

일차성 및 이차성 신증후군에서 Mendoza Protocol에 의한 Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy의 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 신장질환 연구소
이경재, 한제혁, 이영목, 김지홍, 김병길

= Abstract=

The Effects of Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy by Mendoza Protocol in Primary and Secondary Nephrotic Syndrome

Kyoung-Jae Lee, M.D., Jae-Hyuk Han, 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 : Since Mendoza(1990)'s report that long term methylprednisolone pulse therapy by Mendoza protocol (MP therapy) is a good treatment option in focal segmental glomerulo-sclerosis(FSGS), there have been reports of the effects of this therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. However, no studies have been performed on the effects of MP therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome and secondary nephrotic syndrome. In this study, we investigated the effects of long term MP therapy in primary and secondary nephrotic syndrome in which previous treatment options were not effective.

Methods : We chose 10 children who were diagnosed with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome(SD-MCNS), who had shown frequent relapse during the immunocompromised or cytotoxic therapy period, and 6 children with FSGS and 5 children with secondary nephrotic syndrome children, who had shown no response during the previous therapy period. We treated these patients according to Mendoza protocol involving infusions of high doses of methylprednisolone, often in combination with oral cyclophosphamide for 82 weeks.

Results : In all the 10 children with SD-MCNS, complete remission was visible on average of 18 ± 9 days after MP therapy was started. However, all these children relapsed during or after MP therapy. In these children, the mean relapse rate prior to MP therapy was 2.1 ± 1.0 relapses/year, which was reduced to 1.4 ± 0.9 relapses/year during MP therapy($P > 0.05$) and rose to 2.7 ± 1.0 relapse/year after MP therapy. Of the 6 children with FSGS, 4 children(67%) showed complete remission, of whom 3 children(50%) remained in the remission status during the follow up period, 1.2 ± 0.7 years, after the end of MP therapy. 2 children(33%) showed no response. All of the 5 children with secondary nephrotic syndrome showed remission and remained in the

remission status during the follow up period, 1.7 ± 0.6 years. The only side effect of MP therapy was transient hypertension in 10 children of all subjects during the intravenous infusion of methylprednisolone.

Conclusion : We conclude that although long term MP therapy is not effective in the treatment of SD-MCNS, it is an effective therapy against intractable FSGS and secondary nephrotic syndrome. (*J. Korean Soc Pediatr Nephrol* 2001 ; 5 : 117-24)

Key words : Mendoza protocol, Methylprednisolone pulse therapy, Nephrotic syndrome

서 론

소아의 신증후군은 대개 4주간의 스테로이드 투여로 관해가 되나 그렇지 않은 경우가 있는데 이를 스테로이드 저항성 신증후군이라고 하며 이들의 관해를 위해 세포독성물질인 cyclophosphamide 또는 chlorambucil, 면역억제제인 cyclosporin A, 고용량의 methylprednisolone pulse therapy가 사용되고 있다¹⁾. 이들 치료법중 methylprednisolone pulse therapy(이하 MP요법)는 1965년 Kountz등²⁾이 신장이식 환자의 급성거부반응의 치료에 처음 사용하여 성공적 결과를 얻은 이후, 1976년 Cole³⁾ 및 Cathart⁴⁾등이 신증후군 환자의 치료에 처음 시도하여 좋은 결과를 보여 주었다. 그 후 이 pulse therapy가 기존의 치료에 반응하지 않는 신염과 스테로이드 저항성 신증후군에서 사용되어왔고 좋은 성과들이 보고되어 왔다^{5,6)}. 국내에서도 1979년 구⁷⁾가 신증후군 환아에서 시도한 이래 이에 관한 여러 보고들이 있었다^{8,9)}. 단기간의 MP요법에 대한 효과는 여러 보고들에서 입증되어왔으나 1990년 Mendoza등¹⁰⁾이 스테로이드 저항성 신증후군에서 처음으로 Mendoza protocol에 의한 장기간의 MP요법이 관해를 유도하고 유지시키는 효과적

인 치료방법인 것으로 보고한 이후, 이 치료법의 효과에 대해 논란이 있어 왔고^{10,12)} 스테로이드 저항성 신증후군, 특히 국소성 분절성 사구체 경화증에서 Mendoza protocol에 따른 장기간의 MP요법의 효과에 관한 보고¹³⁾는 있었지만 스테로이드 의존성 신증후군과 2차성 신증후군에서 이 치료법의 효과에 관한 보고는 아직까지 없는 실정이다.

이에 본 저자들은 면역억제제 또는 세포독성물질로도 스테로이드 의존성을 없애거나 재발율을 낮출 수 없었던 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군과 기존의 치료에 반응하지 않았던 난치성 국소성 분절성 사구체 경화증 및 2차성 신증후군에서 Mendoza protocol에 따른 장기간의 MP 요법의 치료 효과를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상 환아는 세브란스병원 소아과에서 1차성 또는 2차성 신증후군을 진단받은 환아중 면역억제제인 cyclosporin A 또는 세포독성물질인 cyclophosphamide를 투여하여도 스테로이드 의존성을 없애거나 재발율을 낮출 수 없었던 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군 환아와 기존의 스테로이드 및 면역억제제 치료에 반응이 없었던 난치성 국소성 분절성 사구체 경화증 및 2차성 신증후군 환아 21명으로 하였다. 대상 환아중 스테로이드 저항성 미세변화형 신증후군 환아는 없었다. 환아들은 모두 신생검에 의하여 조직

접수 : 2001년 7월 5일, 승인 : 2001년 9월 12일
책임저자 : 김병길
연세의대 소아과학교실
전화: 02) 361-5532 FAX : 02) 393-9118
E-mail : ped@yumc.yonsei.ac.kr

병리 소견이 확인되었다.

MP요법은 1997년부터 2000년 사이에 대상환자에게 Mendoza protocol에 따라 82주 동안 시행하였다. 치료 방법은 methylprednisolone 30 mg/kg을 첫 2주동안은 주당 3회 정맥주사하여 모두 6회, 다음 8주동안은 매주 1회로 모두 8회, 또 다음 8주동안은 2주마다 1회로 모두 4회, 다음 32주동안에는 4주마다 1회로 모두 8회, 다음 32주동안에는 8주마다 1회로 모두 4회 투여하여 82주동안 총 30회 투여하였다. 치료 3주째부터는 oral prednisolone 2 mg/kg을 격일로 투여하기 시작하여 치료 11주째부터는 점차 감량하기 시작하였다. 첫 10주동안 치료에 반응이 없거나 치료기간중 반응이 있다가 다시 재발한 경우 cyclophosphamide를(2 mg/kg) 12주간 경구투여하였다(Table 1).

Table 1. Intravenous M- P* pulse regimen (Mendoza protocol)

Step	Week	M- P	No.	Prednisone
I	1 to 2	30mg/kg 3times/wk	6	none
II	3 to 10	30mg/kg every wk	8	2mg/kg qod**
III	11 to 18	30mg/kg every 2wk	4	±tapering
IV	19 to 50	30mg/kg every 4wk	8	slow taper
V	51 to 82	30mg/kg every 8wk	4	slow taper

*M- P; methylprednisolone, Maximam dose; 1,000mg/day

**Maximum dose; 60mg/day, qod; every other day

MP요법에 대한 반응은 완전관해, 부분관해, 무반응으로 나누었다. 완전관해는 MP요법중 또는 끝난 후 전 신부종등 임상증상이 전혀 없으면서 단백뇨가 나오지 않는 경우로, 부분관해는 임상증상은 없으나 단백뇨가 1+에서 2+ 나오는 경우로 하였으며, 임상증상이 있거나 임상증상이 없더라도 단백뇨가 3+이상 나오는 경우에는 무반응으로 정의하였다. 재발은 MP요법후 관해가 되었으나 추적관찰 기간동안 임상증상이 다시 나타나거나 단백뇨가 3+이상 나오는 경우로 정의하였다.

연구는 의무기록 확인을 통한 후향적 조사를 통해 이루어졌으며, 통계학적 분석으로는 SPSS-PC 프로그램을 사용하였고 유의수준은 P값이 0.05이하인 경우로 하였다.

결 과

대상 환자를 신조직검사 소견에 따라 분류하면 1차성 신증후군이 16례(76%)로 이중 미세변화형 신증후군이 10례, 국소성 분절성 사구체 경화증이 6례였으며, 2차성 신증후군은 5례(24%)였고 이중 Henoch-Schönlein purpura nephritis가 3례, IgA nephropathy가 1례, Lupus nephritis가 1례였다. 미세변화형 신증후군 10례 모두 스테로이드 의존성으로 스테로이드 저항성은 없었다(Table 2).

Table 2. Pathologic diagnosis of patients

Nephrotic syndrome	Pathology	No. of patients(%)
Primary		16(76)
	Minimal change disease	10
	Focal segmental glomerulosclerosis	6
Secondary		5(24)
	Henoch- Schönlein purpura nephritis	3
	IgA nephropathy	1
	Lupus nephritis	1
Total		21(100)

대상 환자들의 신증후군 진단시 평균 연령은 7.0±3.7세, MP요법 시작 당시 평균 연령은 10.6±4.1세였으며, 남녀비는 남자가 18명, 여자가 3명으로 6:1이었다. MP요법 후 평균 추적관찰 기간은 1.3±0.6년이었다(Table 3).

Table 3. Clinical characteristics of patients

Charateristics	SD-MCNS*	FSGS**	Secondary NS†	Total
No. of cases(%)	10(48)	6(29)	5(23)	21(100)
Male/Female	9/1	4/2	5/0	18/3
Age at diagnosis(yrs)	6.3±3.7	6.3±3.5	9.3±3.8	7.0±3.7
Age at MP* start(yrs)	11.4±4.2	8.3±3.5	12.1±4.1	10.6±4.1
F/U duration afetr MP(yrs)	1.1±0.5	1.2±0.7	1.7±0.6	1.3±0.6

*SD-MCNS; steroid dependent minimal change nephrotic syndrome

**FSGS; focal segmental glomerulosclerosis, †NS; nephrotic syndrome

*MP; methylprednisolone pulse therapy by Mendoza protocol

스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군 10례 모두(100%)에서 MP요법 시작후 평균 18±9일 내에 완전관해가 되었으나 2례에서 치료중에, 8례에서 치료후에 다시 재발하여 전례(100%)에서 재발한 소견 보였다. 치료후 평균 추적관찰 기간은 1.1±0.5년이 었다. 국소성 분절성 사구체 경화증 6례중 3례(50%)에서 완전관해, 1례(17%)에서 부분관해가 유도되어 완전관해한 1례에서 재발하였고, 2례(33%)에서 여전히 반응하지 않았으며 치료후 평균 1.2±0.7년간 추적관찰 기간 동안 3례(50%)에서 관해가 유지되었다. 2차성 신증후군 5례중 4례(80%)에서 완전관해, 1례(20%)에서 부분관해가 유도되었고 치료후 평균 1.7 ±0.6년간 추적 관찰 기간 동안 재발한 예는 없었다 (Table 4).

Table 4. Final outcomes (n=21)

Diagnosis	CR*	PR**	NR†	Relapsed	F/U duration(yrs)
Primary(16)	13	1	2	11	1.2±0.6
SD-MCNS(10)	10	0	0	10	1.1±0.5
FSGS(6)	3	1	2	1	1.2±0.7
Secondary(5)	4	1	0	0	1.7±0.6
HSP* nephritis(3)	2	1	0	0	2.1±0.1
IgA nephropathy(1)	1	0	0	0	1.0
Lupus nephritis(1)	1	0	0	0	1.0
Total	17	2	2	11	1.3±0.6

*CR; complete remission, **PR; partial remission, †NR; no response *HSP; Henoch-Schönlein purpura SD-MCNS, FSGS; refer to the legends for Table 3

스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군의 연간 평균 재발횟수가 치료전에 2.1±1.0회였고 치료중에 1.4 ±0.9회로 치료전보다 감소하였으며 치료후에는 2.7± 1.2회로 치료전보다 증가하였으나 통계적으로 의미있는 변화는 없었다(Table 5).

MP요법의 부작용으로는 21례중 10례(48%)에서 methylprednisolone 정맥주사시 일시적인 고혈압이 있었다.

Table 5. Relapse rate of SD-MCNS patients before, during and after therapy by Mendoza protocol(n=10)

	Number of relapses per year	F/U duration(yrs)
Before MP	2.1±0.1	5.0±4.3
During MP	1.4±0.9*	1.6
After MP	2.7±1.2**	1.1±0.5

SD-MCNS, MP; refer to the legends for Table 3

*P>0.05, **P>0.05 vs Before MP

고 찰

신증후군환자의 치료에 methylprednisolone pulse 요법을 처음 시도한 것은 1976년 Cole³⁾ 및 Cathart 등⁴⁾이었으며 그 후 이 pulse therapy가 기존의 치료에 반응하지 않는 신염과 스테로이드 저항성 신증후군에서 사용되어왔고 좋은 성과들이 보고되어 왔다^{5,6)} 이후 단기간 아닌 장기간의 methylprednisolone pulse therapy가 1990년 Mendoza 등¹⁰⁾에 의해 스테로이드 저항성 신증후군에서 관해를 유도하고 유지시키는 효과적인 치료방법인 것으로 보고된 이후, 이 치료법의 효과에 관해 논란은 있었으나 기존의 치료에 반응이 없는 스테로이드 저항성 신증후군에서 사용되어져 왔다^{10, 13)} MP요법을 미세변화형 신증후군에 사용한 보고는 1980년 Ponticelli 등⁴⁾이 단기간의 MP요법을 시도하여 11례(이중 소아는 7례)중 모두에서 관해를 가져왔으며, 1985년 Imbasciati 등¹⁴⁾은 미세변화형 신증후군 환아에서 단기간의 MP요법을 시행한 결과, 저용량의 경구투여에 비해서 치료에 반응하는 시간은 짧았으나, 재발에는 차이가 없음을 보고한 바 있다. 일반적으로 단기간 또는 장기간의 MP 요법이 스테로이드 저항성 신증후군에서 사용되어져 왔고 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군에서 이 치료법의 효과에 관한 문헌 보고는 아직까지 없다. 본 연구에서는 스테로이드 저항성이 아닌 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군 중에서 면역억제제나 세포독성물질로도 재발을 낮추기

나 스테로이드 의존성을 없앨 수 없었던 환아들을 대상으로하여 Mendoza protocol에 따른 장기간의 methylprednisolone pulse 요법을 시행하였다. MP요법 중 cyclophosphamide는 투여하지 않았다. MP요법 시작후 평균 18일내에 완전관해가 되었으나 연간 평균 재발 횟수가 MP요법중에 1.4 ± 0.9 회로 감소하였지만 통계적으로 의미가 없었고, MP요법끝난 후에는 2.7 ± 1.2 회로 오히려 증가된 조건 보여 장기간의 MP요법도 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군의 재발을 낮추지 못하였다. MP요법 동안에 투여된 스테로이드 총 용량을 고려하면 MP요법 이전의 치료법 보다 steroid sparing effect도 없는 것으로 판단된다. 따라서, 본 연구에서는 장기간의 MP요법은 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군의 치료에서 효과적인 방법이 아니라고 생각되었다.

1987년 Griswold 등⁶은 prednisone 치료에 듣지 않는 국소성 분절성 사구체경화증 환아에서 단기간의 MP요법을 시행하여 완전 또는 부분관해를 보였음을 보고하였다. 1990년 Mendoza 등¹⁰이 스테로이드 저항성 국소성 분절성 사구체경화증 환아 23명을 대상으로 Mendoza protocol에 따른 장기간의 MP요법을 시행한 결과 치료 기간중 83%의 환아에서 신증후군의 관해 유도 효과가 있었고 46±5개월동안 추적관찰한 결과 52%에서 관해가 유지되었다고 보고하였다. 2년 후인 1992년 Waldo 등¹¹은 스테로이드 저항성 신증후군 환아 13명을 대상으로 장기간의 MP요법을 시행하여 치료중 관해가 유도된 환아가 69%에 불과하며, 치료가 끝난 다음에 관해가 계속된 환아는 23%뿐이었음을 보고하여 논란을 불러일으켰다. 한편, 1997년 이 등¹²은 스테로이드 저항성 신증후군 환아 20명을 대상으로 MP요법을 시행하여 30±11개월 동안 추적관찰하여 45%의 환아에서 관해가 유지되었음을 보고하였다. 본 연구에서는 스테로이드 뿐만 아니라 면역억제제인 cyclosporin A를 투여하여도 반응이 없었던 난치성 국소성 분절성 사구체경화증 환아 6명을 대상으로 MP요법을 시행하여 4례(67%)에서 관해가 유도되어 평균 14±8개월간 추적관찰하여 3례(50%)에서 관해가 유지되었다. 이것은 관해 유지 효과 면에서 상기 Mendoza

등¹⁰이나 이 등¹²의 결과와 비슷하다. 본 연구에서 스테로이드와 cyclosporin을 투여하여도 효과가 없었던 난치성 국소성 분절성 사구체경화증 환아들을 대상으로 하였음을 고려할 때 50%에서 관해유지 효과가 있었음은 고무적인 결과라 하겠다. 국소성 분절성 사구체경화증에서 cyclophosphamide 단독 또는 스테로이드와의 병용 치료는 효과가 없다는 것이 어느정도 일반적인 합의가 된 것으로 보이며¹³, cyclosporin A는 일반적으로 스테로이드 저항성 신증후군보다 스테로이드 의존성 신증후군에 더 효과가 있으며 그 효과는 또한 함께 투여하는 스테로이드에 좌우되며 중단할 경우 재발율이 높고 신독성이 문제가 되고 있다¹⁶⁻¹⁹. 따라서, 장기간의 MP요법은 난치성 국소성 분절성 사구체경화증의 치료에 효과적인 것으로 생각되었다.

1976년 Cole 등³이 심한 사구체신염 환아에 단기간의 MP요법을 시도하여 좋은 성과를 거두었는데, Henoch-Schönlein purpura nephritis를 포함한 심한 증식성사구체신염, 막증식성사구체신염 및 반월체사구체신염 환아들이었으며, 조기에 MP요법을 시작한 경우가 늦게 시작한 경우보다 결과가 좋음을 나타내었다. 1976년 Cathcart 등⁴이 Lupus nephritis 환자에서 단기간의 MP요법을 처음 시도하여 7명 중 5명이 몇 일 이내에 신기능의 호전을 보고한 이래, 여러 연구 결과들이 보고되고 있으나^{20,21} 1987년 Edwards 등²²은 저 농도 스테로이드 투여와 비교하였을 때 큰 차이가 없다고도 하였다. 1989년 김 등²³은 단기간의 MP요법을 시행하여 Henoch-Schönlein purpura nephritis 환아 3명중 2명에서, Lupus nephritis 환아 2명 모두에서 치료효과가 있었음을 보고하였다. 1998년 Niaudet 등²⁴은 Henoch-Schönlein purpura nephritis 환아 38명을 대상으로 단기간의 MP요법을 시행하여 MP요법이 신병증의 진행을 줄이는데 효과적이며 조기에 시행하는 것이 더 효과적이라고 보고하였다. 1999년 Niaudet 등²⁵은 또한 Lupus nephritis 환아에서 단기간의 MP요법은 고용량의 prednisone만큼 치료효과가 있고 부작용이 더 적다고 보고하였다. 2차성 신증후군에서 단기간의 MP요법의 효과에 관한 보고는 있어왔지만 Mendoza protocol에 따른 장기간의 MP요법의 치료효과에

관한 보고는 아직까지 없다. 본 연구에서는 스테로이드나 면역 억제제에도 전혀 반응이 없었던 난치성 Henoch-Schönlein purpura nephritis 환자 3명, IgA nephritis 환자 1명, Lupus nephritis 환자 1명을 대상으로 장기간의 MP요법을 시행하여 4명(80%)에서 완전관해, 1명에서 부분관해(20%)가 있었으며 평균 20±7개월간 추적관찰 기간동안 모든 예(100%)에서 재발 없이 관해가 유지되었다. 대상 환아들이 5명뿐이지만 스테로이드나 면역 억제제에도 효과가 없었던 경우라는 사실을 고려한다면 주목할 만한 결과라 하겠다. 따라서 난치성 2차성 신증후군에서도 Mendoza protocol에 따른 장기간의 MP요법은 시도해볼만한 치료법으로 생각되었다.

MP요법의 부작용은 심각하지 않은 것으로 보고되고 있다^{10,12,23}. MP요법의 부작용은 고용량의 methylprednisolone을 정맥주사하는 동안 또는 정맥주사후 단시간내 발생하는 부작용과 치료후 장기간 관찰하였을 때 나타날 수 있는 부작용으로 나눌 수 있다. 1980년 Garret 등²⁶은 감염, 고혈압, 백내장등을, 1985년 Preuss 등²⁷은 알레르기 반응을, 1988년 Ueda 등²⁸과 Bocanegra 등²⁹은 methylprednisolone 정맥주사 직후 발생한 부정맥을 보고하였다. 1990년 Mendoza 등¹⁰은 백내장, 성장지연, 오심, 고혈압등을 보고한 바 있고 1997년 이 등¹²은 감염, 고혈압, 부정맥등을 보고하였다. 본 연구에서는 methylprednisolone 정맥주사시 일시적 고혈압의 MP요법 자체로 인한 부작용으로 생각되는 것은 없었으며 상기 백내장, 부정맥등 심각한 부작용은 없었다.

결론적으로 Mendoza protocol에 의한 장기간의 IV-methylprednisolone pulse therapy는 난치성 국소성 분절성 사구체경화증과 2차성 신증후군의 관해유도와 관해유지에는 효과가 있는 것으로 생각되었으며 면역억제제 또는 세포독성물질로도 스테로이드 의존성을 없애거나 재발율을 낮출 수 없었던 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군의 치료에서는 스테로이드 의존성 혹은 재발율의 변화를 나타내지 못하였다. 따라서 장기간의 MP 요법은 스테로이드 및 면역억제제 치료에 저항성을 보이는 1차성 또는 2차성 신증후군의 치료에

시도해볼만한 치료법으로 생각된다.

한 글 요 약

목 적 : 1990년 Mendoza등이 스테로이드 저항성 신증후군에서 Mendoza protocol에 의한 장기간의 methylprednisolone pulse therapy (이하 MP 요법)가 관해를 유도하고 유지시키는 효과적인 치료방법인 것으로 보고한 이후, 스테로이드 저항성 신증후군에서 이 치료법의 효과에 관한 보고는 있어 왔지만 스테로이드 의존성 신증후군과 2차성 신증후군에서 이 치료법의 효과에 관한 보고는 아직까지 없는 실정이다. 본 연구에서는 면역억제제 또는 세포독성물질로도 스테로이드 의존성을 없애거나 재발율을 낮출 수 없었던 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군과 난치성 국소성 분절성 사구체 경화증 및 2차성 신증후군에서 Mendoza protocol에 따른 장기간의 MP 요법의 치료 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1997년부터 2000년사이에 세브란스병원 소아과에서 신생검에 의해 1차성 또는 2차성 신증후군을 진단받고 면역억제제 또는 세포독성물질 치료로 스테로이드 의존성을 없애거나 재발율을 낮출 수 없었던 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군과 기존의 스테로이드 및 면역억제제 치료에 반응을 보이지 않았던 난치성 국소성 결절성 사구체 경화증 및 2차성 신증후군 환자 21명을 대상으로 하여 Mendoza protocol에 따라 82주 동안 MP요법을 시행하였다.

결 과 : 대상 환아를 신조직검사 소견에 따라 분류하면 1차성 신증후군이 16례(76%)로 이중 미세변화형 신증후군이 10례, 국소성 분절성 사구체 경화증이 6례였으며, 2차성 신증후군은 5례(24%)였다. 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군 10례 모두(100%)에서 MP요법 시작후 평균 18±9일 내에 완전관해가 되었으나 전례에서 치료중 또는 치료후에 재발하였고, 연간 평균 재발횟수가 치료전에 2.1±1.0회, 치료중에 1.4±0.9회로 치료전보다 감소하였으나 통계적 의미는 없었고 치료후에는 2.7±1.2회

로 치료전보다 증가하였다. 국소성 분절성 사구체 경화증 6례중 3례(50%)에서 완전관해, 1례(17%)에서 부분관해가 유도되었고 2례(33%)에서 여전히 반응하지 않았으며, 치료후 평균 1.2±0.7년간 추적관찰 기간 동안 관해된 4례(67%)중 3례(50%)에서 관해가 유지되었고 1례에서 재발하였다. 2차성 신증후군 5례중 4례(80%)에서 완전관해, 1례(20%)에서 부분관해가 유도되었고 치료후 평균 1.7±0.6년간 추적관찰 기간 동안 재발한 예는 없었다. MP요법의 부작용으로는 21례중 10례(48%)에서 methylprednisolone 정맥주사시 일시적인 고혈압이 있었다.

결론 : Mendoza protocol에 의한 장기간의 IV-methylprednisolone pulse therapy는 난치성 국소성 분절성 사구체경화증과 2차성 신증후군의 관해유도와 관해유지에는 효과가 있는 것으로 생각되었으며 면역억제제 또는 세포독성물질로도 스테로이드 의존성을 없애거나 재발율을 낮출 수 없었던 스테로이드 의존성 미세변화형 신증후군의 치료에서는 스테로이드 의존성 혹은 재발율의 변화를 나타내지 못하였다. 따라서 장기간의 MP 요법은 스테로이드 및 면역억제제 치료에 저항성을 보이는 1차성 또는 2차성 신증후군의 치료에 시도해볼만한 치료법으로 생각된다.

참고 문헌

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company, 2000; 1594-5
2. Kountz SL, Laub DR, Cohn R. Detecting and treating early renal homotransplant rejection. JAMA 1965; 191 : 997-1001
3. Cole BR, Brocklebank JT, Kienstra RA. "Pulse" methylprednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis. J Pediatr 1976; 88 : 307
4. Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA,

- Couser WG. Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. Lancet 1976; 1 : 163-166
5. Ponticelli CP, Imbasciati E, Case N, Zucchelli P, Cagnoli L, Pasquali S. Intravenous methylprednisolone in minimal change nephrotic syndrome. Br Med J 1980; 8 : 685
6. Prime DJ, Brock P, Mendoza SA. Treatment of childhood prednisone resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis with intravenous methylprednisolone and oral alkylating agents. Nephron 1987; 46 : 73-77
7. 구자훈. methylprednisolone의 Therapy에 관하여. 소아과 1979; 22 : 429-32
8. 이환중, 고광옥. 일반적인 steroid 요법에 내성을 보인 소아신증후군에 대한 Methylprednisolone "pulse" 요법. 소아과 1979; 22 : 985-95
9. 김행미, 이창호, 구자훈, 안두홍. 소아신증후군에 관한 임상적 관찰. 소아과 1981; 24 : 549-58
10. Mendoza SA., Reznik VM, Grisword WR, Krenski AM, Yurgin PD., and Tune BM. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisone and alkylating agents. Pediatr Nephrol 1990; 4 : 303-7
11. Waldo FB, Benefield MR, Kohaut EC. Methylprednisolone treatment of patients with steroid resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1992; 6 : 503-5
12. 이창연, 하일수, 정해일, 최용. 스테로이드 저항성 신증후군 환자에서의 Methylprednisolone 충격 요법의 치료 효과. 대한소아신장학회지 1997; 1 : 123-29
13. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the

- idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(5) : 824-32
14. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, Zucchelli P, Pozzi C, Grassi C, Volpe MD, Perfumo F, Petrone P, Picca M, Appiani AC, Pasquali S, Ponticelli C. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J* 1985; 291 : 1305-8
 15. Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996; 10 : 772-78
 16. Ichikawa I, Fogo A. Focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10 : 374-91
 17. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children *Clin Nephrol* 1991; 35 : S31-S36
 18. Niaudet P, Habib R. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 5 : 1049-56
 19. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporin and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125 : 981-86
 20. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, McDougal JS, Inman RD, Christian CL. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70 : 817-24
 21. Barron KS, Person DA, Brewer EJ, Beale MG, Robson. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Pediatr* 1982; 101 : 137-41
 22. Edwards JCW, Snaith ML, Isenberg DA. A double blind controlled trial of methylprednisolone infusions in systemic lupus erythematosus using individualised outcome assessment. *Ann Rheum Dis* 1987; 46 : 773-776
 23. 김문아, 김병길. 소아 신질환에서 Pulse Therapy의 치료 효과. *소아과* 1989; 32 : 1259-63
 24. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(3) : 238-43
 25. Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. *Arch Pediatr* 1999; 6(12) : 1312-21
 26. Garret R, paulus H. Complication of intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Arthr Rheum* 1980; 23 : 677
 27. Preuss L. Allergic reactions to systemic glucocorticoid: a review. *Ann Allergy* 1985; 55 : 772-75
 28. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Yasaki T. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol* 1988; 2 : 29-31
 29. Bocanegra TS, Castaneda MO, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF. Sudden death after methylprednisolone pulse therapy. *Ann Intern Med* 1981; 95 : 122