

## 성인 미세 변화형 신증후군 환자의 장기 추적 성적

계명대학교 의과대학 내과학교실

장국진 · 박성배 · 김현철

### 〈요약〉

**배경:** 미세 변화형 신증후군은 성인 신증후군의 20-30%를 차지하며 스테로이드 치료에 반응이 매우 우수하고 신부전으로 진행하지 않는다. 우리나라 성인에서는 미세 변화형 신증후군에 대한 평가가 적을 뿐만 아니라 장기 추적 관찰을 분석한 성적은 거의 드문 실정이다.

**방법:** 1978년 12월부터 2002년 5월까지 계명대학교 동산의료원 내과에서 신생검을 통해 성인 미세 변화형 신증후군으로 진단된 355예의 환자들 가운데 2년 이상 장기적으로 추적 관찰했던 145예에 대해서 임상적 특징, 치료 반응 및 경과에 대해 후향적인 분석을 실시하였다.

**결과:** 2년 이상 추적 관찰이 가능했던 145예 가운데 조기 재발군 47.6%, 후기 재발군 37.2%, 2년 이상 관해를 유지한 군 15.2%였고, 조기 재발군에 비해 후기 재발군에서 평균 발병 연령이 낮고, 재발이 흔하며, 재발시 평균 스테로이드 사용 기간이 짧았으며 관해 유지 기간도 유의하게 짧았다 ( $p<0.05$ ). 이차 면역억제 약제 및 Cs A로 치료받았던 45예의 적응증은 스테로이드 의존성이 42%, 빈번 재발자 28.8%, 스테로이드 부작용 17.8%, 빈번하지 않은 재발이 4.5%, 스테로이드 저항형 4.5%, 이차성 스테로이드 저항형 2.2% 순이었다. 이 가운데 Cs A 단독 요법을 실시한 29예의 치료 결과는 완전 관해 79.3%, 부분 관해 13.8%, Cs A 저항형 6.9% 순이었고, 완전 관해군에서 Cs A의 사용 기간이 짧고, 혈중 농도가 낮으며, 평균 관해 유지 기간도 유의하게 길었다 ( $p<0.05$ ). 2년 이상 추적 관찰이 가능했던 145예의 최종 임상 양상은 지속적 관해가 39.3%, 빈번하지 않은 재발이 33.8%로 대부분을 차지하였으며, 그 외 Cs A 의존형 13.2%, 스테로이드 의존형 11.0%, 사망 1.3%, 신부전 0.7% 순이었다. 5년 동안 추적 관찰 시 스테로이드 반응도의 경시적 변화는 지속적 관해는 감소하는 경향을, 추적 관찰 2년 이후 빈번하지 않은 재발이 급격히 증가하는 양상을 보였으며, 이러한 증가의 대부분은 스테로이드 의존형 및 빈번한 재발의 감소에 기인하였다.

**결론:** 이상의 결과로 성인 미세 변화형 신증후군은 신부전으로의 진행이 매우 낮은 양성 신질환임을 확인할 수 있었고 향후 부작용이 적고 관해 상태를 장기간 유지할 수 있는 새로운 치료 요법에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 서론

미세 변화형 신증후군은 소아 신증후군의 77-80%를 차지하며 스테로이드 치료에 반응이 우수하고 말기 신부전으로 진행하지 않는 것으로 알려져 있지만

접수: 2002년 12월 24일, 승인: 2003년 3월 14일

책임처자: 김현철 대구시 중구 동산동 194

계명의대 동산의료원 신장내과

Tel: 053)250-7399, Fax: 053)250-7434

E-mail : k780121@dsmc.or.kr

환자의 80%가 재발한다<sup>1-7)</sup>. 성인에서는 원발성 신증후군의 20-30%를 차지하고<sup>8, 9)</sup> 스테로이드의 효과가 소아에 비해 다소 떨어지지만 50-91%의 높은 관해율을 보고하고 있다<sup>10-12)</sup>. 그러나 관해 후 재발이 빈번하여 스테로이드 의존형 및 빈번한 재발형, 스테로이드 장기 사용에 의한 부작용 때문에 2차 세포독성 약제의 사용을 필요로 하는 경우가 많다. 최근 개발된 면역 억제제 cyclosporine은 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형의 미세 변화형 신증후군환자에서 관해 유도와 유지에 매우 효과적인 것으로 알려져 있으나

이 약제 역시 장기 사용시 신독성이 문제로 되고 있다. 우리나라에서는 성인 미세 변화형 신증후군에 대한 평가가 적을 뿐만 아니라 장기 추적 성적을 분석한 연구는 드문 실정이다. 이에 저자들은 성인 미세 변화형 신증후군을 장기간 추적 관찰한 후향적 연구를 통하여 그 성적을 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

1978년 12월부터 2002년 5월까지 계명대학교 동산의료원 신장내과에서 신 생검을 통해 미세 변화형 신증후군으로 진단된 421예 중 16세 미만의 소아 환자 30예 및 스테로이드 치료를 받지 않은 36예를 제외한 후 자연 관해를 획득한 5예를 포함하여 총 355예의 환자를 대상으로 임상적 특징 및, 관해 유무를 분석하였다. 이 가운데 완전 관해를 획득한 240예는 8주 내에 관해가 있었던 조기 반응군과 8주 이후에 관해가 있었던 후기 반응군으로 나누어 임상적 특징, 검사실 소견 및 병리 조직학적 소견을 비교 분석하였다. 2년 이상 장기 추적 관찰이 가능하였던 145예는 재발 시기에 따라 6개월 내에 재발이 있었던 조기 재발군과 그 이후에 재발이 있었던 후기 재발군 및 2년 이상 지속적으로 관해가 유지된 군으로 나누어 조사하였다 (Fig. 1).

스테로이드이외의 약제를 사용한 45예에 대해서는 cyclosporine A (Cs A) 단독 요법, cyclophosphamide

요법, 저용량 스테로이드와 cyclosporine의 순환요법, chlorambucil 요법 등으로 구분하여 이전 스테로이드 반응 및 관해 유무, 관해까지의 치료 기간, 최종 임상 경과 등을 후향적으로 분석하였다.

정의는 International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)의 기준에 따라 분류하였다<sup>[13]</sup>. 스테로이드 초 치료 후 치료 반응의 평가는 완전 관해는 부종과 단백뇨의 소실 (<0.3 g/24 hr)이 있는 경우, 부분 관해는 부종은 소실되나 1일 총 단백뇨가 0.3-3.0 gm/24 hr로 지속되었을 때, 스테로이드 저항형은 스테로이드를 3개월 이상 투여해도 관해가 없을 때로 하였다. 관해 획득 후 재발의 양상을 평가하기 위해서 스테로이드 의존형은 스테로이드 감량 후 2회 연속 재발 또는 중단 후 1개월 내에 재발이 있는 경우로 하였고, 빈번 재발자는 완전 관해 후 6개월 내 2회 또는 1년 내에 3회 이상 재발하였을 때, 빈번하지 않은 재발자는 완전 관해 획득 후 6개월 내 2회 또는 1년 내 3회 이하로 재발하였을 때로 정의하였고 지속적 관해는 완전 관해 획득 후 2년 이상 재발이 없는 환자로 정의하였다. 완전 관해를 획득한 환자를 대상으로 관해 및 재발 시기에 영향을 미치는 임상적 특성, 검사실 소견, 및 병리 조직학적 소견을 평가하기 위해 관해 시기에 따라 분류하였을 때 조기 반응자는 스테로이드 요법 후 8주 내 관해를 획득한 경우, 후기 반응자는 스테로이드 요법 후 8주 이후에 관해가 있었던 경우로 분류하여 비교하였고, 재발 시기에 따라 분류하였을 때 조기 재발자는 완전 관해 획득 후 6개월 내 재발이 있었던 경우, 후기 재발자는 완전 관해 후 6개월 이후에 재발이 있었던 경우로 정의하였다.

## 결 과

### 1. 스테로이드 초 치료에 대한 반응

총 355예의 환자 가운데 남자가 230명 여자가 125명이었고, 이들의 평균 연령은  $30 \pm 13$ 세였으며 평균 추적 기간은  $21 \pm 20$ 개월이었다. 진단 당시 임상적으로 혈액학적 혈뇨가 22.5%, 신기능 부전 16.8%, 고혈압이 12.9%에서 관찰되었고, 이들의 평균 1일 총 요단백 배설량은  $8.9 \pm 4.1$  g, 혈청 알부민치는  $2.3 \pm 0.6$  g/dL이었고, 혈청 콜레스테롤치는  $398 \pm 107$  mg/dL 였다. 스테로이드 초 치료에 대한 반응은 완전 관해가 240예 (67.6%), 부분 관해 47예 (13.2%), 무반응 63

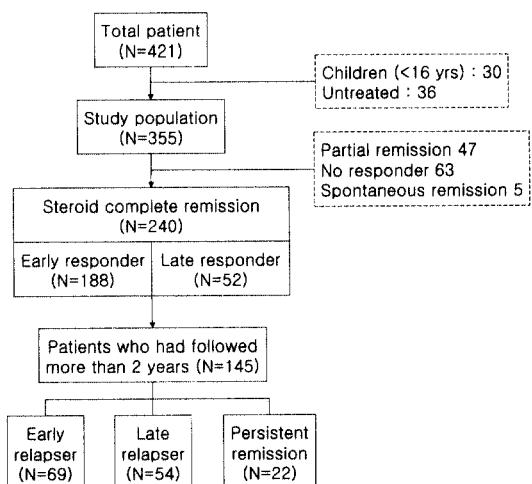
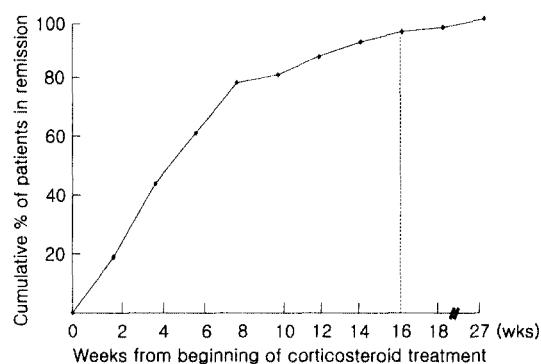


Fig. 1. Response and course of minimal change nephrotic syndrome (N=355).

예 (17.7%), 자연 관해 5예 (1.5%) 순이었으며, 각 군 사이에 임상적 특징 및 검사실 소견에 따른 유의한 차이는 없었다. 완전 관해에 도달하기까지의 치료 기간은 8주 이내 53.1%, 8~16주 사이 11.5%, 16~24주 사이 2.5%였으며, 24주 이후에 관해가 있었던 환자는 2예 (0.5%)에 불과하였다. 자연 관해를 획득한 5예 (1.5%)의 평균 관해 유도 기간은  $24 \pm 19$ 주였다 (Fig. 2).

## 2. 재발 시기에 따른 분류와 관해 유지 기간

완전 관해를 획득했던 총 240예 환자 가운데 2년 이상 장기 추적 관찰이 가능했던 환자 145예 (60.4%)



**Fig. 2.** Response of 240 nephrotic patients with minimal changes to treatment with oral corticosteroids.

를 관해 후 재발 시기에 따라 분류하였을 때 6개월 이내에 재발이 있었던 조기 재발군 69예 (47.6%), 6개월 이후에 재발이 있었던 후기 재발군 54예 (37.2%), 2년 동안 지속적으로 관해를 유지한 환자가 22예 (15.2%)였다. 임상적 특징 및 검사실 소견에 따라 비교하였을 때, 조기 재발군의 발병 연령은  $28 \pm 11$ 세로 후기 재발군의  $35 \pm 24$ 세 보다 유의하게 낮았으며 ( $p < 0.001$ ), 평균 재발률은  $4.7 \pm 2.6$ 회로 후기 재발군의  $1.9 \pm 1.9$ 회보다 빈번하게 재발하였다 ( $p < 0.01$ ). 추적 관찰 동안 총 스테로이드 사용 기간은 조기 재발군  $25.1 \pm 16.8$ 개월, 후기 재발군  $18.3 \pm 10.7$ 개월로, 조기 재발군이 의의 있게 총 스테로이드 사용 기간이 길었으나 재발 시 평균 스테로이드 사용 기간은 조기 재발군  $4.2 \pm 5.3$ 개월, 후기 재발군  $6.8 \pm 5.8$ 개월로 후기 재발군에서 스테로이드 사용 기간이 유의하게 길었다 ( $p < 0.05$ ). 양 군간의 스테로이드 의존형 및, 빈번 재발자가 차지하는 비율도 조기 재발군이 29예 (42%) 였고, 후기 재발군은 11예 (20%)로 조기 재발군에서 차지 하는 비율이 높았다 ( $p < 0.05$ ). 그 이외의 현미경적 혈뇨, 고혈압, 1일 총 요단백양, 혈청 알부민치, 혈청 콜레스테롤 수치 및 병리 조직학적 소견에 따른 양군 사이의 차이는 없었다 (Table 1).

총 145예의 환자를 대상으로 치료 종결 후 관해 유지 기간을 조사하였을 때 6개월까지 완전 관해가 유

**Table 1. Clinical Characteristics Among the Three Different Groups by the Timing of Relapse in 145 Patients who had Followed-up More Than Two Years**

	Early relapse (%)	Late relapse (%)	No relapse (%)	p
No. of patients	69 (47.6)	54 (37.2)	22 (15.2)	
Male/Female	41/28	35/19	11/11	
Age at onset (yr)	$28 \pm 11$	$35 \pm 24$	$31 \pm 11$	0.001
Microscopic hematuria (%)	18 (26.1)	13 (24.1)	6 (27.2)	0.562
Hypertension (%)	5 ( 7.2)	6 (11.1)	3 (13.6)	0.218
Total proteinuria (g/24 hr)	$12.3 \pm 7.2$	$9.8 \pm 5.3$	$9.5 \pm 8.1$	0.117
Serum albumin (g/L)	$1.9 \pm 0.6$	$2.0 \pm 0.6$	$2.0 \pm 0.7$	0.295
BUN (mg/dL)	$19.2 \pm 9.8$	$18.6 \pm 11.3$	$18.2 \pm 7.6$	0.797
Serum creatinine (mg/dL)	$1.1 \pm 0.5$	$1.0 \pm 0.5$	$1.1 \pm 0.4$	0.568
Total cholesterol (mg/dL)	$443 \pm 160$	$465 \pm 122$	$469 \pm 101$	0.754
Follow-up duration (mo)	$38.9 \pm 43.4$	$34.6 \pm 45.4$	$29.1 \pm 23$	0.140
Total PDN used duration (mo)	$25.1 \pm 16.8$	$18.3 \pm 10.7$	$4.1 \pm 3.9$	0.039
PDN used duration (mo)/relapse	$4.2 \pm 5.3$	$6.8 \pm 5.8$	0	0.024
Relapse rate	$4.7 \pm 2.6$	$1.9 \pm 1.9$	0	0.003
No. of patient with FR or SD	29 (42%)	11 (20%)	0	0.024

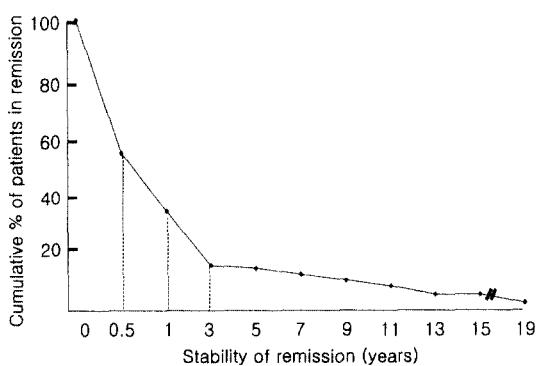
The numbers of loss to follow-up in 240 patients with complete remission : 95 (39.6%)

Abbreviations : FR, frequent relapse; SD, steroid dependent

지된 환자는 79예 (54.5%)였고, 1년까지 유지된 환자는 51예 ((35.2%)였으며, 2년까지 22예 (15.2%), 3년까지 20예 (13.8%), 5년까지 19예 (13.1%)로 3년 이후 재발률이 급격하게 감소하였다 (Fig. 3).

### 3. 이차 면역억제제

총 45예의 환자가 이차 면역억제제를 사용하였으며, 이들 환자의 적응증은 스테로이드 의존형이 19예 (42%)로 가장 많았으며, 빈번 재발자 13예 (28.8%), 스테로이드 부작용 8예 (17.8%), 빈번하지 않은 재발자 2예 (4.5%), 스테로이드 저항형 2예 (4.5%), 이차성 스테로이드 저항형 1예 (2.2%)순이었다. Cs A 단독 요법이 29예 (64.4%)로 가장 많았고, 그 다음이 cyclophosphamide가 9예 (20%), 스테로이드와 Cs A를 한달씩 번갈아 가며 사용하는 저용량 스테로이드



**Fig. 3.** Stability of response to corticosteroid treatment in 145 patients who went into complete remission and had followed more than two years.

와 cyclosporine의 순환요법 5예 (11.1%), chlorambucil 2예 (4.5%) 순이었다.

### 1) Cyclosporine 단독 요법

Cs A 단독 요법을 실시한 29예의 치료 적응증은 스테로이드 의존형이 13예 (44.8%)로 가장 많았고 그 다음으로 빈번 재발자 9예 (31.0%), 스테로이드 부작용 6예 (20.7%), 스테로이드 저항형 1예 (3.5%) 순이었다. 치료에 대한 반응은 완전 관해를 획득한 환자가 23예 (79.3%), 부분 관해를 획득한 환자가 4예 (13.8%)로 대부분의 환자가 Cs A 단독 요법에 반응하였으며, 치료에 저항했던 경우는 2예 (6.9%)에 불과했다. 관해를 획득한 27예의 평균 관해 기간은  $9.9 \pm 12.5$ 개월이었고 이 가운데 22예 (81.4%)의 환자가 2년 이내에 재발이 있었다. 완전 관해군과 부분 관해군으로 나누어 비교하였을 때 Cs A의 사용 기간은 완전 관해군이  $20.1 \pm 14.6$ 개월로, 부분 관해군의  $29.2 \pm 11.1$ 개월 보다 유의하게 치료 기간이 짧았고 ( $p < 0.05$ ), Cs A의 혈중 농도는 완전 관해군이  $108 \pm 47$  ng/dL로, 부분 관해군의  $154 \pm 67$  ng/dL보다 완전 관해군이 유의하게 혈중 농도가 낮았다 ( $p < 0.05$ ). 평균 관해 유지 기간은 완전 관해군이  $10.8 \pm 23$ 개월로, 부분 관해군의  $6.8 \pm 6.2$ 개월에 비해 유의하게 길었으나 ( $p < 0.05$ ) 발병 연령, 재발률, 1일 총 요단백 배설량, 신기능, 혈청 콜레스테롤 수치 등에 유의한 차이는 없었다 (Table 2). Cs A 단독 요법에 저항했던 2예의 이전 스테로이드에 대한 반응은 스테로이드 저항형 및 의존형이 각각 1예였다.

완전 관해가 있었던 23예의 관해 유지 기간은 평균  $10.8 \pm 23$ 개월이었고 관해가 6개월까지 유지되었던 경

**Table 2. The Clinical Outcome of Cyclosporine Treatment**

	Total (%)	CR (%)	PR (%)	p
No. of patients	27*	23 (79.3)	4 (13.8)	
Follow-up duration (mo)	$38.6 \pm 25$	$37.9 \pm 28$	$44.1 \pm 39$	0.144
Cs A used duration	$24.7 \pm 14.3$	$20.1 \pm 14.6$	$29.2 \pm 11.1$	0.036
Cs A trough level	$127 \pm 35$	$108 \pm 47$	$154 \pm 67$	0.011
Age at onset (yr)	$32 \pm 15$	$33 \pm 11$	$30 \pm 18$	0.234
Serum creatinine (mg/dL)	$1.1 \pm 0.3$	$1.1 \pm 0.5$	$1.0 \pm 0.2$	0.578
Total protein (g/24 hr)	$6.7 \pm 4.3$	$6.6 \pm 3.2$	$7.1 \pm 5.4$	0.334
No. of SD or FR	22 (75.7)	19 (82.6)	3 (75)	0.235
Relapse rate	$1.6 \pm 2.4$	$1.5 \pm 2.9$	$1.9 \pm 2.9$	0.133
Remission duration (mo)	$9.9 \pm 12.5$	$10.8 \pm 23$	$6.8 \pm 6.2$	0.035

Abbreviations : CR, complete remission; PR, partial remission; Mo, month

\*Included 2 cases of Cs A resistant (steroid resistant 1, steroid dependent 1)

우가 14예 (60.7%)였고, 1년까지가 8예 (34.8%), 2년까지가 5예 (21.7%), 3년까지가 3예 (13.4%)였으며 가장 장기간 관해를 유지한 환자는 44개월이었다 (Fig. 4).

### 2) Cyclophosphamide 및 chlorambucil 요법

Cyclophosphamide 요법을 시행한 9예의 이전 스테로이드 반응은 스테로이드 의존형이 4예, 스테로이드 저항형과 빈번 재발자가 각각 2예, 빈번하지 않은 재발자가 1예였다. 치료에 대한 반응은 완전 관해가 7예 (77.8%), 부분 관해 1예 (11.1%), 치료에 반응이 없었던 경우가 1예 (11.1%)였다. 치료 시작 후 관해가 유도되기까지의 기간은 2주에서 12주 사이였으며, 관해 유지 기간은 최소 2개월에서 최장 55개월로 다양하게 분포하였다. 추적 관찰시 더 이상 재발 없이 지속적으로 관해가 유지된 환자가 4예 (44.4%), Cs A 의존형 2예 (22.2%), 스테로이드 의존형 2예 (22.2%), 지속적인 치료에도 반응이 없었던 경우가 1예 (11.2%)였다.

Cyclophosphamide의 부작용은 3예 (33.3%)에서 관찰되었으며 혈소판 또는 백혈구 감소증이 있었던 환자가 2예였고 불면증이 1예에서 관찰되었다.

Chlorambucil 요법을 시행한 2예 가운데 스테로이드 저항형 1예는 완전 관해 획득 후 재발하여 Cs A 의존형으로 전환되었고, 스테로이드 의존형 1예는 치료 후 관해가 지속적으로 유지되었다.

### 3) 저용량 스테로이드와 cyclosporine의 순환요법

프레드니솔론 1.5 mg/kg를 사용하여 완전 관해를 획득한 이후, 저 용량의 스테로이드와 Cs A를 1개월 간격으로 6-12개월 동안 교대로 사용하는 순환요법은

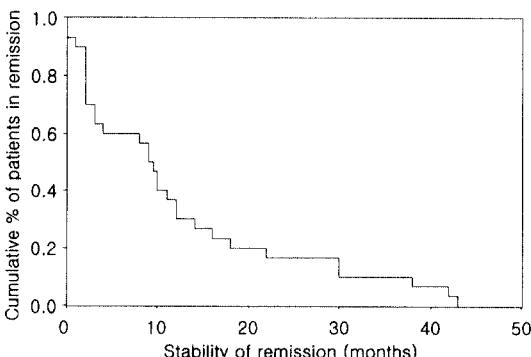


Fig. 4. Stability of response to cyclosporine treatment (N=27).

5예에서 시행되었다. 대상 환자의 이전 스테로이드 반응은 스테로이드 의존형 2예, 스테로이드 합병증 2예, 빈번하지 않은 재발자 1예였으며, 치료 결과는 5예 모두에서 완전 관해를 획득하였고 관해 유지 기간은 2개월에서 70개월로 다양하게 분포하였다. 최종 임상 양상은 지속적으로 관해가 유지된 환자가 2예, Cs A 의존형 2예, 스테로이드 의존형이 1예였다.

### 4. 최종 임상 양상

완전 관해 획득 후 2년 이상 장기 추적 관찰이 가능하였던 145예의 최종 임상 양상은 지속적 관해가 57예 (39.3%)로 가장 많았고, 빈번하지 않은 재발 49예 (33.8%), Cs A 의존형 19예 (13.2%), 스테로이드 의존형 16예 (11.0%), 사망 2예 (1.3%), 신기능 부전 및 치료에 무반응이 각각 1예 (0.7%)였다. 사망 2예의 원인은 자궁암 1예, 자살 1예였으며, 신기능 부전이 있었던 1예는 스테로이드 의존형 환자로 진단 당시 병리 조직학적으로 경한 간질의 섬유화가 관찰되었다 (Table 3).

### 5. 장기 추적 환자에서 스테로이드 반응도의 변화

총 355예의 환자 중 1년 동안 추적 관찰이 가능하였던 환자는 213예 (60%)였고, 이 가운데 재발 없이 지속적으로 관해가 유지되었던 환자가 127예 (59.6%), 스테로이드 의존형 41예 (19.2%), 빈번 재발자 29예 (13.6%), 빈번하지 않은 재발자 8예 (3.8%), 스테로이드 저항형 8예 (3.8%)순이었다. 2년 동안 추적 관찰이 가능하였던 174예 (49.8%)는 관해가 지속된 경우가 74예 (42.5%), 스테로이드 의존형 35예 (20.1

Table 3. Final Outcome of Patients with Adult-Onset Minimal Change Nephrotic Syndrome

Total {n=145 (%)}
Persistent remission 57 (39.3)
Infrequent relapse with steroid dependent 25 (17.2)
Infrequent relapse with cyclosporine dependent 24 (16.6)
Steroid dependent 16 (11.0)
Cyclosporine dependent 19 (13.2)
No responder 1 ( 0.7)
Renal insufficiency 1 ( 0.7)
Death 2 ( 1.3)

**Fig. 5.** The subsequent change of steroid responsiveness during the 5 years follow-up in total 355 patients.

%, 빈번 재발자 21예 (12.1%), 빈번하지 않은 재발자 40예 (23%), 스테로이드 저항형 4예 (2.3%) 순으로, 시간이 경과함에 따라 지속적 관해가 감소하고, 빈번하지 않은 재발이 급격히 증가하였다. 빈번하지 않은 재발 40예의 이전 치료 반응은 지속적 관해 19예, 빈번 재발 8예, 빈번하지 않은 재발 7예, 스테로이드 의존형 6예 순이었다. 5년 이상 추적 관찰이 가능하였던 95예 (26.8%) 가운데 지속적 관해는 14예 (14.7%)로 감소하고 빈번하지 않은 재발은 38예 (40%)로 꾸준하게 증가를 보였다.

전체적으로 볼 때 추적 관찰 기간이 길수록 지속적 관해는 감소하고, 반면에 빈번하지 않은 재발이 증가하는 경향을 보여주었다 (Fig. 5).

## 고 찰

미세 변화형 신증후군은 1913년 Munk<sup>14)</sup>에 의해 처음 발견되어 광학현미경상 사구체의 변화를 보이지 않으면서 심한 단백뇨를 동반하는 질환군으로 lipoid nephrosis로 명명되었다. 성인 미세 변화형 신증후군은 소아에 비해 스테로이드 및 이차 세포독성 약제에 대한 치료 반응에 다소 차이가 있는 것으로 알려져 있으며, 그 동안 이 질환에 대한 단기 치료 성적에 대한 보고는 많이 있었지만 관해 유무, 재발률, 스테로이드 반응도의 변화, 새로운 면역제 Cs A에 대한 반응도, 치료 합병증 등에 대한 종합적인 장기 추적 성적은 드물게 보고되고 있다. 본 연구는 1978년부터 2002년까지 본원에서 24년 동안 신 생검으로 미세 변화형 신증후군으로 진단된 환자 가운데 스테로이드

초 치료를 시행한 성인 환자를 대상으로 후향적으로 분석한 단일 기관 성적을 보고한 것이다.

성인 미세 변화형 신증후군으로 진단된 총 355예의 남녀 성비는 1.8:1로 소아 환자의 남녀비 1.7-2:1과 유사하였고<sup>1, 15, 16)</sup>, 국내 보고 2.2-2.8:1 보다는<sup>17-19)</sup> 약간 낮았다. 평균 발병 연령은  $30 \pm 13$ 세로 Mak 등<sup>21)</sup>의 37세, Nolasco 등<sup>10)</sup>의 42 $\pm$ 19세보다 낮았으나 김 등<sup>25)</sup>의 29 $\pm$ 12세와 비슷하였다. 초기 Munk<sup>14)</sup>가 기술한 lipoid nephrosis 환자의 대부분은 고혈압 및 신부전이 나타나지 않았으나 그 후, 여러 연구에서 고혈압과 신기능 부전이 동반됨이 보고되었으며 이는 소아에 비해 성인에서 좀 더 높은 비율을 차지한다<sup>1, 12, 22-24)</sup>. 본 연구에서는 고혈압 12.1%, 신기능 부전 16.8%로 이는, Nolasco 등<sup>10)</sup>의 고혈압 30% 신기능 부전 60%보다 낮았으나, 김 등<sup>25)</sup>의 고혈압 16%, 신기능 부전 18%와 유사한 결과를 보였으며, 구미보다 다소 낮은 이유는 대상 환자군의 평균 발병 연령이 낮았기 때문인 것으로 생각된다. 현미경적 혈뇨는 22.5%에서 관찰되어 Nolasco 등<sup>10)</sup>의 28%, ISKDC<sup>3)</sup>의 24.7%와 유사하였으나, 국내 보고 이 등<sup>19)</sup>의 60% 및 김 등<sup>25)</sup>의 41%보다는 낮았으며, 육안적 혈뇨는 관찰되지 않았다. 이 질환에서 스테로이드 초 치료에 대한 반응은 소아에 비해 다소 느리지만 50-91%에서 완전 관해를 획득하며 8주 이내가 60-82%, 16주 이내가 76-97%로 보고되고 있다<sup>10, 12, 20, 26, 27)</sup>. 본 연구에서는 완전 관해율이 67.6%로 소아 및 국내외의 성적과 비슷하였다. 관해에 이르는 시간은 본 예에서는 8주 이내가 53%, 16주 이내가 64.5%였고, 16주 이후에 관해를 획득한 환자도 3%로 이전 보고에 비해 반응이 낮았으나, 성인 미세 변화형 신증후군이 소아에 비해 반응이 낮고, 좀 더 장기간의 스테로이드 요법이 완전 관해율을 증가시킬 수 있다는 사실을 확인할 수 있었다. 완전 관해군 240예 (67.6%)를 부분 관해군 47예 (13.2%) 및 스테로이드 저항군 63예 (17.7%)와 서로 비교하였을 때 임상적 특징과 검사실 소견에 따른 유의한 차이는 없었다. 총 355예의 환자 가운데 1.5%의 환자가 자연 관해를 획득하였으며 이는, 스테로이드 초 치료를 시행하지 않은 41예 가운데 12.2%를 차지하였고, 자연 관해 유도까지의 기간은  $24 \pm 19$ 주였으며 5예 모두에서 재발은 없었다. 이는 스테로이드 초 치료를 시행하지 않은 환자의 자연 관해율을 보고한 Nolasco 등<sup>10)</sup>의 75%, Black 등<sup>28)</sup>의 70.6%,

Coggins 등<sup>8)</sup>의 41.7%, Mak 등<sup>21)</sup>의 40.7% 보다 월등히 낮은 비율을 보였으며, 관해 유도 기간도 Mak 등<sup>21)</sup>의 79주 보다 월등히 짧았다.

이러한 결과는 기존 구미의 연구가 신증후군의 부작용을 유발할 가능성이 높은 고령 및, 신부전을 동반한 환자를 대상으로 스테로이드 초 치료를 실시하지 않은 전향적 연구로 조기 탈락률이 낮았지만, 본 연구에서는 자의로 치료를 거부한 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였기에, 조기 탈락률이 높아 장기간 추적 관찰이 불가능한 경우가 많았으며 이로 인해, 조기에 자연 관해가 있었던 환자만 선택되었기 때문으로 추측된다.

본 연구에서는 8주 이내에 관해를 획득한 조기 반응군에 비해 후기 반응군은 혈청 알부민이 낮고, 혈청 크레아티닌이 유의하게 높았으며 병리 조직학적 소견상 간질의 섬유화 또는 세뇨관 위축이 유의하게 많았다. 이는 신기능의 악화가 스테로이드의 반응도를 감소시킨다는 Nakayama 등<sup>29)</sup>의 보고와 유사하였고, Yoshimura 등<sup>30)</sup>의 보고에서 언급된 혈청 알부민치와 치료 후 완전 관해 유도 기간과의 연관성도 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구에서는 이전 보고와는 달리 발병 연령<sup>11, 20)</sup>, 고혈압<sup>21)</sup>, 메산지움 증식<sup>16)</sup>에 따른 차이는 관찰할 수 없었다.

완전 관해를 획득한 환자 가운데 2년 이상 장기 추적 관찰이 가능했던 145예의 환자를 대상으로 6개월 이내에 재발이 있었던 조기 재발군 69예 (47.6%), 후기 재발군 54예 (37.2%), 2년 이상 지속적으로 관해를 유지한 군 22예 (15.2%)로 분류하여 재발 여부 및 재발 시기에 영향을 미치는 인자를 분석하였을 때, 전체 재발률은 81.8%로 기존의 Korbert 등<sup>11)</sup>의 64.5%, Nakayama 등<sup>28)</sup>의 62%, 최 등<sup>20)</sup>의 51.3%, 김 등<sup>24)</sup>의 71.7%보다 높았다. 그러나 이러한 결과는 지속적으로 관해를 이룬 환자가 추적 조사에서 조기 탈락하였고, 발병 연령도 기존의 연구보다 낮아 재발률이 증가하였을 것으로 생각된다. 환자의 평균 재발 빈도는  $1.9 \pm 3.8$ 회로 소아의 7.3회<sup>31)</sup> 보다 낮았고 Nakayama 등<sup>29)</sup>의 1.5회보다는 약간 높았다. 조기 재발군은 후기 재발군에 비해 발병 연령이 낮고, 평균 재발률이 높아 총 스테로이드 사용 기간이 길었으나, 재발 시 스테로이드의 1회 사용 기간은 유의하게 짧았다. 이는 발병 연령이 낮을수록 재발이 흔하고 완전 관해 유도 기간이 짧으며<sup>9, 10, 32)</sup>, 재발률을 감소시키기 위해서는 보다

장기간의 치료가 필요하다는<sup>26, 32)</sup> 기존의 연구를 뒷받침하는 결과로 생각된다. 이차적으로 세포독성 약제 또는 Cs A를 사용한 45예의 적응증은 스테로이드 의존성이 42%, 빈번 재발자 28.8%, 스테로이드 부작용 17.8% 순으로 대부분을 차지하여 빈번한 재발 및 스테로이드 장기 사용에 의한 합병증이 가장 심각한 문제점으로 남아 있다는 것을 알 수 있었고, 이외에도 빈번하지 않은 재발자 4.5% 및 스테로이드 저항성이 6.7%였다. 이차 면역억제 약제의 치료 방법 중 Cs A 단독 요법을 시행한 29예는 완전 관해 79.3%, 부분 관해 13.8%, Cs A 저항형 6.9%였으며, 완전 관해율은 Meyrier<sup>33)</sup>의 문헌 종합에 의한 소아의 89%, 강 등<sup>35)</sup>의 87%보다 낮았으나, 조 등<sup>34)</sup>의 76%, Ponticelli 등<sup>36)</sup>의 74% 보다는 다소 높았으나 이 등<sup>37)</sup>이 실시한 다기관 임상시험에서 보고한 85%에 비해서는 낮았다. 완전 관해군은 부분 관해군에 비해 총 Cs A의 사용 기간이 짧았고, Cs A의 혈중 농도가 낮았으며, 평균 관해 기간도 통계학적으로 유의하게 길어 재발의 낮은 경향을 보였다. 이러한 결과는 Cs A 단독 요법이 스테로이드 의존성 및 빈번 재발자에게 효과가 있으며<sup>33, 38-41)</sup>, 치료 후 완전 관해를 획득할수록 부분 관해군에 비해 좀 더 양호한 임상 경과를 보인다고 추론 할 수 있다. 치료에 포함된 스테로이드 저항형 1예는 Cs A 요법에도 저항하여, 스테로이드 저항형이 Cs A 요법에도 반응하지 않는다는 기존의 결과를 재확인 할 수 있었다<sup>40-42)</sup>.

Cs A 단독 요법의 문제점으로 Cs A 용량을 감량하거나 중단시의 높은 재발률은 본 연구에서도 관찰 할 수 있었다. 관해를 획득한 27예 가운데 81.4%에서 재발이 있어 Niaudet 등<sup>41)</sup>의 90%, 조 등<sup>34)</sup>의 87.5% 보다는 낮았으나 강 등<sup>35)</sup>의 75%, Nolasco 등<sup>10)</sup>의 70 %보다는 높았다. 이러한 사실은, Cs A 의존성을 해결 하기 위해 저용량의 Cs A를 좀 더 장기간 투여하여 재발의 빈도를 감소시키는 한편 신독성을 예방 할 수 있는 새로운 치료 요법이 필요 할 것으로 생각된다<sup>43)</sup>.

Cyclophosphamide 요법은 빈번 재발자에게 좀 더 장기간 관해 상태를 유지하고<sup>44-47)</sup>, 스테로이드 저항형 환자에서 관해를 유도할 뿐만 아니라 재발 시 스테로이드 반응형으로 전환시킨다고 알려져 있다<sup>48, 49)</sup>. 본 연구에서 cyclophosphamide 요법을 시행한 총 9예 중 77.7%에서 완전 관해를 획득하였고, 연구에 포함 된 스테로이드 저항형 2예는 모두 완전 관해를 획득

하였으며 이후, 재발하였으나 스테로이드 요법 및 Cs A 단독 요법에 반응하였다. 이는 Siegel 등<sup>48)</sup>의 스테로이드 저항형 환아 6예 모두에서 완전 관해를 유도하였다는 성적과 일치하였으며, 기존의 스테로이드 저항성이 cyclophosphamide 요법으로 완전 관해가 유도된 후 스테로이드에 반응한다는 연구 결과를 뒷받침하였다<sup>48, 49)</sup>.

완전 관해를 획득한 7예 가운데 57.1%에서 2년이상 재발 없이 지속적으로 관해를 유지하였는데 이는 Ponticelli 등<sup>36)</sup>의 63%, Mak 등<sup>21)</sup>의 74%보다는 낮았다. Cyclophosphamide 요법의 합병증은 백혈구 또는 혈소판 감소증 2예, 불면증 1예가 관찰되었으나, 출혈성 방광염 및 악성 종양 등과 같은 심각한 합병증은 발견되지 않았다.

2년 이상 추적 관찰이 가능하였던 145예의 최종 임상 양상은 지속적 관해가 39.3%, 빈번하지 않은 재발이 33.8%, Cs A 의존형 13.2%, 스테로이드 의존형 11.0%로 대부분의 환자가 양성 경과를 밟았으며, 말기 신부전으로 진행하여 투석 치료가 필요했던 1예는 (0.6%) 신 생검상 경한 간질의 섬유화가 관찰되었으나, 면역 형광 검사에서는 특이 소견이 없었으며, 이는 Mak 등<sup>21)</sup>의 51예 가운데 2예, 소아 환자의 신부전 빈도 0-3.5%와 유사하였다<sup>45)</sup>. 사망 2예의 원인은 자살 및 자궁암으로 기존의 보고와는 달리, 스테로이드 장기 사용에 의한 부작용으로 감염 및 심혈관계 질환에 의한 사망은 없었고<sup>47)</sup>, 사망률도 기존의 보고와 같이 매우 낮았다.

5년 동안 스테로이드 반응도의 경시적 변화는 지속적 관해가 감소하고, 추적 관찰 2년 후부터 빈번하지 않은 재발이 급격히 증가하였다. 이는 Penina 등<sup>50)</sup>의 소아 환자에 대한 전향적 연구에서 지속적 관해 및 빈번하지 않은 재발이 증가하고, 빈번 재발자는 감소한 결과와 다소 차이가 있다. 본 연구에서 지속적 관해자의 감소는 추적 관찰시 초기 탈락이 가장 중요한 원인이었지만, 지속적 관해자의 일부분은 추적 관찰 2년 이후부터 빈번하지 않게 재발하는 경향을 보였기 때문이며 한편으로는 스테로이드 의존형 및 빈번한 재발의 재발 빈도 감소로 인해 빈번하지 않은 재발자가 증가하였다.

이상의 결과로 성인 미세 변화형 신증후군은 신부전으로 잘 진행하지 않고 사망률도 매우 낮지만, 빈번한 재발, 스테로이드 합병증 및 이차 면역억제 약제의

선택이 중요한 관건으로 남아 있으며 향후, 부작용이 적고, 완전 관해 상태를 장기간 유지할 수 있는 새로운 치료 요법에 대한 전향적 연구가 있어야 될 것으로 생각된다.

### = Abstract =

#### Long-term Follow-up of Adult-onset Minimal Change Nephrotic Syndrome

Kuk Jin Chang, M.D., Sung Bae Park, M.D.  
and Hyun Chul Kim, M.D.

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

**Background :** Adult-onset minimal change nephrotic syndrome has been associated with a good response to corticosteroids and a benign prognosis. However, there are few longterm outcome data reported.

**Methods :** A series of 355 patients with adult-onset minimal change nephrotic syndrome (MCNS) who were admitted to Keimyung University Dongsan Medical Center from December 1978 to May 2002, was retrospectively analyzed to evaluate the initial response to corticosteroids, subsequent response to cytotoxic agents, the stability of remission, and long-term follow-up outcome.

**Results :** Of the 145 patients who followed up greater than two years, 69 patients (47.6%) showed early relapse, late relapse in 54 patients (37.2%), and no relapse in 22 patients (15.2%). Early relapsers showed younger age at onset, more frequent relapse, and longer duration of total corticosteroid treatment and shorter duration of corticosteroid used duration at relapse. Alkylating agents or cyclosporine were administered to 45 patients (19 steroid dependent, 13 frequent relapses, 8 steroid side effect, 2 infrequent relapses, 3 steroid resistant), 36 patients achieved complete remission, five in partial remission, and four in no response at all. Among 29 patients who were treated with cyclosporine, 23 patients showed complete remission, 4 achieved partial remission, and 2 showed no response. Final outcome of 145 patients who were followed for at least more than 2 years, were cyclosporine A dependent in 19 (13.2%) patients, steroid dependent in 16 (11.0%), persistent remission in 57 (39.3%), infrequent relapse in 49 (33.8%), death 2 (1.3%), renal failure 1 (0.7%), and no response to any therapy in 1 (0.7%).

**Conclusion :** Adult-onset minimal change nephrotic syndrome shows favorable response to cortico-

steroid therapy with good long-term outcome and rarely progress to end-stage renal failure. However, new treatment regimens to minimize drug-related side effects and to maintain longer remission period should be evaluated prospectively. (*Korean J Nephrol* 2003;22(2):185-194)

**Key Words :** Minimal change nephrotic syndrome, Long-term outcome, Corticosteroid treatment, Cyclosporine A

### 참 고 문 헌

- 1) International Study of Kidney Disease in Children : Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 13:159-165, 1978
- 2) International Study of Kidney Disease in Children : Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1:1299-1302, 1970
- 3) 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* 98:560-564, 1981
- 4) Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N : Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 57:544-548, 1982
- 5) Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RHR, Cameron JS : Long-term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1:368-370, 1985
- 6) Bernstein J, Edelmann CM : Minimal change nephrotic syndrome histopathology and steroid responsiveness. *Arch Dis Child* 57:816-817, 1982
- 7) Grupe WE : Minimal change disease. *Semin Nephrol* 2:241-252, 1982
- 8) Coggins CH : Minimal change nephrosis in adults, in Zurukzoglu W(ed) : Treatable and preventable glomerular disease, proceedings of the 8th international congress of nephrology. Basel, Switzerland, Karger. 1981, p336-344
- 9) Lewis EJ : Management of the nephrotic syndrome in adults, in Cameron JS, Glasscock RJ (eds) : The Nephrotic Syndrome. New York, NY, Dekker. 1988, p461-521
- 10) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg CS, Williams DG : Adult-onset minimal change nephrotic syndrome : A long-term follow-up. *Kidney Int* 29:1215-1223, 1986
- 11) Korbert SM, Schwartz MM, Lewis EJ : Minimal change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 8:291-297, 1988
- 12) Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharpstone P, Brown CB : The nephrotic syndrome in adults with minimal change glomerular lesions. *Q J Med* 171:461-488, 1974
- 13) Banett HL : The natural history and treatment of glomerular disease in children. In proc 6th Int Cong Nephrol Florence June 1976, p470
- 14) Munk F : Die nephrosen. *Med Klin* 12:1019-1028, 1946
- 15) British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians : Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 70:151-157, 1994
- 16) International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children : Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20:765-771, 1981
- 17) 김대중, 이근후, 이상구, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상, 김용일 : 성인의 최소 병변성 신증후군. 대한신장학회지 5:29-39, 1986
- 18) 박경태, 박희상, 진기천, 이시역, 권혁, 김기현 : 성인 원발성 미세 변화 신후군의 검사실 소견의 특징. 대한내과학회지 37:195-203, 1989
- 19) 이호영, 한대석, 함영환, 송시영, 조준구, 정현주, 최인준 : 성인 미세 변화형 신증후군에서 선택적 단백뇨 지수의 의의. 대한신장학회지 6:269-275, 1987
- 20) 최찬오, 박성배, 김현철 : 성인 미세 변화형 신증후군의 조직학적 세분류에 따른 임상상. 대한내과학회지 41:542-550, 1991
- 21) Mak SK, Short CD, Mallick NP : Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 11:2192-2201, 1996
- 22) Habib R, Kleinknecht C : The primary nephrotic syndrome of childhood : classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Ann* 6: 417-474, 1971
- 23) White RHR, Glasgow EF, Mills RJ : Clinicopathologic study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1:1353-1359, 1970
- 24) Hopper J, Ryan P, Lee JC, Rosenau W : Lipoid nephrosis in 31 adult patients : renal biopsy study by light, electron, and fluorescence microscopy with experience in treatment. *Medicine* 49:321-341, 1970
- 25) 김영수, 이준상, 김성일, 김무영, 양용석, 황병욱, 곽임수, 나하연 : 성인 미세 변화형 신증후군에 대한 임상적 고찰. 대한신장학회지 12:542-547, 1993
- 26) Wang F, Looi LM, Chua CT : Minimal change glomerular disease in Malaysian adults and use of alternate day steroid therapy. *Q J Med* 51: 3121, 1982

- 27) Nair RB, Date A, Kimbakaran MG, Shastry JCM : Minimal change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. *Nephron* **47**: 209-210, 1987
- 28) Black DAK, Rose G, Bernstein J, Edelmann CM : Minimal change nephrotic syndrome, in Pediatric Nephrology, edited by Edelmann CM, Boston, Little Brown, 1978, p695-711
- 29) Masaru Nakayama, Ritsuko Katafuchi : Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome *Am J Kidney Dis* **39**:503-512, 2002
- 30) Yoshimura A, Ideura T, Iwasaki S, Taira T, Koshikawa S : Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin Nephrol* **37**:109-114, 1992
- 31) Siegel NF, Gaudi KM, Krassner LS, McDonald BM, Anderson FP, Kashgarian M : Steroid dependent nephrotic syndrome in children Histopathology and relapse after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* **19**:454-459, 1981
- 32) Fusimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K : Minimal change nephrotic syndrome in adults. Response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kid Dis* **17**:687-692, 1991
- 33) Meyrier A : Treatment of glomerular disease with cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant* **4**:923-929, 1989
- 34) 조성수, 이준호, 이수형, 박성배, 김현철 : 성인 미세 변화형 신증후군의 치료에서 cyclosporine의 효과. *대한내과학회지* **46**:404-410, 1994
- 35) 강종명, 김성권, 이호영, 이정상, 김명재 : 성인 미세 변화형 신증후군에서의 cyclosporine의 효과. *대한신장학회지* **11**:359-369, 1992
- 36) Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S : Cyclosporine vesus cyclophosphamide for patients with steroid dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome : multi-center randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* **8**:1326-1332, 1993
- 37) 이호영, 신석균, 노현진, 김홍수, 신규태, 김도현, 김용립, 조동규, 홍성표, 이태원, 임친규, 김명재 : 신증후군환자에 대한 사이크로스포린의 유효성 및 안정선 평가를 위한 16주 공개 다기관 제3상 임상시험. *대한신장학회지* **19**:249-258, 2000
- 38) Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamin-Myier MC : Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine A. *A Br Med J* **292**:789-795, 1986
- 39) Meyrier A and Collaborative Group of the Society of Nephrology : Ciclosporin the treatment of nephrosis. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* **9**:65-71, 1988
- 40) Meyrier A, Condamin MC, Broneer D and The Collaborative Group of the French Society of Nephrology : Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A : Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* **35**:S37, 1991
- 41) Niaudet P, Broyer M, Habib R : Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A in children. *Clin Nephrol* **35**:S31, 1991
- 42) Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE : Cyclosporine therapy for steroid resistant nephrotic syndrome. *AJDC* **142**:985-992, 1988
- 43) Matsumoto H, Nakao T, Okada T, Shino T, Yoshino M, Hidaka H : Initial remission-inducing effect of very low-dose cyclosporine monotherapy for minimal -change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin Nephrol* **55**:143-148, 2002
- 44) Chiu J, Drummond KW : Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr* **84**:825-830, 1974
- 45) International Study of Kidney Disease in Children : Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. *Lancet* **2**:423-427, 1974
- 46) Barret TM, Soothill JF : Controlled trial of cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* **2**:479-483, 1970
- 47) Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, White RHR : Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Brit Med J* **4**:7-11, 1974
- 48) Siegel NJ, Gur A, Krassner LS, Kashgarian M : Minimal lesion nephrotic syndrome with early resistance to steroid therapy. *J Pediatr* **87**:377-380, 1975
- 49) Bergstrand A, Bollgren I, Samuesson A, Tornroth T, Wasserman J, Winberg J : Idiopathic nephrotic syndrome of childhood : Cyclophosphamide induced conversion from steroid refractory to highly steroid sensitive disease. *Clin Nephrol* **1**:302-306, 1973
- 50) Penina Tarashish, Jonathan N, Tobin, Jay Bernstein, Chester M, Edelmann JR : Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome : Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* **8**:769-776, 1997