

신생검을 받은 소아 신증후군에서 조직병리 소견과 치료 성과

경희대학교 의과대학 동서신장병연구소*, 소아과학교실†

정혜전† · 윤 석† · 김성도*, † · 조병수*, †

= Abstract =

Histopathologic Diagnosis and Outcome of Renal Biopsied Pediatric Nephrotic Syndrome

Hye-Jeon Chung, M.D.†, Suk Youn, M.D.†
Sung-Do Kim, M.D.*† and Byoung-Soo Cho, M.D.*†

East-West Kidney Disease Research Institute, Department of Pediatrics †,
College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea*

Purpose : To determine the histological findings and treatment outcome in cases of childhood nephrotic syndrome which required renal biopsy.

Methods : We retrospectively reviewed the clinical, laboratory, pathologic findings and therapeutic outcomes of 169 nephrotic children who received a renal biopsy at the Department of Pediatrics, Kyunghee Medical University Hospital, Seoul from 1984 to 2004 over a period of 21 years. The renal biopsy was performed in nephrotic children who showed atypical features at presentation, or needed cytotoxic therapy because of frequent-relapsing, steroid-dependent, or steroid-resistant nephrotic syndrome(SRNS).

Results : Minimal change disease(MCD) was found in 52.1% of the patients, followed by diffuse mesangial proliferation(33.1%), focal segmental gomerulosclerosis(5.3%), membranoproliferative glomerulonephritis(2.4%), membranous nephropathy(2.4%), and IgA nephropathy(1.8%). In MCD children, 14.8% had hematuria, 22.7% had hypertension, 5.7% showed decreased renal function, and no patient was found to have an abnormal complement level. Among patients diagnosed with diseases other than MCD, 43.2% had hematuria, 21.0% was found to be hypertensive, 7.4% of children showed decreased renal function and only 3(3.7%) had decreased complement level; the rates of hematuria and SRNS were found to be significantly higher than MCD patients. Among 37 SRNS patients, 30(81.0%) showed a final remission state with long-term steroid therapy, including methylprednisolone pulse therapy, over 4 months, with or without cytotoxic therapy.

Conclusion : Almost half of the cases of childhood nephrotic syndrome requiring renal biopsy were not diagnosed with MCD. Among atypical features, hematuria and steroid-resistance would be the most probable indicators for a diagnosis other than MCD. Even in patients with SRNS, long-term methylprednisolone pulse therapy may result in a good remission rate. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:149-158)

Key Words : Nephrotic syndrome, Renal biopsy, Methylprednisolone pulse therapy

접수 : 2005년 8월 17일, 승인 : 2005년 9월 22일

책임저자 : 조병수, 서울시 동대문구 회기동 1, 경희의료원 소아과

Tel : 02)958-9777 Fax : 02)958-9778 E-mail : bscho@dreamwiz.com

서 론

특발성 신증후군의 발병률은 소아 100,000명 당 2-7명이며 100,000명 당 약 16명의 유병률을 지닌다고 한다[1]. 소아에서 특발성 신증후군의 총 발병률은 지난 30여 년간 대체로 안정적이었으나, 그 조직학적 소견은 변화하고 있다.

신생검 실행상의 변화에 의한 영향을 고려한다면 초점분절사구체신염의 발생율이 성인과 소아 모두에서 증가를 보이고 있다는 것이다[2-11]. 소아 특발성 신증후군에서 가장 흔한 원인인 미세변화형인 경우 신생검이 아닌 스테로이드 치료를 먼저 시행하고 미세변화형이 아닐 것으로 생각될 때 신생검을 시행하게 되는데[1], 다른 원인으로 신증후군이 발생할 때의 특징과 신증후군 치료에 관해 알아보고자 저자들은 신생검이 필요했던 소아 신증후군 환아에서 그 조직학적 소견과 임상적 특징, 치료에 대한 반응에 대해 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 1984년부터 2004년까지 21년간 경희의료원 소아과에서 신증후군 진단을 받고 그 적응증에 따라 신생검을 받았던 환아들을 대상으로 하였다. 전체 1,802례의 소아 신생검 중 신증후군 환아는 169명으로 9.4%를 차지하였고, 성별비는 남아 130명(77%)과 여아 39명(23%)이었다. 신생검 당시의 연령 분포는 5개월에서 18세까지로 평균 연령은 7.6 ± 4.0 세였다.

2. 방법

대상 환아들의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 각 환자의 임상 양상과 검사 소견, 병리 소견, 치료 후 완해 여부 등을 조사하였다. 신증후군은 24시간 요검사상 $>40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ 의 단백뇨를 보이고, 저알부민혈중($\leq 2.5 \text{ g/dL}$)에 동반하여 부종

을 보이는 경우로 정의하였다.

신증후군 환아에서 신생검은 다음과 같은 적응증에 따라 시행하였는데, 먼저 신증후군 진단 당시 나이가 1세 미만이거나 12세 이상인 경우, 육안적 또는 현미경적 혈뇨, 연령별 95 백분위수 이상의 수축기 또는 이완기 고혈압[12], 신 기능의 감소, 보체치의 감소를 보인 경우와 스테로이드 치료에 대해 빈발재발형, 스테로이드 의존형, 스테로이드 저항성 타입에서 사이클로스포린 등의 세포 독성약제 치료를 필요로 하는 경우에 시행하였다.

빈발재발형은 6개월에 2회 이상, 또는 12개월에 4회 이상의 재발을 보이는 경우로 정의하였고, 스테로이드 의존성은 스테로이드 치료 중 또는 스테로이드 치료 중단 14일 이내에 2회 연속으로 재발한 경우를 말하며, 스테로이드 저항성은 8주 이상 스테로이드로 치료해도 단백뇨의 완해를 보이지 않는 경우로 정의하였다[13].

신기능의 감소는 혈중 크레아티닌치가 1.2 mg/dL 이상이거나 요중 크레아티닌 청소율 검사 상 감소를 보이는 경우로 정의하였으며, 완해는 3일 연속으로 albustix 상 음성 또는 trace를 보이거나 24시간 요검사상 단백 배출이 $4 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ 미만인 경우로 정의하였다.

생검된 신조직은 광학 현미경(Hematoxylin-Eosin, Periodic Acid Schiff, Masson's Trichrome, Silver Methenamine stain)과 면역형광 현미경(IgG, IgM, IgA, C3, C1q, Fibrinogen) 및 전자현미경을 통해 관찰되어 진단되었다.

3. 통계 처리

본 연구에 쓰인 자료의 분석에는 Microsoft Office 10의 Excel과 Prism version 2.0을 이용한 chi-square test와 two-tailed Fisher's exact test를 시행하였고 $P < 0.05$ 일 때 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 신생검 조직 결과

신생검 결과 전체 환자의 88명(52.1%)에서 조직 소견상 미세 변화형 소견을 보였고 56명(33.1%)에서 미만성 메산지움증식을, 9명(5.3%)에서 초점분절사구체신염을 보였다. 기타 진단명과 각 진단명에 따른 진단 시 연령, 신생검 당시 연령은 Table 1과 같다.

신 생검 시행 후 1세 미만과 1세 이상의 두 그룹으로 나누어 비교해 보았을 때 각각의 진단은 Fig. 1과 2와 같았다. 1세 미만의 그룹에서 기타(others)로 분류된 3명은 각각 선천성 신증후군(Finnish type), 메산지움경화형, 헤르페스 바이러스 감염으로 인한 이차성 신증후군으로 진단되었다.

2. 비정형적 임상 소견과 신생검 조직 소견

신생검 상 육안적 또는 현미경적 혈뇨를 보인 환자는 미세변화형 88명 중 13명(14.8%), 미만성 메산지움증식형 56명 중 18명(32.1%), 초점분절사구체신염 9명 중 3명(33.3%), Ig A 신증 3명

중 3명(100%), 막증식사구체신염 4명 중 3명(75%), 막성신병증 4명 중 4명(100%), 연쇄구균 감염 후 사구체신염 2명 중 2명(100%), 메산지움경화형 1명 중 1명(100%)과 헤르페스 바이러스 감염으로 인한 신증후군 환자 1명 중 1명(100%)이었다.

신생검 당시 고혈압이 있었던 경우는 미세변화형 88명 중 20명(22.7%), 미만성 메산지움증식형 56명 중 11명(19.6%), 초점분절사구체신염 9명 중 1명(11.1%), 막성신병증 4명 중 3명(75%), 헤르페스 바이러스 감염으로 인한 신증후군 1명 중 1명(100%)과 선천성 신증후군 1명 중 1명(100%)에서 나타났다.

신생검 당시 신기능의 이상을 보인 경우는 미

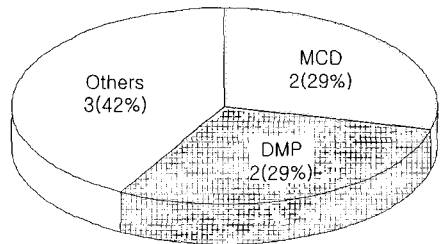


Fig. 1. Diagnosis of patients below 1-year(n=7) (Others: contains congenital nephrotic syndrome, mesangial sclerosis, and nephrotic syndrome due to herpetic infection, MCD: minimal change disease, DMP: diffuse mesangial proliferation).

Table 1. Constituents of Diagnosis

| Diagnosis | No. of patients (%) | Age of biopsy (yrs) | Age of diagnosis (yrs) |
|---------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| MCD* | 88(52.0) | 7.3±3.8 | 6.4±3.8 |
| DMP† | 56(33.1) | 7.8±4.2 | 6.1±3.7 |
| FSGS‡ | 9(5.3) | 7.7±3.6 | 5.9±3.2 |
| MPGN§(type I) | 4(2.4) | 11.5±4.4 | 10.8±3.9 |
| MGN¶ | 4(2.4) | 11.5±4.0 | 11.3±4.1 |
| IgAN¶ | 3(1.8) | 7.3±4.0 | 7.3±4.0 |
| PSGN** | 2(1.2) | 7.0±1.4 | 7.0±1.4 |
| Others†† | 3(1.8) | 0.6±0.3 | 0.6±0.3 |

*minimal change disease, †diffuse mesangial proliferation, ‡focal segmental glomerulosclerosis, §membranoproliferative glomerulonephritis, ¶membranous nephropathy, ¶IgA nephropathy, **post-streptococcal glomerulonephritis, ††contains congenital nephrotic syndrome, mesangial sclerosis, and nephrotic syndrome secondary to herpetic infection

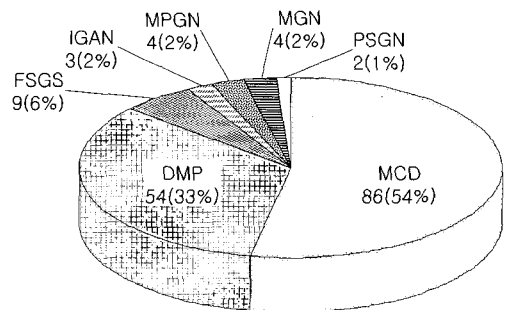


Fig. 2. Diagnosis of patients above 1-year(n=162)(Abbreviations: MCD, minimal change disease; DMP, diffuse mesangial proliferation; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; IgAN, Ig A nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MGN, membranous glomerulopathy; PSGN, post-streptococcal glomerulonephritis).

정해진 외 3인 : 신생검을 받은 소아 신증후군에서 조직병리 소견과 치료 성과

Table 2. Atypical Features at Renal Biopsy

| | Hematuria(n=48) | Hypertension(n=37) | Decreased renal function(n=11) | Abnormal complement level(n=3) |
|---------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| MCD*(n=88) | 13/88(14.8%) | 20/88(22.7%) | 5/88(5.7%) | 0/88(0.0%) |
| DMP†(n=56) | 18/56(32.1%) | 11/56(19.6%) | 3/56(5.4%) | 0/56(0.0%) |
| FSGS‡(n=9) | 3/9(33.3%) | 1/9(11.1%) | 1/9(11.1%) | 1/9(11.1%) |
| MPGN§(n=4) | 3/4(75.0%) | 0/4(0.0%) | 0/4(0.0%) | 2/4(50.0%) |
| MGN¶(n=4) | 4/4(100%) | 3/4(75.0%) | 0/4(0.0%) | 0/4(0.0%) |
| IgAN¶(n=3) | 3/3(100%) | 0/3(0.0%) | 0/3(0.0%) | 0/3(0.0%) |
| PSGN**(n=2) | 2/2(100%) | 0/2(0.0%) | 1/2(50.0%) | 0/2(0.0%) |
| Others††(n=3) | 2/3(66.7%) | 2/3(66.7%) | 1/3(33.3%) | 0/3(0.0%) |

*minimal change disease, †diffuse mesangial proliferation, ‡focal segmental glomerulosclerosis, §membranoproliferative glomerulonephritis, ¶membranous nephropathy, ¶IgA nephropathy, **poststreptococcal glomerulonephritis, ††congenital nephrotic syndrome, mesangial sclerosis, and nephrotic syndrome secondary to herpetic infection

세변화형 88명 중 5명(5.7%), 미만성 메산지움증식형 56명 중 3명(5.4%), 초점분절사구체신염 9명 중 1명(11.1%), 연쇄구균 감염 후 사구체신염 2명 중 1명(50%), 메산지움경화형 환자 1명 중 1명(100%)에서 나타났다.

보체치의 감소는 초점분절사구체신염 환자 11.1%(1/9명)과 막증식사구체신염 환자 50%(2/4명)에서 나타났다(Table 2).

3. 스테로이드 치료에 대한 반응과 신 생검 조직 소견

빈발재발형을 보인 환자 76명 가운데 46명(60.5%)에서 미세변화형을, 27명(35.5%)에서 미만성 메산지움증식형을 보였고, 초점분절사구체신염 2명(2.6%), 막증식사구체신염이 1명(1.3%)이었다.

신생검 당시 스테로이드 의존성을 보인 환자는 21명이었으며 미세변화형이 13명(61.9%), 미만성 메산지움증식형이 5명(23.8%), 초점분절사구체신염이 3명(14.2%)이었다.

스테로이드 치료에 저항성을 보여 신생검을 시행한 경우는 40명으로 미만성 메산지움증식형이 19명(47.5%)으로 가장 많았고, 14명(35.0%)에서 미세변화형, 3명(7.5%)에서 초점분절 사구체신염을 보였다. 그 외에 막증식사구체신염, 선천성 신증후군, 메산지움경화형, 헤르페스 바이러스 감염

Table 3. Frequent-relapser, Steroid-dependent, and Steroid-resistant Nephrotic Syndrome According to the Results of Renal Biopsy

| | Frequent-relapser (n=76) | Steroid-dependent (n=21) | Steroid-resistant (n=40) |
|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| MCD* | 46(60.5%) | 13(61.9%) | 14(35.0%) |
| DMP† | 27(35.5%) | 5(23.8%) | 19(47.5%) |
| FSGS‡ | 2(2.6%) | 3(14.2%) | 3(7.5%) |
| MPGN§ | 1(1.3%) | 0(0.0%) | 1(2.5%) |
| MGN¶ | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| IgAN¶ | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| PSGN** | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| Others†† | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 3(7.5%) |

*minimal change disease, †diffuse mesangial proliferation, ‡focal segmental glomerulosclerosis, §membranoproliferative glomerulonephritis, ¶membranous nephropathy, ¶IgA nephropathy, **poststreptococcal glomerulonephritis, ††congenital nephrotic syndrome, mesangial sclerosis, and nephrotic syndrome secondary to herpetic infection

으로 인한 신증후군에서 각 1명씩에서 스테로이드 치료에 저항성을 보였다(Table 3).

4. 미세변화형과 비-미세변화형

혈뇨와 고혈압, 신기능의 감소, 보체치 감소, 스테로이드 저항성에 관해 일반적으로 예후가 좋을 것으로 생각되어지는 미세변화형과 미세변화형이 아닌 그룹으로 인위적으로 나누어 보았을 때 각 군의 환자 수와 비율, 그리고 관련성에 대

해 통계 처리를 하였을 때 혈뇨와 스테로이드에 저항성을 보인 환자군에서 미세변화형이 아닐 가능성이 의미 있게 높았고(각각 $P < 0.001$, $P = 0.018$), 고혈압, 신기능이상, 보체치 감소, 빈발 재발형, 스테로이드 의존성 등에 대해서는 미세변화형과 비-미세변화형 간에 유의한 차이를 보이지 않았다($P > 0.05$)(Table 4).

5. 스테로이드 저항성 환자의 치료 결과

스테로이드 저항성을 보여 신생검을 시행한 환자 40명 중에서 선천성 신증후군, 메산지움경화형, 헤르페스 바이러스 감염으로 인한 신증후군으로 각각 진단 받은 환자 3명을 제외한 환자 37명 중 30명(81.0%)에서 완해를 보였다. 환자들의 치료는 경구 프레드니손의 연장 투여로 완해를

보였던 환자 5명을 제외한 32명의 환자에서는 메틸프레드니손 충격요법을 기본으로 하는 장기간의 스테로이드 치료를 시행하였다. 메틸프레드니손 충격요법은 3일 연속 메틸프레드니손 20 mg/kg/일 정주 투여(최대량 1,000 mg/일)를 2주 간격으로 단백뇨에 반응이 올 때까지 시행하며, 정주 투여 사이에는 경구 제제로 메틸프레드니손 0.8 mg/kg(최대량 40 mg/일)이나 Deflazacort (Calcort®, 켈코트 정) 1.2 mg/kg(최대량 60 mg/일)을 투여하였다. 이 때 메틸프레드니손 충격요법만으로 8명에서 완해를 보였고 1명에서는 현재까지도 장기간에 걸쳐 메틸프레드니손 충격요법 중이며 아직 완전 완해를 보이지는 않았지만 단백뇨의 현저한 감소 중에 있다. 나머지 23명의 경우 잦은 재발 또는 스테로이드 의존성 병

Table 4. Minimal Change Disease(MCD) vs. Non-minimal Change Disease(Non-MCD)

| | MCD*(n=88) | Non-MCD†(n=81) | P-value |
|---------------------------|--------------|----------------|--------------|
| Hematuria | 13/88(14.8%) | 35/81(43.2%) | <0.001 |
| Hypertension | 20/88(22.7%) | 17/81(21.0%) | >0.05(0.853) |
| Decreased renal function | 5/88(5.7%) | 6/81(7.4%) | >0.05(0.759) |
| Abnormal complement level | 0/88(0.0%) | 3/81(3.7%) | >0.05(0.108) |
| Frequent relapse | 46/88(52.3%) | 30/81(37.0%) | >0.05(0.063) |
| Steroid dependence | 13/88(14.8%) | 8/81(9.9%) | >0.05(0.353) |
| Steroid resistance | 14/88(15.9%) | 26/81(32.0%) | 0.0181 |

*minimal change disease, †non-minimal change disease

Table 5. The Comparison of Results in Pediatric Renal Biopsy

| | Choi, et al. ⁹⁾ (n=213) | Lee ²²⁾ (n=81) | Bonilla-Felix M, et al. ⁷⁾ (n=105) | Gulati, et al. ¹⁹⁾ (n=222) | Chung, et al. (n=169) |
|---------------|---------------------------------------|------------------------------|--|--|--------------------------|
| MCD* | 152(53.3) | 53(65.4) | 37(35) | 76(34.2) | 88(52.0) |
| DMP† | — | 12(14.8) | 26(25) | 17(7.6) | 56(33.1) |
| FSGS‡ | 26(12.2) | 9(11.1) | 33(31) | 87(39.1) | 9(5.3) |
| MPGN§(type I) | 5(2.3) | 4(5.0) | 5(5) | 36(16.2) | 4(2.4) |
| MGN¶ | 15(7.0) | 1(1.2) | — | 4(1.8) | 4(2.4) |
| IgAN¶ | 4(1.9) | 2(2.5) | 2(25) | — | 3(1.8) |
| PSGN** | 2(0.9) | — | — | — | 2(1.2) |
| Others†† | 9(4.2) | — | 2(2) | 2(0.9) | 3(1.8) |

(): numbers in parentheses mean the percentage of each disease

*minimal change disease, †diffuse mesangial proliferation, ‡focal segmental glomerulosclerosis, §membranoproliferative glomerulonephritis, ¶membranous nephropathy, ¶IgA nephropathy, **poststreptococcal glomerulonephritis, ††congenital nephrotic syndrome, mesangial sclerosis, and nephrotic syndrome secondary to herpetic infection

Table 6. Previous Clinical Reports with Methylprednisolone Pulse Therapy

| Report(year) | No. of cases | Characteristics of cases | Remission rate(%) | Treatments |
|---|--------------|--|-------------------|--|
| Rose, et al. ²⁹⁾ (1981) | 5 | SRNS* | 40 | MPT [†] + alkylating agents |
| Murnaghan, et al. ³⁰⁾ (1984) | 8 | SRNS | 63 | MPT + alkylating agents |
| Griswold, et al. ³¹⁾ (1987) | 7 | SRNS with FSGS [‡] | 29 | MPT→ MPT + alkylating agent |
| Mendoza, et al. ³²⁾ (1990) | 23 | SRNS with FSGS | 52 | MPT + alkylating agents |
| Waldo, et al. ³³⁾ (1992) | 13 | SRNS(10 : FSGS, 3 : MCD [§]) | 23 | MPT + alkylating agents |
| Tune, et al. ³⁴⁾ (1995) | 32 | SRNS with FSGS | 66 | MPT + alkylating agents |
| Yorgin, et al. ³⁵⁾ (2001) | 11 | SRNS | 81 | MPT |
| Bajpai, et al. ³⁶⁾ (2003) | 24 | SRNS(11 : MCNS, 9 : FSGS, 4 : MPGN) | 58 | MPT + alkylating agents |
| Mori, et al. ³⁷⁾ (2004) | 10 | SRNS(also resistant to CPM [#] or CsA [¶]) | 78 | MPT + heparin |
| Chung, et al.(2005) | 32 | SRNS | 78 | MPT ± CPM [#] or CsA [¶] |

*steroid-resistant nephrotic syndrome, [†]methylprednisolone pulse therapy, [‡]focal segmental glomerulosclerosis, [§]minimal change disease, [#]cyclophosphamide MPT: methylprednisolone pulse therapy, [¶]cyclosporine A

존 등의 이유로 cyclosporine 또는 cyclophosphamide의 병용투여가 이루어졌고 이들 중에선 7명을 제외한 16명의 환아에서 완해를 보였다.

스테로이드 저항성 환아 중 각 진단 별로 완해율을 보면 미세변화형 14명 중 13명(92.8%), 미만성 메산지움증식형 19명 중 17명(89.4%)에서 완해를 보였다.

완해를 보인 스테로이드 저항성 환아에서 처음 완해를 보일 때까지의 평균 치료 기간은 19.1 ± 11.9주로 9주에서 64주에 이르는 치료 기간을 보였다.

고 찰

International Study of Kidney Disease in Children(ISKDC) 1981년 보고[14]에 따르면 소아 신증후군에서 가장 많은 미세변화형이 차지하는 비율은 75% 정도이며 미세변화형의 93%에서 스테로이드 치료에 반응한다고 알려져 있다. 이렇게 치료에 잘 반응하는 미세변화형이 아닐 것이 우려되는 경우에 신생검을 시행하게 되는데 최 등[9]의 연구에서는 15세 미만의 신증후군 환

아 213명 중에서 신생검을 시행한 결과 152명(71.4%)에서 미세변화형을, 이[15]의 연구에서는 14세 이하의 총 81명 소아 중 53명(65.4%)에서 미세변화형을, Ko 등[16]의 연구에서는 총 657명의 신생검 환아 중 62%에서 신증후군을 보였는데 그 중 57%의 환아에서 미세변화형을 보였다고 한다. Bonilla-Felix 등[7]의 연구에서는 신생검을 시행한 20세 미만의 105명의 환아에서 37명(35%)이 미세변화형을, Gulati 등[19]은 34%에서 미세변화형을 보였다.

본 연구에서는 신생검이 필요했던 신증후군 환아의 52%에서 미세변화형을 보였다(Table 5). 다시 말해, 약 절반에 해당하는 48%에서 단순한 미세변화형이 아닌, 미만성 메산지움증식형이나 초점분절사구체신염, 막증식사구체신염 등의 진단이 내려졌다. 신생검 결과에 있어서의 차이는 특히 신생검을 시행하는 적응증으로 어떤 기준을 세우느냐가 가장 중요한 요인이 된다고 생각된다. 본 연구에서 1세 미만 또는 12세 이상의 나이, 나이별 고혈압 유무, 신기능의 감소, 보체치의 감소, 빈발재발형이나 스테로이드 의존성과 같은 요인들보다, 신증후군 시 육안적 혹은 현미

경적 혈뇨를 동반하거나 스테로이드 치료에 저항성을 보인 경우가 단순한 미세변화형이 아닌 병리조건 가능성을 강하게 시사하고 있었다. 이러한 소견은 다른 연구들에서도 보여지고 있는데 Gulati 등[17]에서는 12세 이상의 그룹에서 혈뇨 유무와 스테로이드 치료에 대한 저항성이 미세변화형이 아닌 신생검 상 결과를 보이는 것과 관계한다는 결과를 얻었으며, 또 Stadermann 등[18]에서는 세포 독성 약제 투여 전 모든 환아에게 신생검을 시행하는데 이 때 대부분 혈뇨가 없이 스테로이드에 저항성을 보이지 않고 빈발재발형이거나 스테로이드 의존성으로 세포 독성 약제를 투여하게 된 환아 85명 중 84명에서 미세변화형의 결과를 얻었다.

신생검 결과 상에서 그 동안의 생검법 상의 변화를 고려한다 하더라도 초점분절사구체신염의 발생률이 높아지고 있다는 많은 연구 결과가 있어 왔다[2-11]. 본 연구에서는 총 9명만이 초점분절사구체신염으로 진단되었는데 그 중 8명의 환아가 1999년 이전에 초점분절사구체신염 진단을 받았고 1명만이 1990년 이후인 2001년도에 진단을 받아 오히려 감소하는 추세의 반대의 결과를 보이고 있었다. 그러나 환아의 수가 워낙 적어 어떤 통계적 유의성을 언급하긴 어려워 보인다.

ISKDC(1981)[14]에서는 미세변화형 환아 195명 중 25명(12.8%)의 환아에서 고혈압을 보인데 반해 본 연구에서는 미세변화형 환아 88명 중 20명(22.7%)에서 혈압이 높게 나타났다. ISKDC [14]에서는 이완기 혈압이 98백분위수 이상인 것을 혈압이 높다고 정의한 것에 반해, 본 연구에서는 Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987[12]에서 정의한 고혈압의 정의에 따라 연령별 95 백분위수 이상의 수축기 또는 이완기 혈압을 보인 환아를 혈압이 높다고 정의하였으므로 차이를 보일 수 있다고 생각되며, Gulati 등의 두 연구[17, 19]에서는 각각 미세변화형 13명 중 2명(15.4%)

와 67명 중 4명(6.0%)에서 고혈압을 보였다고 기술하였는데 고혈압의 정의에 대해서는 언급되어 있지 않다.

본 연구에서는 미세변화형 환아 88명 중 신기능 감소를 보인 환아가 5명(5.7%)으로, 그 중 2명은 교정크레아티닌청소율이 55 mL/min/1.73 m² 이하였고, 3명은 혈중 크레아티닌치가 1.2 mg/dL 이상이였다. ISKDC 연구[14]에서는 신기능 이상을 98 백분위수 이상의 혈청 크레아티닌 증가로 정의하였을 때 미세변화형 환아 179명 중 34명(24%)에서 신기능 이상을 보인 반면에, Gulati 등의 2001년 연구[17]에서는 신부전의 정의가 명확히 설명되어 있지 않은데 미세변화형 13명 중 1명(7.7%)에서 신부전을 보였다고 하였고, 2002년 연구[19]에서는 신기능 장애의 정의를 연령별 혈청 크레아티닌치의 상승으로 정의하였고 미세변화형 67명 중 0명에서 신 기능 이상을 보였다고 하여 서로 차이를 보이고 있다.

본 연구에서 보체 치의 감소를 보인 환아 3명 중 초점분절사구체경화증 여자 환아(진단 당시 연령: 만 5세)는 보체 치의 감소뿐 아니라 항핵항체(antinuclear antibody, ANA) 검사에서도 균질성 형태(homogenous pattern)의 양성 소견을 보여 루프스신염 의심 하에 항이중쇄디옥시리보핵산항체(anti-dsDNA antibody) 등의 검사를 시행하였으나 모두 음성이었고, 14개월 후 다시 시행한 ANA와 anti-dsDNA에서 모두 음성 소견을 보였으며 신기능 이상 외에는 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus)나 다른 결체조직질환을 의심할 만한 임상 증상이나 검사소견을 계속 보이지 않는 상태로 현재도 4년째 외래 추적관찰 중이다.

재발이 빈번하거나 스테로이드 의존성 또는 저항성인 환자들에서 스테로이드의 장기적인 투여는 성장 장애, 비만증, 골다공증, 백내장 등 각종 부작용을 일으킬 우려가 있고 특히 스테로이드 저항성 환자들은 그 외에 지속적인 부종, 반복되는 감염, 혈전색전성 질환, 말기 신질환으로의 진

행 등을 포함하는 더 심각한 합병증 위험에 노출되어 있다[3, 20-22]. 그러나, 저자들은 계속되는 스테로이드 치료에도 완해를 보이지 않던 환자군에서 메틸프레드니손 충격요법을 기본으로 하는 적극적인 치료를 길게는 1년이 넘는 기간 동안 시행한 결과 일반적으로 완해율이 낮은 것으로 알려진 스테로이드 저항성의 환자군(신이식을 시행받은 선천성 신증후군, 메산지움경화형 환아와 헤르페스 바이러스 감염으로 인한 신증후군 환아, 경구 프레드니손 투여군 제외)에서 78.1%(32명 중 25명)의 완해율을 보였다.

현재까지 메틸프레드니손 충격요법을 주요 골격으로 하는 많은 연구[23-31]가 있어왔고 많은 부분에서 비교적 좋은 결과를 보였다(Table 6). Yorgin 등[29]의 연구에서는 스테로이드 저항성을 보이는 환자군에서 지속적인 신증후군 상태로 인한 여러 합병증으로부터 더 효과적으로 또는 더 빠르게 단백뇨 완해를 이끌어 낼 수 있다는 점에서 메틸프레드니손 충격요법이 다른 치료들보다 우선적 치료로 권장할 만하다고 하였다.

결론적으로, 본 연구에서 신생검이 필요했던 환아의 약 절반에서 미세변화형이 아닌 결과를 보였다. 비정형적 특징들 중 혈뇨와 스테로이드 저항성을 보이는 경우 미세변화형이 아닌 진단과 높은 연관성을 보였다. 또한 스테로이드 저항성 환아에서도 메틸스테로이드 충격요법 등의 장기간의 스테로이드 치료로 좋은 완해율을 보여주었다.

한 글 요약

목적 : 소아 신증후군 환아 중 신생검을 시행한 경우 그 임상적, 검사적 특징과 조직학적 소견, 그리고 치료 결과를 보기 위해 연구를 시행하였다.

방법 : 1984년부터 2004년까지 21년 동안 경희의료원 소아과에서 신생검을 시행 받은 169명(남아 130명, 여아 39명)에 대해 그 임상적 특징,

검사 소견, 병리 소견들과 치료 결과를 후향적으로 조사하였다. 신생검의 적응증으로는 입원 당시 비특이적 소견을 보이거나 빈발재발형, 스테로이드 의존성, 스테로이드 저항성 등의 소견으로 세포 독성 약제 치료가 필요했던 경우였다.

결과 : 약 반수의 환아(52.1%)에서만 미세변화형을 보였고, 그 다음으로는 미만성 메산지움 증식형 33.1%, 초점 분절사구체신염 5.3%, 막증식사구체신염 2.4%, 막성신병증 2.4%, Ig A 신염 1.8% 등이었다. 미세변화형의 경우보다 미세변화형이 아닌 진단명인 경우 혈뇨와 스테로이드에 저항성을 보일 확률이 높았다. 총 37명의 스테로이드 저항성 환아 중 장기간에 걸쳐 스테로이드 치료를 시행한 결과 30명(81.0%)에서 마침내 완해를 보였다.

결론 : 신생검이 필요했던 환아의 약 절반에서 미세변화형이 아닌 결과를 보였다. 비정형적 특징들 중 혈뇨와 스테로이드 저항성이 미세변화형이 아닌 진단과 가장 연관되었다. 스테로이드 저항성 환아에서도 장기간의 메틸스테로이드 충격요법으로 좋은 완해율을 보였다.

참 고 문 헌

- 1) Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
- 2) Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999;13:13-8.
- 3) No authors listed. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13:159-65.
- 4) Simon P, Ramee MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, et al. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 1994;46:1192-8.

- 5) Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1995;26:740-50.
- 6) Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34:646-50.
- 7) Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999;55:1885-90.
- 8) Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35:878-83.
- 9) Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, et al. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 2001;42:247-54.
- 10) Kari JA. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002;23:317-21.
- 11) Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol* 1997;11:429-34.
- 12) Task force on blood pressure control in children. Report of the second task force on blood pressure control in children-1987. *Pediatrics* 1987;79:1-25.
- 13) No authors listed. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1974;2:423-7.
- 14) No authors listed. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98:561-4.
- 15) Lee SJ. Evaluation of the indications of renal biopsy in children with primary nephrotic syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:1736-44.
- 16) Ko KW, Ha IS, Jin DK, Cheong HI, Choi Y, Kim YI, et al. Childhood renal diseases in Korea. A clinicopathological study of 657 cases. *Pediatr Nephrol* 1987;1:664-9.
- 17) Gulati S, Sural S, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Spectrum of adolescent-onset nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1045-8.
- 18) Stadermann MB, Lilien MR, van de Kar NC, Monnens LA, Schroder CH. Is biopsy required prior to cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome? *Clin Nephrol* 2003;60:315-7.
- 19) Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002;17:404-8.
- 20) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986;29:1215-23.
- 21) 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.
- 22) Niaudet P. Steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. editors. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Williams and Wilkins, 1999:749-64.
- 23) Rose GM, Cole BR, Robson AM. The treatment of severe glomerulopathies in children using high dose intravenous methylprednisolone pulses. *Am J Kidney Dis* 1981;1:148-56.
- 24) Murnaghan K, Vasmant D, Bensman A. Pulse methylprednisolone therapy in severe idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:733-9.
- 25) Griswold WR, Tune BM, Reznik VM, Vazquez M, Prime DJ, Brock P, et al. Treatment of childhood prednisone-resistant nephrotic syndrome and focal segmental

- glomerulosclerosis with intravenous methylprednisolone and oral alkylating agents. *Nephron* 1987;46:73-7.
- 26) Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990;4:303-7.
- 27) Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992;6:503-5.
- 28) Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995;43:84-8.
- 29) Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:245-50.
- 30) Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:351-6.
- 31) Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1232-6.