

신증후군 환아에서 1년내 재발과 관련된 위험 요인

고려대학교 의과대학 소아과학교실

신혜경 · 김지희 · 유기환 · 홍영숙 · 이주원 · 김순겸

Risk Factors for the First-Year Relapse in Children with Nephrotic Syndrome

Hye Kyoung Shin, M.D., Ji Hee Kim, M.D., Kee Hwan Yoo, M.D., Young Sook Hong, M.D.
Joo Won Lee, M.D. and Soon Kyum Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Purpose : This study aimed to evaluate risk factors of the first year relapse in children with nephrotic syndrome(NS) without the need for biopsy.

Methods : We reviewed, retrospectively, 78 children diagnosed with steroid responsive nephrotic syndrome between July 1997 and June 2002. Median years to follow up were 4.4 years(range:1-5 years). We divided the patients into two groups(group I: primary responders with no relapse or with only two relapses in the first year after initial response; group II: initial steroid responders with three or more relapses within the first year). We retrospectively reviewed and compared variables - sex, onset age, serum albumin, serum cholesterol, 24 hours urinary protein, creatinine clearance(Ccr), presence of hematuria and hypertension(HTN), and days from initial attack to remission.

Results : Of 78 patients(male: 61(78.2%), female: 17(21.8%), age range 1.1 years to 14 years, median 5.1±3.0 years), 47(60.3%) were in group I and 31(39.7%) were in group II. There were no statistically significant differences in sex, serum albumin, serum cholesterol, 24 hours urinary protein, Ccr, presence of hematuria or HTN. The median age of onset showed no statistical difference between the two groups. However, if the patients are dividing into two groups according to the age of onset of three-years, patients three yrs old or less fit into group II, as opposed to patients older than three yrs in age(63.2% vs. 32.2%, $P<0.05$). The days from initial attack to remission was longer in group II(12.9±0.5 vs. 16.2±1.1, $P<0.05$).

Conclusion : We may conclude that the age of onset of three yrs old or less, and the longer time remission to initial steroid therapy, are risk factors of the first year relapse. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:889-892)

Key Words : Steroid responsive nephrotic syndrome, First year relapse, Risk factors

서 론

신증후군^{1,2)}이란 심한 단백뇨, 저단백혈증(저알부민혈증), 전신 부종 및 고지질혈증을 특징으로 하는 임상 증후군으로 이 질환은 신사구체 장벽 기능(glomerular barrier function)의 결함으로 사구체 투과성이 증가하여 혈청 단백질이 소변으로 소실됨으로써 발생한다³⁾.

소아 신증후군의 90%는 일차성(특발성)으로 발병하는데 이

중 미세변화형 신증후군이 가장 흔하며 스테로이드로 치료했을 때 약 95% 이상에서 반응을 보인다^{4,5)}. 그러나 신증후군으로 진단된 환자의 반수 이상에서 재발을 경험하게 되며 재발시 초기 치료와 마찬가지로 스테로이드를 재투여하게 되는데 잦은 재발에 따른 장기간 스테로이드 사용으로 인해 스테로이드 중독 증상, 예를 들어 성장 지연, 비만 그리고 녹내장 등의 여러 합병증의 문제가 발생하고 있다⁴⁻⁶⁾.

재발에 대해서는 병리 소견이 미세변화형 신증후군이거나 재발의 횟수가 적을수록 예후가 좋다고 알려져 있으며 Takeda 등⁷⁾의 연구에서는 1년내 잦은 재발을 강력한 나쁜 예후 인자로 보고하고 있다. 이렇게 지금까지 예후에 대해 알려진 바에 의하면 예후를 예측하기 위해 조직 검사 등의 침습적 행위를 통한 병리

접수 : 2003년 4월 21일, 승인 : 2003년 7월 11일

책임저자 : 책임저자 : 유기환, 고려대대 구로병원 소아과

Tel : 02)818-6126 Fax : 02)858-9396

E-mail : europed@korea.ac.kr

소견이 필요한데, 본 연구에서는 그런 조직 검사 없이 초기 진단 당시 임상적 특징이나 혈액, 소변 검사 소견만으로 1년 내 자주 재발하는 위험요인을 밝히고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 7월에서 2002년 6월까지 만 5년간 고려대학교병원 소아신장클리닉을 내원한 환아 중 일차성 신증후군으로 진단받고 스테로이드에 반응을 보였던 78명의 환아들을 대상으로 하였다. 환아들의 진단 당시 평균 연령은 5.1±3.0세였고 남아 61명(78.2%), 여아 17명(21.8%)으로 남녀 비는 3.6:1이었다(Table 1).

2. 방법

본 연구는 78명의 환아에 대해 각각 최소 1년 이상 추적 관찰하였으며 환아들의 의무 기록지를 후향적으로 조사함으로써 시행되었다. 신증후군은 혈청 알부민이 2.5 g/dL 이하이고, 소변 단백량이 40 mg/m²/시간(960 mg/m²/일) 이상인 경우로 진단하였고 환아는 각각 두 군으로 분류하였는데 I군은 재발이 없거나 스테로이드 치료하여 반응을 보인 환아에서 첫 1년 내에 재발이 2회 이하로 있는 환아, II군은 스테로이드 치료하여 반응을 보인 환아에서 첫 1년 내에 재발이 3회 이상으로 있는 환아로 분류하였고 각각에 대해 성별, 나이, 진단 당시 혈청 알부민, 콜레스테롤, 24시간 요단백, 크레아티닌 청소율, 혈뇨 및 고혈압의 유무, 초기 스테로이드에 반응하여 완해(remission)되는데 걸린 기간(days) 등을 비교하였다.

초기 치료로 prednisolone 60 mg/m²/day을 4주 이상 투여 후 단백뇨가 소실되면 4주 이후 같은 양의 prednisolone을 격일로 1개월간 투여하고 3-6개월에 걸쳐 서서히 감량하면서 끊었다. 재발시 다시 매일 투여하였고 소변 단백이 음전되면 격일 요법을 시행하였다.

78명의 환아 중 39명에서 신생검을 시행하였고 미세변화형 신증후군이 30례로 가장 많았으며 minimal change nephrotic syndrome(MCNS) with hypercellularity, 국소성 분절성 사구체 경화증(focal segmental glomerulonephritis, FSGS)이 각각

Table 1. Age and Sex Distribution of the Patients

Age(years)	Sex(No*)		Total(No.)
	Male	Female	
-3	15	4	19
4-6	26	7	33
7-9	13	3	16
10-12	6	3	9
13-	1	0	1
Total	61	17	78

*No, number of patients

2례, 9례였다(Table 2).

3. 통계

통계 처리는 Sigma-stat 통계 패키지를 이용하였고 모든 자료의 값은 평균±표준편차(mean±SD)로 나타내었으며 검정은 t-test, z-test와 ANOVA test를 이용하여 P<0.05의 경우 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환아의 임상적 특징

대상 환아 78명 가운데 I군에 포함된 환아는 47명(60.3%), II군에 포함된 환아는 31명(39.7%)이었다. 두 군의 임상적 특징을 비교한 결과는 Table 3과 같다. 두 군의 비교에서 성별에 따른 차이는 I군에서 남녀 비가 34:13, II군에서는 남녀 비가 27:4로 I군에서 여아의 비율이 높은 양상을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P>0.05).

환아들의 평균 발병 연령은 5.1±3.0세였고 I군은 5.1±3.1세, II군은 4.9±2.9세로 II군 발병 연령이 더 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이에 대해 환아들의 발병연령을 3세를 기준으로 분류했을 때 3세 이하의 환아는 모두 19명이었고 이 환아 중 12명(63.2%)이 II군에 속했으며 3세 이상의 환아에서는 59명으로 이들 중 19명(32.2%)만이 II군에 속해 3세 이하의 환아들이 더 많이 재발이 많은 II군에 속해 3세 이하로

Table 2. Histopathologic Distribution of the Patients

Histology	No.* of patients
MCNS [†]	28
FSGS [‡]	9
MCNS with hypercellularity	2

*Number of patients

[†]Minimal change nephrotic syndrome

[‡]Focal segmental glomerulosclerosis

Table 3. Clinical Characteristic of the Steroid Responsive Nephrotic Syndrome

	All patients	I	II	P
Number of patients(n)	78	47	31	
Sex(male/female)	61/17	34/13	27/4	NS
Onset age*	5.1±3.0	5.1±3.1	4.9±2.9	NS
Onset age(-3/4-)*	19/59	7/40	12/19	P=0.033
Presence of hematuria (-/+)	66/12	43/4	23/8	NS
Presence of HTN [†] (-/+)	65/13	42/5	22/9	NS
Days from initial attack to remission	14.1±0.5	12.9±0.5	16.2±1.1	P=0.015

*Year, [†]HTN, hypertension

Table 4. Correlation between I and II Groups in Serum Albumin, Cholesterol, 24-Hours Urinary Protein, Creatinine Clearance

	all patients	I	II	P
Serum albumin(g/dL)	1.7±0.5	1.6±0.1	1.7±0.1	NS
Serum cholesterol (mg/dL)	459.7±14.2	463.7±18.9	452.7±21.5	NS
24-hr urinary protein (g/day)	5.1±0.5	4.4±0.5	6.2±1.1	NS
Ccr*(mL/min/1.73m ²)	89.5±4.3	90±5.1	88±8.1	NS

*Creatinine clearance

나이가 어린 환자 일수록 재발이 많은 경향을 보였고 통계적으로도 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$).

발병 당시 혈뇨가 있었던 환아는 I군에서 4명(8.5%), II군에서 8명(25.8%)으로 유의한 차이가 없어 혈뇨 유무는 재발양상에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다($P > 0.05$, Table 3). 발병시 고혈압 유무에 관해서도 고혈압이 있는 환아는 I군에서 5명(10.6%), II군에서 9명(29.0%)으로 재발이 많은 군에서 고혈압이 있는 경우가 더 많은 것으로 보였으나 두 군간에 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$).

신증후군으로 진단되어 초기 치료시 완해되는데 걸린 기간에 대한 비교에서 각각 I군, II군은 12.9±0.5일, 16.2±1.1일 만에 완해 되는 양상을 보여 재발이 많은 군에서 초기 완해되는 데 걸리는 기간이 더 긴 양상을 보였다($P < 0.05$).

2. 검사 소견

초기 발병시 검사 소견에 대한 두 군의 비교는 다음과 같다 (Table 4). 혈청 알부민은 I군에서 1.6±0.1 g/dL, II군에서 1.7±0.1 g/dL로 두 군간에 유의한 차이를 보이고 있지 않았고 ($P > 0.05$), 혈청 콜레스테롤 역시 I군에서 463.7±18.9 mg/dL, II군에서 452.7±21.5 mg/dL로 두 군간에 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$). 24시간 소변 검사상 하루 요단백은 I군에서 4.4±0.5 g/day, II군에서는 6.2±1.1 g/day으로 II군에서 더 많은 양의 단백뇨가 나온 양상을 보였으나 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$). 크레아티닌 청소율에 대해서도 I군의 크레아티닌 청소율은 90±5.1 mL/min/1.73 m², II군은 88±8.1 mL/min/1.73 m²로 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

고 찰

소아 신증후군은 급성 사구체 신염, 요로 감염증과 함께 주요한 소아 신장질환⁸⁾의 하나로 비교적 흔히 볼 수 있으나 예후를 판정하기는 쉽지 않다. 신증후군은 크게 일차성(특발성), 이차성 신증후군으로 구분되고 소아에서는 90% 가량이 전신 질환의 동반없이 그 발생 원인이 불확실한 일차성 신증후군으로 알려져 있다¹⁾.

일차성 신증후군은 2-6세에서 가장 호발하고 남아에서 여아보다 약 2배 정도 많이 발생한다^{1,9)}. 본 연구에서는 남아가 3.6배 정도 더 많았고 국내에서 1990년 정과 이¹⁰⁾의 연구에서도 남녀비가 약 3:1 정도로 본 연구에서와 비슷한 분포를 보였다.

신증후군으로 진단된 환자의 반수 이상에서 재발을 경험하게 되는데 본 연구에서는 78명의 환자 중 60명(76.9%)의 환자에서 재발을 하여 다른 연구¹⁰⁾에서 61%의 재발보다 많았으며 또한 재발한 환자들의 31명(51.7%)에서 자주 재발하는 경향을 보였다.

발병 연령과 신증후군의 재발에 대해 1966년 Cornfeld와 Schwartz¹¹⁾는 발병시 나이가 많을수록 예후가 나쁘다고 하였으나 결국 그들의 대부분은 나쁜 예후와 관련 있는 조직 병리학 소견을 가지고 있어 나이에 대해서는 특별히 관련이 없다고 보고하였다. 이후 여러 연구가 진행되어 오면서 발병 연령과 재발이 관련성이 있다는 것에 대해 보고 되고 있으며^{12, 13)} 1996년 Takeda 등¹⁴⁾의 연구에서 낮은 발병연령이 재발의 위험요인으로 보고되었고, 1998년 Kabuki 등¹⁵⁾의 연구에서 스테로이드에 반응하는 신증후군 환자 중 4세 이하의 발병연령이 낮은 군에서 높은 재발률을 보인다고 하였으며 기타의 연구⁷⁾에서도 비슷한 결과를 보고하였다. 1년내 재발에 관해서 Constantinescu 등¹⁶⁾은 발병연령이 특별한 요인으로 작용하지 않는다고 하였으나 본 연구에서는 발병 연령이 3세 이하인 환자 19명 중 12명이 1년내 재발이 많은 군에 속했고 3세 이상의 환아는 59명 중 40명이 재발이 적은 군에 속해 통계적으로 유의한 차이를 보여 발병 연령이 어릴수록 1년내 재발의 빈도가 높음을 보여 주었다.

Yap 등¹⁷⁾은 완해되는 기간이 9일 이상으로 길었던 환자에서 스테로이드 의존성이 높아 더 나쁜 예후를 시사한다고 보고하였으며, 최근 Constantinescu¹⁶⁾의 연구에서는 단지 혈뇨가 없는 신증후군 환자에서 스테로이드에 반응하여 완해가 빨리 일어날수록 1년내 재발이 낮다고 보고하였다. 본 연구에서 재발이 없거나 낮았던 군에서는 12.9±0.5일만에 완해가 일어났고 재발이 많았던 군에서는 16.2±1.1일만에 완해가 일어나 재발이 많았던 군에서 완해기간이 더 길었으며 두 군간에 유의한 차이를 보이고 있었다.

성별은 다른 여러 연구^{10, 12, 17)}에서와 마찬가지로 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

혈청 알부민, 콜레스테롤과 24시간 요단백, 크레아티닌 청소율 등은 두 군에서 의미있는 차이가 없어 정과 이¹⁰⁾의 연구 외에도 여러 연구에서와 일맥 상통하는 결과였다.

신증후군 환자에서 혈뇨나 고혈압 등은 흔히 예후가 나쁜 인자로 인식되는데 본 연구에서 78명의 환자 중 12명의 환자에서 혈뇨가 있었고 이 중 4명은 재발이 없거나 낮은 재발률을 보이는 군에 속했고 8명은 자주 재발하는 군에 속했으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다¹²⁾. 고혈압에 대해서도 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

결론적으로 신증후군으로 진단된 환자에서 성별, 혈청 알부민,

콜레스테롤, 24시간 요단백, 크레아티닌 청소율, 혈뇨, 고혈압 등은 두 군간에 유의한 차이는 없었으나 발병 나이가 3세 이하로 어린 환아들이 1년내 재발이 더 많은 군에 속했고 또한 재발이 더 많은 군에서 초기 스테로이드에 반응하여 완해가 일어나기까지의 기간이 길었던 것으로 보아 추후 신증후군 환아 진단시 발병연령이나 초기 스테로이드에 반응하여 완해지는 기간을 통해 예후를 예측하는데 도움이 되리라 생각된다.

요 약

목적 : 신증후군으로 진단 받은 환아에서 신장 조직 검사 없이 진단 당시 임상 소견 및 혈액과 소변 검사 소견만으로 1년내 재발을 예측할 수 있는 위험요인을 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

방법 : 1997년 7월에서 2002년 6월까지 만 5년간 고려대학교 병원 소아신장클리닉을 내원한 환아 중 스테로이드 치료에 반응을 보였던 신증후군 환아 78명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 환아는 두 군으로 분류하였는데 I군은 재발이 없거나 스테로이드 치료하여 반응을 보인 환아에서 첫 1년 내에 재발이 2회 이하로 있는 환아였고 II군은 스테로이드 치료하여 반응을 보인 환아에서 첫 1년 내에 재발이 3회 이상 있는 환아로 하였다. 모든 환아에 대해 각각 성별, 나이, 진단 당시 혈청 알부민, 콜레스테롤, 24시간 요단백, 크레아티닌 청소율, 혈뇨 및 고혈압의 유무, 초기 스테로이드에 반응하여 완해되는데 걸린 기간 등을 비교하였다.

결과 : 78명의 환아 중 남아는 61명(78.2%), 여아는 17명(21.8%)였고 평균 연령은 5.1±3.0세였으며 47명(60.3%)은 I군에 속했고 31명(39.7%)은 II군에 속했다. 성별, 혈청 알부민, 콜레스테롤, 24시간 요단백, 크레아티닌 청소율과 혈뇨 및 고혈압 유무는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군의 평균 발병 연령은 I군에서 5.1±3.1세, II군에서 4.9±2.9세로 II군의 발병연령이 더 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고 발병 연령을 3세를 기준으로 구분하였을 때 3세 이하의 환아 중 많은 수가 II군에 속했으며 통계적으로도 유의한 차이를 보였다($P<0.05$). 또한 초기 스테로이드에 반응하여 완해가 일어나는 시기를 비교했을 때 I군은 12.9±0.5일, II군은 16.2±1.1일로 II군에서 완해지는 시간이 더 오래 걸린 양상을 보였다($P<0.05$).

결론 : 신증후군으로 진단된 환아에서 초기 진단 당시 연령이 3세 이하로 어리거나 초기 스테로이드에 치료에 반응하여 완해 되는데 걸리는 기간이 길수록 나쁜 예후를 보이는 양상을 보였다. 따라서 추후 신증후군 환아 진단시 예후를 예측하는데 도움이 되리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Bergstein JM. Nephrotic syndrome. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2000:1592-5.
- 2) Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998;338:1202-11.
- 3) Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney Int 1997;59:21-7.
- 4) Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. Lancet 1985;8425:368-70.
- 5) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol 1997;8:769-76.
- 6) Nash MA, Edelmann CM Jr, Burnstein J, Barnett HL. Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity, and focal glomerular sclerosis. In : Edelmann CM Jr, editors. Pediatric kidney disease. Boston: Little Brown 1992:1267-90.
- 7) Takeda A, Takimoto H, Mizusawa Y, Simoda M. Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2001;16:888-93.
- 8) 신희영, 정해일, 최 용, 고광욱. 소아신질환. 소아과 1983;26:1125-37.
- 9) Wyatt RJ, Marx MB, Kazee M, Holland NH. Current estimates of the incidence of steroid responsive idiopathic nephrosis in Kentucky children 1-9 years of age. Int J Pediatr Nephrol 1982;3:63-5.
- 10) 정기영, 이진수. 소아 신증후군에 대한 임상적 고찰. 소아과 1990;33:959-68.
- 11) Cornfeld D, Schwarz MW. Nephrosis: A long-term study of children treated with corticosteroids. J Pediatr 1966;68:507-15.
- 12) Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP. Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. J Pediatr 1972;81:251-8.
- 13) Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. Lancet 1989;8632:255-9.
- 14) Takeda A, Matsutani H, Niimura F, Ohgushi H. Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1996;10:740-1.
- 15) Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1998;12:467-70.
- 16) Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 2000;105:492-5.
- 17) Yap HK, Han EJ, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2001;16:1049-52.