

중증 Henoch-Schönlein Purpura Nephritis 환아에서 Cyclosporine A의 치료효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 병리학교실*

진 현종 · 김 지홍 · 김 병길 · 정 현주*

< 한 글 요약 >

목 적 : 신증후군을 동반한 Henoch-Schönlein purpura nephritis는 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있으며 현재 스테로이드와 여러 면역억제제로 치료하고 있으나 정립된 고식적인 치료방법은 없다. Cyclosporine A는 잘 알려진 면역억제제로서 현재 신장 이식환자나 스테로이드에 반응하지 않는 사구체 질환에 많이 쓰이고 있다.

본 연구의 목적은 신증후군을 동반한 소아 Henoch-Schönlein purpura nephritis 환자에서 cyclosporine A(CsA)의 치료효과를 알아보고, 이미 보고된바 있는 rifampin(RFP)과 azathioprine(AZA)과의 치료효과를 비교하고자 함이다.

방 법 : 신장조직검사를 통해 확인된 총 37명의 신증후군을 동반한 Henoch-Schönlein purpura nephritis 환자가 이 연구에 포함되었으며, 이중 17명은 평균 6-8개월간 CsA(5 mg/kg/day)로, 7명은 9-12개월간 RFP(10-20 mg/kg/day)으로, 13명은 8개월간 AZA(2 mg/kg/day)으로 치료하였다. 모든 환자에서 저용량 경구 스테로이드(0.5-1 mg/kg, qod)를 함께 사용하였으며 치료 종결 후 모든 환자에서 1개월 후에 추적 신장조직검사를 시행하였다.

결 과 : 신증후군의 완전관해율은 평균 추적 관찰 기간 16, 21, 11개월 후 CsA group 58.8%, RFP group 57.1%, AZA group 38.4%이었고, 부분관해를 포함한 관해율은 CsA group 88.2%, RFP group 85.7%, AZA group 84.6% 이었다. 혈뇨의 소실율은 CsA group 58.8%, RFP group 57.1%, AZA group 41.2% 이었다.

임상상태의 호전을 보인 경우는 CsA group은 17명 중 17명, RFP group은 7명 중 7명, AZA group은 13명 중 10명이었다. 두 번의 신장조직검사를 통해 병리등급이 상향조정된 경우는 CsA group 5명(29.4%), RFP group 0명(0%), AZA group 2명(12.4%) 이었고, 면역형광검사 소견상 호전을 보인 경우는 CsA group 15명(88.2%), RFP group 6명(85.9%), AZA group 4명(30.8%) 이었다.

결 론 : 본 연구 결과, CsA는 RFP처럼 우수한 신증후군의 완전관해율을 보였으며, 면역형광 검사상에서도 의미있게 호전된 소견을 보이는 바(P=0.004) 아직 치료방법이 확립되지 않은 상황에서 CsA는 RFP과 더불어 신증후군이 동반된 심한 HSP 신염에서 추천할만한 약제로 사료된다.

서 론

Henoch-Schönlein purpura(HSP)에서 신장을 침범하는 경우는 25-100%로 매우 다양하며^{1,2)} 발병 당시의 혈뇨의 정도, 단백뇨의 동반 여부 및 조직병리학상 사구체 병변의 정도에 따라 예후도 다양하다³⁾. 이 중 신증후군을 동반하는 경우는 30-50%로 이 경우 예후는 좋지 않은 것으로 알려져 있으며^{4,5)}, 현재 스테로이드와 여러 면역억제제로 치료하고 있으나 아직 효과적인 치료방법에 대해서는 확립되어 있지 않다⁶⁾.

Cyclosporine A(CsA)는 11개의 아미노산으로 구성된 hydrophobic cyclic endecapeptide로서 Borel 등⁷⁾에

의해 발견되었으며, 1978년 Calne 등⁸⁾이 신장이식에서의 면역억제제로 사용한 이후 자가면역성 포도막염, 인슐린 의존성 당뇨병, 류마치스성 관절염 및 전신성 홍반성 낭창등의 자가 면역 질환에 쓰여져 왔으며 스테로이드 의존성이나 저항성 미세변화형 신증후군, 국소성 분절성 사구체경화증, 막증식성 사구체신염등의 신증에서 단백뇨를 줄이는데 효과적인 약제로 알려져 있다¹²⁻¹⁶⁾.

따라서 저자들은 신증후군을 동반한 소아 Henoch-Schönlein purpura nephritis 환자에서 cyclosporine A의 치료 효과를 알아보고, 이미 보고된바 있는 rifampin(RFP), azathioprine(AZA)과의 치료 효과를 분석, 비교하고자

본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

신생검을 통해 HSP 신염으로 확진된 환아중 신증후군이 동반된 37명을 대상으로 하였으며 이 중 17명은 CsA 5 mg/kg를 6-8개월간, 7명은 RFP 10-20 mg/kg을 9-12개월간 그리고 13명은 AZA 2 mg/kg을 8개월간 경구투여하였으며, 같은 기간 동안 이들 모두에게 prednisolone을 1일 0.5-1.0 mg/kg씩 격일로 투여하였다. 1개월 간격으로 내원하여 이학적 검사, 생화학적 검사, 말초혈액검사 및 24시간 요단백량과 크레아티닌 청소율 등을 검사하여 각 약물에 의한 부작용 및 치료 효과를 관찰하였으며, CsA group의 경우 polyclonal antibody method로 CsA의 혈중 농도를 함께 측정하여 혈중 농도가 100-200 ng/mL로 유지되도록 용량을 조절하였다. 각 약물의 치료 전후의 임상 상태를 비교하였으며 치료 전후에 모든 예에서 신생검을 시행하여 조직 병리학적 소견의 변화를 비교하였다. 각 약물의 투여 종료 후에는 병용하였던 prednisolone 0.5-1 mg/kg/day을 격일로 투여하면서 점차 감량하여 중단하였고 1개월 간격으로 내원하여 이학적 검사와 요검사를 통해 재발 여부를 관찰하였다. 임상 상태의 기준은 Meadow 등에 의한 기준¹⁾에 의하여 판정하였으며 (Table 1), 조직병리학적 소견은 Heaton등¹²⁾에 의해 보완된 국제소아신장병연구회(International Society of Kidney Disease in Children; ISKDC)의 분류에 의거하였다 (Table 2). 신증후군은 국제소아신장병연구회 (ISKDC, 1978)의 정의¹³⁾에 따라 다량의 단백뇨 (>40 mg/m²/hr 또는 >960 mg/m²/24hrs) 및 저알부민혈중

Table 1. Clinical Status of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis

status
A <i>Normal.</i> Normal physical examination; no urinary abnormality; normal renal fuction
B <i>Minor urinay. abnormality</i> Normal physical examination; hematuria(microscopic ± intermittent macroscopic and/or proteinuria)
C <i>Active renal disease.</i> Proteinuria>1 g/24hr ± hypertension; normmal renal fuction
D <i>Renal insufficiency.</i> GFR<60 ml/min/1.73m ² , actual or renal death(dialysis or transplantation)

Meadow SR, et al. Quart J Med 41:241-258, 1972

Table 2. Pathologic Grade of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis

Grade
I Minimal change
II Pure mesangial proliferation
(a) Focal
(b) Diffuse
III Mesangial proliferative glomerulonephritis with less than 50 percent crescents :
(a) Focal
(b) Diffuse
IV Mesangial proliferative glomerulonephritis with 50-75 percent crescents :
(a) Focal
(b) Diffuse
V Mesangial proliferative glomerulonephritis with more than 75 percent crescents :
(a) Focal
(b) Diffuse
VI Membranoproliferative(mesangiocapillary) glomerulonephritis

International Society of Kidney Disease in Children , modified by Heaton et al. Histopathology 1:93-104, 1977

(<2.5 g/dL)의 2가지 조건을 충족시킬때로 규정하였으며 치료 후 전신부종, 혈청 검사 소견 및 단백뇨가 모두 정상이 된 경우를 완전관해, 전신부종은 호전되고 혈청검사 소견은 정상이 되었으나 잔유 단백뇨가 지속되는 경우를 부분관해라 정의하였고 증세의 호전이 없거나 검사 소견이 정상화되지 않은 경우를 비관해군이라 하였다.

결 과

대상 환아 37명중 남자는 27명, 여자는 10명이었으며 자반병의 평균 발병 연령은 CsA, RFP, AZA group 각각 7.2년, 8.6년, 7.6년이었고 자반병 발병이후 치료시작시 까지의 기간은 각각 12.7개월, 12.8개월, 5.1개월 이었다 (Table 3).

치료 완료후 평균 17개월, 22개월, 11개월의 추적 검사 기간동안 완전관해는 CsA group 10례(58.8%), RFP group 4례(57.1%), AZA group 5례(38.4%)에서

Table 3. Patients Profile

Regimen	No.	Age(year)	M:F	From onset to beginning of Tx(mo)
RFP	7	8.6 ± 2.7	6 : 1	12.8 ± 17.1
AZA	13	7.6 ± 3.3	12 : 1	5.1 ± 12.1
CsA	17	7.2 ± 2.8	1.1 : 1	12.7 ± 22.1

Table 4. Final Outcome of Nephrotic syndrome

Regimen	Complete remission(%)*	Partial remission(%)**	Remission rate	Mean F/U duration(mo)
RFP	4/7 (57.1)	2/7 (28.5)	85.7% (6/7)	21.5 ± 14.5
AZA	5/13 (38.4)	6/13 (46.2)	84.6% (11/13)	11.2 ± 5.8
CsA	10/17 (58.8)	5/17 (29.4)	88.2% (15/17)	16.6 ± 8.1

*CR : Normalization of edema, serum chemistry and proteinuria

**PR : Normalization of edema, serum chemistry but persistent proteinuria

Table 5. Disappearance Rate of Proteinuria

Regimen	No.	Disapperance of Proteinuria(%)	Mean duration of disappearance(mo)
RFP	7	7 (100.0)	6.4 ± 3.8
AZA	13	9 (69.2)	2.3 ± 1.7
CsA	17	17 (100.0)	3.3 ± 1.7

Table 6. Disappearance of Hematuria

Regimen	No.	Disapperance of hematuria(%)	Mean F/U duration(mo)
RFP	7	4 (57.1)	21.5 ± 14.5
AZA	13	6 (46.2)	11.2 ± 5.8
CsA	17	10 (58.8)	16.6 ± 8.1

Table 7. Final Outcome of Clinical Status

Regimen	Clinical status*		Change of Clinical status
	Before Tx	1 mo after Tx	
RFP	C 7	A 6	Improved : 7
		B 1	
AZA	C 11	A 4	Improved : 11
	B 2	B 8	
		C 1	
CsA	C 16	A 6	Improved : 17
	D 1	B 11	

* Meadow SR, et al. Quart J Med 41:241-258, 1972

있었고 부분관해를 포함한 관해는 각각 15례(88.2%), 6례(85.7%), 11례(84.6%)였다 (Table 4). 치료 시작후 단백뇨가 소실되는 평균 기간은 각각 3.3개월, 6.4개월, 2.3개월이었고 (Table 5), 혈뇨 소실은 CsA group 10례(58.8%), RFP group 4례(57.1%), AZA group 6례(46.2%)에서 있었다 (Table 6). Meadow 분류등급¹¹⁾에 따른 각 group의 치료전 임상상태는 CsA group은 C가 16례, D가 1례였으며, RFP group은 7례 모두 C였고, AZA group은 C가 11례, B가 2례였으나 치료종결 후에는 CsA group 17례, RFP group 7례 모두에게서 임상상태의 호전을 관찰할 수 있었고, AZA group은 11례에서 호전되었고, 1례는 변화를 보이지 않았으며 1례에서는 악화된 소견을 보였다 (Table 7). 치료 종료 1개월 후에 시행한 추적 신생검시의 병리 조직학적 소견상 ISKDC 분류에 따른 등급이 상향 조정된 경우는 CsA group 5례(29.4%), RFP group 0례(0%), AZA group 2례(12.4%)였고 (Table 8), 면역형광검사 소견상 immune-deposition의 변화는 CsA group은 17명중 15명이(88.2%), RFP group은 7명중 6명(57.1%), AZA group은 13명중 4명(30.8%)만이 치료후 감소된 소견을 보였다 (Table 9).

신독성이 나타날 수 있는 CsA group의 경우 신조직검사 소견상 17례 전례에서 신독성 소견을 찾아볼 수 없었으며 세 group 모두 치료 기간중 약물에 의한 합병증 소견은 보이지 않았다.

Table 8. Pathologic Grade

Regimen	Grade*	Before treatment	After treatment	Change of pathologic grade
RFP	I	1	1	No change : 7
	II	4	4	
	IIIb	2	2	
AZA	II	1	3	Improved : 2
	III	3	2	No change : 11
	IIIa	6	6	
	IIIb	3	2	
CsA	II	4	8	Improved : 5
	IIa	0	1	No change : 10
	III	9	2	Aggravated : 2
	IIIa	2	3	
	IIIb	1	1	
	IV	1	1	
	V	0	1	

* International Society of Kidney Disease in Children, modified by Heaton et al. *Histopathology* 1:93-104, 1977

Table 9. Pathologic Change on Immunofluorescent Study

Regimen	No.	Improvement on F/U Bx(%)
RFP	7	6 (85.7)
AZA	13	4 (30.8)
CsA	17	15 (88.2)

고 찰

Henoch-Schönlein purpura는 그 증상이 뚜렷하기 때문에 비교적 초기에 발견되어 치료할 수 있으나 여기서 합병되는 신침범은 관심을 갖고 꾸준히 관찰하지 않으면 지나쳐 버리거나 심한 증상이 수반되었을 때에야 비로소 알게 되는 수가 많으며¹⁾ 신장을 침범하는 경우는 보고자에 따라 다양하나 25-100%로 비교적 빈번하고^{2,3)} 이 중 신증후군을 동반하는 경우는 30-50%로서 이 경우 예후는 불량하여⁵⁻⁸⁾ severe Henoch-Schönlein purpura nephritis로 분류되고 있다.^{6,23)} 현재 스테로이드와 여러 면역억제제가 치료로 시도되고 있으나 아직 정립된 고식적인 치료방법은 없는 상태이다^{22,24)}.

HSP 신염의 예후는 발병 당시의 혈뇨의 정도,

단백뇨의 동반 여부 및 조직병리학적 소견에 따라 예후가 다양하다³⁾. Goldstein 등¹⁹⁾은 장기 추적 관찰을 통해 발병 초기에 고혈압이 동반되었거나 단백뇨가 심한 경우, 또한 신장 기능의 저하가 있던 환자들은 대부분 예후가 좋지 않다고 보고 하였다. Bunchman 등²⁰⁾은 말기 신부전증으로 이행된 예들과 호전된 예들을 비교한 결과 말기 신부전증으로 이행된 예들이 발병 초기에 육안적 혈뇨의 빈도가 높은 것 이외에는 임상 소견이나 검사 소견에 차이가 없었으며 조직병리학적 소견에서는 반월체의 범위가 상대적으로 더 광범위한 것이 관찰되었다고 보고 하였다. 조직병리학적으로 반월체의 출현 정도 외에도 Yoshikawa 등⁵⁾은 면역복합체의 상피하 침착과 기저막의 국소 용해 등이 관찰되는 경우 예후가 나쁘다고 보고 하였으며, Levy 등⁶⁾은 추적 신조직 검사상 면역 복합체의 침착이 지속되는 경우 예후가 나쁘다고 보고하였다.

HSP 신염의 치료에는 steroid, 면역억제제 (azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil) 및 methylprednisolone pulse therapy등 이 쓰여졌으며 최근에는 IV globulin을 사용하여 임상적 증상의 호전과 면역복합체 침착의 감소를 관찰하였다는 보고가 있다^{22,24)}. Steroid는 복통, 관절통, 안면부 부종을 완화하고, 중추 신경계에 도움을 주며, 위장관 부종을 감소시킴으로써 장폐색과 장중첩증, 장천공의 위험을 감소시킨다고 하나⁹⁾

신염의 발생을 억제하지 못하는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. Saulsbury²⁵⁾는 prednisolone을 투여한 HSP 환아와 치료하지 않은 HSP 환아에서 신염의 발생 빈도에는 차이가 없다고 하였다. 그러나 Mollica 등²⁶⁾은 prednisolone을 체중당 1 mg을 매일 2주간 투여받은 HSP 환아가 치료받지 않은 HSP 환아보다 신염의 발생이 의의있게 적게 발생한다고 하여 아직 논란의 여지가 있다.

신장염이 동반된 경우 혈소판 응고 억제제로 dipyridamole을 사용하고, 또 azathioprine, cyclophosphamide을 사용한 보고²⁷⁾가 있으나, 아직 본증의 경과에 아무런 영향을 주지 못한다고 하였으며, 절대 안정이 급성 신염의 발생과 심각도를 감소시킨다는 보고²⁷⁾도 있었다. 또한 Kim 등²⁸⁾은 rifampin과 prednisolone을 사용하여 조기에 단백뇨가 없어지는 등, 임상적 증상의 호전과 면역 복합체의 침착의 감소를 관찰하였다고 하였으나 이러한 연구들은 대다수 대조군이 없거나 추적 기간이 짧으므로 치료 효과에 대해서는 보다 오랜 기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

Cyclosporine A(CsA)는 11개의 아미노산으로 구성된 hydrophobic cyclic endecapeptide로서 Borel 등¹⁰⁾에 의해 발견되었으며, 1978년 Calne 등¹¹⁾이 사람의 신장 이식에서의 면역억제제로 처음 사용한 이후 자가면역성 포도막염, 인슐린 의존성 당뇨병, 류마치스성 관절염 및 전신성 홍반성 낭창 등의 자가 면역 질환에 쓰여져 왔으며 스테로이드 의존성이나 저항성 미세변화형 신증후군, 국소성 분절성 사구체경화증, 막증식성 사구체신염 등의 신증에서 단백뇨를 줄이는데 효과적인 약제로 알려져 있다¹²⁻¹⁶⁾. CsA는 다른 면역억제제와는 달리 선택적으로 보조 T 임파구에 작용하는데 세포내에서 cyclophilin과 결합하여 m-RNA의 전사를 방해하여 lymphokine의 생성을 억제하여 면역 억제 효과를 나타낸다^{10,13,29)}. 또한 CsA는 renal vasoactive substance로서 신혈관 수축에 의한 단백뇨 감소가 일어날 수 있다³⁰⁾. CsA의 부작용으로는 다모증, 고혈압, 잇몸비대, 위장관 증상, 진전, 혈청 요산의 증가 및 신독성 등이 있다³¹⁻³²⁾. 이 중 가장 중요한 부작용인 신독성은 신세뇨관 손상에 의한 renin-angiotensin aldosterone system의 자극³³⁻³⁴⁾, 신장 prostaglandine의 대사 변화³⁵⁾, α -adrenaline 자극, 신사구체-세뇨관 되먹임 기전 자극에 의한 신장의 혈액학적 변화^{36,39)} 등에 의해 일어나는 것으로 알려지고 있는데 CsA의 용량과 투여 기간에 의해 좌우되며 신세뇨관 위축과 세포 간질 섬유화, 세동맥 내피 점막 섬유화, 혈소판-섬유소 혈전 형성 등의 형태로 나타난다³⁸⁻⁴⁰⁾. 그러므로 치료 기간동안

주기적으로 혈중 CsA의 농도를 검사하여 최대 허용치를 넘지 않도록 주의하여야 하며 혈중 크레아티닌이 투여 전에 비해 두 배 이상 증가하면 투여를 중단하여야 한다⁴⁰⁾. 본 연구에서는 주기적인 추적 관찰중 사구체 여과율이 감소된 경우나 추적 조직 검사상 신독성이 나타난 경우는 없었다.

Rifampin은 항결핵성 약물로 널리 사용되어 왔으며, 면역억제 효과에 대해서는 1980년대 이후에 여러 저자들의 의해 논의되어지고 있다^{41,42)}. 신증을 동반한 HSP 환아에서 이 약의 치료 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지는 않았지만 면역 반응에 의한 여러 사구체의 손상이나 사구체 혈관 내피 세포, 상피 세포의 증식을 억제함으로써 효과를 나타내는 것으로 생각되고 있다. 이후 우수한 면역억제제가 나와 널리 사용되고 있고 좋은 효과를 보이고 있으나 rifampin이 다른 약제에 비해 비용이 훨씬 적게 들기 때문에 이 약의 면역억제 기전과 효과에 대해서 좀 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

Azathioprine은 생리적 퓨린제인 adenine, guanine, hypoxanthine 등의 유도체이며, 면역억제제로서 이용되는 약제이다. 이 약제의 정확한 약리 작용은 알려져 있지 않지만, 퓨린 대사에 길항제(antagonist)로 작용하여 RNA와 DNA의 합성에 억제 작용을 하며, 핵산과 작용(incorporation)하여 염색체 파괴 및 핵산의 기능 장애에 관여하며, 또한 coenzyme 형성과 기능에 억제 작용을하여 세포대사에 관여하고 유사분열도 억제한다고 알려져 있으며, 쉽게 위장관에 흡수되어 신장이식에서의 면역억제제, 류마치스성 관절염 및 전신성 홍반성 낭창 등의 자가 면역 질환에 쓰여 왔다⁴³⁾. AZA의 부작용으로는 골수 억제 작용에 의한 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소 혹은 범혈구 감소증 및 그 밖의 간세포 손상, 담 정체성 황달, 췌장염⁴⁴⁾ 등이 있으나 본 연구에서는 한례도 나타나지 않아 치료 독성에 있어서 8개월 간의 장기간의 치료에도 비교적 안전한 약제로 생각되었다.

결론적으로 본 연구에서 세가지 약물의 효과를 비교한 결과 혈뇨의 소실율, 단백뇨의 소실율, 임상상태의 호전을, 병리 조직학적 등급의 상향 조정율에서는 세 약제간 통계학적으로 의의를 둘 만한 차이를 보이지 않았지만, 신증후군의 완전 관해율과 면역형광 검사 소견상의 호전은 CsA group과 RFP group이 AZA group에 비해 우수한 결과를 보인바, 신증후군을 동반한 Henoch-Schönlein purpura 신염의 경우 정립된 효과적인 치료 방법이 없는 현재에 권장할

만한 약이라 생각되며 좀 더 지속적이고 많은 관찰과 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Meadow, SR, Glasgow, EF, White, RHR, Moncrieff MW, Cameron JS and Ogg CS: Schonlein-Henoch nephritis. *Quart J. Med.*, 163:241, 1972
2. Mark K : Henoch purpura revisited. *Am J Dis Child* 128:74-7,1974
3. Koskimies O, Rapola J, Savilahti E, Vilksa J: Renal involvement in Shonlein-Henoch purpura. *Acta paediatr Scand* 63:357-63, 1974
4. Meadow SR : The prognosis of Henoch-Schonlein nephritis. *Clin Nephrol* 9:87-90, 1978
5. Yoshikawa N, White RH, Cameron AH: Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schonlein nephritis. *Clin Nephrol* 16:223-9, 1981
6. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentollila D, Habib R: Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: Natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp* 6:183-224, 1976
7. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilksa J: Henoch-Schonlein nephritis: Long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child* 56:482-4, 1981
8. 이수경, 권민중, 이재승, 김병길: IgA 신병증과 Henoch-Schonlein 자반증 신염의 임상 및 병리학 적 연구. *대한신장학회지* 13(3): 547-59, 1994
9. Austin HA, Balow JE: Henoch-Schonlein nephritis: Prognostic features and the challenge of therapy. *Am J Kidney Dis* 2:512-20, 1983
10. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H: Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 6:468-75, 1976
11. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2:1323-7, 1978
12. Palestin AG, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Sabnis SG, Preuss HG, Nussen-blatt RB: Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine A for uveitis. *N Engl J Med* 314:1293-98, 1986
13. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR: Cyclosporine induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *J Pediatr* 111:1056-62, 1987
14. Niaudet P, Habib R, Tete MJ, Hinglais N, Broyer M: Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1:566-73, 1987
15. Ponticelli C, Passerini P: Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 46:595-604, 1994
16. Feutren F, Querin S, Noel LH, Chatenoud L, Beaurain G, Tron F, Lesavre P, Bach JF: Effects of cyclosporine in severe systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 111:1063-8, 1994
17. Heaton JM, Turner DR, Cameron JS : Localization of glomerular deposit in Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Histopathology* 1:93-104, 1997
18. A Report of the International study of Kidney Disease in Children: Nephrotic syndrome in children, prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 13:159-65, 1978
19. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C: Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. *Lancet* 339:280-2, 1992
20. Bunchman TE, Mauer SM, Sibley RK, Vernier RL: Anaphylactoid-purpura: Characteristics of 16 patients who progressed to renal failure. *Pediatr Nephrol* 2:393-7, 1988
21. Medical research council working party: controlled trial of Azathioprine and Prednisone in chronic renal disease. *British Med J* 2:239-41, 1971
22. Meadow SR, Glsagow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS: Henoch-Schonlein nephritis. *Quart J Med* 41:241-58, 1972
23. White RH, Cameron JS, Trounce JR: Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic syndrome. *Br Med J* 2:853-60, 1966
24. Cole BR, Brocklebank JT, Kienstra RA, Kissane JM, Robson AM: 'Pulse' methylprednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis. *J Pediatr* 88:307-14, 1976
25. Saulsbury FT: Corticosteroid therapy dose not

- prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 7:69-71, 1993
26. Mollica F, Li Voti S, Garozzo R, Russo G : Effectiveness of early prednisolone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 151:140-4, 1992
 27. Gairdner D: Schonlein-Henoch syndrome, *Quart J Med*, 17:95, 1948, cited by Roy Meadow; Schonlein-Henoch Syndrome. *Arch Dis Child* 54:522-4, 1979
 28. Kim PK, Kim KS, Lee JK, Lee JS, Jeong HJ, Choi IJ: Rifampin therapy in Henoch-Schonlein purpura nephritis accompanied by nephrotic syndrome. *Child Nephrol Urol* 9:50-6, 1989
 29. Hess AD, Tutschka PJ, Santos GW: Effect of cyclosporin A on human lymphocyte responses in vitro. *J Immunol* 126:961-8, 1981
 30. 김병길, 윤수경, 배기수, 최인준, 구자훈, 고철우: 소아 미세변화 신증후군에서의 Cyclosporin A의 치료 효과. *대한신장학회지* 12:549-56, 1993
 31. Bohyman SO, Klintmalm G: Interstitial fibrosis in human kidney grafts after 12 to 46 months of cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 18:1168-70, 1985
 32. Offner G, Hoyer PF, Brodehl J, Pichlmayr R: Cyclosporin A in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 1:125-30, 1987
 33. McAuley FT, Whiting PH, Thomson AW, Simpson JG: The influence of enalapril or spironolactone on experimental cyclosporin nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 36:699-703, 1987
 34. Stone B, Warty V, Dindzans V, Van Thiel D: The mechanism for cyclosporine induced cholestasis in the rat. *Transplant Proc* 20:841-4, 1988
 35. Stahl RA, Kudelka S: Chronic cyclosporine A treatment reduces prostaglandin E2 formation in isolated glomeruli and papilla of rat kidneys. *Clin Nephrol* 25:S78-82, 1986
 36. Murray BM, Paller MS: Beneficial effects of renal denervation and prazosin of GFR and renal blood flow after cyclosporine in rats. *Clin Nephrol* 25:S37-9, 1986
 37. Gerkens JF, Bhagwande SB, Dosen PJ, Smith AJ: The effect of salt intake on cyclosporine induced impairment of renal function in rats: *Transplantation* 38:412-7, 1984
 38. Klintmalm G, Bohman SO, Sundin B, Wilczek H: Interstitial fibrosis in renal allografts after 12-42 months of cyclosporine treatment: Beneficial effects of low dose in early post transplant period. *Lancet* 2:950-3, 1984
 39. Neild GH, Reuben R, Hartley RB, Cameron JS: Glomerular thrombi in renal allografts associated with cyclosporine treatment. *J Clin Pathol* 38:253-8, 1985
 40. 이하형, 이명연, 조병수, 안창일: 소아 신증후군 환자에서 cyclosporin A의 치료 경험. *대한신장학회지* 6:366-71, 1987
 41. Bellahsene A, Forsgren A: Effect of rifampin on the immune response in mice. *Infect Immunol* 27:15-20, 1980
 42. Serrou B, Solassol C, Joyeux H, et al: Immunosuppressive effect of rifampin. *Transplantation* 14:654-5, 1972
 43. McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH; Azathioprine. In: Drug information. American Hospital Formulary Service, pp 2428-2431, 1994

= Abstract =

Therapeutic Effect of Cyclosporine A on Severe Henoch-Schölein Purpura Nephritis

Hyun Jong Chin, Ji Hong Kim, Pyung Kil Kim, Hyeon Joo Jeong.*

Departments of Pediatrics and Pathology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : Henoch-Schönlein purpura nephritis(HSPN) accompanied by nephrotic syndrome(NS) is known to have a poor prognosis and effective treatment is still controversial, even though both corticosteroids and immunosuppressant have been used for therapy. Cyclosporine A(CsA) is a well known immunosuppressant and widely used in renal transplantation and glomerular diseases especially steroid resistant. The aims of this study was to evaluate the therapeutic effect of CsA and to compare CsA with previously reported our data of rifampin(RFP) and azathioprine(AZA) in children with HSPN accompanied by NS.

Methods : 37 HSPN patients with NS confirmed by renal biopsy were selected. Of these, 17 patients were treated with CsA(5 mg/kg/day) for 6-8 months, 7 children were treated with RFP(10-20 mg/kg/day) for 9-12 months and 13 patients were treated with AZA(2 mg/kg/day) for 8 months. Along with these regimens, low dose oral prednisolone(0.5-1 mg/kg, qod) was also used. Sequential renal biopsy was done in all patients 1 month after termination of treatment.

Results : Complete remission rate of nephrotic syndrome was 58.8% in CsA, 57.1% in RFP and 38.4% in AZA group after 17, 22, 11 months of mean follow-up period. Overall remission rate including partial remission was 88.2% in CsA, 85.7% in RFP and 84.6% in AZA group. Disappearance rate of hematuria was 58.8% in CsA, 57.1% in RFP and 46.2% in AZA group. Improvement of grade of clinical status was observed in 17 out of 17 CsA, 7 out of 7 RFP and 10 out of 13 AZA group. Improvement of pathologic class on sequential renal biopsy was shown in 5 CsA(29.4%), none RFP(0%) and 2 AZA group(12.4%). Improvement on histologic immune-deposition was seen in 15 CsA(88.2%), 6 RFP(85.9%) and 4 AZA group(30.8%).

Conclusion ; In conclusion, Both CsA and RFP treated groups showed better result in complete remission rate of nephrotic syndrome and significant improvement of histologic immune-deposition compared with AZA treated group(p=0.004). So, we recommend CsA and RFP rather than AZA for immunosuppressant treatment in HSPN with nephrotic syndrome.

Key Words : Henoch-Schönlein purpura nephritis, Nephrotic syndrome, Cyclosporine A, Rifampin, Azathioprine