

# 성인 특발성 신증후군의 임상적 관찰

계명대학교 의과대학 내과학교실

김현철 · 최찬오 · 정태훈 · 서영숙 · 박성배

병리학교실

박 관 규 · 이 상 숙

서 론

대상 및 방법

신증후군은 여러가지 원인에 의해 신장내 모세혈관의 단백질에 대한 투과성이 항진되어 심한 단백뇨가 일어나고 이로 인한 저단백혈증, 전신부종 및 고지질혈증을 특징으로 하는 임상증후군으로 스테로이드치료에 대한 반응은 병리조직학적 유형에 따라 크게 차이가 있음이 잘 알려져 있다. 특히 성인 신증후군에서는 소아와는 달리 스테로이드치료의 반응 및 예후가 좋다는 미세변화형의 빈도가 적을 뿐만 아니라 스테로이드의 장기간 투여는 심각한 부작용을 초래할 수도 있으므로 이들 환자의 진단과 치료에 있어 신생검은 필수적으로 권장되고 있다<sup>1)</sup>.

국내에서도 그동안 성인 특발성 신증후군에 관한 임상 보고가 있었으나 병리조직학적 분류가 되지 않은 예가 포함되거나 분류가 된 경우에도 그 유형별 빈도 및 치료 성적에도 상당한 차이가 있었다.

이에 저자들은 최근 만 6년간 계명의대 동산병원 내과에 입원하였던 특발성 신증후군 환자 가운데 신생검으로 병리조직학적 분류가 가능하였던 150예를 대상으로 병리조직학적 유형에 따른 임상적 및 검사실 소견, 치료에 대한 반응 및 예후를 관찰하여 몇가지 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

1981년 4월부터 1987년 3월까지 만 6년간 계명의대 동산병원 내과에 입원하여 특발성 신증후군으로 진단된 환자 가운데 신생검을 실시하였던 150예를 관찰대상으로 하였으며 특발성 신증후군의 진단기준으로는 첫째 1일 총 노단백 배설량이 3.5g 이상이고, 둘째 혈청 albumin치가 3.0 gm% 미만, 셋째 전신부종이 있으면서 환자의 병력, 이학적 및 검사실 소견상 전신성 질환이 없는 예로 하였다.

신생검은 Vim-Silverman needle를 사용하여 X선 투시하에 경피적으로 시행하였으며 얻어진 조직은 10% formalin 또는 Duboscq-Brasil용액에 고정한 후 paraffin 포매한 뒤 2~4u의 두께로 연속박절하여 hematoxylin-eosin, PAS, periodic acid silver methenamine 및 Masson's trichrome으로 염색하였으며 사구체 병변의 병리학적 분류는 1970년 International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) 진단기준에<sup>2)</sup> 의거하여 다음과 같이 분류하였다. 즉 미세변화형 (minimal change), 초점성 사구체경화증 (focal glomerulosclerosis), 막성 신증 (membranous nephropathy), 막증식성 사구체신염 (membranoproliferative glomerulonephritis), 맥증식성 사구체신염 (mesangial proliferative glomerulonephritis), 만성 사구체신염 (chronic glomerulonephritis)로 분류하였다.

치료효과에 대한 판정은 임상증상의 호전과 함께 1일 단백뇨 배설량이 0.3g 미만으로 감소할때는 완전관해, 치료 도중 임상증상의 호전이 있으나 1일 단백뇨 배설량이 2g 미만으로 감소하였으나 0.3g 이상으로 지속되는

接 受 : 90年 11月 19日

\*본 논문은 1991년도 계명대학교 울중 연구비로 이루어 졌음.

경우 부분적관해, 치료에도 불구하고 1일 단백뇨 배설량이 2g 이상으로 지속하고 혈액의 생화학적 이상도 그대로 지속되는 경우 무반응으로 하였다.

스테로이드의 투여방법은 첫 4주는 prednisolone을 60 mg/m<sup>2</sup> 또는 1.5 mg/kg을 매일 분복 투여하였으며 그후 4주는 prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup> 또는 1 mg/kg을 격일로 투여하였다. 일단 스테로이드 치료로 관해가 일어난 후 재발의 임상적 유형은 6개월이내 2번 또는 1년에 4번 이상 재발시 frequent relapser, 6개월이내 1번의 재발은 infrequent relapser라 하였고, 스테로이드를 감량중에 또는 중단 1개월내에 재발하는 경우는 스테로이드 의존형으로 판정하였다.

스테로이드 치료에 반응이 없거나 스테로이드 의존형 및 재발이 빈번하였던 17예에 대해서는 cyclophosphamide 1.5~2 mg/kg을 8주동안 투여하였다.

## 성 적

특발성 신증후군으로 입원 가료한 환자 가운데 신생검을 실시하였던 150예의 성별 및 연령별 분포는 Table 1과 같다. 성별분포는 남자가 104예 여자가 46예로서 남녀비는 2.2:1로 남자에서 많았으며 환자의 연령은 평균 29.5세, 최소 15세 최고 65세였다. 연령별 분포는 20~29세 사이가 가장 많아 전 환자의 40%를 차지하였으며, 다음은 15~19세가 23%, 30~40세 사이가 17%로 40세 미만이 전체의 약 80%를 차지하였다.

ISKDC 진단 기준에 의한 150예의 병리조직학적 유형별 빈도는 Table 2와 같이 미세변화형이 87예(58%)로 가장 많았고 초점성 사구체경화증이 25예(16.7%), 막증식성 사구체신염이 10%, 막성 신증 9.3%, 맥증식성 사구체신염 3.3%, 만성 사구체신염이 2.7%순이었다.

신생검 당시 1일 뇨의 단백질 배설량의 최대치는

Table 1. Age and Sex Distribution

	Male	Female	Total (%)
15 - 19	22	12	34 ( 22.7)
20 - 29	49	12	61 ( 40.7)
30 - 39	18	8	26 ( 17.3)
40 - 49	6	7	13 ( 8.7)
50 - 59	7	5	12 ( 8.0)
60 - 69	2	2	4 ( 2.7)
Total	104 (69)	46 (31)	150 (100.0)

Mean age : 29.5 ± 12.45 Yr (Range 15-65)

Table 3. Maximum Daily Protein Excretion (g)

Protein excretion (g/day)	No. of cases (%)
3 - 4	19 ( 12.7)
5 - 10	51 ( 34.0)
11 - 15	37 ( 24.7)
16 - 20	23 ( 15.3)
21 - 30	13 ( 8.7)
> 30	7 ( 4.7)
Total	150 (100.0)

Table 2. Distribution of Histological Types

	Male	Female	Total (%)
Minimal change nephrotic syndrome	62	25	87 ( 58.0)
Focal glomerulosclerosis	17	8	25 ( 16.7)
Membranous nephropathy	8	6	14 ( 9.3)
Mesangial proliferative GN	4	1	5 ( 3.3)
Membranoproliferative GN	11	4	15 ( 10.0)
Chronic glomerulonephritis	2	2	4 ( 2.7)
	104	46	150 (100.0)

Table 4. Serum Albumin Level at the Time of Renal Biopsy

Serum albumin (g/dl)	MCNS (%) (n=83)	Other (%) (n=63)	Total (%) (n=146)
< 1.0	5 ( 6.0)	1 ( 1.6)	6 ( 4.1)
1.1 - 1.5	30 ( 36.1)	6 ( 9.5)	36 ( 24.7)
1.6 - 2.0	27 ( 32.5)	9 ( 14.3)	36 ( 24.7)
2.1 - 2.5	10 ( 12.0)	15 ( 23.8)	25 ( 17.1)
> 2.5	11 ( 13.4)	32 ( 50.8)	43 ( 29.5)
Total	83 (100.0)	63 (100.0)	146 (100.0)

Table 3와 같다. 1일 뇨단백 배설량이 5~10 g이 34%로 가장 많았고, 그 다음은 11~15 g이 25%, 16~20 g이 15%순이었으며, 1일 뇨단백 배설량이 5~15 g이 전체의 50%를 차지하였다.

신생검 당시 혈청 알부민치는 Table 4와 같으며 전체적으로 혈청 알부민치가 2.5 g/dl 이하가 70.5%였으며 2.6 g/dl 이상은 29.5%였다. 미세변화형에서는 혈청 알부민치가 2.5 g/dl 이하가 86.6%로 대부분을 차지하였으나, 미세변화형을 제외한 나머지 조직학적 유형들에서는 혈청 알부민치가 2.5 g/dl 이하인 경우가 절반을 차지하였다.

신생검 당시 혈청 cholesterol치의 분포는 Table 5와 같으며 전체적으로는 250 mg/dl 이하가 20%, 251~500 mg/dl 사이가 52%, 500 mg/dl 이상이 28%였다. 미세변화형에서는 혈청 cholesterol치가 301 mg/dl 이상이 88%에 반해 그의 다른 유형에서 301 mg/dl 이상인 예는 42%에 불과하였다. 노침사는 적혈구수의 분포는 Table

6과 같다. 전체적으로는 강화대시아에서 0~2개가 46%, 3~10개 32.4%, 11~30개 및 다수가 각각 11%였으며, 미세변화형에서는 3개 이상의 현미경적 혈뇨가 45%였음에 비해 그의 병형에서는 적혈구 3개 이상의 현미경적 혈뇨의 빈도가 65%였다.

발병부터 진단될까지의 이병기간의 분포는 Table 7과 같으며 전체적으로 6개월 이하가 59%, 7~12개월

Table 6. Red Blood Cells in Urinary Sediment

RBC / HPF	MCNS (%) (n=86)	Other (%) (n=62)	Total (%) (n=148)
0 - 2	47 (54.7)	21 (33.9)	68 (46.0)
3 - 10	30 (34.9)	18 (29.0)	48 (32.4)
11 - 30	7 ( 8.1)	9 (14.5)	16 (10.8)
Many	2 ( 2.3)	14 (22.6)	16 (10.8)

Table 5. Serum Cholesterol Level at the Time of Renal Biopsy

S. Cholesterol (mg/dl)	MCNS (%) (n=83)	Other (%) (n=60)	Total (%) (n=143)
< 200	1 ( 1.2)	8 ( 13.3)	9 ( 6.3)
201 - 250	5 ( 6.0)	15 ( 25.0)	20 ( 14.0)
251 - 300	4 ( 4.8)	12 ( 20.0)	16 ( 11.2)
301 - 500	40 ( 48.2)	18 ( 30.0)	58 ( 40.5)
> 500	33 ( 39.8)	7 ( 11.7)	40 ( 28.0)
<b>Total</b>	<b>83 (100.0)</b>	<b>60 (100.0)</b>	<b>143 (100.0)</b>

Table 7. Probable Duration of Nephrotic Syndrome Prior to Admission

Duration	MCNS (%) (n=87)	Other (%) (n=63)	Total (%) (n=150)
< 3 months	39 (44.8)	14 (22.2)	53 (35.3)
3 - 6 "	26 (29.9)	9 (14.3)	35 (23.3)
7 - 12 "	8 ( 9.2)	11 (17.5)	19 (12.7)
13 - 24 "	5 ( 5.7)	8 (12.7)	13 ( 8.7)
3 - 5 years	6 ( 6.9)	9 (14.3)	15 (10.0)
6 - 10 "	2 ( 2.3)	8 (12.7)	10 ( 6.7)
> 10 "	1 ( 1.1)	4 ( 6.3)	5 ( 3.3)

Table 8. Clinical and Laboratory Findings According to Histological Types

	MCNS (n=87)	FSGS (n=25)	MGN (n=14)	MPGN (n=15)	MsPGN (n=5)	CGN (n=4)
Male : Female ratio	2.6 : 1	2.2 : 1	1.3 : 1	2.8 : 1	4 : 1	1 : 1
Age at onset (Yr)	25±11	28±14	37±13	30±11	27±11	34±18
Hematuria (RBC > 3/HPF)	45 %	62 %	57 %	81 %	43 %	43 %
Hypertension (D.BP > 90mmHg)	4 %	16 %	36 %	7 %	0 %	33 %
Renal insufficiency (S.Cr > 1.7 mg/dl)	25 %	12 %	0 %	33 %	0 %	50 %
Serum C3 (< 90 mg/dl)	19 %	39 %	40 %	44 %	0 %	0 %

Abbreviations : MCNS, minimal change nephrotic syndrome ; FSGS, focal and segmental glomerulosclerosis ; MGN, membranous nephropathy ; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis ; MsPGN, mesangial proliferative glomerulonephritis ; CGN, chronic glomerulonephritis

Table 9. Response to Steroid Therapy According to Histological Types

Type of response	MCNS (n=82) n (%)	FSGS (n=16) n (%)	MGN (n=9) n (%)	MPGN (n=6) n (%)	MsPGN (n=4) n (%)	CGN (n=1) n (%)
Complete remission	44 (54)	1 (6)	1 (11)	—	2 (50)	—
Steroid dependent	17 (21)	—	—	—	—	—
Partial remission	1 (1)	4 (25)	1 (11)	—	—	—
No response	20 (24)	11 (69)	7 (78)	6 (100)	2 (50)	1 (100)

Table 10. Distribution of Response Time to Steroid Therapy in Minimal Change Nephrotic Syndrome

Time after treatment	No. of cases	Percentage
< 3 week	17	28
3 - 4 week	23	38
5 - 8 week	17	28
9 - 16 week	4	7
Total	61	100

Table 11. Complications During Steroid Therapy

Complication	No. of cases	%
Cushingoid appearance	33	27.1
Facial acne	13	10.2
Diabetes mellitus	10	8.5
Gastrointestinal		
Ulcer	4	3.4
Gastritis	2	1.7
Infections		
Tuberculosis	3	2.5
Pyoderma	3	2.5
Pneumonia	1	0.8
Muscle weakness	2	1.7
Psychosis	1	0.8

13%, 그 이상이 29%였다. 미세변화형에서는 진단될 때까지의 기간이 6개월 이하가 75%, 그 이상이 25%였음에 반해 그의 병형에서는 6개월이하는 36%, 그 이상이 64%로 미세변화형에 비해 진단될 때까지의 이병기간이 더욱 길었다.

병리조직학적 유형에 따른 주요임상 및 검사실 소견을

서로 비교해보면 Table 8과 같다. 관찰예수가 적었던 맥중식성 사구체신염과 만성 사구체신염을 제외하면 남녀비는 막중식성 사구체신염이 2.8 : 1로 가장 높았고 막성 신증에서는 1.3 : 1로 가장 낮았다. 발병시 연령은 미세변화형이 25세로 가장 낮았고, 막성 신증이 37세로 가장 높았다. 현미경적 혈뇨의 빈도는 미세변화형이 45%로 가장 낮았고 막중식성 사구체신염이 87%로 가장 높았으며, 고혈압의 빈도는 미세변화형이 4%로 가장 낮았고 막성 신증이 36%로 가장 높았다. 혈청 크레아티닌이 1.7 mg/dl 이상의 신부전증은 막성 신증에는 1예도 없었으나 막중식성 사구체신염에서는 33%로서 그 빈도가 가장 높았으며, 저보체 혈증은 막중식성 사구체신염에서 44%로 그 빈도가 가장 높았고, 미세변화형에서는 19%로서 가장 낮았다.

스테로이드 치료를 받았던 117예의 병리조직학적 유형에 따른 치료반응은 Table 9와 같다. 미세변화형 82예 가운데 완전관해가 44예(54%)였고 스테로이드 의존형관해 17예(21%), 부분적관해 1예(1%)였으며 스테로이드치료에 반응이 없었던 예가 20예(24%)였다. 그의 병형 가운데서는 맥중식성 사구체신염 4예 가운데 2예, 초점성 사구체경화증 및 막성 신증의 각각 1예에서 완전관해가 있었던 것을 제외하고는 거의 대다수에서 스테로이드치료에 반응이 없거나 부분적관해가 있었을 뿐이었다.

스테로이드치료에 반응하였던 미세변화형 신증후군 61예의 치료후 시간 경과에 따른 관해율은 Table 10와 같다. 전체적으로 스테로이드 치료후 4주 이내에 66%에서 관해를 보였으며 8주 이내의 관해율은 93%였다. 스테로이드 치료의 주요 합병증은 Table 11과 같다. 부작용 가운데는 쿠싱양 얼굴이 27.1%로 가장 많았고 그 다음은 안면여드름 10.2%, 당뇨병 8.5%, 감염질환이 5.8%, 소화성 궤양 3.4%순이었다. Cyclophospha-

mid 치료를 받았던 17예의 cyclophosphamide 치료에 대한 반응은 Table 12와 같으며 미세변화형 10예 가운데 완전관해가 6예, 부분적관해가 2예였으며, 무반응이 2예였다. 그의 다른 병형 7예 가운데 4예에서는 치료에 반응이 없었고, 부분적관해 2예, 완전관해가 1예에서 있었다.

Cyclophosphamide 치료의 부작용은 Table 13와 같으며 탈모증이 41.2%로 가장 많았고, 그의 출혈성 방광염 11.8%, 백혈구 감소증 및 신체허약감이 각각 5.9%에서 있었다.

3개월 이상 임상경과를 추적할 수 있었던 125예의 마지막 추적시 임상경과는 Table 14와 같다. 평균 추적 관찰기간은 11.7개월로서 미세변화형 76예 가운데 54예(72%)에서는 완전관해가 지속되었고, 9예(11%)에서는 부분적 관해상태, 11예(14%)에서는 신증후군이 지속하였고 2예(3%)에서는 사망 또는 만성 신부전증으로 진행되었다. 초점성 사구체경화증 17예 가운데 7예(41%)에서는 신증후군이 그대로 지속하였고, 4예(24%)에서는 부분적관해 상태였으며 3예(18%)에서는 사망 또는 만성 신부전증으로 진행하였다. 막성 신증 14예 가운데 8예(57%)에서는 신증후군이 그대로 지속되었고 그의 부분적 관해상태 또는 신기능 저하가 각각 2예씩 있었다. 막증식성 사구체신염 12예 가운데 9예(75%)에서는 신증후군이 그대로 지속하였고 1예에서는 신기능 저하가 있었다. 맥증식성 사구체신염 4예 가운데 3예는 완전관해 상태였고 1예는 파종성 결핵으로 사망하였다. 만성 사구체신염 2예 가운데 1예는 사망하였고 다른 1예는 신

증후군이 지속되었다.

특발성 신증후군 150예 가운데 사망 또는 말기신부전증으로 이행하였던 9예의 임상상은 Table 15와 같다. 사망하였던 5예의 병리조직학적 유형은 미세변화형 2예, 초점성 사구체경화증 2예, 맥증식성 신염 1예였으며, 발병부터 사망까지의 기간은 2~21개월로 모두 2년 내에 사망하였다. 사망원인은 스테로이드 장기 투여로 인한 파종성 결핵이 2예, 당뇨병성 케톤산증, 비관자살 및 불규칙한 투석치료로 인한 폐수종증이 각각 1예였다.

말기 신부전증으로 이행하였던 4예의 병리조직 유형은 다양하였고, 막성 신증으로 진단되었던 환자 9는 양

Table 12. Results of Cytotoxic Drug Therapy

	MCN (n=10)	FSGS (n=4)	MGN (n=1)	MsPGN (n=2)
Complete remission	6			1
Partial remission	2	2	1	
No response	2	2		1

Table 13. Complications of Cyclophosphamide in 17 Courses of Therapy

Complications	No. of cases	%
Alopecia	7	41.2
Hemorrhagic cystitis	2	11.8
Leukopenia (< 4000/mm <sup>3</sup> )	1	5.9
Weakness	1	5.9

Table 14. Clinical Status at Last Follow-up

Clinical status	Histopathologic Categories					
	MCNS (n=76)	FSGS (n=17)	MGN (n=14)	MPGN (n=12)	MsPGN (n=4)	CGN (n=2)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Protein free and normal renal function	54 (72)	2 (12)	1 ( 7)	—	3 (75)	—
Proteinuria and normal renal function	9 (11)	4 (24)	2 (14)	2 (17)	—	—
Heavy proteinuria and normal renal function	11 (14)	7 (41)	8 (57)	9 (75)	—	1 (50)
Heavy proteinuria and impaired renal function	—	1 ( 6)	2 (14)	1 ( 8)	—	—
Patient or renal death	2 ( 3)	3 (18)	1 ( 7)	—	1 (25)	1 (50)

Mean duration of follow-up : 11.7 months

Table 15. Clinical Features of the Nine Patients Who Died or on Dialysis

Patient No.	Sex	Age at onset (Yr)	Histologic type	Response to steroid Tx	Time Interval (Mos)	Cause of death	Renal status at death (Outcome)
1	F	17	FSGS	R	19	Pulmonary edema	Dialysis
2	M	18	MsPGN	R	21	Disseminated tuberculosis	Proteinuria
3	M	53	FSGS	PR	14	Disseminated tuberculosis	Proteinuria
4	F	23	MCNS	R	6	Suicide	Nephrotic syndrome
5	M	46	MCNS	R	2	Diabetic ketoacidosis	Nephrotic syndrome
6	F	27	FSGS	—	72		(Transplant)
7	F	32	CGN	R	24		(Transplant → dialysis)
8	M	16	MCNS	R	12		(Dialysis)
9	M	34	MGN	—	24		(Dialysis)

Abbreviations : R, resistant ; PR, partial remission

\* Patient No. 9 had bilateral renal vein thrombosis

측 신장맥 혈전증으로 인해 말기신부전으로 이행되었다. 현재 생존중인 4예 가운데 2예는 현재 혈액투석중이며 다른 2예는 신동종이식수술을 받았으며 그 가운데 1예는 급성거부반응으로 실패하여 현재 혈액투석중에 있다.

## 고 안

신질환의 진단에 신생검이 1950년대초 Iversan 및 Brun 등<sup>3)</sup>에 의해 임상에 널리 사용되면서 신증후군을 일으키는 질환이 동일 질환이 아니라 사구체의 형태학적 변화에 따라 여러가지 상이한 유형으로 분류되었으며 그 병리조직학 유형에 따라 치료반응 및 예후가 상당한 차이가 있음이 밝혀졌다. 최근 전자현미경 및 면역형광 현미경의 발달은 신질환의 진단은 물론 신질환의 병태생리의 규명에 크게 도움을 주고 있다<sup>4-6)</sup>. ISKDC<sup>2,7)</sup>, 보고에 의하면 소아신증후군환자의 77%에서 미세변화형 신증후군이 차지하며 이들의 90%는 스테로이드치료의 반응 및 예후가 좋은 것은 알려져 있어<sup>8)</sup> 신생검을 하지 않고 스테로이드로 치료를 일단 시도해 보는 것도 바람직한 반면, 성인에서는 신생검상 미세변화형은 25~30%에 불과하며<sup>9-10)</sup> 스테로이드 및 세포독성약제에 대한 반응이 불분명할 뿐만 아니라 무분별한 스테로이드 사용은 심각한 부작용<sup>12-13)</sup>을 초래할 수 있으므로 성인 신증후군환자에 있어서 치료전 신생검은 필수적으로 권장되고

있다<sup>11)</sup>.

저자들의 성인 특발성 신증후군 150예중 남녀비의 2.2:1로 남자에 많았는데 안동<sup>14)</sup>의 3:1, 조동<sup>15)</sup>의 2.5:1과 비슷하나 최동<sup>16)</sup>의 5:1, 박동<sup>17)</sup>의 9:1보다는 낮았으며 남녀간에 별차이가 없었던 Churg 등<sup>18)</sup>의 성적과는 달랐다. White 등<sup>19)</sup>은 미세변화형은 남성에서, 초점성 사구체경화증은 여성에 호발한다고 보고 하였으나 저자들의 성적에서는 미세변화형 및 초점성 사구체경화증 모두 남성이 각각 2.4배 및 2.1배로 많았다. 그리고 발병연령별 분포는 저자들의 경우 30세 미만이 63%, 40세 미만의 전예의 81%를 차지하였는데 이와 같은 성적은 국내의 안동<sup>14)</sup>, 조동<sup>15)</sup>, 김동<sup>20)</sup>, 유동<sup>21)</sup>의 성적과 일치하였으나 40세 미만이 각각 42%, 44%였던 Churg 등<sup>18)</sup> 및 Miller 등<sup>22)</sup>의 구미 성적과는 달랐다.

서구에서는 성인 원발성 신증후군의 병리조직학적 유형에 따른 발생빈도는 막성 신증이 30~50%로 제일 많고 미세변화형은 15~25%인 반면<sup>6)</sup> 국내에서는 막성 신증이 비교적 드물어 10~17%정도인 반면 미세변화형이 49~57%로 가장 흔한 병리조직학적 유형으로 보고되고 있다<sup>23-24)</sup>.

저자들의 경우 막성 신증의 빈도는 9.3%인 반면 미세변화형의 빈도는 58%로 가장 높았으며 이와 같은 성적은 박동<sup>17)</sup>의 25%, 유동<sup>21)</sup>의 16%에 비해 월등히 높았으며, 성인 신증후군에서 미세변화형이 가장 많았다는 조동<sup>15)</sup>의 50%, 김동<sup>20)</sup>의 43%와 비슷했으나 박동<sup>25)</sup>의

68.3%보다는 낮았다. 이와 같이 국내에서 미세변화형의 빈도가 높은 것이 인종적 및 지역적 차이에 의한 것인지 아니면 환자의 평균 연령이 낮기 때문인지는 알 수 없으나 인도<sup>26)</sup> 및 싱가포르<sup>27)</sup>에서도 미세변화형이 흔한 유형이었다는 보고는 인종 및 지역에 따른 차이일 가능성을 시사하고 있어 자못 흥미로운 사실로 생각된다.

초점성 사구체경화증의 빈도는 저자들의 경우 16.7%로 유등<sup>21)</sup>의 6%, 박동<sup>17)</sup>의 5%에 비하여 다소 높았으며, 맥중식성 사구체신염의 빈도는 저자들의 경우 10%로 Cameron 등<sup>28)</sup>의 9%, 박동<sup>17)</sup>의 15%와 비슷하였다. 맥중식성 사구체신염의 빈도는 3.3%로써 Habib<sup>29)</sup>가 보고한 2.3~5.3%와 비슷하였다.

단백뇨는 신증후군의 주된 임상소견으로 이는 사구체기저막의 단백에 대한 투과성의 증가에 의해 일어나는 것으로 알려져 있다. 저자들의 경우 1일 뇨단백 배설량은 5~10 gm 사이가 34%로 가장 많았고, 15 gm 이하가 전체의 71%를 차지하였는데 이는 뇨단백 배설량이 18에 모두 10 gm 미만이었다는 Churg 등<sup>18)</sup> 및 뇨단백 배설량이 5~10 gm 사이가 67%, 15 gm 이하가 전체의 95%였다는 안동<sup>14)</sup>의 성적과는 차이가 있었으나 뇨단백 배설량이 5~10 gm 사이가 45%, 15 gm 이하가 전체의 74%였다는 Miller 등<sup>22)</sup>의 성적과는 동일하였다.

혈청 알부민치는 1.1~2.0 g/dl 사이가 약 50%를 차지하였고 혈청 알부민치가 1.0 g/dl 이하는 4.1%였다. 이는 혈청 알부민치가 1.0 g/dl 이하가 5.6%였다는 Churg 등<sup>18)</sup>의 성적과 비슷하였다. 혈청 알부민치가 2.5 gm/dl 이하는 미세변화형에서는 86.6%인 반면에 다른 병리조직형에서 51%로 관찰되어 미세변화형에서 저알부민혈증이 보다 저명하였다. 혈청 cholesterol치가 300 mg% 이상의 고지질혈증은 전체적으로는 68.5%에서 관찰되었으며, 미세변화형의 경우 88%에서, 다른 병형의 경우 42%에서 관찰되어 고지질혈증 역시 미세변화형에서 더욱 뚜렷하였다. 이는 혈청 단백질의 감소가 심할수록 대상으로 간에서의 알부민 합성이 증가하고 여기에 부수적으로 cholesterol 합성이 증가하기 때문으로 설명되고 있다.

요침사 검사상 현미경적 혈뇨는 54%에서 관찰되었는데 이는 Miller 등<sup>22)</sup> 및 안동<sup>14)</sup>의 59%에서의 성적과 비슷하였다. 또한 저자들의 성적에서 미세변화형의 45%에서, 다른 병형의 66%에서 현미경적 혈뇨를 볼 수 있었는데 이는 Nolasco 등<sup>30)</sup>의 성인 미세변화형에서의

28%, Habib 등<sup>31)</sup>과 White 등<sup>19)</sup>이 소아 미세변화형에서의 36% 및 13%보다 현미경적 혈뇨의 빈도가 다소 높았다.

고혈압의 빈도 역시 병리조직학적 유형에 따라 다소 차이가 있는데 저자들의 경우 확장기혈압이 90 mmHg 이상의 고혈압이 막성 신증에서 36%로 가장 높았으며 미세변화형 및 맥중식성 사구체신염에서 4% 및 0%로 고혈압의 빈도가 낮았다. 진단 당시 신기능부전은 보고자에 따라 12~35%로 보고하고 있는데 저자들의 경우 전체적으로는 21%에서 관찰되었으며 조직학적 유형별로는 맥중식성 사구체신염이 33%로 가장 높았으며 미세변화형 25%, 초점성 사구체경화증 12%순이었고 맥중식성 사구체신염 및 막성 신증은 진단 당시 신기능이 모두 정상범위에 있었다.

특발성 신증후군의 치료로는 스테로이드요법이 보편화되어 있으나 보고자에 따라 스테로이드에 대한 효과가 각기 달리 보고되는 것은 아직까지도 스테로이드의 최적 용량, 투여방법 및 기간등이 표준화되어 있지 않을 뿐만 아니라 경구 스테로이드에 대한 각 개인마다 약물역동학(pharmacokinetics)의 차이<sup>35)</sup>가 있기 때문일 것으로 생각된다.

미세변화형 신증후군의 경우 스테로이드치료에 대한 반응은 소아의 경우 Cameron 등<sup>28)</sup>은 90%, White 등<sup>19)</sup>은 93%, ISKDC<sup>2,40)</sup>는 93%의 관해를 관찰했고, 성인의 경우 Cameron 등<sup>28)</sup>은 77%, Nolasco 등<sup>30)</sup>은 60%, Nair 등<sup>33)</sup>은 82%, Wang 등<sup>34)</sup>은 62.8%에서 완전관해가 있었다고 하였다. 저자들의 경우 75%의 관해율을 보여 성인을 대상으로 한 조동<sup>15)</sup>의 63%, 김등<sup>35)</sup>의 77.6% 및 Cameron 등<sup>28)</sup>의 77%와 비슷했으나 유등<sup>21)</sup>의 89%보다는 낮았다.

저자들의 경우 초점성 사구체경화증 16에 가운데 스테로이드치료에 1에에서 완전관해, 4에에서 부분적관해가 있었을 뿐 대부분이 치료에 반응이 없었다. 맥중식성 사구체신염을 제외한 나머지 병형에서는 모두 치료에 반응이 없었다.

스테로이드치료를 받았던 환자 118에 가운데 59.2%에서 부작용이 발생하였으며 부작용은 대부분 경미하였다. 이 가운데 쿠싱양 얼굴이 27.1%로 가장 많았고, 안면부 여드름이 10.2%, 당뇨병 8.5%, 결핵 및 세균감염 5.8%, 소화성궤양 3.4%순이었다.

소아 미세변화형 신증후군 가운데 스테로이드 의존형

및 재발이 빈번한 경우 스테로이드 장기간 사용으로 인한 부작용이 심하거나, 치료에 저항하는 경우 cyclophosphamide나 chlorambucil과 같은 세포독성약제의 병용 투여는 자주 재발하는 환자에서 관해상태를 지속시키며 스테로이드 저항형 환자를 반응형으로 전환시킨다는 것이 보고되고 있다<sup>36,37)</sup>. Nolasco 등<sup>30)</sup>은 cyclophosphamide로 치료한 성인 미세변화형 신증후군 36예 가운데 70%에서 관해를 관찰하였고 10년후 62.5%에서 관해가 유지됨을 보고하였고, Cameron 등<sup>38)</sup>은 스테로이드요법에 빈번히 재발하는 환자의 75%에서 52주간 관해가 지속되었고 5년후 50%에서 관해가 유지됨을 보고하였다. 저자들의 경우 cyclophosphamide로 치료한 미세변화형 신증후군 10예 가운데 6예에서 완전관해, 2예에서 부분적 관해를 보여 Nolasco 등<sup>30)</sup>의 성적과 비슷하였으며, 기타병형의 대다수에서 cyclophosphamide 치료에 반응이 없거나 무반응 또는 부분적관해가 있었다. Cyclophosphamide의 부작용으로는 가역적 탈모증 및 출혈성 방광염이 잘 알려져 있으며 저자들의 경우에도 cyclophosphamide 치료군 17예 가운데 탈모증 7예(41.2%)로 가장 많았고 출혈성 방광염 2예(11.8%), 백혈구 감소증 1예(5.9%)순이었다.

평균 11.7개월의 임상경과관찰중 모두 5명이 사망하였으며 4예는 말기 신부전증으로 진행되었다. 사망원인은 스테로이드 장기투여로 인한 속립성결핵 2예, 폐부종 1예, 당뇨병성 케톤산증 1예, 자살 1예등이었다.

## 결 론

1981년 4월부터 1987년 3월까지 6년간 계명의대 동산병원 내과에 성인 특발성 신증후군으로 입원한 환자 가운데 신생검을 실시하여 병리조직학적 분류가 가능하였던 150예의 임상경과를 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 남녀비는 2.2 : 1로 남자에 많았고 평균 연령은 29.6세로서 40세 미만의 전예의 80%를 차지하였다.

2) 병리조직학적 유형으로는 미세변화형이 58%로 가장 많았고, 다음으로는 초점성 사구체 경화증 16.7%, 막중식성 사구체신염 10%, 막성 사구체 신병증 9.3%, 맥중식성 사구체신염 3.3%, 만성 사구체신염 2.7%의 순이었다.

3) 1일 뇨단백질 배설량은 5~15 g이 전체의 60%를

차지하였고, 혈청 알부민치가 2.5 g/dl 이하의 저알부민 혈증은 미세변화형에서는 87%임에 비해 다른 병형들에서는 49%에 불과하였고, 혈청 cholesterol치가 500 mg/dl 이상인 고지질혈증은 미세변화형에서는 40%에서 있음에 비해 다른 병형들에서는 12%에 불과하였다.

4) 현미경적 혈뇨는 미세변화형에서는 45%, 다른 병형에서는 66%에서 관찰되었고, 진단시까지의 이병기간은 미세변화형은 6개월 이내가 75%임에 반해 다른 병형에서는 6개월 이내가 37%에 불과하였다.

5) 발병연령은 미세변화형이 평균 25세로 가장 낮은 반면 막성 신증이 평균 37세로 가장 높았으며, 현미경적 혈뇨의 빈도는 미세변화형이 가장 낮았고 막중식성 사구체신염에서 가장 높았다. 고혈압의 빈도는 막성 신증에서 가장 높았고 미세변화형에서 가장 낮았으며, 신기능 부전은 막중식성 사구체신염에서 가장 많았고, 저보체 혈증의 빈도는 막중식성 사구체신염에서 가장 높았다.

6) 스테로이드치료에 대한 반응은 미세변화형에서 가장 좋았으며 완전 관해가 54% 스테로이드 의존성 관해 21%, 부분적 관해 1%였으며 무반응이 24%였다. 기타병형의 경우 대다수에서 스테로이드 치료에 반응이 없거나 부분적관해가 있었을 뿐이었다.

7) 미세변화형 신증후군의 스테로이드치료에 대한 반응은 4주 이내 66%, 8주 이내 93%였다.

8) 스테로이드치료의 부작용으로는 쿠싱양 얼굴이 27.1%로 가장 많았고 그외 안면 여드름 10.2%, 당뇨병 8.5%, 소화성 궤양 3.4%순이었다.

9) Cyclophosphamide 치료에 대한 반응은 미세변화형의 60%에서 완전관해, 20%에서 부분적관해가 있었으나, 그외 병형에서는 대다수에서 반응이 없거나 부분적관해가 있었다. Cyclophosphamide치료의 부작용으로는 탈모증 41.2%, 출혈성 방광염 11.8%에서 있었다.

10) 추적 임상경과 관찰상 미세변화형에서는 대다수에서 완전관해 또는 부분적관해 상태가 지속되고 있었으나 다른 병형들에서는 대부분 심한 단백뇨가 그대로 지속하였다.

11) 사망하였던 5예 모두 2년내에 사망하였으며 사인은 스테로이드 장기투여에 의한 파종성 결핵이 2예를 차지하였고, 그외 급성폐수종, 당뇨병성 케톤산증 및 자살이 각각 1예씩 있었다.

— Abstract —

**Clinical Studies on the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome in Korea**

Hyun Chul Kim, M.D., Chan Oh Choi, M.D.

Tae Hoon Chung, M.D., Young Suk Seo, M.D.

and Sung Bae Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea

Kwan Kyu Park, M.D. and Sang Sook Lee, M.D.

Department of Pathology

A clinical observation was made on 150 adult patients with idiopathic nephrotic syndrome according to their histological types classified by light microscopic findings at Keimyung University Hospital for the past 6 years.

The majority of patients with nephrotic syndrome were young (mean age, 29.6), and the 80% of patients were less than 40 years old. The male-to-female ratio was 2.2:1 with male predominance.

Histopathologic findings of 150 renal biopsy tissues were classified into minimal change nephrotic syndrome (MCNS) 58%, focal glomerulosclerosis (16.7%), membranoproliferative glomerulonephritis (10.0%), membranous nephropathy (9.3%), mesangial proliferative glomerulonephritis (3.3%), and chronic glomerulonephritis (2.7%).

The incidence of hypoalbuminemia and hypercholesterolemia was more frequent in MCNS than in other histological types. Microscopic hematuria (RBC $\geq$ 3 in HPF) was seen in 45% of MCNS and in 66% of other histological types. The time interval between the onset of symptoms and diagnosis was shorter in MCNS than in other histological types.

The average age at onset was youngest in MCNS (mean age, 25) and oldest in membranous nephropathy. Microscopic hematuria, renal insufficiency, and hypocomplementemia was most frequently seen in membranoproliferative glomerulonephritis than in other histological types, and hypertension was most frequent in membranous nephropathy.

In reaction to steroid therapy, the highest response rate was seen in MCNS, which showed complete remission in 54%, partial remission in 21%, and no response in 24%. Meanwhile, those with other histological types showed only partial remission or no response at all. Sixty-six percent of patients with with MCNS experi-

enced remission in 4 weeks, and 93% of patients with MCNS went into remission within 8 weeks of steroid therapy. Major side effects of steroid therapy were Cushingoid appearance (27.1%), facial anse (10.2%), diabetes mellitus (8.5%), and peptic ulcer (3.4%), in decreasing order of frequency.

With cyclophosphamide therapy, complete remission was obtained in 60% of patients with MCNS, while 20% of patients with MCNS had partial remission. In contrast, none of the patients with other histological types except mesangial proliferative glomerulonephritis showed complete remission.

During the follow-up period, the majority of patients with MCNS were in complete or partial remission, whereas patients with other histological types showed persistent nephrotic syndrome. Five patients died within 2 years after diagnosis, 2 from miliary tuberculosis and the other 3 from uremia, diabetic ketoacidosis, and suicide.

**Key Words:** Nephrotic syndrome, Steroid therapy, Cyclophosphamide

**REFERENCES**

- 1) Kassirer J: *Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome?* *Kidney Int* 24:561-575, 1983
- 2) Churg J, Habib R, White RHR: *Pathology of the nephrotic syndrome in children. A report for the International Study of Kidney Disease in Children.* *Lancet* 1:1300, 1970
- 3) Iversan P, Brun C: *Aspiration biopsy of the kidney.* *Am J Med* 11:324, 1951
- 4) Lim VS, Sibley R, Spargo B: *Adult lipid nephrosis; Clinicopathological correlations.* *Ann Intern Med* 81:314, 1974
- 5) Spargo BH, Karlinsky ML: *Primary glomerulopathies. What does the biopsy tell us?* *The Kidney* 10:25, 1977
- 6) Glassock RJ: *The nephrotic syndrome. Hospital Practice.* pp 105-129, 1979
- 7) International Study of Kidney Disease in Children: *Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis.* *Kidney Int* 13:159, 1978
- 8) International Study of Kidney Disease in Children: *The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone.* *J*

- Pediatr* 98:560, 1981
- 9) Sharpstone P, Ogg CS, Cameron JS: *Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults: A survey of incidence in South East England. Br Med J* 2:533, 1969
  - 10) Coggins CH: *Minimal change nephrosis in adults. In Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology. Edited by Zurukzogli W, pp 336 Basel. Karger 1981*
  - 11) Hlatky MA: *Is renal biopsy necessary in adults with nephrotic syndrome? Lancet* 2:1264, 1982
  - 12) Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, Grupe WE: *Longterm evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. N Engl J Med* 302:929, 1980
  - 13) Schein PS, Winokur SH: *Immunosuppression and cytotoxic chemotherapy; Long-term complication. Ann Int Med* 82:84, 1975
  - 14) 안성훈, 우종두, 조상래, 최영창, 박복음, 박성호, 도사금, 오상진: 특발성 신증후군의 임상적 관찰. *대한내과학회지* 18:2, 1975
  - 15) 조광호, 박성광, 강성귀: 성인 원발성 신증후군에 대한 임상적 연구. *대한내과학회지* 33:2, 1987
  - 16) Choi Y, Shin SM, Yoon JK, Koh KU: *Clinical studies of the nephrotic syndrome: Korean J Ped Asso* 16:130, 1973
  - 17) 박진석, 이시래: 성인 특발성 신증후군의 임상적 관찰. *경북의대잡지* 21:2, 1980
  - 18) Churg J, Grishman E, Goldstein MH, Yunis SL, Porush JG: *Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study and classification based on renal biopsies. N Engl J Med* 272:165, 1965
  - 19) White RHR, Glasgow EF, Millis RJ: *Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. Lancet* 1:1353, 1970
  - 20) 김종설: 성인 신증후군에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 9:209, 1966
  - 21) 유석희, 강종명, 최진수, 김원동, 이정상, 김도진, 이현순, 김용일: 한국 성인의 원발성 신증후군에 대한 임상적 고찰. *대한내과학회잡지* 18:297, 1975
  - 22) Miller RB, Harrington JT, Ramos CP, Relman AS, Schwartz WB: *Longterm results of steroid therapy in adults with idiopathic nephrotic syndrome. Am J Med* 46:919, 1969
  - 23) 이상구, 김윤권, 김성권, 이정상, 김용일: 성인의 원발성 신증후군의 임상상. *대한신장학회지* 6:218, 1987
  - 24) 이원석, 박성배, 김현철, 이상숙, 정재홍: 성인 특발성 신증후군의 임상적 관찰. *대한신장학회지* 6:218, 1987
  - 25) 박경태, 박희상, 진기천, 이시억, 권혁, 김기현: 성인 원발성 미세변화형 신증후군의 검사실 소견의 특징. *대한내과학회잡지* 37:195, 1989
  - 26) Sud A, Bhuyan UN, Tandon HD: *Spectrum of morphological lesions in renal biopsies associated with primary nephrotic syndrome. Ind J Med Res* 68, 811, 1978
  - 27) Woo KJ, Chiang GSC, Lee EJC, Ng WC, Lim CH: *Histopathological profile of adult nephrotic syndrome in Singapore. Ann Acad Med Singapore* 11:3, 1982
  - 28) Cameron JS: *Histology, protein clearance, and response to treatment in the nephrotic syndrome. Br Med J* 4:352, 1968
  - 29) Habib R: *Focal glomerulosclerosis. Kidney Int* 4: 355, 1973
  - 30) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG: *Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. Kidney Int* 29:1215, 1986
  - 31) Habib R, Kleinknecht C: *The primary nephrotic syndrome of childhood: Classification and clinicopathologic study of 406 cases.*
  - 32) Idelson BA, Smithline N, Smith GW, Harrington JT: *Prognosis in steroid-treated idiopathic nephrotic syndrome in adults. Arch Intern Med* 137:891, 1977
  - 33) Nair RB, Date A, Kirubakaran MG, Shastry JCM: *Minimal-change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. Nephron* 47:209, 1987
  - 34) Wang F, Looi LM, Chua CT: *Minimal change glomerular disease in Malaysian adults and use of alternate day steroid therapy. Q J Med* 51:312-328, 1982
  - 35) 김대중, 이근후, 이상구, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상, 김용일: 성인의 최소병변성 신증후군. *대한신장학회지* 5:29-36, 1986
  - 36) Arbeitsge meinschaft fur Padiatrische Nephrologie: *Effect of cytotoxic drugs in frequent relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med* 306:451-454, 1982
  - 37) International Study of Kidney Disease in Children: *Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Lancet* 2: 423, 1974
  - 38) Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, White RHR: *Long term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. Br Med J* 4: 7, 1974