

소아 신증후군 임상지침

고철우*, 구자욱, 김기혁, 김수영, 배기수, 이대열, 정우영, 하태선

경북대학교 의과대학 소아과학교실*

대한소아신장학회 소아신증후군 가이드라인 위원회

1. 서론

신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지질혈증 및 전신부종을 특징으로 하는 임상 증후군이다. 소아에서는 일차성 신증후군이 90%를 차지하며, 미세변화형(85%), 국소성 분절성 사구체 경화증(10%), 메산지움 증식성 사구체 신염(5%), 기타 막증식성 사구체 신염, 막성 사구체 신염 등이 있다. 이차성 신증후군은 Henoch-Schonlein 자반증, 전신성 홍반성 낭창 등의 전신 질환, B형 간염 바이러스 감염, 약물에 의한 경우 등이며, 약 10%를 차지한다. 미세변화신증후군은 소아 원발성 신증후군의 원인중 가장 흔한 질환으로서 7세 이하의 소아에서는 90%, 연장아에서는 50%를 차지한다¹⁾.

미세변화신증후군은 광학현미경상 사구체는 정상이며, 면역 형광 현미경 검사에서는 면역 글로불린의 침착이 없고, 전자현미경에서만 미만성으로 사구체 상피세포 족돌기의 소실을 볼 수 있다¹⁾. 최근, 소아에서 원발성 미세변화신증후군의 유병율은 감소하고, 원발성 국소성 분절성 사구체 경화증의 유병율은 증가하는 추세이다^{2,3)}.

2. 임상적 특징과 경과

소아의 미세변화신증후군은 고혈압, 혈뇨 등의 신염 소견을 동반하는 경우는 흔하지 않으며, 스테로이드에 대한 반응은 매우 좋다. 따라서 고혈압, 혈뇨, 스테로이드 저항성이 있으면 미세변화신증후군으로 진단될 가능성이 낮아진다. 미세변화신증후군의 호발 연령은 2-9세이며, 남아에서 약 2배 정도 흔하다. 생후 3개월 이전 이거나 사춘기 이후에 발병한다면 미세변화신증후군의 가능성이 낮아진다³⁻⁵⁾.

미세변화신증후군의 자연 완치율은 10-75%이며, 복막염 등과 같은 합병증으로 사망하거나 말기신부전으로 이행되는 예는 4-5%로서 장기적인 예후는 매우 좋다^{4,6,7)}.

첫 스테로이드 치료에 대한 반응은 이 질환의 장기적인 예후와 밀접한 관계가 있다. 첫 8주간의 스테로이드 치료에도 불구하고 단백뇨가 지속된 환자의 21%가 말기신부전으로 진행되고, 6개월 후에도 단백뇨가 지속되었던 환자의 35%는 말기신부전으로 진행된다⁸⁾.

스테로이드 치료에 잘 반응하는 소아 원발성 신증후군 환자의 약 30%는 첫 발병 후에 재발이 없고, 10-20%에서는 첫 치료 후 수개월 내에 재발하지만 3-4차례의 재발 후에는 완치된다. 나머지 40-50%의 환아는 재발이 빈번하거나 스테로이드 치료 도중에 재발한다⁹⁾.

3. 임상적 질병 분류

소아의 원발성 신증후군은 임상적인 특징에 의하여 (1)빈발 재발형 (2)스테로이드 의존형 (3)스테로이드 저항형으로 분류할 수 있다. '빈발 재발형'은 재발이 6개월에 2회 이상 혹은 1년에 4회 이상 있는 경우이다. '스테로이드 의존형'은 '빈발 재발형'중에서 스테로이드 치료중이거나 중지한지 2 주 이내에 재발하는 경우이다. '스테로이드 저항형'은 고용량의 스테로이드를 4 주동안 매일 투여하여도 관해가 유발되지 않는 경우이다¹⁾. 일부에서는 4주 투여후 pulse methylprednisolone (30 mg/kg/dose)을 격일로 3회 투여 후에도 관해가 없는 경우로 하자는 주장이 있다^{9,10)}.

'재발'은 일회뇨 단백/크레아티닌 비 > 2.0 mg/mg 혹은 아침 (첫) 소변의 dipstick 검사에서 단백 > +2 가 3일 연속하여 측정되는 경우 (부분적 생화학적 재발) 이며, 부종과 저알부민혈증 (<2.5 gm/dL)이 동반되면 '임상적 완전 재발'이다. '관해'는 부종이 사라지고 요단백배설량 < 4 mg/m²/hr 이거나 아침 (첫) 소변의 dipstick 검사에서 - 혹은 ±로 3일 이상 지속되는 경우이다¹⁾.

4. 소아 원발성 신증후군의 치료

소아 원발성 신증후군의 치료를 위하여 스테로이드를 비롯한 여러 가지 면역억제제가 사용된다. 임상에서 흔히 사용되는 면역억제제는 cyclophosphamide, chlorambucil, cyclosporin 및 levamisole 등이 있다.

4.1. 처음 발병한 신증후군

경구 prednisolone 60 mg/m²/day (2 mg/kg/day, 최대 용량 60 mg)을 4주간 매일 사용하고, 40 mg/m²/day (1 mg/kg/day, 최대 용량 40 mg)으로 4 주간 격일요법을 시행한다. 이후 약 4주에 걸쳐서 감량 중지한다.

(강력한 증거)

(주 1) 첫 치료 기간이 짧으면 재발율이 높다고 보고되고 있다¹¹⁻¹³⁾. 독일의 한 연구에 의하면¹²⁾, prednisolone을 매일 6주 동안 사용하고, 격일요법을 6주 동안 시행 하였을 때 1년후의 재발율이 4 주 동안 사용하였을 때 보다 유의하게 낮았다고 보고되었다 (36 vs 61%). 그러나 이러한 사실이 한국을 비롯한 동양계의 소아에서 확인되지는 않았고, 더 긴 기간을 치료하여서 추가될 수 있는 성장 지연, 백내장, 골다공증 등의 부작용 등을 고려하여야 한다.

(합리적인 증거)

(주 2) 신증후군의 치료에 사용되는 경구용 스테로이드는 구미의 경우 광질코티코이드 (mineralocorticoid) 작용이 적은 prednisone을 사용하지만 현재 이 제형은 우리나라에서 사용이 불가능하므로 prednisolone으로 대체되어 사용되고 있다. Deflazacort (Calcort[®])는 당대사와 관련한 부작용을 감소시키기 위하여 prednisolone을 대체하여 사용되고 있다.

4.2. 재발의 치료

신증후군이 재발한 경우는 prednisolone 60 mg/m²/day (2 mg/kg/day, 최고 용량 60 mg)을 매일 경구 투여하고 (최소 2주 동안), 연속하여 3일 동안 요단백이 음성이면 prednisolone 40 mg/m²/day (1 mg/kg/day, 최고 용량 40 mg)를 격일로 4주간 투여한다. 이후 4주 동안에 걸쳐서 서서히 감량 중지한다.

(강력한 증거)

(주) ISKDC의 연구에 의하면⁸⁾, 재발시에도 prednisolone 60 mg/m²/day을 매일 4 주 동안 사용하면 관해의 기간이 더 길지만 (3.27 vs 1.48 months), 치료 후 8개월째에는 재발율에서 차이가 없다. 따라서 재발 시에 고용량의 스테로이드를 장기간 사용하면 스테로이드의 부작용을 추가시킬 우려가 있다.

4.3. 빈발 재발형/스테로이드 의존형의 치료

4.3.1. 스테로이드

4.2. (재발의 치료)를 시행한 후 prednisolone 0.1-0.5 mg/kg를 격일로 약 3-12 개월 동안 유지치료를 시행한다. 유지 치료의 기간은 빈발재발형에서 3-6개월, 스테로이드 의존형에서 6-12개월 정도 시행한다.

(합리적인 증거)

(주 1) 저용량의 prednisolone을 장기간 격일로 사용하면 재발을 줄이고 부작용을 최소화할 수 있는 장점이 있다¹⁴⁾. 그러나 prednisolone을 장기간 사용할 때는 성장장애, 고혈압 등의 부작용은 최소한 3개월 간격으로, 백내장은 적어도 1년 간격으로 정기 검진을 반드시 시행하여야 한다. 스테로이드의 부작용이 문제가 되면 다른 면역억제제의 사용을 적극적으로 고려하여야 한다.

(주 2) Grupe 등¹⁴⁾은 재발이 있을 때 prednisone 40-60 mg/m²/day를 연속하여 4-5일 동안 요단백이 음성이 될 때까지 사용한 후 격일 요법으로 전환하여 점차적으로 15-20 mg/m²가 될 때까지 감량하여 12-18 개월 동안 사용하기를 권장하였다. 그러나 초기 재발

때부터 이 치료법을 사용할 경우 재발의 임상적인 형태를 파악하기 곤란하므로 면역억제제를 사용한 2차 치료를 이미 시행하였거나, 시행할 수 없을 때 고려하여야 한다.

4.3.2. 세포독성약제 (cyclophosphamide/chlorambucil)

소아 원발성 신증후군의 치료에 흔히 사용되는 세포독성약제는 cyclophosphamide와 chlorambucil이다¹⁵⁻¹⁷⁾. 장기간의 반복되는 스테로이드 치료는 심각한 부작용을 동반하게 되며, 특히 소아의 경우 성장장애, 비만, 골다공증, 백내장, 심리 장애 등이 문제가 된다⁹⁾. 스테로이드 부작용을 줄이거나 신증후군의 관해 상태를 장기간 유지하기 위한 목적으로 세포독성약제의 사용을 고려하여야 한다.

4.3.2.1. Cyclophosphamide

빈발재발형과 스테로이드 의존형 신증후군 환자의 스테로이드 부작용을 줄이거나 관해 상태를 장기간 유지시키기 위한 목적으로 cyclophosphamide 2-2.5 mg/kg/day을 8-12 주 동안 매일 아침에 1회씩 경구 투여한다 (허용 총 투여량 < 180-200 mg/kg). 투여 기간은 빈발재발형은 8주, 스테로이드 의존형은 12주 이다.

(우수한 증거)

(주 1) 치료기간 동안은 최소한 2주 간격으로 혈액검사를 시행하여 백혈구수가 3000/mm³ 이하이면 투약을 중지하고, 감염이 있을 때에도 투약을 중지시킨다. 투여 전에 생식기 독성과 같은 주요 부작용에 대하여 환자 보호자에게 충분히 설명하여야 하고, 특히, 가임기에 있는 사춘기 남아에게 사용하여야 할 경우에는 가능하면 정자 보관을 한 후 사용하기를 권장한다.

(주 2) Cyclophosphamide 치료 효과에 관한 연구에 의하면, cyclophosphamide를 8주 동안 투여하였을 때 빈발재발형에서는 70%에서 장기간의 관해가 있었으나 스테로이드 의존형에서는 30%에서만 장기간의 관해가 있었다¹⁸⁻²¹⁾.

(주 3) 독일의 한 연구에 의하면²²⁾, 스테로이드 의존형 환자에게 cyclophosphamide 2-2.5 mg/kg/day를 12주 동안 매일 투여하였을 때, 2년 동안의 관해율이 67%였으나, 8주 동안 투여하였을 때는 30%에 불과하였다.

(주 4) 세포독성약제의 주요 부작용은 생식기 독성과 암의 발생이다. 생식기 독성은 특히 사춘기 남아에서 많다. 세포독성약제의 생식기 독성은 총누적 투여량과 밀접한 관계가 있으며, cyclophosphamide는 200-300 mg/kg, chlorambucil은 8-10 mg/kg 이상에서 발생할 수 있다. Cyclophosphamide 2 mg/kg를 12주 동안 투여하면 총 투여량은 180-200 mg/kg 이어서 안전하다고 할 수 있다^{23,24)}. 소아에서 세포독성약제에 의한 암의 발생은 매우 드물다¹⁷⁾.

4.3.2.2. Chlorambucil

빈발재발형과 스테로이드 의존형 신증후군 환자의 스테로이드 부작용을 줄이거나 관해 상태를 장기간 유지시키기 위한 목적으로 chlorambucil 0.2 mg/kg/day를 8주 동안 경구 투여한다.

(우수한 증거)

(주) Cyclophosphamide와 같이 빈발재발형이 스테로이드 의존형에 비하여 더 효과적이며, 나타나는 부작용도 비슷하다^{23,24}. 고용량에서 부작용의 위험성도 높아진다. 그러나 심한 부작용은 chlorambucil에서 더 흔하다고 보고되고 있다^{15,17}.

4.3.3. Levamisole

빈발 재발형이나 스테로이드 의존형 신증후군 환자에서 스테로이드의 요구량을 감소시키기 위한 목적으로 사용한다. 재발시 4.2. (재발의 치료)에서와 같이 prednisolone을 사용하여 관해를 유도한 후 levamisole 2.5 mg/kg을 1-2 년간 격일로 경구투여 한다.

(우수한 증거)

(주 1) 부작용으로 가역적 중성백혈구감소증이 있을 수 있으므로 정기적으로 백혈구수를 검사하여야 한다. 소아에서는 다른 면역억제제와 세포독성약제에 비하여 상대적으로 심각한 부작용이 없이 관해를 유지시킬 수 있는 장점이 있다.

(주 2) Levamisole의 사용 중에는 스테로이드의 요구량을 감소시키지만 투약을 중지하면 3개월 이내에 상당수의 환자에서 재발이 있다²⁵⁻²⁸. Levamisole은 1-3년까지 사용한 보고가 있으나 장기간 사용 시에는 면역성 혈관염이 3% 정도에서 발생할 수 있다²⁹.

4.3.4. Cyclosporin

스테로이드 의존형 환자에게 스테로이드의 요구량을 줄이고, 관해를 유지시키기 위한 목적으로 cyclosporin 4-6 mg/kg를 하루 2회 균등 분복하여 약 1년 동안 사용할 수 있다.

(강력한 증거)

(주 1) Cyclosporin을 사용하는 동안은 1-2개월 간격으로 혈청 크레아티닌을 측정하여 신독성 발현 여부를 반드시 확인하여야 한다.

(주 2) Cyclosporin은 관해를 유도하고 유지하는데 효과적이며, 관해 유도율은 약 80% 이상으로 cyclophosphamide와 비슷하거나 우수하다. 그러나 cyclosporin은 용량을 감량하거나 투약을 중지하면 대부분의 환자에서 재발하므로 장기간 사용하여야 한다. Cyclosporin을 사용 중이거나 사용 후에 재발하는 환자에게 저용량의 프레드니솔론을 격일로 병용하면 효과적일 수 있다³⁰⁻³³).

(주 3) Cyclosporin의 신독성은 임상적 혹은 생화학적으로 신기능의 장애 소견없이 나타날 수 있으며, 신생검을 통하여 확인되기도 한다^{34,35}). Cyclosporin의 신독성을 가장 확실하게 확인하는 방법은 신생검이므로 cyclosporin을 1년 이상 장기간 사용한 경우에는 임상적으로 무증상인 경우라도 신생검을 시행하는 것이 바람직하다. 만약, 신생검을 시행할 수 없다면 방사선 동위원소를 사용한 사구체 여과율의 측정 등을 시행하여 신기능의 변화를 확인하기 위한 노력을 하여야 한다.

(주 4) Cyclosporin은 지용성 약제이므로 혈중 농도는 혈중 콜레스테롤 치에 의하여 영향을 받는다. 임상보고에 의하면³⁶), cyclosporin 6 mg/kg로 투여하였을 때 혈중 콜레스테롤 치가 높거나 혈중 농도가 낮은 환자에서 치료의 실패율이 높다. 그러므로 혈중 콜레스테롤 치가 매우 높은 경우 cyclosporin 6mg/kg를 투여하여 반응이 없을 경우, 투여량을 증가시켜 100-200 ng/ml 정도의 혈중농도를 유지하도록 한다.

(주 5) 영아나 어린 소아에서는 cyclosporin의 대사 제거가 빠르므로 성인에 비하여 상대적으로 투여 용량이 많다³¹). Cyclosporin은 cytochrome P450 효소계를 억제하거나 활성화 시키는 약제와 동시 투여할 때는 투여 용량을 조절하여야 하며, 신독성의 발현을 증가시키는 약물과 동시 투여 시에는 주의를 요한다³⁰).

4.4. 스테로이드 저항형의 치료

스테로이드 저항형은 4주 동안의 고용량 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우이다. 일부에서는 4주 동안 투여한 후 pulse methylprednisolone 30 mg/kg을 3회 격일로 정맥주사한 후에도 단백뇨가 지속되는 경우로 하자는 의견이 있다.

만약 스테로이드 저항형으로 확인되면 (1) 신생검을 시행하여 미세변화형 신증후군 이외의 다른 원발성 신증후군 인지를 반드시 확인하여야 하고, (2) 신증후군의 가족력이 있다면 반드시 NPHS2 유전자 등의 돌연변이 유무를 반드시 확인하여야 한다.

(주) 사구체 상피세포의 족돌기에 발현되는 podocin은 NPHS2 유전자에 의하여 조절되며, 이것은 가족력이 있는 국소성 분절성 사구체경화증 환자에서 이 유전인자의 돌연변이가 있고 상염색체 열성으로 유전된다³⁷⁻³⁹). 그러나, 가족력 없이도 산발적으로 NPHS2 유전자의 돌연변이가 보고되고 있으므로⁴⁰⁻⁴²), 모든 스테로이드 저항형 환자에게 NPHS2 유전자 검사를 권장한다. NPHS2 유전자에 돌연변이가 있는 환자는 과도한 면역억제치료를 필요로 하지 않는다.

4.4.1. Cyclosporin 4-6 mg/kg/day를 1-2년 동안 매일 균등한 양을 2회 경구투여 한다.

(우수한 증거)

(주 1) 스테로이드 저항형에서 cyclosporin의 사용은 그 효과가 완전하지 않더라도 단백뇨 감소 및 신증 완화의 효과가 있을 경우에는 계속 사용할 수 있으나, 3-6개월 동안 투여하여도 그러한 효과가 없으면 다른 치료를 시행하여야 한다^{43,44}).

(주 2) 스테로이드 저항형의 경우, 경구로 cyclophosphamide, azathioprin 등을 스테로이드와 병용 투여하더라도 스테로이드 단독 투여에 비하여 완전 관해율이 높지 않다⁴⁵). 그러나, cyclosporin은 치료 효과가 높았으며, 조직학적으로 미세변화신증후군이 국소성 분절성 사구체 경화증보다 잘 반응하였다⁴⁵).

4.4.2. Pulse methylprednisolone 요법 (Mendoza 요법)은 모든 치료가 실패하였을 때 시도해 볼 수 있다. Mendoza 요법은 pulse methylprednisolone (30 mg/kg 정맥주사)와 경구용 prednisolone (2 mg/kg/every other day)를 2 주간 사용한 후, 요단백이 지속되면 cyclophosphamide (2-2.5 mg/kg/day)를 8-12 주 동안 사용한다. Pulse methylprednisolone은 첫 2주 동안, 주3회; 8주 동안, 주1회; 다음 8주 동안, 격주; 다음 9개월 동안, 월1회; 마지막 6개월 동안, 격월로 시행한다.

(주 1) Mendoza 요법은 스테로이드 저항성 국소성 분절성 사구체 경화증 환아를 대상으로 장기간 추적 관찰한 결과 환자의 3/4에서 관해가 있었고, 말기신부전으로의 이행이 5%에 불과하다고 보고 되었다⁴⁶). 그러나 다기관 연구에서는 이러한 효과가 확인되지 않았다⁴⁷).

(주 2) 스테로이드 저항형 환아에게 cyclophosphamide를 단독으로 투여하면 관해율이 약 20% 정도로서 치료효과가 우수하지 않다⁴⁸). 그러나 pulse methylprednisolone과 병용하면 치료 효과가 상승한다⁴⁶).

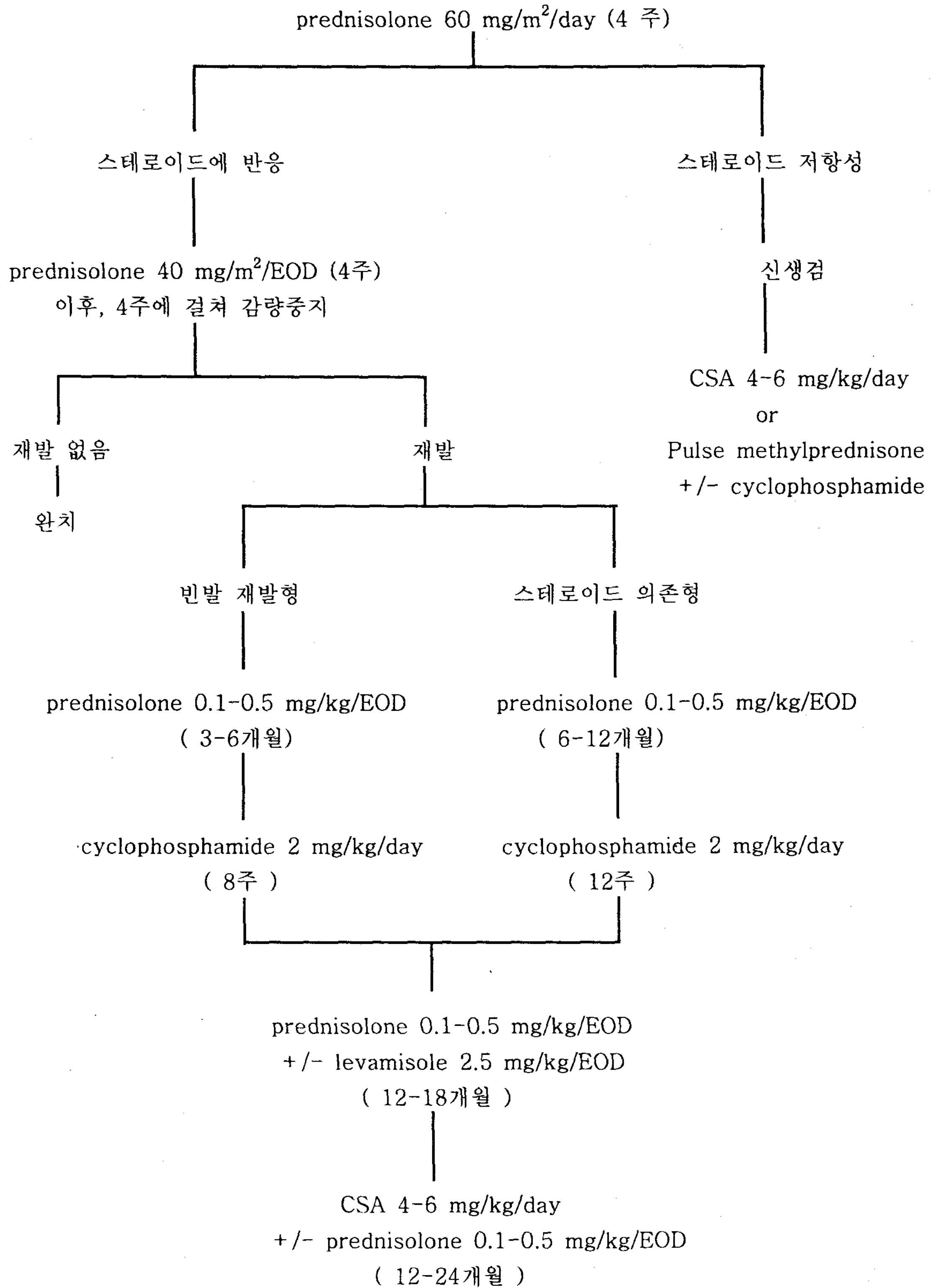
4.4.3. ACE (angiotensin converting enzyme) 억제제인 enalapril 0.2-0.6 mg/kg/day 투여할 경우 스테로이드 저항형 신증후군에서 단백뇨가 상당히 감소된다. 그러나 단백뇨 감소 및 신기능 악화의 예방 효과는 확실하지 않다. 임상적으로 단백뇨를 감소시키기 위한 보조 요법으로 사용할 수도 있다⁴⁹).

4.5. 빈발재발형/스테로이드 의존형/스테로이드 저항형의 권장 치료

원발성 신증후군이 재발하면 4.2. (재발의 치료)를 시행하고, 빈발재발형이면 저용량의 prednisolone을 격일로 3-6개월, 스테로이드 의존형은 6-12개월 정도 사용한다. 저용량의 prednisolone을 장기간 격일로 사용하면 재발을 줄이고 부작용을 최소화 할 수 있다. 이후에도 재발할 경우 cyclophosphamide를 빈발재발형은 8주 동안 스테로이드 의존형은 12주 동안 사용한다. Cyclophosphamide 사용 후에도 재발하는 스테로이드 의존형은 cyclosporin을 1-2년 동안 사용한다. 이후에도 재발하는 스테로이드 의존형은 4.2. (재발의 치료)를 시행하여 관해를 유도하고, 저용량의 프레드니솔론을 격일로 12-16개월 동안 유지 치료할 수 있다. 스테로이드의 부작용이 문제가 되면 levamisole (4.3.3.)을 1-2년간 단독 혹은 저용량의 prednisolone과 병용하여 스테로이드의 요구량을 감소시킬 수 있다. Cyclosporin을 장기간 사용할 때에는 저용량 prednisolone 격일 요법을 병용하여 cyclosporin의 요구량을 줄일 수 있으며, 1년 이상 사용한 경우에는 신생검을 시행하여 신독성을 확인하여야 한다.

스테로이드 저항형은 반드시 신생검을 시행하여 미세변화신증후군 이외의 원발성 신증후군인지를 확인한 후에 cyclosporin을 장기간 투여하고, Cyclosporin 치료가 실패하거나 국소성 분절성 사구체 경화증으로 진단되는 경우는 Mendoza 요법을 고려한다.

소아 신증후군 치료의 Algorithm



※ CSA, Cyclosporin A; EOD, Every other day

5. 신증후군 환자의 대증요법

5.1. 부종

부종의 치료는 일차적으로 염분제한을 통하여 이루어져야 한다. 그러나 중등도 이상의 저나트륨혈증 (혈중 나트륨치 125 mEq/L 이하, 고지혈증으로 인한 가성 저나트륨혈증 제외)이 있으면 수분도 제한하여야 한다. 혈중 나트륨치는 혈중 지질에 의하여 영향을 받아서 '가성 저나트륨혈증'이 있을 수 있다. 복수, 대량의 늑막 삼출 혹은 심한 음낭 부종이 있으면 입원하여서 치료하여야 한다. 이뇨제의 사용은 혈장량을 감소시켜서 혈전증, 저혈량, 저나트륨혈증 혹은 급성신부전을 일으킬 위험성이 있으므로⁴⁾ 주의하여야 한다. 중등도의 부종이 있고, 신기능이 정상이라면 spironolactone (5-10 mg/kg)을 사용할 수 있다. 부종이 매우 심하고 저혈량이 있다면 20% 알부민 (1 gm/kg/day)를 정맥주사하고 30분후에 furosemide (1-2 mg/kg/day)를 정맥주사 할 수 있다. 그러나 이때는 혈량 과부하로 인한 폐부종, 고혈압, 심부전 등이 발생할 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.

5.2. 혈전색전증

심한 저알부민혈증이 있는 신증후군 환자들에게는 혈전색전증이 발병할 위험성이 있다. 저알부민혈증이 있는 소아 환아는 움직임을 권장하고, 저혈량으로 인한 혈액농축을 피하며, 폐혈증과 혈량의 감소는 조기에 치료하므로써 혈전색전증을 예방하도록 하여야 한다^{4,5)}. 예방적 항응고제의 사용은 권장되지 않지만, 혈청 알부민 <2.0 gm/dL 인 환아에서 혈중 섬유소원 > 6 gm/L 이거나 항트롬빈(antithrombin) < 70% 인 경우 혈전색전증의 위험성이 높으므로 저용량의 aspirin (5-10 mg/kg/day)을 예방적으로 사용할 수 있다. 혈전이 발생하면 초기에 heparin을 정맥주사하여야 하며, 이 경우 통상적인 용량보다 많이 사용하여야 한다.

5.3. 세균감염

신증후군 환아에서는 혈중 IgG, factor B, factor D 등의 감소로 인하여 감염이 쉬우며, 특히 1차성 복막염이 발병할 수 있다^{4,9)}. 복막염의 원인균은 폐렴구균이 가장 흔하고, 그람 음성균도 원인균이 된다^{4,5,9)}. 복막염이 의심되는 환아는 복수 천자후 세균학적 검사를 시행하고 적절한 항생제를 투여하여야 한다. 예방적 항생제의 사용은 권장하지 않는다.

5.4. 성장장애와 골감소증(osteopenia)

성장기에 있는 신증후군 소아의 경우 치료제인 부신피질호르몬에 의하여 성장호르몬의 결핍이 발생하여 성장장애가 초래된다⁹⁾. 아주 소량의 부신피질호르몬 (prednisolone 5 mg/day)에서도 성장호르몬의 생성과 분비는 영향을 받는다. 최근 부신피질 호르몬 치료를 받아서 성장장애가 발생하는 소아에서 성장호르몬 대체요법이 시도되고 있으나 아직까지 분명한 효과가 확인되지 않았다⁵⁾. 따라서 성장장애는 스테로이드의 투여를 최소화하여서 예방

토록 노력하여야 한다.

소아 신증후군 환자의 경우 장기간 부신피질호르몬으로 인하여 골감소증이 발생하고, 비타민 D 결합단백의 요중 손실로 인하여 비타민 D 결핍이 발생할 수 있다⁴⁾. 따라서 부신피질호르몬을 투여하는 환자에서는 예방적으로 칼슘 (500-1,500 mg/day)를 투여하도록 권장하며, 필요시에는 비타민 D (400-800 unit/day)을 보충하여야 한다.

참고 문헌

1. 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.
2. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999;55:1885-90.
3. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children?. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1107-13.
4. 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.
5. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingeltinger 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.
6. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr* 1991;150:380-7.
7. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: From childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003;41:550-7.
8. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal changes nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:769-76.
9. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal and segmental glomerular sclerosis. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Cameron S, Davison MA, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E, et al, editors. Oxford Medical Publications, 1992. p. 298-339.
10. Murnaghan K, Vasmant D, Bensman A. Pulse methylprednisolone in severe idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1984;73:733-9.

11. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Society of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1982;101:514-8.
12. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Lancet* 1988;1:380-3.
13. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1155-62.
14. Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger J. Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976;295:746-9.
15. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001;59:1919-27.
16. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982;306:451-4.
17. Trompeter RS. Immunosuppressive therapy in the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1989;3:194-200.
18. 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.
19. Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent-relapsing minimal-lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1974;84:825-30.
20. McDonald J, Murphy AV, Arneil GC. Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis. *Lancet* 1974;2:980-2.
21. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: Outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003;18:661-4.
22. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Arch Dis Child* 1987;62:1102-6.
23. Guesry P, Lenoir G, Broyer M. Gonadal effects of chlorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1978;92:299-303.
24. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long-term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J* 1985;291:1457-60.
25. Dayal U, Dayal A, Shastry JC, Raghupathy P. Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron* 1994;66:408-12.
26. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001;59:1919-27.
27. Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, Shoeib AA, et al. Levamisole : adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic

- children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:355-8.
28. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* 1991;337:1555-7.
 29. Bagga A, Hari P. Levamisole -induced vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1057-8.
 30. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1049-56.
 31. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991;35 Suppl 1:31-6.
 32. Tejani AT, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988;33:729-34.
 33. Niaudet P. Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome: A multicenter randomized controlled trial. The French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 1992;6:1-3.
 34. Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O. Comparison 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.
 35. Habib R, Niaudet P. Comparison between pretreatment and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994;42:141-6.
 36. Ingulli E, Tejani A. Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:254-9.
 37. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349-54.
 38. Fuchshuber A, Jean G, Gribouval O, Gubler MC, Broyer M, Beckmann JS. Mapping a gene (SNR1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4:2155-8.
 39. Frishberg Y, Rinat C, Megged O, Shapira E, Feinstein S, Raas-Rothschild A. Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:400-5.
 40. Caridi G, Bertelli R, Carrea A, Di Duca M, Catarsi P, Artero M, et al. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2742-6.
 41. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:388-93.
 42. Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, Dagnino M, Emma F, Onetti Muda A, et al.

- Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1278-86.
43. 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.
 44. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedmanet, 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.
 45. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):906-12.
 46. Mendoza SA, Reznik M, 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. Delucchi A, Cano F, Rodriguez E, Wolff E, Gonzalez X, Cumsille MA. Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1088-91.