

소아 스테로이드 의존형 신증후군에서 Levamisole의 치료 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 신장질환연구소
한제혁, 이경재, 이영목, 김지홍, 김병길

= Abstract =

The Effect of Levamisole in Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children

Jae-Hyuk Han, M.D., Kyoung-Jae Lee, M.D., Young-Mock Lee, M.D.,
Ji-Hong Kim, M.D., Pyung-Kil Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, The Institute of Kidney Disease,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : Long-term use of steroid, cyclophosphamide and cyclosporin, which are frequently used in the therapy of SDNS, might cause severe side effects. Recently, the immune-modulator levamisole has been tried as a substitute therapy and it has been reported as a method with less side effects and more effectiveness. We started this research in order to observe the effects of levamisole and compare it to other therapy results.

Patients and Methods : We chose 16 steroid dependent nephrotic syndrome children, those who had shown frequent relapse during the immunocompromised therapy period. Mean age was 9.1 ± 1.4 years in children and the male to female ratio was 15:1. All of subjects were diagnosed with MCNS and had received cyclophosphamide or cyclosporin before receiving levamisole. Levamisole at a dose of 2.5mg/kg was used every other day for 1 year and the relapse rate was observed.

Results : On average of 14 days after treatment, complete remission was visible in all of the children, and the relapse percentage was 50%, which represents 8 children, while remaining 8 children representing 50% of the cases showed no relapse during treatment. During the levamisole therapy period, the average relapse rate was reduced significantly from 2.18 ± 0.9 /year to 0.77 ± 0.9 /year ($P=0.027$). Also the average relapse rate after the therapy was reduced to 1.34 ± 1.1 /year, which was a significant level compared to the level before treatment ($P=0.003$). There was no significant difference in terms of duration of remission maintenance. Duration of remission maintenance showed an average of 12.2 ± 9.1 months before the use of levamisole, but it was also 10.1 ± 6.9 month after therapy. No other side effects such as leukopenia, skin disease and other clinically significant symptoms appeared at all during therapy.

Conclusion : The long-term medication of levamisole for the therapy of SDNS children is thought to be able to maintain stable remission by reducing the relapse frequency without causing severe side effects. Further study with a broader range of subjects is required to elucidate the long-term effects of this treatment. (J. Korean Soc Pediatr Nephrol 2001 ; 5 : 109-16)

Key words : Steroid-dependent nephrotic syndrome, Levamisole

서 론

소아 신증후군, 특히 미세변화형의 치료에 있어 스테로이드 제제는 1950년경부터 널리 사용되어져 왔으며¹⁾ 반응률이 90%이상인 것으로 알려져 있다²⁾ 그러나 약 7%에서는 스테로이드 저항성을 나타내며, 스테로이드에 반응하는 경우에도 약 40%에서는 재발이 잦거나 스테로이드 투여를 중지할 수 없는 스테로이드 의존형으로서³⁾ 장기간 투여할 경우 쿠싱양 소견, 고혈압, 성장장애등의 부작용이 나타나게 된다⁴⁾ 이러한 스테로이드 요법의 치료상의 문제점으로 인해 cyclophosphamide, chlorambucil, cyclosporin 같은 면역 억제제가 대체 약제로 사용되어져 왔으나 장기간 투여시 출혈성 방광염, 악성 종양, 불임, 신독성등 심각한 부작용이 발생하며, 이러한 치료제에도 효과가 없는 스테로이드 의존형 환자의 경우 또 다른 새로운 약제를 필요로 하게 된다.

Levamisole은 T 세포 및 대식세포 기능을 정상화시키는 면역 조절제로서 신증후군의 새로운 치료 약제로 시도되어 왔는데⁵⁾ 저렴하고 부작용이 적으면서 좋은 효과가 보고되고 있다. 저자들은 조직 검사상 미세변화형 신증후군으로 확진된 스테로이드 의존형 환자 중 cyclosporin, cyclophosphamide등을 투여하고도 만족할 만한 관해가 유지되지 못 한 16명을 대상으로

levamisole을 투여한 후 치료 효과와 부작용을 조사하였고 치료제로서의 타당성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자는 1990년부터 2000년까지 10년간 연세대학교 세브란스병원 소아과에 입원하여 신 조직 검사상 미세변화형 신증후군으로 진단된 환자중 cyclophosphamide, cyclosporin등의 면역 억제 치료, 고용량의 methylprednisolone pulse 치료를 받고도 자주 재발하는 스테로이드 의존형 신증후군 환자 16명을 대상으로 하였다. 스테로이드 의존형의 정의는 prednisone을 1일 2 mg/kg씩 주간 투여하여 완전 관해가 되었으나 prednisone을 감량시 또는 중단 후 2주 이내에 재발하는 경우로 하였다.

Levamisole은 체중당 2.5mg을 격일로 12개월간 경구 투여하였으며, prednisolone은 최소 용량으로 병용 투여하거나 감량후 중지하였다. Levamisole 투여의 효과에 대한 평가로서 완전 관해는 임상 증상이 없으면서 단백뇨가 1일 0.5g 이하이고 혈청 albumin치가 3.5g/dL 이상 될 때로 규정하였다. 재발은 levamisole 투여 후 관해가 되었지만 추적 관찰 기간동안 3일 이상 지속되는 단백뇨(3+ to 4+)나 임상 증상이 나타나는 경우로 하였고 이런 경우 다시 prednisolone 용량을 올린 후 서서히 줄여 나갔다. 환자는 1개월 간격으로 외래에서 소변 검사를 시행하며 추적 관찰 하였고 백혈구 검사는 3개월 간격으로 시행하였으며 호중구 감소증은 호중구의 수가 1500/mm³이하로 정의하였다. BUN/Cr, GOT/ GPT는 6개월 간격으로 추적 관찰 하였다.

접수 : 2001년 7월 5일, 승인 : 2001년 9월 15일
책임저자 : 김병길
연세대학교 소아과학교실
전화: 02) 361-5532 FAX : 02) 393-9118
E-mail : ped@yumc.yonsei.ac.kr

연간 재발 횟수는 levamisole을 투여 하기 전과 치료 기간중, 그리고 levamisole 치료 후를 비교하였다. 연구는 의무기록 확인을 통한 후향적 조사를 통해 이루어졌으며, 통계학적 분석으로는 SPSS-PC 프로그램의 Wilcoxon rank sum test를 사용하였고 P값이 0.05 미만일 때 유의하다고 판정하였다.

결 과

스테로이드 의존형 신증후군 환자 16명의 발병 연령은 1.6세에서 8.2까지 평균 3.6±1.6세였고 levamisole

치료 시작 당시 연령 분포는 3.7세에서 13.2세까지 평균 9.1±2.5세였으며 신증후군 발병 후 levamisole로 치료를 시작하기까지 약 5.5년이 경과하였다. 남녀비는 15:1이었으며 신 조직 검사상 모두 미세변화형 신증후군으로 확인되었다. 모든 환이는 그 전에 cyclophosphamide나 cyclosporine 등의 세포 독성 약제, 면역 억제제 또는 methylprednisolone pulse therapy를 받았으나 만족할 만한 관해가 유지되지 못하고 자주 재발하거나, 여전히 스테로이드 의존형인 상태로 스테로이드를 감량하지 못하는 환자들이었다(Table 1).

Table 1. Clinical features of 16 patients before levamisole therapy

| No. | Sex | Onset age(yr) | Levamisole Tx age(yr) | Pathology | Previous Tx | F/U duration after levamisole(yr) |
|----------|-----|---------------|-----------------------|-----------|--------------|-----------------------------------|
| 1 | M | 3.0 | 11.6 | MCNS | CsA* | 1.0 |
| 2 | M | 3.1 | 8.1 | MCNS | CsA | 1.3 |
| 3 | M | 1.6 | 9.8 | MCNS | CsA | 2.0 |
| 4 | M | 2.3 | 3.7 | MCNS | CsA | 1.4 |
| 5 | M | 3.8 | 13.2 | MCNS | CsA | 1.6 |
| 6 | M | 3.3 | 8.8 | MCNS | CsA+CTX** | 2.3 |
| 7 | M | 3.7 | 7.8 | MCNS | CsA+CTX | 1.8 |
| 8 | M | 4.8 | 9.8 | MCNS | CsA+CTX | 1.8 |
| 9 | M | 4.5 | 7.4 | MCNS | CsA+CTX | 2.0 |
| 10 | F | 3.7 | 7.0 | MCNS | CsA+CTX | 1.0 |
| 11 | M | 2.2 | 8.9 | MCNS | CsA+CTX | 2.1 |
| 12 | M | 3.4 | 9.3 | MCNS | CsA+CTX | 2.2 |
| 13 | M | 3.1 | 11.8 | MCNS | CsA+CTX+MP § | 1.8 |
| 14 | M | 8.2 | 10.8 | MCNS | CsA+CTX+MP | 1.6 |
| 15 | M | 4.3 | 5.9 | MCNS | CsA+CTX+MP | 2.3 |
| 16 | M | 1.8 | 5.5 | MCNS | CsA+CTX+MP | 2.2 |
| Mean ±SD | | 3.6±1.6 | 9.1±2.5 | | | 1.8±0.4 |

*CsA : cyclosporin

**CTX : cytoxan(cyclophosphamide)

§MP : methylprednisolone pulse therapy by Mendoza protocol

levamisole 치료 기간은 12개월이었고 치료 기간 동안 재발한 경우가 8명(50%), 재발하지 않은 경우가 8명(50%)이었다. 치료기간중 재발한 경우와 재발하지 않은 경우를 비교할 때 발병 연령과 치료 당시 연령등의 임상적 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Response of steroid-dependent patient to levamisole treatment(Tx)

| | Relapse during treatment | No relapse during treatment | Total |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------|
| No. of patients(%) | 8(50%) | 8(50%) | 16(100%) |
| Age at onset(yr) | 4.1±1.9 | 3.0±0.7 | 3.5±1.6 |
| Age at Levamisole Tx(yr) | 8.5±2.2 | 9.0±2.9 | 9.1±2.5 |
| Sex (M:F) | 8 : 0 | 7 : 1 | 15 : 1 |

levamisole 치료를 받기 전 이들 16명 모두의 연간 평균 재발 횟수는 2.18±0.9회였고 부작용으로 장기간의 스테로이드 사용으로 인한 다모증, 비만등의 cushingoid features가 5명, 고혈압이 2명 관찰되었었다. Levamisole 치료 기간중 연간 재발 횟수는 0.77±0.9회로 감소하였고(P=0.027), 치료 후의 연간 재발 횟수도 1.34±1.1회로 감소하였으며(P=0.003) 두 경우 모두 치료 전 연간 재발 횟수와 비교하였을 때 통계적으로 의미있게 감소하였으며 스테로이드로 인한 부작용도 소실되었다(Table 3). Levamisole 치료 후 관해가 유지되는 기간은 10.1±6.9개월로 치료전 12.2±9.1개월에 비해 통계학적으로 차이는 없었다(Table 4).

Table 3. Relapse rate in Patients before, during and after levamisole therapy

| | Number of relapses per year | |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------|
| | Mean ± SD | Range |
| Prior to levamisole therapy | 2.18 ± 0.9 | 1.0 - 4.4 |
| During levamisole therapy | 0.77 ± 0.9* | 0 - 2.0 |
| After levamisole therapy | 1.34 ± 1.1** | 0 - 3.2 |

* P=0.027 vs. before therapy

** P=0.003 vs. before therapy

Table 4. Mean duration of remission maintenance

| | Duration of remission maintenance(months) | |
|-----------------------------|---|------------|
| | Mean ± SD | Range |
| Prior to levamisole therapy | 12.2 ± 9.1* | 1.0 - 35.0 |
| After levamisole therapy | 10.1 ± 6.9* | 1.0 - 24.0 |

* P value : not significant

Levamisole 치료 후 추적 관찰한 기간은 1.8±0.4년 이었고 그동안 neutropenia는 한 건도 없었으며, 발진이나 소화기 장애, 혈관염, 관절염, 경련등의 다른 부작용도 나타나지 않았다.

고 찰

신증후군은 T 림프구 기능의 이상으로 인해 분비된 lymphokine이 사구체 기저막의 음이온을 소실시키고 단백 질에 대한 투과성을 증가시켜 일어난다고 알려져 있다⁶.

이러한 신증후군의 85%를 차지하는 미세변화형의 치료에 있어 스테로이드 제제는 1950년경부터 널리 사용되어져 왔으며¹⁾ 특히 소아에 있어서는 미세변화형의 95% 이상이 스테로이드에 반응하게 된다. 그러나 그 중 40%는 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형으로³⁾ 장기간 스테로이드를 사용할 경우 쿠싱양 소견, 고혈압, 성장장애, 심리적 문제등의 부작용이 나타날 수 있으며 이는 질병 자체보다도 더 심각한 결과를 초래할 수 있다⁴⁾ 따라서 이러한 환아에 세포 독성 물질 또는 면역 억제제를 써서 스테로이드를 줄이고 관해 유지 효과를 볼 수 있는 노력이 시도되어 왔는데 대표적인 약제로 cyclophosphamide, chlorambucil, cyclosporin등이 있으며 최근에는 면역 조절제인 levamisole이 쓰여지고 있다.

Cyclophosphamide는 Caldbeck⁷⁾이 사용한 이래 1965년부터 1985년까지 주된 치료제로 사용되어져 왔는데 30-40%는 관해 유도가 되지만 나머지 대부분은 관해 유지가 짧고 스테로이드 의존적인 경과를 지속하게 되고⁸⁾ chlorambucil은 cyclophosphamide와 비슷한 관해 유지 효과를 보인다고 알려져 있으나 장기간 관해유은 스테로이드 의존형인 경우 재발이 빈번한 군보다 더 낮은 것으

로 알려져 있다^{11,12} 이 들 세포 독성 약제들은 모두 부작용으로 백혈구 감소증, 출혈성 방광염, 미만성 varicella 감염, 골수 억제 작용, 탈모증 및 생식선 장애를 일으킬 수 있으며 특히 문제가 되고 있는 생식선 장애는 사용된 약제의 용량과 관계가 있는 것으로 밝혀져 있어 소아에게 쓰는데 어려움이 있다¹⁰ 면역 억제제인 cyclosporin은 T 세포에 선택적으로 작용하여 IL-2 및 IL-1의 분비를 억제하여 혈관 투과성의 증가를 막는다^{14,16} 1986년 Hoyer 등¹³이 신증후군 환아에 처음 사용한 이래 6개월 이상의 장기간 사용시 80%이상에서 관해 유지 효과 또는 steroid-sparing 효과가 있음이 알려져 왔으나 부작용으로 치은 비후, 다모증, 고혈압등이 있으며 가장 무서운 것은 신독성으로¹⁷ 이 때문에 혈중 농도 검사를 시행해야 하며 장기간 투여가 어려운 현실이다.

Levamisole은 imidazothiazole의 합성 유도체로 1960년대 기생충 감염 치료제로 개발되었다. 그 후 1971년에 쥐에 주입한 세균 백신(bacterial vaccine)의 효과를 상승시키는 우연한 발견으로 인해 면역 조절 효과가 있음이 밝혀졌고²³ 항체 형성에는 영향을 주지 않으면서 T 세포와 대식세포를 in vitro에서 활성화 시키는 효과가 있음이 알려지면서²⁴ 수많은 연구가 진행되었고^{5,25,29} 여러 질병에 경험적으로 투여되어 왔다. 그러나 현재까지 2가지 특정한 질병, 즉 대장암과 소아의 신증후군에 효과가 있는 것으로 알려져 있을 뿐 다른 영역에서는 뚜렷한 성과가 없는 상태이다. 대장암 환자에서 levamisole은 fluorouracil에 보조적으로 쓰이는 면역 조절제로서 그 작용을 항진시켜 결장직장암 수술 후 좋은 효과를 보고하고 있으며³⁰ 그 기전은 levamisole이 대식 세포를 활성화시켜 남아있는 종양세포를 선택적으로 파괴하는 것으로 추정된다. 신증후군에는 1980년 Tanphaichitr 등⁵이 처음 사용한 이래 여러 문헌에서 좋은 결과들을 보고하였지만 아직까지 정확한 작용기전이 밝혀져 있지 않으며 신증후군 치료에 쓰이는 용량, 기간등의 기준이 뚜렷이 정해져 있지 않고 장기간 사용시 안전성 문제도 잘 알려져 있지 않은 상태이다.

Neuhaus 등³²은 6-18개월 동안 격일로 2.5 mg/kg의 levamisole을 투여하여 반 수 이상에서 관해 유도의 효과가 있음을 보고하였고, Dayal 등³⁷은 12개월 동안 1주에 2회씩 2-3 mg/kg의 levamisole을 투여하여 관해 유지 효과가 있음을 보고하였으며, 국내에서는 임 등³⁹이 6-12개월 동안 격일로 2.5 mg/kg의 levamisole을 투여하여 관해 지

속율이 cyclosporin과 큰 차이가 없음을 보고하였다. 본 연구에서는 levamisole의 용량을 체중당 2.5 mg으로 하였고 기간은 12개월 동안 격일로 투여하였는데, 치료기간 중 재발하지 않은 경우가 16례중 8례(50%), 재발한 경우가 8례(50%)로 나와 큰 부작용 없이 재발의 빈도를 감소시켰음을 보여주었다. 그러나 투여를 중단한 상태에서는 현재까지 2년 동안 5명이 더 재발하였고 3명은 계속 재발이 없는 상태로 결국 levamisole은 투여를 중단할 경우 다시 재발함을 알 수 있었다.

Bagga 등은 low-dose prednisolone과 장기간의 levamisole 치료가 세포 독성 약제들에 치료가 잘 안되는 스테로이드 의존형 환아의 재발율을 현격히 감소시킨다고 주장하였다⁸ 이들은 스테로이드 의존형 신증후군 환아 43명에게 2.5 mg/kg 격일로 평균 17개월 투여한 결과 연간 재발 횟수를 치료 전 3.0회에서 치료기간 중 0.9회로 낮추었고 또 levamisole 투여 전에 cyclophosphamide 치료를 한 14명의 재발횟수는 2.7회에서 levamisole 치료기간 중에는 0.8회로 감소한 것을 근거로 cyclophosphamide나 chlorambucil등에 잘 듣지 않는 신증후군에 levamisole이 효과가 있다고 주장하였다. 본 조사에서도 cyclophosphamide, cyclosporin, pulse therapy에 잘 듣지 않고 연간 재발 횟수가 2.18회인 신증후군 환아들이 치료 기간중 0.77회로 levamisole 투여 후 재발 횟수가 반 이상 감소하였음을 알 수 있다.

또 Dayal 등³⁷은 스테로이드로 완화가 된 61명의 신증후군 환아에게 12개월간 levamisole을 투여하여 완해를 유지시켜 본 결과 평균 관해 유지 기간이 12개월이었고 치료를 하지 않은 대조군의 관해 유지 기간은 10.5개월로 통계학적 차이는 없었지만 levamisole 치료가 관해 유지 기간을 늘릴 수 있다는 가능성을 제시 하였다. 본 연구 결과에서도 levamisole 투여 전과 투여 후의 관해 유지 기간이 통계학적으로는 의미있는 차이가 없었으나 투여 전 12개월에서 투여 후 10개월로 오히려 약간 줄어든 결과가 나왔는데 그 이유로는 추적 관찰 기간, 즉 기존의 스테로이드, cyclosporin, cyclophosphamide를 썼을 때의 기간이 약 5.5년이었고 levamisole 치료 후 추적 관찰 기간은 약 1.8년이기 때문에 좀 더 시간이 경과해야 더 정확한 비교를 할 수 있으리라 생각된다. 또 Dayal 조사보다 관해 유지 기간이 더 짧아진 이유는 Dayal은 스테로이드에 반응하는 신 증후군 환자를 대상으로 하였고, 본

조사에서는 면역 억제제 등으로도 치료가 잘 안되는 스테로이드 의존형 환아를 대상으로 하여 비교 대상이 다르기 때문이라 할 수 있다. 그렇지만 여러 보고들에서 levamisole 투여 후 관해 유지 기간이 의미있게 길어지지 않는 것으로 보아^{33,35,37} levamisole이 연간 재발 횟수는 줄일수 있으나 여전히 치료 후 시간이 경과하면 재발할 가능성이 있다는 것을 나타내며 향후 좀 더 많은 예를 대상으로 장기 추적 관찰을 해야 할 것이다.

부작용이 드물고 가격이 저렴한 점은 levamisole의 큰 장점이라 할 수 있는데 본 조사에서도 12개월간 투여할 때 부작용은 관찰되지 않았다. 가장 큰 부작용은 호중구 감소증인데 드물긴 하지만 levamisole 투여 기간중 아무때나 발생할 수 있으며 정기적인 혈액검사가 필요하다²². Bagga등³⁹에 의하면 levamisole 치료를 받은 228 환자중 4명만이 혈중 호중구수가 2000/mm³였고, Niaudet등²⁹은 투여를 중지하면 즉시 회복되고 용량이나 치료기간과 무관하게 가역적이라고 하였다. 이 밖에 부작용으로는 비특이적 피부 발진, 소화기 장애, 혈관염등이 보고되어 있으나^{30,33,35} 12개월 이하의 기간에서 levamisole을 쓰는 경우엔 거의 부작용이 없었다.

스테로이드 의존형 신증후군 환아의 치료에서 지금까지 사용되어 왔던 고용량의 스테로이드, cyclophosphamide 또는 cyclosporin은 치료 도중에는 관해 상태로 잘 유지되나 치료 후에 재발율이 높고 가격이 비싸며 부작용이 많아 선택의 제약이 있었다. Levamisole은 스테로이드 의존형 환자에서 재발 빈도를 낮추고 스테로이드 의존도를 줄일 수 있으며 치료비용도 저렴하고 부작용을 야기하지 않으므로 대체 가능한 유용한 치료라고 생각된다. 기존 치료와 대등한 효과를 나타내면서 비교적 안전하고 선택의 부담이 없기 때문에 면역 억제제보다 먼저 시도하여도 좋은 결과를 기대 할 수 있으리라 사료된다.

한 글 요약

목 적 : 소아의 스테로이드 의존형 및 빈번 재발형 신증후군에 사용되는 스테로이드 장기투여, cyclophosphamide, cyclosporin등은 성장 장애나 생식선 장애, 신독성등 여러 가지 부작용을 일으킬 수 있다. 이에 저자들은 최근 시도되고 있는 면역 조절제

인 levamisole을 스테로이드 의존형 신증후군 환아에게 투여하여 이의 효과와 부작용을 관찰하고, 또한 기존의 제제를 사용한 치료 효과와 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 대상환아는 1990년부터 2000년까지 연세대학교 세브란스병원 소아과에서 cyclophosphamide, cyclosporin등의 면역 억제 치료를 받고도 만족할 만한 관해가 유지되지 못하고 자주 재발하는 스테로이드 의존형 신증후군 환아 16례로 하였다. 치료시작 당시 연령분포는 3.7세에서 13.2세까지 평균 9.1±2.5세였고, 남녀비는 15:1이었으며, 조직검사상 모두 MCNS로 진단되었다. 이들에게 levamisole을 1일 체중당 2.5 mg을 격일 요법으로 12개월간 경구 투여하고 스테로이드 제제를 감량 투여하며 재발빈도, 치료결과를 조사하였다.

결 과 : Levamisole 치료를 받았던 환아들은 치료 시작 평균 14일에 모든 환아에서 완전 관해를 나타내었으며 1년간의 치료기간중 재발하지 않은 경우가 8례(50%)였으며, 재발한 경우도 8례였다. 치료 기간중 평균 재발 횟수는 연간 0.77±0.9회로 치료전의 연간 2.18±0.9회에 비해 의미있게 감소하였으며(P=0.027), 치료후 평균 재발 횟수 역시 연간 1.34±1.1회로 치료전에 비해 의미있게 감소하였다(P=0.003). Levamisole 치료전 관해 유지 기간은 평균 12.2±9.1개월이었고, levamisole 치료후의 관해 유지 기간은 평균 10.1±6.9개월로 의미있는 차이가 없었다. Levamisole 치료후 나타날 수 있는 leukopenia, 피부 질환 및 그외의 임상적으로 의미 있는 부작용은 나타나지 않았다.

결 론 : 스테로이드 의존형 신증후군 환아의 치료에서 levamisole의 장기사용은 큰 부작용없이 재발의 빈도를 감소시켜 안정적 관해 유지를 기대할 수 있을 것으로 생각되며, 관해 유지 기간은 levamisole 치료 전 다른 치료를 했을 때와 별 차이가 없었으나 좀 더 많은 환자를 대상으로 치료 후 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological studies of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970; 1 : 1353-9
2. Nolasco F, Carmeron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG : Adult onset minimal change nephrotic syndrome : A long term follow up. *Kidney Int* 1986; 29 : 1215-1222
3. 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 : 561-64
4. Seigel NJ, Goldberg H, Hayslett JP : Long term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1972; 81 : 252-58
5. Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureeratanan J, Chatasingh S : Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr* 1980; 96 : 490-93
6. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB : Nelson textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia, W.B.Saunders company, 2000; 1592-5
7. Coldbeck JH : Experience with alkylating agents in the treatment of children with the nephrotic syndrome. *Med J Austral* 1963; 2 : 987-89
8. Bagga A, Sharma A, Srivastava RN. : Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric nephrol* 1997; 11 : 415-17
9. Srivastava RN, Agarwal RK, Sunderam KR : Cyclophosphamide therapy in frequently relapsed nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6 : 245-50
10. 하일수, 고광옥, 김용일 : 소아기 미소병변 신증후군에 있어서의 Cyclophosphamide의 치료 효과 소아과 1987; 30:158-74
11. Grupe WE : Chlorambucil in steroid dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1973; 82 : 598-604
12. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie : Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsed nephrotic syndrome with or without steroid dependence. *N Eng J Med* 1982; 306 : 451-54
13. Hoyer PF, Brodelh J : Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1986; 2 : 335
14. 김병길, 윤수경, 배기수, 최인준, 구자훈, 고철우 : 소아 미세변화 신증후군에서의 Cyclosporin A의 치료효과 대한신장학회지 1993; 12 : 549-56
15. 손은경, 조병수 : 소아 신증후군 환자에서 Cyclosporin A의 치료효과 경희대학교 대한신장학회지 1989; 8 : 306-14
16. 홍인회, 고철우, 구자훈, 김지홍, 김병길, 조병수 : 소아 특발성 신증후군에서의 cyclosporin A의 치료 효과 대한소아신장학회지 1999; 3 : 48-56
17. Niaudet P, Habib R, Broyer M : Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1987; 1 : 566-73
18. Kountz SL, Laub DR, Cohn R : Detecting and treating early renal homotransplant rejection. *JAMA* 1965; 191 : 997-1001
19. Cole BR, Brocklebank JT, Kienstra RA : Pulse methylprednisolone therapy in the

- treatment of severe glomerulonephritis. *J. Pediatr* 1976; 88 : 307
20. Cathart ES, Idelson BA, Scheinberg MA & Couser WG : Beneficial effects of methylprednisolone pulse therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1976; 1 : 163
 21. 김문아, 김병길 : 소아 신질환 환아에서의 Pulse Therapy의 치료 효과 *소아과* 1989; 32 : 1259-63
 22. Prieur AM, Burior D, Lefur JM, Griscelli C : Possible toxicity of levamisole in children with rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1978; 93 : 304-5
 23. Renoux G : The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs* 1980; 20 : 89-99
 24. Taki HN, Schwartz SA : Levamisole as an immunopotentiator for T cell deficiency. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1994; 16 : 129-37
 25. Mongeau JG, Robitaille PO, Roy F : Clinical efficacy of levamisole in the treatment of primary nephrosis in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 2 : 398-401
 26. Niaudet P, Drachman LR, Gagnadoux MF, Broyer M : Treatment of INS with levamisole. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73 : 637-41
 27. Pecoraro C, Usberti M, Guida B : Levamisole in the treatment of frequently relapsed nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28 : 295-97
 28. Mehta KP, Ali U, Kutty M, Kolhatkar U : Immunoregulatory treatment for minimal change nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61 : 153-58
 29. Drachman R, Schlesinger M, Alon U : Immunoregulation with levamisole in children with frequently relapsed nephrotic syndrome. *Acta Paed Scand* 1988; 77 : 721-26
 30. Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R : Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13 : 602-3
 31. Moertel CG, Fleming TR, McDonald GS : Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Eng J Med* 1990; 332 : 352-58
 32. Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM : Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71 : 522-26
 33. British Association of Pediatric Nephrology : Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1991; 337 : 1555-57
 34. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Fuchshuber A, Michalk D, Querfeld U. : Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12 : 459-62
 35. Kemper MJ, Amon O, Timmermann K, Altrogge H, Muller-Wiefel DE. : The treatment with levamisole of frequent recurring steroidsensitive nephrotic syndrome in children. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1998; 123 : 239-43
 36. 임현석, 노은석, 최병호, 고철우, 구자훈 : 스테로이드 의존형 신 증후군 환아에서의 세포독성 약제, cyclosporin 및 levamisole의 치료 효과. *대한 신장 학회지* 1997; 16 : 246-53
 37. Dayal U. Dayal AK. Shastry JC. Raghupathy P : Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children, *Nephron* 1994; 66 : 408-12