

소아 막성 신병증의 원인에 따른 빈도 및 임상양상의 차이

경희대학교 의과대학 동서신장병 연구소*, 소아과학교실†

문윤희† · 김세진† · 김성도*† · 조병수*†

= Abstract =

The Differences in Frequencies and Clinical Manifestations According to the Causes of Membranous Nephropathy in Children

Yun-Hee Mun, M.D.†, Se-Jin Kim, 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 report the decreasing incidence of HBV(Hepatitis B virus)-associated membranous nephropathy in children after HBV vaccination and to elucidate the clinical course and treatment strategies of IMN (Idiopathic membranous nephropathy).

Methods : We retrospectively reviewed the clinico-pathological findings of HBV-MN and IMN patients who underwent a renal biopsy from 1986 to 2005. We compared the HBV-MN and the IMN groups and the remission and the non-remission groups of patients with IMN.

Results : Among 24 cases of MN patients, HBV-MN comprised 6 cases(25%) and IMN 18 cases(75%). Clinical manifestations were nephrotic syndrome(3 cases, 50%), nephritic syndrome(1 case, 16.7%), asymptomatic(2 cases, 33.4%) in the HBV-MN group, asymptomatic(10 cases, 55.5%), nephrotic syndrome(5 cases, 27.8%), and gross hematuria(3 cases, 16.7%) in the IMN group. From 1996 to 2000, there were 2 cases(28%) of HBV-MN and 5 cases(72%) of IMN. After 2001, all 10 cases were IMN. In the HBV-MN group, 4 cases(66.7%) received interferon and 1 case received methylprednisolone pulse therapy. In the IMN group, 16 cases(88.9%) received methylprednisolone, 8 cases(44.4%) were in complete remission, 2 cases(11.1%) were in partial remission, 2 cases(11.1%) were in chronic renal failure, and 5 cases(27.8%) were lost to follow-up with sustained proteinuria, 1 case(5.6%) continued to have frequent relapse of nephrotic syndrome without renal insufficiency. In the comparison between remission and non-remission groups, nephrotic range proteinuria and hypertension were more significantly common in the non-remission group($P<0.05$).

Conclusion : With HBV vaccination, HBV-MN has decreased markedly. IMN is a rare glomerular disease in children. Because the prognosis for patients with nephrotic range proteinuria is poor, this group needs more aggressive treatment. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:162-173**)

Key Words : Idiopathic membranous nephropathy, Hepatitis B-associated membranous nephropathy, Children, Clinical manifestation

접수 : 2006년 6월 5일, 승인 : 2006년 8월 2일

책임저자 : 조병수, 서울특별시 동대문구 회기동 1 경희대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : (02)958-8295 Fax : (02)967-1382 E-mail : bscho@dreamwiz.com

서 론

막성 신병증은 사구체 증식이 없이 사구체 기저막의 비후와 상피하 침전물의 소견을 보이는 만성 사구체질환이다[1]. 원인은 특발성과 전신성홍반성낭창이나 감염성 질환, 약물과 같은 원인에 의한 이차성으로 나눌 수 있으며, 소아에서는 성인보다 이차성 질환이 더 많다[2]. 특히 B형 간염의 유행지역에 속하는 국내의 막성 신병증이나 막성 증식성 사구체 신염 환자에서의 혈청 HBsAg 양성률에 관한 보고[3]에 의하면 막성 신병증 환자 중 성인 20%, 소아 80%, 막성 증식성 사구체 신염 환자 중 성인 87.5%, 소아 25%로 일반인 양성률 11.8%보다 HBsAg 양성률이 높았다.

1983년부터 정기적인 HBV 예방접종이 시행된 이후로 B형 간염 바이러스의 감염률의 감소가 보고[4-6]되었으며 2000년 이후로 국내에서 진단되는 막성 신병증은 대부분 이차성이 되었다[7]. 그러나, 소아의 특발성 막성 신병증은 매우 드물어 아직 보고가 많지 않고 임상 양상 및 치료 방법에 대해 알려진 바가 적다.

이에 저자들은 1986년 6월부터 2005년 12월까지 경희대학교 부속병원 동서신장병연구소에서 막성 신병증으로 진단된 소아 환자들을 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증과 특발성 막성 신병증으로 구분하여 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증의 발생률의 변화와 특발성 막성 신병증의 임상상과 치료 방법에 관하여 고찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1986년 6월부터 2005년 12월까지 경희대학교 부속병원 동서신장병연구소에서 신사구체질환을 의심하여 입원해 경피적 신생검을 시행한 환자 중 막성 신병증으로 진단된 24명의 환자를 대상으로 하였으며, 이 중 혈청 HBsAg 양성이면서

각종 검사 소견상 전신성홍반성낭창 및 다른 원인을 배제할 수 있는 환자를 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증으로 진단하였다. 한 명의 환자에서 혈청 항 핵항체와 항 중쇄DNA 항체가 양성이어서 전신성홍반성낭창 관련성 막성 신염으로 진단되어 대상에서 제외하였다.

2. 임상 분석

병록지 고찰을 통하여 성별, 진단시 연령, 발병으로부터 진단까지의 시기, 발현 증상, 동반 증상, 진단 당시의 검사소견(24시간 요단백, 혈청 알부민, 혈액 요소 질소, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율, 혈청 보체, 혈청 HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe의 양성여부), 신 조직 검사 소견과 치료 방법(약제, 용량, 기간, 부작용)을 조사하였다.

초음파 유도하 경피적 신생검으로 신장 조직을 얻었고, hematoxylin과 eosin, periodic acid-Schiff, trichrome, 그리고 methamine silver 방법으로 염색하였다. 면역형광현미경은 조직을 급속 냉동하여 FITC-conjugated IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, 그리고 fibrinogen으로 염색하였다. 전자현미경의 고정에는 glutaraldehyde와 osmium tetroxide를 사용하였고 uracyl acetate와 lead citrate로 염색하였다.

신장 조직 검사소견은 Ehrenreich 및 Churg [8]의 분류에 따라 4기로 구별하였다. 1기는 초기의 상피하 고밀도 물질의 침착을 보이는 시기로 아직 기저막의 변화는 없으며 2기는 광학현미경적으로 은염색상 특징적인 스파이크를 관찰할 수 있는 단계이다. 3기는 면역 물질이 기저막으로 완전히 둘러싸이고, 4기는 기저막이 불규칙적으로 심하게 비후되고 전자고밀도물질이 관찰되지 않는 단계이다.

3. 정 의

신증후군은 24시간 요단백이 $40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ 이상이고, 저알부민혈증(2.5 mg/dL 이하)이 동반된

경우로 정의하였고 고혈압은 연령과 성별대비상 95백분위수 이상인 경우로 정의하였다. 완전 관해는 단백뇨의 범위가 4 mg/m²/hr 미만이면서 신증후군의 증상이 없고 혈청 알부민치가 3.5 g/dL 이상인 경우로 정의하였고, 부분 관해는 치료 전보다 단백뇨가 50% 이상 감소하였고 혈청 알부민치가 3.0 g/dL 이상인 경우로 정의하였다. 혈뇨는 요침사검사상 고배율에서 5개 이상의 적혈구가 보이는 경우로 정의하였고, 신기능의 감소는 혈중 크레아티닌치가 1.2 mg/dL 이상이거나 요중 크레아티닌 청소율 검사 상 감소를 보이는 경우로 정의하였다.

4. 분류

환자들은 혈청 HBsAg 양성 및 특발성 막성 신병증군으로 분류하였다. 혈청 HBsAg 양성 막성 신병증 환자는 B형 간염바이러스 동반성 막성신병증(hepatitis B virus-associated membranous nephropathy, 이하 HBV-MN)군으로 분류하였다. 혈청 HBsAg 음성이고 각종 검사 소견상 전신성홍반성낭창 등 다른 원인을 배제할 수 있으며 신장조직검사상 막성 신병증으로 진단

Table 1. Hepatitis B Virus Marker Study at Onset in Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy Group

	Anti HBc	HBeAg	Anti HBe
1	+		+
2	+	+	
3	+	+	
4	+	+	
5	+		+
6			

Table 2. Initial Clinical Presentation in Membranous Nephropathy

	HBV MN(n=6)	IMN(n=18)	Remission(n=8)	Nonremission(n=6)
Nephrotic syndrome	3(50%)	5(27.8%)	1(12.5%)	5(66.7%)
Nephritic syndrome	1(16.7%)	0	0	0
Gross hematuria	0	3(16.7%)	1(12.5%)	1(16.7%)
Aymptomatic urinary abnormality	2(33.4%)	10(55%)	6(75%)	1(16.7%)

Abbreviations : HBV MN, Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy

된 경우를 특발성 막성 신병증(idiopathic membranous nephropathy, 이하 IMN)군으로 분류하였다.

5. 통계 처리

본 연구에 쓰인 자료의 분석에는 Microsoft office의 Excel과 Prism version 2.0을 이용한 Mann-Whitney test와 two-tailed Fisher's exact test를 시행하였고 P<0.05일 때 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

신생검을 시행한 총 1559례 중 막성 신병증 환자는 24례(남 12, 여 12)로 1.15%였고, 그 중 HBsAg 양성인 HBV-MN군은 6례(남 2, 여 4)로 25%였고 IMN군은 18례(남 10, 여 8)로 75%였다.

2. B형 간염항원 양성률

혈청 HBsAg은 HBV-MN군 전 예가 양성이었으며, IMN군에서는 모두 음성이었다. 혈청 HBeAg은 HBV-MN군 3명(50%)에서 양성 반응을 보였다. 항 HBe 항체는 HBV-MN군 2명(33%)에서 양성이었다(Table 1).

3. 진단시의 임상양상

HBV-MN군에서는 3명(50%)이 신증후군으로 발현되었고 나머지는 각각 신장염 증후군으로 발현된 경우, 학교 집단뇨 검사에서 발견된 경우, 우연히 소변검사를 통해 발견된 경우가 한례씩이었다. IMN군에서는 9명(50%)이 학교 집단뇨

검사로 발견되었고 5명(27.8%)은 신증후군으로 발견되었고 3명(16.7%)은 육안적 혈뇨로 발견되었다. 1례(5.5%)는 우연히 소변검사를 통해 발견되었다(Table 2).

진단 당시 혈뇨는 두 군의 모든 환자에서 동반되어 있었고, 그 중 IMN군의 3명(16.7%)은 육안적 혈뇨를 보이고 있었다.

진단 시기로 구별하여 보면 1986년부터 1995년까지 총 7명의 환자가 발생하였으며 4명(57%)이 HBV-MN이었고, 나머지 3명(43%)이 IMN이었다. 1996년부터 2000년까지는 7명의 환자가 발생하였으며 그 중 2명(28%)이 HBV-MN이었고 5명(72%)이 IMN이었다. 2001년 이후 10명의 환자가 발생하였는데 모두 IMN이었다(Fig. 1).

증상 발현부터 진단까지의 기간은 2주부터 38개월까지였고 중앙값은 7개월이었다. 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 경우는 HBV-MN군에서 3명(50%), IMN군에서 11명(61%)이었고 4 mg/m²/hr에서 40 mg/m²/hr의 단백뇨를 보인 경우는 HBV-MN군에서 2명(33%), IMN군에서 5명(27.8%)이었다.

고혈압이 동반된 경우는 HBV-MN 군에서 1명(16.7%), IMN군에서 6명(33.3%)이었고 IMN군의 3명(16.7%)에서만 크레아티닌 청소율이 감소되어 있었다. HBV-MN군의 4명(66.7%)에서만 AST, ALT가 상승되어 있었고 AST는 HBV-

MN 군에서는 97+56IU/L, 특발성 MN군에서는 28.1+5.6 IU/L 였고 ALT는 HBV-MN군에서는 139+124 IU/L, 특발성 MN군에서는 23.1+18 IU/L로 AST,ALT 모두 HBV-MN군에서 유의하게 높았다($P<0.05$).

4. 조직병리학적 소견

모든 환자가 신생검상 막성 신병증의 전형적 소견을 보였고 1기는 IMN 군에서 한 명(5.5%), 1-2기는 HBV-MN 군에서 2명(33.3%), IMN군에서 6명(33.3%)이었고, 2기는 HBV-MN 군에서 3명(50%), IMN군에서 9명(50%)이었다. 2-3기는 IMN군에서 2명(11.1%)이었고 3기는 HBV-MN 군에서 1명(16.7%)으로 각 군 간의 통계적 차이는 없었다. 세뇨관의 위축은 HBV-MN군과 IMN군에서 각각 1명씩이었다. 추적 신생검은 HBV-MN군에서는 1명의 환자에서 7년 동안 총 4번에 걸쳐 시행하였고 최초의 신생검에서는 모세혈관벽의 미만성 비후와 기저막의 돌기 형성을 보이던 2기였으나 7년 후에 시행한 추적 신생검에서는 특이 소견 없는 정상 신조직으로 호전되었다. IMN군에서는 5명의 환아에서 추적 신생검을 시행하였으며 2명의 환아에서는 각각 6개월과 16개월 후에 시행한 추적 신생검에서 1-2기에서 1기로 호전되거나 2기에서 정상으로 호전되는 결과를 보였으며, 2명의 환아에서는 큰 변화가 없었

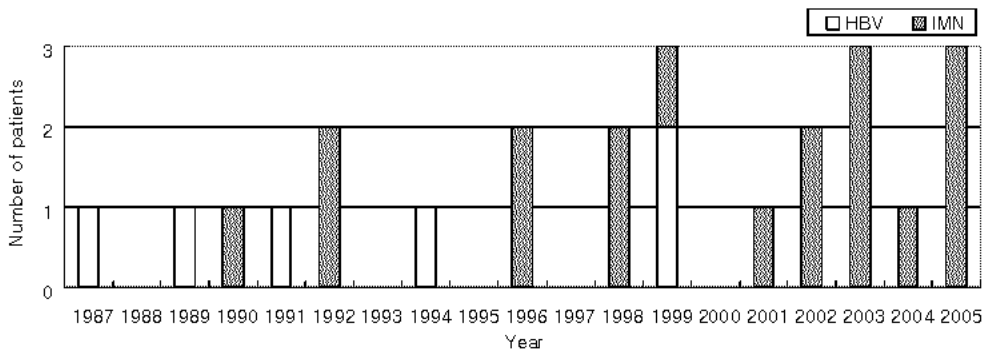


Fig. 1. Annual Occurrence of Membranous Nephropathy in Children. Abbreviations:IMN, Idiopathic Membranous Nephropathy; HBV, Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy.

Table 3. Comparison of the Clinical Data between Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy and Idiopathic Membranous Nephropathy Groups

	HBV MN	IMN	P
No. of patients(M:F)	6(2:4)	18(10:8)	NS
Median age at diagnosis(year)	9	8.5	NS
Proteinuria(mg/m ² /day)	68.05±87.7	149.7±240	NS
Serum albumin(mg/dL)	3.2±0.7	3.24±1.2	NS
CCr(mL/min/1.73m ²)	203.9±54.6	135±47.6	NS
AST(IU/L)	97±56	28.1±5.6	0.0005
ALT(IU/L)	139±124	23.1±18	0.0042
Hypertension(pts)	1(16.7%)	6(33.3%)	NS

Abbreviations : HBV MN, Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy; IMN, Idiopathic Membranous Nephropathy

고, 한 명의 환자에서는 새로이 세뇨관의 위축소견을 나타내었다(Table 3).

5. 치료와 임상경과

HBV-MN군에서는 4명(66.7%)의 환자에서 interferon을 사용하였고 그 중 2명은 프레드니솔론을 1개월 사용하다가 감량한 후 interferon을 투여하였다. 1명은 24개월 동안 메틸프레드니손 충격요법을 받았다. 1명은 치료하지 않고 진단 후 1개월 만에 추적관찰이 소실되었다. Interferon은 6개월간 체표면적(m²) 당 300만U을 일주일에 세 번 피하 주사하였고 메틸프레드니손 충격요법은 3일 연속 메틸프레드니손 20 mg/kg/일 정주 투여(최대량 1,000 mg/일)을 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. HBV-MN군에서는 interferon 치료를 받은 4명중 1명은 완전 관해되었고, 2명은 부분 관해되었으며 나머지 1명은 신기능의 감소 없이 단백뇨가 지속되었다. 메틸프레드니손 충격요법을 받은 1명의 환자는 총 3회의 충격요법 후에 경구로 스테로이드를 24개월간 복용하였으며 완전 관해되었다. interferon 치료를 받은 4명의 환자 중 2명은 스테로이드를 1개월간 복용하다가 검사결과

Table 4. Comparison of the Pathologic Findings between Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy and Idiopathic Membranous Nephropathy Groups

	HBV MN	IMN	P
Renal Biopsy Grade			
MGN stage I	0	1(5.6%)	NS
MGN stage I II	2(33.3%)	6(33.3%)	NS
MGN stage II	3(50%)	9(50%)	NS
MGN stage II III	0	2(11.1%)	NS
MGN stage III	1(16.7%)	0	NS
Atrophic tubules	1(16.7%)	1(5.6%)	NS

Abbreviations : HBV MN, Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy; IMN, Idiopathic Membranous Nephropathy

상 B형 간염 보균자로 밝혀진 후 스테로이드 복용을 감량 후 중단하였다. HBV-MN군의 총 추적관찰 기간은 1개월만에 추적관찰이 소실된 경우를 제외하고 4개월에서 84개월(중앙값 54개월)까지였다.

IMN군에서는 18명 중 치료를 거부한 환자 2명을 제외하고 16명이 메틸프레드니손 충격요법을 받았고 그 중 8명(44.4%)이 완전 관해되었고 2명(11.1%)은 부분 관해되었다. 2명(11.1%)은 만성 신부전으로 진행되어 그 중 한 명은 혈액투석 중이며 5명(27.8%)은 관해되지 않은 채로 추적관찰이 소실되었다. 1명(5.6%)은 신기능 감소는 없으나 신증후군의 빈발재발형으로 스테로이드를

복용 중이었다.

IMN군에서 스테로이드 투여기간은 3개월 이내에 추적관찰이 소실된 3명의 환자를 제외하고 9개월부터 144개월까지(37+36개월)이었으며 추적관찰기간은 9개월부터 144개월까지(45+30개월)였다.

안지오텐신 전환효소 억제제를 사용한 군은 HBV-MN군에서 1명(16.6%)으로 부분 관해되었으며, IMN군에서 5명으로 2명은 완전 관해되었고 2명은 부분 관해되었으며 1명은 추적관찰이 소실되었다. 안지오텐신 수용체 차단제를 사용한 환자는 IMN군에서 5명으로 그 중 3명은 안지오텐신 전환효소 억제제와 같이 투여하였고 2명은 완전 관해되었고, 1명은 부분 관해되었으며, 1명은 만성 신부전으로 진행되었고 1명은 신기능의 감소 없이 단백뇨가 지속되고 있다.

Cyclosporin은 IMN군의 2명에서 사용되었고 프레드니손 충격요법 후에도 신증후군 수준의 단백뇨가 지속되는 환자에게 투여하였으며 두 환자 모두 신기능의 감소 없이 단백뇨가 지속되고 있다.

6. HBV MN군과 특발성 MN군의 비교

Table 5. Comparison of the Treatments and Effects between Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy and Idiopathic Membranous Nephropathy Groups

	HBV MN	IMN	P
Methylprednisolone pulse therapy(pts)	1(16.7%)	16(88.9%)	NS
Cyclosporin(pts)	0	2(11.1%)	NS
ACE inhibitor(pts)	1(16.7%)	5(27.8%)	NS
ARB(pts)	0	5(27.8%)	NS
Complete remission	2(33.3%)	8(44.4%)	NS
Partial remission	2(33.3%)	2(11.1%)	NS
Chronic renal failure(pts)	0	2(11.1%)	NS
Follow up duration (median)	4 84Mo (54Mo)	9 144Mo (36Mo)	NS

Abbreviations: HBV MN, Hepatitis B Virus Associated Membranous Nephropathy; IMN, Idiopathic Membranous Nephropathy; ARB, angiotensin II receptor blocker

각 군의 성별, 진단 시 나이, 단백뇨의 정도, 크레아티닌 청소율, 혈청 알부민 농도, 고혈압, 조직검사 분류, 세뇨관위축 여부, 스테로이드 사용기간, 안지오텐신 전환효소 억제제 사용 여부, 안지오텐신 수용체 차단제 사용 여부, 추적관찰기간, AST, ALT, 완전 관해, 부분 관해, 신기능 감소 등을 비교해본 결과 AST, ALT만 HBV-MN군에서 유의하게 증가되어 있었다($P < 0.05$, Table 3-5).

7. 관해군과 비관해군의 비교

관해군은 완전 관해된 환자 8명, 비관해군은 치료를 하였으나 단백뇨가 감소하지 않은 6명을 대상으로 하여 각 군의 성별, 진단 시 나이, 단백뇨의 정도, 크레아티닌 청소율, 혈청 알부민 농도, 고혈압, 조직검사 분류, 세뇨관위축 여부, 스테로이드 사용기간, 안지오텐신 전환효소 억제제 사용 여부, 안지오텐신 수용체 차단제 사용 여부, 추적관찰기간 등을 비교해 보았다. 신증후군 범위의 단백뇨는 비관해군에서는 6명 모두 동반되어 있었고, 관해군에서는 3명(37.5%)이 동반되어 95% 신뢰구간에서 비교 위험도 3.0, 교차비 20.43으로 비관해군에서 유의하게 높은 빈도를 보였다. 진단 시 고혈압은 관해군에서는 2명(25%)에서 있었으나 비관해군에서는 6명 모두에서 동반되어 95% 신뢰구간에서 비교위험도 4.0, 교차비 33.80으로

Table 6. Comparison of the Clinical Data between Remission and Non remission Groups of Idiopathic Membranous Nephropathy

	Remission	Nonremission	P
No. of patients(M:F)	8(5:3)	6(4:2)	NS
Median age at diagnosis(year)	7	11.5	NS
ProteinuriaI (mg/m ² /day)	55.3±66	338.6±351.9	0.0310
Serum albumin (mg/dL)	3.9±0.7	2.1±1.0	NS
CCr(mL/min/1.73m ²)	142.3±46.3	129.2±50.8	NS
Hypertension(pts)	2(25%)	5(83.3%)	0.0097

Table 7. Comparison of the Pathologic Findings between Remission and Non remission Groups of Idiopathic Membranous Nephropathy

	Remission	Nonremission	P
Renal Biopsy Grade			
MGN stage I	4(50%)	0	NS
MGN stage I II	2(25%)	1(16.7%)	NS
MGN stage II	1(12.5%)	4(66.7%)	NS
MGN stage II III	0	0	NS
MGN stage III	1(12.5%)	1(16.7%)	NS
Atrophic tubule	1(12.5%)	0	NS

Table 8. Comparison of the Treatments and Effects between Remission and Non remission Groups of Idiopathic Membranous Nephropathy

	Remission	Nonremission	P
Methylprednisolone pulse therapy(pts)	8(100%)	6(100%)	NS
Cyclosporin(pts)	0	2(33.3%)	NS
ACE inhibitor(pts)	2(25%)	3(50%)	NS
ARB(pts)	2(25%)	3(50%)	NS
Chronic renal failure(pts)	0	2(33.3%)	NS
Follow up duration(median)	9 60Mo (33Mo)	14 144Mo (60Mo)	NS

Abbreviations : ARB, angiotensin II receptor blocker

비관해군에서 유의하게 높은 빈도를 보였다($P < 0.05$) (Table 6-8).

고찰

막성 신병증은 소아에서 흔하지 않은 사구체 질환으로 과거 우리나라는 B형 간염의 호발 지역이어서 소아의 막성 신병증의 대부분이 B형 간염 연관성 막성 신병증이었다[3]. 1980년대 소아 막성 신병증에 대한 보고에 따르면 소아 막성 신병증의 80%에서 90%가 HBs Ag 양성인 B형 간염 연관성 막성 신병증이었다[3, 9-11]. 그러나 1983년 B형 간염 예방접종이 도입된 이후로 B형 간염 바이러스 감염률이 감소[4-6]하면서 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증이 급격히 감소하였다. 본 연구에서도 1995년부터 2000년까지

발생한 환자의 72%가 특발성이었고 2000년 이후에는 진단되는 모든 환자가 특발성으로 1990년대 이후 국내 소아 막성 신병증은 특발성이 주원인임을 알 수 있다.

특히 B형 간염의 호발지역에서 B형 간염 예방접종이 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증을 감소시킨다는 몇 가지 보고[12, 13]가 있는데 Xu 등[12]은 1980년대 중국에 B형 간염 예방접종이 도입된 이후 연간 소아 신생감 환자 중 B형 간염 연관성 신염의 비율이 1992년을 기준으로 나누어 볼 때 13.2%에서 6.9%로 감소하였으며 매년 감소추세에 있다고 하였다. Bhimma 등[13]은 남아프리카에서 B형 간염 연관성 신염이 흑인 소아 신증후군의 86%를 차지하였으나 1995년 B형 간염 예방접종이 도입된 이후 1998년 이후에는 4세 이하의 소아에서는 B형 간염 연관성 신염이 발생하지 않았으며 10만명 당 연간 발생률이 2000년 이전 0.25에서 2000년 이후 0.12로 감소하였다고 보고하였다. 본 연구에서 발생한 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증의 환자도 66.7%가 B형 간염 예방접종이 도입되기 전인 1983년 이전에 출생하여 예방접종을 시행하지 않았으며, 예방접종이 도입된 이후인 90년대 이후에 2명이 출생하였으나 2명 모두 친모가 B형 간염 보균자로 수직 감염이 된 사례였다. 따라서 임신 중의 B형 간염 표지자의 선별 검사는 매우 중요하며 보균자인 산모에서 출생한 신생아에게 B형 간염의 수직전파를 방지하기 위해서 예방접종과 함께 B형 간염 면역 글로블린을 투여해야 하고 고위험 소아들에게는 예방접종 후에 혈청학적 추적 검사가 이루어 져야 한다[12].

특발성 막성 신병증은 성인에서 신증후군의 가장 흔한 원인[14]이나 소아에서는 드문 질환으로 신장 조직 검사를 받은 소아의 2%에서 6%정도로 보고되어 왔다[15]. 본 연구에서는 18세 미만의 신장 조직 검사를 시행한 환자 중 1.15%를 차지하였다. 그러나 특발성 막성 신병증은 신증후군뿐만 아니라 증상이 없는 단백뇨로도 발현될

수 있고[16, 17], 무증상의 단백뇨 환자와 특발성 신증후군 환아는 조직 검사를 하지 않는 경우가 흔하므로 실제 소아에서 막성 신병증의 유병율은 이전의 보고보다는 더 높을 가능성이 있다[15].

발현 증상은 이전의 보고[2, 3, 18-20]에서는 신증후군이 43.8%에서 85%로 많았으나 본 연구에서는 27.8%로 다소 낮았으며 학교 집단뇨 검진과 일과적 소변검사에서 우연히 발견된 경우가 55%로 이전의 보고[2, 18, 20, 21]인 18.8%에서 52%보다 다소 많았다. 또한 모든 환자에서 혈뇨가 동반되어 있었으며 그 중 16.7%는 육안적 혈뇨였다.

신조직 검사소견에서는 88.9%에서 I, II단계였다. 성인에서 막성 신병증의 예후 인자로 알려진 세뇨관과 간질의 위축 소견은 5.6%에서 관찰이 되었고, 추적 신생검에서 새로 한 명의 환자에서 발견이 되었다. 세뇨관, 간질의 변화는 이전의 보고[2, 20, 22]에서 0.6%에서 87.5%로 다양하였고 이전의 국내 보고[7]에서 비교적 높았던 것과 비교해 볼 때 더 적은 이유는 집단 검진을 통해 무증상 단백뇨, 혈뇨만을 보이는 막성 신병증의 검출율이 높은 것과 관련이 있는 것으로 생각된다. 사구체 경화증은 발견되지 않았다.

임상 경과를 특발성 막성 신병증의 55.5%의 환자에서 완전 혹은 부분 관해를 보였고 부분 관해진 환자들도 정도의 단백뇨만을 보이고 있었다. 신기능의 감소 없이 신증후군의 빈발 재발형으로 단백뇨가 지속되는 환자가 5.6%였고 만성 신증후군으로 진행된 환자는 11.1%이고 단백뇨가 지속된 채로 추적 관찰이 소실된 경우가 27.8%였다. 소아의 특발성 막성 신병증은 5년안에 20-50%가 신기능의 저하를 보이는 성인보다 예후가 양호한 것으로 알려져 있으나 관해 23-75%, 신기능 저하 없이 단백뇨 지속 25-50%, 만성 신부전의 진행 0-28%[23-28]로 보고마다 결과가 다양하다. 이제까지의 보고에 의하면 무증상 단백뇨만 있었던 환자는 만성신부전으로 진행하지 않으며 신증후군이 있었던 환자의 약

25%에서 만성 신부전으로 진행하였다[15]. 본 연구에서도 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 환자의 18.1%가 만성신부전으로 진행하여 이전의 보고들과 일치하는 결과를 보여주었다.

Tsukahara 등[22]은 12명의 소아 특발성 막성 신병증 환자의 보고에서 66%가 완전 관해되고 33%가 경한 단백뇨만을 보이고 신기능이 감소한 예는 없었다는 결과를 통해 일본 소아 막성 신병증 환자의 예후가 일본 이외의 환자보다 더 양호하다는 결론을 내렸다. 그러한 원인으로 일본 소아는 대부분 증상이 없는 상태에서 집단 검진이나 일과적 소변검사를 통해 진단이 되어 조기 발견되었고 신증후군을 보이지 않는 환자에도 면역억제제를 사용하는 등 더 적극적인 치료 방침 때문일 가능성에 대해 언급하였다. 본 연구에서도 비교적 좋은 예후를 보인 이유는 이전의 보고보다 집단뇨 검사나 일과적 소변검사로 발견된 비율이 높고 대부분의 환자에서 면역 억제 치료를 시행한 데 원인이 있을 가능성이 있다.

특발성 막성 신병증의 치료는 성인과 마찬가지로 소아에서도 아직 확립되지 않았고, 특히 소아에서는 드문 질환이므로 성인의 연구결과를 참조하여 치료에 적용하고 있다. 치료 경향은 무증상 단백뇨만 있는 환자와 신증후군으로 나누어 달라진다. 신증후군이나 고혈압, 신기능 저하가 없이 무증상 단백뇨만을 보이는 환자는 특별한 치료 없이도 예후가 양호한 것으로 알려져 있으나[14, 29] 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제의 단백뇨 감소와 신보호 효과가 널리 알려지면서 기본적으로 투여하는 것이 권장되고 있다[15]. 무증상 단백뇨군의 환자에서 스테로이드와 다른 면역 억제제의 투여가 도움이 될지는 아직 알려져 있지 않으나 치료 효과의 불확실성과 심각한 부작용의 가능성 때문에 면역 억제제의 투여는 권유되고 있지 않다. 그러나 짧은 기간의 스테로이드의 사용은 부작용이 거의 없고 조기에 치료할수록 치료 효과가 좋다는 주장도 있다[15].

성인에서 스테로이드 단독요법은 질병의 경과에 영향을 미치지 못하지만[28, 30, 31] 스테로이드와 다른 면역 억제제의 병합 요법은 유의한 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다[14, 16, 32-35]. 따라서 성인에서는 6개월간의 혈장 크레아티닌 수치와 크레아티닌 청소율, 단백뇨의 정도에 따라서 저위험군, 중위험군, 고위험군으로 구분하여 중등도 이상의 위험군에서 면역억제제의 병합치료를 권장하고 있다[14]. 본 연구에서도 다른 환자들이 200 mg/m²/hr 이하의 단백뇨를 보인 것과는 대조적으로 만성 신부전으로 진행된 두 명의 환자는 진단 당시 700 mg/m²/hr 이상의 심한 단백뇨를 보이고 있었으며 그 중 한 명의 환자에서는 진단 당시에 이미 크레아티닌 청소율이 감소해 있었다.

소아에서는 스테로이드 요법의 통제된 연구는 없고 통제되지 않은 연구들도 결론을 도출하기에는 불완전하고 제한적이나 Makker[15]는 4주에서 8주간 매일 투여 후 격일 요법으로 바꾸어 반응에 따라 감량하는 스테로이드 단독 요법을 권유하고 있다. 스테로이드 단독 요법이 효과가 없는 환자에 대해서는 성인에서 효과가 입증된 chlorambucil이나 cyclosporin의 병합요법을 고려해 볼 수 있다[27, 33, 36, 37]. 본 연구에서는 메틸프레드니솔론 충격요법에 효과가 없던 두 명의 환자에게 cyclosporin이 투여되었는데 5년 후인 현재까지 단백뇨는 지속되고 있으나 신기능의 저하는 없었다.

스테로이드의 쿠싱증후군, 선조, 성장장애, 골다공증, 당불내성과 같은 부작용이나 세포독성 약제들의 백혈구 감소증, 이차 감염, 생식선 독성, 백혈병이나 림프종의 발생과 같은 부작용은 이미 잘 알려져 있다. Cyclosporin의 소아에서 사용되는 용량은 비교적 부작용이 없다고 하나 면역 억제제를 투여할 때는 용량의 선택과 부작용의 발생에 대하여 주의 깊은 감시가 필요하다[15]. 이러한 약제들의 심각한 부작용의 발생 가능성이 때문에 tacrolimus나 부신피질 자극 호르몬

요법과 같은 대체요법들이 제안되고 있다.

최근, Ponticelli 등[38]은 성인의 특발성 막성 신염 환자에서 메틸프레드니솔론과 세포독성약제의 병합요법과 부신피질자극호르몬 요법의 효과를 비교하는 연구를 발표하였다. 두 요법 모두 비슷한 단백뇨 감소 효과가 있었으며, 메틸프레드니솔론과 세포독성약제는 백혈구 감소증이나 당불내성증과 같은 부작용 때문에 치료의 중단이 9%에서 일어나지만 부신피질자극호르몬은 부작용이 경하며 가역적이었다.

막성신염환자에서 부신피질자극호르몬이 단백뇨를 감소시키는 기전은 잘 알려져 있지 않으나 코티솔 분비의 증가와 관련되어 있지는 않으며 지단백 대사의 변이로 인한 지질 감소 효과와 관련이 있다는 보고가 있다[39]. 그러나 지속적인 부신피질자극호르몬의 투여는 코티솔의 분비증가로 인한 당불내성증, 골다공증, 아나필락시스 반응과 같은 부작용이 있고, 소아에서는 치료 효과와 부작용에 대한 보고가 아직 없는 실정이다.

관해군과 비관해군에서 성인에서 특발성 막성 신병증의 예후인자로 알려진 성별, 나이, 조직검사 상 세뇨관과 간질의 변화, 발현 시의 신증후군, 고혈압의 동반 여부 등[14, 40]을 비교해 본 결과 비관해군에서 신증후군 범위의 단백뇨와 고혈압의 빈도가 유의하게 높았다. 특히 성인에서 예후를 예측하는 강력한 인자는 단백뇨의 정도와 지속된 기간이며[40], 본 연구에서도 비관해군에서 단백뇨의 정도가 유의하게 높고 만성 신부전으로 진행된 두 환자에서는 처음 증상 발생 당시 700 mg/m²/hr 이상의 고도의 단백뇨를 보이고 있어 성인에서의 연구 결과와 일치하는 결과를 보여 주었다.

고혈압과 예후의 관련성은 보고나 분석 방법에 따라 차이가 있고, 독립적 예후 인자인지 신기능이 악화된 환자에서 고혈압이 발생하는지는 확실하지 않으나 대체로 안 좋은 예후와 관련이 있다[40]. 그러나 신사구체 질환에서 고혈압의 조절이 치료에 중요하며 본 연구에서 고혈압을 보였던

환자들은 만성 신질환으로 진행된 환자를 제외하고 모두 항고혈압 치료에 반응하여 정상 혈압을 유지하였다.

한 글 요 약

목 적: B형 간염 예방접종의 도입으로 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증이 감소하여 그 빈도를 보고하고, 소아에서 드문 질환인 특발성 막성 신병증의 임상상에 대해 보고하여 질환의 경과 이해와 치료 방침의 결정에 도움을 주고자 하였다.

방 법: 1986년부터 2005년까지 진단된 소아 막성 신병증 환자 중 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증과 특발성 막성 신병증 환자의 병력지를 후향적으로 고찰하여 임상 양상(발현 증상, 성별, 나이, 단백뇨, 혈청 알부민, 크레아티닌 청소율, 신장 조직 소견, AST, ALT, 고혈압, 사용 약제와 치료기간, 추적관찰기간)을 조사하고 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증과 특발성 막성 신병증의 관해군과 비관해군 간에 비교를 하였다.

결 과: 막성 신병증 환자는 24례로 신장 조직검사를 시행한 소아중 1.15%였고 그 중 B형 간염 동반성 막성 신병증(HBV-MN)은 6명(25%), 특발성 막성 신병증(IMN)은 18명(75%)였다. 발현 증상은 HBV-MN군은 신증후군(3명, 50%), 신장염증후군(1명, 16.7%), 학교 집단뇨 검사나 우연히 소변검사에서 발견된 경우(2명, 33.4%)였고, IMN군은 학교 집단뇨 검사나 우연히 소변검사에서 발견된 경우(10명, 55.5%), 신증후군(5명, 27.8%), 육안적 혈뇨(3명, 16.7%)였다. 1986년부터 1995년까지 발생한 7명의 환자 중 4명(57%)이 HBV-MN이었고, 3명(43%)이 IMN이었다. 1996년부터 2000년까지는 2명(28%)이 HBV-MN이었고, 5명(72%)이 IMN이었다. 2001년 이후 발생한 10명의 환자는 모두 IMN이었다. 발생 연령은 중앙값으로 HBV-MN군은 9세, IMN군은

8.5세였고, 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 경우는 HBV-MN군에서 3명(50%), IMN군에서 11명(61%)였다. 고혈압은 HBV-MN군에서 1명(16.7%), IMN군에서 6명(33.3%)였고, IMN군의 3명(16.7%)에서는 크레아티닌 청소율이 감소되어 있었다. AST, ALT는 HBV-MN군에서 유의하게 상승되어 있었다. 조직 병리학적 소견상 HBV-MN군 5명(88.3%), IMN군 16명(88.9%)에서 1-2기였고, 세뇨관의 위축은 각 군에서 한명씩이었다. HBV-MN군은 4명(66.7%)의 환자에서 인터페론 치료를 받았고, 1명은 메틸 프레드니손 충격요법을 받았다. IMN군은 16명(88.9%)이 메틸프레드니손 충격요법을 받아 8명(44.4%)이 완전 관해되고 2명(11.1%)이 부분 관해되었다. 2명(11.1%)은 만성 신부전으로 진행하였고, 5명(27.8%)은 단백뇨가 지속된 채로 추적관찰이 소실되었다. 1명(5.6%)은 신기능 감소없이 신증후군이 빈발재발형으로 지속되고 있었다. Cyclosporin은 IMN군 2명(11.1%)에서 사용되었고 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제는 IMN군에서 각각 5명(27.8%)에서 사용되었다. HBV-MN군과 IMN군 간에 임상-조직 병리학적 소견을 비교해본 결과 AST,ALT 만 HBV-MN군에서 유의하게 증가되어 있었다. IMN군의 관해군과 비관해군간의 비교에서는 비관해군에서 유의하게 신증후군 범위의 단백뇨와 고혈압의 빈도가 높았다($P<0.05$).

결 론: 우리나라 소아에서 B형 간염 예방접종이 도입된 이후에는 B형 간염 바이러스 동반성 막성 신병증이 매우 감소하였다. 소아의 특발성 막성 신병증은 매우 드문 질환으로 신증후군 범위의 단백뇨를 보이는 환자에서 좋지 않은 예후가 예상되므로 단백뇨의 정도에 따라 환자군을 나누어 단계적 치료를 적용할 수 있고, 심한 단백뇨를 보일수록 더욱 적극적인 치료가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Sudesh PM. Membranous glomerulonephropathy. in: T. MB, Ellis DA, William EH, editors. Pediatric Nephrology. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 719-30.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Kim DS, Kim YS, Kim JY, Ahn YO. A study on the seropositivity of HBsAg among Biennial Health Examinees; A nation-wide multicenter survey. Korean J Prev Med 2002; 35:129-35.
- 5) Choe YH, Seo JK, Yun JH, Lee HS. Recent changes in prevalence of hepatitis B viral markers in preschool children in Seoul, 1995. Korean J Pediatr 1996;39:1254-9.
- 6) 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.
- 7) Lee BH, Cho HY, Kang JH, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, et al. A Clinicopathological Study of Idiopathic Membranous Nephropathy in Children. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2003;7:133-41.
- 8) Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. Pathol Annu 1968;3: 145-86. cited from 1.
- 9) Ko KW, Ha IS, Jin DK, Cheong HI, Choi Y, Kim YI, Lee HS. Childhood renal diseases in Korea. A clinicopathological study of 657 cases. Pediatr Nephrol 1987;1:664-9.
- 10) Kim PK, Kim KS, Kim YH, Lee JY, Choi IJ. Incidence of Positive Serum Hepatitis B Surface Antigen and Its Antibody in Renal Diseases of Children. Yonsei Med J 1982; 23:110-7.
- 11) Lee JS, Choi JH, Lee YC, Yun DJ. Clinical Study of 20 Pediatric Cases of HBs Antigenemia Associated Membranous Nephropathy. J Korean Pediatr Soc 1984;27:760-5.
- 12) Xu H, Sun L, Zhou LJ, Fang LJ, Sheng FY, Guo YQ. The effect of hepatitis B vaccination on the incidence of childhood HBV-associated nephritis. Pediatr Nephrol 2003;18:1216-9.
- 13) Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M, Connolly CA. The impact of the hepatitis B virus vaccine on the incidence of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157: 1025-30.
- 14) Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 2001;59:1983-94.
- 15) Makker SP. Treatment of membranous nephropathy in children. Semin Nephrol 2003;23:379-85.
- 16) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 1995; 48:1600-4.
- 17) Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, Grupe WE. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. N Engl J Med 1980;302:929-33.
- 18) Ramirez F, Brouhard BH, Travis LB, Ellis EN. Idiopathic membranous nephropathy in children. J Pediatr 1982;101:677-81.
- 19) 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.
- 20) Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC. Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. J Pediatr 1973; 82:754-66.
- 21) Trainin EB, Boichis H, Spitzer A, Greifer I. Idiopathic membranous nephropathy. Clinical course in children. N Y State J Med 1976;

- 76:357-60.
- 22) 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.
 - 23) Davison AM, Cameron JS, Kerr DN, Ogg CS, Wilkinson RW. The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 1984;22:61-7.
 - 24) Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986;25:64-9.
 - 25) Abe S, Amagasaki Y, Konishi K, Kato E, Iyori S, Sakaguchi H. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J Clin Pathol* 1986;39:1193-8.
 - 26) Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol* 1988;30:175-81.
 - 27) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:8-13.
 - 28) Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:210-5.
 - 29) Cameron JS. Membranous nephropathy in childhood and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1990;4:193-8.
 - 30) Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979;301:1301-6.
 - 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) Kincaid-Smith P. Pharmacological management of membranous nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:149-54.
 - 35) Piccoli A, Pillon L. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 1994;343:291-2.
 - 36) Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, Grupe WE. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 1980;302:929-33.
 - 37) Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:1130-5.
 - 38) Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:233-40.
 - 39) Berg AL, Nilsson-Ehle P. Direct effects of corticotropin on plasma lipoprotein metabolism in man—studies in vivo and in vitro. *Metabolism* 1994;43:90-7.
 - 40) Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1-11.