대한소아신장학회 진료지침위원회
소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군의 근거 기반 진료권고안

대한소아신장학회 진료지침위원회

소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군의 근거 기반 진료권고안

대한소아신장학회

대한소아신장학회 진료지침위원회

소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군의 근거 기반 진료권고안

대한소아신장학회

발간의 말

의학의 발전에 따라 우리는 이전보다 더 효과적이고 부작용이 적은 치료 방법으로 소아청소년 질환들을 극복해내고 있습니다. 그럼에도 불구하고 소아청소년 신증후군은 여전히 재발과 관해를 반복하면서 소아청소년 시기의 어린이들을 괴롭히는 질환 중 하나입니다.

현재 우리나라 소아청소년 신증후군의 진단과 치료는 우리나라 실정에 맞춘 권고안의 오랜 부재로 임상의 선생님들이 여러 권고안에 맞춰 각자의 방식으로 진료하고 있습니다. 이에 대한소아신장학회는 우리나라 소아청소년 신증후군 환자들의 최적의 치료를 위해 근거에 기반하여 체계적으로 개발한 소아청소년 신증후군 진료권고안을 마련하게 되었습니다. 우리나라 의료 현실을 반영한 본 권고안의 개발을 통해, 소아청소년 신증후군의 진단과 치료에 참여하는 임상의들이 보다 통일되고 우리나라 의료 환경에 적합한 진료를 제공할 수 있기를 기대합니다. 또한 전공의, 전임의 및 여러 의료진의 교육자료로도 활용되고자 합니다.

본 진료권고안은 소아청소년 신증후군의 기본적인 진단과 치료에 대해 앞부분에 기술하였으며, 소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군에서의 치료의 선택과 관련한 핵심질문들은 최신 근거들을 리뷰하여 임상진료권고안으로 뒤에 제시하였습니다.

이 진료권고안은 진료권고안 개발의 전문성, 대표성 및 지속성을 고려하여 각급 의료기관의 소아신장학 분야의 숙련된 전문가들이 대한소아신장학회 진료지침위원으로 참여하였으며, 진료권고안 개발 방법론 분야의 전문가도 함께 개발에 참여하였습니다.

긴 시간 동안 기꺼이 시간과 정성을 내어 주신 진료권고안 개발위원 모든 분들의 수고에 감사드립니다. 이 진료권고안으로 콩팥병을 앓고 있는 소아청소년이 건강한 미래에 한걸음 더 가까워지기를 소망합니다.

대한소아신장학회 진료지침이사 **이 현 경**

추천의 말

이번에 출간하는 「소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군의 근거 기반 진료권고안」은 우리 학회 진료지침위원회 여러 선생님들의 열정적인 노력과 헌신의 결실입니다.

특히 이번 권고안은 GRADE 방법론을 토대로 가장 최신의 과학적 근거와 국내 의료 환경을 균형 있게 반영하여 개발하였다는 데 큰 의의가 있습니다. 이를 통해 소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군 환자들의 치료가 더욱 표준화되고, 우리 아이들에게 한층 더 나은 의료 환경을 제공할 수 있으리라 기대합니다.

아울러 KDIGO, IPNA 등 국제 권고안과 국내 상황을 체계적으로 비교 · 분석하여, 기존에는 명확한 진료권고안이 없어 겪을 수 있는 혼선을 줄이는 데 도움이 되리라 믿습니다. 이번 진료권고안은 전공의 및 전임의 교육에도 활용 가능한 소중한 자료가 될 것입니다.

불철주야 애써 주신 진료지침위원회 위원님들께 깊이 감사드리며, 앞으로도 학회는 지침의 적절성과 지속적인 업데이트를 위해 꾸준히 노력하겠습니다. 회원 여러 분께서도 본 권고안을 진료 현장과 학술 활동에 적극 활용해주시길 부탁드립니다.

앞으로도 대한소아신장학회는 우리 아이들의 건강 증진과 학문 발전을 위해 최선을 다하겠습니다. 감사합니다.

대한소아신장학회 이사장 **이 주 훈**

목 차

1. 권고안 요약표 6
2. 진료권고안의 배경 8
3. 진료권고안의 목적 8
4. 대상인구집단 8
5. 목표 사용자와 의료환경 9
6. 진료권고안 개발집단 9
7. 환자의 관점과 선호도 10
8. 진료권고안 개발 방법론 10

Ⅰ. 소아청소년 신증후군 대한 접근 17

Ⅱ. 임상진료권고안 25

1. **핵심질문 1.** 데플라자코트의 사용 26
2. **핵심질문 2.** 스테로이드 사용기간 35
3. **핵심질문 3.** 스테로이드 사용용량 46
   3-1. 초회 치료 46
   3-2. 재발시 치료 53
4. **핵심질문 4.** 스테로이드 보존 약제의 선택(마이코페놀레이트 모페틸) 61
5. **핵심질문 5.** 스테로이드 보존 약제의 선택(사이클로포스퍼마이드) 71
6. 진료권고안 초안에 대한 독립적 외부검토 79
7. 진료권고안의 갱신 계획 79
8. 진료권고안 개발의 재정지원과 개발의 독립성 79
9. 이해상충의 선언과 관리 80
10. 진료권고안 보급계획 및 접근 80

부록: 진료권고안 개발위원회 역할과 구성 81

1 권고안 요약표

[표 1] GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 근거 수준과 의미

근거 수준	정의
높음(High)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
중등도(Moderate)	효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.
낮음(Low)	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.
매우 낮음(Very low)	효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.

[표 2] GRADE 권고등급과 의미

	강도	방향	의미/조건
근거 기반 권고	강함 (Strong)	시행하는/ 시행하지 않는 것을 권고함	중재의 원하는 효과가 원하지 않는 효과보다 훨씬 크거나, 또는 반대로 원하지 않는 효과가 원하는 효과보다 훨씬 크다. 주의할 점은 강한 권고가 반드시 높은 우선순위를 가지는 권고는 아니다. 해당 중재에 적용을 받는 대부분 혹은 모든 사람들에게 최선(best)으로 적용할 수 있다는 의미이다.
	약함 (Weak)	시행하는/ 시행하지 않는 것을 제안함	중재의 원하는 효과가 원하지 않는 효과보다 약간 큰 경우, 또는 반대로 원하지 않는 효과가 원하는 효과보다 약간 큰 경우를 의미한다. 이는 모든 사람들에게 해당 중재를 최선으로 적용할 수 있다는 의미는 아니다. 대상 조건에 대해 반드시 명시가 필요하다.
전문가 합의 권고 (Expert consensus)			임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거 수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용을 권고한다.
실행 제안 (Good practice point, GPP)			진료권고안 개발그룹의 공식적인 합의를 통해 현재 근거는 없으나 지침 사용자에게 제공해야 하는 최선의 중재에 대한 조언이다.

[표 3] 권고문 요약표

주제		권고안	권고등급	근거 수준
스테로이드 반응성 신증후군 치료의 1차 약제	1. 1차 약제 선택	1. 소아 일차성 신증후군 환자에서 데플라자코트와 프레드니솔론 간의 관해율과 약제 부작용에 유의미한 차이가 없으므로 임상적 상황과 약제 비용을 고려하여 데플라자코트와 프레드니솔론 중 하나의 약제를 선택하여 사용할 수 있다. 임상적 고려사항: 소아 일차성 신증후군 환자에서 데플라자코트와 프레드니솔론은 약제 부작용과 관해율 측면에서는 유사한 반면, 데플라자코트 사용 시에 재발이 적다는 소수의 연구가 있다. 다만, 데플라자코트의 약제 가격이 더 높으므로 환자 및 보호자의 가치를 고려한 선택이 필요하다.	약함	매우 낮음
	2. 1차 약제 투여기간	2. 소아 신증후군 환자 초회치료에서 8~12주간 경구 프레드니솔론 투여를 권고하며, 추가적인 장기 투여는 권고하지 않는다. 임상적 고려사항: 소아 신증후군 환자 초회치료에서 8주(12주)간의 경구 프레드니솔론 치료는 60 mg/m^2 혹은 2 mg/kg (최대 60 mg/일)을 매일 4주(6주) 간 투여하고 이후 40 mg/m^2 혹은 1.5 mg/kg (최대 40 mg/일)를 격일로 4주(6주) 간 투여하는 것이다. 경구 프레드니솔론의 격일 치료 이후 추가적인 감량 치료는 추천되지 않는다.	강함	낮음
	3. 1차 약제 투여용량	3. 1 소아 신증후군 환자에서 처음 발병 시 경구 프레드니솔론을 매일 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일(최대 60 mg/일) 용량으로 투여하는 것을 권고한다.	강함	매우 낮음
		3. 2 소아 신증후군 환자에서 재발 시 경구 프레드니솔론을 매일 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일(최대 60 mg/일) 용량으로 투여하는 것을 권고한다.	강함	매우 낮음
스테로이드 반응성 신증후군 치료의 2차 약제	4. 2차 약제 선택	4. 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군 환자에서 관해 유지를 위해 마이코페놀레이트 모페틸을 사용할 수 있다.	약함	낮음
	5. 2차 약제 선택	5. 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군 소아청소년환자에서 재발 감소 및 관해 유지를 위해 사이클로포스퍼마이드를 사용할 수 있다. 임상적 고려사항: 소아 청소년 환자에서 약제 부작용(특히 사춘기 시기 환자에게 생식선 독성 가능성)에 대해 환자 보호자 설명 및 동의 취득 후 사용하는 것이 권고되며, 최대 처방량을 넘지 않는 범위 내에서 부작용을 모니터링 하면서 쓰는 것이 필요할 것으로 판단된다.	약함	낮음

2 진료권고안의 배경

소아 신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지혈증 및 전신부종을 특징으로 하는 임상 증후군으로 소아에서 가장 흔하게 접할 수 있는 사구체 질환 중 하나이다. 하지만 2009년 대한소아신장학회의 소아 신증후군 진료권고안 이후, 현재 우리나라 소아 신증후군의 진단과 치료는 통일된 진료권고 없이 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 국제신장학회(International Pediatric Nephrology Association, IPNA), 일본소아신장학회(Japanese Society of Pediatric Nephrology, JSPN) 등에서 만든 진료권고안을 사용하고 있다. 따라서 대한소아신장학회는 우리나라 소아 신증후군 환자들의 최적의 치료를 위해 근거에 기반하여 체계적으로 개발한 본 권고안을 마련하게 되었다.

본 진료권고안에서는 소아 신증후군의 정의, 진단방법 및 기본적인 치료에 대해서는 알려진 바를 토대로 앞부분에 기술하였으며, 소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군에서의 치료의 선택과 관련한 핵심질문들은 최신 근거들을 리뷰하여 임상진료권고안으로 제시하였다.

3 진료권고안의 목적

이 진료권고안은 소아 신증후군의 진단 및 치료에 참여하는 임상의들이 근거에 기반한 임상 의사결정을 하는 데에 도움을 줄 목적으로 작성되었다. 또한 수련 과정에 있는 전공의, 전임의, 및 교육 담당 의사들의 교육 자료로도 활용할 수 있다. 이 진료권고안은 소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군에 대해서만 권고하고자 한다. 이 진료권고안은 대한소아신장학회 진료지침 위원 및 진료지침 제정 방법론의 전문가가 참여하여 스테로이드 반응성 신증후군 소아청소년 환자의 치료에 관하여 현재 출판된 문헌들을 근거로 작성되었다.

4 대상인구집단

이 진료권고안은 스테로이드에 반응하는 신증후군으로 진단된 18세 이전의 우리나라 소아청소년 환자를 대상으로 한다.

5 목표 사용자와 의료환경

본 진료권고안은 입원과 외래를 포괄하여 국내에서 소아 신증후군 환자 진료를 담당하고 있는 2, 3차 의료기관의 소아청소년과 의사(소아청소년 신장분과 세부전문의 포함)와 이해당사자에게 유용한 임상 정보와 방향을 제공하고자 기획되었다. 진료권고안 개발 과정에서 다양한 전문가와 협의를 통해 근거가 되는 연구 결과와 우리나라 의료 환경에서의 적용이 균형을 잘 이루고 있는지 검토하였다. 본 진료권고안은 소아 신증후군 환자를 진료하는 소아청소년과 의료진들에게 근거에 기반한 진료권고안을 제공하여 환자들의 생존율 향상, 신기능 유지, 약제 부작용 감소에 도움이 될 수 있도록 간결하고 정확하게 정보를 제공하는 것을 최종 목표로 하였다.

6 진료권고안 개발집단

진료권고안 개발의 전문성, 대표성 및 지속성을 고려하여 대한소아신장학회 진료지침위원회의 위원장(진료지침이사: 삼성서울병원 조희연, 중앙대병원 이현경)의 주관으로 대한소아신장학회 및 유관 학회의 추천을 받아 소아청소년과 신장전문의로 구성된 개발 실무위원회와 검토위원회를 구성하였다 [부록1]. 개발 실무위원회는 진료지침 개발 방법론 분야의 전문가를 포함하여 총 11명의 위원으로 구성되었다. 관련 전문가 집단의 다양성 확보를 위해 각급 의료기관에서 소아 신증후군 환자의 진료 업무에 종사하고 있는 소아신장학 분야의 숙련된 전문가를 위원으로 위촉하였으며 문헌 검색, 체계적문헌연구 및 진료지침 개발 방법론 적용 등을 위해 방법론 전문가 1인이 포함되었다.

개발 실무위원회의 모든 위원은 진료권고안 개발 계획 단계에서 실무 적용 효율의 극대화를 위해 단계별 개발 방법 및 시범연구사례 등에 대해서 본 진료권고안 개발에 참여한 방법론 전문가로부터 워크숍을 통해 교육을 받았다. 또한, 실무위원회의 일부 위원들은 진료권고안 개발 과정 중에 개최된 대한의학회 임상진료지침 교육워크숍에 참여하여 추가로 교육받았다.

개발 실무 집단에서 진료권고안 개발을 위한 핵심질문을 5개 항목, 전체 6문항으로 도출하였다. 매달 1회씩 전체 위원이 참석하는 운영회의를 개최하였고, 실무위원회 구성원의 협업을 통해 진료권고안에서 다루게 될 주제를 결정하고, 문헌 검색, 비판적 검토, 메타 분석(가능한 경우), 근거 수준 결정 등을 진행하였다. 각 위원이 작성한 개별 주제에 대한 권고문 초안을 실무 위원회에서 검토하고 상호 교차 검증과정을 거쳤다. 최종 권고문과 권고 등급은 전체 위원이 참석한 운영회의에서 모든 위원의 동의 하에 결정하였다. 주요 개발 단계별(핵심질문 선정, 근거검색과 선택, 근거표 작성, 질평가 및 권고문 초안작성 등) 방법론 전문가의 교육을 통해 개발하고 최종 검토를 진행하였다.

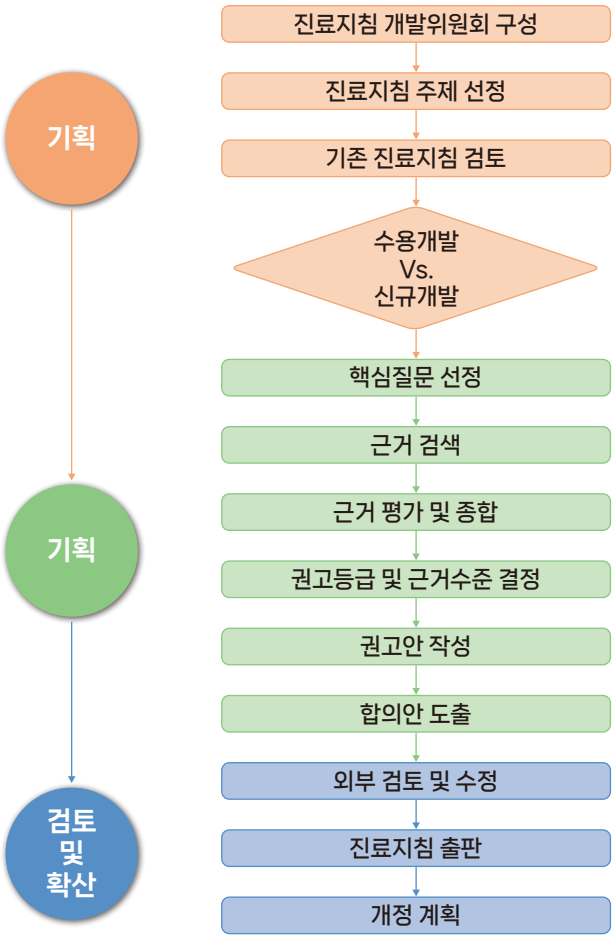
7 환자의 관점과 선호도

각 권고안에 대한 실무위원회의 검토를 통해 실제 의료현장에서 권고안을 환자에게 적용하는 과정에서 발생할 수 있는 문제점을 논의하여 진료권고안 본문에 환자의 가치와 선호도, 장애 및 촉진 요인에 대하여 기술하였으며, 동시에 이를 극복할 방안도 함께 제시함으로써 우리나라 진료 현장의 상황과 기타 자원의 활용 부분에 관해서도 균형을 이루고자 노력하였다

8 진료권고안 개발 방법론

진료권고안의 개발 단계는 그림 1과 같이 3단계로 기획, 개발 과정, 검토 및 확산 단계로 진행되었다. 이 중에서 실제 권고문 개발과 관련된 주요 과정을 1) 핵심질문 선정, 2) 근거 검색, 3) 근거 평가 및 종합, 4) 권고 등급 및 근거 수준 결정, 5) 권고문 작성, 6) 합의안 도출로 구분하고 상세 기술하였다.

[그림 1] 소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군의 근거기반 진료권고안 개발 진행과정 요약



1) 핵심질문 선정

최종 권고안은 핵심질문을 근거로 도출하였다. 핵심질문은 기존 진료권고안을 검토하고 임상적 문제들을 선별하여 각 주제에 대한 근거를 검토하고, 주제별 실무위원회 토의와 전체 개발위원회 토의를 거쳐 최종 5개 주제(총 6개 문항)의 핵심질문을 선정하였다. 핵심질문 선정 및 권고문 검토에 여러 임상 전문가와 방법론 전문가가 참여하여 제시된 의견을 최대한 수정 반영하였고, 이 과정에서 진료권고안의 주 사용자인 외부 신장학 관련 전문가의 의견 조사를 시행하고, 학술대회를 통해 진료권고안 개발 과정을 알렸으며 학회 구성원의 의견을 수렴하였다. 핵심질문은 Population, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) 요소를 고려하여 구체화하였고, 권고의 기반이 되는 핵심질문을 문장형으로 작성하고, 개발 가능성을 검토하여 최종적으로 확정하였다.

2) 개발 방법 결정

이 진료권고안은 기존 국내외 진료권고안의 수용개작(adaptation)을 주된 방법으로 하여 최신 연구 결과를 추가하는 것을 원칙으로 하였고, 기존 진료권고안에서 권고 사항을 찾을 수 없는 경우나 필요에 따라서는 신규 직접(de novo) 방법을 선택적으로 검토하였다. 수용개작 개발 방법으로 기존 진료권고안을 가장 중요한 근거원으로 하여 최신 연구 결과를 추가하였으며, 우리나라의 의료상황에 맞게 일부 체계적으로 변경하여 적용하였다.

3) 근거의 검색과 선정

문헌검색은 2015년 이후 발표된 진료권고안을 대상으로 하였다. 실무위원회에서 선정한 각 핵심질문의 키워드(keyword)를 중심으로, 국내외 진료권고안 포털사이트, 주요국가 및 기구(학회)의 진료권고안, 주요 국내외 문헌검색 데이터베이스(database) 즉, PubMed, Ovid, KoreaMed 등을 검색하고, 수기 검색으로 검색 결과를 보완하였다.

■ 진료권고안 검색

진료권고안 관련 색인단어는 다음의 조합으로 검색하였다

((nephrotic syndrome) OR (nephrotic ADJ2 syndrome*) OR (nephros#s) OR ((kidney or nephrotic) ADJ2 (disorder or disease))) AND (guideline OR recommendation) AND limit “2015– Current”.

검색 자료원별 검색 결과 추출된 진료권고안은 중복을 제외한 후 총 13개였으며, 최종 검색된 문헌의 선별과정은 임상적 전문지식이 필요하므로 실무위원회에서 실시하였다. 핵심질문에 따라 문헌 선별기준을 마련하고 1차 선택/배제, 2차 선택/배제를 개별 문헌당 2인이 독립적으로 검토하여 객관성을 높였다. 1차 선별은 문헌의 제목 및 초록을 검토하고, 2차 선별은 1차 선택된 문헌의 원문을 검토하고, 배제 시 배제 사유를 기재하였다. 두 단계의 선별 과정 모두 검토자 사이에 이견이 있으면 합의 과정을 거쳐 총 7개의 진료권고안을 선정하였다[표 4].

[표 4] 진료권고안 검색 및 선별과정

검색 및 스크리닝						
구분	검색자료원	검색 및 중복제외 후 건수	1차 스크리닝 결과 선정지침 (title & abstract)	1차 스크리닝 결과 선정지침 (full text)	2차 스크리닝 결과 선정지침 (위원회 합의 판정)	진료권고안 질평가 (AGREEIII) 최종포함지침
진료권고안 포털사이트 (국외)	GIN	3	0			
주요국가 및 기구(학회)의 진료권고안	KDIGO	1	1	1	1	1
	KDOQI	1	0			
	ERBP	0	0			
	NICE	0	0			
	SIGN	0	0			
	UKKA	0	0			
	KHA–CARI	0	0			
	NZ–MH	1	0			
	CSN	0	0			
	JSDT	0	0			
	JSN/JSPN	3	3	3	2	1
	IPNA	1	1	1	1	1
	India SN	0	0			
	Cochrane	1	1			
	AAP	0	0			
	UK NHS	2	2			
진료권고안 포털사이트 (국내)	KSPN	1	0			
	소계	13	8	5	4	3
국외 전자 데이터 베이스	PubMed/ Ovid (995), Embase (398)	1393	14	3	3	0

국내 전자 데이터 베이스	KoreaMed (99), Kmbase(0)	99	0			
	소계	1492	14	3	3	0
계		1505	22	8	7	3

GIN, Guidelines International Network; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome; KDOQI, The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; ERBP, European Renal Best Practice; NICE, National Institute for Health and Care Excellence (UK Guidelines); SIGN, Healthcare improvement Scotland (Scottish Guidelines); UKKA, UK Kidney Association; KHA–CARI, Kidney Health Australia Caring for Australasians with Renal Impairment; NZ–MH, The New Zealand Ministry of Health; CSN, Canadian Society of Nephrology; JSDT, Japanese Society for Dialysis Therapy; JSN/JSPN: Japanese Society of Nephrology/Japanese Society of Pediatric Nephrology; IPNA, International Pediatric Nephrology Association; India SN, India Society of Nephrology; AAP, American Academy of Pediatrics; UK NHS, UK National Health Service; KSPN, Korean Society of Pediatric Nephrology

■ 최신 문헌 검색

선정된 진료권고안 출판 이후의 최신문헌에 관한 검색 연도는 수용개작을 위해 선택된 기존의 근거 진료지침이 출판된 해의 1년 전(2021년)부터 2023년 8월까지로 설정하였다. 근거의 최신성을 확인하기 위해 각 핵심질문에 대한 근거 문헌 검색 또한 위와 같은 방법을 적용하였다. 검색은 PICO 중 P와 I만을 활용하여 유사한 핵심 질문을 연계하여 검색의 민감도를 높이는 전략으로 방법론 전문가의 도움을 받아 체계적으로 검색전략을 구성하고 국내외 데이터베이스를 활용하여 검색을 수행하여 최종 권고안이 국내 상황을 반영할 수 있도록 하였다. 각 영역의 문헌 검색식은 각 권고문 '근거의 검색과 선정' 내의 '문헌검색전략'과 '문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)'에 기재하였다.

4) 진료권고안의 질평가

원문 검토까지 거쳐서 핵심질문을 포함하고 있다고 선택된 7개의 진료권고안의 질평가는 AGREE (The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument) Ⅱ 도구를 이용해서 2인씩 평가하였다. 평가자 간 편차를 줄이기 위하여 대한의학회에서 개발한 K–AGREE 평가 서식을 활용하였다. AGREE 질평가 시, 평가 결과의 재현성과 명확성을 확보하기 위하여 점수를 부여하는 데 근거가 된 내용을 평가의견란에 기재하였으며, 평가자들의 평가 결과를 공유하여, 필요하면 오류나 실수에 의한 잘못된 평가 결과를 수정할 수 있는 재검토 과정을 거쳤다(예: 평가자 간 점수 차이가 4점 이상 나는 경우). 평가 결과는 영역별 점수화 수식을 활용하여 도출하였다. 평가 결과 영역별 점수 중 '이해당사자의 참여' 와 '개발의 엄격성'이 60점 이상이면서 AGREE Ⅱ 도구의 6개 평가영역 중 4개 이상의 영역별 표준화 점수가 60점 이상인 진료권고안을 권고 및 근거정리 대상 진료권고안으로 정하였고 총 3개의 진료권고안이 선정되었다[표 5].

[표 5] 권고안 개발에 사용된 진료권고안 목록

1	IPNA. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid–sensitive nephrotic syndrome (2023)
2	KDIGO. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases (2021)
3	JSPN. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy (2013)

KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome; IPNA, International Pediatric Nephrology Association; JSPN: Japanese Society of Pediatric Nephrology

5) 권고비교표 작성 및 수용성/적용성 평가

선택된 진료권고안을 검토해서 핵심질문별로 권고비교표를 만들고 국내 수용성과 적용성을 평가하고 논의내용은 권고문에 반영하였다.

6) 근거표 작성

선택된 진료권고안에서 본 지침의 핵심질문과 관련된 권고의 근거 문헌들을 추출해서 사전에 합의된 근거표 양식에 정리하였다. 그리고 추가 문헌검색을 통해 찾은 최신문헌을 추가하여 최종적으로 근거표를 완성하였다. 근거표에 포함된 모든 문헌은 각 연구설계에 맞는 비뚤림위험 평가를 시행해서 Risk of Bias 그래프를 작성하여 각 권고문 '근거의 검색과 선정' 내의 '비뚤림위험 평가결과'와 '근거표(선정문헌 특성요약표)'에 정리하였다.

7) 일차문헌의 비뚤림위험 평가

기존 진료권고안의 근거표에서 비뚤림위험이 평가된 근거 문헌은 기준에 맞는지 검토하여 수용 가능한 질평가 결과는 그대로 채택하고 도구의 차이가 있거나 평가가 안 된 경우에는 본 지침에서 선택한 도구를 이용하여 평가하였다. 추가 검색된 근거의 질평가는 연구 설계에 따라 맞는 도구를 선택하고, 문헌당 2명의 연구자가 독립적으로 평가하며 의견 불일치 시 합의하고 합의가 안 될 경우는 제3의 의견을 받아 재 합의하였다.

■ **비뚤림위험 평가도구**

■ **무작위 연구 질평가 도구:**

무작위 연구의 비뚤림위험 평가도구는 Cochrane Risk of Bias (RoB)가 대표적이다. 2021년 한국보건의료연구원의 NECA 비뚤림위험 평가도구 매뉴얼을 통해 코크란 비뚤림위험 평가 도구 1.0 한글판을 사용하였다.

■ **비무작위 연구 질평가 도구:**

비무작위 연구의 비뚤림위험 평가도구는 Risk of Bias for Non–randomized studies(RoBANS)가 대표적이다. 2009년 건강보험심사평가원의 "임상 연구 문헌의 질평가 도구 개발 연구"를 통해 개발되었고, 2013년 Cochrane 등 최신 연구 동향을 반영하여 개정된 RoBANS 2.0을 사용하였다.

8) 근거의 합성

■ 자료추출

기존 진료권고안으로부터 선택된 문헌들과 추가 검색된 문헌들을 연구 설계 별로 분류하고 이용 가능한 자료 목록 중 필요한 항목을 선정하여 해당 내용을 추출하였다. 미리 정해진 자료추출형식에 따라 자료추출을 진행(Table 등으로 보고된 자료 값은 검토 후 수용)하고, 두 중재 방법의 비교일 경우는 비교 가능성을 평가할 만한 자료추출형식을 고려하였다. 한 명의 실무위원이 자료를 추출하고 다른 실무위원이 검토하였다.

■ 자료 분석 및 합성

기존 진료권고안의 근거와 추가 검색한 문헌을 포함하여 최종 근거표를 완성한 후 추출한 자료에 대하여 질적 서술하였다.

9) 근거 수준과 권고등급 정리

Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) 방법론을 이용하여 근거 수준을 평가하였다. 개별 결과별로 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과별로 근거 수준을 '높음/중등도/낮음/매우 낮음' 중 하나로 결정한다. 근거 수준의 각 의미는 [표 1]과 같다.

GRADE에서 근거 수준은 연구설계에 따라 우선으로 결정되는데, 무작위배정 비교임상시험의 경우 '높음(High)', 관찰연구인 경우 '낮음(Low)', 환자그룹(group) 연구인 경우 '매우 낮음(Very low)'으로 배정한다. 그 다음 단계에서는 근거 수준의 하향 및 상향을 고려한다. 무작위배정 비교임상시험의 경우는 다음의 5가지 요소 즉, 1) 비뚤림위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판비뚤림이 있는 경우 근거 수준을 1등급 혹은 2등급 낮춘다. 관찰연구의 경우는 다음 3가지 요소 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양-반응 관계이거나, 3) 교란변수가 효과추정의 확신도를 높이는 경우 근거 수준을 올릴 수 있다[표 6].

[표 6] GRADE 근거 수준 결정 요소

<table>
<tr><th colspan="2">1단계: 초기 근거 수준
(연구설계로 판단)</th><th colspan="2">2단계: 근거 수준 조정
(상향 또는 하향 고려)</th><th colspan="2" rowspan="2">최종 근거 수준</th></tr>
<tr><th>연구설계</th><th>초기근거 수준</th><th>하향조건</th><th>상향조건</th></tr>
<tr><td>무작위배정임상 시험연구, ROBINS-I 평가된 NRS 진단연구(단면연구, 코호트), 예후연구(코호트, 레지스트리)</td><td>높음 ⇒</td><td rowspan="2">비뚤림위험
심각: –1
매우심각: –2
극단적심각: –3 (NRS)

비일관성
심각: –1
매우 심각: –2

비직접성
심각: –1
매우 심각: –2

비정밀성
심각: –1
매우 심각: –2

출판비뚤림
강하게 의심: –1</td><td rowspan="2">효과크기
큼: +1
매우 큼: +2

양–반응관계
있음: +1

그럴듯한 교란변수
증명된 효과를
낮추거나 효과가 없는
경우 증가시킬 때: +1</td><td rowspan="2">높음

중등도

낮음

매우 낮음</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕

⊕⊕⊕○

⊕⊕○○

⊕○○○</td></tr>
<tr><td>관찰연구</td><td>낮음 ⇒</td></tr>
</table>

권고등급은 강함(strong), 약함(weak), 전문가 합의 권고(expert consensus), 실행 제안 (Good practice point, GPP)로 구분하였다[표 2]. 권고결정 고려 요소로는 근거 수준, 이득(benefit)과 위해(harm), 임상 적용 가능성, 자원(resource) 및 비용(cost), 가치(value)와 선호도(preference) 등을 고려하였다.

10) 권고문 도출

권고의 임상 실행 정도를 높일 수 있도록 하기 위해 권고문을 도출하는 과정에서 실무위원들이 장애 요인 및 촉진 요인, 극복 방안 등의 권고 실행 가능성 및 제언 등을 추가로 검토하였고, 이 결과에 대한 실무위원들의 논의를 통해 권고문 초안을 작성하였다. 권고문 초안을 작성한 후에는 관련 분야 전문가에게 이메일을 통한 서면 검토 및 유선 회의를 거쳐 권고문을 수정하였고, 수정된 권고문은 관련 분야 전문가들로 구성된 검토위원회를 포함하여 세부 분과(다학제) 모두가 동시 또는 개별 참여하는 여러 차례의 전체 위원회의 비공식적 합의 과정, 즉 전체 회의를 통해 전원이 합의하는 방식으로 진행하였다. 이 과정은 투표 등의 공식적 합의 방법을 사용하지는 않았으나 심도 있는 논의를 통해 권고문의 내용과 권고등급을 조정하였다. 이후에도 검토위원들의 검토와 수정의견을 반영하여 최종 승인을 거친 후 이를 바탕으로 실무위원회에서 최종 권고등급을 기술하여 확정하였다. 최종 5항목, 총 6개 문항의 권고안이 개발되었다.

Ⅰ 소아청소년 신증후군의 개요와 접근

1 정의

신증후군이란 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지질혈증, 그리고 전신부종을 특징으로 하는 임상 증후군으로, 요단백–크레아티닌 비(urine protein to creatinine, uPCR) 2.0 mg/mg (200 mg/mmol) 이상, 혈청 알부민 농도 3.0g/dL 이하로 정의한다.

2 역학

신증후군은 소아에서 가장 흔한 사구체 질환이지만, 10만명당 1.4–6.1명에서 발병하는 드문 질환으로 인종별 차이를 보인다. 호발 연령은 2–6세이며, 대부분 표준 경구 스테로이드 치료에 반응하나 많은 수의 환자들이 소아기 동안 신증후군의 재발을 경험한다. 또한 5–15%의 신증후군 환자에서는 스테로이드 저항성이 관찰된다.

3 분류

소아 신증후군은 병인은 면역 매개 요인과 유전자 이상으로 크게 구분된다. 면역 매개 요인으로 인한 신증후군은 면역복합체 침착 또는 순환성 자가항체가 사구체 손상을 유발하는 것으로 1차성(특발성, idiopathic)과 2차성 신증후군이 있다. 1차성 신증후군은 소아 비유전성 신증후군의 90%를 차지하며, 병리 소견 상 1차성 신증후군의 85%가 미세변화형, 10%가 국소 분절 사구체 경화증, 5%가 메산지움 증식 사구체 신염, 나머지는 막증식 사구체신염, 막 신병증 등이 차지한다. 2차성 신증후군은 소아 비유전성 신증후군의 10%를 차지하며, 그 원인으로 IgA 혈관염, 전신 홍반 루푸스, 사슬알균 감염, B형 간염 바이러스 감염, 약물에 의한 경우 등이 있다. 유전성 신증후군은 사구체 여과 장벽 구성 성분의 유전적 결함에 의하여 발생하는 신증후군으로, 선천성/영아형 신증후군, 약물에 반응하지 않는 신증후군, 가족력이 있는 신증후군, 신장 외 증상을 동반하는 경우 등에서 의심해볼 수 있다.

4 진단

신증후군의 진단을 위해서는 출생력과 가족력을 포함한 주의 깊은 병력 청취, 신체 진찰, 혈액과 소변 검사, 신장 초음파와 같은 영상 검사 등을 시행하며, 필요한 경우 유전자 검사 및 신 조직 검사로 원인을 감별한다.

1) 병력 청취

- 증상: 눈 주위 부종, 전신부종, 체중증가, 소변량 감소, 거품뇨, 복통, 설사 등
- 과거 병력: 육안적혈뇨, 자반증 또는 전신면역질환 등 전신 질환, 최근의 발열 또는 상기도 감염력
- 약물 복용력: 항생제, 항암제, 비스테로이드성 소염제, 항경련제, 칼슘, 비타민D 보충제 등
- 이차성 병인 배제: 감염(연쇄상구균, B형 간염, C형 간염 등), 혈관염(전신 홍반 루푸스, 다발혈관염을 동반한 호산구성 육아종증, 현미경다발혈관염, 결정다발동맥염, 전신 질환(당뇨, 아밀로이드증), 종양(Hodgkin 림프종, 약물복용력) 등
- 출생력
- 가족력: 신증후군, 혈뇨, 만성콩팥병, 말기콩팥병, 난청, 신결석증, 다낭콩팥병, 자가면역질환 등

2) 신체 진찰

- 활력징후: 고혈압 또는 저혈압, 빈맥, 발열 동반 여부 확인
- 키/체중: 성장 지연, 체중 증가 등
- 부종: 눈 주위 부종, 전신 부종, 하지의 함요 부종(pitting edema)
- 흉부 심폐 청진 및 복부 진찰: 호흡음 감소, 복부팽만, 압통, 강직, 이동둔탁음(shifting dullness), 늑각척추각 압통
- 말초 혈액순환 상태(맥박, 모세혈관 충전시간, 피부색 변화)
- 피부 발진, 관절의 압통 및 부종, 눈과 청력이상, 생식기 이상, 이형성(dysmorphic feature) 등

3) 검사

① 기본검사

- 일반진단혈액, 임상화학검사, 혈액응고검사
- 혈청 C3, C4, 면역글로불린(Immunoglobulin G/A/M), 항스트랩토리신-O, 항이중가닥DNA항체, 항핵항체(anti-nuclear antibody, ANA), HBV, HCV 항원/항체, HIV 항체, 항호중구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA), 항사구체기저막항체(anti-GBM Ab, 선택)
- 24시간 소변 단백, 아침첫소변 소변분석검사, 아침첫소변 단회 소변 PCR(protein to creatinine ratio)
- 흉부 및 복부 X선
- 복부 초음파 또는 필요시 도플러초음파(혈전증 의심시)

② 신 조직 검사 적응증

- 연령: 1세 미만, 12세 이상
- 검사: 혈청 크레아티닌 상승, 혈뇨, 지속적 고혈압, 낮은 혈청 보체 수치
- 경과: 스테로이드 저항성 신증후군

③ 유전자 검사 적응증

- 스테로이드 저항성 신증후군, 선천성 또는 영아형 신증후군, 신장 외 증상이 동반된 신증후군, 스테로이드 저항성 신증후군의 가족력

4) 진단과 관련된 중요한 정의

신증후군 범위 단백뇨 (Nephrotic-range proteinuria)	단회 소변 단백/크레아티닌 비(urine protein to creatinine ratio, uPCR) ≥ 2.0 mg/mg (또는 200 mg/mmol), 또는 24시간 소변 단백 ≥ 1000 mg/m^2/일 또는 ≥ 3+ 요시험지봉(dipstick)
신증후군 (Nephrotic syndrome)	신증후군 범위 단백뇨와 저알부민혈증(≤ 3.0 g/dL) (알부민 측정 어려울 시 부종으로 판단)
완전 관해 (Complete remission)	3일 연속 단회 소변 uPCR < 0.2 mg/mg (24시간 소변 단백 < 100 mg/m^2) 또는 dipstick 단백 (–)~(±)
부분 관해 (Partial remission)	단회 소변 uPCR 0.2–2.0 mg/mg이면서 혈청 알부민 ≥ 3.0 g/dL
스테로이드 반응성 신증후군 (Steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS)	경구 스테로이드 표준 용량 치료 (prednisolone (PD) 60 mg/m^2/일 혹은 2 mg/kg/일, 최대 60 mg/일) 후 4주 안에 완전 관해 시
스테로이드 저항성 신증후군 (Steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)	4주간 경구 스테로이드 표준 용량 치료 후에도 완전 관해 실패 시
확인 기간 (Confirmation period)	스테로이드 표준 용량 치료 4주에 부분 관해를 보이는 경우 4–6주 사이의 기간동안 추가 스테로이드 치료를 하는 것, 필요에 따라 스테로이드 고용량 충격요법과 레닌-안지오텐신 억제제를 사용할 수 있음. 6주 이후에도 완전 관해가 오지 않는 경우, 스테로이드 저항성 신증후군으로 정의함.
후기 반응군 (Steroid-sensitive nephrotic syndrome, late responder)	스테로이드 치료 4–6주 사이에 완전 관해 도달 시
재발 (Relapse)	관해 이후 3일 연속으로 단회 소변 uPCR ≥ 2.0 mg/mg 또는 dipstick 단백 ≥ 3+
드문 재발형 신증후군 (Infrequent relapsing nephrotic syndrome)	발병 이후 6개월 이내 2회 미만 혹은 어느 시기라도 1년 이내 3회 미만 재발 시
빈번 재발형 신증후군 (Frequent relapsing nephrotic syndrome, FRNS)	발병 이후 6개월 이내 2회 이상 혹은 어느 시기라도 1년 이내 3회 이상 재발 시
스테로이드 의존형 신증후군 (Steroid-dependent nephrotic syndrome)	스테로이드 치료(60 mg/m^2/일 사용 혹은 감량(tapering)) 중 또는 스테로이드 중단 후 14일 이내에 재발이 연속 2회 이상 반복 시

후기 무반응군 (Late nonresponder)	1회 이상 관해 후 재발하여 이후로는 스테로이드 저항성인 경우
다약제 저항성 신증후군 (Multi–drug resistant SRNS)	2가지 이상의 스테로이드 보존 약제(steroid sparing agent) 1년 이상 사용에도 완전 관해가 오지 않는 경우
이차 스테로이드 저항성 신증후군 (Secondary SRNS)	스테로이드 반응성 신증후군이던 환자가 재발 후 4주간의 경구 스테로이드 표준 용량 치료에 관해 실패 시
선천성 신증후군 (Congenital nephrotic syndrome)	생후 3개월 이내 신증후군으로 진단
영아형 신증후군 (Infantile nephrotic syndrome)	생후 3–12개월 이내 신증후군으로 진단

Adapted from IPNA guidelines (2023)

■ 치료 [그림 2]

1) 보존적 치료

① 부종

- 수분 제한(저나트륨혈증이 있는 경우), 나트륨 제한
- 이뇨제: 부종이 심하면 주의 하에 투여, 급성 신손상 및 혈전증의 위험 고려
- 알부민(20% 알부민, 0.5–1 g/kg): 부종이 심하고(심한 흉막삼출, 복수, 심한 생식기 부종), 저혈량 증거가 있을 때 투여 고려, 투여 시 고혈압 또는 폐부종 주의

② 식사

- 단백질은 통상의 양을 섭취하도록 함, 단백제한이나 고단백식이는 고려하지 않음
  단 선천성 신증후군은 예외임

2) 면역억제제

① 일차 약제: 경구 스테로이드

- 초기치료: 경구 프레드니솔론(prednisolone, PD) (혹은 데플라자코트(deflazacort, DFZ) 6 mg = PD 5mg)를 60 mg/m^2/일(혹은 2 mg/kg/일, 최대 60 mg/일)을 매일 4주 또는 6주 투여 후 40 mg/m^2/일(혹은 1.5 mg/kg/일, 최대 40 mg/일)을 격일로 4주 또는 6주 투여
- 재발: PD (혹은 DFZ 6 mg = PD 5 mg) 60 mg/m^2/일(혹은 2 mg/kg/일, 최대 60 mg/일)을 소변 음전이 3일간 유지될 시까지 매일 투여 후, 격일로 변경하여 40 mg/m^2/일(혹은 1.5 mg/kg/일, 최대 40 mg/일)을 4주 투여
- 부작용: 체중 증가, 성장지연, 골다공증, 백내장, 고혈압, 고혈당, 행동 장애, 탈모/다모, 감염 등
- 저용량 격일 스테로이드: 빈번 재발형에서 사용할 수 있음. 0.5 mg/kg 이하(최대 20 mg) 격일로 사용

- 스테로이드 의존형 혹은 빈발 재발형 신증후군의 경우에는 스테로이드 단독 치료 유지보다는 2차 약제인 스테로이드 보존 약제(steroid sparing agent)의 추가가 필요함

② 스테로이드 보존 약제

Ⅰ. 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitors, CNI)

- 스테로이드 의존형, 빈번 재발형, 스테로이드 저항성 신증후군에서 고려
- 최소 1년 사용
- 부작용:
  - 사이클로스포린(cyclosporine, CsA): 신독성, 고혈압, 다모증, 치은 비대
  - 타크로리무스(tacrolimus, Tac): 고혈당, 설사, 약물 상호 작용(macrolide, antiepileptic agent, grapefruit juice)
- 용량:
  - 사이클로스포린(시작용량: 3–5 mg/kg/일 #2)
  - 타크로리무스(시작용량: 0.1–0.2 mg/kg/일 #2)
- 혈중 농도(trough level (C_0), peak level (C_2)) 감시 필요함
  - 사이클로스포린: SSNS C_0 60–100 ng/mL, C_2 300–550 ng/mL, SRNS C0 80–120 ng/mL
  - 타크로리무스: SSNS C_0 3–7 ng/mL
- 6개월 이상 사용하여 효과 확인, 최소 1년 이상 사용

Ⅱ. 경구 사이클로포스퍼마이드(cyclophosphamide, CPM)

- 2 mg/kg/일 8–12주, 최대 하루 150 mg/일, 최대 축적량 168 mg/kg)
- 빈번 재발형, 스테로이드 의존형 신증후군에서 고려
- 부작용: 백혈구 감소, 출혈성 방광염, 불임, 암, 심한 수두 등
- 사용하는 동안 2주마다 백혈구 수 검사, 5,000/㎕ 이하이면 잠시 사용 중지

Ⅲ. 레바미솔(levamisole)

- 2–2.5 mg/kg, 격일, 최대 하루 150 mg, 최소 1년 사용
- 빈번 재발형 신증후군에서 고려
- 부작용: 백혈구 감소, 간수치 증가, 위장관 증상, 감염, ANCA 양성시 발진/무과립구증(agranulocytosis) 발생 가능 등

Ⅳ. 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil, MMF)

- 1,200 mg/m^2/일 #2, 최대 하루 3000 mg, 최소 1년 사용
- 스테로이드 의존형, 빈번 재발형 혹은 스테로이드 저항성 신증후군에서 고려
- 부작용: 백혈구 감소, 빈혈, 범혈구 감소, 구토, 위장관 증상, 간염, 태아 독성 등

Ⅴ. 리툭시맙(Rituximab, RTX)

- 375 mg/m^2, 최대 1000 mg 정맥주사, 우리나라 보험 적응증에 따라 1년에 2회까지 투여 가능
- 목표: CD19 〈5 개/mm^3 혹은 1% 미만
- 1종 이상의 스테로이드 보존 약제 사용에도 빈번하게 재발하거나 관해를 보이지 않는 신증후군 혹은 스테로이드, 타 면역억제제에 심각한 부작용 시
- CD19 B 림프구 수 모니터링, 사용 전 HBsAg/HBcAb, QuantiFERON test (결핵 유무 확인), 사용 전후 IgG 모니터(감염 위험 확인)
- 부작용: 열, 구토, 설사, 발진, 기관지연축, 간질성 폐렴, 폐섬유화, 진행성 다초점 백질뇌병증, 무과립구증

② 스테로이드 고용량 충격요법

- Methylprednisolone 15 mg/kg/일(500 mg/m^2)을 3일 매일 또는 격일 3회 요법
- 스테로이드 저항성 신증후군
- 스테로이드에 의한 약물 부작용 감시

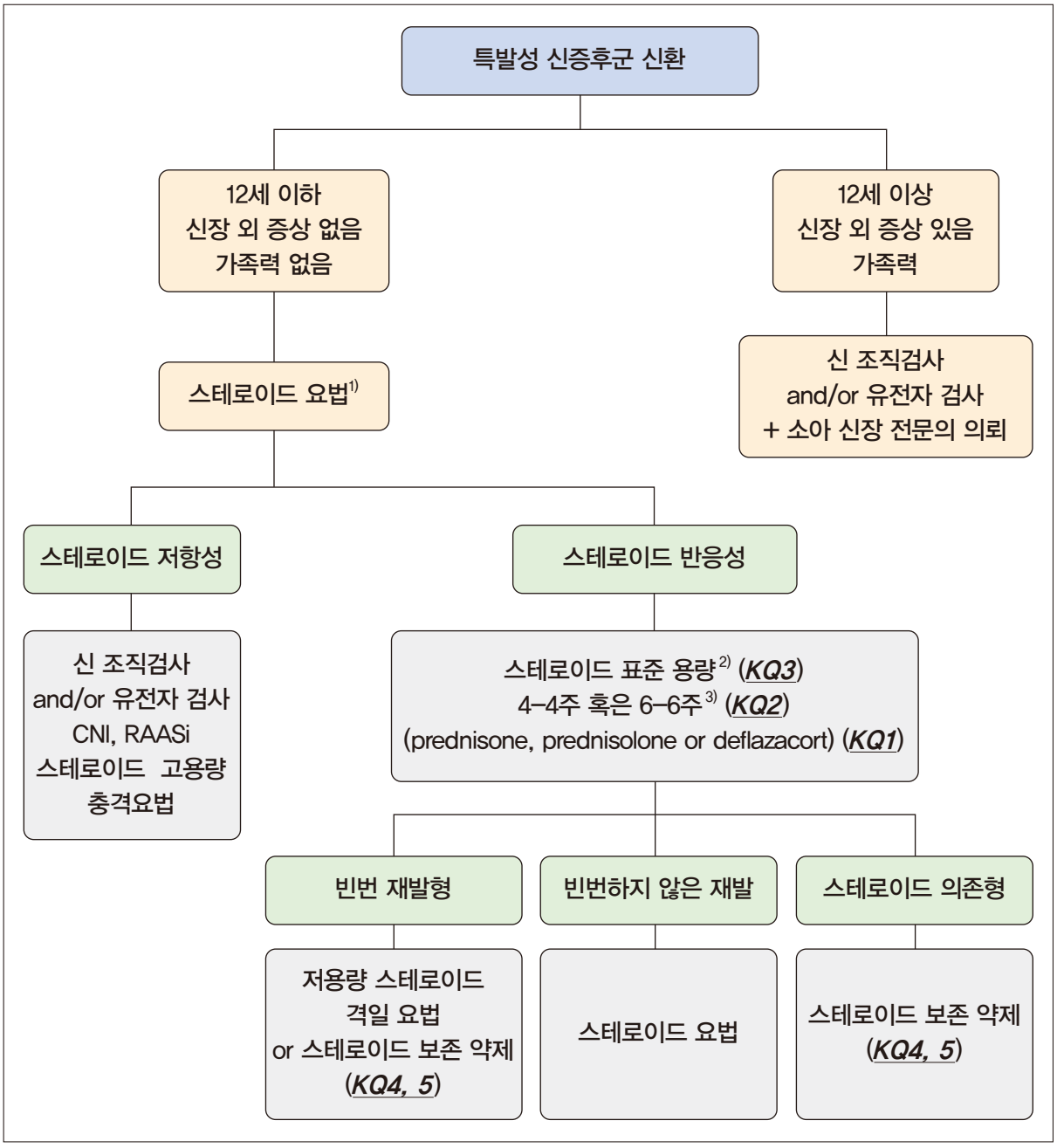
3) 예방접종

① 23가 폐구균 백신, b형 헤모필루스 인플루엔자 백신, 독감 백신, 코로나 백신 권장

② 스테로이드를 매일 1 mg/kg 혹은 격일 2 mg/kg 이하로 사용할 때까지 생백신(MMR (mumps–measle–rubella, 홍역–볼거리–풍진), varicella (수두)) 접종 금지

③ 기타 면역억제제(CNIs, MMF 등) 사용시에도 생백신 금지

[그림 2] 소아 신증후군 신환 치료의 알고리듬



CNI, calcineurin inhibitor; RAASi, renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor (레닌–안지오텐신–알도스테론 시스템 억제제)

1) 60 mg/m^2/일(혹은 2 mg/kg/일, 최대 60 mg/일) 매일 투여, 4주 혹은 6주

2) 60 mg/m^2/일(혹은 2 mg/kg/일, 최대 60 mg/일) 매일 투여 후 40 mg/m^2/일(혹은 1.5 mg/kg/일, 최대 40 mg/일) 격일로 투여

3) 2) 용량을 매일 4주 투여 후 격일 4주 투여 혹은 매일 6주 투여 후 격일 6주 투여

Ⅱ 임상진료권고안

1 핵심질문 1

일차성 신증후군이 진단된 소아에서 데플라자코트는 프레드니솔론에 비하여 부작용이 적으며 관해와 재발에 효과적인가?

■ 포함 및 배제 기준

- 대상환자(Population): 일차성 신증후군이 진단된 소아
- 중재(Intervention): 데플라자코트
- 비교군(Comparators): 프레드니솔론
- 결과(Outcomes):
  (1) 핵심적(critical): 약제 부작용, 관해율
  (2) 중요한(important): 재발률, 재발횟수
- 시점(Timing) : 제한 두지 않음
- 연구설계(Study design): 무작위배정 비교임상시험(RCT)

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

- 소아 일차성 신증후군 환자에서 데플라자코트와 프레드니솔론 간의 약제 부작용과 관해율에 유의미한 차이가 없으므로 임상적 상황과 약제 비용을 고려하여 데플라자코트와 프레드니솔론 중 하나의 약제를 선택하여 사용할 수 있다.
  (권고등급: 약함, 근거 수준: 매우 낮음)

[임상적 고려사항]

- 소아 일차성 신증후군 환자에서 데플라자코트와 프레드니솔론은 약제 부작용과 관해율 측면에서는 유사한 반면, 데플라자코트 사용 시에 재발이 적다는 소수의 연구가 있다.
- 다만, 데플라자코트의 약제 가격이 더 높으므로 환자 및 보호자의 가치를 고려한 선택이 필요하다.

■ 배경(기본정보)

신증후군은 단백뇨, 저알부민혈증, 전신부종을 특징으로 하는 임상적 증후군이다. 다양한 병인이 있으나 소아에서는 대부분 일차성이다(1). 일차성 신증후군의 일차 치료법은 경구 글루코코르티코이드이다(2). 글루코코르티코이드는 효과적인 치료제이나 이로 인한 약제 부작용도 많이 발생한다. 혈당 증가, 혈압 증가, 골밀도 감소뿐만 아니라 소아에서는 성장 저하, 체중 증가, 쿠싱양 외모 등이 나타날 수 있다. 여러 글루코코르티코이드 중에서 세계적으로 프레드니솔론이 많이 사용된다. 그러나 프레드니솔론의 합성 옥사졸린 유도체인 데플라자코트의 부작용이 적다는 연구 때문에 우리나라에서는 데플라자코트가 많이 사용되고 있다. 그러나 그 근거 수준은 미약하다(3). 따라서 일차성 신증후군이 진단된 소아에서

데플라자코트가 프레드니솔론보다 약제 부작용과 재발빈도가 적고 관해율이 높은지 분석하여 적절한 약제 선택을 권고하고자 한다.

■ 관련 근거와 근거 수준

기존 소아 신증후군 관련 진료권고안에 대한 AGREE Ⅱ 도구를 이용한 질평가를 시행하여 총 3개의 진료권고안[IPNA(2023), KDIGO(2021), JSPN(2013)]을 선정하였고(2–4) 여기에 사용된 총 4개를 선별한 후, 그 중 1편은 무작위배정 연구 논문이 아니어 제외한 후 최종 참고문헌 3개를 선정하였다. 이후 최신성 검토를 위한 체계적 문헌검색을 통해 검색 완료된 문헌 중 중복을 제외하고 총 30개의 논문이 남았으며, 1차적으로 제목과 초록을 이용하여 선별과정을 진행하였다. 선별 이후 총 5개의 원문을 대상으로 2차 검토를 시행하였다. 이 중에 1개의 논문은 성인 환자를 포함하였고, 1개의 논문은 후향적 관찰 연구여서 사전에 결정한 선택배제 기준을 적용하여, 최종적으로 3개의 문헌이 선택되었다. 하지만 이는 모두 진료권고안에 사용된 문헌과 중복이었다. 최종적으로 선택된 문헌들은 소아 신증후군 환자를 대상으로 하여, 데플라자코트를 복용한 환자와 프레드니솔론을 복용한 환자의 약제 부작용(키, 몸무게, 골밀도, 혈당의 변화, 피부 부작용)과 관해와 재발을 비교한 무작위배정 비교임상시험 연구 논문들이다. 이 논문들의 질평가는 코크란 비뚤림위험 평가 도구 1.0을 이용하였고 은닉 배정 영역에서 일부 문헌이 비뚤림위험 '높음' 및 정보 부족으로 '불확실'로 평가되었다. 근거 수준은 GRADE 방법론으로 평가하였을 때 종합적인 근거 수준(overall level of evidence)은 '매우 낮음'으로 평가되었다[표 7].

[표 7] GRADE 결과변수 요약표(Summary of findings)

Outcomes	Pooled effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
키 성장	MD 0.52 (0.18 to 0.85)	65 (2 RCTs)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a]
몸무게 증가	MD −0.18 (−0.78 to 0.41)	65 (2 RCTs)	⊕◯◯◯ Very low[b]
관해율	RR 1.09 (0.94 to 1.26)	67 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low[c]
재발률	RR 0.43 (0.25 to 0.75)	67 (2 RCTs)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a]

a. 비정밀성 영역에서 OIS (optimal information size) 불충족으로 한 등급 하향함

b. 비정밀성 영역에서 OIS 불충족으로 1등급 낮추고 95% 신뢰구간이 효과없음과 상당한 위해와 이득 구간을 가로질러 2등급 하향하여 최종 3등급 하향함

c. 비정밀성 영역에서 OIS 불충족으로 1등급 낮추고 95% 신뢰구간이 효과없음과 상당한 이득 구간을 가로질러 1등급 하향하여 최종 2등급 하향함

소아 신증후군 환자에서 데플라자코트와 프레드니솔론의 약제 부작용과 효과를 본 무작위배정 연구 논문은 총 3개이다. Broyer 등(1997)은 스테로이드 의존형 신증후군 소아 40명을 대상으로 연구하였다(5). 프레드니솔론을 관해가 올 때까지 60 mg/m^{2}으로 매일 투약하고 이후 6주 간 동량을 격일로 투약하고 점점 감량하여 15–20 mg/m^{2}으로 1년 이상 투약하였다. 데플라자코트는 동일 스케줄에 1.2배의 용량으로 투약하였다. 그리고 1년 간의 키 성장, 몸무게 변화, 골밀도 변화, 혈당 변화와 재발횟수를 비교하였다. Agarwal 등(2010)은 신증후군을 처음 진단받은 소아 42명을 대상으로 데플라자코트와 프레드니솔론으로 치료하고 기저 대비 치료 3개월과 6개월 후의 골밀도 변화와 혈당변화, 치료 2주째와 6주째 관해율을 비교하였다(6). Singhal 등(2015)은 신증후군을 처음으로 진단 받았거나 드문 재발형(infrequent relapse)인 소아 25명을 대상으로 연구하였다(7). 프레드니솔론을 최초 치료인 경우 매일 2.0 mg/kg를 6주간 투약하고 이후 격일로 1.5 mg/kg를 6주간 투약하였다. 재발인 경우에는 3일 연속으로 요침사검사에서 trace이하일 때까지 매일 2.0 mg/kg를 투약하고 이후 격일로 1.5 mg/kg를 4주간 투약하였다. 데플라자코트는 동일 스케줄에 1.2배의 용량으로 투약하였다. 그리고 두 약제의 치료 후 6개월 간의 키 성장, 몸무게 변화, 혈당과 관해율, 재발률을 비교하였다.

■ 이득

Agarwal 등의 연구에서 데플라자코트를 복용한 환자군에서 2주째 관해율은 92.8%, 프레드니솔론을 복용한 환자군에서는 78.5%였고, 6주째에는 두 군에서 92.8%로 동일하였다(6). Singhal 등의 연구에서도 데플라자코트를 복용한 환자와 프레드니솔론을 복용한 환자의 4주째 관해율은 유의미한 차이가 없었다(100% vs 84.6%, p = 0.480) (7).

Broyer 등의 연구에서 스테로이드 의존형 신증후군 환자들을 데플라자코트로 치료했을 때 프레드니솔론으로 치료했을 때보다 약제 투약 중인 1년 간 재발한 환자의 비율이 낮았다(40% vs 90%, p = 0.002) (5). 반면 Singhal 등의 연구에서는 데플라자코트와 프레드니솔론으로 치료한 환자군 간 6개월 간 재발한 환자 비율은 유의미한 차이가 없었다(9.1% vs 27.3%, p = 0.586) (7).

Broyer 등의 연구에서 데플라자코트로 치료한 환자들에서 프레드니솔론으로 치료한 환자들보다 1년 간 재발횟수가 적었다(0.9 ± 1.4 vs 2.8 ± 1.8, p < 0.002) (5).

■ 위해

두 약제 간 키 성장 비교는 두 연구에서 이루어졌다(5, 7). Broyer 등의 연구에서 데플라자코트를 복용한 환자들과 프레드니솔론을 복용한 환자들 간의 1년 간의 키 성장은 차이가 없었다(4.1 ± 1.2 vs 4.4 ± 1.4 cm) (5). 반면 Singhal 등의 연구에서는 데플라자코트를 복용한 환자가 프레드니솔론을 복용한 환자보다 6개월 간 키가 더 많이 성장했다(2.13 ± 0.50 vs 1.44 ± 0.45 cm, p = 0.003) (7).

몸무게 변화도 두 연구에서 이루어졌다(5, 7). Broyer 등의 연구에서 데플라자코트를 복용한 환자들이 프레드니솔론을 복용한 환자들보다 1년 간 몸무게가 덜 증가하였다(1.7 ± 2.8 vs 3.9 ± 4.1 kg, p = 0.06) (5). 반면 Singhal 등의 연구에서는 데플라자코트를 복용한 환자들과 프레드니솔론을 복용한 환자들 간의 6개월 간 몸무게 증가의 차이는 없었다(1.36 ± 0.96 vs 1.38 ± 0.56 kg, p = 0.958) (7).

골밀도는 Broyer 등의 연구에서 데플라자코트를 복용한 환자에서 1년 동안 기저 대비 6% 감소하였고 프레드니솔론을 복용한 환자에서는 12% 감소하여 통계적으로 유의미한 차이가 없었다(5). Agarwal 등의 연구에서는 데플라자코트를 복용한 환자들은 치료 3개월 후에 기저 대비 70.59% 감소하였고 프레드니솔론을 복용한 환자들은 73.3% 감소하였다(6). 데플라자코트를 복용한 환자들은 3개월에서 6개월 사이에 추가로 11.6% 감소하였고 프레드니솔론을 복용한 환자들은 20% 추가로 감소하였고 통계적으로 유의미한 차이는 아니었다(6).

공복 혈당은 Broyer 등의 연구에서 치료 시작 3, 6, 9, 12개월 때 두 약제 간 차이는 없었다(5). Agarwal 등의 연구에서는 치료 전후 두 약제 모두 공복 혈당의 변화는 없었고(6), Singhal 등의 연구에서는 두 약제를 사용한 모든 환자에서 연구 시작 시부터 연구 종료 시까지 정상 혈당을 유지하였다(7).

데플라자코트와 프레드니솔론에 의한 독성표피괴사증이나 스티븐슨존슨 증후군 발생에 대한 무작위배정 비교임상시험 연구는 찾을 수 없었다. 다만 단일 기관의 후향적 연구에서 데플라자코트로 치료한 소아 신증후군 환자 54명 중에서 3명에서 독성표피괴사증이 발생한데 반해 프레드니솔론으로 치료한 40명의 환자 중에서는 아무도 발생하지 않았다(8).

■ 이득과 위해의 저울질

문헌 검토를 통해 소아 신증후군 환자에서 데플라자코트로 치료한 환자와 프레드니솔론으로 치료한 환자 간 몸무게 증가, 혈당, 골밀도와 같은 부작용 발생에 차이는 없었다. 관해율에도 유의미한 차이가 없었다. 키 성장과 재발률은 데플라자코트가 프레드니솔론보다 비슷하거나 우수하였으나 환자군과 투약 방법이 상이한 소규모 연구뿐이었다. 재발 횟수에서는 하나의 연구에서 데플라자코트가 프레드니솔론보다 적다고 보고하였다. 따라서 소아 신증후군 치료에 데플라자코트와 프레드니솔론의 우열을 가리기는 어렵다.

■ 환자의 가치와 선호도

본 연구 분석에서 소아 신증후군 환자나 보호자의 가치와 선호도에 관해서는 문헌 검색에 포함되지 않아 확인하지 못하였지만 데플라자코트와 프레드니솔론 투약 방법에는 차이가 없으므로 환자의 가치와 선호도에는 차이가 없을 것으로 생각된다.

■ 형평성

우리나라에서 프레드니솔론은 소아 신증후군 치료에 허가가 되어 있지 않지만 실제 임상에서는 많이 사용되고 있다. 프레드니솔론은 매우 저렴한 약제로 급여 관련 문제도 없을 것으로 보인다. 데플라자코트도 저렴한 약제이지만 프레드니솔론보다는 비싸다. 따라서 경제적 취약계층에서는 데플라자코트 투약이 환자와 보호자에게 미치는 경제적 부담이 더 클 수 있다.

■ 잠재적 자원의 영향

데플라자코트와 프레드니솔론으로 치료 시 치료 기간이나 행해지는 검사의 차이가 없기 때문에 소모되는 의료자원의 차이는 없을 것이다.

■ 실행관련 : 장애 요인 및 촉진 요인

소아 신증후군 환자에서 데플라자코트 및 프레드니솔론의 사용 시 발생하는 다양한 부작용이 본 약제를 사용하는데 있어 가장 큰 장애요인이라고 할 수 있다. 그러나 소아 신증후군 환자에서 해당 약제는 필수불가결한 치료로 인정되고 있으므로 부작용 등을 고려하면서 사용해야 할 것이다.

데플라자코트는 비싼 약제가 아니고 보험 적용이 되므로 환자의 본인 부담금이 치료 권고 순응에 큰 제약이 되지 않을 것으로 예상되나 경제적으로 부담되는 환자의 경우에는 보다 저렴한 약제인 프레드니솔론 선택을 고려할 수 있다.

■ 다양한 대안

소아 신증후군 치료제로 데플라자코트와 프레드니솔론 이외의 글루코코르티코이드를 사용할 수 있으나 다른 글루코코르티코이드가 효과와 부작용 측면에서 두 약제보다 더 우수하다는 근거는 없다.

■ 권고 결정시 검토 과정 시 수정/보완 내용

최종적으로 총 3편의 무작위배정 연구 문헌을 검토하여, 소아 일차성 신증후군 환자에서 데플라자코트와 프레드니솔론 간의 약제 부작용과 관해율에 유의미한 차이가 없으므로 임상적 상황과 약제 비용을 고려하여 데플라자코트와 프레드니솔론 중 하나의 약제를 선택하여 사용할 수 있다고 권고하였다. 하지만 소아 일차성 신증후군 환자에서 데플라자코트가 재발이 적다는 소수의 연구가 있으며 반면에 데플라자코트의 약제 가격이 더 높으므로 환자 및 보호자의 가치를 고려한 선택이 필요하다고 임상적 고려사항에 명시하였다. 근거 수준은 매우 낮음이며, 권고등급은 약함으로 결정하였다. 개발그룹 회의에서 권고 초안에 대해서는 특별한 수정 없이 합의되었으며 최종 권고문에 대한 외부 전문가의 동의도 이견이 없는 것으로 나타났다.

[참고문헌]

1. Cheong HI. Immunopathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome. Childhood Kidney Diseases. 2023;27(1):1–10.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1–S276.
3. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid–sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2023;38(3):877–919.
4. Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, et al. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. Clin Exp Nephrol. 2015;19(1):6–33.
5. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1997;11(4):418–22.

6. Agarwal I, Gemson J, Moses P, Mathew L, Prashanth P, editors. Open Randomized Clinical Agarwal I, Gemson J, Moses P, Mathew L, Prashanth P, editors. Open Randomized Clinical Study To Evaluate Efficacy and Safety of Deflazacort Versus Prednisolone in Idiopathic Nephrotic Syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25(9), 1906.
7. Singhal R, Pandit S, Dhawan N. Deflazacort Versus Prednisolone: Randomized Controlled Trial in Treatment of Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. Iran J Pediatr. 2015;25(2):e510.
8. Lee EC, Kim GA, Koo JW. Toxic epidermal necrolysis associated with deflazacort therapy with nephrotic syndrome. Kidney Res Clin Pract. 2014;33(4):222–5.

• 근거의 검색과 선정

1. 문헌검색전략
2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
3. 비뚤림위험 평가결과
4. 근거표(선정문헌 특성요약표)
5. 메타분석결과

1. 문헌검색전략

○ Ovid MEDLINE® 〈1946~〉, Ovid Embase 〈1974~〉

검색일자 : 2023.8.22

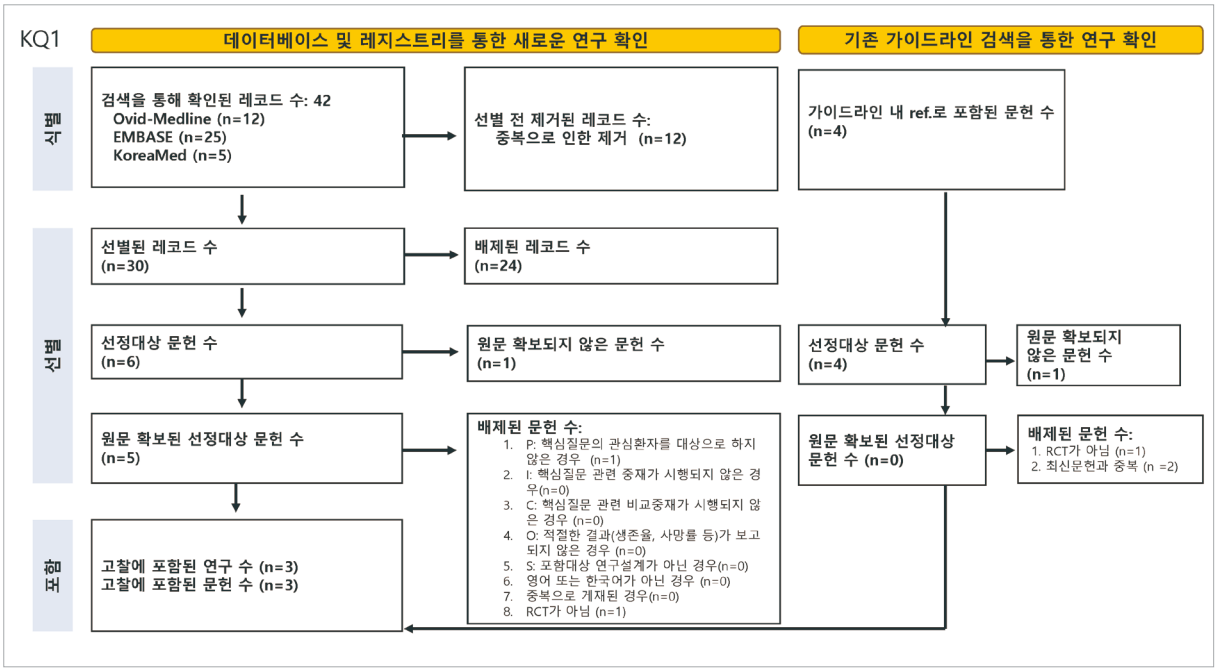
No	Searches	Ovid MEDLINE®	Ovid Embase
1	exp Nephrotic Syndrome/	17227	29105
2	(nephrotic adj2 syndrome*).tw.	20571	26777
3	nephros#s.tw.	3859	2894
4	or/1–3	27842	36741
5	exp child/	2156884	3082302
6	exp infant/	1253762	1134154
7	(child* or infant* or babies* or boy* or girl*).tw.	2117512	2642081
8	(pediatric or paediatric).tw.	405311	636508
9	exp Adolescent/	2218856	1771957
10	(adolescen* or youth* or teen*).tw.	428599	555804
11	or/5–10	4603958	4749122
12	4 and 11	11820	14116
13	(deflazacort or Dezacor or Emflaza or Calcort or Zamene).tw.	487	986
14	4 and 11 and 13	12	25

○ KoreaMed

검색일자 : 2023.8.18

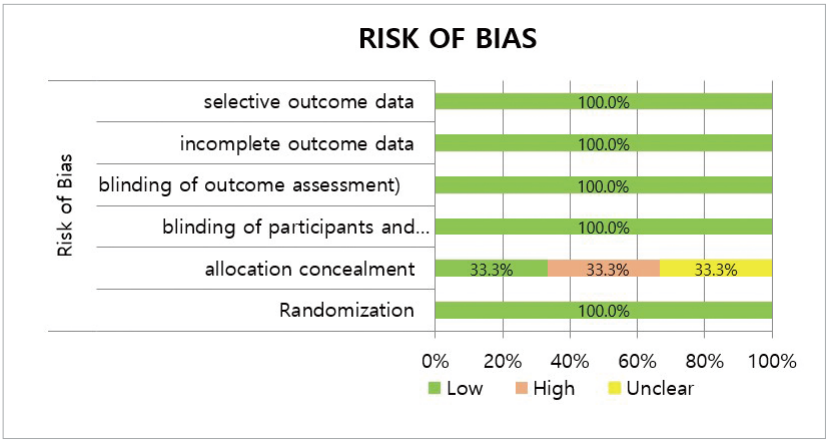
No	Searches	Results
1	("nephrotic syndrome"[ALL] OR "nephrotic syndromes"[ALL] OR "nephrosis"[ALL] OR "nephroses"[ALL])	712
2	("child"[ALL] OR "children"[ALL] OR "infant*"[ALL] OR "adolescen*"[ALL] OR "paediatric"[ALL] OR "pediatric"[ALL] OR "teen*"[ALL] OR "teenager*"[ALL])	35864
3	#1 and #2	310
4	("deflazacort"[ALL] OR "Dezacor"[ALL] OR "Emflaza"[ALL] OR "Calcort"[ALL] OR "Zamene"[ALL])	33
5	#1 and #2 and #3	5

2. 문헌선정흐름도 (PRISMA flowchart)



3. 비뚤림위험 평가결과

코크란 비뚤림위험 평가 도구 1.0



4. 근거표(선정문헌 특성요약표)

연구	연구 대상, 수	관찰 항목	중재(DFZ)	대조(PD)	결과(DFZ vs PD)
Broyer (1997, 프랑스), RCT	스테로이드 의존형 신증후군 소아, 40(20/20)	1년간 재발률, 재발횟수, 키, 몸무게, 골밀도, 공복혈당	대조와 같은 스케줄로 PD의 1.2배 용량	관해까지 60 mg/m^2/일 → 60 mg/m^2 격일 6주 → 15–20 mg/m^2 격일까지 6–8주 이상 기간으로 감량 → 15–20 mg/m^2 격일, 1년 이상	1년간 재발률(40% vs 90%, p = 0.002), 재발횟수(0.9 ± 1.4 vs 2.8 ± 1.8, p 〈 0.002) 1년간 키성장(4.1 ± 1.2 vs 4.4 ± 1.4 cm), 몸무게증가(1.7 ± 2.8 vs 3.9 ± 4.1 kg, p = 0.06), 골밀도(6% 감소 vs 12% 감소) 공복혈당 두약제간 차이 없음(3, 6, 9, 12 개월)
Agarwal (2010, 인도), RCT	처음 진단 받은 신증후군 소아, 42(20/22)	2,6주째 관해율, 3,6개월 후 혈당			2주째 관해율(92.8% vs 78.5%) 6주째 관해율(92.8% vs 92.8%) 3개월 골밀도(기저대비 70.59% 감소 vs 73.3% 감소), 3–6개월 사이 골밀도(11.6% 추가감소 vs 20% 추가감소) 치료 전후 두 약제 모두 공복혈당 변화 없음
Singhal (2015, 인도), RCT	처음 진단 받은 신증후군 소아 혹은 드문 재발형 신증후군 소아, 25(12/13)	4주째 관해율, 6개월간 재발률, 키, 몸무게, 혈당	대조와 같은 스케줄로 PD의 1.2배 용량	처음 진단시: 2.0 mg/kg/일 6주 → 1.5 mg/kg 격일 6주 재발시: 관해까지 2.0 mg/kg/일 → 1.5 mg/kg 격일 4주	4주째 관해율(100% vs 84.6%, p = 0.480), 6개월간 재발률(9.1% vs 27.3%, p = 0.586) 6개월간 키성장(2.13 ± 0.50 vs 1.44 ± 0.45 cm, p = 0.003), 몸무게증가(1.36 ± 0.96 vs 1.38 ± 0.56 kg, p = 0.958) 두 약제 모두 연구 종료까지 공복혈당 정상

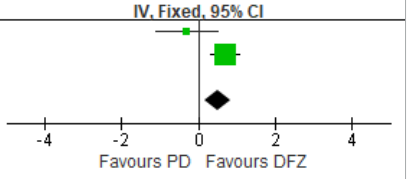
RCT, randomized controlled trial; PD, prednisolone; DFZ, deflazacort

5. 메타분석 결과

1) 키 성장

Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Broyer 1997 (1)	4.1	1.2	20	4.4	1.4	20	17.6%	-0.30 [-1.11, 0.51]	1997
Singhal 2015 (2)	2.13	0.5	12	1.44	0.45	13	82.4%	0.69 [0.32, 1.06]	2015
Total (95% CI)			**32**			**33**	**100.0%**	**0.52 [0.18, 0.85]**	

Heterogeneity: Chi² = 4.75, df = 1 (P = 0.03); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 2.98 (P = 0.003)

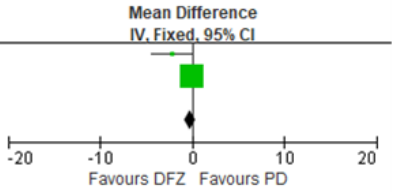


Footnotes
(1) follow-up period : I year
(2) follow-up period : 6 months

2) 몸무게 변화

Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Broyer 1997	1.7	2.8	20	3.9	4.1	20	7.6%	-2.20 [-4.38, -0.02]	1997
Singhal 2015	1.36	0.96	12	1.38	0.56	13	92.4%	-0.02 [-0.64, 0.60]	2015
Total (95% CI)			**32**			**33**	**100.0%**	**-0.18 [-0.78, 0.41]**	

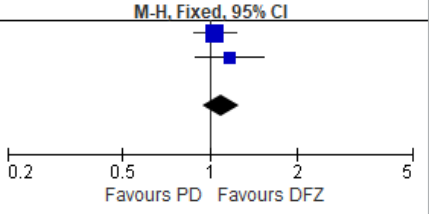
Heterogeneity: Chi² = 3.56, df = 1 (P = 0.06); I² = 72%
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)



3) 관해율

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Agarwal 2010	19	20	20	22	63.2%	1.04 [0.89, 1.23]	2010
Singhal 2015	12	12	11	13	36.8%	1.17 [0.90, 1.53]	2015
Total (95% CI)		**32**		**35**	**100.0%**	**1.09 [0.94, 1.26]**	
Total events	31		31				

Heterogeneity: Chi² = 0.53, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.18 (P = 0.24)



2 핵심질문 2

소아 신증후군 환자 초회치료에서 8–12주간 프레드니솔론을 투여하는 것은 더 길게 투여하는 것에 비해 임상적으로 안전하고 효과적인가?

■ 포함 및 배제 기준

- 대상환자(Population): 소아 신증후군 첫 발병 환자
- 중재(Intervention): 8–12주 프레드니솔론 투여
- 비교군(Comparators): 8–12주보다 장기 프레드니솔론 투여
- 결과(Outcomes):
  (1) 핵심적(critical): 신증후군 재발률, 빈번 재발형 발생률
  (2) 중요한(important): 스테로이드 의존형 발생률, 스테로이드 누적 투여량, 스테로이드 부작용
- 시점(Timing): 제한 두지 않음
- 연구설계(Study design): 무작위배정 비교임상시험(RCT)

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

- 소아 신증후군 환자 초회치료에서 8–12주간 경구 프레드니솔론 투여를 권고하며, 추가적인 장기 투여는 권고하지 않는다. (권고등급: 강함, 근거 수준: 낮음)

[임상적 고려사항]

- 소아 신증후군 환자 초회치료에서 8주(12주)간의 경구 프레드니솔론 치료는 60 mg/m^2 혹은 2 mg/kg (최대 60 mg/일)을 매일 4주(6주)간 투여하고 이후 40 mg/m^2 혹은 1.5 mg/kg (최대 40 mg/일)를 격일로 4주(6주)간 투여하는 것이다.
- 경구 프레드니솔론의 격일 치료 이후 추가적인 감량 치료는 추천되지 않는다.

■ 배경(기본정보)

신증후군은 소아에서 가장 흔한 사구체 질환으로 소아 10만 명당 매년 1–7명의 비교적 낮은 발병률을 보이지만, 잦은 재발과 장기적인 약물 치료에 따른 부작용이 중요한 문제가 된다. 특히, 전체 환자의 90% 이상이 경구 스테로이드 치료에 의해 관해가 유도되지만, 이들 중 60–90%는 1회 이상의 재발을 보이는 것으로 알려져 있다. 신증후군의 반복되는 재발에 의한 장기적인 스테로이드의 사용은 저신장, 비만, 고혈압과 같은 다양한 약제 부작용을 유발할 수 있으므로, 이러한 재발을 줄이는 치료 방법의 선택이 오랫동안 고민되어 왔다. 현재 KDIGO(2021)와 IPNA(2023)에서는 8주(4+4주) 혹은 12주(6+6주) 간의 경구 프레드니솔론 치료를 소아 신증후군 첫 진단 시 관해 유도를 위한 표준 치료로 제시하고 있다(1–2). 본 임상진료권고안은 현재까지 발표된 소아 신증후군의 치료 진료권고안의 근거가 되는 임상 연구들과

최근 발표된 임상 연구들을 참고하여 현재 사용 중인 치료 방법의 의학적 근거를 재확인하고 특히 소아 신증후군의 첫 발병 시 스테로이드 치료의 가장 적절한 투여 기간을 권고하고자 한다.

■ 관련 근거와 근거 수준

기존 소아 신증후군 관련 진료권고안에 대한 AGREE Ⅱ 도구를 이용한 질평가를 시행하여 3의 진료권고안 [IPNA(2023), KDIGO(2021), JSPN(2013)]을 선정하였고(1–3) 여기에 사용된 참고문헌 13개를 선별하고 원문 확보된 무작위배정 연구 논문 5개를 선정하였다. 또한 기존 진료권고안의 검색 시기에서 포함되지 않는 2021년 이후 논문에 대하여 국내외 세 가지 데이터베이스에서 검색 완료된 문헌 중 중복을 제외하고 총 1,743개의 논문을 추출했다. 두 명의 연구자가 독립적으로 제목과 초록을 이용하여 일차 선별과정을 진행하였고, 선별 이후 총 17개의 원문을 대상으로 2차 검토를 시행하였다. 이 중에서 사전에 결정한 포함/배제 기준을 적용하여, 1편의 무작위배정 연구 논문을 추가로 선택했다. 최종 선택된 6개의 무작위배정 연구 중 4개는 아시아에서, 2개는 유럽에서 진행된 연구로, 이에 대한 질평가는 코크란의 비뚤림위험 평가도구 1.0를 이용하였고 무작위배정 순서 생성, 은닉 배정 및 눈가림 영역에서 일부 문헌의 정보가 부족하여 불확실로 평가되었다.

선정된 6편 문헌의 종합적인 근거 수준은 GRADE 방법론에 따라 평가하였으며 핵심적 결과변수인 재발률은 근거 수준 '낮음', 빈번 재발형 발생률의 근거 수준은 '높음'으로 평가되어 전반적인 근거 수준(overall level of evidence)은 '낮음'으로 평가되었다[표 8].

[표 8] GRADE 결과변수 요약표 (Summary of Findings)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with long term treatment	Risk with standard treatment			
Relapse rate (Critical)	757 per 1000	727 per 1000 (667 to 788)	RR 0.96 (0.88 to 1.04)	724 (5 RCT)	⨁⨁◯◯ Low[a]
FRNS (Critical)	471 per 1000	438 per 1000 (382 to 509)	RR 0.93 (0.81 to 1.08)	820 (5 RCT)	⨁⨁⨁⨁ High
SDNS (Important)	375 per 1000	353 per 1000 (274 to 458)	RR 0.94 (0.73 to 1.22)	394 (3 RCT)	⨁⨁◯◯ Low[b]
Cumulative dose of steroid (Important)	114 mg/kg	111 mg/kg	–18.35 (–35.94 to –0.75)	225 (2 RCT)	⨁⨁⨁◯ moderate[c]

a. 비일관성 영역에서 통계적 이질성이 I^2 통계량 82%로 나타났지만 원인 분석이 불충분하여 2등급 등급 하향함

b. 비정밀성 영역에서 OIS (optimal information size) 불충족과 신뢰구간이 효과없음과 상당한 위해 구간을 거쳐 나타나 최종 2등급 하향함

c. 비정밀성 영역에서 OIS (optimal information size) 불충족으로 한 등급 하향함

■ 이득(편익)

Bagga 등(1999)은 45명의 소아 신증후군 환자를 대상으로 한 무작위배정 연구에서 8주간의 표준 스테로이드 치료군과 16주간의 장기 스테로이드 치료군 간에 재발빈도 및 빈번 재발형, 스테로이드 의존형의 발생 빈도의 유의한 차이가 없다고 보고하였다(4). Teeninga 등(2013)은 처음으로 발병한 소아 신증후군 환자 150명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조군 연구에서 12주 치료군과 24주 치료군 간의 재발률은 유의한 차이가 없었으며(77 vs 80%), 빈번 재발형의 발생률 또한 유사함(45 vs 50%)을 보고하였다(5). Sinha 등(2014) 또한 1:1 무작위배정, 위약 대조 연구를 진행하였는데, 181명의 소아 신증후군 신환을 대상으로 하여 12주 치료군과 24주 치료군 간의 재발빈도를 비교 분석하였고, 결론적으로 두 군 간에 유의한 재발빈도의 차이는 없음을 보고하였다(6). Yoshikawa 등(2015)은 다기관 무작위배정 연구를 진행하여 8주 치료와 24주 치료 간의 첫 재발까지의 기간이나 빈번 재발형의 발생률에는 유의한 차이가 없다고 보고하였다(7). Webb 등(2019)은 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조군 연구를 시행하였는데, 237명의 소아 신증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 최소 24개월의 추적 관찰 기간 동안 첫 재발까지의 기간, 빈번 재발형의 발생률에서 유의한 차이가 없음을 보고하였다(8). 반면, Jamshaid 등(2022)은 150명의 환자를 대상으로 한 무작위배정 연구에서 12주 치료군은 16–24주 치료군에 비해 치료 후 1년간 오히려 유의하게 낮은 재발빈도(62.7 vs 94.7%)를 보였다고 보고하였다($P < 0.001$) (9). 이상의 6개의 무작위배정 연구 중 4개는 아시아 국가(파키스탄, 인도, 일본)에서 시행되었고, 2개는 유럽 국가(영국, 네덜란드)에서 시행되어 인종 간에 발생할 수 있는 변수까지 충분히 고려되었다고 볼 수 있으며, 결론적으로 현재 다수의 국제 진료권고안에서 권고되고 있는 소아 신증후군 신환에서의 8–12주간의 스테로이드 치료는 적절한 초기 치료방법으로, 추가적인 치료는 필요없다고 판단된다. 경구 프레드니솔론의 매일 치료에서 하루 1회 복용과 분할 복용 간의 약제 부작용의 차이는 없으나, 1회 복용시 약제 순응도를 향상시킬 수 있다.

■ 위해

Bagga 등(4)은 45명의 소아 신증후군 환자를 대상으로 한 무작위배정 연구에서 8주간의 표준 스테로이드 치료군에 비해 16주간의 장기 스테로이드 치료군에서 비만, 고혈압, 쿠싱양 외모 같은 스테로이드 독성이 유의하게 많이 나타났다고 보고하였다(0 vs 41%, $p < 0.01$). 하지만, 그 외 더 큰 규모로 진행된 4개의 무작위배정 연구(5–8)에서는 표준 단기 치료와 장기 치료 간에 스테로이드 부작용의 발생률에는 유의한 차이가 없음을 보고하였다.

■ 이득과 위해의 저울질

문헌 검토를 통해 소아 신증후군의 첫 발병 시 8–12주간의 스테로이드 투여는 추가적인 장기치료와 비교하여 재발빈도, 빈번 재발형의 발생률에서 유의한 차이가 없고 스테로이드 누적 투여량 또한 감소시킨다는 결과를 확인하였다. 따라서, 소아 신증후군의 첫 발병 시에는 현재 진료권고안에서 추천하고 있는 8–12주간의 초회 스테로이드 치료를 적극적으로 권고하는 것이 타당할 것으로 판단된다.

■ 환자의 가치와 선호도

본 연구 분석에서 소아 신증후군 환자나 보호자의 가치와 선호도에 관해서는 문헌 검색에 포함되지 않아 확인하지 못하였다. 그러나, 추가적인 스테로이드 투여의 치료적인 효과가 없다는 결론은 약제 사용 기간의 단축을 제공할 수 있고 이로 인한 약제 부작용의 가능성과 경제적인 부담도 줄일 수 있다고 판단되어 환자나 보호자에게 적극적으로 권고할 수 있고 담당 의료진 또한 선호할 것으로 판단된다.

■ 형평성

소아 신증후군 환자에서 적절한 스테로이드 치료 기간의 설정에 따른 형평성 이슈는 없을 것으로 보이며, 급여와 관련 문제도 특별히 없을 것으로 판단된다.

■ 잠재적 자원의 영향

소아 신증후군 환자에서 적절한 스테로이드 치료 기간의 제한은 전체 약제비 감소에 기여할 것으로 판단되며, 추가적인 약제 부작용에 대한 치료 부담도 줄어들 것으로 판단된다.

■ 실행관련: 장애 요인

소아 신증후군 환자에서 적절한 스테로이드 투여 기간 결정과 관련하여 특별한 장애 요인은 없을 것으로 판단된다.

■ 실행관련: 촉진 요인

소아 신증후군 환자에서 적절한 스테로이드 투여 기간의 제공은 불필요한 약제 부담을 감소시키고, 약제 부작용의 발생을 줄여 환자나 보호자의 삶의 질 개선 및 건강보험 관련 의료비 상승을 억제하는 효과가 있을 것으로 기대된다.

■ 다양한 대안

현재 소아 신증후군 환자의 첫 발병 시 치료 방법은 현재 스테로이드에 국한되어 있으며, 치료기간 적절성의 근거 또한 추가 장기치료와의 비교 연구에만 국한되어 있다. 따라서, 스테로이드를 대신할 새로운 치료 약제의 개발이나 현재 제안된 최소 치료기간보다 더 단축된 치료 기간에 대한 충분한 비교연구가 향후 필요할 것으로 판단된다.

■ 권고 결정 과정 시 수정/보완 내용

최종적으로 총 6편의 무작위배정 연구 문헌을 검토하여, 소아 신증후군 환자 초회치료에서 8–12주간의 경구 프레드니솔론 투여를 권고하며, 추가적인 장기 투여는 권고하지 않았다. 개발그룹 회의에서 권고 초안에 대해서는 특별한 수정 없이 합의되었고, 임상적 중요성을 고려하여 권고등급을 강함으로 결정하였다. 다만, 빈발 재발형 발생률의 근거 수준은 높음으로 확인되었으나, 전체 재발률과 스테로이드 의존형 발생률에 대한 근거 수준이 낮음으로 확인되어 전체 근거 수준은 낮음으로 평가하였다. 추가로 경구 프레드니솔론의

구체적인 투여 방법이 필요하다는 내부 의견이 있어 이에 대해서는 임상적 고려사항에서 자세히 언급하여 최종 권고문을 결정하였다. 또한 최종 권고문에 대한 외부 전문가의 동의도 이견이 없는 것으로 나타났다.

[참고문헌]

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1–S276.
2. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid–sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2023;38(3):877–919.
3. Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, et al. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. Clin Exp Nephrol. 2015;19(1):6–33.
4. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1999;13(9):824–7.
5. Teeninga N, Kist–van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2013;24(1):149–59.
6. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid–sensitive nephrotic syndrome. Kidney Int. 2015;87(1):217–24.
7. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six–month treatment. Kidney Int. 2015;87(1):225–32.
8. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, et al. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. BMJ. 2019;365:l1800.
9. Jamshaid AA, Akhtar N, Adnan A, Perveen S, Chaudhry A, Fatima T. Outcome Of Short And Long Duration Steroid Therapy In Childhood Nephrotic Syndrome In Terms Of Frequency Of Relapse Rate. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2022;34(2):300–3.

• **근거의 검색과 선정**

1. 문헌검색전략
2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
3. 비뚤림위험 평가결과
4. 근거표(선정문헌 특성요약표)
5. 메타분석결과

1. 문헌검색전략

○ Ovid MEDLINE® 〈1946~〉, Ovid Embase 〈1974~〉

검색일자 : 2023.8.18

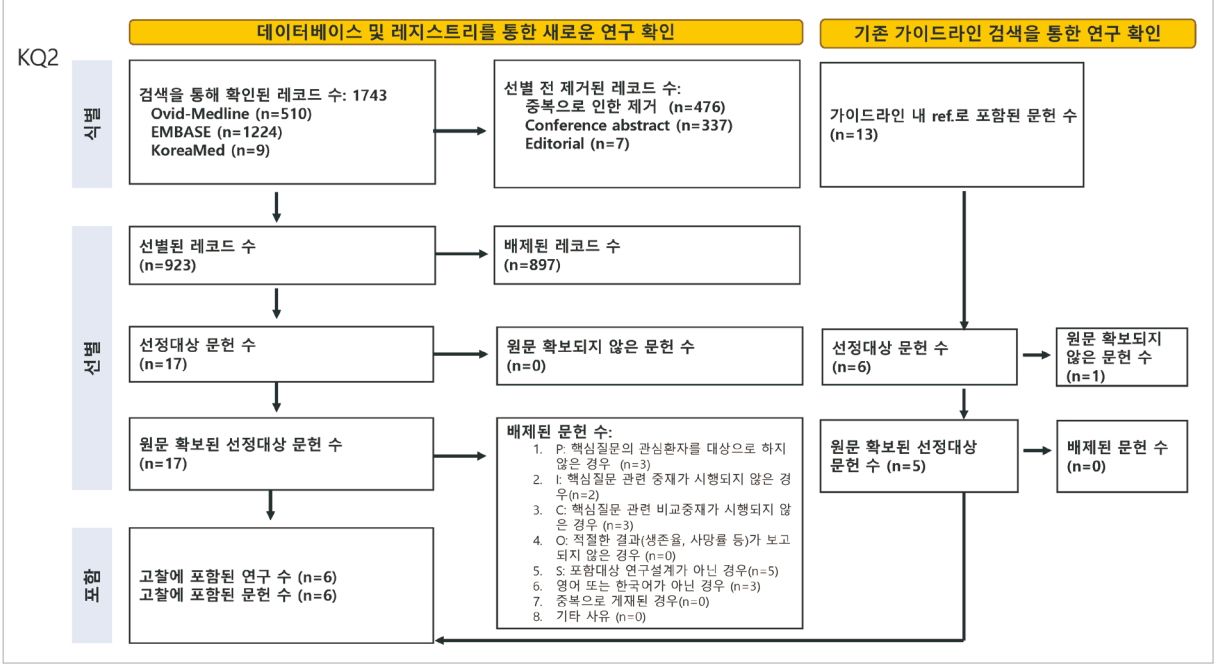
No	Searches	Ovid MEDLINE®	Ovid Embase
1	exp Nephrotic Syndrome/	17227	29105
2	(nephrotic adj2 syndrome*).tw.	20571	26777
3	nephros#s.tw.	3859	2894
4	or/1–3	27842	36741
5	exp child/	2156884	3082302
6	exp infant/	1253762	1134154
7	(child* or infant* or babies* or boy* or girl*).tw.	2117512	2642081
8	(pediatric or paediatric).tw.	405311	636508
9	exp Adolescent/	2218856	1771957
10	(adolescen* or youth* or teen*).tw.	428599	555804
11	or/5–10	4603958	4749122
12	4 and 11	11820	14116
13	exp Prednisolone/	53907	148740
14	exp Prednisone/	41351	199739
15	exp Glucocorticoids/	207553	853679
16	exp Steroids/	922899	1786621
17	(deflazacort or Dezacor or Emflaza or Calcort or Zamene).tw.	487	985
18	(prednisolone* or prednisone* or corticosteroid* or steroid* or glucocorticoid*).tw.	467424	676013
19	or/13–18	1214505	1933247
20	12 and 19	4955	7897
21	limit 20 to yr="2021 –Current"	510	1224

○ KoreaMed

검색일자 : 2023.8.18

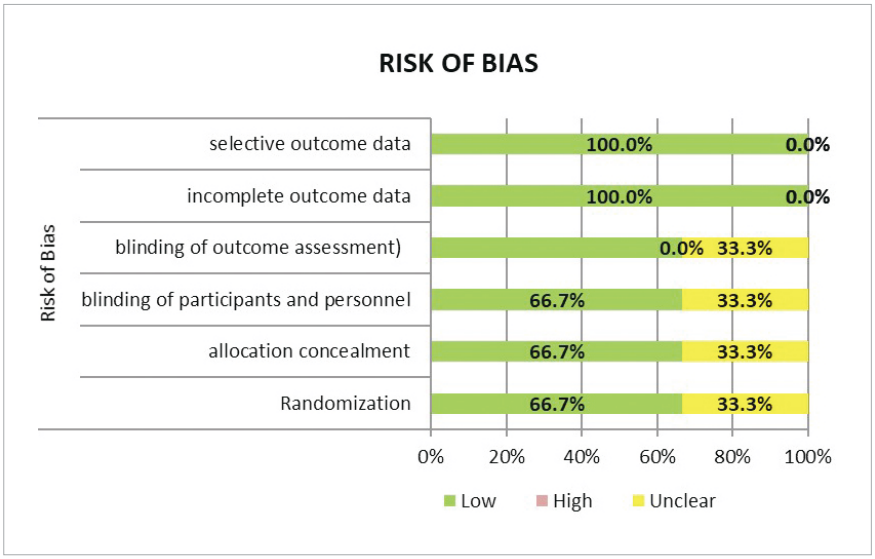
No	Searches	Results
1	("nephrotic syndrome"[ALL] OR "nephrotic syndromes"[ALL] OR "nephrosis"[ALL] OR "nephroses"[ALL])	712
2	("child"[ALL] OR "children"[ALL] OR "infant*"[ALL] OR "adolescen*"[ALL] OR "paediatric"[ALL] OR "pediatric"[ALL] OR "teen*"[ALL] OR "teenager*"[ALL])	35864
3	#1 and #2	310
4	("Prednisolone*"[ALL] OR "Prednisone*"[ALL] OR "Glucocorticoid*"[ALL] OR "Steroid*"[ALL] OR "corticosteroid*"[ALL] OR "deflazacort"[ALL] OR "Dezacor"[ALL] OR "Emflaza"[ALL] OR "Calcort"[ALL] OR "Zamene"[ALL])	124
5	#1 and #2 and #3	9

2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)



3. 비뚤림위험 평가결과

코크란 비뚤림위험 평가 도구 1.0



4. 근거표(선정문헌 특성요약표)

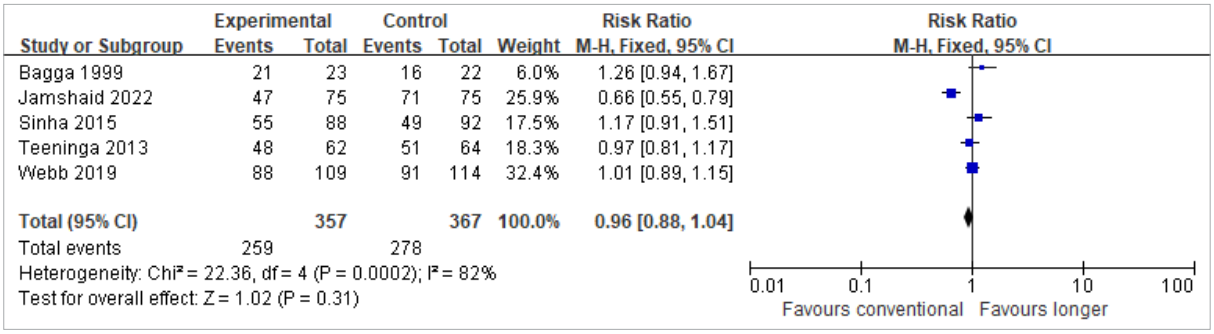
연구	연구 대상, 수	관찰 항목	중재 (standard)	대조 (prolonged)	결과 (standard vs. prolonged)
Bagga (1999, 인도), RCT	소아 신증후군, 45(23/22)	재발빈도, 빈번 재발형/스테로이드 의존형 발생빈도, 스테로이드 부작용 (비만, 고혈압, 쿠싱양 외모)	PD 8주 (2 mg/kg/일 4주 → 1.5 mg/kg 격일 4주)	PD 16주 (2 mg/kg/일 4주 → 1.5 mg/kg/일 4주 → 1.5 mg/kg 격일 4주 → 1.0 mg/kg 격일 4주)	재발빈도(PD중단 6개월, 12개월 재발없음 21.7% vs 40.9%, 8.7% vs 27.3%) 각각, 빈번 재발형/스테로이드 의존형 발생빈도에 유의한 차이 없음. 스테로이드 부작용(비만, 고혈압, 쿠싱양 외모)가 16주군에서 유의하게 많았음 (0 vs 41%, $p < 0.01$).
Teeninga (2013, 네덜란드), RCT	처음 진단 받은 소아 신증후군, 150(74/76)	재발률, 빈번 재발형 발생률, 스테로이드 부작용	PD 12주 (60 mg/BSA 6주 → 40 mg/BSA 6주)	PD 24주 (관해시까지 60 mg/BSA → 6주까지 50 mg/BSA → 40 mg/BSA 4주 → 20 mg/BSA 4주 → 10 mg/BSA 10주)	재발률의 유의한 차이 없음 (77 vs 80%). 빈번 재발형 발생률 유의한 차이 없음 (45 vs 50%). 스테로이드 부작용 유의한 차이 없음.

Sinha (2015, 인도), RCT	처음 진단받은 소아 신증후군, 181(92/89)	재발 빈도, 스테로이드 부작용	PD 12주	PD 24주 (표준 용량 12주(3개월) → 1 mg/kg 격일 4주 → 0.75 mg/kg 격일 4주 → 0.5 mg/kg 격일 4주)	재발 빈도 유의한 차이 없음. 스테로이드 부작용 유의한 차이 없음.
Yoshikawa (2015, 일본), RCT	소아 신증후군, 255 (128/127)	첫 재발까지의 기간, 빈번 재발형의 발생률, 스테로이드 부작용	PD 8주 (60 mg/m^2/일 4주 → 40 mg/m^2 격일 4주)	PD 24주 (60 mg/m^2/일 4주 → 60 mg/m^2 격일 4주 → 45 mg/m^2 격일 4주 → 30 mg/m^2 격일 4주 → 15 mg/m^2 격일 4주 → 7–5 mg/m^2 격일 4주)	첫 재발까지의 기간, 빈번 재발형의 발생률 유의한 차이 없음. 스테로이드 부작용 유의한 차이 없음.
Webb (2019, 영국), RCT	소아 신증후군, 237(119/118)	첫 재발까지의 기간, 빈번 재발형 발생률, 스테로이드 부작용	PD 60 mg/m^2/일 (max 80 mg) 4주 → 40 mg/m^2 (max 60 mg) 격일 4주 (총 용량 2240 mg/m^2)	PD 60 mg/m^2/일(최대x 80 mg) 4주 → 60 mg/m^2 (최대 80 mg) 격일 2주 → 50 mg/m^2 격일 2주 → 40 mg/m^2 격일 2주 → 30 mg/m^2 격일 2주 → 20 mg/m^2 격일 2주 → 10 mg/m^2 격일 2주 (총 용량 3150 mg/m^2)	첫 재발까지의 기간, 빈번 재발형의 발생률 유의한 차이 없음. 스테로이드 부작용 유의한 차이 없음.
Jamshaid (2022, 파키스탄), RCT	소아 신증후군, 150(75/75)	재발률	PD 12주 (2 mg/kg/일 4주 → 1.5 mg/kg/일 격일 8주)	PD 16–24주 (2 mg/kg/일 4주 → 1.5 mg/kg 격일 4주 → 8주 이상에 결쳐 격주 5 mg까지 감량)	12주군에서 낮은 재발 빈도를 보임 (62.7 vs 94.7%, $p < 0.001$).

RCT, randomized controlled trial; PD, prednisolone; BSA, body surface area

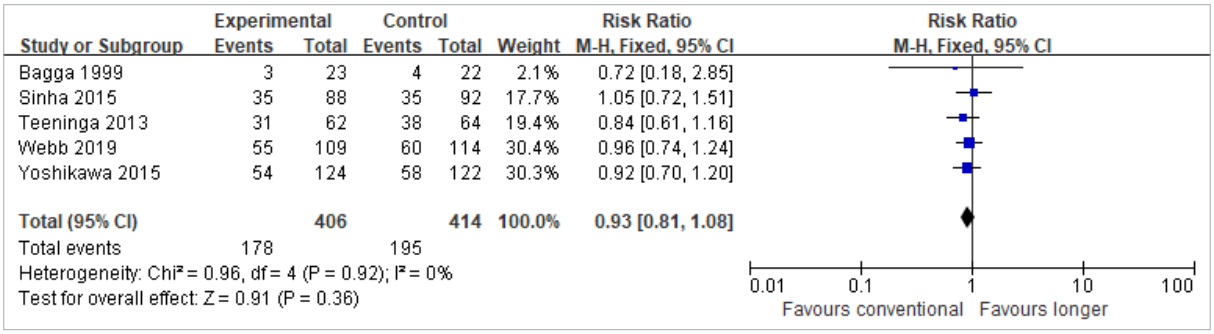
5. 메타분석 결과

1) 재발률



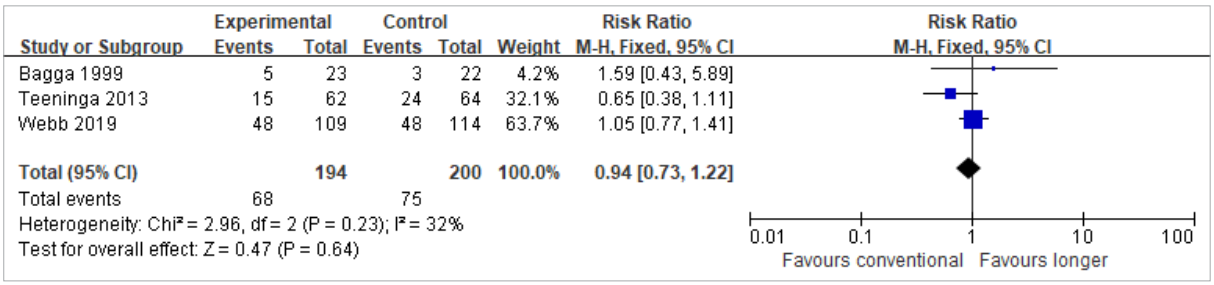
Control: 장기 치료 (16–24주), Event: 표준 치료 (8–12주)

2) 빈번 재발형 신증후군 발생률



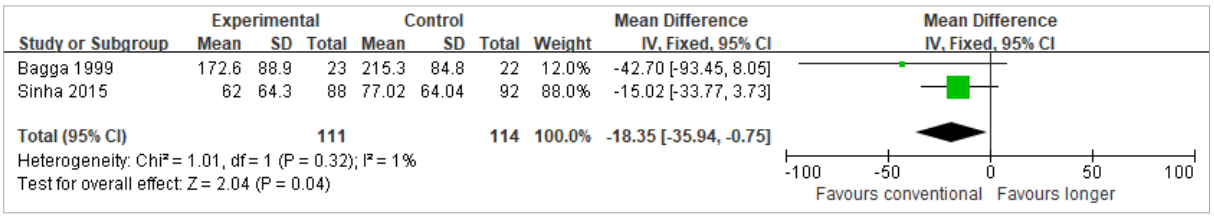
Control: 장기 치료 (16–24주), Event: 표준 치료 (8–12주)

3) 스테로이드 의존형 신증후군 발생률



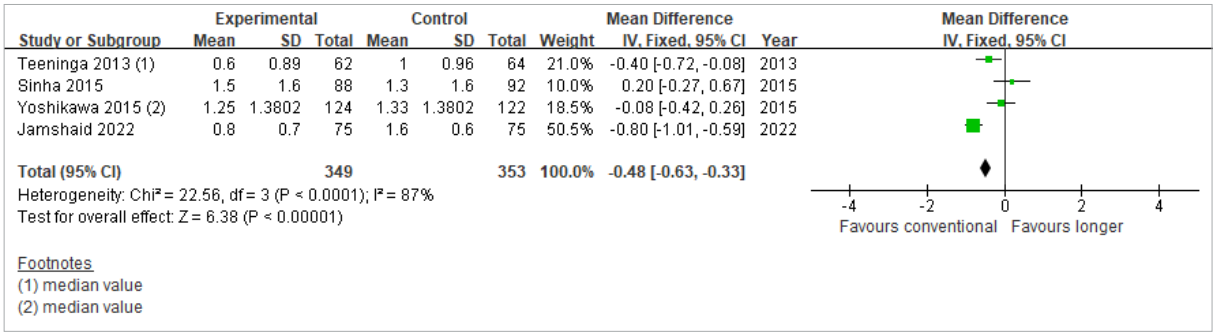
Control: 장기 치료 (16–24주), Event: 표준 치료 (8–12주)

4) 스테로이드 누적 투여량



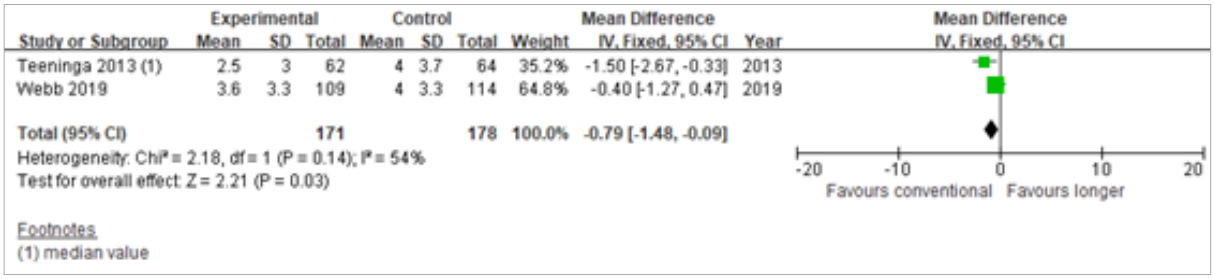
Control: 장기 치료 (16–24주), Event: 표준 치료 (8–12주)

5) 환자 한 명 당 연간 재발 횟수



Control: 장기 치료 (16–24주), Event: 표준 치료 (8–12주)

6) 총 재발 횟수



Control: 장기 치료 (16–24주), Event: 표준 치료 (8–12주)

3 핵심질문 3-1

소아 신증후군 환자에서 초회 치료에서 초기 프레드니솔론을 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일로 사용하는 것은 더 낮은 용량으로 투여하는 것에 비해 안전하고 효과적인가?

■ 포함 및 배제 기준

- 대상환자(Population): 처음 발병한 일차성 신증후군 소아
- 중재(Intervention): 60 mg/m^2/일 또는 2mg/kg/일(최대 60 mg/일) 프레드니솔론 투여
- 비교군(Comparators): 60 mg/m^2/일 또는 2mg/kg/일보다 낮은 용량의 프레드니솔론 투여
- 결과(Outcomes):
  (1) 핵심적(critical): 관해율, 관해지속기간, 재발 횟수
  (2) 중요한(important): 관해까지의 기간, 스테로이드 부작용
- 시점(Timing) : 제한 없음.
- 연구설계(Study design): 무작위배정 비교임상시험(RCT)

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

- 소아 신증후군 환자에서 처음 발병 시 경구 프레드니솔론을 매일 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일(최대 60 mg/일) 용량으로 투여하는 것을 권고한다. (권고등급: 강함, 근거 수준: 매우 낮음)

■ 배경(기본정보)

오랫동안 소아 신증후군 환자에서 초회 또는 재발 시 초기 프레드니솔론 용량을 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일로 투여해왔고(1–2), 현재 표준치료로 자리잡았다(3). 프레드니솔론은 신증후군의 치료에 효과가 좋으나, 고혈압, 고혈당, 면역저하, 골다공증, 성장 지연, 백내장 등 다양한 합병증이 발생할 수 있다(2). 이러한 합병증을 줄이기 위한 노력으로 현재의 표준치료가 결정되었으나 합병증은 여전히 발생하고 있고, 추가적인 감량에 대한 논의가 충분하지 않았다. 이에 소아 신증후군 환자에서 처음 발병 시 스테로이드 용량을 줄일 수 있는지 살펴보고자 한다.

■ 관련 근거와 근거 수준

문헌 검색을 통해 확인된 1,743개의 문헌 중 중복, 컨퍼런스 초록, 사설 등을 제외하고 총 923개의 논문이 남았으며, 1차적으로 제목과 초록을 이용하여 선별과정을 진행하였다. 선별 이후 총 1개의 원문을 대상으로 2차 검토를 시행하여 1개의 문헌을 선택하였다. 최종적으로 선택된 문헌은 소아 신증후군 환자에서 처음 발병 시 초기 스테로이드 용량을 표준 치료인 60 mg/m^2/일과 이보다 적은 용량인 40 mg/m^2/일로 나눠서 무작위배정 임상시험 연구를 진행한 연구였다.

질평가는 코크란의 비뚤림위험 평가도구 1.0를 사용한 평가 결과, 평가영역 불완전한 결과 자료, 선택적 결과 보고영역에서 비뚤림위험 '높음', 무작위배정 순서 생성, 은닉 배정에 대한 구체적인 수행방법 정보 부족으로 '불확실'로 판단되었다. 다른 영역의 비뚤림위험은 낮은 것으로 나타났다. 근거 수준 평가는 GRADE 방법론으로 평가했을 때 핵심적 결과변수 관해율(관해율, 누적 관해율, 지속 관해율) 및 중요한 결과변수 스테로이드 부작용에 대해 비뚤림위험, 비정밀성 영역에서 전체 대상자수 부족, 낮은 출판 논문수에 의해서 출판 비뚤림으로 각각 1등급 하향 평가하여 근거 수준은 매우 낮음으로 평가되었다. 따라서 최종적인 종합적 근거 수준(overall level of evidence)은 핵심적 결과변수의 최저 수준인 '매우 낮음'으로 평가되었다[표 9].

[표 9] GRADE 결과변수 요약표 (Summary of Findings)

Outcomes	Impact	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
Response rate	프레드니솔론을 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자와 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자 사이의 관해율은 (88% vs 88%) 유의한 차이가 없었다.	60/68 (1 study)	⊕◯◯◯ Very Low[a, b, c]
Cumulative remission rate	프레드니솔론을 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에서 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에 비하여 누적 관해율은 유의하게 높았다 (p 〈 0.05)	60/68 (1 study)	⊕◯◯◯ Very Low[a, b, c]
Cumulative rate of sustained remission	프레드니솔론을 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에서 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에 비하여 지속 관해율은 유의하게 높았다 (p = 0.046)	60 (1 study)	⊕◯◯◯ Very Low[a, b, c]
Incidence of corticosteroid toxicities	프레드니솔론을 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에서 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에 비하여 달덩이 얼굴, 비만, 녹내장, 정신장애, 털과다증, 여드름이 더 많이 발생하였다.	60 (1 study)	⊕◯◯◯ Very Low[a, b, c]

a. 비뚤림위험에서 1등급 하향함.
b. 비정밀성 영역에서 OIS (optimal information size) 불충족에 의해서 1등급 하향함.
c. 출판 비뚤림 영역에서 낮은 출판 논문수에 의해서 1등급 하향함.

문헌 검색을 통해 최종 선별된 무작위배정 비교임상시험 문헌은 신증후군으로 처음 진단된 68명의 소아 환자를 대상으로 무작위배정을 통해 프레드니솔론을 60mg/m^2/일 또는 40mg/m^2/일로 6주간 투여하여 비교한 Hiraoka 등(2000)의 연구 1개의 문헌 뿐이었다(4).

■ 이득(편익)

관해율은 프레드니솔론을 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자와 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자 사이의 유의한 차이가 없었으나, 누적 관해율과 지속 관해율은 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자들에서 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자들에 비하여 높았으므로 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 경우의 이득이 높았다.

■ 위해

한편 프레드니솔론을 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에서 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에 비하여 달덩이 얼굴, 비만, 녹내장, 정신장애, 털과다증, 여드름이 더 많이 발생하였으므로, 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 경우의 위해가 높았다.

■ 이득과 위해의 저울질

선택된 문헌에서 소아 신증후군에서 관해 유지를 위해 60 mg/m^2/일의 용량으로 사용하는 것은 임상적으로 타당한 효과가 있으나 40 mg/m^2/일의 용량 사용보다 스테로이드 부작용이 더 많았다. 또한 적은 전체 환자수와 1개의 관련 연구만 확인하여 이득과 위해를 평가하는 데에는 한계점이 있어 부작용의 고위험군의 선택적인 용량 조정에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

■ 환자의 가치와 선호도

소아 신증후군 환자와 보호자를 대상으로 프레드니솔론에 대한 가치와 선호도에 대하여는 문헌 검색에서 확인하지 못하였다. 또한 60 mg/m^2/일의 용량이 누적 관해율과 지속 관해율이 높고, 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에 비하여 스테로이드 부작용이 더 많아보이나, 결과적으로는 스테로이드 사용량 및 기간을 단축하여 스테로이드 사용으로 인한 부작용을 줄일 수 있어 60 mg/m^2/일의 용량이 임상 적용의 선호도가 높을 가능성이 있다.

■ 형평성

관련 문제는 특별히 없는 것으로 판단된다.

■ 잠재적 자원의 영향

관해율, 관해지속기간까지 고려한 약물 처방 비용과 약물 합병증 발생 위험성 등으로 보았을 때 낮은 용량의 치료로 더 적게 자원이 소모된다고 볼 수는 없기 때문에 의료자원의 차이는 없을 것이다.

■ 실행관련: 장애 요인

소아 신증후군 환자에서 적절한 스테로이드 용량의 제공에 특별한 장애 요인은 없을 것으로 판단된다.

■ 실행관련: 촉진 요인

소아 신증후군 환자에서 적절한 스테로이드 용량의 제공은 결과적으로는 스테로이드 사용량 및 기간을 단축하여 부작용의 발생을 줄여 환자나 보호자의 삶의 질 개선 및 건강보험 관련 의료비 상승을 억제하는 효과가 있을 것으로 기대된다.

■ 다양한 대안

다양한 2차 약물이 있으며, 이러한 약물들은 스테로이드 저항성 또는 빈번 재발형 신증후군에서 고려할 수 있다.

■ 권고 결정시 검토 과정 시 수정/보완 내용

개발그룹 회의에서 권고 초안에 대하여 특별한 수정없이 합의되었다. 대상 환자 수 부족으로 표준 치료법의 변경에 대한 근거가 부족하다고 판단하였으며, 현재의 표준 치료법을 유지하도록 하는 것으로 권고하였다. 또한 임상적 중요성을 고려하여 권고등급을 강함으로 결정하였다. 최종 권고문에 대한 외부 전문가의 동의도 이견이 없는 것으로 나타났다.

[참고문헌]

1. Brodehl J. Short Versus Standard Prednisone Therapy for Initial Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. Lancet. 1988;1(8582):380–3.
2. Brunton LL, Knollmann BrC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 14th edition ed. New York: McGraw Hill; 2023. xviii, 1645 pages: illustrations, maps p.
3. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid–sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2023;38(3):877–919.
4. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int. 2000;58(3):1247–52.

• **근거의 검색과 선정**

1. 문헌검색전략
2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
3. 비뚤림위험 평가결과
4. 근거표(선정문헌 특성요약표)

1. 문헌검색전략

○ Ovid MEDLINE® 〈1946~〉, Ovid Embase 〈1974~〉

검색일자 : 2023.8.18

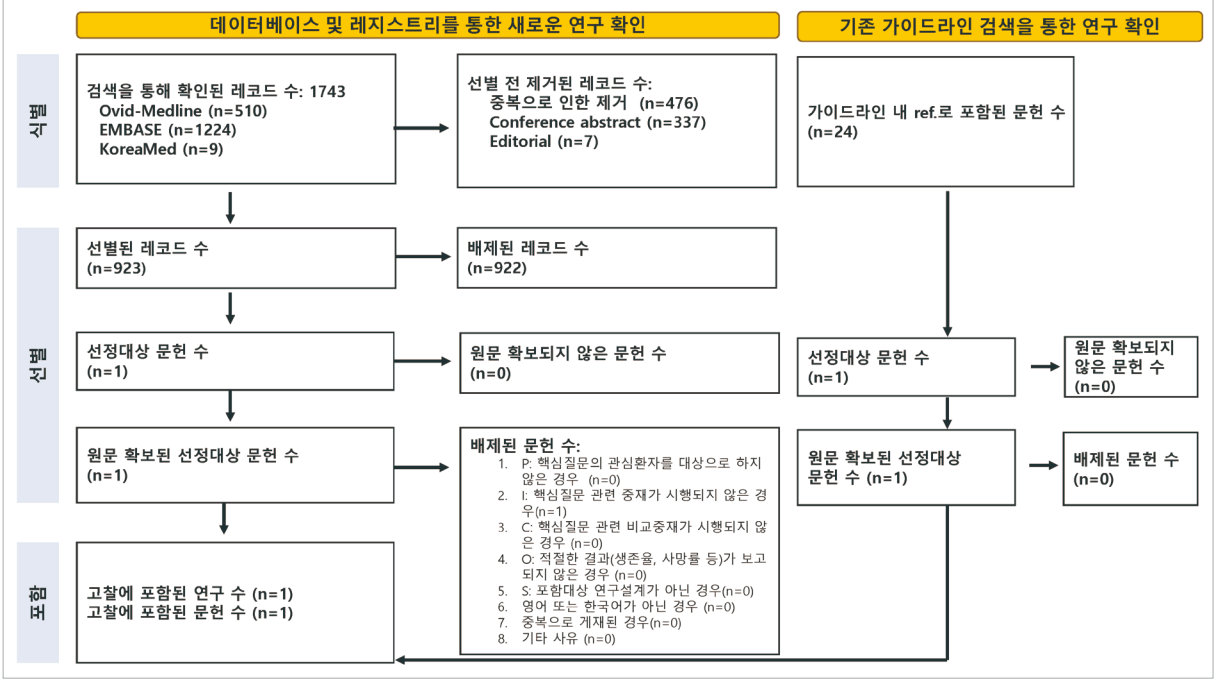
No	Searches	Ovid MEDLINE®	Ovid Embase
1	exp Nephrotic Syndrome/	17227	29105
2	(nephrotic adj2 syndrome*).tw.	20571	26777
3	nephros#s.tw.	3859	2894
4	or/1–3	27842	36741
5	exp child/	2156884	3082302
6	exp infant/	1253762	1134154
7	(child* or infant* or babies* or boy* or girl*).tw.	2117512	2642081
8	(pediatric or paediatric).tw.	405311	636508
9	exp Adolescent/	2218856	1771957
10	(adolescen* or youth* or teen*).tw.	428599	555804
11	or/5–10	4603958	4749122
12	4 and 11	11820	14116
13	exp Prednisolone/	53907	148740
14	exp Prednisone/	41351	199739
15	exp Glucocorticoids/	207553	853679
16	exp Steroids/	922899	1786621
17	(deflazacort or Dezacor or Emflaza or Calcort or Zamene).tw.	487	985
18	(prednisolone* or prednisone* or corticosteroid* or steroid* or glucocorticoid*).tw.	467424	676013
19	or/13–18	1214505	1933247
20	12 and 19	4955	7897
21	limit 20 to yr="2021 –Current"	510	1224

○ KoreaMed

검색일자 : 2023.8.18

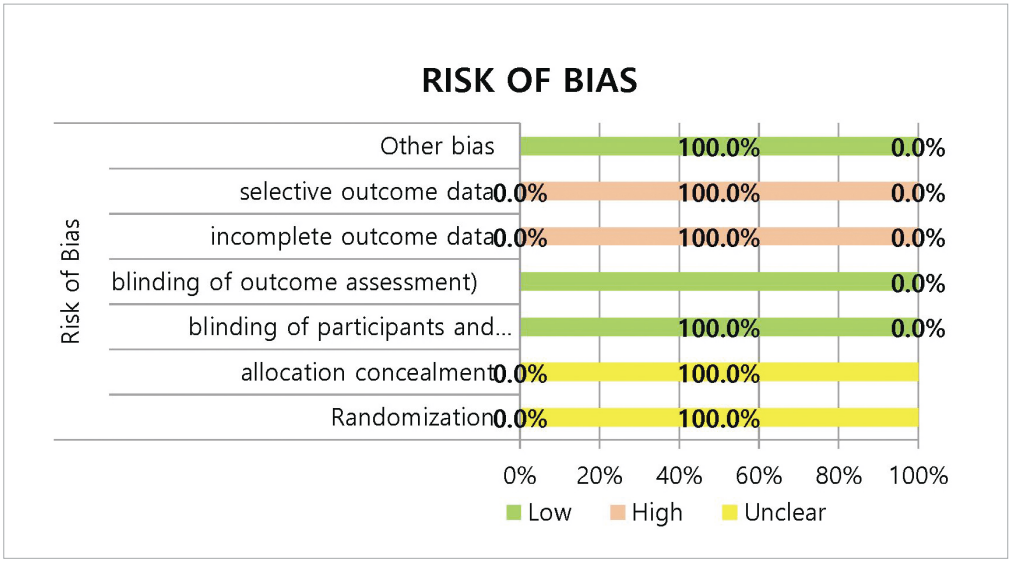
No	Searches	Results
1	("nephrotic syndrome"[ALL] OR "nephrotic syndromes"[ALL] OR "nephrosis"[ALL] OR "nephroses"[ALL])	712
2	("child"[ALL] OR "children"[ALL] OR "infant*"[ALL] OR "adolescen*"[ALL] OR "paediatric"[ALL] OR "pediatric"[ALL] OR "teen*"[ALL] OR "teenager*"[ALL])	35864
3	#1 and #2	310
4	("Prednisolone*"[ALL] OR "Prednisone*"[ALL] OR "Glucocorticoid*"[ALL] OR "Steroid*"[ALL] OR "corticosteroid*"[ALL] OR "deflazacort"[ALL] OR "Dezacor"[ALL] OR "Emflaza"[ALL] OR "Calcort"[ALL] OR "Zamene"[ALL])	124
5	#1 and #2 and #3	9

2. 문헌선정흐름도 (PRISMA flowchart)



3. 비뚤림위험 평가 결과

코크란 비뚤림위험 평가 도구 1.0



4. 근거표 (선정문헌 특성요약표)

연구	연구 대상, 수	관찰 항목	중재 (standard dose)	대조 (lower dose)	결과
Hiraoka (2000, 일본) RCT	처음 진단된 신증후군 소아, 68(34/34)	재발률, 약물부작용	60 mg/m^2/일, 6주	40 mg/m^2/일, 6주	프레드니솔론을 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자와 40 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자 사이의 관해율은(88% vs 88%) 유의한 차이가 없었음. 60 mg/m^2/일의 용량으로 투여한 환자에서 누적 관해율($p < 0.05$)과 지속 관해율($p = 0.046$)은 유의하게 높았으나, 달덩이 얼굴, 비만, 녹내장, 정신장애, 털과다증, 여드름이 더 많이 발생하였음.

RCT, randomized controlled trial

3 핵심질문 3-2

소아 신증후군 환자에서 재발시 치료에서 초기 프레드니솔론을 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일로 사용하는 것은 더 낮은 용량으로 투여하는 것에 비해 안전하고 효과적인가?

■ 포함 및 배제 기준

- 대상환자(Population): 재발한 일차성 신증후군 소아
- 중재(Intervention): 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일 (최대 60 mg/일) 프레드니솔론 투여
- 비교군(Comparators): 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일보다 낮은 용량의 프레드니솔론 투여
- 결과(Outcomes):
  (1) 핵심적(critical): 관해율, 관해까지의 기간, 관해지속기간
  (2) 중요한(important): 스테로이드 누적 용량
- 시점(Timing) : 제한 없음
- 연구설계(Study design): 무작위배정 비교임상시험(RCT)

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

- 소아 신증후군 환자에서 재발 시 경구 프레드니솔론을 매일 60 mg/m^2/일 또는 2 mg/kg/일 (최대 60 mg/일) 용량으로 투여하는 것을 권고한다. (권고등급: 강함, 근거 수준: 매우 낮음)

■ 배경(기본정보)

소아 신증후군 환자에서 재발 시 스테로이드 용량을 줄일 수 있는지 살펴보고자 한다.

■ 관련 근거와 근거 수준

문헌 검색을 통해 검색 완료된 1,743개의 문헌 중 중복, 컨퍼런스 초록, 사설 등을 제외하고 총 923개의 논문이 남았으며, 1차적으로 제목과 초록을 이용하여 선별과정을 진행하였다. 선별 이후 총 1개의 원문을 대상으로 2차 검토를 시행하여 1개의 문헌을 선택하였다. 또한 진료권고안 내 참고문헌으로 포함된 문헌 24개 중 원문 확보된 선정대상 문헌 수 1개를 추가로 선정하여 최종적으로 2개의 문헌이 선택되었다. 최종적으로 선택된 문헌들은 소아 신증후군 환자에서 재발 시 초기 스테로이드 용량을 표준 치료(2 mg/kg/일)와 이보다 적은 용량(1 또는 1.5 mg/kg/일)으로 나눠서 무작위배정 임상시험 연구를 진행한 연구들이었다.

2편 문헌에 대한 코크란 비뚤림위험 평가도구 1.0를 사용한 평가 결과, 모든 평가영역 모두에서 'low risk of bias'로 평가되었다. 근거 수준 평가는 GRADE 접근법을 활용하여 평가하였으며 핵심적 결과변수 관해율과 관해까지의 기간에 대해서는 비정밀성 영역에서 전체 대상자수 부족에 의해서 1등급 하향, 낮은 출판

논문수에 의해서 출판 비뚤림 1등급 하향 평가하여 근거 수준은 낮음으로 평가되었다. 중요한 결과변수 누적 용량에 대해서는 비정밀성 영역에서 전체 대상자수 부족에 의해서 1등급 하향, 낮은 출판 논문수에 의해서 출판 비뚤림 1등급 하향 평가하여 근거 수준은 낮음으로 평가되었다. 따라서 최종적인 종합적 근거 수준(overall level of evidence)은 핵심적 결과변수의 최저 수준인 '매우 낮음'으로 평가되었다[표 10].

[표 10] 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Importance
Remission rate	RR 1.00 (0.90 to1.11)	100 (2 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a, b]	Critical
Time to remission (day)	MD 0.90 (−0.08 to1.89)	96 (2 RCTs)	⨁◯◯◯ Very Low[a, b, c]	Critical
Cumulative dose of steroid (mg/kg)	MD −11.81 (−23.08 to−0.55)	225 (2 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a, b]	Important

a. 비정밀성 영역에서 OIS (optimal information size) 불충족으로 한 등급 하향함
b. 출판 비뚤림 영역에서 낮은 출판 논문수에 의해서 1등급 하향함.
c. 비정밀성 영역에서 OIS (optimal information size) 불충족과 신뢰구간이 효과없음과 상당한 위해 구간을 거쳐 최종 2등급 하향함

문헌 검색을 통해 최종 선별된 무작위배정 비교임상시험 문헌은 Seikh 등(2021)과 Borovitz 등(2020)의 연구 2개의 문헌뿐이었다(1–2). Seikh 등은 60명의 소아 스테로이드 반응성 신증후군 환자를 대상으로 무작위배정을 통해 프레드니손 또는 프레드니솔론 2 mg/kg/일 투여와 1 mg/kg/일 투여를 비교하였으며(1), Borovitz 등은 총 30명의 소아 스테로이드 반응성 신증후군 환자의 무작위배정을 통해 프레드니손 또는 프레드니솔론 2 mg/kg/일과 1.5 mg/kg/일, 1 mg/kg/일의 투여를 비교하였다(2).

■ 이득(편익)

Seikh 등의 연구에서는 2 mg/kg/일과 1 mg/kg/일로 투여한 환자군 사이에 관해까지 걸린 기간과 재발률에 유의미한 차이가 없었으며(1), Borovitz 등의 2 mg/kg/일과 1.5 mg/kg/일로 투여한 환자군 사이에만 관해까지 걸린 기간의 차이를 보였고 (p = 0.04), 2 mg/kg/일과 1 mg/kg/일, 1.5 mg/kg/일과 1 mg/kg/일 간에는 관해까지의 기간의 유의한 차이를 보이지 않았다(2). 또한 1.5 mg/kg/일, 1 mg/kg/일 군의 환자 중 각각 1명씩의 환자가 관해 실패로 2 mg/kg/일로 증량 후 관해를 보였다(2).

■ 위해

스테로이드 누적 용량은 Borovitz 등의 연구에서 확인되었는데 프레드니손 또는 프레드니솔론을 1 mg/kg/일 또는 1.5 mg/kg/일로 감량한 환자군에서 2 mg/kg/일로 투여한 환자군에 비해 유의하게 낮은 스테로이드 누적 용량이 사용되었다(2).

■ 이득과 위해의 저울질

선택된 문헌들에서 재발한 소아 신증후군에서 관해 유지를 위해 2 mg/kg/일로 사용하는 것은 임상적으로 타당한 효과가 있으나 1 mg/kg/일 또는 1.5 mg/kg/일의 사용보다 스테로이드 누적 용량이 더 많았다. 또한, 적은 전체 환자수와 2개의 관련 연구만 확인하여 이득과 위해를 평가하는 데에는 한계점이 있어, 재발 여부 추적에 따른 선택적 용량 감량에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

■ 환자의 가치와 선호도

환자와 보호자들의 가치와 선호도에 관해서는 문헌검색에서 확인하지 못하였다. 다만 부작용이 많은 스테로이드의 누적 사용량이 적은 쪽을 더 선호할 것이다. 하지만 적은 연구 결과로 평가하는 데에는 한계점이 있고 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

■ 형평성

관련 문제는 특별히 없는 것으로 판단된다.

■ 잠재적 자원의 영향

약물 처방 비용과 약물 합병증 발생 위험성과 비용을 고려하였을 때 낮은 용량의 치료의 이점이 있다고 볼 수 있다.

■ 실행관련: 장애 요인

소아 신증후군 환자에서 적절한 스테로이드 용량의 제공에 특별한 장애 요인은 없을 것으로 판단된다.

■ 실행관련: 촉진 요인

소아 신증후군 환자에서 적절한 스테로이드 용량의 제공은 결과적으로는 스테로이드 사용량 및 기간을 단축하여 부작용의 발생을 줄여 환자나 보호자의 삶의 질 개선 및 건강보험 관련 의료비 상승을 억제하는 효과가 있을 것으로 기대된다.

■ 다양한 대안

다양한 2차 약물이 있으며, 이러한 약물들은 스테로이드 저항성 또는 빈번 재발형 신증후군에서 고려할 수 있다.

■ 권고 결정시 검토 과정 시 수정/보완 내용

개발그룹 회의에서 권고 초안에 대하여 특별한 수정없이 합의하였다. 관련 근거 분석에서 재발한 소아 신증후군에서 표준 치료군과 더 낮은 용량 치료군의 관해율, 관해까지의 기간은 유의한 차이가 없었고 누적 용량은 표준치료군이 많은 것으로 보이나, 대상 환자 수 부족으로 표준 치료법의 변경에 대한 근거가 부족하다고 판단하여 현재의 표준 치료법을 유지하도록 하는 것으로 권고하였다. 또한 임상적 중요성을

고려하여 권고등급을 강함으로 결정하였다. 최종 권고문에 대한 외부 전문가의 동의도 이견이 없는 것으로 나타났다.

[참고문헌]

1. Sheikh S, Mishra K, Kumar M. Low-dose versus conventional-dose prednisolone for nephrotic syndrome relapses: a randomized controlled non-inferiority trial. Pediatr Nephrol. 2021;36(10):3143-50.
2. Borovitz Y, Alfandary H, Haskin O, Levi S, Kaz S, Davidovits M, Dagan A. Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. Eur J Pediatr. 2020;179(2):279-83.

• 근거의 검색과 선정

1. 문헌검색전략
2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
3. 비뚤림위험 평가도구
4. 근거표(선정문헌 특성요약표)
5. 메타분석결과

1. 문헌검색전략

○ Ovid MEDLINE® 〈1946~〉, Ovid Embase 〈1974~〉

검색일자 : 2023.8.18

No	Searches	Ovid MEDLINE®	Ovid Embase
1	exp Nephrotic Syndrome/	17227	29105
2	(nephrotic adj2 syndrome*).tw.	20571	26777
3	nephros#s.tw.	3859	2894
4	or/1-3	27842	36741
5	exp child/	2156884	3082302
6	exp infant/	1253762	1134154
7	(child* or infant* or babies* or boy* or girl*).tw.	2117512	2642081
8	(pediatric or paediatric).tw.	405311	636508
9	exp Adolescent/	2218856	1771957
10	(adolescen* or youth* or teen*).tw.	428599	555804

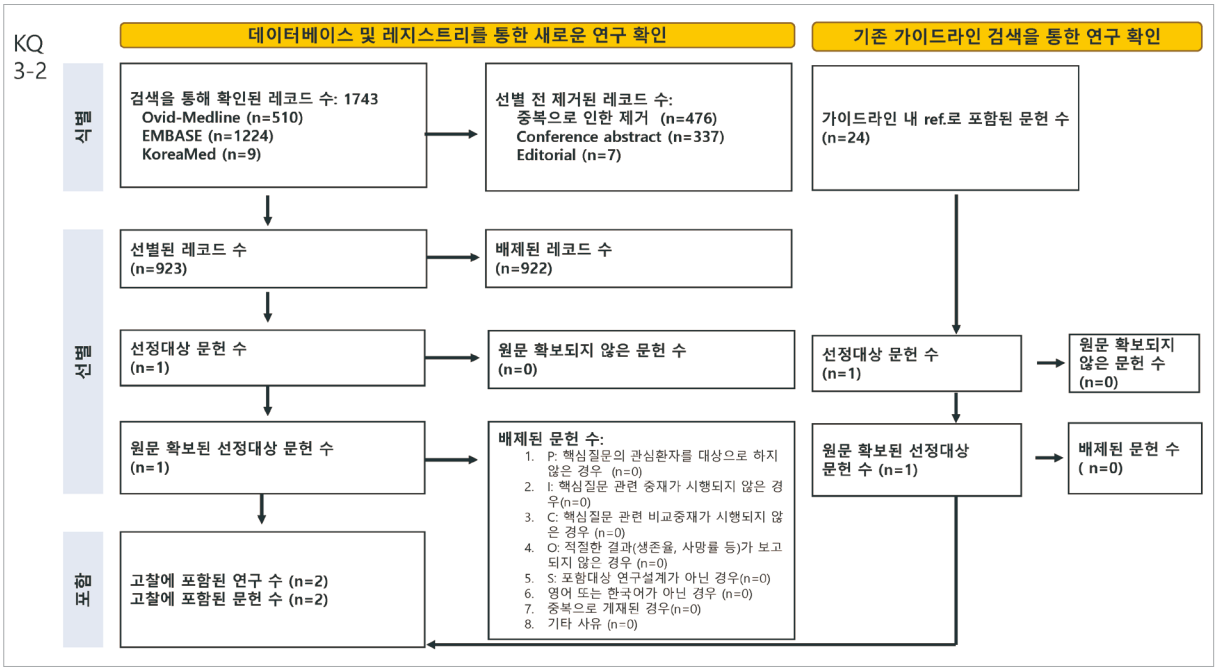
11	or/5–10	4603958	4749122
12	4 and 11	11820	14116
13	exp Prednisolone/	53907	148740
14	exp Prednisone/	41351	199739
15	exp Glucocorticoids/	207553	853679
16	exp Steroids/	922899	1786621
17	(deflazacort or Dezacor or Emflaza or Calcort or Zamene).tw.	487	985
18	(prednisolone* or prednisone* or corticosteroid* or steroid* or glucocorticoid*).tw.	467424	676013
19	or/13–18	1214505	1933247
20	12 and 19	4955	7897
21	limit 20 to yr="2021 –Current"	510	1224

○ KoreaMed

검색일자 : 2023.8.18

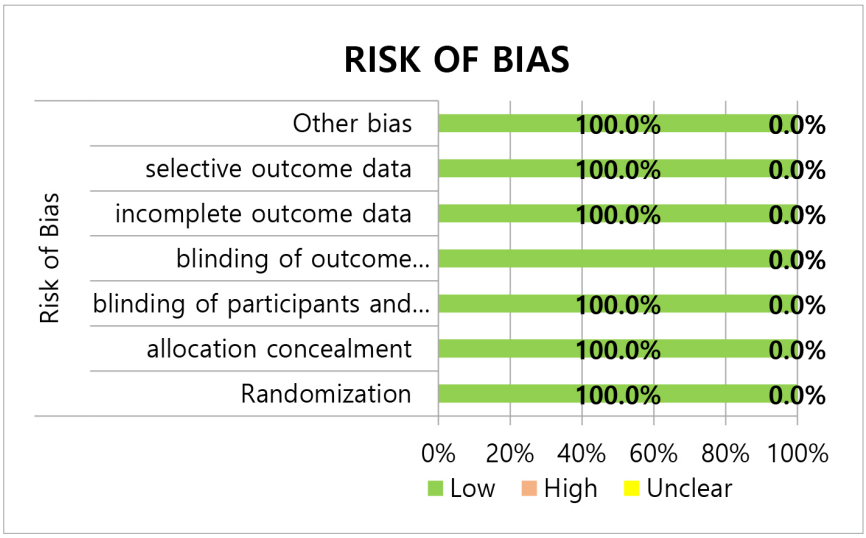
No	Searches	Results
1	("nephrotic syndrome"[ALL] OR "nephrotic syndromes"[ALL] OR "nephrosis"[ALL] OR "nephroses"[ALL])	712
2	("child"[ALL] OR "children"[ALL] OR "infant*"[ALL] OR "adolescen*"[ALL] OR "paediatric"[ALL] OR "pediatric"[ALL] OR "teen*"[ALL] OR "teenager*"[ALL])	35864
3	#1 and #2	310
4	("Prednisolone*"[ALL] OR "Prednisone*"[ALL] OR "Glucocorticoid*"[ALL] OR "Steroid*"[ALL] OR "corticosteroid*"[ALL] OR "deflazacort"[ALL] OR "Dezacor"[ALL] OR "Emflaza"[ALL] OR "Calcort"[ALL] OR "Zamene"[ALL])	124
5	#1 and #2 and #3	9

2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)



3. 비뚤림위험 평가결과

코크란 비뚤림위험 평가 도구 1.0



4. 근거표(선정문헌 특성요약표)

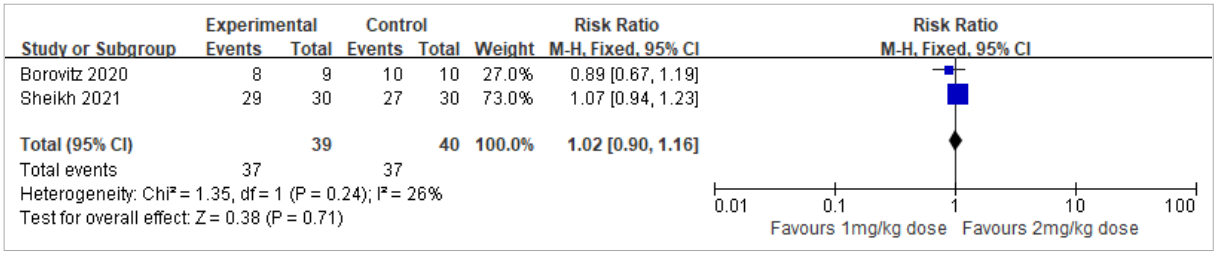
연구	연구 대상, 수	관찰 항목	중재 (standard dose)	대조 (lower dose)	결과
Seikh (2021, 인도) RCT	재발한 스테로이드 반응성 신증후군 소아, 60(30/30)	관해율, 관해까지 걸린 기간, 재발까지 걸린 기간, 스테로이드 누적사용량	2 mg/kg/일	1 mg/kg/일	스테로이드 사용 후 관해까지 걸린 기간과 재발까지 걸린 기간 모두 두 군간 유의한 차이가 없었음.
Borovitz (2020, 이스라엘) RCT	재발한 스테로이드 반응성 신증후군 소아, 30(10/10/10)	관해율, 관해까지 걸린 기간, 스테로이드 누적사용량	2 mg/kg/일	1.5 mg/kg/일, 1 mg/kg/일	스테로이드 사용 후 관해까지 걸린 기간은 2 mg/kg/일 사용한 군과 1.5 mg/kg/일 사용한 군 사이에 유의미한 차이를 보임. 각각 1명씩의 1.5 mg/kg/일, 1 mg/kg/일 군의 환자가 관해 실패로 2 mg/kg/일로 증량 후 관해를 보임. Prednisolone 누적사용량은 세 군에서 45.5 ± 3.4, 42.7± 25.9, 24.9 ± 7.4 mg/kg, $p < 0.05$ 로 세 군 간 유의한 차이가 있음.

RCT, randomized controlled trial

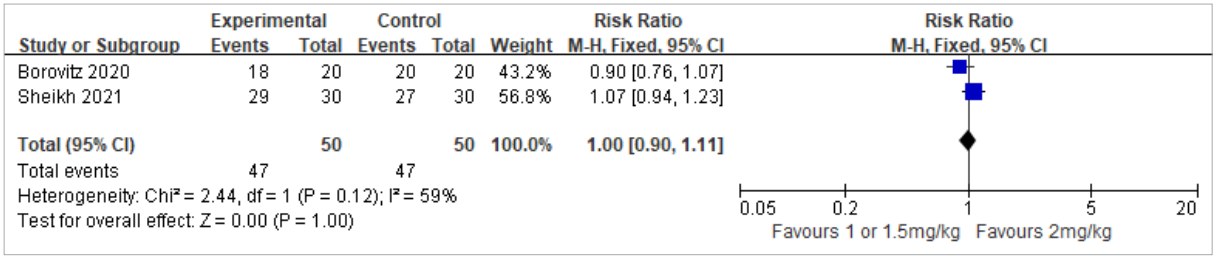
5. 메타분석결과

■ 관해율 (%)

1) 1 mg/kg/일 vs 2 mg/kg/일

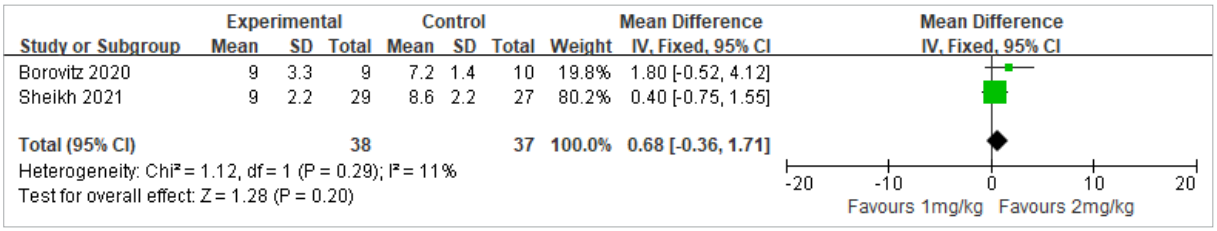


2) 1 mg/kg/일 or 1.5 mg/kg/일 vs 2 mg/kg/일 (Borovitz 값(1mg/kg/일 or 1.5mg/kg/일)을 합하여 메타분석)

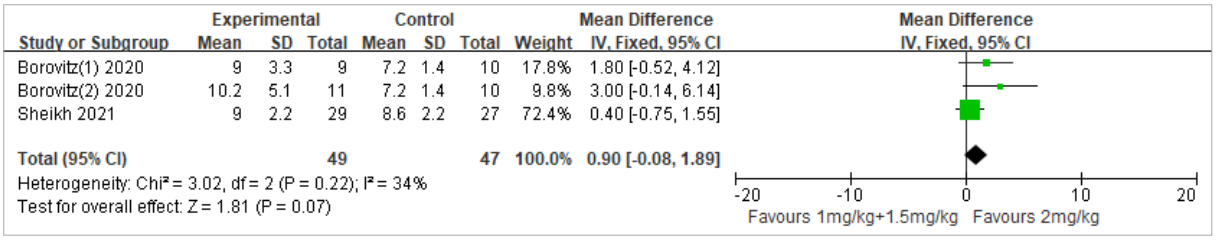


■ 관해까지 걸린 시간 (일)

1) 1 mg/kg/일 vs 2 mg/kg/일

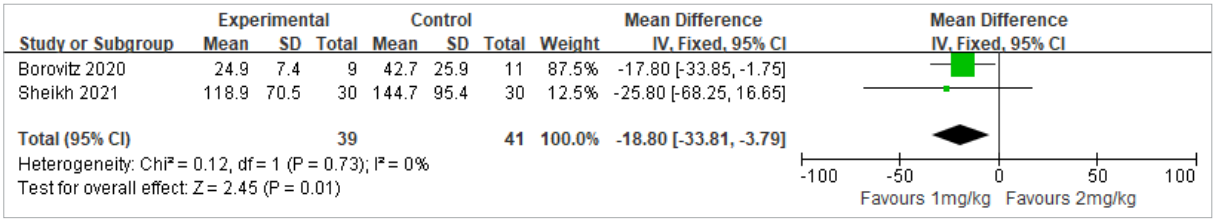


2) 1 mg/kg/일 or 1.5 mg/kg/일 vs 2 mg/kg/일 (Borovitz 값(1 mg/kg/일 or 1.5 mg/kg/일)을 합하여 메타분석함)

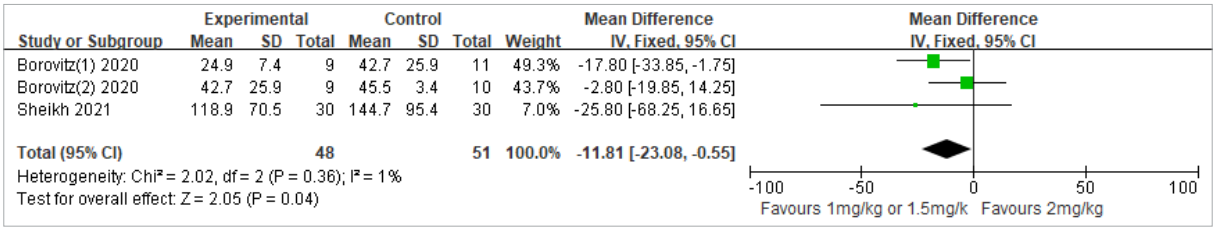


■ 스테로이드 누적 사용량 (mg/kg)

1) 1 mg/kg/일 vs 2 mg/kg/일



2) 1 mg/kg/일 or 1.5 mg/kg/일 vs 2 mg/kg/일



4 핵심질문 4

스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군 환자에서 마이코페놀레이트 모페틸은 칼시뉴린 억제제에 비해 재발 감소 효과가 있으면서 부작용 발생이 더 적은가?

■ 포함 및 배제 기준

- 대상환자(Population): 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군
- 중재(Intervention): 마이코페놀레이트 모페틸
- 비교군(Comparators): 칼시뉴린 억제제
- 결과(Outcomes):
  (1) 핵심적(critical): 신증후군 치료 12개월 시점의 재발률
  (2) 중요한(important): 신증후군 치료 6개월 시점의 재발률, 치료 실패율, 약물 부작용,
- 시점(Timing): 제한 두지 않음
- 연구설계(Study design): 무작위배정 비교임상시험(RCT) 또는 비교군이 있는 관찰 연구

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

- 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군 환자에서 관해 유지를 위해 마이코페놀레이트 모페틸을 사용할 수 있다. (권고등급: 약함, 근거 수준: 낮음)

[임상적 고려사항]

- 단, 백혈구 감소, 감염, 위장관 장애 등의 위험이 있는 환자에서 마이코페놀레이트 모페틸을 사용하는 경우에는 약물 부작용에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.

■ 배경(기본정보)

마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil, MMF)은 고형 장기 이식에 널리 사용되어 온 면역억제제로, 퓨린 생합성을 차단하고 T 림프구, B 림프구 및 메산지움세포 증식(mesangial proliferation)을 억제하는 약물이다. 특히, 신독성이 없다는 이점으로 원발성 사구체병증 환자에서 스테로이드 사용을 줄이기 위한 대안으로 주목받고 있다(1). 현재 KDIGO(2021) 권고안에서는 빈발 재발형 소아 신증후군 환자의 이차면역억제제로 경구 사이클로포스퍼마이드(cyclophosphamide, CPM)와 레바미솔(levamisole)을, 스테로이드 의존형 소아 신증후군의 이차면역억제제로 사이클로스포린(cyclosporine, CsA)이나 타크로리무스(tacrolimus, Tac)와 같은 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, CNI), MMF, CD20 항원에 특이적인 단클론항체인 리툭시맙(rituximab) 등을 권고하고 있고, IPNA(2023) 권고안은 이차면역억제제로 CNI, CPM, 레바미솔, MMF, 리툭시맙을 제시하고 있으며 약제 선택은 가족 및 의사의 선호도와 약물 관련 합병증에 대한 위험을 고려하여 결정해야 한다고 하였다(2–3). 본 임상진료권고안은 현재까지 발표된 소아

신증후군의 치료 진료권고안의 근거가 되는 임상 연구들과 최근 발표된 임상 연구들을 포함하여 현재 사용 중인 이차면역억제제인 MMF와 CNI의 임상적 효과와 안전성을 비교해보고자 하였다.

■ 관련 근거와 근거 수준

문헌검색전략을 통해 국내외 세 가지 데이터베이스에서 검색 후 중복문헌을 제외한 380건에 대해 제목 및 초록을 통해 일차 선정 후 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여 문헌 선별을 하였으며, 최종적으로 6편의 연구가 선택되었다. 포함 문헌 RCT 연구는 2편(Dorresteijn 등(2008); Gellermann 등(2013)), 그 외 연구는 4편(Fujinaga 등(2013); Lim 등(2015); Wang 등(2016); Jin 등(2022)) 이었다(4–9).

Dorresteijn 등의 연구는 무작위배정 연구로 네덜란드와 벨기에의 여섯 개 병원에서 CPM 치료를 받고도 빈번 재발하는 24명의 18세 미만 신증후군 환자를 대상으로 MMF 치료군과 표준 치료군(CsA)으로 설정하여 12개월간 치료를 유지하고 신증후군 재발 횟수와 약물 부작용에 대하여 비교하였다(4). Gellermann 등의 연구는 독일 15개 소아신장 센터에서 빈번 재발형 소아 신증후군 60명을 대상으로 1년간 MMF 치료 후 CsA로 1년 치료한 군과 1년간 CsA 치료 후 MMF로 1년 치료한 군을 비교한 무작위배정 연구로 두 군간 신증후군 재발률과 약물 부작용에 대하여 비교하였다(5). Wang 등의 연구는 중국의 단일 기관 전향적 연구로, 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군 환자 72명에서 MMF 또는 Tac로 12개월간 치료 후 두 군간 재발률과 약물 부작용을 비교하였다(8). Jin 등의 연구도 중국의 단일 기관 후향적 연구로, 스테로이드 의존형 또는 스테로이드 저항성 신증후군에서 이차 면역억제제를 사용한 56명의 의무기록을 분석하여 MMF와 Tac의 치료 반응을 비교하였다(9). Fujinaga 등은 일본의 단일 기관 전향적 연구로, 단회 리툭시맙 투여 후 유지 요법으로 MMF 또는 CsA로 치료한 스테로이드 의존형 신증후군 환자 29명에서 치료군 간 치료 실패율과 관해 유지율을 비교하였다(6). Lim 등은 국내 단일 기관 후향적 연구로 스테로이드 의존형 신증후군에서 MMF 치료 군 11명과 CsA 치료군 12명의 재발률을 비교하였다(7).

본 권고 개발 시 주요 근거는 무작위배정 연구 2편이었으며 그 외 비무작위 연구는 관련 고려 문헌으로 활용하였다. 무작위배정 연구 2편에 대한 종합적인 근거 수준은 GRADE 방법론에 따라 핵심적 결과변수인 재발률에서 근거 수준 '낮음'으로 평가되었다[표 11].

[표 11] 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Calcineurin inhibitor	Risk with Mycophenolate mofetil			
치료 12개월 시점의 재발률 (Critical)	141 per 1,000	225 more per 1,000 (49 more to 562 more)	RR 2.60 (1.35 to 4.99)	142 (2 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]
약물부작용 (다모증) (Important)	162 per 1,000	150 fewer per 1,000 (160 fewer to 73 fewer)	RR 0.07 (0.01 to 0.55)	140 (2 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]

약물부작용 (잇몸증식) (Important)	139 per 1,000	126 fewer per 1,000 (138 fewer to 46 fewer)	RR 0.09 (0.01 to 0.67)	144 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low[a,b]
약물부작용 (백혈구감소증) (Important)	15 per 1,000	10 fewer per 1,000 (15 fewer to 103 more)	RR 0.33 (0.01 to 8.02)	140 (2 RCTs)	⊕◯◯◯ Very low[a,c]

a. 비뚤림위험영역에서 은닉배정 및 맹검, incomplete data 등의 제한으로 1등급 하향함
b. 비정밀성 영역에서 OIS 불충족으로 1등급 하향함
c. 비정밀성 영역에서 OIS 불충족 및 95% 신뢰구간이 상당한 위해와 이득 구간을 가로질러 2등급 하향함

■ 이득(편익)

재발률은 4편의 문헌에서 보고하였다. Dorresteijn 등은 MMF 치료군의 재발률은 연간 0.83회, CsA 치료군의 재발률은 연간 0.08회으로 보고하였으며(4), Gellermann 등은 첫해에는 MMF 치료군이 CsA 치료군보다 재발률이 높았으나(1.10 vs 0.24, p = 0.03) 그 다음 해에는 두 군 간 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다고 보고하였으며(0.40 vs 0.20, p = 0.14), MMF 치료군의 64%와 CsA 치료군의 85%에서 재발이 없었다고 보고하였다(5). Wang 등은 두 군간 첫 6개월과 이후 6개월 동안 재발률의 차이가 없었으나 두 군에서 모두 치료 전 MMF 그룹 2.56회와 Tac 그룹 2.39회에서 치료 6개월 뒤 MMF 그룹 0.72회와 Tac 그룹 0.41회, 이후 6개월 동안 0.67회와 0.42회로 재발률이 감소하였다고 보고하였다(8). Lim 등은 스테로이드 의존형 소아 신증후군 10명에서 MMF 치료를 하였을 때 재발률이 치료 전 3.4회/년에서 0.2회/년으로 감소하였다고 보고하였다(7).

치료 반응은 2편의 문헌에서 보고하였다. Jin 등의 연구에서 17명의 스테로이드 의존형 신증후군과 3명의 스테로이드 저항성 신증후군 환자에서 MMF 치료를 하였을 때, 75%에서 완전 관해, 25%에서 부분 관해에 도달하였으며, 10명의 스테로이드 의존형 신증후군과 2명의 스테로이드 저항성 신증후군 환자에서 Tac 치료를 하였을 때, 58.3%에서 완전 관해, 33.3%에서 부분 관해에 도달하였다(9). Fujinaga 등의 연구에서 MMF와 CsA 군은 모두 리툭시맙 투여 전보다 재발률이 낮았으며 치료 실패는 MMF 군에서 43.8%, CsA 군에서 15.4%, 관해 유지율은 CsA 군이 MMF 군보다 통계적으로 의미 있게 높았다(6).

■ 위해

약물 부작용인 다모증과 잇몸 증식에 대해서 3편의 문헌에서 보고하였다. Dorresteijn 등은 CsA 치료군의 8명 중 3명이 다모증을, 10명 중 6명이 잇몸 증식을 보고하였으며(4) Gellermann 등은 CsA 치료군에서 다모증 8명과 잇몸 증식 4명을 보고하였다(5). Fujinaga 등은 다모증이 CsA 치료군의 대부분에서 관찰되었다고 하였다(6). 약물 부작용인 백혈구 감소증에 대해서 3편의 문헌에서 보고하였는데, Dorresteijn 등은 MMF와 CsA 치료군 모두 백혈구 감소증은 없었다고 보고하였다(4). Gellermann 등은 CsA 치료군에서 백혈구 감소증 한 명을 보고하였다(5). Wang 등은 MMF와 CsA 치료군에서 각각 한 명의 백혈구 감소증을 보고하였다(8).

이를 종합하였을 때, 현재 다수의 국제 진료권고안에서 권고되고 있는 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군에서 관해 유지를 위해 MMF를 사용하는 것은 임상적으로 타당한 효과가 있으며, CsA나 Tac에 비하여 약물 부작용이 적은 치료법이다.

■ 이득과 위해의 저울질

선택된 문헌에서 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군에서 관해 유지를 위해 MMF를 사용하는 것은 임상적으로 타당한 효과가 있었으며 CsA나 Tac에 비하여 약물 부작용이 적었다. 다만, 소아청소년을 대상으로 한 대규모 RCT 연구가 없다는 점에서 이득과 위해를 평가하는 데에는 한계점이 있다.

■ 환자의 가치와 선호도

소아 신증후군 환자와 보호자를 대상으로 MMF의 치료 약제로서의 가치와 선호도에 대하여 시행된 연구는 없다. 그러나 본 약제가 신증후군의 관해 유지 및 재발률 감소에 효과가 있으므로 결과적으로 스테로이드 사용량 및 기간을 단축하여 스테로이드 사용으로 인한 부작용을 줄일 수 있어 임상 적용의 선호도가 높을 가능성이 있다.

■ 형평성

스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군 환자에게 MMF를 사용하는 것에 대한 치료 제공에 따른 형평성 문제는 없을 것으로 보이며, 비용과 관련된 문제도 특별히 없을 것으로 판단된다.

■ 잠재적 자원의 영향

우리나라는 MMF를 일차성 사구체신염에 의한 신증후군 환자로 스테로이드제에 효과가 없는 경우 또는 스테로이드 의존형으로 스테로이드제에 부작용이 심하거나 심각한 독성이 우려되는 경우 요양급여로 인정하고 있어 접근성이 낮지 않다.

■ 실행관련 : 장애 요인

MMF 사용에 의한 약물 부작용인 백혈구 감소, 감염, 위장관 장애 등의 위험이 있는 환자에서는 사용이 권고되지 않는다.

■ 실행관련 : 촉진 요인

소아 신증후군 환자에서 스테로이드 사용에 의한 부작용을 줄여 환자나 보호자의 삶의 질 개선에 효과가 있을 것으로 기대한다.

■ 다양한 대안

현재 KDIGO 권고안에서는 빈발 재발형 소아 신증후군 환자의 이차면역억제제로 경구 CPM, 레바미솔을,

스테로이드 의존형 소아 신증후군의 이차면역억제제로 CsA이나 Tac와 같은 CNI, 리툭시맙 등을 권고하고 있고, IPNA 권고안은 이차면역억제제로 CNI, CPM, 레바미솔, 리툭시맙을 제시하고 있다.

■ 권고 결정 과정 시 수정/보완 내용

권고결정 시 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 소아 신증후군 환자에서 관해 유지를 위해 MMF를 사용하는 것에 대한 권고 등급과 방향에 대해, 개발그룹 회의에서 권고 초안에 대해서는 특별한 수정 없이 합의되었으며 최종 권고문에 대한 외부 전문가의 동의도 이견이 없는 것으로 나타났다.

[참고문헌]

1. Sepe V, Libetta C, Giuliano MG, Adamo G, Dal Canton A. Mycophenolate mofetil in primary glomerulopathies. Kidney Int. 2008;73(2):154–62.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1–S276.
3. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid–sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2023;38(3):877–919.
4. Dorresteijn EM, Kist–van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008;23(11):2013–20.
5. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U; Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2013;24(10):1689–97.
6. Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid–dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. Eur J Pediatr. 2013;172(4):513–8.
7. Lim TJ, Kim SH, Kim SY. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. Child Kidney Dis. 2015;19(2):105–11.
8. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, Liu A, Shu Q, Du L. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid–dependent nephrotic syndrome. Nephrology. 2016;21(1):21–7.
9. Jin J, Li Y, Zhu Y, Ni J. Associations Between Cessation of Second–Line Therapies and Relapse Rates of Childhood Refractory Minimal–Change Nephrotic Syndrome: A Single–Center, Retrospective Chart Review. Curr Ther Res Clin Exp. 2022;96:100671.

• **근거의 검색과 선정**

1. 문헌검색전략
2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
3. 비뚤림위험 평가결과
4. 근거표(선정문헌 특성요약표)

1. 문헌검색전략

○ Ovid MEDLINE® 〈1946~〉, Ovid Embase 〈1974 to 2023 August 21〉

검색일자 : 2023.8.23

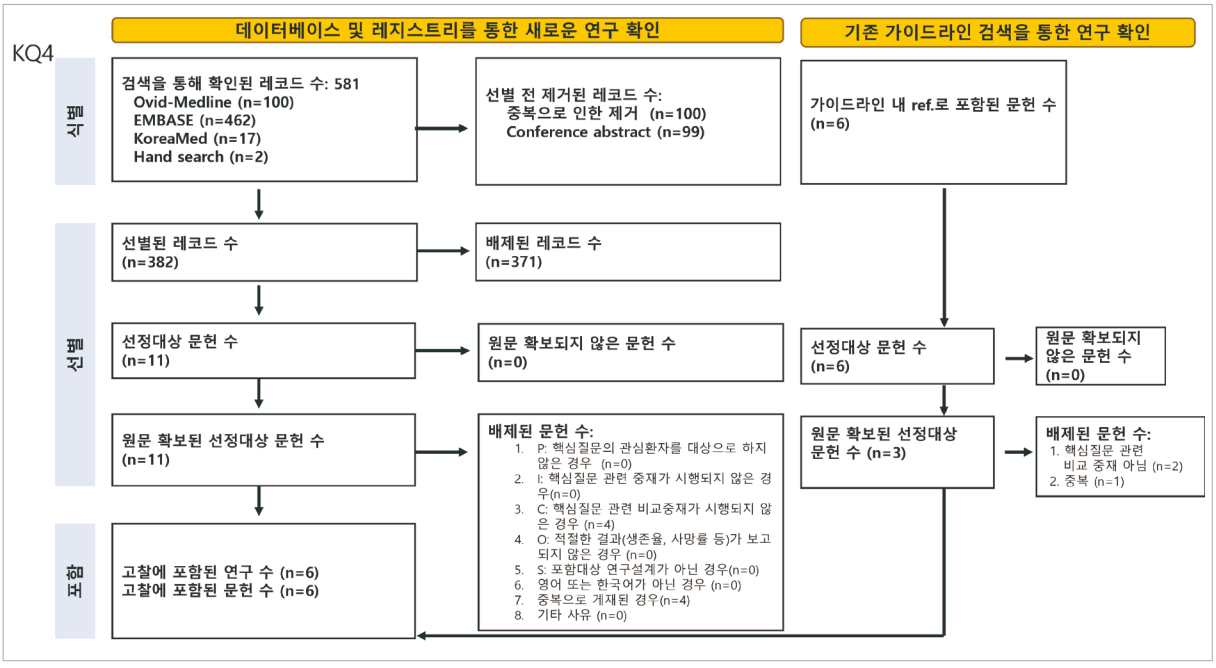
No	Searches	Ovid MEDLINE®	Ovid Embase
1	exp Nephrotic Syndrome/	17233	29116
2	(nephrotic adj2 syndrome*).tw.	20581	26787
3	nephros#s.tw.	3859	2894
4	or/1–3	27852	36760
5	exp child/	2157621	3083364
6	exp infant/	1254146	1134589
7	(child* or infant* or babies* or boy* or girl*).tw.	2118758	2643108
8	(pediatric or paediatric).tw.	405690	636792
9	exp Adolescent/	2219261	1772750
10	(adolescen* or youth* or teen*).tw.	428968	556028
11	or/5–10	4605763	4750979
12	4 and 11	11825	14121
13	exp Cyclosporine/	30642	31093
14	exp Tacrolimus/	17841	98735
15	exp Calcineurin Inhibitors/	46231	132664
16	(Cyclosporin* or Sandimmun* or Neoral).tw.	51905	76420
17	(Tacrolimus or FK506 or Prograf*).tw.	24081	48045
18	(Calcineurin adj2 (Antagonist* or inhibitor* or blocker*)).tw.	8856	16394
19	or/13–18	83379	18191207
20	12 and 19	984	2218
21	limit 20 to yr="2021 –Current"	100	462

○ KoreaMed

검색일자 : 2023.8.23

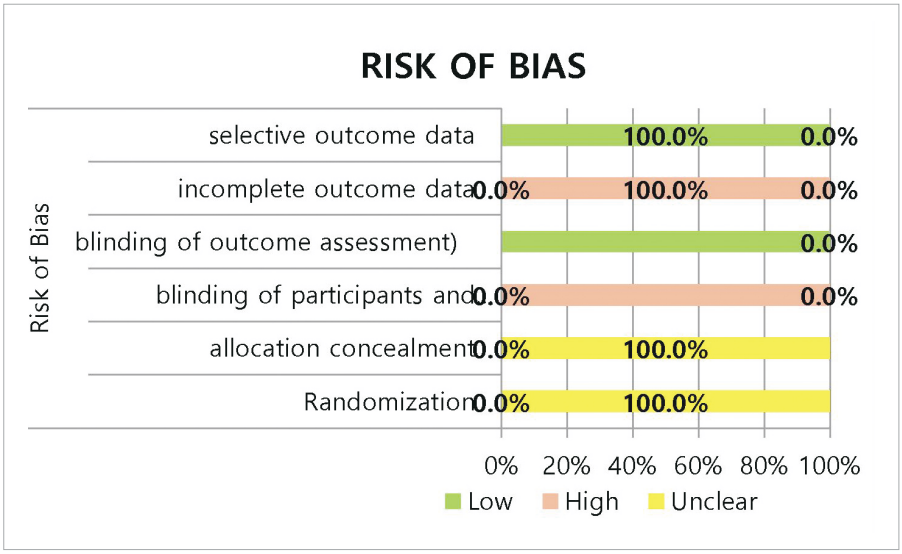
No	Searches	Results
1	("nephrotic syndrome"[ALL] OR "nephrotic syndromes"[ALL] OR "nephrosis"[ALL] OR "nephroses"[ALL])	712
2	("child"[ALL] OR "children"[ALL] OR "infant*"[ALL] OR "adolescen*"[ALL] OR "paediatric"[ALL] OR "pediatric"[ALL] OR "teen*"[ALL] OR "teenager*"[ALL])	35884
3	#1 AND #2	310
4	("Cyclosporine*"[ALL] OR "Tacrolimus"[ALL] OR "Calcineurin Inhibitors"[ALL] OR "Cyclosporin*"[ALL] OR "Sandimmun*"[ALL] OR "Neoral"[ALL] OR "FK506"[ALL] OR "Prograf*"[ALL])	772
5	#3 AND #4	17

2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)

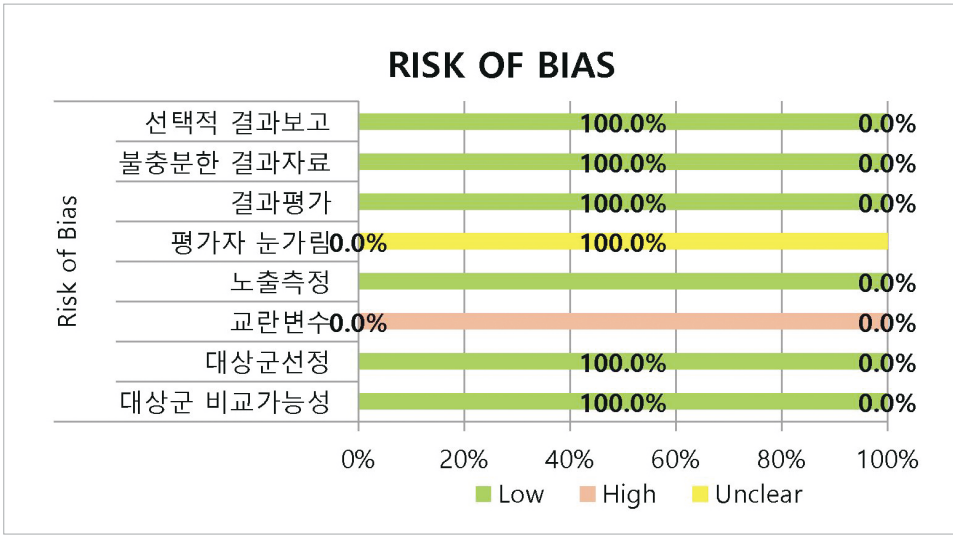


3. 비뚤림위험 평가결과

1) 코크란 비뚤림위험 평가 도구 1.0



2) RoBANS



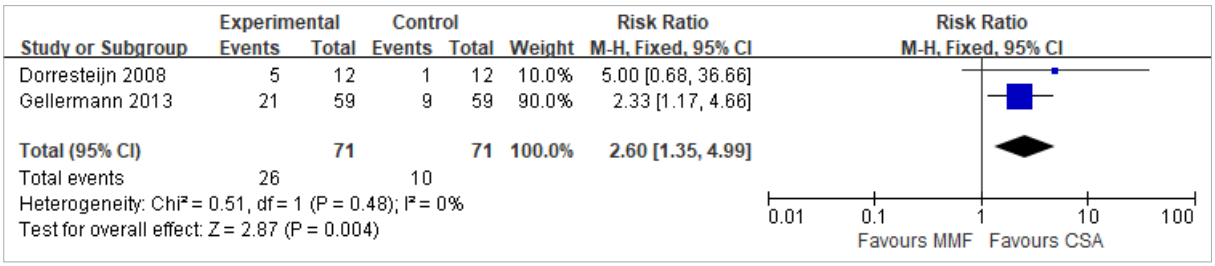
4. 근거표(선정문헌 특성요약표)

연구	연구 대상, 수	관찰 항목	중재 (MMF)	대조 (others)	결과 (MMF vs others)
Dorresteijn (2008, 네덜란드와 벨기에) RCT	빈번 재발형 신증후군 소아 (미세변화형), 24(12 MMF/ 12 CsA)	재발률, 약물 부작용	MMF (12개월)	CsA (12개월)	재발률(0.83회/년 vs 0.08회/년) CsA 부작용: 다모증(3/8명), 잇몸증식(6/10명) 두 약제 모두 백혈구 감소증 없음.
Gellermann (2013, 독일) RCT	빈번 재발형 신증후군 소아, 60(30/30)	재발률, 약물 부작용	MMF	CsA	첫해 재발률은 MMF의 재발률이 유의하게 높았으나(1.10 vs 0.24, p = 0.03), 다음해 재발률은 유의한 차이가 없었음(0.40 vs 0.20, p = 0.14). 재발 없는 빈도: 64% vs 85% CsA 부작용: 다모증(8/30명), 잇몸증식(4/30명), 백혈구 감소증(1/30명)
Fujinaga (2013, 일본) Single–center prospective	스테로이드 의존형 신증후군 소아(처음 RTX로 치료받은), 29(16 MMF/13 CsA)	치료 실패율, 관해 유지율, 약물 부작용	RTX 이후 유지치료로서의 MMF	RTX 이후 유지 치료로서의 CsA	MMF와 CsA 모두 RTX 투여 전보다 재발률이 낮음. 관해 유지율: CsA이 MMF보다 통계적으로 유의하게 높음(치료 실패율: 43.8% vs 15.4%) CsA 부작용: 다모증이 대부분 관찰됨.
Lim (2015, 한국) Single–center retrospective	스테로이드 의존형 신증후군 소아, 35 (11 MMF/12 CsA/12 levamisole)	재발률	MMF	CsA, levamisole	MMF 치료 후 재발률 유의하게 감소(3.0회/년 → 0.24회/년, p = 0.003)
Wang (2016, 중국) Single–center prospective	빈번 재발형/ 스테로이드 의존형 신증후군 소아, 72(34 MMF/38 Tac)	재발률, 약물 부작용	MMF (12개월)	Tac (12개월)	첫 6개월과 이후 6개월에 두 군간 재발률의 차이 없음. 재발까지의 기간, 빈번 재발형의 발생률 유의한 차이 없음. 두 군 모두에서 재발률 감소함(MMF: 치료 전 2.56회 → 치료 6개월 0.72회 → 이후 6개월 0.67회, Tac: 치료 전 2.39회 → 치료 6개월 0.41회 → 이후 6개월 0.42회). MMF과 CsA 부작용: 각 1명씩 백혈구 감소증
Jin (2022, 중국) Single–center retrospective	빈번 재발형/ 스테로이드 의존형 신증후군 소아, 56(20 MMF/12 Tac/24 CsA)	치료반응	MMF	Tac, CsA	MMF 치료(17 SDNS, 3 SRNS): 75%에서 완전 관해, 25%에서 부분 관해에 도달. Tac 치료(10 SDNS, 2 SRNS): 58.3%에서 완전 관해, 33.3%에서 부분 관해에 도달, CsA 치료(21 SDNS, 3 SRNS): 70.8%에서 완전 관해, 20.8%에서 부분 관해에 도달.

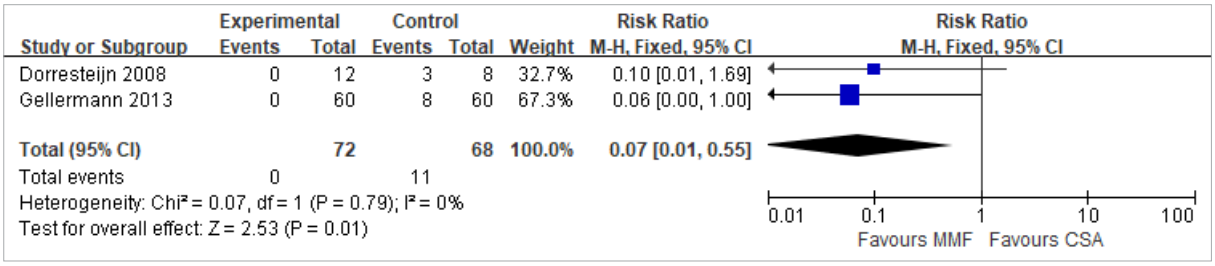
RCT, randomized controlled trials; FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome; SDNS, steroid–dependent nephrotic syndrome; MMF, mycophenolate mofetil; CsA, cyclosporine A; Tac, tacrolimus; RTX, rituximab

5. 메타분석결과

1) 재발률



2) 다모증



3) 잇몸 증식

4) 백혈구 감소증

5 핵심질문 5

소아 청소년의 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군 환자에서 사이클로포스퍼마이드는 칼시뉴린 억제제에 비해 재발 감소 효과가 있으면서 부작용 발생이 더 적은가?

■ 포함 및 배제 기준

- 대상환자(Population): 18세 이전에 진단받은 스테로이드 의존형 또는 빈번 재발형 신증후군
- 중재(Intervention): 사이클로포스퍼마이드
- 비교군(Comparators): 칼시뉴린 억제제
- 결과(Outcomes):
  (1) 핵심적(critical): 재발 횟수, 관해 유지 지속 기간(relapse-free 지속 기간)
  (2) 중요한(important): 약물 부작용(신기능 저하, 고혈압 발생, 백혈구 감소)
- 시점(Timing): 제한 두지 않음
- 연구설계(Study design): 무작위배정 비교임상시험(RCT)

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

- 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군 소아청소년환자에서 재발 감소 및 관해 유지를 위해 사이클로포스퍼마이드를 사용할 수 있다. (권고등급: 약함, 근거 수준: 낮음)

[임상적 고려 사항]

- 소아 청소년 환자에서 약제 부작용(특히 사춘기 시기 환자에게 생식선 독성 가능성)에 대해 환자 보호자 설명 및 동의 취득 후 사용하는 것이 권고되며, 최대 처방량을 넘지 않는 범위 내에서 부작용을 모니터링 하면서 쓰는 것이 필요할 것으로 판단된다.

■ 배경(기본정보)

사이클로포스퍼마이드(cyclophosphamide, CPM)는 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군 환자에서 스테로이드 사용을 최소화하기 위해 사용하는 2차 약제(steroid-sparing agent) 중 하나이다. 다른 2차 약제와 비교했을 때, 비용이 저렴하며 8~12주의 비교적 짧은 기간의 1회 치료로 관해를 기대할 수 있다는 장점이 있어 50년 이상 널리 사용되고 있고, 최근 국제 진료권고안에서도 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군에서 재발 감소를 위한 치료제의 하나로 추천하고 있다(1). 그러나 백혈구 감소, 생식선 독성(gonadal toxicity), 출혈성 방광염(hemorrhagic cystitis)과 같은 중대한 부작용이 있을 수 있어 약제 선택 시 이득/위해를 고려하고 환자/보호자와도 충분히 상의하여야 하는 부담이 있다(2). 또한 다른 2차 약제와의 효과, 부작용을 비교한 무작위배정 임상시험 데이터가 거의 없다. 본 진료권고안에서는 소아 청소년 시기 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군 환자에서 널리 쓰이는 다른 2차 약제 중

칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, CNI)와 CPM의 효과와 부작용에 관해 비교한 무작위배정 임상연구 문헌을 고찰하고 이를 근거로 사이클로포스퍼마이드 치료의 권고 사항을 정리해 보고자 하였다.

■ 관련 근거와 근거 수준

국내외 세 가지 데이터베이스에서 검색 완료한 문헌 중 중복 문헌을 제외한 총 380개의 논문에 대해 1차적으로 제목과 초록을 이용하여 일차 선정 후 남은 총 19개의 원문을 대상으로 2차 검토를 시행하였다. 이 중에서 사전에 결정한 선택배제 기준을 적용하여 1개의 문헌이 선택되었고, 기존 진료권고안 내 문헌을 검색하여 추가로 1개의 문헌이 선택되어 최종 2개의 문헌이 선택되었다. 최종적으로 선택된 문헌들은 스테로이드 반응성 신증후군 환자 중 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군 환자를 대상으로 하여, CPM와 CNI를 치료받은 환자의 재발 감소 효과 및 부작용을 분석한 논문 중 무작위배정 임상시험 연구 2편이 선택되었다(3–4). 이에 대한 질평가는 코크란의 비뚤림위험 평가도구 1.0를 이용하였고 평가결과 2편 모두 무작위배정 순서 생성 및 은닉 배정에 대한 구체적인 수행방법의 정보가 부족하여 '불확실'로 판단되었다. 다른 영역의 비뚤림위험은 낮은 것으로 나타났다. 근거 수준은 GRADE 방법론으로 평가했을 때 낮음으로 평가되었다[표 12].

[표 12] GRADE 결과변수 요약표(Summary of findings)

Outcomes	Impact	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
Recurrence	– 1개의 무작위배정 연구(Ponticelli C, 1993)에서 무작위배정 이후 치료 2년 시점에서, 사이클로포스퍼마이드 군의 68%, 사이클로스포린 군의 20%에서 신증후군의 재발이 없었음. 사이클로포스퍼마이드 군의 relapse-free rate가 높음. – 1개의 무작위배정 연구(Wang, 2022)에서 무작위배정 후 치료 1년 시점에서, 재발 횟수의 중앙값이 사이클로포스퍼마이드 군은 1.2회, 사이클로스포린 군은 1.1회로 유의한 차이 없었음.	89 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low [a,b]

a. 비뚤림위험 영역에서 2편 문헌의 평가항목 중 선택비뚤림 및 실행비뚤림위험의 영향을 고려하여 한 등급 하향함
b. 비정밀성 영역에서 OIS (optimal information size) 불충족으로 한 등급 하향함

■ 이득(편익)

Ponticelli 등(1993)의 연구에서는, 55명의 스테로이드 반응성 신증후군 환자를 대상으로 스테로이드 치료로 관해를 유도한 후 CPM 군 25명(2.5mg/kg/일, 8주간 경구 투여)과 사이클로스포린(cyclosporine, CsA) 군 30명(6mg/kg/일, 9개월 치료 후 3개월간 감량 후 12개월에 치료 중단) 두 군으로 무작위배정하여 치료 9개월과 2년 후 재발률 감소에 대한 효과를 비교하였다(3). 치료 9개월 후, CPM 군 대상자 중 64%에서 완전 관해, 4%에서 부분 관해에 도달했고, CsA 치료군에서는 74%에서 완전 관해, 12%의 대상자가 부분 관해에 도달하였으며, 관해율에 대해 양 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 반면 치료 2년 시점에서는, CPM 군에서 68%, CsA 군의 20%에서 재발이 없는 것이 확인되어, CPM 군이 좀 더 안정적인 관해를 유지하고

있음을 보고하였다.

Wang 등(2022)의 연구에서는, 51명의 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군 환자를 리툭시맙/타크로리무스(tacolimus, Tac)/CPM 치료군 세 군(각각 17명)으로 무작위배정 하였다(4). 세 군 중, 본 진료권고안의 관심 대상인 Tac 군과 CPM 군, 두군의 치료 1년 후 재발 횟수를 비교했을 때, CPM 군은 재발 횟수의 중앙값이 1.2회, Tac 군은 1.1회로 양 군간 유의미한 차이가 없었다. 그러나 1년 관해 유지 지속기간(1–year relapse free survival)은 CPM 군은 11.8%, Tac 군은 64.7%로 CNI 치료시 높은 경향을 보였으나, 논문에서 정확한 P value를 확인할 수 없었다.

두 개의 무작위배정 연구 결과를 종합해 보면, CPM가 CNI에 비해 재발 감소 효과에 있어서는 비슷하거나 우위에 있음을 알 수 있다.

■ 위해

Ponticelli 등의 연구에서, 두 약제에 대한 공통적인 부작용으로 평가한 항목은 신기능과 확장기 혈압이다(3). CPM 군과 CsA 군 모두에서 치료 기간 동안 혈청 크레아티닌 수치의 유의미한 변화는 없었고, 평균 확장기 혈압도 역시 변동이 없었다. 각각의 약물에 대한 부작용으로 CPM 군 중 12명이 백혈구 감소 때문에 약물의 용량을 줄여야 야 했지만 곧 회복되었다. CsA 군 중 4명이 혈청 크레아티닌이 30% 이상 상승하여 약물 용량을 줄여야 했지만, 용량 조절 후 기저 수치로 회복되었다. 즉, 양 군에서 약물에 대한 심각한 부작용은 없었다. Wang 등의 연구에서는 감염의 횟수를 비교하였는데 치료 1년 후 감염의 횟수가 CPM 군 2.6회, Tac 군은 1.6회로 유의미하게 CPM 군에서 감염의 횟수가 높았음을 보고하였다(4).

■ 이득과 위해의 저울질

빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 소아 신증후군 환자에서 CPM는 CsA이나 Tac와 같은 CNI와 비교했을 때 재발 감소 효과 면에서 비슷하거나 우위에 있음을 확인하였다. 하지만 비교 문헌의 수와 포함된 연구 대상자의 수가 많지 않았다. 또한 신증후군 환자에서 CPM 단독 치료군의 재발 감소 효과를 조사한 관찰 연구에서는 이 약제의 재발 감소 효과가 만족스럽지 않다는 연구 결과도 보고되어, 이득과 위해를 평가하는 데 한계점이 있다(5–8). 위해에 대해서는 최근 IPNA 진료권고안 권고 내용을 추가로 살펴보고자 한다(1). CPM의 가장 흔한 부작용은 백혈구 감소이므로, 2주 간격으로 총혈구검사(CBC)를 모니터링하여 백혈구수(WBC) 4,000/uL 이하 혹은 절대 중성구수 1,500/uL 이하 혹은 혈소판 50,000/uL이하이면 약제를 중단하고 혈구의 수치가 회복된 후 처음 용량보다 좀 더 감량한 용량으로 시도하도록 권고하고 있다.

생식선 독성은 환자의 성별, 나이, 약물의 누적 투여량에 좌우되는데, 가장 기본적인 원칙으로는 총 누적투여량이 168 mg/kg을 넘지 않도록 해야 한다. 사춘기 시기는 피하는 것이 권고되고, 태아 기형의 발생을 유발할 수 있으므로 임신 주수 첫 10주 동안에는 피해야 한다.

종합적으로, 이득과 위해를 고려했을 때 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 소아 신증후군 환자에서 재발을 줄이고 관해를 유지하기 위한 목적으로 CPM를 사용하되, 사춘기 전 환자에서 사용하는 것을 추천하며 이득과 위해에 대해 환자와 보호자에게 충분히 설명하고, 최대 누적량을 넘지 않는 범위 내에서 부작용을 모니터링 하면서 쓰는 것이 타당할 것으로 판단된다.

■ 환자의 가치와 선호도

본 분석에서 소아 신증후군 환자나 보호자의 가치와 선호도에 관해서는 문헌 검색에 포함되지 않아 확인하지 못하였다. 그러나, 약제의 이득과 위해에 대한 충분한 교육과 설명을 통해 이 약의 적절한 대상이 되는 환자와 보호자에게는 치료를 권고할 수 있고 담당 의료진 또한 선호할 것으로 판단된다.

■ 형평성

소아 신증후군 환자에서 적절한 CPM 치료의 제공에 따른 형평성 이슈는 없을 것으로 보이며, 급여와 관련 문제도 특별히 없을 것으로 판단된다.

■ 잠재적 자원의 영향

소아 신증후군 환자에서 적절한 CPM의 사용은 이 약물에 반응할 경우 재발 횟수를 줄여서 전체 의료비 감소에 기여할 것으로 판단된다.

■ 실행관련 : 장애 요인

빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 소아 신증후군 환자에서 적절한 CPM의 제공에 특별한 장애 요인은 없을 것으로 판단된다.

■ 실행관련 : 촉진 요인

CPM 사용에 과도한 우려를 갖고 있는 의료진과 환자/보호자에게 권고안을 통한 교육 자료를 제공한다면 이 약제의 올바른 사용에 촉진 요인이 될 것으로 기대한다.

■ 다양한 대안

CPM의 안정성 및 재발 감소 효과를 확인하기 위해 이 약제를 사용한 소아 청소년 신증후군 환자의 장기적인 예후에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다(8).

■ 권고 결정시 검토 과정 시 수정/보완 내용

권고결정 시 빈번 재발형 또는 스테로이드 의존형 신증후군 소아청소년환자에서 재발 감소 및 관해 유지를 위해 CPM를 사용하는 것에 대한 권고 등급과 방향에 대해, 개발그룹 회의에서 권고 초안에 대해서는 특별한 수정 없이 합의되었으며 최종 권고문에 대한 외부 전문가의 동의도 이견이 없는 것으로 나타났다.

[참고문헌]

1. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid–sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2023;38(3):877–919.
2. Tan L, Li S, Yang H, Zou Q, Wan J, Li Q. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently–relapsing and steroid–dependent nephrotic syndrome. Medicine. 2019; 98:22 (e15927).
3. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid–dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 1993;8(12):1326–32.
4. Wang L, Zhu J, Xia M, Hua R, Deng F. Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid–sparing agents for complicated relapsing/steroid–dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health–related quality of life. Arch Med Sci. 2022;18(1):275–278.
5. Cammas B, Harambat J, Bertholet–Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guigonis V, et al. Long–term effects of cyclophosphamide therapy in steroid–dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(1):178–84.
6. Sandhu J, Bhat D, Dhooria GS, Pooni PA, Bhargava S, Kakkar S, Gill KS. Oral cyclophosphamide therapy in 100 children with steroid–sensitive nephrotic syndrome: experience from a developing country. Ped Nephrol 2021;36:2759–67.
7. Kyrieleis HA, Levtchenko EN, Wetzels JF. Long–term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid–dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2007;49:592–7.
8. McKay AM, Parekh RS, Noone D. Therapeutic trials in difficult to treat steroid–sensitive nephrotic syndrome:challenges and future directions. Ped Nephrol 2023;38:17–34.

• **근거의 검색과 선정**

1. 문헌검색전략
2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
3. 비뚤림위험 평가결과
4. 근거표(선정문헌 특성요약표)

1. 문헌검색전략

○ Ovid MEDLINE® 〈1946~〉, Ovid Embase 〈1974 to 2023 August 21〉

검색일자 : 2023.8.23

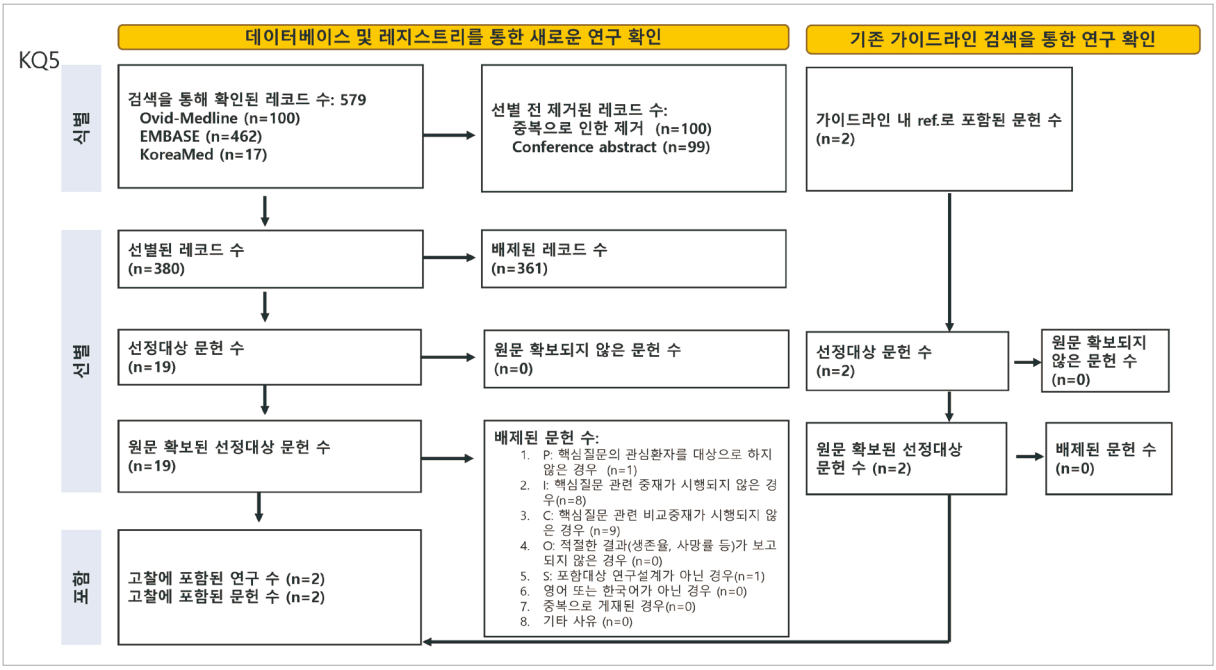
No	Searches	Ovid MEDLINE®	Ovid Embase
1	exp Nephrotic Syndrome/	17233	29116
2	(nephrotic adj2 syndrome*).tw.	20581	26787
3	nephros#s.tw.	3859	2894
4	or/1–3	27852	36760
5	exp child/	2157621	3083364
6	exp infant/	1254146	1134589
7	(child* or infant* or babies* or boy* or girl*).tw.	2118758	2643108
8	(pediatric or paediatric).tw.	405690	636792
9	exp Adolescent/	2219261	1772750
10	(adolescen* or youth* or teen*).tw.	428968	556028
11	or/5–10	4605763	4750979
12	4 and 11	11825	14121
13	exp Cyclosporine/	30642	31093
14	exp Tacrolimus/	17841	98735
15	exp Calcineurin Inhibitors/	46231	132664
16	(Cyclosporin* or Sandimmun* or Neoral).tw.	51905	76420
17	(Tacrolimus or FK506 or Prograf*).tw.	24081	48045
18	(Calcineurin adj2 (Antagonist* or inhibitor* or blocker*)).tw.	8856	16394
19	or/13–18	83379	18191207
20	12 and 19	984	2218
21	limit 20 to yr="2021 –Current"	100	462

○ KoreaMed

검색일자 : 2023.8.23

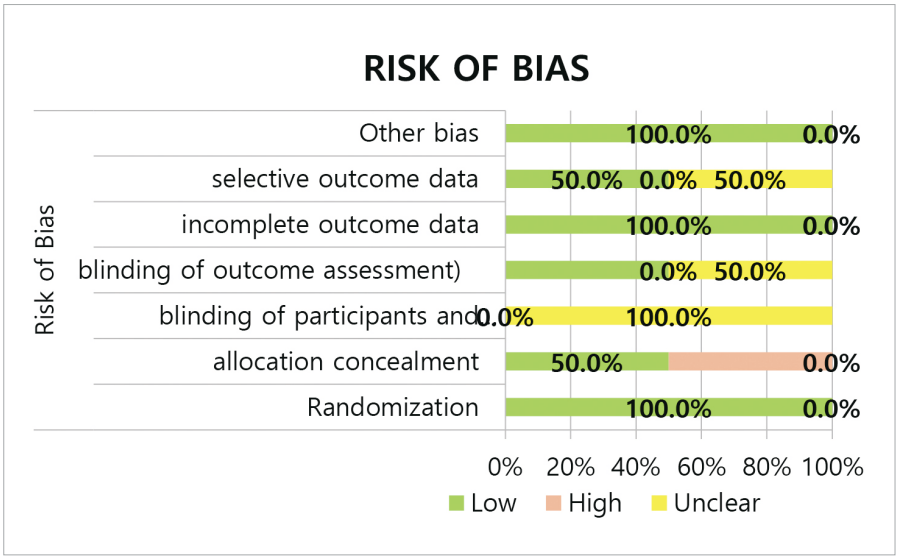
No	Searches	Results
1	("nephrotic syndrome"[ALL] OR "nephrotic syndromes"[ALL] OR "nephrosis"[ALL] OR "nephroses"[ALL])	712
2	("child"[ALL] OR "children"[ALL] OR "infant*"[ALL] OR "adolescen*"[ALL] OR "paediatric"[ALL] OR "pediatric"[ALL] OR "teen*"[ALL] OR "teenager*"[ALL])	35884
3	#1 AND #2	310
4	("Cyclosporine*"[ALL] OR "Tacrolimus"[ALL] OR "Calcineurin Inhibitors"[ALL] OR "Cyclosporin*"[ALL] OR "Sandimmun*"[ALL] OR "Neoral"[ALL] OR "FK506"[ALL] OR "Prograf*"[ALL])	772
5	#3 AND #4	17

2. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)



3. 비뚤림위험 평가결과

RoBANS



4. 근거표(선정문헌 특성요약표)

연구	연구 대상, 수	관찰 항목	중재 (CPM)	대조 (others)	결과 (CPM vs others)
Ponticelli (1993, 이탈리아), RCT	스테로이드 반응성 신증후군 소아 (2–15세), 55(25/30)	관해율, 재발유무, 관해 유지 지속 기간, 약물 부작용 (신기능, 확장기 혈압, 백혈구 감소)	경구 CPM 2.5 mg/kg/일, 8주	CsA 6 mg/kg/일 9개월간, 이후 12개월간 점차 감량 (혈중 최저 농도(trough level) 200–600 ng/mL)	치료 9개월 관해율: 두 군간 유의한 차이 없음 (64% CR, 4% PR vs 74% CR, 12% PR). 치료 2년 시점까지 관해 유지 지속 기간: CPM가 관해유지 더 안정적임. (68% vs 20%, p = not shown) 혈청 크레아티닌 및 확장기 혈압 모두 관찰기간동안 두 군 모두에서 유의미한 변화 없음. CPM 군 12/25명에서 백혈구 감소로 약물 감량 후 수치 회복. CsA 군 4/30명에서 혈청 크레아티닌 30% 이상 상승하여 약물 감량 후 수치 회복.
Wang (2022, 중국), RCT	빈번 재발/ 스테로이드 의존형 신증후군 소아, 34(17 Tac/ 17 CPM)	재발률, 관해 유지 지속 기간, 약물 부작용 (감염의 횟수)	주사 CPM 10 mg/kg/일, 2일간, 2주마다 (최대 누적용량 168 mg/kg)	Tac 0.1–0.15 mg/ kg/일, 6개월간 (약물 농도 4–8 ng/mL), 이후 1.5–2년간 점차 감량	치료 1년 후 재발 횟수: 두 군간 유의한 차이 없음(median relapse number 1.2 vs 1.1). 1년 관해 유지 지속 기간: Tac가 더 높음(11.8% vs 64.7%, p = not shown). 치료 1년후 감염 횟수는 CPM (2.6회) 가 Tac (1.6회)보다 높았음.

RCT, randomized controlled trials; CPM, cyclophosphamide; mycophenolate mofetil; CsA, cyclosporine A; Tac, tacrolimus; CR, complete remission; PR, partial remission

6 진료권고안 초안에 대한 독립적 외부검토

개발된 진료권고안의 출판 전 자문 및 외부검토 의견을 수렴하기 위해, 개발 위원회와는 별도로 신증후군 지침서 제작보고(공청회)를 열어 진료권고안의 최종 사용자로 예상되는 대한소아신장학회, 대한소아청소년과학회 등 유관학회의 임상 전문가들에게 권고문에 대한 동의 정도 및 수정의견 등을 구하였다. 이후 공청회의 의견이 수렴된 파일을 대한신장학회로부터 추천을 받은 전문 자문위원들 및 대한소아신장학회 회원 전체에게 독립적인 검토를 의뢰하였다. 이들에게 설문평가표를 활용, 권고문에 대한 동의 정도를 1점(매우 동의하지 않음)에서 5점(매우 동의함)의 범주 내에서 응답하도록 하였다. 진료권고안 개발 필요성 및 개발의 적절성, 진료권고안 개발의 방법론적 엄격성, 권고안 결정의 합리성, 전반적인 진료권고안에 대한 동의 정도 및 활용성, 개별 권고문에 대한 수정의견 등의 항목으로 구성하였다. 또한 별도로 개발과정을 단계별 정리한 문서 및 프로토콜을 제공하여 동의 정도를 판단하는 데 참고할 수 있도록 하였다. 이후 운영위원과 자문위원, 유관학회 추천 인사 및 관심 있는 전문가들과 방법론 전문가들이 모여 외부 검토, 실행방안에 대한 의견 수렴으로 피드백을 얻어 수정의견을 진료권고안 내용에 반영하였다. 의견 수렴 및 재검토 후 최종 확정된 진료권고안이 출판되었다.

7 진료권고안의 갱신계획

이번에 다루지 못한 핵심 질문들은 추후 근거가 발표되면, 지속적으로 개정해 나가고자 한다. 근거기반 진료권고안의 핵심질문 개발은 환자나 소비자, 임상 현장의 전문가 의견을 받아들여 개발될 예정이다. 의료소비자 또는 현장의 임상 의사들로부터 개발이 필요한 핵심질문에 대한 의견을 먼저 구한 후, 이를 바탕으로 개정하는 것이 필요하며, 보험 급여와 같은 국가 정책 등에서 참고자료로 사용하는 정책적 사용을 예상할 수도 있다. 수용개작 방식으로 만들어진 진료권고안은 주로 국외에서 진행된 연구를 기반으로 하기 때문에 국내 상황에 맞는 핵심질문에 대한 적절한 권고안을 개발하기 위해서는 국내 데이터 축적이 필수적이다. 개발된 권고문은 최신 근거의 업데이트를 고려하여 5–10년마다 주기적으로 새로운 근거를 검토하여 진료권고안 갱신을 고려하기로 하였다.

8 진료권고안 개발의 재정지원과 개발의 독립성

본 진료권고안은 이건희 소아암 · 희귀질환극복사업 재원으로 서울대학교병원 소아암 · 희귀질환지원사업단 선정 및 지원(과제번호 : 25C–050–0000)에 의하여 이루어진 것이며, 제약회사의 재정 후원은 받지 않았다. 재정 후원은 진료권고안의 내용이나 진료권고안 개발과정에 직접적인 또는 잠재적인 영향을 주지 않았다.

9 이해상충의 선언과 관리

개발위원회의 모든 구성원들은 재정적, 비재정적 이해상충 관계유무를 확인하기 위해 진료권고안 개발에 참여하기 전에 이해상충 공개서를 수집하였다.

10 진료권고안 보급계획 및 접근성

이 진료권고안은 편의성과 접근성을 높이기 위해 주요 내용을 담은 요약본을 제작하여 진료 시에 쉽게 사용할 수 있도록 하였으며, 전체 진료권고안과 함께 대한소아신장학회 홈페이지에 국문으로 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한 이 진료권고안을 국내 및 국외 전문가가 쉽게 접근 및 활용할 수 있게 학술지에 영문으로 투고할 예정이다.

부 록

1 진료권고안 개발위원회 역할과 구성

1) 실무위원회

구분	성명	소속	학회
위원장	조희연	삼성서울병원	대한소아신장학회
간사	이현경	중앙대학교병원	대한소아신장학회
위원	강희경	서울대학교 어린이병원	대한소아신장학회
위원	김정연	충남대학교병원	대한소아신장학회
위원	박유진	고려대학교 구로병원	대한소아신장학회
위원	서진순	가톨릭대학교 부천성모병원	대한소아신장학회
위원	이연희	가톨릭대학교 서울성모병원	대한소아신장학회
위원	이주훈	서울아산병원	대한소아신장학회
위원	조명현	한림대학교 성심병원	대한소아신장학회
위원	조민현	경북대학교병원	대한소아신장학회
방법론자문	박동아	한국보건의료연구원	방법론전문가

2) 검토위원회

구분	성명	소속	학회
위원장	조희연	삼성서울병원	대한소아신장학회
간사	이현경	중앙대학교병원	대한소아신장학회
위원	강희경	서울대학교 어린이병원	대한소아신장학회
위원	김정연	충남대학교병원	대한소아신장학회
위원	박유진	고려대학교 구로병원	대한소아신장학회
위원	서진순	가톨릭대학교 부천성모병원	대한소아신장학회
위원	이연희	가톨릭대학교 서울성모병원	대한소아신장학회
위원	이주훈	서울아산병원	대한소아신장학회
위원	조명현	한림대학교 성심병원	대한소아신장학회
위원	조민현	경북대학교병원	대한소아신장학회
방법론자문	박동아	한국보건의료연구원	방법론전문가

대한소아신장학회 진료지침위원회

소아청소년 스테로이드 반응성 신증후군의 근거 기반 진료권고안