

소아 연구군 감염후 급성 사구체신염에서 단백뇨의 발생과 그 예후

아주대학교 의과대학 소아과학교실

정우철 · 이효성 · 신윤희 · 배기수

= Abstract =

Prognosis of Proteinuria in Children with Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis(APSGN)

Woo Chul Jeong, M.D., Hyo Sung Lee, M.D., Yun Hye Shin, M.D. and Ki Soo Pai, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose : The prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis(APSGN) has been reported to be favorable. However, several studies have reported that patients with nephrotic range proteinuria in the acute phase or persistent proteinuria may progress to chronic renal failure. To elucidate this further, we analyzed the features of proteinuria and its prognosis in pediatric patients with APSGN.

Methods : A total of 48 children with APSGN admitted to our hospital between Jan. 2000 and Dec. 2004 were included. After discharge from the hospital, patients were regularly followed up every month by clinical evaluations and laboratory tests including routine urinalysis and quantification of proteinuria.

Results : Age of the patients ranged from 3 to 15 years (median 5.8 years) at the time of disease onset. Proteinuria was present in 34(70.8%) patients and 5 of them showed heavy proteinuria. Proteinuria normalized within one month in most patients(82.3%) and there was no one with proteinuria after 6 months. Cyclosporine A(5 mg/kg/day in two divided doses) was given to 3 patients with massive proteinuria that lasted longer than 2 months and the result was complete remission within 4 months.

Conclusions : Our data indicated that the prognosis of APSGN during childhood is excellent. Children with severe proteinuria or subnormal renal function in poststreptococcal glomerulonephritis had favorable prognosis without chronic renal failure, and children with crescentic formation also had favorable prognosis. Three patients who continued to have heavy proteinuria for more than 2 months received cyclosporine A and remission of proteinuria was achieved within a couple of months. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006; 10:119-124**)

Key Words : Acute poststreptococcal glomerulonephritis(APSGN), Proteinuria, Nephrotic syndrome, Cyclosporine A

서 론

접수 : 2006년 3월 21일, 승인 : 2006년 8월 17일
책임저자 : 배기수, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5
아주대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 031)219-5163 Fax : 031)219-5169
E-mail : kiscoopai@ajou.ac.kr

연구군 감염후 급성사구체신염(APSGN, acute poststreptococcal glomerulonephritis)은 급성

사구체 신염 중 대표적인 것으로서, 소아에서 급성 사구체 신염의 가장 흔한 원인이다[1, 2]. 전형적인 APSGN의 경우 혈뇨 및 단백뇨가 급성으로 발생하며 부종, 고혈압, 신부전 등의 증상이 나타날 수 있다. APSGN은 대부분 예후가 좋은 임상경과를 취하는 것으로 알려져 있으나[3-9], 드물게는 급속 진행성 사구체 신염 혹은 만성 신부전으로도 진행할 수 있으며, 성인에서는 심한 단백뇨가 질병의 예후와 관계가 있는 것으로 알려져 있다[10-13]. 이에 저자들은 소아에서 급성 연구군 감염후 급성 사구체 신염에서 단백뇨의 발생 정도와 그 경과 및 예후에 대하여 후향적인 분석을 하였다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2004년 12월까지 아주대학교 병원 소아과에 입원하여 APSGN으로 진단 받은 48명의 환자를 대상으로 하였다. 진단은 상기도 감염 후 1-2주 후에 부종, 편뇨, 고혈압 등의 임상증세와 혈청검사상 anti-streptolysin O(ASO) 역가 증가 및 혈청보체[complement 3(C3)] 감소, 소변검사상 육안적 혈뇨 및 단백뇨가 확인되는 경우로 정의하였다. 단백뇨는 1회 배설뇨의 단백/크레아티닌(Up/Ucr) 농도비가 0.2이상인 경우로 하였고, 3.0이상일 경우 심한 단백뇨로 정의하였다[1]. 혈뇨나 단백뇨의 변화를 관찰하기 위하여 1-3개월 간격으로 육안혈뇨의 재발유무 및 혈압측정 등의 질병경과를 기록하였으며, 통상 요검사 및 단백/크레아티닌 농도를 실시하였다.

이들 환자에 대한 후향적 병력 고찰을 통하여

Table 1. Age and Sex Distribution of 48 Children with APSGN

Age(yrs)	Male(%)	Female(%)	Total(%)
3-5	14	3	17(35)
6-10	16	7	23(48)
11-15	5	3	8(17)
Total	35(73%)	13(27)	48(100)

APSGN 환아에서 단백뇨의 발생 정도와 시간경과에 따른 단백뇨의 변화 및 질병예후에 대해 분석하였다.

결 과

1. 발병양상 및 검사 소견

전체 대상 환아 48명의 연령 분포는 3세부터 15세로서 평균 5.9세였으며, 연령별로 6세(11명, 22.9%)에 가장 호발하였다(Table 1, Fig. 1). 성별로는 남자가 35례 여자가 13례로서 남아가 3배가량 많았다. 일년 중 7월(7명, 14.6%)에 가장 많이 발병하였으며 그 외에는 11월(6명,12.5%), 3월, 5월, 8월(5명, 10.4%) 순으로 발병하였다(Fig. 2).

내원당시 발현증상으로는 육안적 혈뇨가 48명

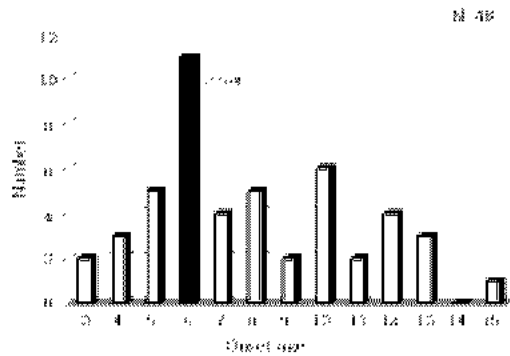


Fig. 1. The age distribution of 48 pediatric patients with APSGN.

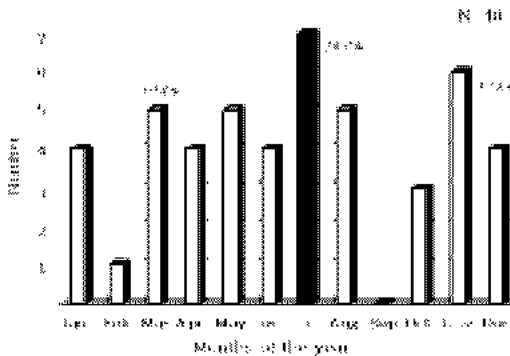


Fig. 2. The disease onset time in 48 pediatric patients with APSGN.

모두에서 나타났고, 단백뇨가 34명(70.8%)에서 보였다. 이 중 5명(14.7%)이 신증후군에 합당한 소견을 보였다. ASO 역가 상승은 47명(97.9%), 저보체혈증은 45명(93.8%)에서 나타났다. 혈청 크레아티닌은 6명(12.5%)에서 연령대비 정상치 이상으로 상승되었으며, 이 중 3명(6.2%)에서는 신증후군 범위의 심한 단백뇨가 동반되었다. 동반 증상으로 부종, 고혈압, 핏뇨가 각각 31명(64.6%), 22명(45.8%), 12명(25.0%)에서 관찰되었다(Table 2).

1회 배설뇨의 단백/크레아티닌 농도비가 정상인 환아는 14명이었으며, 0.2 이상인 경우는 34명(70.8%)이었고 5명(10.5%)에서는 3.0 이상으로 심한 단백뇨를 보였다(Table 3).

Table 2. Clinical Findings of 48 Patients at the Onset of APSGN

Clinical feature	Number	%
Hematuria	48	100
Proteinuria	34	70.8
Hypocomplementemia	45	93.8
Elevation of ASO titer	47	97.9
Edema	31	64.6
Hypertension	22	45.8
Oliguria	12	25.0
Serum creatinine elevation*	6	12.5

*greater than age matched upper normal values

Table 3. Degree of Proteinuria in 34 Patients with APSGN

Qualitative \ Quantitative	Negative	Proteinuria	Heavy proteinuria	Total
Negative	12	0	0	12
Trace	2	0	0	2
1+	0	5	0	5
2+	0	16	0	16
3+	0	8	5	13
Total	14	29	5	48

Qualitative by dipstick. Quantitative by protein/creatinine ratio(proteinuria: >0.2 <3.0, heavy proteinuria: >3.0)

2. 임상경과

단백뇨를 보인 34명의 환아 중 5명(14.7%)이 신증후군에 합당한 소견을 보였으며, 이 중 3명에서 2개월 이상 단백뇨가 지속되어 조직검사를 시행한후 사이클로스포린 A를 투여하였다. 조직검사를 시행한 환아중 두명은 모든 사구체들의 cellularity가 증가(세뇨관-간질 및 혈관은 특이 소견 없음)되어 있었고 반월체의 형성은 없었으나, 한명에서는 반월체의 형성(15개의 사구체중 8개에서 반월체 형성, 다수의 세뇨관에서 퇴화한 세포 파편과 RBC casts가 관찰)이 관찰되었다. 반월체가 형성되지 않은 환아들과 반월체가 형성된 환아의 C3는 각각 15이하와 140으로 C3 수치와 반월체의 형성에는 상관관계가 없었다. 반월체가 형성된 경우에도 사이클로스포린 A 투여 후 4개월후에 단백뇨가 관해되었으며, 중단이후에도 재발하지는 않았다. 단백뇨의 지속기간은 대다수의 환아(82.3%)에서 1개월 이내였으며, 평균적으로 32일에 단백뇨가 관해되었고 5개월까지는 모든 환아에서 단백뇨가 소실되었다(Fig. 3). 심한 단백뇨(nephrotic range proteinuria)를 보인 5명의 환아에서는 단백뇨의 지속기간이 더 길었으며, 단백뇨가 관해되는 데는 평균 112일 소요

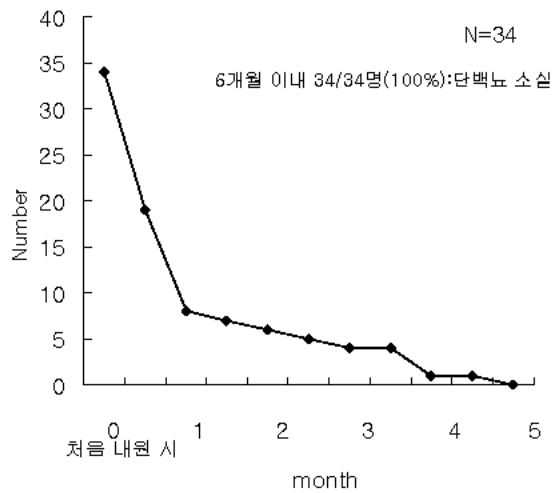


Fig. 3. The course of proteinuria after disease onset in 34 patients with APSGN.

되었다. 2개월 이상 심한 단백뇨($\geq 2+$)의 단백뇨가 지속되던 환자 3명에서 사이클로스포린 A를 5 mg/kg/day 용량으로 하루 2회 분복 시킨 후 모두에서 5개월 이내에 단백뇨가 관해되는 것을 확인할 수 있었다. 사이클로스포린 A투여는 단백뇨가 관해되고 난 뒤 중단하였으며, 중단이후 단백뇨가 재발된 증례는 없었다.

고 찰

급성 사구체 신염은 급성으로 혈뇨, 부종, 고혈압, 신부전 등을 초래하는 질환군으로 이 중 감염 후 사구체신염(postinfectious glomerulonephritis, PIGN)이 가장 흔한 원인인데, 연구군감염후 급성사구체신염(APSGN)이 PIGN의 대다수를 차지한다[1, 2].

APSGN은 예후가 좋은 임상적 결과를 취하므로 대부분의 경우에 신생검이 필요하지 않으나 다른 사구체 질환과 감별이 애매한 경우에는 신생검을 시행하여야한다. 본 연구에서는 심한 단백뇨와 혈청 크레아티닌 상승이 지속되었던 5명에서 신생검을 실시하였으며, 이 중 한명에서 반월체의 형성을 관찰할 수 있었다.

APSGN의 소변 검사에서 혈뇨는 거의 100% 환자에서 발생하여 대부분 6개월 이내에 소실되지만, 소수에서는 1년 이상 지속되기도 한다. 단백뇨도 70-80%의 환자에서 발생되나 6개월 이내에 소실된다. 심한 단백뇨(nephrotic range proteinuria)도 5-10%에서 동반되나 대개 6개월 이내에 소실된다고 한다[15]. 본 연구에서도 APSGN으로 진단받은 환자 48명 중 34명(70.8%)에서 단백뇨를 보였고, 이 중 5명(10.4%)에서는 심한 단백뇨를 보였으나 발병후 4개월 이내에 모든 환자에서 단백뇨가 소실되었다.

APSGN의 급성기는 1-4주 이내이며 소수에서 드물게 만성 신부전으로 진행하기도 하지만 현재까지 발표된 많은 연구에서 대부분 좋은 예후를 보이며 소아에서는 95% 이상에서 완전히 회복된

다고 알려져 있다[3-9]. 그러나 진단 당시 신증후군 범위의 심한 단백뇨를 보이거나, 지속적인 췌노, 신기능의 감소, 광범위한 반월체 형성, 비전형적인 hump 등의 형태학적 변화가 나쁜 예후와 관계가 있는 것으로 보고되었다[12, 13]. 성인에서 다량의 단백뇨(massive proteinuria)를 보이는 APSGN 에서는 약 25%에서 만성 신부전으로 진행된다고 알려져 있다[15]. 본 연구에서는 APSGN으로 진단받은 환자 48명 중 5명이 신증후군 범위의 심한 단백뇨 소견을 보였고 이 중 1명이 신생검에서 반월체신염소견을 보였으며, 3명에서 신기능이 비정상적이었다. 이들 5명 중 2개월이상 심하고 지속적인 단백뇨를 보인 3명의 환자에서 사이클로스포린 A(5mg/kg/day, #2 bid)를 투여하였으며 4개월 이내에 모두에서 단백뇨가 소실되었으며, 신기능도 정상으로 회복 유지되었다.

사이클로스포린 A 은 최근에 일차성 신질환에서 치료제로서의 비중이 높아지고 있다[16]. 사이클로스포린 A는 11개의 아미노산으로 구성된 cyclic polypeptide로서 1972년에 Borel이 곰팡이의 대사물질에서 추출하여 면역억제제로서의 효과를 발견하였다[17]. 면역효과로는 다른 면역억제제와는 달리 매우 선택적으로 T lymphocyte에 작용한다. 즉 helper T lymphocyte에서 lymphokine의 생성을 억제하여 면역 억제 작용을 한다[18]. 특발성 신증후군의 발병기전은 활성화된 T lymphocyte에 의한 lymphokine의 분비에 의하여 사구체 기저막의 음이온이 소실됨으로써 사구체 기저막의 단백질에 대한 투과성이 증가하여 발생하는 것으로 알려져 있다[19]. 그래서 신질환 환자들에게 T lymphocyte에 선택적으로 작용하는 사이클로스포린 A의 투여는 사용할 만한 가치가 있는 것으로 평가되고 있다. 본 연구에서도 반월체 신염소견을 보인 한명을 포함하여 심한 단백뇨가 지속되는 3명의 환자에게 면역조절과 antiproteinuric effect로써 사이클로스포린 A(5mg/kg/day, #2 bid)를 투여하여, 단백뇨가

소실되는 것을 볼 수 있었다.

소아에서 급성 사구체 신염이 만성 신염으로 이행하는가에 대해서는 많은 논란이 있지만 Takayuki 등[9]은 소아에서의 급성사구체신염은 예후가 좋다고 하였으며, 본 연구에서도 심한 단백뇨를 보이거나 신기능이 비정상이었던 환자에서 만성신부전으로의 진행없이 좋은 예후를 보였다. 사이클로스포린 A가 심한 단백뇨가 지속되는 APSGN 증례에서 도움이 될 가능성은 있으나, 이를 확인하기 위해서는 추후 대조군과의 비교연구가 필요할 것으로 판단된다.

한 글 요 약

목 적 : 연구군감염후 급성사구체신염(acute poststreptococcal glomerulonephritis, APSGN)은 급성사구체신염 중 대표적인 것으로서, 이 질환의 예후는 대부분 좋은 것으로 알려져 왔으나 심한 단백뇨가 예후와 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 급성 연구군감염 후 급성사구체신염에서 단백뇨의 발생과 그 경과 및 예후에 대해 분석하였다.

방 법 : 2000년 1월부터 2004년 12월까지 아주대학교병원 소아과에 내원하여 임상 양상과 검사 소견을 종합하여 APSGN으로 진단 받고 추적 관찰이 가능하였던 48명의 환아를 대상으로 이들의 단백뇨의 발생과 경과에 대해 후향적으로 조사하였다.

결 과 : 대상 환자 48명 중 남자는 35명, 여자는 13명 이었다. 발병 당시 연령은 평균 5년 9개월 이었다. 일년 중 7월(7명, 14.6%)과 11월(6명, 12.5%)에 가장 많이 발병하였다. 단백뇨는 48명 중 34명(70.8%)에서 있었으며, 이 중 5명(10.4%)에서는 신증후군 범위의(단백/크레아티닌 농도비 ≥ 3.0)의 단백뇨를 보였다. 대다수의 환자(82.3%)에서 1개월 이내에 단백뇨가 관해되었으며, 6개월까지는 모든 환자에서 단백뇨가 소실되었다. 이중 지속적인 단백뇨가 있었던 3명의 환자에서

는 사이클로스포린 A의 투여(5 mg/kg/ day)후 4개월 이내에 단백뇨가 소실되었다.

결 론 : 성인에서 다량의 단백뇨(massive proteinuria)를 보이는 APSGN 에서는 약 25%에서 만성 신부전으로 진행한다고 알려져 있다. 그러나 소아에서의 급성사구체신염은 예후가 좋으며, 본 연구에서도 심한 단백뇨를 보이거나 신기능이 비정상이었던 환자에서 만성신부전으로의 진행없이 좋은 예후를 보였으며, 반월체가 형성된 경우에도 좋은 예후를 보였다. 심한 단백뇨가 지속되는 APSGN 증례에서 사이클로스포린 A의 효과는 대조군과의 비교연구를 통하여 평가되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:1740-1:1751-2.
- 2) Ruiz P, Soares MF. Acute postinfectious glomerulonephritis: an immune response gone bad? Hum Pathol 2003;34:1-2.
- 3) Vogl W, Renke M, Mayer-Eichberger D, Schmitt H, Bohle A. Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type in children and adults. Nephron 1986;44:58-65.
- 4) Washio M, Katafuchi R, Oh T, Janase Y, Hori K, Fujimi S. Poststreptococcal glomerulonephritis with the nephrotic range of proteinuria. Int Urol Nephrol 1995;27:457-64.
- 5) Tapaneya-Olarn W, Osatakul S, Chatasingh S, Tapaneya-Olarn C. Acute glomerulonephritis in children: a prospective study. J Med Assoc Thai 1989;72 Suppl 1:35-8.
- 6) Emre S, Tanman F, Sirin A, Unuvar E. long-term prognosis of poststreptococcal acute glomerulonephritis. Turk J Pediatr 1989;31:19-23.
- 7) Clark G, White RH, Glasgow EF, Chantler C, Cameron JS, Gill D, et al. Poststreptococcal glomerulonephritis in children: Clinicopathological correlations and long-term

- prognosis. *Pediatr Nephrol* 1988;2:381-8.
- 8) Popovic-Rolovic M, Kostic M, Antic-Peco A, Jovanovic O, Popovic D. Medium- and long-term prognosis of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephron* 1991;58:393-9.
 - 9) Kasahara T, Hayakawa H, Okubo S, Okugawa T, Kabiki N, Tomizawa S, et al. Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatr Int* 2001; 43:364-7.
 - 10) Rodriguez-Iturbe B, Garcia R, Rubio L, Cuenca L, Treser G, Lange K. Epidemic glomerulonephritis in Maracaibo. Evidence for progression to chronicity. *Clin Nephrol* 1976;5:197-206.
 - 11) Garcia R, Rubio L, Rodriguez-Iturbe B. Long-term prognosis of epidemic poststreptococcal glomerulonephritis in Maracaibo: Follow-up studies 11-12 years after the acute episode. *Clin Nephrol* 1981;15:291-8.
 - 12) Chugh KS, Malhotra HS, Sakhuja V, Bhusnurmath S, Singhal PC, Unni VN, et al. Progression to end stage renal disease in post-streptococcal glomerulonephritis (PSGN)-Chandigarh Study. *Int J Artif Organ* 1987; 10:189-94.
 - 13) Singhal PC, Malik GH, Narayan G, Khan AS, Bhusnurmath S, Datta BN. Prognosis of post-streptococcal glomerulonephritis: Chandigarh Study. *Ann Acad Med Singapore* 1982;11:36-41.
 - 14) Motoyama O, Hasegawa K, Okamatsu C, Tamaki K, Iitaka K. Acute glomerulonephritis in three siblings and suspected emm49-type streptococcus pyogenes infection. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:356-8.
 - 15) Baldwin DS, Gluck MC, Gallo GR. The long term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1974;80: 342-58.
 - 16) Myears BD. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988;30:964-74.
 - 17) Borel JE, Feurer C, Magnee C, Stachelin H. Effects of the new antilymphocytic peptide cyclosporine A in animal. *Immunology* 1977; 32:1017-20.
 - 18) Hess AD, Tutschka PJ, Santos GW. Effect of cyclosporin A in vitro. *J Immunol* 1982; 128:355-9.
 - 19) Borel JE. Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991;35:23-30.