

단백뇨를 동반한 IgA 신병증 및 HSP 신염을 가진 소아에서 메틸프레드니솔론 충격요법과 경구 스테로이드 요법의 비교

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

안지영 · 문정은 · 황영주 · 최봉석 · 고철우 · 조민현

Ji Young Ahn, M.D.,
Jung Eun Moon, M.D.,
Young Ju Hwang, M.D.,
Bong Seok Choi, M.D.,
Cheol Woo Ko, M.D.,
and Min Hyun Cho, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Republic of Korea

Corresponding Author: Min Hyun Cho, M.D.
Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Republic of Korea
Tel: +82-53-200-2741, Fax: +82-53-200-2029
E-mail: chomh@knu.ac.kr

Received: 20 February 2014
Revised: 17 March 2014
Accepted: 3 April 2014

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Comparison of the Therapeutic Efficacy of Methylprednisolone Pulse Therapy and Oral Steroid Therapy in Children with IgA Nephropathy and HSP Nephritis Combined with Proteinuria

Purpose: The purpose of this study was to assess the therapeutic efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura (HSP) nephritis combined with proteinuria.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical records of 21 patients who were diagnosed with IgA nephropathy and HSP nephritis based on percutaneous renal biopsy. Of the 21 patients, 15 were diagnosed with IgA nephropathy and 6 were diagnosed with HSP nephritis. They had mild to severe proteinuria at the time of diagnosis or during follow-up. Group 1 (n=7) received methylprednisolone pulse therapy three times every couple of months, and Group 2 (n=14) received oral steroid therapy. The follow-up periods for Group 1 and 2 were 14.0 (9-54) months and 26.5 (14-34) months, respectively. There was no significant difference in the follow-up duration between the two groups.

Results: The average age at diagnosis and biopsy was lower in Group 1 compared to Group 2, but it was not significantly different. At admission, all patients in both groups had hematuria and 5 patients (71.4%) of Group 1 and 14 patients (100%) of Group 2 had proteinuria. Before treatment, there was no significant difference of spot urine protein/creatinine ratio between the two groups. During follow-up, 7 patients of Group 1 (100%) and 10 patients of Group 2 (71.4%) showed complete improvement of proteinuria and the spot urine protein/creatinine ratio in Group 1 was significantly lower than Group 2.

Conclusion: In patients with IgA nephropathy and HSP nephritis with proteinuria, methylprednisolone pulse therapy was more effective than oral steroid therapy in the reduction of proteinuria. To investigate the effects on long-term prognosis, large-scale prospective studies are needed.

Key words: Proteinuria, IgA nephropathy, Henoch-Schönlein Purpura, Methylprednisolone

서론

면역글로불린 A (Immunoglobulin, IgA) 신병증과 헤노흐-셴라인 자반증 (Henoch-Schönlein Purpura, HSP) 신염에서 단백뇨의 동반은 장기적인 질병 경과를 악화시키는 위험인자로 잘 알려져 있다[1]. 현재 IgA 신병증은 고혈압 등의 위험 인자가 없고 소변 검사에서 경한 이상만 보이는 환자에서는 정기적인 추적 관찰만 하고[2], 단백뇨 혹은 신증후군 소견을 보이는 환자에서는 스테로이드를 단독 또는 다른 약제와의 병용 투여하면서 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor) 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker)를 추가하여 치료하고 있다[3]. HSP 신염에서도 심한 단백뇨를 동반한 중증 HSP 신염의 경우에는 고용량 스테로이드 요법과 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 또는 아자티오프린(azathioprine) 등의 세포 독성 약제를 사용한다[4, 5].

최근 성인 IgA 신병증에서 메틸프레드니솔론 충격 요법(methylprednisolone pulse therapy)을 시행하여 IgA 신병증 환자들의 신기능 보호 효과가 향상되었다는 보고가 있다[5, 6]. 특히, Pozzi 등은 86명의 IgA 신병증 환자를 보존적인 치료 군과 스테로이드 치료군(격월 간격으로 3일 연속 메틸프레드니솔론 1 g 충격요법과 6개월간 격일 간격으로 경구 스테로이드요법 0.5 mg/kg)으로 나누어 비교하여 스테로이드 치료군이 보존적인 치료군에 비해 6개월 및 5년 신기능 보호 효과가 더 높고 소변 단백 배출량이 감소하였다고 보고한 바 있다[7, 8].

본 연구에서는 이러한 문헌들을 근거로 하여 단백뇨가 동반된 IgA 신병증과 HSP 신염을 가진 소아환자에서 메틸프레드니솔론 충격요법의 단백뇨 감소효과를 경구 스테로이드 요법과 비교하여 그 임상적 유용성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 경북대학교병원 소아청소년과에서 신장조직검사를 통해 IgA 신병증 및 HSP 신염으로 진단받은 21명의 환자의 임상기록을 후향적으로 조사하였다. 총 21명 중 15명은 IgA 신병증으로, 6명은 HSP 신염으로 진단되었으며 이들 모두 진단 당시 혹은 경과 관찰 중 정도 이상의 단백뇨를 동반하였다. IgA 신병증의 세분류는 Haas의 분류법을 기준으로 하였으며, HSP 신염의 분류는 국제소아신장질환연구회(International Study of Kidney Disease in Children,

ISKDC)의 분류 기준을 참고로 하였다.

이들 중 7명(IgA 신병증 5명, HSP 신염 2명: Group 1)에 대해서는 2개월 간격으로 모두 3회의 메틸프레드니솔론 충격요법(회당 10 mg/kg/day를 3일간 주사)이 시행되었으며 나머지 14명(IgA 신병증 10명, HSP 신염 4명: Group 2)에 대해서는 경구 스테로이드요법(40 mg/m²/day로 시작)이 시행되었다. 두 군에서 치료 방법의 결정은 특별한 기준이 없었으나, 주로 최근에 신장조직검사를 시행하고 스테로이드 치료를 시행 받은 환자들은 메틸프레드니솔론 충격요법이 선택되었다. 2개월 간격으로 3회의 메틸프레드니솔론 충격요법은 Pozzi 등[7]이 발표한 치료 일정을 바탕으로 하였다. SPSS version 12.0을 이용하여 통계처리 하였으며, 결과값은 중간값(범위)으로 표현하였다. Student t-test를 이용하여 결과값을 비교하였고 P 값이 0.05미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결과

Group 1의 진단 당시 연령과 조직검사 당시 연령은 각각 80.0 (54-124) 개월, 80.5 (54.5-128)개월로 Group 2의 연령[96.0 (57-166)개월, 97.5 (58-168)개월]에 비해 어린 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 두 군의 남녀비는 각각 3:4, 10:4였고, 추적관찰기간은 각각 14.0 (9-54)개월, 26.5 (14-34)개월로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 내원 당시 두 군의 모든 환자는 혈뇨를 동반하였으며 Group 1의 5명(71.4%)과 Group 2의 14명(100%)은 단백뇨를 동반하였고 추적관찰 기간 중에 모든 환자에서 단백뇨가 동반되었다. Group 1의 혈압은 122 (104-133) mmHg (수축기), 68 (54-98) mmHg (이완기)로 Group 2의 평균 혈압(121 (103-134)/ 70 (54-86) mmHg)과 유의한 차이가 없었으며 안지오텐신 전환효소 억제제는 두 군의 모든 환자에서 사용되었다(Table 1). Group 1의 IgA 신병증 환자는 Haas 분류상 2단계가 1명, 3단계가 2명, 4단계가 2명이었고 HSP 신염 환자는 ISKDC분류상 2단계가 2명이었다. Group 2의 경우는 IgA 신병증에서 1단계가 1명, 2단계가 3명, 3단계가 4명, 4단계가 2명이었고 HSP 신염의 경우는 2단계가 2명, 3단계가 2명으로 분포하였다. 내원 당시 측정된 혈색소, 혈중 요소질소, 혈청 크레아티닌, 총 단백, 알부민 등의 검사실 소견은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

스테로이드 치료 전 일회 소변 단백/크레아티닌 비는 Group 1에서 3.34 (0.2-12.4) mg/mg, Group 2에서 1.93 (0.4-13.8) mg/mg 로 Group 1에서 높은 경향을 보였으나

Table 1. Clinical Features of Patients with IgA Nephropathy and HSP Nephritis According to Treatment Modalities

	Group 1 (n=7)	Group 2 (n=14)	P value
Age (at onset, Mo)	80.0 (54-124)	96.0 (57-166)	0.03
(at biopsy, Mo)	80.5 (54.5-128)	97.5 (58-168)	0.08
Gender (M:F)	3:4	10:4	
Duration of F/U (Mo)	14.0 (9-54)	26.5 (14-34)	0.23
Hematuria	100% (+ - +++)	100% (+ - +++)	
BP, Systolic (mmHg)	122.0 (104-133)	121.5 (103-134)	0.38
Diastolic (mmHg)	68 (54-98)	70 (54-86)	0.48
Pathologic findings	IgA nephropathy (n=5) -subclass: II(1), III(2), IV(2)	IgA nephropathy (n=10) -subclass: I(1), II(3), III(4), IV(2)	
	HSP nephritis (n= 2)-class: II(2)	HSP nephritis (n=4)-class: II(2), III(2)	
Laboratory findings (initial)			
Hemoglobin (g/dL)	12.9 (10.3-13.9)	12.3 (10.4-13.7)	0.26
BUN (mg/dL)	11.2 (5.2-41.3)	12.0 (7.0-14.6)	0.26
Serum creatinine (mg/dL)	0.5 (0.3-0.8)	0.4 (0.3-0.8)	0.46
Total protein (g/dL)	5.9 (5.7-7.2)	6.3 (5.1-7.5)	0.10
Albumin (g/dL)	2.9 (2.3-4.0)	3.8 (2.7-4.5)	0.019
Spot urine Pr/Cr (mg/mg)			
Before Tx	3.34 (0.2-12.4)	1.93 (0.4-13.8)	0.17
After Tx	0.12 (0.06-0.26)	0.30 (0.09-0.79)	0.009

*Group 1: Methylprednisolone pulse therapy, Group 2: Oral steroid therapy
Abbreviations: M, male; F, female; F/U, follow-up; BP, blood pressure; Tx, treatment.

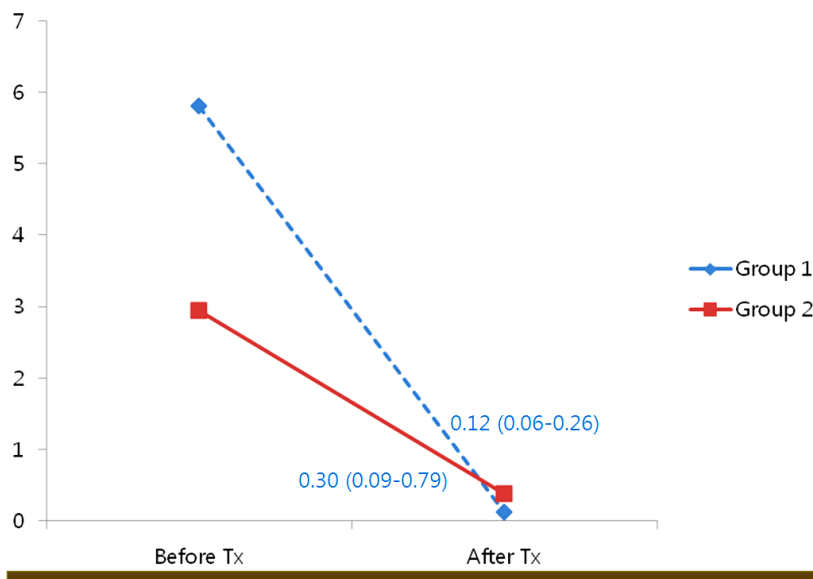


Fig. 1. Comparison of change of spot urine Pr/Cr ratio before and after treatment according to treatment modalities. Group 1: Methylprednisolone pulse therapy, Group 2: Oral steroid therapy. After Tx: Group 1, 0.12 (0.06-0.26) mg/mg vs Group 2, 0.30 (0.09-0.79) mg/mg ($P=0.009$). Tx, treatment.

통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.17$). 추적관찰 기간 동안 단백뇨가 소실된 환자는 Group 1이 7명(100%), Group 2이 10명(71.4%)이었고 일회 소변 단백/크레아티닌의 비가 각각 0.12 (0.06-0.26) mg/mg, 0.30 (0.09-0.79) mg/mg로 Group 2에 비해 Group 1의 단백뇨가 통계적으로 유의하게 적었다($P=0.009$) (Fig. 1).

고찰

IgA 신병증은 전세계적으로 가장 흔한 사구체 신염 중 하나로 현미경적 혈뇨와 간헐적인 육안 혈뇨가 있으면서 단백뇨를 보이고 조직 면역 형광 검사에서 메산지움에 IgA의 침착을 보이는 면역 복합체 매개 사구체 신염이다[9-

11]. 사구체 간질의 IgA 침착은 HSP 신염, 루푸스 신염, 류마티스양 관절염 등의 질환에서도 관찰되며 HSP 신염의 신조직 검사 소견은 IgA 신병증과 동일한 병변을 보인다[12].

IgA 신병증의 원인이나 발병 기전은 정확히 밝혀져 있지 않으며, 이전에는 양성 경과를 취하는 것으로 알려졌으나, 최근에는 20-30%의 환자가 20년 내에 말기 신부전으로 진행한다고 보고되었다[13-16]. 말기 신부전으로 진행되는 위험 인자로는 고혈압, 단백뇨, 신기능 손상, 신장 조직 검사에서 사구체 경화화 반월체 형성의 빈도가 높은 경우, 세뇨관의 위축과 간질의 섬유화, 혈관의 병변이 심한 경우 등이 있으며 그 중 단백뇨가 가장 큰 위험 예측 인자로 알려져 있다[17, 18].

IgA 신병증을 완치할 수 있는 근본적인 치료법은 없으나 고혈압 등의 위험 인자가 없고 소변 검사에서 경도의 이상만 보이는 환자에서는 정기적인 추적 관찰만이 필요하다[2]. 혈압이 높을 때는 혈압 조절을 철저히 해야 하며, 진행성 신질환의 위험 인자인 고혈압과 단백뇨를 개선하기 위해 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 수용체 차단제를 단독 또는 병용 투여한다. 심한 단백뇨나 신증후군 소견을 보이는 소아에서 스테로이드를 단독 또는 다른 약제와 병용 투여하여 효과가 있다는 보고들이 있으며, 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제도 사용하고 있다[3].

HSP 신염은 IgA 매개형 혈관염으로 현미경적 혈뇨, 단백뇨를 특징적으로 하며 HSP 환자의 25-50%에서 발병한다[19]. 광학 현미경 검사에서 사구체 침범은 IgA 신병증과 유사하여 신장 소견 만으로는 구별할 수 없으며 면역 형광 현미경 검사에서 메산지움과 사구체 혈관 주위에 IgA가 포함된 면역 침착물이 발견된다[19]. 환자가 경미한 단백뇨와 혈뇨가 있고 국소성 메산지움 세포의 증식만 있다면 예후는 비교적 양호하나 2-5%는 신부전으로의 이행을 보이기도 한다[19, 20]. 중증 HSP 신염의 경우에 고용량 스테로이드 요법과 사이클로포스파마이드 또는 아자티오프린 등의 세포 독성 약제가 도움된다는 보고가 있다[19, 20].

IgA 신병증과 HSP 신염 환자에서 초기 적절한 치료는 신부전으로의 빠른 진행을 막을 수 있는데[21], IgA 신병증과 HSP 신염에서 단백뇨가 말기 신부전으로 진행되는 가장 큰 예측 위험 인자로 알려지면서 단백뇨를 감소시키기 위한 스테로이드 치료의 필요성이 제시되었으며 최근 성인 IgA 신병증에서 스테로이드 충격 요법은 효과적인 치료법이며, IgA 신병증 환자들의 신기능 보호 효과가 향상되었다고 보고되었다[6, 7]. Pozzi 등[7, 8]은 1987년 7월부터 1995년 9월까지 86명의 IgA 신병증 환자를 대상으로 하여 보존

적인 치료 군과 스테로이드 치료군 (격일간격으로 3일 연속 메틸프레드니솔론 1g 충격요법과 6개월간 격일간격으로 경구 스테로이드요법 0.5 mg/kg)을 비교하였다. 이 연구에서는 메틸프레드니솔론 충격 요법을 동반한 스테로이드 치료군에서 6개월 및 5년 신기능 보호 효과가 더 높고 소변 단백 배출량이 더 많이 감소하였다고 보고하였다. Katafuchi 등[22]도 702명의 IgA 신병증 환자를 194명의 경구 스테로이드 요법군과 34명의 메틸프레드니솔론 충격요법군, 474명의 대조군으로 구분하여 조사하였는데, 메틸프레드니솔론 충격요법군이 다른 두 군에 비해 소변 단백/크레아티닌 비율과 조직학적 단계가 급격하게 호전되었다고 보고하였다. 또한, 장기 추적관찰에서 메틸프레드니솔론 충격요법은 IgA 신병증의 말기신부전으로의 진행을 급격하게 감소시킨 반면 경구스테로이드요법은 신기능 보호 효과 향상에 영향을 주지 못한다고 보고하였다.

본 연구는 단백뇨를 동반한 IgA 신병증과 HSP 신염을 가진 소아환자에서 경구 스테로이드요법과 메틸프레드니솔론 충격요법의 단백뇨 감소효과를 비교하고자 하였으며 단백뇨를 동반한 IgA 신병증 및 HSP 신염 환자에서 경구 스테로이드요법에 비해 메틸프레드니솔론 충격요법의 단백뇨 감소 효과가 더 뛰어난을 알 수 있었다.

그러나 본 연구는 스테로이드 치료를 받지 않은 비교 환자 군이 없다는 점과 후향적인 연구라는 점, 소수의 환자를 대상으로 하였다는 한계점이 있다. 따라서, 다수의 환자를 대상으로 장기적인 예후에 대한 효과를 알아보기 위한 전향적인 추가 연구가 필요하다고 사료된다.

요약

목적: 본 연구는 단백뇨를 동반한 IgA 신병증과 HSP신염을 가진 소아환자에서 메틸프레드니솔론 충격요법의 단백뇨 감소효과를 확인하고자 시행되었다.

방법: 경북대학교병원 소아청소년과에서 신장조직검사를 통해 IgA 신병증 및 HSP 신염으로 진단받은 21명의 환자의 임상기록을 후향적으로 조사하였다. 총 21명 중 15명은 IgA 신병증으로, 6명은 HSP 신염으로 진단되었으며 이들 모두 진단 당시 혹은 경과 관찰 중 경도 이상의 단백뇨를 동반하였다. 이들 중 7명(IgA 신병증 5명, HSP 신염 2명; Group 1)에 대해서는 2개월 간격으로 모두 3회의 메틸프레드니솔론 충격요법이 시행되었으며 나머지 14명(IgA 신병증 10명, HSP 신염 4명; Group 2)에 대해서는 경구 스테로이드요법이 시행되었다.

결과: Group 1의 평균 진단 당시 연령과 조직검사 당시 연령은 Group 2에 비해 어린 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 내원 당시 두 군의 모든 환자는 혈뇨를 동반하였으며 Group 1의 5명(71.4%)과 Group 2의 14명 (100%)은 단백뇨를 동반하였다. 수축기 평균 혈압은 두 군간에 유의한 차이가 없었으며 안지오텐신 전환효소 억제제는 두 군의 모든 환자에서 사용되었다. 추적관찰 기간 동안 단백뇨가 소실된 환자는 Group 1이 7명(100%), Group 2이 10명(71.4%)이었고 일회 소변 단백/크레아티닌의 비가 각각 0.12 (0.06-0.26) mg/mg, 0.30 (0.09-0.79) mg/mg으로 Group 1의 단백뇨가 통계적으로 유의하게 적었다.

결론: 단백뇨를 동반한 IgA 신병증 및 HSP 신염 환자에서 경구 스테로이드요법에 비해 메틸프레드니솔론 충격요법의 단백뇨 감소 효과가 더 뛰어남을 알 수 있었다. 다수의 환자를 대상으로 장기적인 예후에 대한 효과를 알아보기 위한 전향적인 추가 연구가 필요하다고 사료된다.

References

- 1) Lv J, Zhang H, Zhou Y, Li G, Zou W, Wang H. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: A long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)* 2008;13: 242-6.
- 2) Ahn HS. *Pediatrics (Korean)* 2012;10th edition:885-8.
- 3) Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Horii A, Tateno S. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. *Nephron* 1996;72:237-42.
- 4) Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schönlein glomerulonephritis. *J Pediatr Nephrol* 2003;18:1138-42.
- 5) Ronkainen J, Ala-Houhala M, Antikainen M. Cyclosporine A (CyA) versus MP pulses (MP) in the treatment of severe Henoch-Schönlein Nephritis (HSN). *Pediatr Nephrol* 2006;21: 1531.
- 6) Waldo FB, Wyatt RJ, Kelly DR, Herrera GA, Benfield MR, Kohaut EC. Treatment of IgA nephropathy in children: efficacy of alternate-day oral prednisone. *Pediatr Nephrol* 1993;7:529-32.
- 7) Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:883-7.
- 8) Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: longterm results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:157-63.
- 9) D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709-27.
- 10) Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. A neglected disease in the United States? *Am J Med* 1988;84:129-32.
- 11) Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347:738-48.
- 12) Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59:823-34.
- 13) D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227-37.
- 14) D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004;24:179-96.
- 15) Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2800-8.
- 16) Wakai K, Kawamura T, Matsuo S, Hotta N, Ohno Y. Risk factors for IgA nephropathy: a case-control study in Japan. *Am J Kidney Dis* 1999;33:738-45.
- 17) Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:199-207.
- 18) Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752-61.
- 19) Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr* 2001;160:689-95.
- 20) Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:280-2.
- 21) Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 3177-83.
- 22) Katafuchi R, Ninomiya T, Mizumasa T, Ikeda K, Kumagai H, Nagata M, et al. The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3915-20.