

신증후군 환아에 대한 Deflazacort의 효과와 안전성

김미정^a · 전계원^b · 진동규^b · 이숙향^a

^a숙명여자대학교 임상약학대학원, ^b삼성서울병원 소아과

Efficacy and Safety of Deflazacort in Korean Children with Nephrotic Syndrome

Mi Jeong Kim^a, Kye Won Jeon^b, Dong Kyu Jin^b and Suk Hyang Lee^a

^aGraduate School of Clinical Pharmacy Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

^bDepartment of Pediatrics, Samsung Medical Center, Seoul 135-230, Korea

Deflazacort, an oxazoline derivative of prednisolone, has been claimed to have anti-inflammatory effects with fewer side effects compared to prednisone. The objectives of the study were to evaluate efficacy and safety of deflazacort in children with nephrotic syndrome. Eligible Patients were the children with nephrotic syndrome who were treated with deflazacort from October, 1994 to April, 1999. Nephrotic syndrome was defined as having albumin level of less than 2.5 mg/dL and 24-hour urinary protein excretion of greater than 40 mg/m²/hr. The primary parameters evaluating the efficacy of deflazacort were response rate, time to respond and relapse frequency. The safety profiles were the impact on children's growth, calcium sparing effect, glucose metabolism, lipid profile and adverse drug reactions. As results, total of 60 children were evaluated (47 boys, 13 girls). Response rate was 95% (57/60) for initial and late responders. Median time to respond was 12 days (range 7-110 days) and median relapse frequency was one time (range 0-6). Weight/height ratio increased from 22.05±3.47 to 23.20±3.44 kg/m (p<0.001) and plasma calcium level, from 7.55±3.86 to 9.98±3.77 mg/dL after treatment (p<0.0001). Change of fasting glucose level was not statistically significant (91.92±3.53 vs. 98.19±4.78 mg/dL, p=0.072), while change of total cholesterol was significant (362.3±12.0 vs. 251.4±11.5 mg/dL, p<0.0001). In conclusion, patients on deflazacort showed similar efficacy in treatment of nephrotic syndrome as reported for prednisone with less impact on growth inhibition and metabolic side effects of hyperglycemia and hyperlipidemia.

□ Keywords: Nephrotic Syndrome (NS), Deflazacort

신증후군(Nephrotic Syndrome)은 심한 단백뇨와 부종, 저알부민혈증, 고지혈증이 특징인 신장 질환으로 사구체 투과성이 증대하여 혈청단백이 뇨로 배출, 소실됨으로써 나타난다.^{1,3)} 원발성 1차 신증후군과 2차 신증후군으로 분류하며 전신질환과 관련이 없는 1차 신증후군의 경우 90%는 소아에서 발병하며 16세까지의 누적 유병률은 0.016%에 이른다.¹⁾ 소아 신증후군의 진단은 혈중 알부민 ≤2.5 g/dL 와 24시간 뇨단백량 ≥40 mg/m²/hr로 기준이 되고 있다.⁴⁾ 신증후군의 1

차 치료제로서 선택되어지는 기존의 corticosteroid로는 prednisone과 methylprednisolone이 주로 사용되고 있지만 장기간 투여로 인한 부작용은 심하다.⁵⁾ 특히 골대사와 당 지질대사와의 영향은 대부분 소아 신증후군 치료 시 심각한 문제점을 초래할 수 있다. Deflazacort는 prednisolone의 oxazoline유도체로서 신증후군 치료제로 prednisone을 대체하여 투여되고 있다. 약동학적 특성으로서 체내로 흡수된 후 생체내 serum-esterase에 의해 활성형인 21-desacetyldeflazacort로 대사되며^{6,7)} (Fig. 1) 친수성이 증가되어 혈액 뇌관문으로의 통과가 용이하지 않아 기존의 corticosteroids의 중추신경계의 부작용으로 시상하부-뇌하수체-부신피질 억제작용, 성장호르몬 저해작용^{7,11)}과 칼슘, 지질 당대사와의 영향이 적다고 보고¹²⁻¹⁹⁾ 된 반면 상승되는 보고도 있다.²⁰⁻²¹⁾ 본 연

교신저자: 이숙향

Pharm. D., M.S. 숙명여자대학교 임상약학대학원,
서울특별시 용산구 청파동 2가 140-742
Tel: 02-710-9579, Fax: 02-710-9693
E-mail: slee@sdic.sookmyung.ac.kr

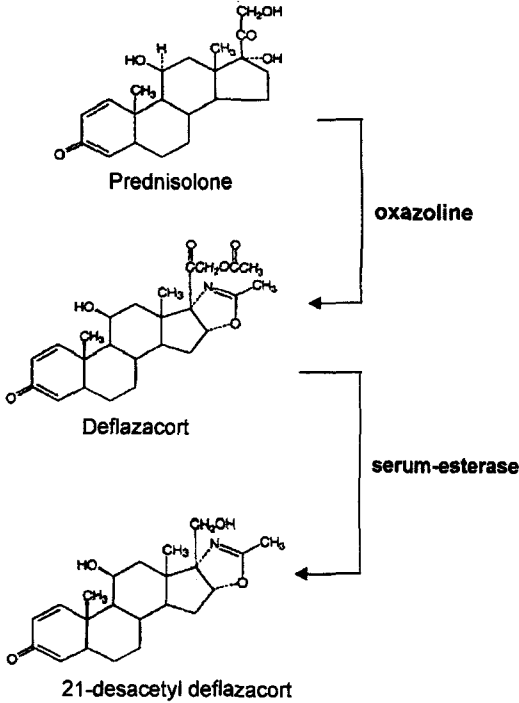


Fig. 1. Chemical structure of deflazacort and its metabolite

구에서는 새로운 스테로이드인 deflazacort를 신증후군 환아에 투여한 효과와 안전성을 평가하고자 하였다.

연구방법

연구대상

1994년 10월부터 1999년 4월까지 삼성서울병원 소아과에서 소아 신증후군으로 진단 받고 deflazacort를 투여 받은 15세 이하의 입원 또는 외래 환아 중 1차 신증후군 환아를 포함기준으로 하고 SLE, 유전분증, 다발성 골수종, 버거씨 신증후군, 감염후 사구체신염 등의 전신적 증상과 관련 또는 약물 또는 독성물질과 관련된 2차 신증후군 환아는 제외하였다.

자료수집

환자의 의무기록과 처방전달시스템 (Order Communication System, OCS)을 통하여 임상검사 수치를 정리하고 담당의, 담당 간호사로부터 자료를 보충 수집하였다. 환자의 나이, 성별, 체중, 신장, 질병이 시작된 나이, deflazacort 치료시작 나이, 복용법, 치료기간, 투여기간, 감량법, 신생검에 의한 병리소견,⁵⁾ 혈중분석 수치로부터 총단백, 알부민, 총콜레스테롤, 칼슘, 인, 크레아치닌, 혈당을 수집하고 뇨분석으로부터

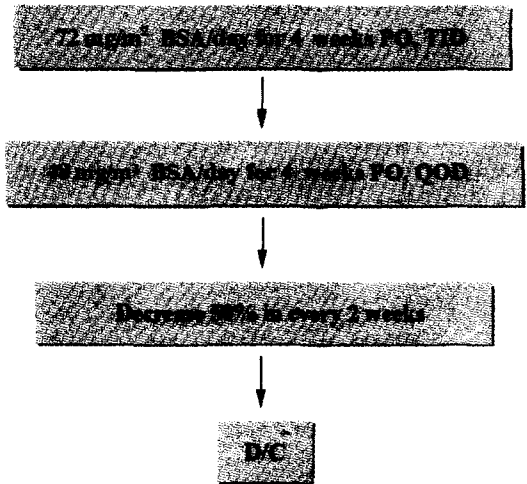


Fig. 2. Administration of deflazacort

통하여 뇨중 알부민, 혈액, 아질산염, 케톤양 물질, 24시간 뇨중 단백질 배설량의 자료를 수집 하였다. 그밖에 임상적 증후와 부작용의 발현유무, 의사의 특별한 지시, 협진기록도 조사하였다.

환아에게 투여된 deflazacort제제는 한독약품의 Calcort[®](6 mg정제)로서 초회 용량은 72 mg/m²/day (prednisone 60 mg/m²/day과 등가용량)로 4주간 경구투여 한 후, 48 mg/m²/day으로 감량 격일 투여 하고, 매 2주마다 50%씩 감량하다 중지하는 것을 기본으로 하되 감량도중 재발 시 다시 초회량으로 시작하여 반복하였다 (Fig. 2).

치료효과에 대한 평가

연구기간 중 발병 또는 재발시점으로부터 반응까지의 시간을 반응 도달시간으로 하여 반응률을 평가 하였다. 반응은 적어도 3일 이상 뇨 단백이 검출되지 않는 상태로 정의하였다. 2차적으로 총 연구기간을 대상으로 재발률과 반응후부터 재발까지의 완화 기간을 신질환의 국제 연구(The International Study of Kidney Disease in Children: ISKDC)의 기준에 따라 반응의 상태를 정의 하였다²²⁾ (Table 1).

안전성 평가

연구기간 시작과 종료후의 혈중 칼슘과 인 농도를 비교하여 골밀도에 대한 영향을 간접적으로 평가하고 칼슘농도는 알부민 수치에 따라 보정 하였다. 성장속도에 대한 영향은 성장속도 (cm/year)를 연구기간 중의 1년을 선택하여 1998년 한국 소아학회에서 발표된 기준치와 비교하였으며 신장에 대한 체중의 비 (kg/m)를 연구기간 시작과 종료점에서 비교하고 성장속도에

Table 1. Terminology used to describe response to deflazacort²⁴⁾

Initial responder	Response during 8 weeks of initial treatment	
	R	A responder who has no relapse
	IFR	A responder, <2 relapses within 6 months of initial response
	FR	A responder, ≥ 2 relapses
	SD	A responder, frequent relapses while receiving or within 2 weeks after discontinuing steroid treatment
	Subsequent NR	A responder, fails to respond during treatment of a relapse
Initial nonresponder	No response during the initial 8 weeks of treatment	
	LR	Initial nonresponder respond over 8 weeks of treatment
	Continuing NR	Initial nonresponder not respond to continuing treatment

R: nonrelapser, IFR: infrequent relapser, FR: frequent relapser, SD: steroid dependent, LR: late responder, NR: nonresponder

영향을 미치는 요인에 대하여 신증후군의 시작나이와 deflazacort의 치료시작 나이, 연구 초기의 신장, 연구 기간 동안의 재발 횟수, 초기 칼슘농도를 평가하였다. 공복시 혈당과 총 콜레스테롤의 변화량을 비교하고 발현된 모든 부작용 중에서 deflazacort와의 연관성을 조사하였다.

자료분석과 통계처리 방법

자료분석은 STATISTICA (Package'95)를 이용하였으며, 연구기간 전, 후의 비교는 student t-test 로, 성장속도와의 연관성은 multiple regression으로 분석하였고, p<0.05 일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 하였다.

연구결과

총 75명의 deflazacort를 투여하고 있는 신증후군 환아 중 60명이 포함기준에 적합하여 연구 대상으로 선정하였다 (Table 2). 남아가 83.7% (47/60)로서 신증후군의 특징적인 남아편향이 반영되고 있었다.⁶⁾ 발병 연령과 성별에 따른 분류에 의하면 남아의 경우 4세 이상 6세 미만에서, 여아는 2세 이상 4세 미만에서 가장 높은 발병률을 보였다 (Table 3). 신생검 결과 미소변화형, 초점성분절성 사구체신염, 막중식성 사구체신염, 막성사구체신염 중 미소변화형이 81.7% (49/60)로 가장 많았다 (Fig. 3).

Table 2. Baseline demographic data

Characteristics			
Patients	60		patients
boys, n (%)	47(83.7%)		patients
girls, n (%)	13(16.3%)		patients
Age of First Nephrotic Syndrome	4.9±2.9		years
Age of Starting Deflazacort	6.0±3.4		years
Weight/Height ratio	22.05±3.47		kg/m
24h Urine Protein, median (range)	1837 (940-21039)		mg/day
Blood chemistry			
Calcium	7.59±3.66		mg/dl
Phosphate	5.29±0.67		mg/dl
Protein	4.82±0.87		gm/dl
Albumin	2.45±0.94		gm/dl
Cholesterol	362.3±12.0		mg/dl
Glucose	91.92±3.53		mg/dl

Table 3. Distribution of age and gender in nephrotic syndrome

Age	Boys	Girls	Total
≤ 2	12	1	13
2 to 4	9	7	16
over 4 to 6	14	1	15
over 6 to 8	3	2	5
over 8 to 10	4	0	4
over 10 to 12	2	1	3
≥ 12	3	1	4
total	47	13	60

Deflazacort의 치료 효과

Deflazacort 투여 후 초기 및 후기 반응자를 포함한 반응률은 95% (57/60)이었고 빈발성 재발 환아와 스테로이드 의존성 환아는 각각 23% (14/60), 7% (4/60)를 보였으며, 신생검 진단에 따라서 미소변화형 환아의 반응률은 96% (47/49)를 보였다 (Table 4). 반응도 달시간의 중앙값은 12일로서 최소7일에서 최대 110일 까지 요구되는 환아도 있었으며 초기반응의 기준이 되는 8주내 반응한 환아는 87% (52/60)였으며 100일 이상 소요되는 환아는 2명이었다. 재발빈도의 중앙값은 1회 이나 재발하지 않은 환아가 30% (18/60), 1회 재발 23% (14/60), 2-3회 재발 25% (15/60) 그리고 4회 이상은 17% (10/60) 이었다.

Deflazacort의 안전성 평가

골 밀도를 반영하는 변수로서 혈중 칼슘농도의 변화도를 비교한 결과 치료 전 7.55±3.86 mg/dL에서 치

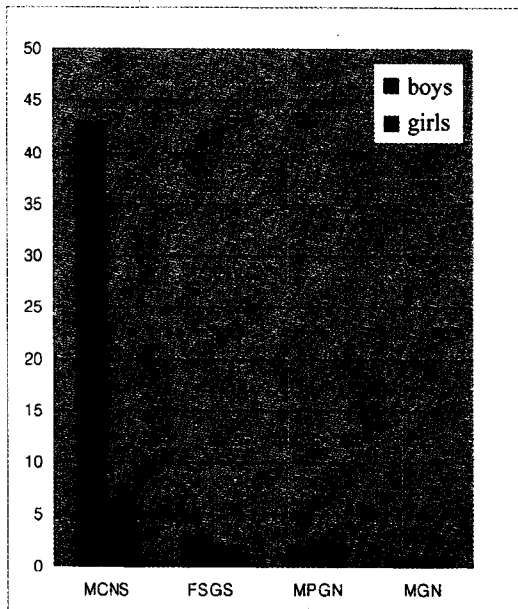


Fig. 3. Number of patients according to histopathologic diagnosis MCNS: minimal change of nephrotic syndrome, FSGS: focal and segmental glomerulosclerosis, MPGN: membranoproliferative nephritis, MGN: membranous nephritis

료 후 9.98 ± 3.77 mg/dL로 유의한 증가를 보였다 ($p < 0.0001$). 인 농도는 연구기간 동안 개선되었지만 유의성은 없었다 (5.29 ± 0.67 vs. 5.04 ± 0.75 mg/dL, $p > 0.05$).

체중과 신장의 비는 증가 되었으나 (22.05 ± 3.47 vs. $23.20(3.44$ kg/m, $p < 0.001$), 한국 소아협회에서 발표한 한국 소아의 평균 성장속도와 비교하여 환자의 성장속도는 약 0.59 cm/year정도의 낮은 성장속도를 보였다 (7.59 ± 3.66 vs. 8.18 ± 3.65 cm/year, $p = 0.006$). 성장속도에 영향을 주는 요인으로 신증후군 진단의 나이, deflazacort치료 시작 나이, 재발의 횟수와 평균 칼슘농도 중에서 재발의 횟수와 칼슘농도가 유의한 연관성이 있었다.

Growth velocity =

$$3.7947 + 0.4044 X_1(\text{number of relapse}) + 0.4702X_2(\text{calcium level})$$

($R\text{-square} = 0.98$, $\text{adjusted } R\text{-square} = 0.98$, $p < 0.00001$)

총 콜레스테롤 수치는 유의하게 개선 되었지만 (362.35 ± 11.97 vs. 251 ± 11.52 mg/dL, $p < 0.0001$) 정상 범위보다 높은 수치를 보였으며, 공복 혈당치는 정상 범위이며 유의한 변화는 없었다 (91.92 ± 3.53 vs. 98.19 ± 4.78 mg/dL, $p = 0.071$).

Table 4. Number of responder according to histopathologic diagnosis type

	MCNS	FSGS	MPGN	MGN	Total
Initial respond	46	4	2	0	52
R	18	0	0		18
IFR	10	4	2		18
FR	14	0	0		14
SD	4	0	0		4
Initial nonrespond	3	1	2	2	8
LR	1	1	2	1	5
CN	2	0	0	1	3
Total numbers	49	5	4	2	60

R: nonrelapsor, IFR: infrequent relapsor, FR: frequent relapsor, SD: steroid dependent, LR: late responder, CN: continuous nonrelapsor, MCNS: minimal change of nephrotic syndrome, FSGS: focal and segmental glomerulosclerosis, MPGN: membranoproliferative nephritis, MGN: membranous nephritis

Table 5. Adverse drug events

Type of adverse events	Number of adverse events		
	total (%)	mild-mode	severe
Infection	14(23.3)		
Skin disorder	7(11.7)	5	2*
Gastrointestinal system disorder	6(10)	6/2*	
Cushingoid syndrome	6(10)	5/1*	1*
Ophthalmic disorder	5(8.3)	5/2*	
Hypertension	5(8.3)		
Musculoskeletal disorder	3(5)	2	1*
Hematologic disorder	3(5)	3	
Hearing and vestibular disorder	2(3.3)	2/1*	
Central nervous system disorder	2(3.3)		2*
Respiratory disorder	1(1.7)	1	
Alopecia	1(1.7)	1	
Peripheral nervous system disorder	1(1.7)	1	
Autonomic nervous system disorder	1(1.7)	1*	
Diabetes mellitus	1(1.7)		1*
Number of adverse events	58(100)	32/7*	7*

% of steroid induced adverse events 23.3%

*Steroid induced disorder

Deflazacort는 prednisone 자료에서 보고된 부작용의 대부분이 발현되었다. 치료기간 중 14명이 감염질환으로 항생제 치료를 하였고 위장 장애로는 소화불량, 설

사, 구역, 구토 등의 증상이 있었으며 1명의 환아에서는 심한 설사 증세를 보였다. 고혈압 증세가 5명에서 일시적으로 발현되었다. 2명의 환아가 우울증과 소아 자폐증의 부작용으로 정신과 진료를 병행하고 있으며 deflazacort 기인성으로 조사되었다. Steroid 기인성 당뇨병이 유발된 9세된 막중식성사구체신염을 가진 여아는 deflazacort와 함께 methylprednisolone pulse 요법(600 mg 주 3회 투여)을 총 6차례 시행한 환자로 공복 시 혈당 210 mg/dL, 뇨 분석상 glucose가 검출되었다. 안과적 증상을 호소하던 환아 5명중 2명은 경미한 백내장, 1명은 시야협착의 증상이 유발되었지만 안과적 검진 결과는 정상이었다. 또한 난청과 이통의 이비인후과적 증상으로 이비인후과의 협진을 받은 환아 2명중 1명이 deflazacort와 유관하다고 조사되었다. 빈혈, 비특이성 백혈구감소증등의 혈액학적 이상이 각각 1명, 기타 부작용으로 자율신경계 증상인 발저림(tingling), 호흡기 증상, 탈모 등이 관찰 되었다 (Table 5).

고찰 및 결론

Deflazacort의 소아 신증후군에의 효과는 1977년 ISKDC의 미소변화형의 prednisone에 대한 반응률인 94%와 유사하였으며 반응형태에 있어서 우수한 효과를 보였다. 치료기간 중의 혈중 칼슘농도는 발병 또는 재발시점보다 치료시점에서 개선되었지만 혈중 알루미늄 농도의 회복에 비할 수 있으며 deflazacort 칼슘 보존효과를 추정하기에는 더 오랜 기간을 요구한다고 보여진다. 성장속도와 상관관계가 있는 변수로서 재발의 횟수와 혈중 칼슘농도가 유의하였으며 전향적 연구로서 재검증할 필요가 있다. 지질대사에 미치는 영향은 신증후군 치료효과 증침되기도 하지만 유의성이 높았고 당대사에 미치는 영향은 미미한 것으로 밝혀졌다. 부작용에 대한 연구 결과를 바탕으로 안과,²³⁾ 이비인후과 정기검진의 필요성이 제시되었으며 deflazacort 기인성 우울증과 소아자폐증의 정신과적 부작용의 발현은 치료중의 어린이에게 학습장애, 대화장애의 증상에 대한 주의가 필요하다고 보여진다.

본 연구결과 deflazacort의 소아 신증후군의 치료 효과는 기존의 발표된 prednisone의 반응률과 유사하며 당, 지질대사에 대한 영향이 적고 혈중 칼슘농도에 미치는 작용도 미약하여 적절한 1차 치료제로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 숙명여자대학교 교비연구비의 지원에 의해 수행되었으므로 이에 감사사를 드립니다.

문헌

- Nash MA, Edelmann Jr. CM, Bernstein J, et al. The Nephrotic Syndrome. *Pediatric Kidney Disease* 1992; 3rd Ed (II): 1247-1266
- 김현철, 박성배. 신 증후군. 임상신장학. 계명대학교 출판부 1992; 248-260
- Melvin T, Bennett W. Management of Nephrotic Syndrome in Childhood. *Drugs* 1991; 42(1): 30-51
- 서울대학교 의과대학. 신장학:단백뇨 및 신증후군 1985; 107-117
- Cornfield D, Schwartz MW. Nephrosis: A long term study of children treated with corticosteroids. *J Pediatr* 1966; 68: 507
- Schnaper HW, Robson AM. Diseases of the Kidney 1997; 5th Ed (II): 1731-1784
- Markham A and Bryson HM. Deflazacort. *Drugs* 1995; 50(2): 317-333
- Pasqualini T, Ferraris J, Fainstein-Day P, et al. Hypothalamic-pituitary thyroid abnormalities in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 621-624
- Ferraris JR, Pennisi P, Pasqualini T, et al. Effects of deflazacort immunosuppression on long-term growth and growth factors after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 322-324
- Ferraris JR, Fainstein-Day P, Gutman R, et al. Effect of therapy with a new glucocorticoid, deflazacort, on linear growth and growth hormone secretion after renal transplantation. *J Pediatr* 1992; 121: 809-813
- Ferraris JR, Pasqualini T. Therapy with a new glucocorticoid: Effect of Deflazacort on linear growth and growth hormone secretion in renal transplantation. *J. Rheumatol* 20(Supple 37): 43-46
- Olgaard K, Storm T, Wower V, et al. Glucocorticoid - induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephrotic patients: A double - blind study on the high dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 490-497
- Gennari C. Differential effects of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32(suppl 2):11-14
- Ferraris JR, Sorroche P, Legal S, et al. Effect of therapy with deflazacort on dyslipoproteinemia after pediatric renal transplantation. *J Pediatr* 1998; 133: 533-536
- Elli A, Rivolta R, Palazzi P, et al. Deflazacort versus 6-methylprednisolone in renal transplantation: Immunosuppressive activity and side effects. *Transplantation Proceedings* 1990; 22(4): 1689-1690
- Lippuner K, Casez J-P, Horber FF, et al. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition and lipid profile: A randomized, double blind study in kidney transplant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3795-3802
- Bruno A, Cacallo-Perin P, Cassader M, et al. Deflazacort vs. Prednisone: Effect of blood glucose

- control in insulin-treated diabetes. *Arch Intern Med* 1987; 147: 679-680
18. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, et al. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 418-422
 19. 김병길, 권민중, Glucocorticoid 투여를 요하는 소아 신증후군 환아에 대한 Prednisolone과 Deflazacort (Calcort)의 치료효과 및 골대사에 미치는 효과 비교 대한 신장학회지 1995; 14(2): 1-8
 20. Zwadlo-Klarwasser G, Schmutzler W. The effects of the glucocorticoids prednisolone, deflazacort and beclomethasone-dipropionate on the RM3/1 macrophage in human peripheral blood. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11: 227-231
 21. Kim MS, Kim YS, Lim SK, et al. Effect of deflazacort on bone mineral density in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 3041-3042
 22. Nash M, Edelmann Jr. CM, Burnstein J, et al. Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity and focal glomerular sclerosis. *Pediatric Kidney Disease* 1992; 3rd Ed (II): 1247-1266
 23. Krmar RT, Ramicz CG, Torres CG, et al. Posterior subcapsular cataracts associated with deflazacort therapy. *Clinical Nephrology* 1997; 47(3): 205