

신증후군의 치료

이 대 열 교수
전북의대 소아과

1. 서론

신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지혈증 및 전신부종을 특징으로 하는 임상 증후군이다. 소아에서는 일차성 신증후군이 90%이며 이 중 미세변화형 85%, 국소성 분절성 사구체 경화증 10%, 메산지움 증식성 사구체신염 5%이다. 이차성 신증후군은 Henoch-Schonlein 자반증, 전신성 홍반성 낭창 등의 전신질환, B형 간염바이러스 감염, 약물에 의한 경우 등으로 신증후군의 약 10%를 차지한다. 미세변화형 신증후군은 대부분 스테로이드에 반응을 하며 스테로이드에 반응을 보이는 경우에는 대부분 조직검사를 하지 않으므로 미세변화형을 스테로이드 민감성 신증후군과 거의 같은 의미로 사용한다. 또한 소아연령의 특발성 신증후군을 스테로이드에 대한 반응에 따라 스테로이드 반응성 신증후군과 스테로이드 저항성 신증후군으로 나눌 수 있고 이러한 분류가 치료의 방향을 결정하는데 조직학적 소견보다 임상 의에게 더 도움이 된다.

2. 스테로이드 반응성 신증후군의 치료

2-1. 대증요법

2-1-1. 부종

부종의 치료는 일차적으로 염분제한이고 혈중 나트륨치가 $<125\text{mEq/L}$ 이면 수분도 제한하여야 된다. 이뇨제의 사용은 혈장량을 감소시켜서 혈전증, 저혈량, 저나트륨혈증이나 급성신부전을 일으킬 위험성이 있으므로 주의해야 된다. 부종이 매우 심하고 저혈량이 있으면 혈장(20ml/kg)을 빨리 주입하거나 알부민(1g/kg)을 주사하고 30분 후에 furosemide($1-2\text{mg/kg}$)를 투여한다. 이때는 폐부종, 고혈압, 심부전등이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다.

2-1-2. 혈전색전증

심한 저알부민혈증이 있는 신증후군에서는 혈전색전증이 발병할 위험성이 있으므로 환

아의 움직임을 권장하고 저혈량으로 인한 혈액 농축을 피하며 폐혈증과 혈량 감소를 조기에 치료하여 혈전색전증을 예방해야 된다. 예방적 항응고제의 사용은 권장되지 않으나 혈청 알부민이 <2.0g/dL 이면서 섬유소원(fibrinogen)>0.6g/dL이거나 항트롬빈(antithrombin)이 정상의 70% 이하면 저용량의 아스피린과 디피리다몰을 예방적으로 사용할 수 있다. 그러나 혈전이 발생하면 초기에 헤파린을 단독 또는 다른 항응고제와 함께 정맥주사 하여야 된다.

2-1-3. 세균감염

신증후군 환아에게는 세균감염 특히 일차성 복막염이 잘 발생할 수 있다. 일차성 복막염의 원인균으로는 폐렴구균이 가장 흔하고 그람 음성균도 원인이 된다. 복막염이 발생한 경우에는 복수천자를 시행하여 세균학적 검사를 시행하고 폐렴구균 및 그람 음성균에 대한 항생제를 투여한다. 예방적 항생제의 사용은 일반적으로 권장되지 않으나 conjugated pneumococcal vaccine(7vPCV)은 권장되고 있다.

2-1-4. 성장장애와 골감소증

지속적인 신증후군 환아에서는 성장장애가 초래되는데 아주 소량의 부신피질호르몬 치료로도 성장호르몬의 생성과 분비가 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 최근 부신피질호르몬치료로 성장장애가 초래되는 소아에게 성장호르몬 대체요법이 시도되고 있으나 아직까지 분명한 효과는 확인되지 않았다. 따라서 스테로이드의 투여를 최소화하여 성장장애를 예방하는 것이 중요하다. 소아에게 장기간 스테로이드를 투여하면 골감소증이 발생하고 비타민 D 결핍이 발생할 수 있다. 따라서 부신 피질호르몬을 투여 받는 환아에게는 예방적으로 칼슘(500-1500mg/day)과 필요시 비타민 D(400-800unit/day)의 투여가 필요하다.

2. 면역억제요법

소아 원발성 신증후군의 치료를 위해 스테로이드를 비롯한 여러 면역억제제가 사용되고 있다. 소아에서는 조직학적 소견에 관계없이 처음에는 스테로이드 치료를 시작하며 대부분의 환아들은 스테로이드에 반응을 보이고 이들의 대다수가 미세변화형 신증후군이다. 처음에 스테로이드에 반응을 보이는 경우 나중에 재발을 하는 경우에도 대부분 스테로이드에 반응하게 된다.

2-2-1. 처음 발병한 신증후군의 치료

임상 및 검사소견상 미세변화형 신증후군으로 생각되거나 또는 조직검사를 시행한 후

부신피질호르몬 치료를 시작한다. 경구용 prednisone 60mg/m²/day(최대 80mg)을 4주간 매일 나누어 복용한 후 40mg m²/day(최대용량 60mg)을 4주간 격일로 투여한다. 대부분의 환자에서 prednisone 투여 10~15일째에 단백뇨가 소실되고 약물에 반응이 있는 경우의 90%는 첫 4주 이내에 관해가 일어난다. 첫 치료에 반응을 하는 경우 50~70%가 재발을 하는데 첫 치료기간이 재발률에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie의 연구에 의하면 단백뇨가 소실되는 2주간 prednisone 60mg/m²/day을 매일 투여하고 혈청 알부민이 정상화되는 다음 2주 정도 격일로 사용한 군이 위의 standard군에 비해 재발률이 2배나 높았다. 반면에 여러 연구에 의하면 prednisone을 매일 6주 동안 사용하고 격일요법을 6주간 사용하였을 때 1년 후의 재발률이 4주 요법에 비해 유의하게 낮은 것으로 알려져 있다.

2-2-2. 재발한 신증후군의 치료

소아의 원발성 신증후군의 30%정도는 한번 prednisone 치료로 완치되나 약 60%는 스테로이드 치료를 중단하거나 용량을 줄이는 과정에서 재발하게 된다. 신증후군이 재발한 경우에는 prednisone 60mg/m²/day(최대 80mg)을 3일간 연속하여 단백뇨가 소실될 때까지 매일 경구 투여한 후 40mg m²/day(최대용량 60mg)을 4주간 격일로 투여한다. ISKDC의 보고에 의하면 재발시에도 처음 치료와 같이 4주간 매일 투여한 경우에 관해기간이 더 길었지만 치료 후 8개월째에는 차이가 없었다. 따라서 재발시 고용량의 스테로이드를 장기간 사용한 경우에는 스테로이드 부작용의 우려가 있다.

2-2-3. 재발이 빈번하거나 스테로이드 의존성 신증후군의 치료

스테로이드 치료에 반응을 하나 첫 6개월 동안 2회 또는 1년 동안 4회 재발한 경우를 빈번한 재발이라 하고 치료 도중에 2회 연속 재발하거나 스테로이드 치료 종결 후 2주 이내에 재발한 경우를 스테로이드 의존성이라 한다. 이런 경우에 prednisone 단독요법, 세포독성 약제, levamisole, cyclosporine 요법 등이 이용되고 있다.

2-2-3-1. 스테로이드 요법

prednisone 60mg/m²/day(최대 80mg)을 3일간 연속하여 단백뇨가 소실될 때까지 매일 경구 투여한 후 저용량(0.1~0.5mg/kg)의 prednisone을 3~12개월 동안 투여한다. 빈번한 재발의 경우는 대개 3~6개월, 약물 의존형은 6~12개월 정도 투여한다. 저용량의 prednisone을 장기간 격일로 사용하면 재발을 줄이고 부작용을 최소화하는 장점이 있지만 성장장애, 고혈압, 백내장 등의 부작용의 가능성을 항상 생각해야되고 이러한 부작용이 초래되면 다른 면역억제제의 사용을 적극 고려해야 된다.

2-2-3-2. Alkylating agents

장기간의 스테로이드 사용은 심각한 부작용을 초래하는데 특히 소아에서는 성장장애, 비만, 골다공증, 백내장, 심리 장애 등이 문제가 된다. 따라서 스테로이드의 부작용을 줄이거나 신증후군의 관해 상태를 장기간 유지시키기 위해 Alkylating agent가 사용된다. Alkylating agent는 소아 원발성 신증후군에서 40년 이상 사용되어 왔으며 이 중 Cyclophosphamide와 Chlorambucil이 가장 흔히 사용된다.

2-2-3-2-1. Cyclophosphamide

빈번한 재발과 스테로이드 의존형의 경우 Cyclophosphamide 2~2.5mg/kg/day(허용 총 용량 $180\sim 200\text{mg/kg}$)을 8~12주간 매일 아침에 경구 투여한다. 투여기간은 빈번재발형은 8주, 스테로이드 의존형은 12주이다. Cyclophosphamide 효과는 투여기간과 환자 대상에 따라 차이가 있는데 8주간 투여시 빈발 재발형에서는 70%, 스테로이드 의존형의 경우는 30%에서 장기간 관해가 있는 것으로 알려져 있다. 스테로이드 의존형의 경우 Cyclophosphamide를 12주 동안 매일 투여한 경우 2년 동안의 관해율이 67%인 반면에 8주간 투여한 경우에는 관해율이 30% 정도이다. Cyclophosphamide는 골수 억제, 출혈성 방광염, 위장 장애, 탈모, 감염 등의 부작용이 초래될 수 있어서 치료기간 동안 최소한 2주간격으로 혈액검사를 시행하여 백혈구 수가 $3,000/\text{mm}^3$ 이하이면 투약을 중지시킨다. 장기간 후의 부작용으로는 생식기 독성과 암의 발생이 있다. 생식기 독성은 특히 사춘기 남성에 많은데 이러한 독성은 총누적 투여량과 밀접한 관계가 있으며 Cyclophosphamide는 200~300mg/kg, Chlorambucil은 8~10mg/kg이다. 소아에서 세포독성약제에 의한 암 발생은 매우 드물다.

2-2-3-2-2. Chlorambucil

빈번한 재발과 스테로이드 의존형의 경우에 0.2mg/kg/day를 8주간 경구 투여한다. Chlorambucil은 Cyclophosphamide와 같이 재발이 빈번한 경우가 스테로이드 의존형에 비해 더 효과적이고 부작용도 비슷하다. 그러나 심한 부작용은 Chlorambucil에서 더 흔하다.

2-2-3-3. Levamisole

자주 재발하거나 약물 의존성 신증후군 환자에서 스테로이드 요구량을 줄이기 위해 Levamisole를 사용한다. 스테로이드를 사용하여 관해를 유도시킨 후 Levamisole 2.5mg/kg을 격일로 1~2년간 경구 투여한다. 이 약물을 사용 중에는 스테로이드 요구량이 감소되거나 투약을 중지하면 3개월 이내에 재발하는 경우가 많다. 부작용으로는 중성백혈구 감소증, 구토, 발진, 불면증 및 경련 등이 있으나 대부분의 소아에서 다른 약제에 비해 심각한 부작용 없이 관해를 유지시킬 수 있는 장점이 있다.

2-2-3-4. Cyclosporine

스테로이드 의존형 신증후군에서 스테로이드 요구량을 줄이고 관해를 유지시키기 위해 Cyclosporine 4~6mg/kg(trough level 100~200ng/mL)을 하루 2회 약 1년간 경구 투여한다. Cyclosporine은 관해를 유도하고 유지시키는데 효과적이며 관해 유도율은 약 80%이상으로 Cyclophosphamide와 비슷하거나 우수하다. 그러나 대부분 Cyclosporine을 감량하거나 중단하면 재발하므로 장기간 사용해야 된다. Cyclosporine을 사용하는 동안은 1~2개월 간격으로 혈청 크레아티닌 농도를 측정하여 신독성 발현 여부를 반드시 확인해야 된다. 그러나 Cyclosporine의 신독성은 임상적 또는 생화학적으로 신기능 이상소견 없이 나타날 수 있으므로 1년 이상 장기간 사용한 경우에는 임상적으로 무증상인 경우에도 신생검을 시행하는 것이 바람직하다. Cyclosporine은 신독성은 물론 약물 의존성의 빈도가 높으므로 스테로이드 의존성 환자에서 Cyclosporine 치료를 시작하기 전에 Alkylating agent를 먼저 사용하는 것이 바람직하다.

2-2-3-5. 기타 약물

이 외에도 관해를 유도하거나 재발을 예방할 목적으로 Mizoribine, Mycophenolate Mofetil, Tacrolimus, Vincristine등이 사용이 보고되고 있다. 새로운 면역억제제인 Mycophenolate Mofetil은 Mycophenolic Acid(MPA) 전구약물로서 경구 투여시 빨리 흡수, 가수분해되어 Mycophenolic Acid를 형성한다. Mycophenolic Acid는 Purine 합성에 필요한 Inosine Monophenolate Mofetil 효소의 강력한 억제제이다. 최근의 연구결과는 Mycophenolate Mofetil는 재발이 빈번한 경우와 약물 의존성의 경우에 신독성이 있는 Cyclosporine 치료를 시작하기 전에 사용될 수 있는 새로운 약물의 가능성을 보여주고 있다.

3. 스테로이드 저항성 신증후군의 치료

스테로이드 저항성 신증후군은 4주 동안 매일 고용량의 스테로이드 치료에도 반응하지 않는 경우를 말한다. 만약 스테로이드 저항성으로 확인되면 신생검을 시행하여 미세변화형 신증후군 이외의 다른 원발성 신증후군인지를 반드시 확인해야되고 신증후군의 가족력이 있다면 반드시 NPHS2 유전자 등의 돌연변이 유무를 반드시 확인해야 된다. 미세변화형 신증후군 환자 중 스테로이드 저항성을 보이는 경우는 7%, 초점성 분절성 사구체 경화증에서는 70%에서 스테로이드 치료에 반응하지 않는다.

3-1 Pulse methylprednisolone 요법

스테로이드 치료에 저항성을 보이는 경우에 methylprednisolone pulse therapy사용이 권

장되어 왔다. Mendoza 요법은 Pulse Methylprednisolone(30mg/kg/day, 정맥주사)와 경구용 Prednisone(2mg/kg/every other day)를 2주간 사용한 후 요단백이 지속되면 Cyclophosphamide(2~2.5mg/kg/day)를 8-12주 사용한다. Pulse therapy는 첫 2주 동안은 주 3회, 다음 8주는 주 1회, 다음 8주는 격주 1회, 다음 9개월 동안은 월 1회, 마지막 6개월 동안은 격월로 시행한다. 스테로이드에 저항성을 보인 국소성 분절성 사구체 경화증 환아를 대상으로 시행한 Mendoza 요법의 장기간의 추적결과 66%에서 관해상태를 유지하였고 약 5%만이 말기신부전으로 이행되었다고 하였다. Methylprednisolone pulse 요법 동안 오심이 거의 모든 환아에서 발생하였으나 성장 감소나 백내장 등 심한 부작용은 소수에서만 발생하였다. 이후 보고된 다기관 연구에서는 이러한 효과가 확인되지 않았지만 스테로이드에 저항성을 보이는 신증후군 특히 국소성 분절성 사구체 경화증에서 Methylprednisolone pulse 요법은 효과적인 치료 방법 중의 하나로 생각된다. 스테로이드에 저항성을 보이는 신증후군 환아에서 Cyclophosphamide를 Methylprednisolone pulse 요법과 병용하면 치료 효과가 상승된다는 보고도 있다.

3-2. Alkylating agents

스테로이드에 저항성을 보이는 신증후군에서 Alkylating agents의 효과가 확실하지는 않으나 아직까지도 Alkylating agent 단독 또는 스테로이드와 함께 많이 사용되고 있고 Cyclophosphamide가 Chloramducil 보다 더 자주 사용된다. Alkylating agents의 효과는 처음에는 어느 정도 스테로이드에 반응을 보이다가 나중에 저항성을 보이는 경우가 처음부터 스테로이드에 반응 보이지 않는 경우에 비해 더 좋고 국소성 분절성 사구체 경화증 보다는 미세변화형에서 더 효과적이다. 그러나 최근의 ISKDC 연구에 의하면 스테로이드 저항성 국소성 분절성 사구체 경화증 환아에서 Prednisone 단독군에 비해 Prednisone 과 Cyclophosphamide 의 병합군에서 완전 관해율의 차이는 없었다.

Trompeter는 스테로이드 치료에 전혀반응이 없거나 신부전으로 빨리 진행되는 국소성 분절성 사구체 경화증 환아에서 Vincristine(1.5mg/m²/wk for 8 weeks,IV), Cyclophosphamide(3mg/kg/day for 8 weeks) 및 Prednisone(2mg/kg/day)의 병합요법을 시행한 결과 34%의 환아에서 관해상태가 유지되었다고 보고하였다.

3-3 Cyclosporine

스테로이드에 저항성을 보이는 환아에서 20년 전부터 Cyclosporine이 사용되어 왔는데 4~6mg/kg/day를 1~2년 동안 매일 경구투여하는 것이 효과적인 것으로 알려져 있다. Cyclosporine 투여는 비록 관해 상태를 유도하지는 않더라도 단백뇨가 감소하고 신증의 완화 소견이 있으면 계속 사용할 수 있으나 3~6개월 동안 투여하여도 이러한 효과가 없

으면 다른 치료를 시행하여야 된다. 스테로이드 저항형의 경우 경구로 Cyclophosphamide, Azathioprine 등을 스테로이드와 함께 투여하더라도 스테로이드 단독 요법에 비해 완전 관해율이 높지는 않으나 Cyclosporine은 치료 효과가 더 높았고 특히 미세변화형 신증후군이 국소성 분절성 사구체 경화증보다 잘 반응하였다. Cyclosporine에 반응을 보이는 경우 감량하거나 중단하면 자주 재발하므로 장기간 사용하게 되는데 이 경우에는 만성 신독성의 부작용이 발생할 수 있다.

3-4. Angiotensin-converting enzyme(ACE) inhibitor

ACE 억제제인 Enalapril 0.2~1.6mg/kg/day를 투여할 경우 사구체여과율의 감소없이 단백뇨가 상당히 감소된다. 따라서 단백뇨 감소 및 신기능 악화의 예방효과는 확실하지 않으나 임상적으로 단백뇨를 감소시키기 위한 보조요법으로 이 약물을 사용할 수 있다.

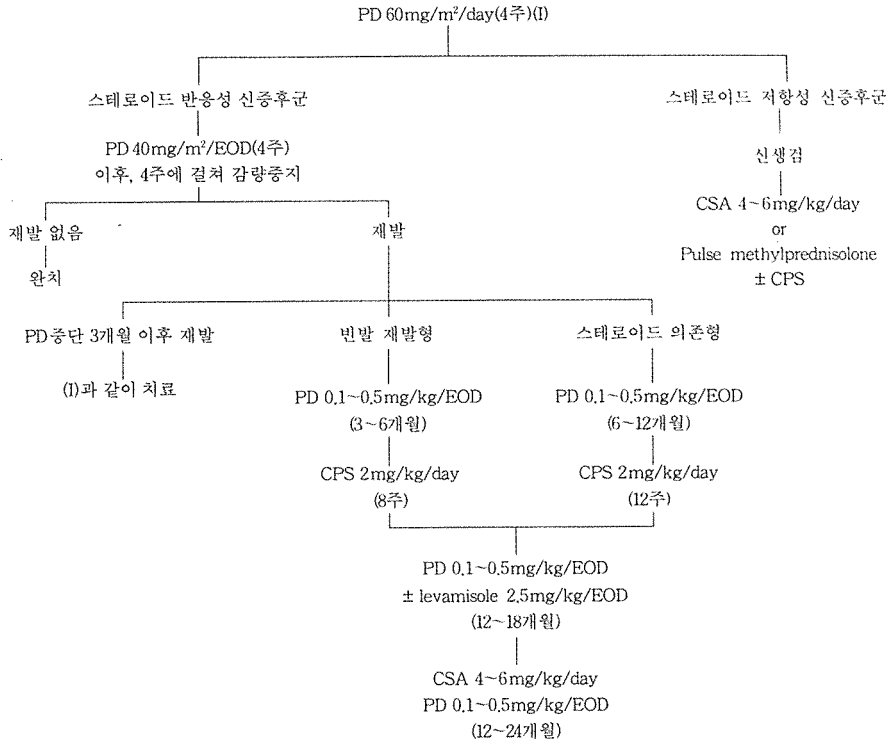
이외에도 단백뇨를 감소시킬 목적으로 Non-steroidal antiinflammatory drug와 인FK501등의 사용이 시도되었으나 확실한 효과는 보고되지 않았다.

4. 결 론

소아의 원발성 신증후군은 임상적 특징에 따라 스테로이드 반응성과 저항성 신증후군으로 분류하고 스테로이드 치료에 대한 반응성이 조직학적인 분류보다 예후를 예측하는데 더 중요하다. 소아에서 발생한 원발성 신증후군은 거의 대부분 미세변화형이고 미세변화형은 대부분 스테로이드 치료에 반응을 하므로 조직학적 소견에 관계없이 처음에는 스테로이드 치료를 시작한다. 처음 스테로이드 치료에 반응이 있는 경우 약 70%가 재발하는데 스테로이드 투여를 중단한 후 3개월 이후에 신증후군이 재발하면 처음과 같이 스테로이드 치료를 시행한다(그림 1).

반면에 재발이 빈번한 경우에는 저용량의 Prednisone을 격일로 3~6개월, 스테로이드 의존형인 경우는 6~12개월 정도 사용한다. 이후에도 재발할 경우에는 Cyclophosphamide를 빈발 재발형인 경우는 8주, 스테로이드 의존형에서는 12주 동안 사용한다. 스테로이드 치료에 잘 반응하나 약물의 부작용이 문제가 되는 경우에는 Levamisole을 1~2년간 단독 또는 저용량의 Prednisone과 병용하여 스테로이드의 요구량을 줄일 수 있다. Cyclophosphamide 치료 후에도 계속 재발하는 스테로이드 의존형은 Cyclosporine을 1~2년 사용한다. Cyclosporine을 장기간 사용할 때는 저용량의 Prednisone 격일요법을 병용하여 Cyclosporine의 요구량을 줄일 수 있으며 1년 이상 사용한 경우에는 신생검을 실시하여 신독성을 확인하여야 된다. 스테로이드 저항성 신증후군은 반드시 신생검을 실시하여 조직학적인 유형을 확인한 후에 Cyclosporine을 장기간 투여하고 Cyclosporine 치료가 실패하거나 국소성 분절성 사구체 경화증인 경우는 Mendoza 요법을 고려한다.

그림 1. 소아 신증후군 치료의 algorithm. PD : prednisolone, CPS : cyclophosphamide, CSA : cyclosporine A, EOD : every other day.



5. 참고문헌

1. 고철우, 구자국, 김기혁, 김수영 등. 소아신증후군의 임상지침. 소아과 2004;47(S4):S867-76.
2. Avner ED, Harmin WE, Niaudet P. Perdiatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2004:543-73.
3. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol 1997;8:824-32.
4. Hogg Rj, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelginger 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.

5. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: [revention of pneumo-coccal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antidiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:367-6.
6. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98:561-4.
7. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Alternate vs. intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1970;i:401-3.
8. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:824-7.
9. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephritic syndrome in children. *Acta Paediatr* 1995;84:889-93.
10. Ueda N, Chihara M, Kawauchi et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988;112:122-6.
11. Tarshish P, Todin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. 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.
12. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized

- cotrolled trials. *Kidney Int* 2001;59:1919-27.
13. Trommpeter RS. Immunosuppressive therapy in the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1989;3:194-200.
 14. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer Pf. Cyclophos-phamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: Outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003;18:661-4.
 15. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent neprotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft tur Padiatirsche Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987;62:1102-6.
 16. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long-term effects of cyclopho-sphamide on testicular funtion. *Br Med J* 1985;291:1457-60.
 17. Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, shoeib AA, et al. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent miniamal change nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:355-8.
 18. Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O. Compa-ri-son between pre- and posttreatment clinical and renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1999;52:19-24.
 19. Abramowicz M, Barnett HL, Edellmann CM Jr, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1970;1(7645):959-61.
 20. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61:1098-114.
 21. Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate Mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of dhildhood :currint status and future directions. *Pediatr Nephrol* 2005.
 22. Mendoza SA, Reznik M, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM, Treatment of sterod-resistant focal segmental glomerulosclerosis

- with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990;4:303-7.
23. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RF, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal glomerulosclerosis: A long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995;43:84-8
24. Gregory MJ, Smyer WE, Sedmant, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: A clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:543-9.
25. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003;18:906-12.
26. Delucchi A, Cano F, Rodriguez E, Wolff E, Gonzalez X, Cumsille MA. Enalapril and prednisone in children in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1088-91.
27. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM. 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.
28. Trompeter RS. Steroid resistant nephrotic syndrome: a review of the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children. In: Murakami K, Kitagawa T, Yabuta K, Saka T, eds. Recent advances in pediatric nephrology. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987:363-71.
29. Donker AJM, Brenntjens JRH, Van der Hem GK. Treatment of the nephrotic syndrome with indomethacin. *Nephron* 1978;22:374-81.
30. Mc Cauley J, Shapiro R, Ellis D, et al. Pilot trial of FK 506 in the management steroid resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1286-90.