

소아에서 일차성 막성 신병증의 임상-병리학적 고찰

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 해부병리학교실*

이범희 · 조희연 · 강주형 · 강희경 · 하일수 · 정해일 · 이현순* · 최 용

= Abstract =

A Clinicopathological Study of Idiopathic Membranous Nephropathy in Children

Bum Hee Lee, M.D., Hee Yeon Cho, M.D., Ju Hyung Kang, M.D., Hee Gyung Kang, M.D.
Il Soo Ha, M.D., Hae Il Cheong, M.D., Hyun Soon Lee, M.D.* and Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Pathology, Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : Idiopathic Membranous Nephropathy(IMN) is a rare renal disease in children. To help better understanding of its clinical course and treatment strategies, we reviewed the clinical manifestations and pathological findings of children with IMN.

Methods : Among 58 cases with MN, from 1977 to 2003, 42(72.4%) were hepatitis B virus (HBV) associated and 16(27.6%), 6 males and 10 females, were idiopathic. All cases diagnosed after 2000 were IMN. Several clinicopathological findings(sex, onset age, proteinuria, serum albumin, cholesterol, creatinine clearance, tubulointerstitial changes, glomerular sclerosis, hypertension, renal vein thrombosis, the use of ACE inhibitor, and immunosuppressive therapy) were compared between the remission and the non-remission group of the patients with IMN.

Results : The median onset age was 13.4 years. Clinical manifestations were nephrotic syndrome(7 cases, 43.8%), gross hematuria(5 cases, 31.3%) and microscopic hematuria with proteinuria(3 cases, 18.8%). Hypertension, hypocalcemic tetany and renal vein thrombosis were accompanied in 2, 1 and 2 cases, respectively. In addition to the typical findings of MN, the kidney biopsies showed segmental sclerosis(5 cases, 31.3%) or global sclerosis(6 cases, 37.5%), diffuse crescents(1 case), and mild(11 cases, 68.7%) or moderate tubulointerstitial changes(3 cases, 18.8%). Thirteen cases(86.7%) received oral steroid. Among them 2 cases received cyclophosphamide and 1 received cyclosporin as well. Ten cases(62.5%) received ACE inhibitors. In the patients followed up, 7 cases(46.7%) became free from proteinuria (remission group) while 8(53.3%) presented continous proteinuria (non-remission group), two (13.3%) of which progressed to renal failure. Clinicopathological findings showed no significant differences between the two groups.

Conclusion : With HBV vaccination, HBV associated MN decreased markedly and IMN has taken up most of MN in children. For better understanding of this rare disease, a prospective multicenter study of the clinical course and treatment strategies should be done. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:133-141)

Key Words : Idiopathic membranous nephropathy, Children, Treatment

접수 : 2003년 9월 5일, 승인 : 2003년 10월 9일

책임저자 : 최 용, 서울특별시 중로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)760-3624 Fax : 02)743-3455 E-mail : ychoi@plaza.snu.ac.kr

서 론

막성 신병증은 신사구체의 세포 증식 없이 사구체 모세혈관 벽의 비후와 상피 하 면역복합체의 침착을 보이는 조직병리학적 소견을 특징으로 하는 질환[1]으로, 감염, 약물, 면역계 질환 그리고 중양 등의 질환과의 관련성 유무에 따라 일차성과 이차성으로 구분 된다. 본 질환은 성인에서 발병하는 신증후군의 원인 중 가장 흔한 질환이나 소아에서는 드문 것으로 알려져 있다[2, 3]. 과거 B형 간염의 빈도가 높았던 우리나라는 소아막성 신병증이 대부분 B형 간염과 연관된 이차성이었으나[4, 5], 1983년에 B형 간염 예방접종이 도입되면서 B형 간염 보균자가 감소하게 되었고[6-8], 이에 따라 일차성 막성 신병증도 감소되어 임상적 의의가 적어졌다. 반면, 일차성 막성 신병증은 낮은 유병률로 인해 임상 양상이나 치료 방침이 알려져 있지 않고, 우리나라에서는 아직까지 소아의 일차성 막성 신병증에 대한 보고가 없었다.

이에 저자들은 1977년 2월부터 2003년 1월까지 서울대학교 어린이병원에서 일차성 막성 신병증으로 진단된 소아 환자들의 임상 양상과 치료에 대한 고찰을 통해 이 질환의 자연 경과를 이해하고 치료 방침을 결정하는데 도움을 주고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

연구기간 동안 단백뇨의 원인 감별을 위해 신조직 검사를 시행 받은 18세 미만의 환자는 총 1,423명이었으며, 이 중 막성 신병증으로 진단 받은 환자는 모두 58명(4.07%)이었다. 이 중 B형 간염 연관성 막성 신병증 환자가 42명(72.4%)이었고, 일차성 막성 신병증 환자는 16명(27.6%)이었다. 일차성 환자는 B형 간염 표면 항원, C형 간염 항체, VDRL, 항 핵항체, 항 중쇄 DNA 항

체, anti-neutrophil cytoplasmic antibody 검사의 혈청검사가 모두 음성이었다.

2. 방법

1) 임상 분석

병록지 고찰을 통하여 성별, 진단 시 연령, 발병으로부터 진단까지의 시기, 발현 증상(신증후군, 육안적 혈뇨, 현미경적 혈뇨, 단백뇨), 동반 증상(고혈압, 신장백 혈전증, 저 칼슘성 테타니), 진단 당시의 검사 소견(24시간 요단백, 혈청 알부민, 혈청 콜레스테롤, 혈액 요소 질소, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율(CCr), 혈청 보체(C3, C4)), 신 조직 검사 소견과 치료 방법(약제, 용량, 기간)을 조사하였다.

2) 정의

신증후군은 24시간 요단백이 40 mg/m²/hour 이상이고, 저알부민혈증(2.5 gm/dL 이하)이 동반된 경우로 정의하였고, 혈뇨는 요침사검사상 고배율에서 5개 이상의 적혈구가 보이는 경우로 정의하였고, 고혈압은 연령과 성별대비상 95 백분위수 이상[9]인 경우로 정의하였다. 추적 관찰 기간 중 3일 이상 연속으로 요검사(albustick)상 알부민이 0으로 소실된 상태를 단백뇨의 관해로 정의하였고, 3일 이상 알부민이 ++ 이상으로 지속되는 상태를 단백뇨의 재발로 정의하였다. 추적 관찰기간 중 1개월 이상 단백뇨의 관해가 유지된 집단을 관해군으로 구분하였고, 단백뇨가 지속되거나 신부전(사구체 여과율이 정상치의 20-30%이하로 감소된 경우)으로 진행된 집단을 비관해군으로 구분하였다.

3. 통계 분석

SPSS version 10.0 패키지를 이용하여 통계분석을 시행하였다. 나이와 기간은 중앙값과 범위로, 그 외의 연속 변수는 평균±표준편차로 표시하였다. 관해군과 비관해군의 임상 소견과 병리학적 소견의 비교는 Mann-Whitney U test(비모수적 연속 변수) 또는 Fisher's Exact test와 Linear-by-Linear Association(비연속적 변수)

를 이용하였다. P값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1. 진단시의 임상양상

진단 시기에 따라 1995년 이전까지 53명이 막성 신병증으로 진단되었는데, 이 중에서 일차성이 11명(20.8%)이었고 나머지 42명(79.2%)은 B형 간염 연관성 막성 신병증이었다. 1995년부터 2000년 사이에는 환자 발생이 없었고, 2000년 이후 2년간 5명의 환자가 발생하였는데, 이들은 모두 일차성이었다(Fig. 1).

성별은 남자가 6명이었고 여자는 10명이었으며, 진단 시 중앙 연령은 13세 5개월(생후 20개월-17세)이었다. 7명(43.8%)이 신증후군으로 발현하였으며, 6명(40.0%)이 육안적 혈뇨로 발현하였고, 나머지 3명(18.8%)은 우연히 발견된 현미경적 혈뇨와 단백뇨를 주소로 내원한 환자들이었다(Table 1). 7명(43.8%)에서 선행 상기도 감염의 동반이 있었다.

증상의 발현으로부터 진단까지의 기간은 1개월부터 67개월(중앙값 7.8개월)이었다. 진단 당시에는 모든 환자가 신증 범위의 단백뇨를 보였다.

13명(81.3%)에서 혈청 콜레스테롤의 증가가 있었으며, 2명(12.5%)은 고혈압이 동반되었고, 4

명(25.0%)은 크레아티닌 청소율이 감소되어 있었으며, 1명은 저칼슘성 테타니를 보였다(Table 1).

2. 조직병리학적 소견

모든 환자에서 막성 신병증의 전형적인 소견이 보였으나, 6명(37.5%)에서는 사구체의 분절성 세포 증식 소견이 발견되었다. 6명(37.5%)의 환자는 관찰된 사구체의 1-25%에서 범사구체 경화증이 발견되었고, 5명(31.3%)은 2-14%의 사구체에서 분절성 경화증 발견되었다. 1명의 환자는 60%의 사구체에서 반월체(crescent)의 형성이 관찰되었다. 세뇨관과 간질의 변화는 14명(87.5%)의 환자에서 발견되었는데, 11명(68.7%)은 경도의 간질 섬유화와 세뇨관의 위축 또는 소실이 발견되었고, 3명(18.8%)은 중등도의 변화를 보였다. 1명의 환자에서는 모세 혈관벽의 비후가 관찰되었다.

3. 치료

대부분의 환자(13명, 81.3%)가 면역억제요법 치료를 받았으며, 10명(66.7%)은 스테로이드 단독 요법을 받았고, 3명(18.8%)의 환자는 면역억제제의 병합 요법을 받았다(Table 1). 스테로이드 단독 요법은 프레드니솔론을 1.52 ± 0.30 mg/kg/day의 용량으로 1-1.5개월(매일 8명, 격일 2명)간 투여 후 단백뇨 호전 양상에 따라 감량하

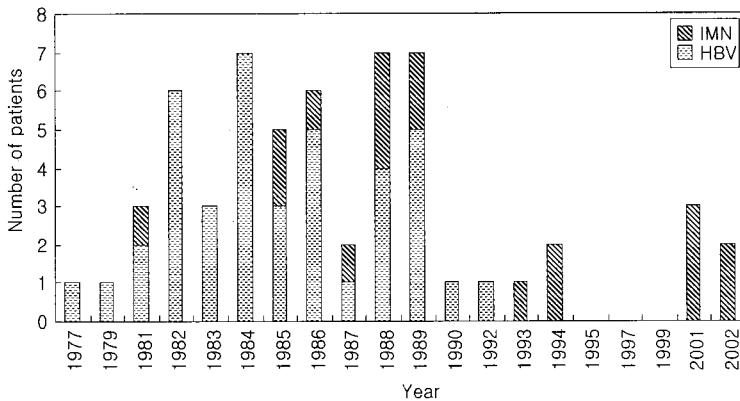


Fig. 1. Annual occurrence of membranous nephropathy in children. IMN: Idiopathic membranous nephropathy, HBV: Hepatitis B virus associated membranous nephropathy.

Table 1. Clinical Characteristics of 16 Children with Idiopathic Membranous Nephropathy(IMN)

Patient No.	Sex	Age at onset (years)	Clinical manifestation	Hypertension	24HU protein (mg/m ² /day)	CCr (mL/min/1.73m ²)	Prednisolone	Therapy ACE-inhibitor	CPM	CsA	Hemo-dialysis	Total follow-up period (mo)
Remission group												
1	M	3.9	G HU	(-)	3,517	92.50	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	13
2	F	4.7	NS	(-)	1,481	77.00	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	26
3	M	8.7	m HU & PU	(+)	1,848	X	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	23
4	F	12.5	G HU	(-)	1,390	105.00	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	67
5	M	13.0	G HU	(-)	1,507	189.00	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	70
6	M	1.7	NS	(-)	307/55*	X	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	12
7	F	13.1	NS	(-)	2,448	199.00	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	179
Non-Remission group												
8	F	7.0	G HU	(-)	1,500	88.00	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	9
9	F	7.5	m HU & PU	(-)	1,690	105.00	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	16
10	F	10.9	NS	(-)	1,184	X	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	35
11	M	12.2	G HU	(+)	1,324	31.00	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	72
12	F	12.3	NS	(-)	1,161	118.00	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	12
13	F	13.7	NS	(-)	4,300	100.00	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	36
14	M	14.2	G HU	(-)	4,365	99.00	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	60
15	F	14.9	NS	(-)	4,159	77.00	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	20
16	F	15.4	m HU & PU	(-)	1,060	87.00	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1

G HU : gross hematuria, m HU & PU : microscopic hematuria & proteinuria, NS : nephritic syndrome, CPM : cyclophosphamide, CsA : cyclosporin A
 * random urine protein(mg/dL)/Cr(mg/dL)

였다. 프레드니솔론의 총 투여 기간은 4-41개월(중앙값 10.5개월)이었다. 이 중 5명(50.0%, 매일 투여 3명, 격일 투여 2명)에서 투여 4개월에서 35개월(중앙값 6개월) 후에 단백뇨가 소실되었다.

병합 요법 치료를 받은 3명의 환자 중 한 명은 신 조직 검사상 60%의 사구체에서 반월체가 발견되어 methylprednisolone pulse therapy를 받은 후 cyclophosphamide를 병용 투여 받았고, 마지막 추적 관찰 기간까지 신기능 저하 없이 단백뇨가 지속되고 있었다. 나머지 2명은 각각 cyclophosphamide와 cyclosporin을 투여 받았는데, 전자는 마지막 추적 관찰 기간까지 신기능 저하 없이 단백뇨가 지속되고 있고, 후자는 병행 투여 3개월 후 단백뇨의 관해를 보인 후 마지막 추적 관찰 기간까지 2개월 동안 단백뇨의 재발이 없는 상태이다.

ACE inhibitor는 총 10명(62.5%)의 환자가 투여 받았다(Table 1). ACE inhibitor와 스테로이

드를 병합 투여 받은 5명 중 2명에서 단백뇨가 소실되거나 호전을 보였으며, ACE inhibitor를 단독 투여 받은 5명은 2명에서 단백뇨가 소실되거나 호전을 보였다. ACE inhibitor 투여 여부나 스테로이드 병합 투여 여부에 따른 임상 경과의 통계학적 차이는 없었다. Dypiridamole은 총 10명(66.7%)의 환자에게 투여되었으나 임상 경과에 통계학적 차이는 없었다.

4. 임상경과

진단 후 1개월만에 추적 관찰에서 누락된 1명을 제외한 15명의 총 추적 관찰 기간은 9개월부터 179개월(중앙값 26개월)이었다.

관해군은 총 7명(46.7%)이었고, 총 추적 관찰 기간은 12개월부터 179개월(중앙값 26.0개월)이었고, 진단 후 관해에 이른 기간은 4-41개월(중앙값 10개월)이었다. 6명의 환자가 면역 억제 요법 치료를 받았고, 치료 후 관해에 이른 기간은

Table 2. Comparison of the Clinical Data and Pathologic Findings between the Remission and the Non-remission Group of Patients with IMN

	Remission group	Non-remission group	Significance
Patients(male : female)	7(4 : 3)	8(2 : 6)	NS
Age at diagnosis(median)	9.0 yr	13.4 yr	NS
Interval between onset and diagnosis(median)	1-17 mo(4.0 mo)	1-20 mo(6.6 mo)	NS
Proteinuria(mg/m ² /day)	2,031±893	2,460±1,512	NS
Serum albumin(mg/dL)	2.53±0.62	2.43±0.49	NS
Serum cholesterol(mg/dL)	335±118	366±153	NS
CCr(mL/min/1.73m ²)	115.9±57.1	88.29±28.5	NS
Glomerular sclerosis(pts)	3(42.9%)	4(50.0%)	NS
Tubulointerstitial change(pts)			
Mild	4(57.1%)	6(75.0%)	NS
Moderate	1(14.3%)	2(25.0%)	NS
Hypertension(pts)	1(14.3%)	1(12.5%)	NS
Renal vein thrombosis(pts)	0(0.0%)	2(25.0%)	NS
Immunosuppressive therapy(pts)	6(85.7%)	7(87.5%)	NS
ACE inhibitor(pts)	6(85.7%)	4(50.0%)	NS
Chronic renal failure(pts)	0(0.0%)	2(25.0%)	NS
Follow-up duration(median)	12-179 mo(26.0 mo)	9-72 mo(27.0 mo)	NS

NS : not-significant

4-35개월(중앙값 6개월)이었다. 나머지 한 명의 환자는 ACE inhibitor 투여 후 24개월에 관해가 왔다. 6명이 마지막 추적 관찰 시점까지 단백뇨의 재발이 없었고, 이 중 3명은 관해 후 추적 관찰을 진행 중이나 다른 3명은 관해 8-46개월 후 추적 관찰에서 누락되었다. 179개월의 추적 관찰을 받은 나머지 한 명의 환자는 진단 13개월 후 3개월 동안 단백뇨가 소실되었으나 2회의 재발이 있었고, 이후 마지막 추적 관찰 시기까지 신기능의 저하 없이 단백뇨가 지속되었다.

비관해군은 8명(53.3%)이었고, 이들의 총 추적 관찰 기간은 9개월부터 72개월(중앙값 27.0개월)이었다. 이 중 두 명(25.0%)의 환자가 진단 후 각각 25개월과 43개월에 만성 신부전으로 진행하였다. 한 환자에서는 반복적인 신정맥 혈전증이 보였고, 다른 환자는 반복적인 저칼슘성 테타니가 발생하였다. 진단 후 각각 32개월과 57개월에 신대체요법을 시행 받았고, 모두 혈액 투석을 받았다. 나머지 6명은 신기능의 저하 없이 단백뇨가 지속되었는데, 이 중 2명은 각각 12개월과 16

개월간 추적 관찰 중이나 나머지 4명은 진단 9개월에서 60개월(중앙값 35.5개월) 후 추적 관찰에서 누락되었다.

5. 관해군과 비관해군의 비교

성인 만성 신병증 환자에서 예후 인자로 알려진 성별, 진단 시 나이, 단백뇨의 정도, 크레아티닌 청소율, 조직 검사상의 세뇨관-간질 변화 정도, 사구체 경화증 동반 여부와 임상 양상 중 혈청 알부민 농도, 콜레스테롤 농도, 고혈압, 신정맥 혈전증 등의 합병증, 만성 신부전, 스테로이드 등의 면역 억제 치료의 유무, 그리고 ACE inhibitor 투약 여부를 관해군과 비관해군 간에 비교하였으나 유의한 차이를 보이는 인자는 없었다 (Table 2).

고 찰

일차성 만성 신병증은 소아에서는 드문 질환으로 임상 양상이나 치료 경과에 대해 그다지 알려진 바가 없다. 그간의 보고[3, 10, 11]에서는 신

조직 검사를 받은 소아 신증후군 환자 중 0.8%에서 6% 정도가 일차성이었고, 본 연구에서는 단백뇨를 보인 18세 미만의 환자 중 1.12%를 차지하였다. 소아는 성인에 비해 이차성 막성 신병증의 비율이 높은 것으로 알려져 있고[3], 과거 우리나라는 B형 간염의 유병률이 높아서 막성 신병증의 대부분이 B형 간염 연관성 막성 신병증이었다[4, 5]. 본 연구에서도 전체 막성 신병증 중 72.4%가 B형 간염 연관성 막성 신병증으로 가장 큰 비율을 차지하였다. 그러나, 1983년 B형 간염 예방 접종 도입으로 인한 B형 간염 관련성 막성 신병증의 급격한 감소로 인해[7, 8], 2000년 이후에는 진단되는 모든 환자가 일차성이 되었다. 한가지 특이한 점은 1995년부터 2000년 사이에 진단된 막성 신병증 환자가 없었던 점인데, 본 연구를 통해서도 이에 대한 원인을 알 수 없었고, 국내의 소아 막성 신병증에 대한 다른 연구와의 비교가 필요 할 것이다.

발현 증상은 이전의 보고와 같이 신증후군과 육안적 혈뇨가 많았으며, 현미경적 혈뇨와 단백뇨가 우연히 발견되어 진단된 환자는 이전 보고(21.4-52%)[10-14]와 비슷한 수준으로 18.8%에 불과 하였다. 조직 병리학적 소견은 모든 환자에서 막성 신병증의 전형적인 소견이 보였으나, 일부에서는 사구체의 분절성 세포 증식을 보였다. 성인 막성 신병증의 예후 인자들[15, 16]로 알려진 세뇨관과 간질의 변화는 87.5%(경도 68.7%, 중등도 18.8%)의 환자에서 발견되어 다른 보고(0.6-63.1%)[11, 13, 17]에 비해 빈도가 높았고, 사구체 경화증(분절성[5명(31.3%)], 범사구체성[6명(37.5%)])은 아직까지 비교할 만한 소아의 보고는 없는 실정이다. 그러나, 본 연구에서는 두 인자 모두 예후와 관련은 없었다.

임상 경과상 본 연구에서는 46.7%의 환자가 단백뇨의 관해를 보였고, 40.0%가 신기능 저하없이 단백뇨가 지속되었고, 13.3%의 환자가 만성 신부전으로 진행하였다. 합병증으로는 고혈압(13.3%) 외에 소아 막성 신병증에서 드문 것으로

알려진[3] 신경맥 혈전증과 저 칼슘성 테타나가 발견되었으며, 이들이 만성 신부전으로 진행 된 환자들에서 발생하였던 점이 특이하였다. 소아 일차성 막성 신병증은 다른 일차성 신질환에 비해 임상 경과가 양호한 것으로 보고되어 왔으나, 관해 23-75%, 신기능 저하 없이 단백뇨 지속 25-50%, 만성 신부전의 진행 0-28%로 보고마다 차이가 있다[3, 10-14, 17-19]. 이러한 보고간의 차이는 선택된 환자군, 관찰 기간과 신증후군 환자에 대한 치료 경향의 차이 때문으로 생각된다. 본 연구의 임상 경과는 이전의 보고와는 큰 차이는 없었다.

일차성 막성 신병증의 치료는 아직 확립된 바 없다. 신증후군성 범위 미만의 단백뇨를 보이고, 혈청 크레아티닌과 크레아티닌 청소율이 정상으로 유지되는 환자군에서는 특별한 치료 없이도 예후가 양호하다고 알려져 있다[3, 20]. 그러나 본 연구의 환자와 같이 이외의 임상 양상을 보이는 환자군에 대해서는 그 유병률이 낮고 전향적 연구 결과가 없는 관계로 확립된 치료가 없다[3]. 본 연구에서는 대부분의 환자들에게 ACE inhibitor와 스테로이드를 투여하였으나 임상경과에 영향을 주지는 못했다(Table 2). 성인을 대상으로 한 보고에 의하면 스테로이드 단독 요법은 단백뇨의 관해를 유도하지 못하지만[21, 22], 스테로이드와 다른 면역억제제의 병합 요법은 유의한 효과를 보이고 있다[20, 23-26]. 이에 따라 최근에는 혈청 크레아티닌 수치, 크레아티닌 청소율, 그리고 단백뇨의 정도에 따라 환자군을 저위험군, 중위험군, 고위험군으로 구분하여 중등도 이상의 위험군에서 면역억제제의 병합 치료를 권장하는 경향이 있다[20]. 소아에서는 아직까지 단백뇨 관해나 신기능 유지에 대한 면역억제제의 효과는 증명되지 않았다. 그러나, 성인에서의 보고를 참고한다면, 소아 환자도 신증후군성 단백뇨가 지속되거나 신기능 저하의 소견을 보이는 고위험도 환자에서 면역억제제의 병합 요법을 고려해 볼 수 있을 것이다. 본 연구에서 cyclosporine을 병

용 투여 받은 한 환자에서 단백뇨가 소실된 것은 소아 환자에서 병합 요법의 효과를 기대해 볼 수 있는 일례가 될 수 있을 것이다. 따라서, 향후 다수의 환자를 대상으로 한 장기 추적 관찰을 통해 소아 환자도 위험군에 따른 적절한 치료 방법에 대한 결론을 얻기를 기대해 본다.

성인의 경우 신증후군성 미만의 단백뇨와 여성의 두 인자가 양호한 예후인자[27]이며, 남성, 고령, 중등도 이상의 단백뇨, 진단 당시 신기능의 감소, 조직 소견 상 세뇨관-간질 변화, 사구체 경화증이 불량한 예후인자[15, 16]로 알려져 있다. 본 연구에서는 소아 환자를 대상으로 상기 예후인자들을 고찰해 보았으나 의미 있는 인자는 발견하지 못했다. 이러한 결과의 원인으로서는 적은 환자수와 환자마다 심한 차이를 보인 관찰 기간을 생각 할 수 있다. 특히 관해군의 경우 성인에서 단백뇨의 관해 약 2-3년 후 30-50%로 보고되고 있는 단백뇨의 재발은[20, 27, 28] 본 연구에서는 179개월의 장기간 추적 관찰을 받은 한 명에서만 발견되었다. 나머지 환자들은 한 명을 제외하곤 모든 환자가 관해 후 추적 관찰 기간이 1-16개월 밖에 되지 않았다. 성인의 경우 단백뇨가 재발 된 환자의 소수는 만성 신기능 저하로 진행될 가능성이 제시되고 있다[27]. 따라서, 소아에서도 관해 이후의 단백뇨의 재발 여부를 알기 위해 장기간의 추적 관찰이 필요하다.

막성 신병증은 병인론적으로 유전적 소인이나 자가 면역학적 이상에 의해 발현 될 것으로 제시되고 있는 바, 아직 밝혀지지 않은 외인적 또는 내인적 항원에 대한 면역학적 반응이 최근의 막성 신병증 발생에 관여할 가능성도 있다. 이를 밝혀내기 위해서는 장기간 다기관 연구로 이 질환의 유병률 변화의 유무를 확인할 필요가 있다. 또, 1990년대 후반부터 늘고 있는 선택 예방 접종[29, 30]과 막성 신병증의 병인적 항원의 연관성에 대한 고찰도 필요할 것이다. 이를 위해 향후 다수의 환자들에 대한 전향적 연구를 통해 예방 접종력과 발병 시기와의 연관성과 신조직 검

사상 예방 접종 항원과 이에 대한 항체반응의 증명[31-33]을 통한 고찰이 도움이 될 것으로 본다.

한 글 요약

목 적 : 막성 신병증은 소아에서 드문 신질환이다. 저자들은 일차성 막성 신병증의 임상 경과의 이해와 치료 방침의 결정에 도움을 주고자 일차성 환자들을 후향적으로 고찰하였다.

방 법 : 1977년부터 2003년에 소아 막성 신병증 환자 58명 중 42명(72.4%)이 B형 간염 연관성이었고, 16명(27.6%)이 일차성이었다. 2000년 이후 진단된 환자는 모두 일차성이었다. 임상-병리학적 소견(성별, 연령, 단백뇨, 혈청 알부민, 콜레스테롤, 크레아티닌 청소율, 신세뇨관-간질 변화, 신사구체 경화증, 고혈압, 신정맥혈전증, ACE inhibitor 및 면역억제제 사용력)을 조사하였고, 관해군과 비관해군 간 비교를 하였다.

결 과 : 남자 6명, 여자가 10명이었고, 진단 시 중앙 연령은 13세 5개월이었다. 발현 증상은 신증후군(7명, 43.8%), 육안적 혈뇨(5명, 31.3%)와 현미경적 혈뇨 및 단백뇨(3명, 18.8%)였다. 고혈압(2명, 12.5%), 신정맥 혈전증(2명, 12.5%)과 저칼슘성 테타니(1명)가 동반되었다. 조직소견 상 범사구체성(6명, 37.5%) 또는 분절성 경화증(5명, 31.3%), 반월체(1명)와 경도(11명, 68.7%) 또는 중등도의 신세뇨관-간질 변화(3명, 18.8%)가 보였다. 13명(86.7%)이 스테로이드를 투여 받았고, 이 중 2명은 cyclophosphamide, 1명은 cyclosporin을 투여 받았다. 10명(62.5%)은 ACE inhibitor를 투여받았다. 진단 1개월 후 누락된 1명을 제외하고, 7명(46.7%)에서 단백뇨가 소실되었고, 8명(53.3%)은 단백뇨가 지속되었으며, 그 중 2명(13.3%)은 만성신부전으로 진행하였다. 관해군과 비관해군간에 임상-조직 병리학적 소견은 유의한 차이가 없었다.

결 론 : 우리나라 소아에서 막성 신병증은 일

차성이 막성 신병증의 대부분을 차지하게 되었는데, 그 이유는 B형 간염 예방 접종 도입 이후 B형 간염 연관성 막성 신병증이 현저하게 감소하였기 때문이다. 이 질환의 임상 경과의 이해와 치료 방침의 확립을 위해서 다기관적 전향적 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Bell ET. A clinical and pathological study and chronic glomerulonephritis, including lipid nephrosis. *Am J Pathol* 1938;14:691-736.
- 2) Barnett H. The natural and treatment history of glomerular disease in children-what can we learn from cooperative studies? *Proceedings of the VIth congress of the ISN* 1976:470-85.
- 3) Cameron JS. Membranous nephropathy in childhood and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1990;4:193-8.
- 4) Lee HS, Choi Y, Yu SH, Koh HI, Kim MJ, Ko KW. A renal biopsy study of hepatitis B virus-associated nephropathy in Korea. *Kidney Int* 1988;34:537-43.
- 5) Ko KW, Ha IS, Jin DK, Cheong HI, Choi Y, Kim YI, et al. Childhood renal disease in Korea. *Pediatr Nephrol* 1987;1:664-9.
- 6) Noh HO, Lee WK, Son YM. Analysis of Immunogenicity after Hepatitis B vaccination in Korea by Literature Review. *Korean J Ped Inf Dis* 1998;5:245-57.
- 7) Lee SJ, Na HY, Park MH, Park GS, Choi SK, Lee KJ, et al. A study on the change of HBsAg and anti-HBs positivities for a recent 15 year period in Korea. *Korean J Hepatol* 2001;7:299-307.
- 8) Jang MK, Lee JY, Lee JH, Kim YB, Kim HY, Lee MS, et al. Seroepidemiology of HBV infection in South Korea, 1995 through 1999. *Korean J Intern Med* 2000;16:153-9.
- 9) Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996;98:649-58.
- 10) Ramirez F, Brouhard BH, Travis LB, Ellis EN. Idiopathic membranous nephropathy in children. *J Pediatr* 1982;101:677-81.
- 11) Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC. Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. *J Pediatr* 1973;82:754-66.
- 12) Trainin EB, Boichis H, Spitzer A, Greifer I. Idiopathic membranous nephropathy. Clinical course in children. *N Y State J Med* 1976;76:357-60.
- 13) The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Comparison of idiopathic and systemic lupus erythematosus-associated membranous glomerulonephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 1986;7:115-24.
- 14) Latham P, Poucell S, Koresaar A, Arbus G, Baumal R. Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: a clinicopathologic study. *J Pediatr* 1982;101:682-5.
- 15) Wu Q, Jinde K, Nishina M, Tanabe R, Endoh M, Okada Y, et al. Analysis of prognostic predictors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;37:380-7.
- 16) Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1-11.
- 17) Tsukahara H, Takahashi Y, Yoshimoto M, Hayashi S, Fujisawa S, Suehiro F, et al. Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 1993;7:387-91.
- 18) Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol* 1988;30:175-81.
- 19) Locard-Bisot S, Cochat P, Gilly J, Parchoux B, Colon S, Rousson A, David L, Larbre F. Membranous glomerulonephritis in children: 20 cases. *Pediatric* 1990;45:527-32.
- 20) Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;9:1983-94.
- 21) Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E,

- Cardella C, Charron R, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:210-5
- 22) Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med* 1990;74:133-56.
- 23) Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A, Hernandez E, Morales E, Segura J, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:219-27.
- 24) Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484-90.
- 25) Kincaid-Smith P. Pharmacological management of membranous nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:149-54.
- 26) Piccoli A, Pillon L. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 1994;343:291-2.
- 27) Laluck BJ Jr, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1026-32.
- 28) Ponticelli C, Passerini P, Altieri P, Locatelli F, Pappalettera M. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7 suppl:85-90.
- 29) 이환중, 윤보영. 새로운 인플루엔자 백신. 소아 감염 2001;8:77-84.
- 30) Lee HJ. Epidemiology of systemic H. influenza disease in Korean children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17 suppl:185-9.
- 31) Yanai-Berar N, Ben-Itzhak O, Gree J, Nakhoul F. Influenza vaccination induced leukocytoclastic vasculitis and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2002;58:220-3.
- 32) Pennesi M, Torre G, Del Santo M, Sonzogni A. Glomerulonephritis after recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:172-3.
- 33) Newman SJ, Johnson R, Sears W, Wilcock B. Investigation of repeated vaccination as a possible cause of glomerular disease in mink. *Can J Vet Res* 2002;66:158-64.