

미세변화 신증후군의 병인 및 치료

인제의대 소아과

이 종 국

심한 단백뇨와 저알부민 혈증, 전신 부종 그리고 고지질 혈증을 특징으로 하는 원발성 신증후군의 발생빈도는 소아의 경우 매년 10만명당 2-3명으로 성인에서보다 10배 높은 발생빈도를 보인다. 이들중 미세변화 신증후군이 77%로 대부분을 차지하고 나머지는 소상사구체 경화증 10%, 막성증식성 사구체신염 5% 등이 차지한다. 반면에 성인에서는 미세변화 신증후군이 20%정도만 차지한다.

미세변화 신증후군은 임상적으로는 스테로이드치료에 잘 반응을 보이지만 많은예가 빈번한 재발을 보이고, 하지만 신부전으로는 진행되지 않는 특징을 가지고 있다. 따라서 예후는 단백뇨로 인해 나타나는 합병증에 의해 결정된다고 볼수 있다.

미세변화 신증후군의 가장 기본적인 병리현상은 '단백뇨'이다. 단백뇨가 생기는 원인은 아직 명확하게 알려져 있지 않지만 면역기전의 장애, 특히 T 임파구의 기능 이상으로 생각되고 있다. 단백뇨는 또한 체내 여러 장애를 동반하게 되는데 전신부종, 고지질혈증, 혈관내 혈액응고 항진에 따른 혈전색전증, 감염 위험도 증가 등이 나타나게 된다. 면역기전 장애 역시 단백뇨의 2차변화로 나타날수 있다(Fig. 1). 이러한 신증후군의 병태생리에 대한 이해와 적절한 치료 그리고 단백뇨의 관해를 위한 치료가 환자 치료의 핵심이 된다고 본다.

피고 있어 같은 크기라 하더라도 음전하를 띠면 여과에 제한을 받고 중성이나 양전하를 가지면 여과가 쉽게 일어난다.

Shape Barrier : 모양이 길거나 유연성이 없는 물질은 여과가 쉽지 않다.

Hemodynamic Effect : convection이나 diffusion에 의해 여과가 일어 날수 있기 때문에 혈액량 증가에 따른 여과 압력의 증가로 단백여과가 증가될수 있다.

이들중 미세변화에서 볼수 있는 현저한 변화는 36A의 크기를 가지는 알부민 여과가 선택적으로 증가된다는 점과 정상 사구체가 가지고 있는 음전하의 소실이다. 이러한 사구체의 변화가 생기는 원인은 면역기전의 장애로 설명하고 있다. Shalhoub(1974)가 처음 T 임파구의 역할을 주장하면서 근거로 T 임파구의 기능이 억제되는 홍역을 앓고 난후 관해가 온다는 점, T 임파구 악성종양인 Hodgkins 씨병에서 미세변화 신증후군이 잘 동반된다는 점, 그리고 면역억제치료에 잘 반응한다는 점들을 들었다. T 임파구에서 분비되는 여러 cytokines에 대한 연구는 다음과 같다.

1. Vascular Permeability Factor(VPF)

Lagrué(1975) 등이 미세변화 환자의 말초혈액 단핵세포(PBMC)에 concanavalin A를 자극해 얻어진

단백뇨의 병인(Pathogenesis)

정상 사구체에서 여과되는 단백을 결정하는 사구체 장애(barrier)는 다음 4가지가 있다.

Size Barrier : 단백질의 크기가 20A 이면 여과에 제한을 받기 시작해서 50A이 되면 100% 여과가 되지 않는다.

Charge Barrier : 사구체 기저막의 HSGP와 상피세포 족돌기의 Sialo-GP 때문에 이들은 음전하를

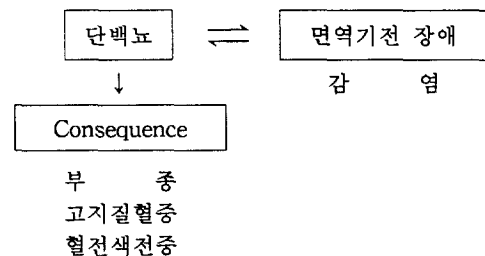


Fig. 1. 신증후군의 병태생리.

12 kDa의 단백을 guinea pig에 투여하여 모세혈관의 투과력이 증가되는 것을 관찰하였고 Tomizawa (1985)는 재발된 환자의 PBMC에서 자극하지 않아도 VPF가 증가되는 것을 확인하였다. Koyama(1991) 역시 환자의 T 임파구로 hybridoma를 만들어 상층액으로 쥐에서 단백뇨를 유발했다.

2. Charge Neutralizing Factor

Levin(1986) 등이 환자의 혈장과 소변에서 사구체 혈관의 음전하를 중화시키는 양전하를 띤 단백을 증명하였다.

3. Circulating Factor

Dantal(1994) 등은 IgG보다 작고 IgG의 분해산물과도 다른 100-150kD의 저분자량의 여과물질을 쥐에 투여하여 단백뇨를 유발시켰고 신이식후 재발된 신증후군을 protein A Sepharose에 혈장 단백을 여과시켜 관해를 유발시켜 circulating factor의 존재를 증명하였다.

4. TNF-alpha, IL-8

Bustos(1994) 등은 재발된 스테로이드 반응성 신증후군 환자에서 TNF-alpha가 증가된것을 관찰하고 기전은 superoxide 생성을 촉진시켜 기저막의 투과력을 증가시키고 사구체 상피세포 손상으로 단백뇨가 일어나는 것으로 설명하고 있다. Garin(1995)은 항 IL-8 항체를 투여하여 신증후군 환자 T-세포 배양 상층액을 이용한 단백뇨 유발을 쥐에서 억제 하였다.

5. Soluble Immune Response Suppressor (SIRS)

CD8+ 세포에서 분비되며 110-150 kDa의 크기를 가지는 단백질로 immune hyporesposiveness 와 관계있다. 재발될 때 증가되고 관해가 일어나면 저하되기는 하지만 음전하의 중화와는 무관한것으로 생각되고 있다.

HLA 항원과의 관계는 보고가 많이 있지만 보고자에 따라, 대상 인종에 따라 많은 차이를 보이고 있다. 그의 면역기전의 변화는 단백뇨의 원인 보다는 단백뇨의 결과로 나타나는 2차적인 변화로 볼수 있다. IgG, IgA의 혈청치는 감소하고 IgM 치는 증가하는데 요배

설 만으로는 설명이 부족하고 비정상적인 면역글로부린 isotype switching 때문이 아닌가 생각하고 있다. 혈청 보체는 분자량이 비교적 작아 요중 배설이 많은 인자 B와 I, 그리고 C1q, C2, C4 등이 저하되어 감염 기회의 증가와 관계있다.

신증후군의 병태생리

1. 부종

보통 설명하기를 저알부민 혈증이 있으면 삼투질압이 떨어지고 간질로 수분이동이 일어나며, 혈액량이 줄어 renin 분비가 증가되면서 Na 유지가 늘게되어 부종이 일어나는 것으로 설명하고있다.

1) 신증후군 환자의 혈액량

실제 측정하여 보면 혈액량이 정상인 경우가 대부분 이고 일부는 오히려 증가 되어 있는 경우도 있다. 물론 미세변화 신증후군인 경우에는 감소된 경우가 많다. 삼투질압의 저하로 간질로 수분이동이 일어나려면 정상인 20-25mmHg에서 8mmHg까지 떨어져야 가능하며, 스테로이드 치료후 이뇨현상은 저알부민 혈증 상태에서 일어나고, 알부민 등으로 혈액량을 늘려도 natriuresis가 일어나지 않는다. 실제 혈액내 단백질 감소하면 간질내 단백질 비례해서 감소하게 되어 비슷한 비율로 삼투질압이 저하되게 된다. 이러한 점들을 볼때 혈액량은 정상을 유지하는 경우가 대부분인 것이다.

2) Renin 치

정상이거나 저하되어 있다. 따라서 ACE 억제제 치료에 반응을 보이지 않아 natriuresis가 일어나지 않는다. 이뇨가 시작되면서 약간 저하되기도 하는데 이것은 혈액량 증가에 따른 분비 억제 보다는 사구체 여과가 증가되면서 macula densa에 전해질 전달이 증가되면서 renin 분비가 억제된다고 생각한다.

이와같이 삼투질압 감소에 따른 underfill 부종 설명이 불충분하기 때문에 overflow 부종 기전을 주장하고 있다.

3) Overflow 부종

단백뇨가 있으면 이에 따라 일차적으로 Na 유지가 일어나게 된다. 따라서 혈액량이 늘어나게 되고 모세혈관에서 여과가 증가되어 부종이 발생하게 된다. 혈액량이 늘어나면 정상의 경우 ANP의 분비가 항진되

고 이것은 집합관 세포에 있는 수용체에 결합되어 cGMP를 만들어 내게 된다. 이것이 amiloride-sensitive Na channel을 닫아 Na 배설을 증가하게 한다. cGMP는 phosphodiesterase(PDE)에 의해 분해되어 조절하게 되는데 신증후군에서 단백뇨가 증가되면 바로 이 PDE 효소의 활성도가 증가되어 cGMP가 저하되기 때문에 효과적인 ANP의 역할이 나타나지 못해 혈액량이 증가되어도 natriuresis가 일어나지 못하고 Na 유지가 생기게 된다.

따라서 신증후군 환자에서 볼수 있는 부종은 underfill 상태에서 나타나는 기전인 교감신경 항진, angiotensin II 증가, vasopressin 증가, endothelin 증가와 overflow 기전에서 설명된 PDE 효소 항진이 복합적으로 작용해서 나타나는 것으로 이해하고 있다.

4) 치료

- (1) Na 섭취 제한
- (2) 안정 : 교감신경계와 RAS 활성화 억제
- (3) 알부민 투여
- (4) 이뇨제 : 고용량 필요
- (5) 알부민과 이뇨제 병합투여 : 효과가 일시적이고 비용이 과다하기 때문에 꼭 필요한 경우에만 사용한다. 합병증으로 고혈압 46%, 저칼륨 혈증 40%, 고Na 혈증 17%, 호흡부전과 심부전이 올수 있다.

(6) ultrafiltration

2. 혈전색전증

소아 신증후군 환자에서 혈전색전증의 발생빈도는 성인에 비해 낮지만 보고자에 따라 1.8-5% 까지 보고하고 있으며, 하지의 심부 정맥 혈전, 폐동맥 색전증, 신정맥 혈전증 등이 주로 나타난다. 폐동맥 색전증은 아무런 자각증세 없이 나타날수 있어 증상없는 신증후군 환아에 폐 환기/관류 스킴을 실시해 19%의 이상소견을 보고하기도 해 신증후군 환자에서 혈전색전증의 실제 발생빈도는 훨씬 높을수 있다고 생각된다. 혈전색전증이 쉽게 생기는 기전은 다음과 같이 설명할 수 있다.

1) 혈소판 응집력 증가(Platelet hyperaggregability)

- (1) 혈청 LDL cholesterol의 증가
- (2) 고섬유소원 혈증 : 섬유소원이 혈소판에 있는 GPIIb-IIIa 수용체의 리간드로 작용하여 결합하게 되어 혈소판의 응집력을 증가 시킨다.

(3) 저알부민 혈증 : Arachidonic acid는 알부민과 결합하여 혈액내 존재하는데 저알부민 혈증으로 자유 arachidonic acid가 증가되어 따라서 thromboxane A₂ 생성이 증가된다.

(4) 혈소판의 음전하 상실 : 혈소판은 sialoglycoprotein의 영향으로 음전하를 띄고 있는데 이것이 소실되면 vWF와 혈소판의 GPIb 수용체와의 결합이 항진된다.

2) 혈소판의 혈관벽 유착성(Platelet adrence) 증가

vWF도 증가하고 혈소판의 응집력도 증가하기 때문에 유착성 역시 증가할수 있을것 같지만 섬유소원이 혈소판의 수용체를 미리 점유하기 때문에 혈관의 vWF와 결합할 여력이 없어 유착성은 떨어 질수 있다. 하지만 고지질혈증(특히 LDL)으로 혈관 내피세포가 손상되어 NO 생성 장애가 있고 혈소판의 활성화도 항진된 상태(혈중 b-thromboglobulin 증가로 증명된다)에서는 유착성이 증가할 수 있다.

3) 섬유소 생성(Fibrin formation) 증가

- (1) 고섬유소원증
- (2) 트롬빈 생성 증가 : antithrombin III의 요 배설증가로 혈청내 감소가 일어나지만 다른 항트롬빈제인 alfa2-globulin이 증가되어 설명하기가 쉽지않다. 응고인자 V와 VIII의 증가도 한 원인이 된다.
- (3) 섬유소 용해 감소 : 섬유소원 감소, alfa2-antiplasmin증가, 저알부민 혈증(알부민이 plasminogen과 섬유소 결합에 보조인자로 작용), Lp(a) 증가 등이 원인이 된다.

이같은 합병증의 치료는 다음과 같이 요약할수 있다

- 트롬빈 활성화 억제 항진: 고용량의 헤파린 (antithrombin III 와 결합하여 트롬빈 비활성화 조장)이나 부작용이 적고 반감기가 긴 저분자량 헤파린이 사용된다
- 트롬빈 생성 억제: coumarin 제제
- 섬유소원 감소: fibrates 사용으로 20-40% 까지 감소되지만 신증후군환아에서는 입증 안됨
- 섬유소 용해 항진: 알부민(plasminogen의 보조인자), Lp(a)저하 위해 ACE 억제제 사용

3. 고지혈증

신증후군 환자의 혈액내 지질분포의 특징은 콜레스

테롤과 중성지방(TG)이 증가하며 VLDL, IDL, LDL과 같은 리포단백이 증가하는 것이다. 반면에 HDL은 변화가 없거나 오히려 저하된 소견을 보인다. apolipoprotein 중에서는 apoB와 apoC-III가 증가하고 apoA는 저하된다. 이와 같은 혈중 지질의 변화는 다음 두가지로 설명한다.

1) 간에서 지질 생성의 증가

저알부민 혈중에 의한 교질삼투압의 저하가 자극되어 VLDL, LDL과 같은 리포단백의 합성이 증가된다.

2) 이화대사(Catabolism)의 저하

리포단백의 이화대사에 관여하는 효소는 lipoprotein lipase(LPL), hepatic lipase(HL), lecithin cholesterol acyltransferase(LCAT) 등이 있는데 이들 효소의 활성도가 저하된다. 특히 LPL은 활성에 보조인자로 apoC-II가 필요한데 apoC-II의 억제제로 작용하는 apoC-III가 증가하기 때문에 결국 LPL의 활성도가 저하되어 chylomicron과 VLDL에 있는 중성지질의 분해가 효과적으로 이루어 지지 못하게 된다.

또다른 특징은 LDL과 유사한 리포단백으로 간에서 만들어지며 apoB와 apolipoprotein(a)로 구성된 lipoprotein(a)(Lp(a))가 증가하는 것이다. Lp(a)는 atherogenicity와 thrombogenicity가 있어 심혈관 합병증의 병인에 중요한 역할을 한다. Lp(a)가 증가하면 plasminogen의 활성화를 억제하여 plasmin 생성을 저하시키고 따라서 평활근 세포 증식을 억제하는 TGFβ의 생성도 억제하게 되는데 때문에 미세혈전이나 지질 침착, atheroma 등이 쉽게 생길수 있다. 정상인의 경우 혈중농도가 20mg/dl 미만이지만 신중후군의 경우에는 환자의 60%가 30mg/dl 이상을 보이고 17%는 100mg/dl 이상 증가하기도 한다. 이들은 요단백이 소실되고 저알부민 혈증이 교정되면 정상화되는 것으로 미루어 저알부민 혈중에 따른 간내 생성이 증가되어 일어나는 것으로 생각된다.

혈중지질의 증가는 죽상경화증과 지속적인 신손상의 위험도가 높다는 점에서 문제가 된다. 실제 신중후군 환아에서 Ordenoz 등은 142명의 환자를 관찰한 결과 심근경색증의 위험도는 정상인 보다 2.8배, 심혈관 질환의 위험도는 5.6배 높은 것으로 보고 하였다. 하지만 이들중 미세변화는 12%에 불과하고 미세변화

신중후군 환아들에서는 고지질혈증을 보이는 기간이 길지 않기 때문에 합병증의 위험도는 높지않다고 볼수 있다. 따라서 lovastatin과 같은 지질저하 약물을 사용할 필요는 없을것 같다. Lp(a)의 경우에는 지질저하 약물을 사용해도 혈중치가 떨어지지 않기 때문에 신중후군의 관해에 오히려 적극적인 치료에 주안점을 두어야 할 것이다. 최근 ACE 억제제가 효과가 있다는 보고가 있다.

치 료

미세변화 신중후군 치료의 목적은 가능한 빨리 관해를 유발해 단백뇨가 소실 되도록 하여 합병증 발생을 예방하도록 하며, 재발을 방지하고, 치료에 의한 부작용을 최대한 줄이도록 하는데 있다.

치료방법은 사구체 병변을 유발한 원인을 교정해서 단백뇨를 없애고, 따라서 단백뇨에 의해 일어나는 여러 증상을 교정하는 면역요법과 비특이적으로 단백뇨를 줄이거나 단백뇨에 따라 파생되는 증상을 경감시키는 보조요법으로 나눌수 있다.

1. 면역 조절 요법(Immunomodulating Therapy)

- Corticosteroid
- Cytotoxic drugs
 - Cyclophosphamide
 - Chlorambucil
- Cyclosporin A
- Levamisole

2. 보조 요법(Supportive Therapy)

- 부종 : Diuretics
- 단백뇨 및 저알부민 혈증
 - ACE and ACE receptor inhibitors
 - NSAIDs
- 식이 요법: 저단백 식이
- 감염
- 고지질 혈증
- 혈전색전증

1) 면역 요법

(1) 스테로이드 요법

처음 발병한 미세변화 신중후군의 일차 치료는 스

테로이드로 이루어진다. 소아에게 ISKDC(1981)에 의 해 제안된 용법(prednisone 60mg/m²/day for 4 wks, then 40mg/m²/48 hrs for 4 wks)으로 치료 하게 되면 8 주내에 93%가 관해를 보이지만, 실제로 는 반응 보이는 환자 대부분이 치료시작후 14일에 단 백뇨 소실을 보이며 4주가 지나면 완전 관해를 보이 게 된다. 일부만이 8주가 되어서 관해를 보일수 있다. 따라서 8주가 지나도 반응을 보이지 않으면 스테로이 드 저항성이라 할수 있다.

성인은 소아와 달리 스테로이드 치료에 대한 반응 도가 낮고 또 늦게 나타난다. 1mg/kg/day(60mg/day)으로 반응 보일 때 까지, 최대 6 주까지 매일 투 여한후 1.6mg/kg으로 격일로 바꿔 투여하며 매달 0.2-0.4mg/kg/48hr로 감량하며 치료한다. 이같이 치 료할 경우 75-85% 만이 반응을 보이고 16주가 경과 되어 반응을 보이는 경우도 많이 있다. 따라서 성인에 서 스테로이드 저항성이라 할수 있으려면 적어도 16 주 까지는 기다려 보아야 한다.

이와 같은 용법으로 치료할 경우 재발율은 1년내 소아는 60%, 성인 30%, 5년내에는 소아 80%, 성인 50%를 보인다. 성인에서의 재발율은 소아보다 낮고 특히 노인의 재발은 드물다. 소아에서 재발빈도와 일 차 스테로이드 치료 기간과 끊는 방법과는 밀접한 관 계가 있어 같은 용량을 치료기간만 6주(매일)와 6주 (격일), 12주로 늘리게 되면 1년내 재발율이 36%로 줄게된다(Brodehl, 1991). 스테로이드 중단도 갑자기 끊기 보다는 서서히 끊어가는 것이 재발을 줄일수 있 다.

따라서 소아에서의 스테로이드 용법은 처음발병에 대한 치료의 경우 prednisone 60mg/m²/day 를 매 일 투여하여 단백이 3일간 연속적으로 음성이 되면 격일로 40mg/m²/48hrs로 바꿔 적어도 12주 지속하 도록 한다. 용량은 매달 5-10mg/m²/48hrs 씩 줄여 가도록 한다. 성인의 용법은 앞서 기술한 방법대로 투 여한다.

재발된 경우에는 일차 발병과는 달리 치료기간이나 치료용량이 추후 재발빈도와 상관 없기 때문에 60 mg/m²/day 로 투여한후 3일 연속 단백뇨 음성을 보 이면 40mg/m²/48hrs로 바꿔 4주간 투여한다. 성인은 1mg/kg/day 로 치료한후 반응 보이면 0.75mg/kg/48hrs로 바꿔 4주 치료하도록 하며, 늦게 반응 보

이는 환자는 처음 발병때의 치료법으로 투여한다.

통상 재발되는 경우에는 증세없이 단백뇨만 증가되 는데(>4mg/m²/hr) 많은 예에서 자연관해가 일어나 기 때문에 1주일 정도 기다리다 스테로이드 치료를 시작하자는 주장도 있지만 부종 등의 증세가 나타나면 합병증의 위험이 높아짐으로 조기치료를 주장하기도 한다.

자주 재발하거나 스테로이드 독성이 심하면 cyto- toxic 약물로 바꾸게 된다.

스테로이드 투여방법은 하루 3번으로 나눠 주거나 아침에 한번 단회로 주는 방법이 있는데 단회 요법 역 시 평균 9.6일 만에 단백뇨 음성을 보이며 빈번히 재 발하는 경우에는 용량을 0.2-1.5mg/kg/day로 줄여 단회 투여하여도 관해를 이룰수 있다(Warshaw, 1989)

고령 환자에서는 미세변화 신증후군 발병 처음부터 일차치료로 cyclophosphamide 2mg/kg/day 또는 chlorambucil 0.15mg/kg/day를 8-12주 투여한다.

조직병리 검사상 미세변화 조건을 보이지만 스테로 이드 치료에 전혀 반응보이지 않는 환자는 소상사구체 경화증으로 취급하는 것이 타당하다.

(2) Cyclophosphamide(Ctx)와 Chlorambucil(Chl)

1년에 4번이상 재발하거나 스테로이드 의존성을 보 이는 경우, 스테로이드 독성이 심해 더이상 스테로이 드 사용이 힘들 경우에는 cytotoxic alkylating 약물 을 사용하게 된다. 이들 약제들의 특성은 약제 투여 기간과 관해유지율과 밀접한 관계가 있어 6주미만으 로 투여하면 1년후 관해 유지율이 27%에 지나지 않 지만 12주 사용할 경우 66%가 관해를 보인다. 하지만 투여 용량이 많아지면 그만큼 부작용 발생빈도도 증가 함으로 적당선에서 조정해야 한다. 스테로이드 의존성 없이 빈번한 재발만을 보이는 경우에는 일단 스테로이 드로 관해를 일으킨후 스테로이드를 줄여가면서 Ctx 2mg/kg/day 8 주, 또는 Chl 0.15mg/kg/day 8주 투 여한다. 스테로이드 의존성이 있는 경우에는 재발빈도 가 높기 때문에 12주 까지 연장한다. 이렇게 하면 5년 까지 50% 이상이 관해를 유지한다. 재발될 경우 추가 사용은 하지 않는다. Ctx과 Chl과의 효능이나 부작용 의 정도에 대한 비교연구는 아직 없다.

부작용을 최소화 하기위해 정맥을 통해 투여하기도 하는데 좋은 결과를 얻고 있다.(Ctx 500mg/m² iv

per month for 6 months).

관찰될 수 있는 부작용은 다음과 같다.

① 과립구 결핍증: 사용 용량과 관계있으며 두약제가 비슷하다

② 생식선 독성: 부정자궁은 총용량이 Ctx 300 mg/kg 이상, Chl 10mg/kg 이상 일때 위험하다

③ 방광 독성: 출혈성 방광염이나 방광 섬유화는 Ctx의 대사 산물인 acrolein에 의해 생기며 이뇨로 예방할수 있다. Chl에서는 볼수 없다

④ 악성종양: 악성 임파종이나 백혈병이 올수 있지만 총사용량이 체중 70kg 기준으로 Ctx 80g, Chl 7g 이상인 경우이다

(3) Cyclosporin A(CyA)

스테로이드 의존성이나 스테로이드 저항성인 경우, cytotoxic 약물 사용후 다시 빈번한 재발을 보일 경우 CyA를 쓸수 있다. 스테로이드로 일단 관해를 일으킨후 사용하게 되는데 약을 중단하면 거의 대부분 재발한다. 따라서 소량을 지속적으로 쓰거나 서서히 줄여가도록 한다. 이약은 치명적인 신손상을 가져오기 때문에 미세변화 신증후군의 경우 매우 조심스럽게 사용하여야 한다.

CyA 사용의 권고 사항은 다음과 같다.

① 사용량: 소아 100-150mg/m²/day, 성인 5mg/kg/day

② 3 개월내 반응이 없으면 사용 중단

③ 혈청 creatinine과 혈압, 혈액 CyA치 정기적 측정(혈중농도 100-150ng/mL 유지)

④ 혈청 creatinine이 30%이상 증가하면 CyA를 0.5-1.0mg/kg/day 까지 줄인다.

⑤ 유지량은 가능한 소량으로 하며 관해상태가 유지되면 6-12 개월후 매 2개월마다 25%씩 줄인다

⑥ 2년후에는 점차 줄여 끊도록 하며 지속할 경우, 신조직 검사를 다시해서 간질의 변화를 확인한다

FK 506(tacrolimus)가 사용되기도 하지만 CyA와 비슷한 성적을 보이고 있다.

(4) Levamisole

원래 기생충약으로 개발 되었지만 면역 활성화 작용이 있는 것이 확인되어, 특히 T-세포 성숙화 작용, 빈번한 재발을 보이는 미세변화 신증후군에서 재발빈도를 낮추고 스테로이드 사용량을 줄이기 위해 사용되었다. 영국 소아신장 학회의 다기관 연구 결과에 따라

면(levamisole 2.5mg/kg QOD) 투약 4개월후 대조군의 30명중 4명보다 높은 31명중 14명이 관해를 유지했고 투약중단후 3개월 지나서는 14명중 10명이 재발했다. 인도 그룹의 결과는(levamisole 2-3mg/kg twice a week) 관찰기간을 30개월로 늘려 본 결과 치료군이 재발빈도도 낮고 관해기간도 긴 경향을 보였지만 두그룹의 의미있는 차이는 없었다. 드물지만 백혈구 감소증이 관찰되었다.

스테로이드 사용량을 줄이고 관해를 유지하는 효과가 있긴 하지만 좀더 연구가 필요하다.

(5) Pefloxacin

3명의 빈번한 재발을 보이는 환자에 퀴놀론 제제인 pefloxacin을 투여하여 관해를 보았다는 보고가 있다.(Pruna, 1992)

2) 보조 요법

보조 요법의 목적은 단백뇨에 의해 나타나는 증상들을 경감시켜 합병증의 발생을 줄이는데 있다. 특히 면역요법에 반응하지 않아 단백뇨가 지속되는 경우에 중요한 의미를 갖는다.

(1) 부종

신증후군 환자의 부종을 교정하기 위해 나트륨 섭취 제한과 이뇨제를 사용한다. 단순히 나트륨 섭취 제한만으로는 부종이 조절되지 않아 이뇨제를 사용하게 되는데 thiazide계통 보다는 강력한 loop diuretics인 furosemide, ethacrinic acid, bumetamide 등을 사용하게 된다. 특히 furosemide 고용량 25-2000mg까지 경정맥 또는 경구로 투여하게 된다. 세뇨관내에 있는 알부민과 결합하여 작용되지 못하게 하기 때문에 극복하기 위해 고용량이 필요한 것이다. 이때 효과를 높이기 위해 hydrochlorothiazide(25-50mg/day)나 metolazone(2.5-10mg/day) 병합 투여 할수 있다. 하지만 급격한 혈류량 감소에 따른 체중감소는 급성 신부전증이나 혈전색전증의 위험이 있기 때문에 하루에 500gm 이상의 체중감소는 바람직하지 않다.

임상에서 보편적으로 사용하는 방법은 알부민과 furosemide 병합투여이다. Haws(1993)의 관찰결과를 보면 이러한 병합투여로 일시적 체중감소는 오지만(평균 1.2%) 즉시 원래대로 회복되며 고혈압(46%), 저칼륨증(40%), 고나트륨증(17%), 호흡곤란이나 심부전까지도 관찰할 수 있어 기대하는 효과는 경미하고 대신에 가격도 비싸고 부작용도 많기 때문에 사용에

신중해야 할 것 같다. 미세변화 신증후군에서는 특히 스테로이드 치료로 쉽게 반응보여 이뇨가 오기 때문에 합병증이 있는 경우가 아니면 사용에 조심해야 하겠다.

(2) 단백뇨 및 저알부민 혈증

① ACE inhibitors and ACE receptor antagonist(losartin)

당뇨병성 신증에서 단백뇨가 줄어드는 것이 확인된 후 일반 신증후군에서도 시험적으로 사용되고 있다. efferent arteiole 의 수축을 억제하여 사구체내 모세혈관의 hydrostatic pressure를 낮춰 사구체 여과율이 저하되어 나타나는 현상으로 설명하지만 상대적으로 단백뇨가 많이 줄기 때문에 GBM의 투과율에도 관계하는 것이 아닌가 생각하고 있다. 단백뇨의 감소는 약용량, 사용기간, 나트륨 섭취 제한 정도에 비례해서 나타난다. 효과는 수주가 경과되어야 나타나며 나트륨 섭취를 하루 50-100mEq 까지 줄여야 한다.

② NSAID

단백에 대한 사구체 혈관의 투과성 감소, 사구체 혈관 압력 저하, 여과 면적의 감소 등으로 단백뇨가 줄어드는데 효과는 비교적 빠리 나타나며(1주이내) indomethacin(150mg/day) 등이 사용된다. 하지만 치명적인 신손상(급성 신부전, 간질성 신염)이 올수 있기 때문에 사용에 주의하고 미세변화에서는 사용하지 않는다.

(3) 식이요법

흔히 소변으로 단백이 많이 빠져 나간다 하여 고단백식을 권장하지만 이럴 경우 오히려 단백에 대한 사구체 혈관의 투과력 증가로 단백뇨가 증가되어 혈중 알부민 농도가 저하된다. 하루 단백 섭취량을 0.8g/kg 까지 줄이게 되면 간내 알부민 합성은 줄지만 단백뇨가 줄어 전체적으로는 오히려 혈중 알부민 농도가 증가하게 된다. 따라서 고단백 섭취가 신손상에도 관여한다는 점을 고려하면 어느 정도의 단백제한은 필요할 것으로 본다. 저지방 식사(하루 콜레스테롤 200mg이하, 총칼로리의 30%미만의 총지방, 총칼로리의 10% 정도의 불포화 지방산)로 LDL이 15-20% 감소되었다고 하지만 환자의 호응도가 약하기 때문에 식이요법으로 고지질혈증을 고치는 것은 힘들다.

(4) 감염

소아 신증후군 환아에서 가장 문제가 되는 감염증

은 복막염과 폐혈증이다. 원인균은 S. Pneumoniae 47%, E.coli 14.1%, H.Influenza 3.1%, Streptococci 9.5%, 기타 9.4%, 배양 안된 경우 16.4%로 폐렴구균의 감염빈도 제일 높다. 따라서 빈번히 재발하는 신증후군 환아에 폐렴구균에 대한 예방주사는 필요할 것으로 생각된다. 불활성화 세균 백신은 관해후 3-6 개월후 실시할 것을 권장하고 있고 생균 바이러스 백신은 사용치 말아야 한다.

(5) 고지질 혈증 및 혈전색저증에 대한 치료 및 예방은 다른 신질환에서 다루지겠지만 특히 미세변화 신증후군에서 관찰되는 혈전색저증은 이뇨제의 과다사용이나 감염과 관련해서 나타나는 경우가 많기 때문에 이들에 대한 예방이 중요하다 하겠다.

REFERENCES

- 1) Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M: *A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. Kidney Int 40:453-460, 1991*
- 2) Tomizawa S, Maruyama K, Nagasawa N, Suzuki S, Kuroume T: *Studies of vascular permeability factor derived from T lymphocytes and inhibitory effect of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome. Nephron 41:157-160, 1985*
- 3) Schnaper HW: *A regulatory system for soluble immune response suppressor production in steroid responsive nephrotic syndrome. Kidney Int 38:151-159, 1990*
- 4) Levin M, Gascoine P, Turner MW, Baratt TM: *A highly cationic protein in plasma and urine of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. Kidney Int 36:867-877, 1989*
- 5) Dantal J, Bigot E, Bogers W: *Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. N Eng J Med 330:7-14, 1994*
- 6) Bustos C, Gonzalez R, Muley R, Alonoso JL, Egido J: *Increase of tumor necrosis factor-alpha synthesis and gene expression in peripheral blood mononuclear cells of children with idiopathic nephrotic syndrome. Eur J Clin Invest 24:799-805, 1994*
- 7) Humphrey MH: *Mechanism and management of nephrotic edema. Kidney Int 45:266-281, 1994*
- 8) Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Ben

- Maadi A, Jazaerli N, Radier C: *Prevention of thrombotic complication of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. Nephron 69:20-28, 1995*
- 9) Rabelink T, Zwagnga JJ, Koomans H, Sixma JJ: *thrombosis and hemostasis in renal diseases. Kidney Int 46:287-296, 1994*
 - 10) Kaysen GA: *Hypertlipidemia of the nephrotic syndrome. Kidney Int 39(Suppl 31):s8-s15, 1991*
 - 11) Bartens W, Wanner C: *Lipoprotein(a): New insight into an atherogenic lipoprotein. Clin Investig 72:558-567, 1994*
 - 12) Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH: *The increased risk of coronary heart diseases associated with nephrotic syndrome. Kidney Int 44:638-642, 1993*
 - 13) Ponticelli C, Passerini P: *Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. Kidney Int 46:595-604, 1994*
 - 14) Niaudet P, Broyer M, Habib: *Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. Clin Nephrol 35(Suppl 1):s31-s36, 1991*
 - 15) Warshaw BL, Hymes LC: *Daily single-dose and daily reduced-dose prednisone therapy for children with nephrotic syndrome. Pediatr 83:694-699, 1989*
 - 16) Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK: *Intravenous pulse cyclophosphamide-a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 8:1-3, 1994*
 - 17) British Association for Paediatric Nephrology: *Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. Lancet 337:1557-1561, 1991*
 - 18) Pruna A, Metivier F, Akposso K, Saltiel C, Bedrossian J, Idatte J, Nochy D, Druet: *Pefloxacin as first-line treatment in nephrotic syndrome. Lancet 340:728-729, 1992*
 - 19) Haws RM, Baum M: *Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. Pediatr 91:1142-1146, 1993*
 - 20) Mansy H, Goodship TH, Tapson JS, Hartley GH, Kesvey P, Wilkinson R: *Effect of a high protein diet in patients with the nephrotic syndrome. Clin Science 77:445-451, 1989*