

일차성 신증후군 환아의 첫 관해를 위한 4주와 6주 스테로이드 치료 비교

영남대학교 의과대학 소아과학교실*, 대구 파티마병원 소아과†,
대구카톨릭대학교 의과대학 소아과학교실‡, 계명대학교 의과대학 소아과학교실§

최정연* · 박미영* · 김혜숙† · 이경훈‡ · 김준식§ · 박용훈*

= Abstract =

Initial Prednisolone Treatment for Primary Nephrotic Syndrome in Children—4 Weeks versus 6 Weeks

Jung Youn Choi, M.D.* , Mi Young Park, M.D.* , Hye Suk Kim, M.D.†
Kyung Hoon Lee, M.D.‡ , Jun Sik Kim, M.D.§ and Yong Hoon Park, M.D.*

Department of Pediatrics , College of Medicine, Yeungnam University, Daegu,
Department of Pediatrics †, Fatima Hospital, Daegu,
Department of Pediatrics ‡, College of Medicine Catholic University, Daegu,
Department of Pediatrics §, College of Medicine Keimyung University, Daegu, Korea*

Purpose : Recently the merits of 6 weeks of initial prednisolone treatment for pediatric primary nephrotic syndrome have been reported, and the use of the 6 week regimen is increasing. We compared our experiences with the 6 week treatment versus the 4 week treatment for Korean patients.

Methods : We conducted a retrospective analysis of 69 children who had primary nephrotic syndrome and who were followed up for at least 12 months in the 4 major medical centers in Daegu. The remission rate, the relapse rate, the frequency of relapse and complication of steroid treatment were compared between the 4 weeks and 6 weeks treatment group.

Results : Of the 69 children, 42 were in the 4 week treatment group and 27 were in the 6 week group. The median age, blood pressure, serum total protein, serum albumin, cholesterol, creatinine, estimated creatinine clearance, 24 hour urine protein and 12 month cumulative dose did not differ between the two groups. Among the children who relapsed after steroid treatment, the relapse time was significantly later for the 6 week treatment group. The relapse rate after 1 year of treatment was 62% in the 4 week treatment group and 52% in the 6 week treatment group; however, there was no statistically significant difference between the two groups. The frequency of relapse at 12 months was 1.5 ± 1.2 times in the 4 week treatment group and 1.1 ± 1.2 times in the 6 week treatment group, and there was not different between the two groups. The most common side effects of steroid treatment were an increase of appetite and a cushingoid appearance, and there was no statistical difference between the two groups. Among the 27 children who had kidney biopsies performed, 21 suffered from minimal change nephrotic syndrome.

Conclusion : The first relapse time after steroid treatment was significantly later in the 6 week steroid treatment group. The frequency of relapse and the 12 month cumulative dose

접수 : 2005년 8월 25일, 승인 : 2005년 10월 10일

책임저자 : 박용훈, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 053)620-3532 Fax : 053)629-2252 E-mail : yhpark@med.yu.ac.kr

of steroid were lower in the 6 week treatment group, but there was no statistical significance between the two groups. The side effects of steroid treatment did not differ between the two groups. We need to study the long term side effects and the advanced regimens of steroid treatment in the future. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2005;9:159-166)

Key Words : Primary nephrotic syndrome, Initial steroid treatment, 4 weeks, 6 weeks regimen

서 론

현재까지 일차성 신증후군 환자의 첫 관해에는 스테로이드 치료가 우선적으로 선택되고 있으며, 스테로이드 투여기간은 prednisolone 60 mg/m²/day(2 mg/kg/day)을 4주간 치료 후 이어서 격일로 40 mg/m²/day로 4주간 투여하는 International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)의 1981년에 표준화한 투여요법이 주로 이용되어 왔다[1]. ISKDC의 치료결과보고에 따르면 치료 2주 이내에 80%의 환자에서, 치료 4주 이내에는 90% 이상에서 관해가 되었으나 치료 1년 이내에 약 60%에서 재발이 나타났으며, 5년 이내에는 80%의 재발을 보여, 결국 50% 환자는 빈발 재발형 혹은 스테로이드 의존형에 속하게 되었다[2-3]. 이처럼 잦은 재발 및 스테로이드 의존성 경향을 개선하기 위해 여러 가지 치료법이 소개되고 있다. 그 중 근래 유럽에서는 6주간의 스테로이드 장기 투여요법이 재발 빈도가 낮으며 관해 유지기간이 길다는 등의 장점을 가지고 있어 이 요법을 사용하는 경우가 증가하고 있으나 우리나라에서는 아직 보편화되지 않은 실정이다[4-9].

이에 본 연구에서는 일차성 신증후군 69명의 환자를 대상으로 첫 관해를 위해 중진 ISKDC의 4주 스테로이드 치료법과 유럽에서 소개된 6주 장기 스테로이드 치료법의 관해 효과 및 재발, 부작용 등을 비교하여 신증후군 치료에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

대구시 지역의 4개 종합병원에서 최근 10년간 첫 진단된 일차성 신증후군 중에서 12개월 이상 경과관찰이 가능한 69명 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 이전에 스테로이드 혹은 면역억제제 등의 치료를 받은 경우와 일차성 신증후군 환아는 배제하였다.

6주 장기 스테로이드 치료법은 첫 진단 후 prednisolone(60 mg/m²/day)을 6주간 사용하였으며 이후 격일로 40 mg/m²/day로 6주간 사용 후 2-3개월에 걸쳐 tapering 하였다. ISKDC의 4주 표준 치료법은 첫 진단 후 prednisolone(60 mg/m²/day)을 4주간 치료 후 이어 격일로 40 mg/m²/day로 4주간 사용 후 2-3개월에 걸쳐 tapering 하였다. 그리고 각 환자의 관해율, 재발 유무, 재발 빈도와 약물에 의한 부작용 등에 대해 후향적 방법으로 임상적인 소견들을 비교, 조사하였다.

신증후군은 부종과 혈중 알부민 농도가 2.5 g/dL 이하와 단백뇨가 40 mg/m²/hr 이상일 때로 정의하였다. 관해는 단백뇨가 4 mg/m²/hr 이하 혹은 albutix상 trace 혹은 음성을 연속 3일 이상 지속되었을 때로 정의하였다. 스테로이드 반응형은 스테로이드 치료만으로 4주 이내에 관해에 도달할 수 있는 경우로 정의하였다. 재발은 관해상태에서 요단백이 40 mg/m²/hr 이상, 혹은 albutix상 2+ 이상 연속 3일간 나타난 경우로 하였으며, 빈발 재발형은 관해 후 첫 6개월 이내에 2회 이상 재발, 그 이후에는 12개월간 3회 이상 재발한 경우로 하였다. 스테로이드 의존형은

스테로이드 tapeing 중 혹은 치료 종료 후 4주 이내에 나타나는 재발로 정의하였고, 스테로이드 저항형은 prednisolone 60 mg/m²/day로 4주간 치료에도 관해가 나타나지 않을 때로 정의하였다.

통계는 SPSS 통계 프로그램으로 Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 P<0.05인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

환아는 4주군이 42명, 6주군이 27명이었다. 이 중에 남아는 55명으로 각각 33명, 22명, 여아는 14명으로 각각 9명, 5명이었다. 환자의 임상 소견 및 검사실 소견에서 평균 나이, 혈압, 혈청 총 단백, 알부민, 혈청 콜레스테롤, 크레아티닌, 크레아티닌 청소율 및 24시간 요단백은 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

두 치료군 사이에 추적기간, 스테로이드의 12개월간의 누적량(mg/m²)은 차이가 없었다. 치료 후 재발 환자에서의 첫 재발 시기는 4주 치료군에서는 5.8±5.6개월이었으며, 6주 치료군에서는 12.0±8.6개월로 나타나 통계학적으로 유의하게

6주 치료군에서 길었다(P<0.05). 치료 6개월 내 재발은 4주 치료군에서 38%, 6주 치료군에서 19%, 치료 1년 내 재발은 각각 62%, 52%로 통계학적으로 차이가 없었다. 12개월간의 재발 횟수는 각각 1.5±1.8회, 1.0±1.3회로 차이가 없었고 재발 환자의 총 재발 횟수 또한 각각 1.5±1.2회, 1.1±1.2회로 역시 두 군간의 차이가 없었다(Table 2).

스테로이드 치료에 대한 반응으로 재발은 4주 치료군 57.1%, 6주 치료군은 48.1%였으며 이중 빈발 재발은 각각 33.3%, 33.3%이었으며, 재발이 없었던 완전 관해는 4주 치료군과 6주 치료군이 각각 23.8%과 25.9%이었다. 스테로이드 의존형은 각각 16.7%, 18.5%이며 스테로이드 치료에도 관해가 나타나지 않는 스테로이드 저항형은 각각 2.4%, 7.4%의 빈도를 보여 재발을 및 빈도 재발, 스테로이드에 대한 반응 등은 두 그룹간의 차이가 없었다(Table 3).

환아들에게 나타나는 스테로이드에 의한 것으로 생각되는 부작용은 식욕증가가 4주 치료군에서 35.7%, 6주 치료군에서 74.1%로 나타나 6주 치료군에서 통계학적으로 유의하게 식욕증가가 더 많았다(P=0.002). 쿠싱 양 얼굴은 각각 21.4%, 40.7%로 나타났으나 두 군 사이의 유의한 차

Table 1. Clinical Characteristics and Laboratory Data of Patients

	4 week treatment group	6 week treatment group	P value
Number of patients	42	27	NS
Sex(male : female)	33 : 9	22 : 5	NS
Age(years)	5.5±4.0	5.3±3.4	NS
Systolic BP(mmHg)	103.9±10.0	107.4±11.4	NS
Diastolic BP(mmHg)	64.5±13.4	66.5±8.9	NS
Serum total protein(g/dL)	4.3±0.5	4.1±0.7	NS
Serum albumin(g/dL)	2.5±2.8	1.9±0.6	NS
BUN(mg/dL)	14.0±8.1	14.0±10.3	NS
Serum creatinine(mg/dL)	0.49±0.13	0.49±0.14	NS
Serum cholesterol(mg/dL)	405.5±108.5	421.2±110.2	NS
24hr urine total protein(mg)	4,464.0±3,621.5	5,114.4±4,552.6	NS
Estimated GFR(mL/min/1.73m ²)	107.1±42.2	124.6±48.3	NS

Values are mean±SEM, NS : P>0.05

Table 2. Effect of Standard Versus Long-term Steroid Therapy

	4 weeks treatment group	6 weeks treatment group	P value
Follow up period(months)	41.9±25.1	38.7±23.1	0.603
12 months cumulative prednisolone dose(mg/m ²)	6,890.4±4,696.3	5,927.9±3,307.5	0.384
First relapse attack of total patients(months)	4.7±8.1	3.2±4.8	0.469
First relapse attack of relapsed relapsed patients(months)	5.8±5.6	12.0±8.6	<0.05
Relapse within 6 months(%)	16/42	5/27	0.085
Relapse within 12 months(%)	26/42	14/27	0.409
Frequency of relapse within 12 months(times)	1.5±1.8	1.0±1.3	0.240
Total frequency of relapse(times)	1.5±1.2	1.1±1.2	0.5

Values are mean±SEM

Table 3. Response to Steroid in Primary Nephrotic Syndrome

	4 weeks treatment group (%)		6 weeks treatment group (%)	
Relapse (+)	24	57.1	13	48.1
Infrequent relapse	14	33.3	9	33.3
Frequent relapse	10	23.8	4	14.8
Relapse (-)	10	23.8	7	25.9
Steroid dependent nephrotic syndrome	7	16.7	5	18.5
Steroid resistant nephrotic syndrome	1	2.4	2	7.4
Total	42	100	27	100

The P value of comparison between relapse, non-relapse, steroid dependent nephrotic syndrome and steroid resistant nephrotic syndrome group was 0.737

Table 4. Frequency of Steroid Side Effects

Side effects	4 weeks treatment group(n=42)	(%)	6 weeks treatment group(n=27)	(%)
Increased appetite	15	35.7	20*	74.1
Cushing appearance	9	21.4	11	40.7
Cataract	1	2.4	1	3.7
Obesity	1	2.4	0	0
Hypertension	1	2.4	0	0
Hirsutism	0	0	3	11.1

*P=0.002

이는 없었다. 식욕증가와 쿠싱 양 얼굴이 두 군 모두에서 가장 많았다(Table 4).

스테로이드 저항형과 빈발 재발형 신증후군에서는 조직검사를 시행하였으며 4주군은 12명이고 6주군은 15명으로 총 27명이었다. 미세 변화형 신증후군이 4주 치료군에서 9명(75.0%), 6주 치료군에서 12명(80.0%)으로 두 군 모두 가장 많

았으며, 그 외에는 국소성 분절성 사구체 경화증 2명, IgA 신병증 2명, 막성 증식성 사구체 신염 1명, 메산지움 증식성 사구체 신염 1명으로 미세 변화형 신증후군과 비 미세 변화형 신증후군으로 분류하였을 때 조직검사에서도 두 군의 유의한 차이는 없었다(Table 5).

Table 5. Pathologic Findings of Idiopathic Nephrotic Syndrome

		4 weeks treatment group	(%)	6 weeks treatment group	(%)	Total (27/69)
MCNS	MCNS*	9	75.0	12	80.0	21
Non-MCNS	MPGN II [†]	0	0	1	6.7	1
	FSGS [†]	0	0	2	13.3	2
	IgAN [§]	2	16.7	0	0	2
	MSPGN	1	8.3	0	0	1
Total		12	100	15	100	27

*MCNS: minimal change nephrotic syndrome, [†]MPGN II: membranoproliferative glomerulonephritis II, [†]FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, [§]IgAN: IgA nephropathy, ^{||}MSPGN: mesangial proliferative glomerulonephritis

The *P* value of comparison between MCNS and non-MCNS group was 0.096

고 찰

소아의 일차성 신증후군 중 70% 이상은 미세 변화 신증후군이며 이는 ISKDC의 스테로이드 표준 치료법에 대부분은 반응하므로 특히 6세 이하의 경우는 신장 조직검사를 시행하지 않고서도 스테로이드 치료에 대한 반응으로 조직소견을 유추할 수 있을 정도이다[1-3]. 스테로이드 치료법에 반응이 좋은 미세 변화 신증후군의 경우에도 스테로이드 치료 중 약 50%의 환자가 빈발 재발 및 스테로이드 의존성 경향을 가지게 되어 스테로이드 사용량이 많아지며, 그에 따른 부작용도 증가하여 cyclophosphamide 혹은 chlorambucil 등의 알킬화 약물, cyclosporine 등의 면역 억제제를 사용하게 된다[10-12, 16].

최근 ISKDC의 4주간의 스테로이드 치료법과 비교하여 스테로이드 6주 이상의 장기 치료법에 관한 장점이 소개되고 있으며 소아 신장 학자는 다양한 스테로이드 치료 기간을 사용한다[8]. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie[4]은 prednisolone(60 mg/m²/day)을 관해에 이를 때까지 치료 후 이어 격일로 40 mg/m²/day로 완전 관해에 이를 때까지 투여하는 단기 치료군, prednisolone(60 mg/m²/day)을 4주간 치료 후 이어 격일로 40 mg/m²/day로 4주간 투

여하는 ISKDC의 표준 치료군을 비교하였다. 치료 후 2년 동안 관해를 유지하는 경우는 표준 치료군에서 의미있게 많았으며 또한 재발환자에서 관해 유지기간 역시 표준 치료군에서 의미있게 길어 단기 치료군의 경우에는 관해에 이르는 스테로이드 용량은 적었지만 결국 재발이 많아 스테로이드 요구량이 많아지게 되어 장기적으로 표준 치료군을 더 선호하였다. Ehrlich 등[13]은 ISKDC의 표준 치료군과 prednisolone(60 mg/m²/day)을 6주간 사용하였으며 이후 격일로 40 mg/m²/day로 6주간 사용한 장기 치료군을 비교하였으며 장기 치료군에서 재발 횟수는 감소하며 다모증, 튼 살 등의 경한 부작용은 더 많았으나 심각한 부작용의 증가는 없어 장기 치료군을 더 선호하였다. Ueda 등[5]은 ISKDC의 4주 투여요법과 steroid 용량 감소 후 격일로 총 24주의 장기요법을 비교하여 steroid 부작용 증가 없이 치료 시작 6개월 이내 재발률, 빈발 재발률, 스테로이드 의존성에서 장기 치료군의 우월성을 제시하였다.

Ksiazek 등[6]은 총 8주의 표준 치료군, 이후 스테로이드 용량은 경감하며 12주와 24주의 기간 동안 치료한 세 그룹을 비교, 분석한 결과 치료 후 6개월 때의 재발률은 각각 65%, 68%, 35%이었으며, 치료 2년 후에는 각각 50%, 72%, 79%로 24주의 장기 치료군에서 성적이 가장 좋았으

최정연 외 5인 : 일차성 신증후군 환자의 첫 관해를 위한 4주와 6주 스테로이드 치료 비교

며 steroid 부작용은 더 증가하지 않았다.

본 연구에서는 치료 후 첫 6개월의 재발률은 4주 치료군에서 38%, 6주 치료군에서 19%였으나 치료 1년 후 재발은 각각 62%, 52%로 6주 치료군에서 재발이 낮은 경향은 나타났으나 통계학적으로 두 군의 유의한 차이는 없었다. 스테로이드 부작용은 식욕증가가 4주 치료군에서 35%, 6주 치료군에서 74%가 나타났으며 쿠싱 양 얼굴은 각각 21%, 40% 나타나서 두 군 모두에서 쿠싱 양 얼굴 및 식욕증가의 경한 부작용이 가장 많았으며, 백내장, 비만, 고혈압, 다모증 등의 부작용에서는 빈도수가 적어서 두 그룹간의 비교가 어려웠다.

Bagga 등[14]의 연구에서는 prednisolone(2 mg/kg)을 4주간 지속 치료 후 이어 격일로 prednisolone(1.5 mg/kg)을 4주간 투여한 8주군, prednisolone(2 mg/kg and 1.5 mg/kg)을 각 4주간 지속 치료 후 이어 격일로 prednisolone(1.5 mg/kg and 1 mg/kg)을 각 4주간 투여한 16주군을 비교한 결과 두 군 사이의 재발률, 빈발 재발 환자 수, 스테로이드 의존성 등의 스테로이드 치료에 대한 반응에서는 차이가 없었으나 첫 재발 시기가 16주군에서 더 길었다. 본 연구에서도 스테로이드 치료 후 역시 스테로이드 치료에 대한 반응에서는 차이가 없었으나 재발 환자에서의 첫 재발 시기는 5.8 ± 5.6 개월, 12.0 ± 8 개월로 통계학적으로 유의하게 6주 치료군에서 길었던 결과와 일치하였다.

Lande 등[9]에 따르면 장기 치료법이 표준 치료법보다 통계학적 유의성은 없으나 재발환자의 비교에서 치료의 효율성은 나왔지만 축적 누적 스테로이드 용량 증가로 인해 스테로이드 부작용은 더 증가한다고 보고하였다. 본 연구에서는 두 군사이의 축적 누적 스테로이드 용량이 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 치료 기간의 길어짐에 따른 심각한 부작용의 증가는 없었다. 이처럼 일차성 신증후군에서 스테로이드의 장기 치료법이 더 나은 경과를 가진다고 보고되고 있다[5,

6, 8]. Hiraoka 등[15]에 따르면 이 장기 치료법 중 장기 격일 치료법이 지속적 장기 치료법보다 훨씬 효율적이며 스테로이드의 부작용이 적다고 하였다.

일차성 신증후군 중 대부분은 미세 변화형 신증후군으로 알려져 있다. 본 연구에서는 스테로이드 저항형, 빈발 재발형 신증후군의 환아를 대상으로 신장 조직 검사를 시행하였으며, 두 군 모두에서 75%, 80%로 역시 미세 변화형 신증후군이 가장 많았고 스테로이드 치료에 반응이 좋은 미세 변화형 신증후군과 비 미세 변화형 신증후군으로 분류하였을 때 두 군 사이의 유의한 차이는 없어 6주 치료군과 4주 치료군의 스테로이드 반응 비교에 영향을 미치지 않은 것으로 생각된다.

본 연구에서는 스테로이드 치료 종료 후 재발 환자에서 첫 재발 시기는 6주 치료군에서 의미 있게 늦게 발생하였다. 재발 횟수와 12개월 누적 스테로이드 용량도 적었으나 통계학적 의미는 없었으며, 스테로이드 사용에 따른 부작용은 식욕 증가만 6주 치료군에서 의미 있게 증가하였으며 심각한 다른 부작용은 두 군 모두에서 관찰되지 않았다. 하지만 본 연구의 경과 기간이 길지 않아 성장 부전 등과 같은 만성 부작용은 다루어지지 않아 향후 만성 부작용 및 치료 방법 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한 글 요약

목적 : 일차성 신증후군 환자의 첫 관해를 위한 스테로이드 치료법에서 그 투여기간은 지금까지 ISKDC의 4주 투여를 주로 이용하여 왔으나, 근래에는 6주 투여의 장점이 소개되면서 사용하는 경우가 증가하고 있다. 이에 우리나라에서 아직 보편적으로 사용되고 있지 않는 6주 스테로이드 완해 치료의 효과와 부작용 등을 알아보고자 본 연구를 하였다.

방법 : 대구시 지역의 4개 종합병원에서 최근

10년간 일차성 신증후군으로 진단받고 12개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 69명의 환아를 대상으로 관해율, 재발 유무, 재발 빈도와 약물에 의한 부작용 등에 대하여 후향적인 방법으로 임상적인 소견들을 비교 조사하였다.

결 과 : 환아는 4주군이 42명, 6주군이 27명이었다. 남아는 각각 33명, 22명이었으며, 여아는 각각 9명, 5명이었다. 평균 나이, 혈압, 혈청 총단백, 알부민, 콜레스테롤, 크레아티닌, 크레아티닌 청소율 및 평균 24시간 요단백은 두 치료군간에 차이가 없었다. 두 치료군 사이에 스테로이드의 12개월간의 누적량(mg/m^2)은 차이가 없었다. 치료 후 재발 환아에서의 첫 재발 시기는 5.8 ± 5.6 개월, 12.0 ± 8.6 개월로 통계학적으로 유의하게 6주 스테로이드 치료법에서 길었다($P < 0.05$). 치료 1년 후 재발은 62%, 52%로 차이가 없었으며 12개월간의 재발 횟수는 각각 1.5 ± 1.8 회, 1.0 ± 1.3 회로 차이가 없었고 재발 환아 중 총 재발 횟수는 1.5 ± 1.2 회, 1.1 ± 1.2 회로 역시 차이가 없었다. 환아들에게 나타나는 스테로이드에 의한 것으로 생각되는 부작용은 식욕증가와 쿠싱 양 얼굴이 가장 많았다. 조직검사를 시행한 환아 27명 중에서 미세 변화가 21명으로 4주와 6주 모두 가장 많았다.

결 론 : 일차성 신증후군의 첫 관해를 위한 스테로이드 투여기간(4주와 6주)에 따른 비교를 한 결과 스테로이드 투여 종료 후 재발 환자에서의 첫 재발 시기는 6주 스테로이드 치료군에서 의미 있게 늦게 발생하였으나, 재발 횟수나 스테로이드의 누적량은 6주 스테로이드 치료군에서 적었으나 통계학적 의미는 없었다. 스테로이드 사용에 따른 부작용은 두 군에서 유의한 차이가 없었으나 본 연구의 경과 기간이 길지 않아 향후 성장 부진 등과 같은 만성 부작용 및 치료 방법 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 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;98:561-4.
- 2) Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman J. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982;57:544-8.
- 3) British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1994;70:151-7.
- 4) Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet 1988;20::380-3.
- 5) Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. J Pediatr 1988;112:122-6.
- 6) Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Acta Paediatr 1995;84:889-93.
- 7) Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome. a meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Dis Child 2000;83:45-51.
- 8) Lande MB, Leonard MB. Variability among pediatric nephrologists in the initial therapy of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2000;14:766-9.
- 9) Lande MB, Gullion C, Hogg RJ, Gauthier B, Shah B, Leonard MB, et al. Long versus standard initial steroid therapy for children with the nephrotic syndrome. A report from the Southwest Pediatric Nephrology Study

- Group. *Pediatr Nephrol* 2003;18:342-6.
- 10) Pachioli R, Genova R. Long-term steroid-immunosuppressive treatment of the childhood nephrotic syndrome. *Pediatric* 1971; 47:731-6.
 - 11) International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 101:514-8.
 - 12) Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1991;150: 380-7.
 - 13) Ehrich JH, Brodehl J, Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nepnrologie. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993;152:357-61.
 - 14) Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:824-7.
 - 15) Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney* 2003;41: 1155-62.
 - 16) Wingen AM, Muller-Wiefel DE, Scharer K. Comparison of different regimens of prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990;79: 305-10.