

스테로이드에 반응을 보인 신증후군 환아에서 재발 예측인자로서 고지혈증의 중요성

중앙대학교 의과대학 소아과학교실
정순필, 홍순철, 임성준, 임인석, 최응상

= Abstract =

The Significance of Hyperlipidemia as a Predictive Factor of Relapse in Corticosteroid Sensitive Nephrotic Syndrome

Soon Pil Jung, M.D., Soon Cheul Hong, M.D., Seong Joon Lim, M.D.,
In Seok Lim, M.D., Eung Sang Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : One of the most difficult problems in the care of children with nephrotic syndrome remains the occurrence of relapses, despite initial response to steroids. Constantinescu reported that rapidity of initial response to steroid therapy could predict fewer relapses in the first year. So we evaluated the changes in serum lipid abnormalities in children with corticosteroid sensitive nephrotic syndrome before steroid treatment and the correlation between serum lipid levels and renal function, days to remission.

Methods : We analyzed the medical records of children who were managed by us between October 1994 and August 2000. In 33 patients with corticosteroid sensitive nephrotic syndrome, we evaluated the correlation between serum lipid levels and renal function [Creatinine clearance(Ccr)] and proteinuria before steroid treatment, and days to remission defined as the third day when the patient's urine becomes protein free.

Results : There were 21 males and 12 females. Median age at presentation was 6.4 years (range: 1.8-17.3 years). Median days to remission were 15.4 days (range 4-42 days) on Prednisolone 60mg/m² daily. The increased levels of triglyceride, total cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein B, total cholesterol/HDL cholesterol, Lipoprotein(a) were observed. But the level of HDL cholesterol was not increased. Serum albumin was decreased and proteinuria was increased before steroid treatment. But Ccr was not decreased. There were negative correlation between serum albumin and total cholesterol ($r = -0.5157, P < 0.005$), LDL cholesterol ($r = -0.5543, P < 0.005$), total cholesterol/HDL cholesterol ($r = -0.4506, P < 0.01$), lipoprotein(a) ($r = -0.4570, P < 0.025$), apolipoprotein B ($r = -0.5297, P < 0.025$), apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ($r = -0.5851, P < 0.01$), apolipoprotein B/HDL cholesterol ($r = -0.4961, P < 0.05$) before steroid treatment. There was no correlation between proteinuria and serum lipid profiles. Also Ccr and serum lipid profiles were not correlated. There was positive correlation between days to remission and HDL

cholesterol ($r = +0.4511, P < 0.05$), apolipoprotein B ($r = +0.5190, P < 0.05$), apolipoprotein B/HDL cholesterol ($r = +0.7169, P < 0.005$).

Conclusions : This results reveal that HDL cholesterol, apolipoprotein B and apolipoprotein B/HDL cholesterol can be used as a predictive factor in corticosteroid sensitive nephrotic syndrome. We could not determine the significant level of these lipids for insufficient patients number, but these level may predict future relapses of corticosteroid sensitive nephrotic syndrome patients and thus may allow to better management and treatment protocols. More data and long term follow up studies should be needed. (*J. Korean Soc Pediatr Nephrol* 2001 ; 5 : 136-46)

Key words : Hyperlipidemia, Nephrotic syndrome, Predictive factor, Relapse, Remission, Steroid

서 론

신증후군은 소아에서 가장 흔한 사구체 질환으로서 단백뇨, 저알부민혈증 (저단백증), 부종, 고지혈증이 특징인 증후군이다. 소아에서의 발생률은 2-7명/100,000명/년이며 발생 연령은 보통 18개월-6세 사이이고 남자에서 2배정도 많이 발생한다. 다양한 조직학적 소견이 발견되나 75%정도는 미세 변화형의 신증후군이며 이 경우에는 스테로이드에 반응이 좋으며 대부분 20대 후반기에 자연적으로 회복된다.

신증후군의 특징인 고지혈증은 순환중인 지단백의 제거감소와 간에서의 지방 생성의 증가가 원인으로 받아들여지고 있다^{1,4}. 실험적인 결과와 신질환 환자의 증가된 혈중 지단백은 점진적인 신기능 저하를 초래하는 사구체 경화증(glomerulosclerosis)과 신세뇨관 간 질성질환(tubulointerstitial lesions)과 연관이 있을 것으로 추측되고 있다^{5,6}. 또한 반복적으로 재발되는 신증후군인 경우에는 더욱 심한 고지혈증의 소견이 관찰됨이 보고되었다⁷. 현재까지 여러 지질 및 지단백들이 신기능과의 연관성 및 임상경과의 예측인자로 연구대상이 되어왔다.

많은 지단백증 동맥경화 및 심혈관 질환과의 연관성이 밝혀진 lipoprotein(a) (Lp(a))를 이용하여 신증후군의 경과를 예측해 보려는 연구가 진행되었고^{8,9} apolipoprotein B를 포함하는 지단백과 low density lipoprotein(LDL) cholesterol등도 진행성 신기능 저하의 원인 중 하나로 추측되어지고 있다⁶.

또한 스테로이드에 반응을 보였던 신증후군 환자의 재발 가능성의 예측인자에 대한 여러 보고가 있었는데, 이것은 신증후군 환자의 궁극적인 예후는 양호하지만 치료시의 어려움은 빈번한 재발이기 때문이다. 초발시 또는 재발시 장기간의 스테로이드 치료가 관해 기간을 연장시킨다는 보고가 있었으나 재발의 빈도에 영향을 미치는지는 아직 확실하지 않다. 최근에는 스테로이드에 반응을 보이는 신증후군 환자에서 관해기까지의 기간이 짧을수록 재발의 빈도가 의미 있게 적음이 보고되었다¹⁰.

따라서 본 연구는 신증후군으로 처음 진단 후 스테로이드에 반응을 보였던 환아들을 대상으로 스테로이드를 사용하기 전의 고지혈증의 정도가 환자의 신기능 및 관해 유도기간을 예측할 수 있는 연관성이 있는지 알아보고자 시행되었으며, 만약 관해 유도기간과 연관성이 있다면 재발 가능성이 높은 신증후군 환아를 조기에 선별할 수 있게되어 환자의 장기적인 치료에 도움이 될 것이다.

접수 : 2001년 7월 20일, 승인 : 2001년 9월 12일
책임저자 : 정순필
용산구 한강로3가 65-207
중앙대의료원 용산병원 소아과외국
전화: 02) 748-9967 FAX : 02) 795-4698
E-mail : pedidocor@korea.com

대상 및 방법

1. 연구대상

1994년 10월부터 2000년 8월까지 본원 소아과에서 입원했던 환아 중 처음으로 신증후군으로 진단된 후 스테로이드 치료에 반응을 보였던 33명을 대상으로 이들의 입원 및 외래 기록지를 중심으로 후향적으로 분석하였다.

2. 연구방법

신증후군은 40mg/m²hr 이상의 단백뇨, 혈청 알부민 2.5g/dl 이하, 고지혈증, 전신 부종이 있는 경우로 정의하였고 스테로이드를 사용하기 전 12시간 금식시킨 후 아침에 혈액 채취를 시행하였으며, 자동계산기(HITACHI 747, Japan)를 이용하여 혈청 알부민, triglyceride(TG), total cholesterol(TC), high density lipoprotein(HDL) cholesterol, low density lipoprotein(LDL) cholesterol을 분석하였고 lipoprotein(a) (Lp(a))는 Enzyme linked immunosorbent assay(BIO-RAD 450, Japan)를 이용하였고 apolipoprotein AI(apoA1)과 apolipoprotein B(apoB)는 Rate Nephelometry(BN 100, Germany)로 분석하였으며 24시간 소변검사를 시행하여 크레아티닌 청소율(Creatinine clearance, Ccr), 단백뇨를 분석하였고 스테로이드 사용 후 관해기에 이르기까지의 기간(days to remission)은 스테로이드 사용 후부터 3일간 연속적인 소변검사서 단백뇨가 소실된 기간으로 산출하였다. 단백뇨의 소실은 Albustik test에서 단백이 음성 또는 trace일 경우로 정의하였다. 치료시 사용된 스테로이드는 Prednisolone 60 mg/m²/24hr(최대 60 mg)을 하루 4회 분복 하였고 처음 발생한 경우에는 단백뇨가 소실되면 격일 간격으로 60 mg/m²(최대 60 mg)를 4주간 사용한 후 중단하였고 재발인 경우는 단백뇨가 소실된 후 1주간 더 사용한 후 3-6개월간 격일 간격으로 60 mg/m²(최대 60 mg)를 사용한 후 용량을 줄이면서 중단하였다.

3. 통계처리

각각의 혈청 지질, 지단백과 혈청 알부민, 크레아티

닌 청소율, 단백뇨, 관해 유도기간의 평균과 표준편차를 구하였고 각각의 혈청 지질, 지단백과 혈청 알부민, 크레아티닌 청소율, 단백뇨, 관해 유도기간과의 상관성은 Pearson's coefficient를 이용하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환아 33명은 International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)의 기준¹⁾으로 진단된 신증후군 환아들 이었고, 이중 남자는 21 명(평균연령 6.4±4.6세), 여자는 12명(평균연령 6.3±3.8세)이었다(Table 1). 후향적 분석기간 동안 처음에는 스테로이드에 반응을 보였던 환아 중 16명의 환아가 신생검을 시행하였다(Table 2).

Table 1. Demographic data of patients

Sex	Number	Age(year)
Male	21	6.4±4.6
Female	12	6.3±3.8
Total	33	6.4±4.1

Table 2. Characteristics of renal pathology

Renal pathology	Male	Female	Percentage of total patients (%)
MCNS*	9	-	56
FSGS**	-	5	31
MPGN §	-	1	6.5
HSP	1	-	6.5
Total	10	6	100

*: Minimal change nephrotic syndrome

** : Focal segmental glomerulosclerosis

§ : Membranoproliferative glomerulonephritis

|| : Henoch Schönlein Purpuric nephritis

2. 고지혈증의 정도

33명의 모든 신증후군 환자에서 고지혈증 소견이 관찰되었으며 이중 triglyceride (343.2 ± 157.6 mg/dL), total cholesterol (430.7 ± 138.6 mg/dL), LDL cholesterol (306.1 ± 120.6 mg/dL), apoB (2.9 ± 1.2 g/L), lipoprotein(a) (96.0 ± 70.0 mg/dL), total cholesterol/HDL cholesterol (8.8 ± 4.5)은 증가하였으나 HDL cholesterol (55.9 ± 22.8 mg/dL)은 증가하지 않았다(Table 3).

Table 3. Level of lipoprotein parameters

Lipoprotein parameters	Mean ± SD	Normal range
Triglyceride(mg/dL)	343.2 ± 157.6	28- 160
Total cholesterol(mg/dL)	430.7 ± 138.6	130- 250
High density lipoprotein cholesterol(mg/dL)	55.9 ± 22.8	26- 63
Total cholesterol/high density lipoprotein cholesterol	8.8 ± 4.5	4.4- 5.0
Low density lipoprotein cholesterol(mg/dL)	306.1 ± 120.6	60- 150
Lipoprotein(a)(mg/dL)	96.0 ± 70.0	15- 40
Apolipoprotein A1(g/L)	1.9 ± 0.7	1.15- 2.2
Apolipoprotein B(g/L)	2.9 ± 1.2	0.6- 1.30
Apolipoprotein B/apolipoprotein A1	1.7 ± 0.9	0.0- 1.30
Apolipoprotein B/high density lipoprotein cholesterol	6.3 ± 0.9	-

3. 스테로이드를 사용하기 전의 혈청 알부민, 단백뇨, 크레아티닌 청소율, 관해 유도기간 정도

혈청 알부민은 1.7 ± 0.8 g/dL로 감소되었고, 단백뇨는 3.8 ± 3.2 g/24hr로 증가보이나, 크레아티닌

청소율은 121.7 ± 47.7 mL/min/1.73m²로 감소되지 않았으며 관해 유도기간은 15.6 ± 11.0일이 필요했다(Table 4).

Table 4. Level of serum albumin, proteinuria creatinine clearance, the days to remission

	Mean ± SD	Normal range
Serum albumin(g/dL)	1.7 ± 0.8	3.9- 5.0
Proteinuria(g/24hr)	3.8 ± 3.2	<4mg/m ² /hr
Creatinine clearance (mL/min/1.73m ²)	121.7 ± 47.7	126.5 ± 24.0
Days to remission	15.6 ± 11.0	-

4. 혈청 지질 및 지단백과 관해 유도기간과의 상관관계(Table 5)

관해 유도기간은 HDL cholesterol (r = +0.4511, P<0.05), apoB (r = +0.5190, P<0.05), apoB/HDL cholesterol (r = +0.7169, P<0.005)과 양의 상관관계가 있었다(Fig 1-3). 관해 유도기간은 triglyceride, total cholesterol, LDL cholesterol, total cholesterol/HDL cholesterol, lipoprotein(a), apoA1, apoB/apoA1과는 상관 관계를 보이지 않았다.

5. 혈청 지질 및 지단백과 알부민, 혈청 지질 및 지단백과 단백뇨, 혈청 지질 및 지단백과 크레아티닌 청소율과의 상관관계(Table 5)

혈청 알부민은 total cholesterol (r = -0.5157, P<0.005), LDL cholesterol (r = -0.5543, P<0.005), total cholesterol/HDL cholesterol (r = -0.4506, P<0.01), Lp(a) (r = -0.4570, P<0.025), apoB (r = -0.5297, P<0.025) apoB/apoA1 (r = -0.5851, P<0.01), apoB/HDL cholesterol (r = -0.4961, P<0.05)등과 음의 상관관계가 있었다. 단백뇨와 크레아티닌 청소율은 혈청 지질 및 지단백등과 상관관계를 보이지 않았다.

Table 5. Pearsons's coefficient between lipoprotein parameters and serum albumin, proteinuria Ccr, days to remission

Lipoprotein parameters	Serum albumin (g/dL)	Proteinuria (g/24hr)	Ccr (mL/min/1.73m ²)	Days to remission
TG(mg/dL)	-0.2501	-0.1742	+0.1102	-0.3416
HDL cholesterol(mg/dL)	+0.1434	+0.0612	-0.0165	+0.4511*
TC(mg/dL)	-0.5157	+0.0884	+0.0589	+0.1095
LDL cholesterol(mg/dL)	-0.5543	+0.1353	+0.0421	+0.1094
TC/HDL cholesterol	-0.4506 §	-0.0851	-0.0903	-0.0371
Lp(a)(mg/dL)	-0.4570**	+0.0821	+0.1934	+0.2180
ApoA1(g/L)	+0.1801	+0.0029	-0.0157	+0.2321
ApoB(g/L)	-0.5297**	-0.0554	-0.3733	+0.5190*
ApoB/ApoA1	-0.5851 §	-0.1805	-0.2021	+0.3792
ApoB/HDL cholesterol	-0.4961*	-0.2335	-0.3360	+0.7169

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.025$, §: $P < 0.01$, ||: $P < 0.005$

TG: tryglyceride

HDL: high density lipoprotein

TC: total cholesterol

LDL: low density lipoprotein

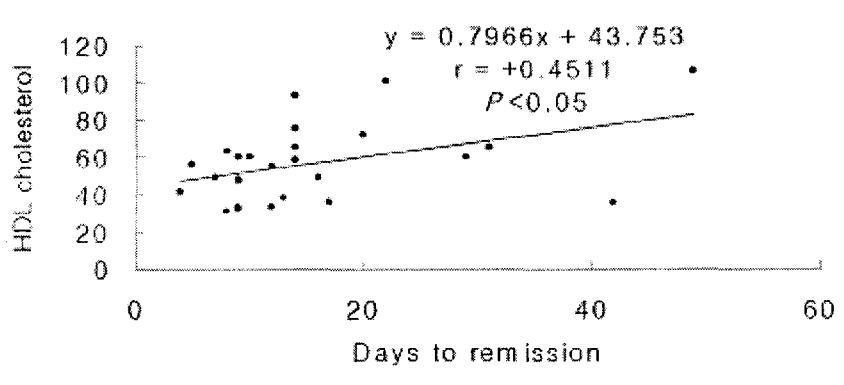


Fig 1. Correlation between HDL cholesterol and Days to remission

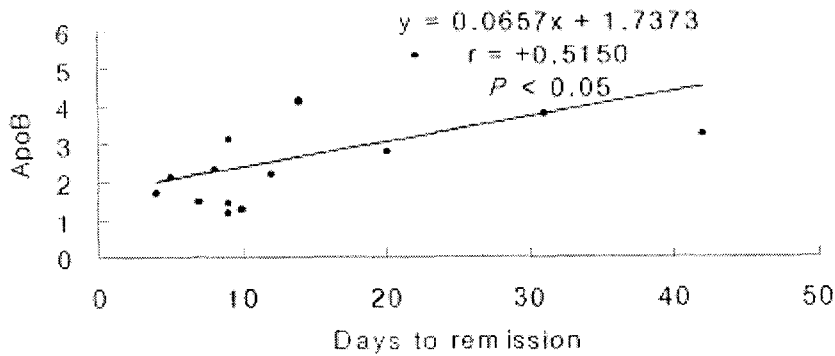


Fig 2. Correlation between ApoB and Days to remission

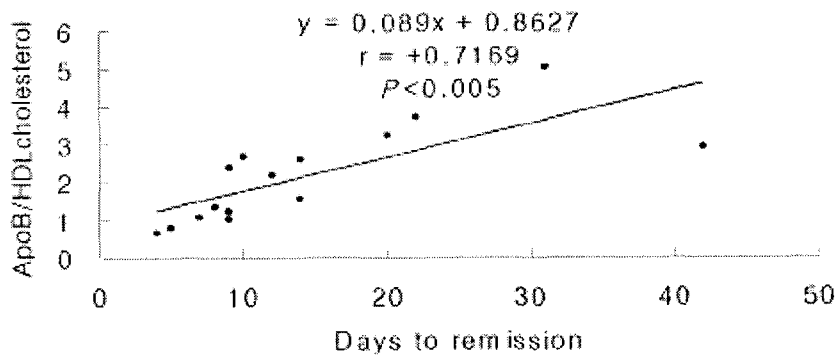


Fig 3. Correlation between ApoB/HDL cholesterol and Days to remission

고찰

신증후군과 만성신부전에서 지질과 지단백의 이상은 잘 알려진 사실이다. 1969년에 Berlyner와 Mallick등은 신증후군에서 허혈성 심질환의 빈도가 증가함을 발견하였으며, 1982년에 Moorhead는 만성 신질환이 지질 대사 이상에 의해 매개된다는 가설을 발표했었고, 허혈성 심질환을 일으키는 것처럼 고지혈증이 신장에 직접 또는 간접적으로 영향을 끼쳐 진행성 신사구체 손상을 유발하여 신부전까지 초래하는 원인으로 추측되어지고 있다⁴ 이후 많은 연구에서도 고지혈증이 신증후군에서 신손상을 유발함이 보고되었다. 고지혈증이

심혈관 질환에 끼치는 영향에 대한 많은 연구가 진행되어¹⁶ 고지혈증과 뇌혈관 및 심혈관 질환과의 연관성이 밝혀진 후 신질환에서 발견되는 지질 이상소견도 신손상을 유발할 것으로 생각되어지고 있다³ 아직까지 정확한 원인은 밝혀지지 않았으나 성인까지 지속되는 소아 신증후군의 환자의 경우에는 고지혈증에 대한 이해는 환자의 장기적 치료 측면에서 중요한 의미를 갖게 될 것이다.

수년간 신증후군에서 발생하는 고지혈증의 원인에 대한 연구가 진행되어 왔으며 Alpel등은 간에서 지방합성의 증가는 혈청 알부민 감소 또는 삼투압의 감소와 관련이 있으며 또한 소변으로 지단백, 또는 다른 지

방 조절 물질의 배설도 지방의 합성을 촉진할 수 있다고 보고하였다¹⁷⁾ 현재는 지단백의 간생성의 증가와 순환중인 지단백의 제거 감소가 고지혈증의 원인으로 추측되고 있으나 이로 인해 각각의 지질 및 지단백의 농도에 어떤 영향을 끼치는지는 아직까지는 명확하지 않다¹⁸⁾

본 연구에서는 지질 및 지단백들은 혈청 알부민과는 음의 상관관계를 보이나 단백뇨와는 상관관계가 없었는데 이것은 본 연구에서의 고지혈증은 혈중 지단백의 제거보다는 간에서 지단백 생성의 증가로 발생함에 합당한 소견으로 생각된다.

신증후군에서 고지혈증이 발생하는데는 지질대사 과정 중에 많은 단계가 영향을 받을 수 있고 단백뇨의 정도와 신기능의 감소 정도도 고지혈증에 영향을 끼친다¹⁹⁾ 신장의 병리학적 소견을 포함하여 연령, 영양상태, 비만, 스테로이드 치료, 이노제, β -blocker 등도 지단백의 농도에 영향을 끼칠 수 있다고 알려져 있다²⁰⁾ 일반적으로 신증후군에서는 총콜레스테롤, LDL cholesterol이 상승되어있고 단백뇨가 심한 경우 또는 알부민 감소가 심한 경우에는 very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol과 TG도 증가한다. apolipoprotein의 변화도 발생하는데 apolipoprotein B가 증가하며, lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT)의 감소로 인해 HDL3에서 HDL2로의 전환을 감소시켜 apolipoprotein CII가 감소된다. 또한 경쟁적 억제제인 apolipoprotein CIII가 증가하여 LPL의 활성도가 감소한다^{21,22)} HDL의 농도는 상승, 정상, 감소등 다양하게 보고되고 있으나 동맥경화를 예방하는 HDL2는 감소하고 HDL3는 약간 상승한다^{23,24)} 1987년 Strauss 등은 신증후군에서 고지혈증이 반드시 지속되는 것은 아니나 때로는 신증후군의 활성도와 연관이 있어 지속적으로 상승되어 있음을 보고하였다. 1984년 Zilleruelo 등은 미세 변화형 신증후군 환아에서 관해기가 유지된 상태에서도 콜레스테롤, TG, LDL, VLDL 등이 증가되었음을 보고하였고, Jose 등은 재발이 빈번한 경우에는 TC이 매우 높았음을 보고하였다^{19,25)}

본 연구에서도 대상이 되었던 모든 신증후군 환아에서 고지혈증의 소견이 관찰되었으나 이중 HDL cho-

lesterol(55.9 ± 22.8 mg/dL)은 증가소견이 관찰되지는 않았다. 이와 같이 각각의 지질 및 지단백의 상승 차이가 나는 것은 서로 다른 경과와 신증후군, 서로 다른 병리조직학적 소견과 지질대사 과정에 다양한 영향을 끼치는 요인이 작용한 결과로 생각되어진다.

실험적인 결과 또는 신질환 환자의 지질 침착 소견 등으로 증가된 지단백은 점진적인 신기능 저하를 초래하는 사구체 경화증(glomerulosclerosis)과 신세뇨관 간질성질환(tubulointerstitial lesion)과 연관이 있을 것으로 추측되어 왔으며 prostaglandin의 대사변화, 포화 지방산/불포화 지방산 비(ratio)의 증가, peroxidated 지단백의 증가가 신 사구체 손상을 유발하는 기전으로 예측되고 있다^{5,6,19)}

본 연구의 대상이 되었던 33명의 환아에서는 신기능을 평가하는 크레아티닌 청소율과 고지혈증과의 유의한 상관관계는 없었다. 이것은 초발하는 신증후군 환아를 대상으로 한 연구이므로 진행성 신질환에 의해 나타나는 신기능 저하를 초기에는 발견하지 못할 가능성도 있음을 시사한다고 할 수 있다. 따라서 초발하는 신증후군 환아에서 고지혈증으로 어떤 진행성 신기능 저하를 예측하는 것은 문제가 있을 것 같다. 하지만 재발하는 환아들의 경우에는 진행성 신기능 저하와의 연관성이 보고되고 있으므로 지질, 지단백에 대한 정기적인 관찰이 필요할 것이다.

신증후군 환아에서 고지혈증의 조기발견과 지속적인 관찰은 신증후군의 진행, 동맥경화의 가능성을 이해하는데 도움을 제공한다. 스테로이드에 반응을 보인 신증후군 환아의 대부분은 미세변화형으로 예후가 좋으나 자체의 진행에 따라 다양한 임상경과를 나타낸다. 이들 중 2/3는 재발을 한다^{26,27)}

본 연구에서 처음에는 스테로이드에 반응을 보이다 이후 빈번한 재발 및 다른 신조직 검사기준에 해당되어 신생검이 필요했었던 경우가 48%(16/33)이었다. 신생검 적응증은 ① 임상적으로 미세 변화 신증후군 이외의 소견이 보일 경우, ② 스테로이드를 적절한 용량으로 28일간 사용 후에도 반응이 없는 경우, ③ 자주 재발하는 경우, ④ 스테로이드 의존성 신증후군, ⑤ 스테로이드에 저항성이 발생한 경우, ⑥ 세포 독성 약제

를 사용하기 전으로 하였다. 이중에는 미세 변화형인 경우가 56%(9/16)이었다. 조직 검사가 시행되지 않았던 경우는 대부분 스테로이드에 반응이 좋았던 미세 변화형일 가능성이 높았다. 즉 본 연구에서도 재발된 경우의 56%가 스테로이드에 반응이 좋은 것으로 알려진 미세 변화형 신증후군으로 결국 신증후군 환아를 치료하는데 가장 큰 어려움은 처음에는 스테로이드에 반응을 보이나 이후 반복되는 재발임을 알 수 있었다. 왜냐하면 스테로이드는 효과적이지만 흔히 심한 부작용을 나타내기 때문이다. 임상적인 치료의 성공은 frequent relapses로 진행할 환아를 가능한 일찍 발견하는데 달려있다²⁹⁾ 따라서 신증후군 환아의 임상경과, 예후, 재발예측 인자에 대한 많은 연구가 진행되어왔다. 1966년 Corfield와 Schwartz는 발병시 나이가 많을수록 예후가 나쁘며 대부분의 환아는 스테로이드에 반응이 불량한 조직학적 소견 및 사구체 신염이었다고 보고했다. 하지만 다른 연구자들에 의하면 재발과 발병시 연령, 성별, 혈뇨와는 의미 있는 상관이 없다는 보고도 있어 불량한 예측인자로는 발병시 연령보다는 조직학적 소견 일 것으로 생각된다. 장기간의 고콜레스테롤 혈증이 지속된 경우에는 동맥경화의 발생 가능성이 많았으며, Susan 등은 신증후군 환자에서 심근경색, 뇌혈관질환을 포함한 심한 동맥경화질환을 보고하였다^{30, 31)}

스테로이드를 처음 사용한 후에 나타나는 반응 정도가 임상적 의미를 갖는다는 여러 보고가 발표되었다. 미세 변화형 신증후군 환아에서 첫 2년간 frequent relapses의 가능성을 가장 일찍 반영할 수 있는 지표로는 스테로이드에 처음 반응을 보인 후 첫 6개월간 발생하는 재발 횟수이며 첫 6개월간 재발이 없다면 첫 2년간의 경과는 양호할 것을 나타내는 훌륭한 지표가 될 수 있음이 보고되었다²⁹⁾ 1972년 Norman 등은 재발 가능성을 가장 잘 예측할 수 있는 것은 첫 발병 후 관해 유지기간이고 2년내에 재발이 없다면 재발의 가능성이 매우 적음을 시사한다고 발표하였다. Constantinescu 등은 스테로이드를 처음 사용했을 때 반응이 좋지 않았던 경우가 가장 나쁜 예후를 나타냈고 고혈압, 혈뇨가 동반된 경우에는 스테로이드 저항성으로

진행할 가능성이 많아 예후가 좋지 않았다고 보고하였다¹⁴⁾ Constantinescu 등은 그의 연구에서 가장 최초의 재발 예측 인자는 초기 스테로이드를 사용한 후 관해기에 들어서는데 필요한 기간이며 관해기에 들어서는 기간이 길어질수록 환아는 더욱 frequent relapses 또는 steroid dependent 했다고 발표하였다¹⁴⁾

본 연구에서 관해기 들어서기 위해 필요했던 기간은 15.6 ± 11.0 일로 평균적으로 미세 변화형의 신증후군에서 스테로이드에 반응을 보이기 위해 필요했던 기간과 비슷하였으나 이기간은 HDL cholesterol, apoB, apoB/HDL과 양의 상관관계를 보이고 있었다. 즉 신증후군으로 처음 진단되어 스테로이드 치료를 시작하기 전에 환아의 HDL cholesterol, apoB, apoB/HDL이 높다면 이런 환아들은 관해기까지 더 많은 기간을 필요로 할 것이고 이후 재발될 가능성이 더 높을 수 있다는 것을 추측할 수 있을 것이다. 특히 apoB를 포함하는 여러 지단백들은 현재 신기능 저하의 진행과의 상관관계가 있음이 밝혀지고 있어^{5, 6)} 더욱 의미가 있다.

재발을 조기에 예측할 수 있다면 이런 환아를 더욱 적극적으로 관찰하고, 환아와 가족에게 신 질환의 진행에 대한 준비를 가능하게 만들고 이런 환자들에게 선택적으로 재발을 예방 또는 최소화할 고안된 치료를 시도해 볼 수도 있게 될 것이다. 후향적 연구방법으로 시행된 본 연구는 대상 환아의 숫적 열세와 스테로이드에 반응을 보인 후 재발을 보였던 환아들에 대한 추적 관찰 자료의 미비함으로 인해 실제로 장기적으로 재발의 빈도가 증가했는지 확인하는데는 한계가 있었다. 앞으로 이런 측면에서 더 많은 연구가 이루어져야 하며, 실제로 재발예측 인자로 임상에 적용되기 위해서는 더 많은 환아를 대상으로 자세한 연구와 함께 재발하는 환아에 대한 장기적인 추적 검사가 필요할 것이다.

한 글 요 약

목 적 : 신증후군 환아의 궁극적인 예후는 양호하지만 치료시의 어려움은 빈번한 재발이다. 스테로이드에 반응을 보였던 신증후군 환아의 재발 가능성의 예

측인자에 대한 여러 보고가 있었는데 최근에는 스테로이드에 반응을 보이는 신증후군 환자에서 관해까지의 기간이 짧을수록 재발의 빈도가 의미 있게 적음이 보고되었다. 본 연구에서는 신증후군으로 처음 진단 후 스테로이드에 반응을 보였던 환아들을 대상으로 스테로이드를 사용하기 전의 고지혈증의 정도와 환자의 신기능 및 관해 유도기간과의 연관성을 검증하여, 고지혈증이 관해유도의 지연 혹은 빈발 재발 환자를 조기에 선별하여 예측지표로 사용될 수 있는지 알아보고자 시행하였다.

대상 및 방법 : 1994년 10월부터 2000년 8월까지 본원 소아과에서 입원했던 환아들 중 처음으로 신증후군으로 진단된 후 스테로이드 치료에 반응을 보였던 33명을 대상으로 이들의 입원 및 외래 기록지를 중심으로 후향적으로 분석하였다.

결 과 : 모든 대상 환아에서 고지혈증 소견이 관찰되었으며 이중 triglyceride, total cholesterol, LDL cholesterol, apoB, Lp(a), total cholesterol/HDL cholesterol은 증가하였으나 HDL cholesterol은 증가하지 않았다. 스테로이드를 사용하기 전의 혈청 알부민은 1.7 ± 0.8 g/dL로 감소되었고 단백뇨는 3.8 ± 3.2 g/24hr로 증가보이나 크레아티닌 청소율은 121.7 ± 47.7 mL/min/1.73m²로 감소되지 않았으며 스테로이드 사용 후 관해 유도기간은 15.6 ± 11.0 일이 필요했다. 혈청 알부민은 total cholesterol ($r = -0.5157, P < 0.005$), LDL cholesterol ($r = -0.5543, P < 0.005$), total cholesterol/HDL cholesterol ($r = -0.4506, P < 0.01$), Lp(a) ($r = -0.4570, P < 0.025$), apoB ($r = -0.5297, P < 0.025$), apoB/apoA1 ($r = -0.5851, P < 0.01$), apoB/HDL cholesterol ($r = -0.4961, P < 0.05$)등과 음의 상관관계가 있었다. 단백뇨와 크레아티닌 청소율은 스테로이드를 사용하기 전 혈청 지질, 지단백과 상관관계를 보이지 않았다. 관해 유도기간은 스테로이드를 사용하기 전 HDL cholesterol ($r = +0.4511, P < 0.05$), apoB ($r = +0.5190, P < 0.05$), apoB/HDL cholesterol ($r = +0.7169, P < 0.005$)과 양의 상관관계가 있었다.

결 론 : 본 연구를 통해 신증후군의 특징인 고지혈

증은 서로 다른 경과와 신증후군, 서로 다른 병리조직학적 소견과 지질대사 과정에 다양한 영향을 끼치는 요인에 의해 각각의 지질 및 지단백의 상승에 차이가 있을 수 있고 이런 지질 및 지단백의 상승은 주로 간에서 생성의 증가로 발생함을 알 수 있었다. 또한 지단백중 스테로이드를 사용하기전의 HDL cholesterol, apoB, apoB/HDL cholesterol등은 관해 유도기간과 의미 있는 양의 상관관계를 보여서 신증후군 환자의 재발을 예측 할 수 있는 지표로서 임상적인 의미를 부여할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Joven J, Espinel E, Oliver A : The influence of hypoalbuminemia in the generation of nephrotic hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 126 : 243- 52, 1996
2. Kaysen GA, Gambertoglio J : Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int* 31 : 1368- 76, 1987
3. Saito T : Abnormal Lipid Metabolism and Renal Disorders. *J Exp Med* 181 : 321- 37, 1997
4. Thabet MAEH, Salsedo JR : Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 7(5) : 559- 64, 1993
5. Attman PO, Alaupovic P, Samuelsson O : Lipoprotein abnormalities as a risk factor for progressive nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 56 : S14- 7, 1999
6. Attman PO, Alaupovic P, Samuelsson O : Progression of renal failure : Role of apolipoprotein B containing lipoproteins. *Kidney Int* 63 : S98- 101, 1999
7. Garnotel R, Roussel B : Changes in serum lipoprotein(a) levels in children with corticosteroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr*

- Nephrol 10 : 699-701, 1996
8. Noto D, Barbagallo CM : Lipoprotein(a) levels in relation to albumin concentration in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 55 : 2433-9, 1999
 9. Querfeld U, Lang M, Friederich JB : Lipoprotein(a) serum level and apolipoprotein (a) phenotypes in children with chronic renal disease. *Pediatr Res* 34(6) : 772-6, 1993
 10. Karádi I : Cemetery for lipoprotein(a). *Eur J Clin Invest* 28 : 453-5, 1998
 11. Thomas ME, Freestone A : Lipoprotein(a) in patients with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 597-601, 1992
 12. Nakahara C, Kobayashi K, Hamaguchi H : Plasma lipoprotein(a) levels in children with minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13 : 657-61, 1999
 13. Kronenberg F, Steinmetz A : Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 33(6) : 495-543, 1996
 14. Constantinescu AR, Shah HB : Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 105(3) : 492-5, 2000
 15. A Report of International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) : Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at diagnosis. *Kidney Int* 13 : 159-65, 1978
 16. Stenvinkel P, Berglund L : Lipoprotein(a) in chronic renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 22 : 16-21, 1996
 17. Appel GB, Blum CB : The Hyperlipidemia of Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 312(24) : 1544-8, 1985
 18. Kaysen GA, Monique GM : New insights into lipid metabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 55 : S18-21, 1995
 19. Joven J, Villabona C, Vilella E : Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 323(9) : 579-84, 1990
 20. Hutchison FN : Proteinuria, Hyperlipidemia, and the Kidney. *Miner Electrolyte Metab* 19 : 127-36, 1993
 21. Brunton C, Varghese Z : Lipopheresis in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 56 : S6-9, 1999
 22. Hirano H, Yamada Y, Otani H : Evaluation of serum lipid abnormalities in chronic nephritis. *Kidney Int* 56 : S147-9, 1999
 23. Short CD, Durrington PN, Mallick NP : Serum and urinary high density lipoproteins in glomerular disease with proteinuria. *Kidney Int* 29 : 1224-8, 1986
 24. Simó JM, Castellano I : Evaluation of a homogenous assay for high density lipoprotein cholesterol: limitations in patients with cardiovascular, renal, and hepatic disorders. *Clin Chem* 44(6) : 1233-41, 1998
 25. Stenvinkel P, Berglund L, Ericsson S : Low-density lipoprotein metabolism and its association to plasma lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 27 : 169-77, 1997
 26. Toto RD, Grundy SM : Pravastatin treatment of VLDL, IDL, LDL in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia secondary to the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 20 : 12-7, 2000
 27. Vega GL, Toto RD : Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: Comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia *Kidney*

- Int 47 : 579- 86, 1995
28. Whyn SR, Stickler GB : Long term prognosis for children with nephrotic syndrome. Clin Pediatr 27(2) : 63- 8, 1988
 29. A Report of International Study of Kidney Disease in Children(ISKDC) : Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. J Pediatr 101(4) : 514- 8, 1982
 30. Barnett HL : The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. J Pediatr 98(4):561- 4, 1981
 31. Hiraoka M, Takeda N, Tsukahara H : Favorable course of steroid-responsive nephrotic children with mild initial attack. Kidney Int 47 : 1392- 3, 1995
 32. Siegel NJ, Goldberg B : Long-term follow-up of children with steroid responsive nephrotic syndrome. J Pediatr 81(2) : 251- 8, 1972