들의 혈청 크레아티닌의 평균값은 1.4 mg/dL이었으나 모두 혈장량 감소에 의한 것으로서 혈장량 회복후 호전되어 급성 신세뇨관 피사가 온 경우는 없었다.

발병 및 재발시 세균성 감염질환이 동반되었던 환아는 총 8명(14%)으로 폐렴, 복막염, 요로감염은 각각 2명(3.5%)이 동반되었고, 1명(1.8%)은

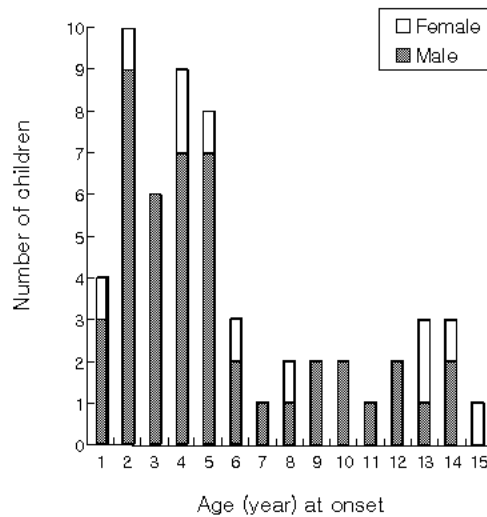


Fig. 1. Age and sex distribution of all patients.

폐혈증과 복막염이, 1명(1.8%)은 폐혈증과 요로 감염이 동시에 동반되었다. 복막염의 원인균은 3명 모두 *Streptococcus pneumoniae*이었다.

### 3. 초기치료에 대한 반응에 따른 각 군별 분포

총 57명의 환자 중 56명을 스테로이드로 초기치료를 하였고, 이중 53명(93.0%)은 완전관해가 왔고 1명(1.8%)은 반응을 보이지 않다가 첫 8주 이후 완전관해에 도달하였으며, 2명(3.5%)은 첫 10주 이상의 치료에서도 지속적으로 반응을 보이지 않았다. 그리고 스테로이드로 초기치료를 하지 않은 1명(1.8%)은 입원 후 2일째에 자연적으로 완전관해에 도달하였으나 이후 재발하였고 스테로이드 치료 후 완전관해에 도달하였다. 초기치료 후 40명(70.2%)이 2주 이내에 완전관해에 도달하였고 14명(24.6%)은 2주 이후에 완전관해에 도달하였다.

초기 스테로이드 치료에 대한 반응 및 재발의 양상을 ISKDC의 기준[6]에 따라 다음과 같이 분석하였다. 발병시 초기 스테로이드 치료 없이 완전관해에 도달하였던 한명의 환아는 이후 빈번하게 재발하였고 초기 스테로이드 치료로 완전관해에 도달하였기에 일차성 반응자이면서 빈번재발자로 분류하였다. 총 57명의 환자 중 초기치료 후 관해에 도달한 일차성 반응자가 54명(94.7%),

초기치료 후 관해에 도달하지 못한 일차성 무반응자가 3명(5.3%)이었다. 일차성 반응자중 재발이 없었던 무재발자가 7명(12.3%), 간헐재발자가 25명(43.9%), 빈번재발자가 20명(35.1%), 그리고 일차성 무반응자가 2명(3.5%)이었다. 초기치료에 반응을 보이지 않은 일차성 무반응자가 3명(5.3%)이었고, 이중 초기치료 8주 이후 반응을 보였던 후기 반응자가 1명(1.8%), 지속적 무반응자가 2명(3.5%)이었다.

### 4. 초기치료에 대한 반응과 관련된 인자

총 57명의 환자 중 초기치료 후 관해에 도달한 일차성 반응자가 54명(94.7%), 초기치료 후 관해에 도달하지 못한 일차성 무반응자가 3명(5.3%)으로 일차성 반응자와 일차성 무반응자로 나누어 분석하기에는 부적합하였고, 초기치료 후 2주 이내에 완전관해에 도달한 40명(70.2%)과 그 이후에 완전관해에 도달한 14명(24.6%)으로 나누어 분석하였다. 두 군 간에 성별, 발병연령, 발병 및 재발시 세균성 감염질환의 동반 여부는 차이가 없었고, 환자 당 연간 평균 재발횟수가 각각 1.6+1.6회, 2.3+2.1회로 2주 이내에 완전관해에 도달한 군에서 적었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고( $P=0.26$ ), 첫 치료 후 재발까지의 기간도 각각 9.4+8.5개월, 5.1+3.8개월로 2주 이

**Table 1.** Differences in Clinical and Laboratory Data Between Rapid(<2 weeks) Initial Responders and Slow(>2 weeks) Initial Responders

Days until first remission	Less than 2 weeks(n=40)	More than 2 weeks(n=14)	P value
Age at onset(years)	6.1±4.1	4.2±3.4	NS
Interval to first relapse(mo)	9.4±8.5	5.1±3.8	0.076
No. of relapses/year/patient	1.6±1.6	2.3±2.1	0.26
Urine protein(g/day)	2.7±2.2	3.7±2.9	0.159
Serum albumin(g/dL)	1.8±0.3	1.8±0.4	NS
Serum creatinine(mg/dL)	0.6±2.7	0.5±0.26	NS
Serum cholesterol(mg/dL)	443±110	452±95	NS
Serum IgA(mg/dL)	138±67	110±63	NS
Serum IgM(mg/dL)	203±67	191±76	NS
Serum IgG(mg/dL)	341±185	220±160	0.036

Values are expressed as mean±standard deviation

Abbreviations: No, numbers; NS, not significant; mo, months

**Table 2.** Differences in Clinical and Laboratory Data Between Frequent Relapsers and No Relapsers Plus Infrequent Relapsers

	FR*(n=20)	NR(n=7)+IFR(n=25)	P value
Age at onset(years)	3.9±3.0	6.8±4.3	<0.01
Serum creatinine(mg/dL)	0.5±0.16	0.6±0.32	NS
Days to remission	11.8±3.3	11.0±5.0	NS
Urine protein(g/day)	2.3±2.2	3.2±2.5	NS
Serum albumin(g/dL)	1.8±0.4	1.8±0.3	NS
Serum cholesterol(mg/dL)	434±119	450±90	NS
Serum IgA(mg/dL)	122±56	139±75	NS
Serum IgM(mg/dL)	205±61	196±76	NS
Serum IgG(mg/dL)	328±178	307±201	NS

Values are expressed as mean±standard deviation

Abbreviations: FR, frequent relapser; NR, no relapser; IFR, infrequent relapser; NS, not significant

내에 완전관해에 도달한 군에서 더 길었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.076$ ). 혈청 알부민은 각각  $1.8±0.3$  g/dL,  $1.8±0.4$  g/dL로 양 군 간에 차이가 없었고, 평균 24시간 요단백량은 각각  $2.7±2.2$  g,  $3.7±2.9$  g으로 2주 이내에 완전관해에 도달한 군에서 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.159$ ). 혈청 IgA는 각각  $138±67$  mg/dL,  $110±63$  mg/dL로 양 군 간에 차이가 없었고( $P=0.176$ ), 혈청 IgM도 각각  $203±67$  mg/dL,  $191±76$  mg/dL로 양 군 간에 차이가 없었다( $P=0.573$ ). 그러나 평균 혈청 IgG가 각각  $341±185$  mg/dL,  $220±160$  mg/dL으로 초기치료 후 2주 이후에 완전관해에 도달한 군에서 더 낮았고 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $P=0.036$ , Table 1).

### 5. 초기치료 후 재발과 관련된 인자

스테로이드 초기치료 후 완전관해에 도달한 54명의 환자 중 무재발자와 간헐재발자, 그리고 빈번재발자가 각각 7명(12.3%), 25명(43.9%), 20명(35.1%)이었다. 무재발자를 포함한 간헐재발자군을 빈번재발자군과 비교하였을 때, 성별, 각종 검사소견(혈액 요소 질소, 혈청 크레아티닌, 알부민, 총콜레스테롤, 24시간 요단백량, 혈청 IgA, 혈청 IgM, 혈청 IgG 등), 첫 치료 후 관해까지의 기간에서는 차이를 보이지 않았고(Table 2),

**Table 3.** Pearson's Coefficient Between Number of Relapses/Year/Patient and Age at Onset, or Interval to First Relapse, or Days to Remission

	No. of relapses/ year/patient	P value
Age at onset	0.337	0.012
Interval to first relapse	0.433	<0.01
Days to remission	0.147	NS <sup>†</sup>

Values are expressed as mean±standard deviation

Abbreviations: No, Number; NS, not significant

발병 및 재발시 동반된 세균성 감염질환의 빈도는 각각 2례(6.3%)와 6례(27.3%)로 빈번재발자군에서 빈도가 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.06$ ). 그러나 발병연령은 각각 평균 6.8±4.3세, 평균 3.9±3.0세로 빈번재발자군에서 낮았다( $P<0.01$ , Table 2). 첫 치료 후 재발까지의 기간은 간헐재발자군과 빈번재발자군을 비교하였을 때 각각 평균 9.0±5.9개월, 평균 4.1±3.0개월로 빈번재발자군에서 더 짧았다( $P<0.01$ ). Pearson's coefficient를 이용한 분석에서 첫 치료 후 관해까지의 기간은 환자 당 연간 평균 재발횟수와 유의한 상관관계를 보이지 않았으나, 발병연령 및 첫 치료 후 재발까지의 기간은 환자 당 연간 평균 재발횟수와 유의한 음의 상관관계를 보였다(상관계수: -0.337, -0.433,  $P<0.012$ ,  $P<0.01$ , Table 3).

## 고 찰

소아 일차성 신증후군은 대부분 스테로이드에 반응을 잘 하고, 조직 검사상 미세변화형의 소견을 보이는 경우가 많은 것으로 알려져 있다[2]. 그러나 소아 일차성 신증후군이 초기치료 후 대부분 완전관해에 도달하지만 그중 많은 수에서는 재발을 하게 되는데, ISKDC의 치료결과보고에 따르면 치료 2주 이내에 80%의 환자에서, 치료 4주 이내에는 90%의 환자에서 관해에 도달하나 5년 이내에 80%의 재발을 보이며, 결국 50% 환자는 빈번한 재발이 나타난다[2, 3]. 이러한 과정을 겪으면서, 반복되는 재발 자체로 인한 복막염, 혈전증과 같은 합병증 및 증가되는 스테로이드 사용량에 의한 부작용 등을 경험하게 된다[8, 9]. 본 연구에서는 대상 환자의 94.7%가 관해에 도달하였으나, 82.5%가 재발을 경험하였고 35.1%는 빈번한 재발을 보여, 이전의 보고와 유사한 결과를 나타냈다.

소아의 일차성 신증후군의 경우, 대부분 남아에서 그 발병빈도가 높다고 보고하였으나 성별과 재발빈도에 대해서는 대부분 유의한 상관관계가 없다고 보고하였다[10-12]. 본 연구에서도 성비는 4.2:1로 남아의 비율이 높았고 성별과 재발빈도에 대해 유의한 관련성은 없었다.

진단 당시 나타나는 혈뇨, 고혈압, 고질소혈증 등의 신염소견과 이후 재발빈도와 상관관계에 대해서, Sim 등[13]은 혈뇨와 같은 신염소견이 초기 스테로이드 치료에 반응이 좋지 않았던 환자군에서 상대적으로 많이 나타났다고 보고하였고, White 등[14]은 재발이 흔한 경우 신염소견이 동반된 경우가 많았다고 보고하였다. 하지만, Kim 등[15]은 신염소견을 보인 경우 초기 스테로이드 반응도는 유의하게 좋지 않았지만, 이후 재발빈도와는 유의한 상관관계가 없었다고 보고하였고, Cho 등[12]은 신염소견과 재발빈도와는 유의한 상관관계가 없다고 보고하였다. 본 연구

에서는 진단 당시 혈뇨의 유무와 재발빈도의 상관관계에 대해서는 혈뇨를 보인 증례가 적어 의미를 부여할 수 없었다.

신증후군의 증증정도와 관계있는 24시간 요단백량, 혈청 알부민 수치 등과 예후와의 상관관계에 대해서, Hiraoka 등[15]은 스테로이드 반응성 신증후군 환자 중에서도 진단 당시 부종이 거의 없고 경한 단백뇨를 보인 군이 특히 좋은 예후를 보였다고 하였고, Kim 등[17]은 24시간 요단백량이 2 g 이상인 경우에 무반응군의 빈도가 높았다고 보고하였다. 또한, Takeda 등[11]은 진단 당시 혈청 단백질의 농도가 낮은 환자군에서 재발률이 높았다고 보고하였다. 하지만, ISKDC에서는 진단 당시 혈청 알부민 수치와 재발빈도와는 유의한 상관관계가 없다고 보고하였고[18], Cho 등[12]도 24시간 요단백량과 혈청 알부민 수치 모두 재발빈도와 유의한 상관관계가 없다고 보고하였다. 본 연구에서도 24시간 요단백량 및 혈청 알부민 수치는 재발빈도와 유의한 상관관계가 없었고, 첫 치료 후 완전관해까지의 기간과도 유의한 상관관계가 없었다.

진단 당시 경구 스테로이드를 투여하고 나서 완전관해에 이르는 기간과 재발빈도 간의 상관관계에 대해서, Yap 등[19]은 초기치료 후 완전관해가 9일 이후에 나타난 경우에 스테로이드 의존성이 되는 경우가 많다고 보고하였고, Koskimies 등[2]은 초기치료 후 8주 이내에 완전관해가 온 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 장기적인 예후가 더 좋다고 보고하였다. Andenmatten 등[20] 또한 신증후군 환자의 장기적인 예후는 조직학적 소견보다는 스테로이드에 대한 반응도에 달려 있다고 언급하였고, Wynn 등[21]도 27.5년간의 장기 추적관찰을 통해 스테로이드에 대한 반응도가 예후결정에 가장 중요한 요소임을 역설하였다. Constantinescu 등[10]은 혈뇨가 동반되지 않은 스테로이드 반응성 신증후군 환자 중에서 초기치료 후 7일 이내 완전관해에 도달한 군은 그렇지 않은 군에 비해 빈번재발형의 빈도가

유의하게 낮았다고 보고하였고, Cho 등[12]도 7 일 이내에 완전관해에 도달한 군이 그렇지 않은 군에 비해 재발빈도가 유의하게 낮았다고 보고하였다. 본 연구에서는 첫 치료 후 완전관해까지의 기간과 재발빈도 간에 유의한 상관관계가 없었고, Cho 등[12]에서와 같이 7일을 기준으로 나누어 비교하였을 때에도 재발빈도 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 2주 이내에 완전관해에 도달한 군과 그렇지 않은 군을 비교하여 보았을 때, 재발빈도에는 차이가 없었으나 혈청 IgG가 2주 이후에 완전관해에 도달한 군에서 유의하게 낮았다.

혈청 IgG에 대해서, Das 등[22]은 스테로이드에 반응하지 않은 군이 반응군에 비해서 혈청 IgG가 낮음을 보고하였고, 이를 근거로 진단 당시 혈청 IgG가 스테로이드 치료반응에 대한 예후인자로 가능성이 있다고 주장하였다. 본 연구에서도 초기 스테로이드 치료에 반응하지 않은 군이 반응군에 비해 평균 혈청 IgG가 각각 211+36 mg/dL, 311+186 mg/dL로 더 낮았으나 ( $P=0.012$ ) 스테로이드에 반응하지 않은 환아가 3명뿐이어서 의미를 부여할 수는 없었고, 향후 이에 대한 더 많은 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 그러나 앞서 언급한대로 첫 치료 후 2주 이내에 완전관해에 도달한 군과 그 이후에 완전관해에 도달한 군으로 나누어 비교하여 보았을 때 평균 혈청 IgG는 각각 341+185 mg/dL, 220+160 mg/dL로 2주 이후에 관해에 도달한 군에서 더 낮아( $P=0.036$ ) 진단 당시 혈청 IgG가 치료반응에 대한 예후인자로 가능성이 있다고 생각된다.

감염과 재발과의 관계에 대하여 Yap 등[19]은 재발 중 동반된 상기도 감염이 스테로이드 의존성과 관련이 있다고 보고하였고 Noer의 연구[22]에서는 첫 재발시 상기도 감염과 위장관 감염의 빈도가 간헐재발군 보다 빈번재발군에서 더 높음을 기술하며 첫 재발시 감염의 여부가 재발과 관련이 있다고 보고하였다. 그러나 상기도 감염과

위장관 감염은 대부분 바이러스성 질환으로 병원체의 검출이 어렵고, 객관적인 검사 없이 진료의사의 판단에만 의존하는 경우가 많아 실험자의 주관이 개입되기가 쉽다고 판단되어, 본 연구에서는 객관적인 진단이 가능한 세균성 질환으로 폐렴, 요로감염, 패혈증, 복막염을 선택하여 조사하였다. 발병 및 재발시 동반된 세균성 감염질환의 빈도는 무재발자를 포함한 간헐재발자군(6.3%)보다 빈번재발자군(27.3%)에서 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다( $P=0.06$ ). 그러나 유의확률 값이 0.06으로 유의수준 0.05에 근접하므로 더 많은 환아를 대상으로 조사해 볼 필요가 있을 것으로 사료된다.

발병 당시 환아의 연령과 재발과의 관계에 대해서, Constantinescu 등[10]과 Cho 등[12]은 발병연령과 재발빈도와는 상관관계가 없다고 보고하였고, Yap 등[19]은 발병연령과 스테로이드 의존성과는 무관하다고 보고하였다. 그러나 Take-da 등[11]은 어린 연령일수록 이후 재발률이 높았다고 보고하였고, 본 연구에서도 무재발자를 포함한 간헐재발자군과 빈번재발자군을 서로 비교하였을 때, 각 군의 평균 연령은 6.8+4.3세, 3.9+3.0세로 빈번재발자군이 더 낮았고( $P<0.01$ ), 발병연령과 환자 당 연간 평균 재발횟수와는 유의한 음의 상관관계(상관계수: -0.337,  $P<0.012$ )를 보여, 발병연령이 어릴수록 재발빈도가 높음을 확인하였다. 이러한 결과로 볼 때, 발병연령은 재발빈도에 대한 예후인자로 가능성이 있다고 생각된다.

첫 치료 후 재발까지의 기간과 재발빈도에 관해서, Noer의 연구[23]에서 빈번재발자군은 3개월 이내에 재발하는 경우가 많고, 간헐재발자군은 3개월 이후에 재발하는 경우가 많다고 보고하며 첫 치료 후 재발까지의 기간이 재발빈도를 예측하는 중요한 인자라고 주장하였다. 본 연구에서도 유사한 결과를 보였는데, 빈번재발군과 간헐재발군을 서로 비교하였을 때, 각 군의 첫 치료 후 재발까지의 평균 기간이 각각 4.1+3.0개

월, 9.0+5.9개월로 빈번재발군에서 더 짧았고 ( $P<0.01$ ), 첫 치료 후 재발까지의 기간과 환자 당 연간 평균 재발횟수와는 유의한 음의 상관관계(상관계수:  $-0.433$ ,  $P<0.01$ )를 보여, 첫 치료 후 재발까지의 기간이 짧을수록 재발빈도가 높음을 확인하였다. 따라서, 첫 치료 후 재발까지의 기간도 발병연령과 더불어 재발에 대한 예측인자로 가능성이 있다고 생각된다.

소아 일차성 신증후군이 대부분 스테로이드 치료에 잘 반응하고 예후가 좋음에도 불구하고 빈번히 발생하는 재발이 이러한 환아를 진료하는데 있어 중요한 문제임이 분명하다. 따라서, 이러한 환자들의 치료반응이나 재발빈도를 미리 예측할 수만 있다면 장기적인 치료 계획의 수립에 도움이 됨은 물론 불필요한 스테로이드의 사용도 줄일 수 있을 것이다. 스테로이드 초기치료의 기간에 대해 Ehrlich와 Brodehl[24]은 스테로이드를 6주간 사용하였을 때 기존의 4주간 사용한 경우보다 재발률이 낮았다고 보고하고 있으나, 스테로이드 과다사용으로 인한 부작용의 우려를 갖고 있는 만큼, 만일 환자의 치료반응이나 재발빈도를 미리 예측할 수 있다면 환자특성에 따라 적절한 치료법을 선택하여 재발을 줄여 삶의 질을 높이고 불필요한 스테로이드 사용을 피하여 스테로이드 부작용도 줄일 수 있을 것이다.

결론적으로, 소아 일차성 신증후군에서 환아의 발병연령 및 첫 치료 후 재발까지의 기간은 이후 재발빈도를 추정할 수 있는 예측인자로, 발병 당시 혈청 IgG는 치료반응에 대한 예측인자로 가능성이 있다고 생각되며 이를 임상에 적용하기 위해서는 대규모의 전향적 연구가 필요하다고 생각된다.

#### 한 글 요 약

목 적: 일차성 신증후군으로 진단된 소아 환자들에서 치료반응과 재발을 예측할 수 있는 인자를 찾기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법: 1991년 11월부터 2006년 5월 사이에 충북대학병원 소아과에서 일차성 신증후군으로 처음 진단받고 6개월 이상 관찰한 57명의 환자를 대상으로 성별, 발병연령, 각종 검사실 소견, 첫 치료 후 관해까지의 기간, 첫 치료 후 재발까지의 기간, 환자 당 연간 평균 재발횟수 등을 의무기록지를 통해 후향적으로 분석하였다.

결 과: 대상은 57명으로 남녀비는 42 대 1이었으며, 발병연령은 평균 5.8+4.1세였다. 스테로이드 초기치료 후 2/3 이상(70.2%)이 2주 이내에 완전관해에 도달하였고 2주 이후에 완전관해에 도달한 군과 비교하였을 때 재발빈도에는 차이가 없었으나 혈청 IgG는 후자에서 유의하게 낮았다 ( $P=0.036$ ). 스테로이드 초기치료 후 대부분(87%)이 재발하여, 빈번재발자가 22명(38.6%), 간헐재발자가 25명(43.9%), 무재발자가 7명(12.3%)이었다. 환자의 성별, 발병 및 재발시 세균성 감염질환의 동반 여부, 각종 검사실 소견(혈액 요소 질소, 혈청 크레아티닌, 알부민, 총콜레스테롤, 24시간 요단백량, 혈청 IgA, 혈청 IgM, 혈청 IgG 등), 첫 치료 후 관해까지의 기간은 재발빈도와 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다. 동반된 세균성 감염질환은 총 8례 중 대부분인 6례(75%)가 빈번재발자군에서 발생하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.06$ ). 그러나 발병연령은 환자 당 연간 평균 재발횟수와 음의 상관관계(상관계수:  $-0.337$ ,  $P<0.012$ )를 보였고, 발병연령이 빈번재발자군에서 무재발자를 포함한 간헐재발자군보다 유의하게 낮았다( $3.9+3.0$  vs.  $6.8+4.3$ ,  $P<0.01$ ). 첫 치료 후 재발까지의 기간은 환자 당 연간 평균 재발횟수와 음의 상관관계(상관계수:  $-0.433$ ,  $P<0.01$ )를 보였고 빈번재발자군이 간헐재발자군보다 유의하게 짧았다( $4.1+3.0$  vs.  $9.0+5.9$ ,  $P<0.01$ )

결 론: 결론적으로, 소아 일차성 신증후군에서 환아의 발병연령 및 첫 치료 후 재발까지의 기간은 이후 재발빈도를 추정할 수 있는 예측인자로, 발병 당시 혈청 IgG는 치료반응에 대한 예측인



자로 가능성이 있다고 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Vogt BA, Avner ED. Nephrotic syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia:WB Saunders Co, 2004: 1754-7.
- 2) Koskimies O, Vilksa J, Rapola J, Hallman J. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982;57:544-8.
- 3) British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Consensus statement on management and adult potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1994;70:151-7.
- 4) David ID, Avner ED. Clinical evaluation of the child with hematuria. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia:WB Saunders Co, 2004:1735-7.
- 5) Bernstein D. Systemic hypertension. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia:WB Saunders Co, 2004: 1592-8.
- 6) Anonymous. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981;98:561-4.
- 7) Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia:WB Saunders Co, 2004: 2398-413.
- 8) Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003;362:629-39.
- 9) Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination(PARADE). Pediatrics 2000;105:1242-9.
- 10) Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 2000;105:492-5.
- 11) Takeda A, Matsutani H, Niimura F, Ohgushi H. Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1996;10:740-1.
- 12) Cho MH, Lee DW, Lee TH, Ko CW. Predictive factors for relapse in children with steroid responsive nephrotic syndrome. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2005;9:167-74.
- 13) Sim HS, Chu JM, Lee DY. Clinical review of idiopathic nephrotic syndrome in children. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002;6:37-47.
- 14) White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathologic study of nephrotic syndrome in childhood. Lancet 1970;1:1353-9.
- 15) Kim JS, Cheong HI, Lee HS, Choi Y. Long-term follow up study of children with minimal change nephrotic syndrome(MCNS). J Korean Pediatr Soc 1998;41:1675-84.
- 16) Hiraoka M, Takeda N, Tsukahara H, Kimura K, Takagi K, Hayashi S, et al. Favorable course of steroid-responsive nephrotic children with mild initial attack. Kidney Int 1995;47:1392-3.
- 17) Kim PK, Lee JS, Yang JS. Minimal change nephrotic syndrome in childhood. J Korean Soc Nephrol 1987;6:103-16.
- 18) Anonymous. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1982;101:514-8.
- 19) Yap HK, Han EJ, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2001;16:1049-52.
- 20) Andenmatten F, Bianchetti MG, Gerber HA, Zimmermann A, Meregalli P, Luthy C, et al. Outcome of idiopathic childhood nephro-

- tic syndrome. A 20 year experience. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:15-9.
- 21) Wynn SR, Stickler GB, Burke EC. Long-term prognosis for children with nephrotic syndrome. *Clin Pediatr* 1988;27:63-8.
- 22) Das BK, Kumars S, Sen MR, Mishra OP. Serum IgG, IgA and IgM levels of children with idiopathic nephrotic syndrome and response to corticosteroids. *J Trop Pediatr* 1994;40:189-90.
- 23) Noer MS. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:1313-20.
- 24) Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993;152:357-61.