Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 3, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.3.293
■ Original article : Clinical study ■

스테로이드 저항성 신증후군에서 cyclosporine 치료 반응 및 결과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

최형순 · 이주훈 · 박영서

= Abstract=

Therapeutic response of cyclosporine and outcome in steroid resistant nephrotic syndrome

Hyung Soon Choi, M.D., Joo Hoon Lee, M.D. and Young Seo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The aim of our study was to evaluate the therapeutic response to cyclosporine, time to remission and side effects in steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS).

Methods : This study included 22 children with idiopathic SRNS who were treated with cyclosporine between June 1989 and August 2006. Medical records were reviewed retrospectively.

Results : The mean age of patients at diagnosis was 5.2±3.3 years. The male to female ratio was 1.2:1. Pre-treatment renal biopsies showed minimal change (MCD) in 12 (54.5%), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in 8 (36.4%), membranous nephropathy (MGN) in one (4.5%) and mesangioproliferative glomerulonephritis in one (4.5%). 15 (68.2%) patients responded to cyclosporine, of whom 11 (91.6%) patients were MCD, 3 (37.5%) patients FSGS, and 1 patient MGN (MCD vs FSGS, P<0.05). The time to remission in patients who responded to cyclosporine was 31.5±15.2 days. Four of the 15 cyclosporine responders maintained complete remission even after cessation of the medication Seven still received cyclosporine, 2 were intermittently treated with steroids after discontinuation of cyclosporine, and two were treated with cyclosporine and steroids. The mean duration of cyclosporine therapy was 546.5±346.2, 1,392.9±439.7, 439.5±84.1, and 433.5±74.2 days, respectively. We performed post-treatment biopsies in 8 patients and partial interstitial fibrosis and tubular atrophy were found in two.

Conclusion : The thrapeutic response of cyclosporine is good in steroid resistant nephrotic syndrome, especially in minimal change. But, there is a problem of long term cyclosporine dependency. **(Korean J Pediatr 2008;51:293-298)**

Key Words : Children, Steroid resistant nephrotic syndrome, Cyclosporine

서 론

소아 신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지혈증, 그리고 전신부종을 특징으로 하는 흔한 사구체 질환이다. 소아 신증후군은 특발성이 90% 정도이고 이차성인 경우가 10% 정도이다. 특발성에는 미세변화형이 80% 이상이며 그 외에 국소 분절 사구체 경화증, 메산지움 증식 사구체 신염 등이 있다[1-4]. 특발성 신증후군은 대다수 스테로이드에 반응을 보이므로 초기 치료로 prednisolone (60 mg/m^2/일)을 4-8주간 투여하게 된다. 스테로이드 초기 치료에는 약 80% 이상에서 반응을 보이고 10-20% 전후에서 스테로이드에 반응하지 않는다[4]. 스테로이드 저항성 신증후군일 경우 methylprednisolone 충격 요법, cyclosporine 등의 여러 종류의 면역억제제를 사용할 수 있다. 스테로이드 저항성 신증후군 환아에서의 cyclosporine 치료에 관하여 여러 외국 보고[2, 5-7]가 있으나, 국내에서는 이와 관련된 보고가 적고 그 추적 관찰 기간도 짧다[8, 9]. 이에 본 연구에서는 스테로이드 저항성 신증후군 환아에 있어서 cyclosporine의 반응 효과, 시기, 부작용 및 다른 치료제에 대한 반응 등에 대해 비교 분석하고자 하였다.

Received : 18 September 2007, Accepted : 22 October 2007
Address for correspondence : Young Seo Park, M.D.
Department of Pediatrics, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel : +82.2.3010-3376, Fax : +82.2.3010-6978
E-mail : yspark@amc.seoul.kr

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 6월부터 2006년 8월까지 서울아산병원 소아청소년과를 방문한 신증후군 환아 386명 중에서 초기에 신장 조직검사를

하지 않고 스테로이드를 사용하였던 특발성 신증후군 환아는 276명이었으며, 이 중 254명(92.0%)은 스테로이드에 반응하였고, 22명(8.0%)은 스테로이드 저항성 신증후군이었다. 스테로이드를 4-6주간 투여하거나 스테로이드를 4주간 투여 후 1-2번의 스테로이드 충격 요법 후에도 관해가 오지 않아서 조직 검사를 시행 후 cyclosporine을 사용하였고, 1년 6개월 이상 추적 관찰하였던 스테로이드 저항성 신증후군 환아 22명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

스테로이드 저항성 신증후군을 보이는 22명 환아 모두에서 신조직검사를 시행하였고, 개개인의 cyclosporine 반응 여부를 확인하였고, 반응시에는 관해까지 도달되는 기간을 확인하였으며, 이후 cyclosporine 중단 이후의 관해 지속 여부 및 현재의 상태에 대해 확인하였다.

Cyclosporine 치료에 반응을 하지 않은 환아에서는 Mendoza protocol[10, 11]에 따른 methylprednisolone 충격 요법을 시행하여 반응 여부를 확인하였고 이후의 관해 지속 여부 및 현재 상태를 확인하였다.

Cyclosporine은 하루 2회 사용하였으며 혈장농도를 150 ng/mL 이하로 유지하였다.

치료에 대한 반응의 판정은 ISKDC (international study of kidney disease in children)[12]의 정의에 따라, 소변의 단백뇨가 4 mg/m^2/hr 미만, 또는 albustix 검사상 0 또는 trace 로 연속 3일 이상 유지되면 관해로 판정하였으며, 관해 후 3일 연속으로 40 mg/m^2/hr 또는 albustix 검사상 2+ 이상으로 3일 이상 연속으로 단백뇨가 보이면 재발된 것으로 판정하였다.

3. 통 계

본 연구에서 통계분석은 SPSS II window 12.0K (SPSS Inc. USA)를 사용하였고, 독립 표본 t-검정, 일원배치 분산분석 및 이원배치 분산 및 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 초기 반응

대상 환아는 22명으로 남녀 비는 1.2:1 이였고, 조직검사 결과 미세변화형 12명(54.5%), 국소 분절 사구체 경화증 8명(36.4%), 메산지움 증식 사구체 신염 1명(4.5%), 막성 사구체 신염 1명(4.5%) 이었으며, 이들 모두에서 감염이나 루프스 등의 2차 신염에 대한 검사는 음성이었다. 진단 당시의 평균 연령은 5.2±3.3세(1-15세)였으며, 미세변화형의 경우는 3.8±1.9세(1-8세), 국소 분절 사구체 경화증은 6.3±4.2세(1.8-15세)였다(Table 1).

22명중 15명(68.2%)에서 cyclosporine에 반응하여 관해가 유도되었는데, 조직 소견에 따라 살펴보면 미세변화형은 12명중 11명(91.7%), 국소 분절 사구체 경화증은 8명중 3명(37.5%) 이 cyclosporine에 반응하였으며(미세변화형 vs 국소 분절 사구체 경화증, P<0.05, OR 18.33, 95% CI=1.51-222.88), 막성 사구체 신염 1명도 cyclosporine 에 반응하였다. Cyclosporine 사용 후 관해 되기까지의 기간은 31.5±15.2일(13-53일)이었다.

Cyclosporine에 반응을 보이지 않은 7명중 6명은 Mendoza protocol에 따른 methylprednisolone 충격 요법을 시행하였으며, 이 중 3명에서 반응을 보였다.

Methylprednisolone 충격 요법을 시행 하지 않은 1명은 만성 신부전으로 진행되어 신이식을 시행하였다.

2. 추적 관찰

Cyclosporine에 반응을 보인 15명 중에 4명(26.7%)은 관해에 도달하여 현재 약물 사용 없이 경과 관찰 중이다. 이들의 cyclosporine 사용 기간은 평균 546.5±346.2일 이었으며, 미세변화형과 국소 분절 사구체 경화증이 각각 2명씩이었다.

나머지 11명중에 7명은 cyclosporine 의존성으로 현재 cyclosporine을 사용하며 관해를 유지하는 상태로, cyclosporine 사용 기간은 평균 1,392.9±439.7 일이었으며, 혈청 크레아티닌 0.6±0.2 mg/dL, 알부민 3.6±0.4 g/dL로 유지되었으며, 미세변화형이 5명, 국소 분절 사구체 경화증이 1명, 막성 사구체 신염 1명이었다.

마지막으로 남은 4명중 2명은 cyclosporine을 1년 이상 사용한 후 cyclosporine 중단하고 스테로이드를 간헐적으로 사용하면서 관해를 유지하고 있으며 나머지 2명은 cyclosporine 만으로 관해가 유지되지 않아 스테로이드를 함께 사용하며 증상 조절 중이다. 이들의 cyclosporine의 평균 사용 기간은 각각 439.5±84.1일, 433.5±74.2일이고, 혈청 크레아티닌은 0.5 mg/dL, 0.4±0.3 mg/dL, 알부민 4.2±0.3 g/dL, 2.3±0.8 g/dL이다.

Cyclosporine에 반응이 없었던 7명중 6명에서 Mendoza protocol에 따른 methylprednisolone 충격 요법을 시행하였는데 이 중 2명(33.3%)은 관해되었고, 미세변화형과 국소 분절 사구체 경

Table 1. Demographic and Clinical Features in Different Histopathological Group

	Histopathology				Total n=22
	MCD (n=12)	FSGS (n=8)	MGN (n=1)	MesPGN (n=1)	
Gender (M/F)	9/3	3/5	0/1	0/1	12/10 (1.2:1)
Age at diagnosis (yr)	3.8±1.9	6.3±4.2	10	9	5.2±3.3
Remission after cyclosporine use	11 91.7%	3 37.5%	1	0	15 (68.2%) P<0.05

Values are expressed as mean±SD
Abbreviations : MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MGN, membranous nephropathy; MesPGN, mesangioproliferative glomerulonephritis

화증이 각각 1명씩이었다. 1명은 부분 관해를 보여 현재 대증 치료를 병행하고 있으며 부종은 없으나 단백뇨는 지속되고, 조직검사상 국소 분절 사구체 경화증이었다. 반응이 없었던 3명중 1명은 만성 신부전으로 진행되어 신이식을 시행(조직 검사상 메산지움 증식 사구체 신염)받았으며, 다른 1명은 신증후군과 관련 없는 원인으로 돌연사 하였다(조직 검사상 국소 분절 사구체 경화증). 마지막 1명은 현재 대증 치료 중이나 소변에서 단백뇨는 지속되는 상태로, 조직검사상 국소 분절 사구체 경화증이었으며 혈액 검사상 혈청 크레아티닌 1.5-2.0 mg/dL, 알부민 2.3-2.9 g/dL, 사구체 여과율 37-41 mL/min/1.73m^{2}로 유지되고 있었다 (Fig. 1).

3. 추적 신장 조직 검사 및 부작용

장기간의 cyclosporine의 사용에 따른 신장의 독성 여부를 확인하기 위해 cyclosporine에 반응한 15명중 1년 이상 장기 투여를 하여 신장 독성의 발생 가능성이 있는 환아 8명에서 추가적인 신조직 검사를 다시 시행하였다. 조직검사 시기는 cyclosporine 사용 후 780.9±407.2일이었고, 관해를 유지하는 환아 2명(미세변화형이 1명, 국소 분절 사구체 경화증이 1명)과, cyclosporine 의존형 6명(미세변화형이 5명, 국소 분절 사구체 경화증이 1명)이었다. 이 중 2명에서는 간질의 섬유화와 세뇨관의 위축이 부분적으로 관찰되었다. 그러나, 혈청 크레아티닌은 0.6±0.2 mg/dL로 정상이었다.

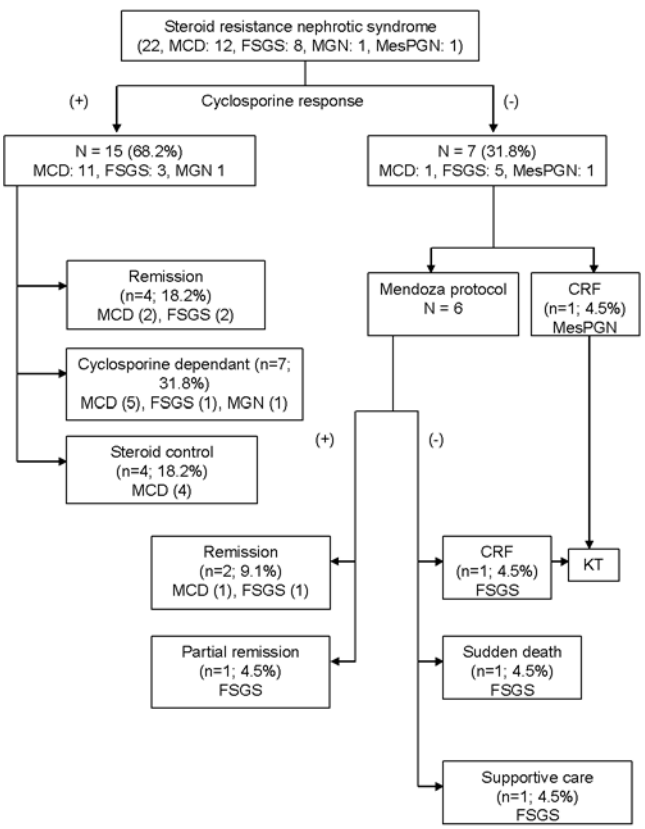

Fig. 1. The profiles of patients treated with cyclosporine with regard to the endpoints of study. Abbreviations : MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MGN, membranous nephropathy; MesPGN, mesangioproliferative glomerulonephritis; KT, kidney transplantation.

Cyclosporine을 장기간 사용한 15명의 환아 중 다모증은 8명(53.3%)에서 관찰되었고, cyclosporine과 연관된 혈압의 상승으로 혈압약을 사용한 환아는 1명(6.7%)이었다. 그 외 다른 합병증은 동반되지 않았다.

고 찰

소아 신증후군은 혈청 알부민이 2.5 g/dL 이하로 감소하고 소변에서 40 mg/체표면적m^2/시간 이상의 단백뇨가 있는 상태이다. 소아에서 신증후군이 발병한 경우 우선 진찰과 혈청학적 검사를 비롯한 기본 검사로 이차성 신증후군을 감별해내야 한다. 혈압과 자가 면역 질환에 대한 혈청 검사 소견과 혈청 보체값 등의 검사 소견이 정상인 경우 미세 변화 증후군이 그 대부분을 차지하는 특발성(일차성) 신증후군으로 잠정 진단하고 스테로이드 치료를 시도한다. 또한, 증상에 따른 대증요법으로 부종을 막기 위한 저염식과 수분 제한을 들 수 있고, 필요한 경우 이뇨제를 사용할 수 있다[2, 4, 5, 13, 14].

초기 치료로 prednisolone (60 mg/m^2/일)을 4-8주간 투여하고, 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우, 신생검을 실시하여 조직학적으로 진단한 후 치료를 결정한다. 초기 스테로이드 치료에 약 80% 이상에서 반응을 보이고 10-20% 전후에서 스테로이드에 반응하지 않는다. 특히, 조직학적으로는 미세 변화형이 약 90%, 국소 분절 사구체 경화증이 약 30%에서 스테로이드에 반응한다[2, 4, 15]. 본 연구에서는 276명 중 스테로이드를 사용 후 반응을 보인 경우는 254명(92.0%)으로 다른 보고에 비해 다소 높았는데, 그 구성원에서 미세 변화형의 비율이 상대적으로 높았을 것으로 생각된다.

스테로이드 치료에 저항성을 보이는 신 증후군에서는 조직검사를 시행하고 대체 치료로서 cyclophosphamide, cyclosporine, 또는 methylprednisolone 충격 요법 등을 사용하게 된다. Cyclophosphamide는 스테로이드 의존성 환아의 경우 67-93%의 다양한 비율의 관해[16, 17]를 보이지만, 스테로이드 저항성 환아의 경우에는 효과가 뚜렷하지 않다는 보고가 많다[18-21]. Cyclosporine의 경우 스테로이드 의존성 환아에서는 약 85%의 관해율이 보고 되었고[22], 스테로이드 저항성 환아의 경우를 살펴보면, Lieberman과 Tejani[23]의 스테로이드 저항성 국소 분절 사구체 경화증 환아를 대상으로 한 cyclosporine 단독 사용의 연구에서는, 위약을 사용한 대조군에서 완전 관해 0%, 부분 관해 16.7%에 비해 cyclosporine을 투여한 군 중 33.3%에서 완전 관해, 66.7%에서 부분 관해를 보여 모든 환아에서 단백뇨가 감소하였다고 보고하였고, Ponticelli 등[24]의 연구에서는 대증 치료를 한

대조군에서 15.8%만이 부분 관해를 보인데 비해 cyclosporine을 사용한 그룹에서는 31.8%에서 완전 관해, 27.3%에서 부분 관해를 보고하였다. Frassinetti[2]는 스테로이드 저항성 신증후군 17명을 대상으로 한 cyclosporine의 치료에 대한 논문에서 52.9%에서 완전 관해, 17.6%에서 부분 관해를 보고하였는데, 조직병리에 따른 분류 시 미세변화형은 100%에서 관해를 보였고, 국소 분절 사구체 경화증은 36.4%에서 완전 관해, 18.2%에서 부분 관해를 보였다. 그러므로, 스테로이드 저항성 환아에 있어 1차적인 치료제로서 cyclosporine의 사용을 고려하게 된다. 본 연구에서는 cyclosporine 사용 후, 스테로이드 저항성 환아 22명중 15명(68.2%)이 관해를 보였고, 미세 변화형(91.7%)이 국소 분절 사구체 경화증(37.5%)에 비하여 유의하게 관해율이 높았다.

여러 보고에서 cyclosporine의 사용 후 반응까지는 평균적으로 약 30일 전후가 소요되었고, 늦어도 2개월 이내였다[2, 23-25] 본 연구에서도 cyclosporine 사용 후 관해 되기까지의 기간은 31.5±15.2일이었다.

Mendoza protocol[10, 11]에 의한 methylprednisolone 충격 요법은 cyclosporine에 반응을 보이지 않는 환아 7명중에 6명에서 시행하였다. Mendoza 등[10, 11]의 보고에 의하면 18개월 이상의 장기적인 치료를 통해 65.6%에서 관해, 9.4%에서 지속적인 단백뇨를 보이나 정상적인 신기능을 유지하는 것으로 보고하였고, 본 연구에서도 6명중 2명은 관해(33.3%) 되었고, 1명은 부분 관해(16.7%)를 보여 현재 대증 치료 중이다. Mendoza 등[10, 11]의 보고와 본 연구에서 관해율의 차이는 치료 대상군의 차이로 생각되는 바, 위 보고에서는 첫 치료부터 methylprednisolone 충격 요법을 시행하였고, 본 연구에서는 1차로 cyclosporine을 사용한 후 반응이 없는 환아 6명을 대상으로 시행하였다.

Cyclosporine은 1980년대에 소개된 이후로, 그 작용 기전이 다른 면역 억제제와 다른 점 때문에, 스테로이드 저항성 신증후군 치료에 있어 중요한 발전으로 여겨져 왔다. Cyclosporine의 면역억제 기능은 사이클로필린(cyclophilin)에 결합하여 칼시뉴린(calcineurin)의 활성화 과정을 억제하고, 이를 통해 m-RNA의 전사를 방해함으로써 활성화된 T 림프구에서 인터루킨-2 (interleukin-2) 등의 림포카인(lymphokine)의 유리를 억제하는 것으로 설명된다[2, 4, 21, 26-29].

스테로이드 저항성 환아에 있어 cyclosporine의 사용은 다른 치료에 비해 상대적으로 높은 관해율을 유도 하지만, 대부분 감량 하거나 끊었을 때, 자주 재발을 하여 장기간 사용이 불가피해진다[30]. 본 연구에서도 cyclosporine에 반응을 보인 15명중 4명(26.7%)은 cyclosporine 중단 이후에도 관해를 유지하여 현재 약물 사용 없이 경과 관찰 중이나, 나머지 11명(73.3%)은 cyclosporine 용량을 줄이는 도중, 또는 중단 후에 재발되었다.

Cyclosporine의 장기간 사용시에는 그 부작용에 대해 고려하지 않을 수 없다. 장기 사용에 따른 부작용은 다모증, 치은 증식, 고혈압, 위장관 증상, 진전, 혈청 요산의 증가 및 신독성이 있다[29, 31, 32]. 이 중 가장 중요한 부작용인 신독성은 신세뇨관 손상에 따른 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 자극, 신장 프로스타글란딘의 대사 변화, α-아드레날린 자극, 신사구체-세뇨관 되먹임 기전 자극에 의한 신장의 혈역학적 변화 등의 복합적인 작용에 의해 발생되는 것으로 알려져 있고, cyclosporine의 용량과 사용 기간에 영향을 받는다[29, 31, 32]. 조직 검사상 신독성에 의해 신세뇨관의 위축과 세포 간질 섬유화, 세동맥 내피 점막 섬유화, 혈소판-섬유소 혈전 형성 등의 형태로 나타난다[29, 31, 32]. 다모증과 치은 증식 및 고혈압 등의 부작용은 쉽게 관찰되지만 신독성의 경우는 쉽게 파악 될 수 있는 증상이 아니다. 그러므로, 사용 중에 혈청 크레아티닌 수치의 증가나 다른 신독성 증상이 보일 시는 중단을 고려해야 하며, 혈청 크레아티닌 수치가 정상이어도 정기적인 신생검을 통한 확인이 필요하다. El-Husseini 등[14]은 43명의 스테로이드 저항성 신증후군 환아 중 다모증 31명(72.1%), 고혈압 8명(18.6%), 치은 증식 13명(30.2%)으로 보고하였고, 이 중 12명에서 추가적인 신생검을 실시하여 9명(75%)에서 cyclosporine의 신독성이 의심되는 세뇨관의 위축을 발견하였다[11]. 본 연구에서도 cyclosporine에 반응을 보인 15명중 1년 이상 장기 투여를 하고 있는 환아 8명에서 추가적인 신생검을 실시하였고, 이 중 2명에서 신독성이 의심되는 간질의 섬유화와 세뇨관의 위축이 부분적으로 관찰되었다. 그러나, 혈청 크레아티닌은 정상이었다. 그 외에도, 15명 중 일부에서 다모증과 혈압 상승이 보고되었다.

본 논문은 대상 환아의 수가 22명으로 상대적으로 작으며 적절한 대조군이 없는 후향적 관찰로, 제약과 한계를 갖고 있다. 향후 이러한 점을 보완하여 적절한 대조군을 동반한 대규모의 선향적 연구가 필요할 것으로 생각되며, 이러한 연구를 통해 스테로이드 저항성 신증후군 환아의 치료 모델의 발전을 기대할 수 있을 것이다.

요 약

목 적 : 스테로이드 저항성 신증후군에서 cyclosporine의 반응 효과, 반응 시기, 부작용 및 다른 치료제에 대한 반응을 비교 분석하고자 하였다.

방 법 : 1989년 6월부터 2006년 8월까지 서울아산병원 소아과를 방문한 신증후군 환아 중 초기에 스테로이드 치료에 반응하지 않아 신장 조직 검사 시행 후 cyclosporine을 사용한 22명을 대상으로 cyclosporine의 반응 효과, 반응 시기, 부작용 및 다른 치료제에 대한 반응을 후향적으로 조사하였다.

결 과 : 총 22명중 미세변화형은 12명(54.5%), 국소 분절 사구체 경화증 8명(36.4%), 메산지움 증식 사구체 신염 1명(4.5%), 막성 사구체 신염 1명(4.5%) 이었다. 진단 당시의 평균 연령은 5.2±3.3세이었으며 남녀 비는 1.2:1 이었다. 22명중 15명(68.2%)에서 cyclosporine에 반응하였는데, 이중 미세변화형이었던 환아는 11명(91.7%), 국소 분절 사구체경화증이었던 환아는 3명(37.5%)(미세변화형 vs 국소 분절 사구체경화증, $P<0.05$), 그리고 막성 사구체 신염 1명이었다. 관해 시기는 cyclosporine 사용 후

31.5±15.2일이었다. Cyclosporine에 반응을 보인 15명 중 4명은 약물 사용 없이 관해 상태이고, 7명은 cyclosporine 사용 중이며, 2명은 cyclosporine 중단 후 스테로이드를 간헐적으로 사용하고 있고, 2명은 cyclosporine과 스테로이드를 함께 투여하고 있다. 이들의 cyclosporine 사용 기간은 각각 546.5±346.2일, 1,392.9±439.7일, 439.5±84.1일, 433.5±74.2일이었다. Cyclosporine 사용 기간 중 혈청 크레아티닌의 변화는 없었으나 신장조직검사를 시행한 8 명중 2 명에서 간질의 섬유화와 세뇨관의 위축이 부분적으로 관찰되었다.

결 론 : 스테로이드 저항성 신증후군에 있어 cyclosporine의 반응은 비교적 좋은 편이고, 특히 미세변화 신증후군에서 그 효과가 높다. 그러나 관해를 유지하기 위해서는 장기간 사용하여야 하는 문제점이 있다.

References

1) Tarshish P, Tobin 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.
2) Frassinetti Castelo Branco Camurca Fernandes P, Bezerra Da Silvia G Jr, De Sousa Barros FA, Costa Oliveira CM, Kubrusly M, Evangelista JB Jr. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with cyclosporine: study of 17 cases and a literature review. J Nephrol 2005;18:711-20.
3) Nammalwar BR, Vijaykumar M, Prahlad N, Jain DV. Steroid resistant nephrotic syndrome is sustained remission attainable. Indian Pediatr 2006;43:39-43.
4) McBryde KD, Kershaw DB, Smoyer WE. Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2001;31:280-307.
5) Hamed RM. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. J Nephrol 1997;10:266-70.
6) Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. J Nephrol 1997;10:14-24.
7) Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephritic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. J Am Soc Nephrol 2006;17:1151-7.
8) Sohn EK, Cho BS. A clinical trial of cyclosporine A in childhood nephrotic syndrome. Korean J Nephrol 1989;8:306-14.
9) Hong IH, Ko CW, Koo JH, Cho BS, Kim JH, Yook JW, Kim PK. Long-term Cyclosporine A(Cypol(R)) therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. Korean J Nephrol 2001;20:242-9.
10) Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. Pediatr Nephrol 1990;4:303-7.
11) Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. Clin Nephrol 1995;43:84-8.
12) Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int 1978;13:159-65.
13) Choi Y, Kang HG, Park JM. Nephrotic syndrome in childhood. Korean J Nephrol 2002;21:356-61.
14) El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2433-8.
15) The primary nephrotic syndrome in children. identification of patients with minimal change nephrotic syndrome frome initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981;98:561-4.
16) Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, White RH. Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. Br Med J 1974;4:7-11.
17) Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. J Pediatr 1974;84:825-30.
18) Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. J Pediatr 1988;113:996-1001.
19) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide dose not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatr Nephrol 1996;10:590-3.
20) Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. Clin Nephrol 1984;22:109-13.
21) Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003;362:629-39.
22) Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. J Am Soc Nephrol 1994;5:1049-56.
23) Lieberman KV, Tejani A, A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. J Am Soc Nephrol 1996;7:56-63.
24) Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S , et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1993;43:1377-84.
25) Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr 1994;125:981-6.
26) Snyder SH, Sabatini DM, Lai MM, Steiner JP, Hamilton GS, Suzdak PD. Neural actions of immunophilin ligands. Trends Pharmacol Sci 1998;19:21-6.
27) Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989;321:1725-38.
28) Tejani A. Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosen-

thal CJ, Khawar MR. Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. J Pediatr 1987; 111:1056-62.
29) Kim PK, Kim JH, Chin HJ, Jeong HJ. Therapeutic effect of cyclosporine a on the severe Henoch-Scholein purpura nephritis. J Korean Soc Pediatr Nephrol 1998;2:110-7.
30) Niaudet P, Broyer M. Cyclosporine in the therapy of idiopathic nephrotic syndrome in children. International yearbook of nephrology. Kluwer Academic Publisher 1989:155-68.
31) Klintmalm G, Bohman SO, Sundelin B, Wilczek H. Interstitial fibrosis in renal allografts after 12 to 42 months of cyclosporine treatment: Beneficial effects of low dose in early post transplant period. Lancet 1984;2:950-4.
32) Neild GH, Reuben R, Hartley RB, Cameron JS. Glomerular thrombi in renal allografts associated with cyclosporine treatment. J Clin Pathol 1985;38:253-8.