

성인 원발성 초점성 사구체 경화증의 예후인자

연세대학교 의과대학 내과학교실, 진단병리학교실*

송영수 · 최훈영 · 유태현 · 강신욱 · 이증민 · 정현주* · 이호영 · 한대석 · 최규현

(요 약)

배 경 : 성인 원발성 초점성 분절형 사구체 경화증은 성인 신증후군의 한 원인으로 과거에는 치료에 대한 반응이 적은 것으로 생각되었으나 최근에는 치료의 관해율과 예후가 향상되고 일부 임상 및 병리 지표들은 예후 측면에서 의미가 있다고 보고되고 있다. 그러나 현재까지 일관되게 보고된 예후 인자는 없는 실정이다. 이에 저자는 치료 반응에 대한 예후인자와 신부전의 진행에 영향을 주는 위험인자를 알아보고자 하였다.

방 법 : 1991년부터 2002년까지 연세의료원에서 일차성 초점성 분절형 사구체 경화증으로 진단받은 성인 환자 40명을 대상으로 진단시 임상 및 병리조직학적 지표를 후향적으로 분석하였다.

결 과 : 신생검시 환자 26명 (65%)에서 신증후역의 단백뇨가 있었으며, 14명 (35%)에서 비신증후역의 단백뇨가 있었다. 신증후역의 단백뇨 환자군이 비신증후역의 단백뇨 환자군보다 혈청 크레아티닌치가 높았으며 ($p < 0.05$), 혈청 알부민과 총 콜레스테롤치를 제외하고 두 군간에 기타 임상 및 병리조직학적 지표의 차이는 없었다. 27명에게 면역억제 치료를 하였으며 15명 (55.6%)에서 반응이 있었고, 치료 반응군과 무반응군 간에 임상 및 병리조직학적 지표의 차이는 없었다. 추적관찰 기간동안 정상 신기능을 유지한 군과 만성 신부전으로 진행한 군을 비교하였을 때 진단시 혈청 크레아티닌치의 증가와 치료에 대한 반응 유무가 의미있는 예후인자로 분석되었다 ($p < 0.05$). 신 생존분석시 치료군이 치료하지 않은 군보다 생존율이 높은 경향을 보였으나 통계학적인 차이는 없었고 ($p > 0.05$), 치료 반응군은 무반응군보다 의미있게 높은 생존율을 보였다 ($p < 0.05$).

결 론 : 진단시 혈청 크레아티닌치의 증가 소견이 있거나 치료에 반응이 없는 환자들은 불량한 예후를 보일 수 있으므로 보다 집중적인 치료와 주기적인 신기능의 관찰이 필요할 것으로 보인다.

서 론

성인 초점성 분절형 사구체 경화증 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)은 신증후역의 단백뇨와 사구체 일부를 이환하는 분절형 사구체 손상으로 정의되는 임상-병리적 질환이다. 1957년 Rich에 의해

기술된 이래¹⁾, FSGS는 발현 당시 혈뇨, 고혈압, 신기능의 이상과 스테로이드 치료에 대한 상대적 불응성, 그리고 신기능의 진행성 소실 등을 특징으로 미세변화 신증후군과 구별되었다. FSGS는 원인을 알 수 없는 경우와 다른 질환과 연관되어 있는 경우가 있으며 이러한 원발성과 이차성의 구분은 치료와 예후적인 측면에서 중요하다.

성인에서 발생한 원발성 신병증 환자 중 FSGS의 빈도는 약 25%이며²⁾ 이는 지난 20여년간 증가되어 왔다.³⁻⁷⁾ 최근 국내에서 신생검 4,514예를 조사한 논문에서도 과거보다 그 빈도가 점점 증가되는 추세임

접수 : 2003년 8월 14일, 승인 : 2003년 10월 6일
책임저자 : 최규현 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-5410, Fax : 02)
E-mail : khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

을 보고하였다⁴⁾.

원발성 FSGS의 병태생리는 정확히 알려져 있지 않으나 림포카인이나 싸이토카인의 일종으로 순환 면역복합체인 '투과인자 (permeability factor)'에 의해 발생한다는 보고가 있다^{8, 9)}. 이 보고에 의하면, 투과인자에 의해 사구체 족돌기의 융합이 일어나고 전기적 장벽이 없어지면서 음이온으로 충전된 단백질이 유출된다. 이로 인해 사구체 상피세포가 손상을 받고 분절성 병변이 형성되어 궁극적으로는 사구체의 위축을 가져오게 된다⁸⁾. 신원 (nephron)이 감소되면 사구체 내의 혈류역학에 이상이 초래되고 점진적인 신질환의 진행을 가져온다고 하였다. 또한 아프리카계 미국인에서 코카서스 인종보다 2-3배의 높은 유병률을 보인다는 보고를 통해, 유전적 인자도 병인에 관여할 것이라는 연구도 있었다^{6, 10)}. 독성 물질과 감염이 발병에 관여할 수 있다는 동물실험연구도 있다³⁾.

FSGS의 임상경과는 발병 후 점진적으로 신기능이 소실되고 약 5-10년 후에 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다^{11, 12)}. 최근의 연구에 의하면 성인 FSGS는 기존에 생각했던 것보다 스테로이드에 대해 반응이 더 좋다고 보고하고 있고¹³⁻¹⁶⁾, 일부 임상적 지표와 병리적 지표 등은 예후적인 측면에서 의미를 가진다고 알려졌다^{11-13, 17, 18)}.

신증후역의 단백뇨를 가진 환자의 반수에서 6-8년 내 말기 신부전으로 진행되는 반면, 비신증후역의 단백뇨를 가진 환자들은 10년 신생존율이 80% 이상으로 양호한 결과를 보인다고 알려져 있다^{11, 12, 19-21)}. 신증후역의 단백뇨를 가진 환자에서도 완전 관해나 불완전 관해를 이루면 신생존율이 의미있게 향상된다는 보고가 있었으나^{14-17, 21-23)}, 불행히 FSGS의 발병시 치료에 대한 반응 여부를 예측할 수 있는 확인된 임상 및 병리적 지표가 없는 것도 현실이다^{14, 21, 22)}. 이에 관해 최근의 한 연구는 발병 당시의 환자의 나이와 혈청 크레아티닌치를 말기 신부전 진행의 독립적 위험인자로, 병리 조직학적으로는 간질-세뇨관 섬유화의 정도를 치료 반응에 대한 예측인자로 제시하였다²⁴⁾.

이에 본 저자는 신촌 세브란스병원에서 FSGS를 진단받은 환자들의 진단 당시 임상양상과 병리조직 소견을 후향적으로 분석하여 면역억제 치료나 세포독성 치료에 대한 치료반응과 임상적 경과, 치료 반응에 대한 예후인자와 신부전으로의 진행에 영향을 주는 위험인자 등을 알아보려고 하였다. 아울러 신촌 세브

란스병원의 치료 성적과 환자의 신 생존율도 함께 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 환자군

1991년 9월부터 2002년 9월까지 신촌세브란스병원 내과에 입원하여 일차성 FSGS로 진단받은 15세 이상의 성인 40명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였으며, 2개월 이상 추적관찰이 가능하였던 환자들을 대상으로 치료 반응과 임상 경과를 분석하였다.

다음의 기준에 따라 FSGS를 정의하였고 본 연구 대상에 포함시켰다. ① 조직검사에서 사구체의 수는 4개 이상이 관찰되는 경우만을 본 연구에 포함시켰으며 ② 관찰되는 사구체들 중 일부만이 이환되며, 이환된 사구체는 유착을 동반 또는 동반하지 않은 모세혈관 내강의 폐색을 동반한 허탈 부위를 가지고 있으며, ③ 이차성 경화증을 유발할 만한 원인이 병리조직학적 또는 임상적으로 없는 경우를 기준으로 하였다. 즉, 환자의 진료기록을 조사하여 사구체 신염을 동반할 수 있는 전신질환의 증거가 있거나, 요관 역류질환을 동반한 경우, 일측 신절제술을 받은 경우, 단일신만을 가진 경우, HIV 감염자, 마약/향정신성 주사제 남용자 등은 배제하였다.

2. 치료 및 치료반응 판정

신기능의 평가는 혈청 크레아티닌치를 기준으로 정상 신기능은 123.8 $\mu\text{mol/liter}$ (현 단위 1.4 mg/dL) 이하, 신부전은 132.6 $\mu\text{mol/liter}$ (현 단위 1.5 mg/dL) 이상, 말기 신부전은 신대체요법이 지속적으로 필요한 경우로 정의하였다. 신생검 당시의 요단백량에 따라 신증후역의 단백뇨는 3 g/24 hr 이상으로, 비신증후역의 단백뇨는 3 g/24 hr 미만으로 하였다. 현미경적 혈뇨는 고배율 ($\times 400$)로 관찰한 한 시야내에 5개를 넘어서는 적혈구가 보이는 경우로 정의하였다. 고혈압은 2회 이상 안정상태에서 측정된 수축기 혈압이 140 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였고, 항고혈압제를 지속적으로 투약하고 있는 경우도 고혈압으로 판단하였다.

신증후역의 단백뇨 소견을 보이는 26명의 환자 중 3명은 고령, 신부전, 동반된 감염증으로 제외하고 나머지 23명에서 면역억제 치료를 우선적으로 시행하였

다. 비신증후역의 단백뇨 소견을 보이는 14명의 환자 중 비교적 나이가 적고 요단백량이 많으며 치료의 순응도가 좋을 것으로 판단되는 4명의 환자에서도 면역억제 치료를 우선적으로 시행하였다. 25명은 prednisolone 60 mg/day으로 치료를 시작하였으며 나머지 두 명은 혈당문제를 고려하여 저용량의 prednisolone 과 cyclosporin A 2-3 mg/kg (혈중 농도 200-300 ng/mL)으로 치료를 시작하였다. Prednisolone은 초기 용량으로 최소 4주에서 최대 16주간 투여하였고 이후 점진적으로 감량하여 약 16주에서 24주간 투여하였다. cyclosporin A는 각각 4개월과 50개월간 투여하였고 혈중농도에 따라서 투여용량을 조절하였으며 치료반응에 따라 투여기간을 조절하였다. 관해를 이루지 못한 환자나 관해 후 재발된 환자에 대해서는 저용량의 prednisolone과 함께 경구 제제 cyclophosphamide 1-2 mg/kg나 cyclosporin A 2-3 mg/kg을 함께 투여하였다. 면역억제 치료나 세포독성 치료를 시행받지 못한 환자 (n=13)의 대부분에서 안지오텐신 전환효소 억제제/안지오텐신-II 수용체 차단제와 필요한 경우 지질 강하제를 함께 투약하였다.

치료 후 반응으로 완전 관해는 요단백량이 250 mg/24 hr 미만으로 감소되고 혈청 크레아티닌치가 안정적으로 132.6 $\mu\text{mol/liter}$ 미만인 경우, 부분 관해는 요단백량이 260 mg-2.5 g/24 hr 또는 기존의 요단백량의 50% 이상 감소 및 혈청 크레아티닌치가 안정적으로 132.6 $\mu\text{mol/liter}$ 미만인 경우, 무반응은 지속적으로 요단백량이 2.51 g/24 hr 이상인 경우로 정의하였다.

3. 병리조직검사

대상 환자 중 후향적으로 병리조직학적 검경이 가능하였던 31예에서 다음의 특징들을 검사하였다: 사구체의 수, 사구체의 미만성 경화증의 정도, 사구체의 분절성 경화증의 정도, 유리양 물질 침착화 (hyalinosis) 동반 유무, 상피세포의 공포화 (epithelial vacuolization) 유무, 매산지움의 증식 유무, 간질 세뇨관 섬유화의 정도, 간질 염증의 정도, 세동맥 유리질 경화증, 혈관 내피 비후의 동반 유무, 급성 세뇨관 괴사의 동반 유무를 검사하였으며 신피질내 간질의 섬유화와 침윤 정도는 경도 (피질의 25% 미만 침범), 중등도 (피질의 25-50% 침범) 및 고도 (피질의 50% 이상 침범)로 나누었다.

치료에 대한 반응과 예후에 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 대상 환자의 연령, 성별, 고혈압과 현미경적 혈뇨 유무, 진단시 혈청 크레아티닌치, 알부민치, 총 콜레스테롤치, 24시간 단백뇨량 등 초기 임상 소견과 병리조직 소견을 치료 반응 유무에 따라 비교하였으며, 신부전으로 진행한 환자군과 신부전으로 진행하지 않은 환자군 사이의 초기 임상소견과 병리조직 소견을 비교 분석하였다.

4. 통계

본 연구의 통계처리를 위해서 SAS version 8.2 statistics package가 사용되었다. 모든 결과는 평균± 표준편차로 나타내었으며, 서로 다른 두 군간의 임상 및 병리조직학적 자료의 비교를 위한 분석 방법은 independent two-sample t-test와 chi-square test를 사용하였고 한 군내의 개체수가 적은 경우 Fisher's exact test를 사용하였다. 치료에 대한 반응과 신부전으로의 진행에 영향을 주는 예후인자를 알아보기 위한 다변량 분석은 Cox regression을 사용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 하였다. 생존 분석을 위해 Kaplan-Meier 방법을 사용하였으며 신생검 시기를 시작점으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자 40명의 평균 연령은 41.7±15.5세였으며 성별 분포는 남자 24명, 여자는 16명이었다. 고혈압과 현미경적 혈뇨는 각각 18명 (45%)과 14명 (35%)에서 관찰되었다. 신생검시 평균 크레아티닌치는 159.1±123.8 $\mu\text{mol/liter}$ 였으며 신부전 (혈청 크레아티닌 \geq 132.6 $\mu\text{mol/liter}$)인 환자는 20명(50%)이었다. 평균 24시간 요단백량은 10.0±10.1 g이었고, 신증후역의 요단백량 (3 g/24 hr)을 가진 환자는 26명 (65%)이며 이중 24시간 요단백량이 10 g 이상인 환자는 15명으로 전체 환자의 37.5%를 차지하였다. 첫 증상 발현 후 신생검까지의 평균 기간은 3.7개월 (1-36)이었으며, 평균 추적 관찰기간은 42개월 (2-131)이었다 (Table 1).

2. 신증후역 단백뇨 환자군과 비신증후역 단백뇨 환자군의 비교

신생검시 대상 환자 40명 중 26명 (65%)에서 신증

Table 1. Characteristics of FSGS Patients at Presentation

Number of patients	40
Age (yrs)	41.7 ± 15.5
Sex (M:F)	24:16
Hypertension	18 (45%)
Microscopic hematuria	14 (35%)
S-Cr ($\mu\text{mol/liter}$)	159.1 ± 123.8
Renal insufficiency (S-Cr $\geq 132.6 \mu\text{mol/liter}$)	20 (50%)
S-albumin (g/liter)	25 ± 12
Total cholesterol (mmol/liter)	8.86 ± 3.86
Proteinuria (mg/24 hr)	9,981 ± 10,110
Nephrotic range proteinuria	26 (65%)
Heavy proteinuria ($\geq 10 \text{ g/24 hr}$)	15 (37.5%)
Duration	
From presentation to biopsy (month)	3.7 (1-36)*
Follow up (month)	42 (2-131)*

S-Cr: serum creatinine, S-albumin: serum albumin

Data represent mean ± standard deviation

*Range

후역의 단백뇨가 있었으며 14명 (35%)의 환자에서 비신증후역의 단백뇨가 있었다. 신증후역 단백뇨군과 비신증후역 단백뇨군 사이에 나이, 성별, 고혈압 유무, 현미경적 혈뇨의 유무 등에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 신증후역 단백뇨군의 혈청 크레아티닌치는 $185.6 \pm 141.4 \mu\text{mol/liter}$ 였으며 비신증후역 환자군에서는 $114.9 \pm 35.4 \mu\text{mol/liter}$ 로 의미있는 차이를 보였다. 혈청 알부민과 총 콜레스테롤치에서도 각각 의미있는 차이를 보였다. 신증후역 단백뇨군의 24시간 요단백량은 $14,641 \pm 9,725 \text{ mg}$ 이었고 비신증후역 단백뇨군에서는 $1,326 \pm 815 \text{ mg}$ 이었다. 증상 발현 후부터 신생검까지의 기간은 신증후역 단백뇨 환자군에서는 1 ± 0.8 개월, 비신증후역 단백뇨 환자군에서는 8 ± 13 개월로 의미있는 차이를 보였으며, 추적 관찰 기간 등은 두 군간에 의미 있는 차이가 없었다 (Table 2).

후향적으로 조직병리학적 검경이 가능하였던 31예 중 신증후역 단백뇨 환자군과 비신증후역 단백뇨 환자군은 각각 22예와 9예였다. 관찰된 사구체 수는 각각 15.3 ± 10.7 개와 15.0 ± 11.1 개로 차이를 보이지 않았으며, 미만성 사구체 경화의 정도는 $8.8 \pm 16.3\%$ 와 $15.8 \pm 18.9\%$, 분절성 사구체 경화의 정도는 $29.1 \pm 15.0\%$ 와 $19.0 \pm 11.1\%$ 로 유의한 차이를 보이지 않았

Table 2. Clinical Parameters at Presentation in Nephrotic and Non-nephrotic Patients

	Non-nephrotic (n=14)	Nephrotic (n=26)
Age (yrs)	46 ± 9	39 ± 18
Sex (M:F)	6:8	18:8
Hypertension	7 (50%)	11 (42%)
Microscopic hematuria	6 (43%)	8 (31%)
S-Cr ($\mu\text{mol/liter}$)	114.9 ± 35.4	185.6 ± 141.4*
Renal insufficiency (S-Cr $\geq 132.6 \mu\text{mol/liter}$)	6 (43%)	14 (54%)
S-albumin (g/liter)	39 ± 8	18 ± 7*
Total cholesterol (mmol/liter)	5.91 ± 0.76	10.33 ± 3.78*
Proteinuria (mg/24 hr)	1,326 ± 815	14,641 ± 9,725*
Progression to CRF	8 (57%)	7 (27%)
Duration		
From presentation to renal biopsy (month)	8 ± 13	1 ± 0.8*
Follow up (month)	56 ± 38	35 ± 30

*p<0.05, compared with non-nephrotic patients

다. 간질 세뇨관 섬유화는 정도 이상인 경우는 각각 19예 (86.4%)와 9예 (100%)로 유의한 차이를 보이지 않았으며 중증도 이상에서도 유의한 차이가 없었다. 기타, 동반된 유리질양 물질 침착화, 상피세포의 공포화, 메산지움의 증식, 간질 부위의 염증 정도, 급성 세뇨관 괴사 유무, 세동맥 유리질 경화증, 혈관 내피 비후증 등에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 치료에 대한 반응

면역억제 치료를 받은 환자 27명 중 총 15명 (55.6%)에서 반응을 보였다. 신증후역의 요단백량 소견을 보인 환자 23명 중 완전 관해를 보인 환자군은 9예로 치료를 받은 환자군의 33.3%를 차지하였고, 부분 관해를 보인 환자군이 5예 (18.0%), 무반응군이 9예 (33.3%)였다. 비신증후역의 요단백량 소견을 보인 환자 4명 중 완전 관해를 보인 환자군이 1예 (3.7%), 부분 관해를 보인 환자군은 없었으며 무반응군이 3예 (11.1%)였다.

치료에 대한 반응 시기는 완전 관해/부분 관해를 보인 15명의 환자군에서 평균 17주 후에, 관해의 유지는 평균 81주 (8-268주)였으며 관해를 보인 환자의 33.3% (5예)에서 재발이 관찰되었다. 재발된 환자는

2차 치료로서 4예에서 prednisolone을 재사용하였고 나머지 1예는 cyclophosphamide를 사용하였다. Prednisolone을 사용한 4예 중 3예에서 완전 관해, 1예에서 부분 관해를 보였다. Cyclophosphamide를 사용한 예는 반응이 없어 cyclosporin A로 약제를 바꾸었으나 역시 반응이 없다가 안지오텐신 II 수용체 차단제를 사용 후 현재 완전 관해상태이다. 상기의 2차 치료 후 관해를 이룬 4명의 환자 중 2명에서 다시 재발하여 1예는 prednisolone, 나머지는 cyclosporin A를 사용한 후 현재 완전 관해상태이다.

신증후역의 무반응군 9명 중 6명이 2차 치료를 받았는데 1예에서 cyclophosphamide, 5예에서 cyclosporin A로 치료를 받았다. cyclophosphamide로 치료받은 1예는 완전 관해 소견을 보였고, cyclosporin A로 치료받은 환자 중 2예에서 반응을 하였고, 2예는 약제 사용기간이 충분치 않아 현재 평가를 할 수 없는 상태이며 1예는 반응이 없어 더 이상 면역억제나 세포독성 치료를 하지 않는 상태이다. 비신증후역의 무반응군 3명은 더 이상의 면역억제 치료 또는 세포독성 치료를 시행하지 않았다. 치료의 합병증으로는 쿠싱양 모양이 5예, 위장 장애 1예, 대퇴골 무혈성 괴사 1예, 불면증 1예, 그리고 정신병이 1예에서 관찰되었다.

4. 치료 반응군과 무반응군 사이의 비교

치료에 대한 반응군과 무반응군은 각각 15명과 12명이며, 나이, 성별, 고혈압 유무, 현미경적 혈뇨 유무, 혈청 크레아티닌치, 24시간 요단백량, 증상 발현 후 신생검까지의 기간과 추적 관찰 기간 등에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나, 무반응군 환자 중 7명 (58.3%)에서 만성 신부전으로 진행되었으나 반응군 환자 중 만성 신부전으로 진행한 환자는 관찰되지 않아 두 군간에 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$) (Table 3). 미만성 사구체 경화의 정도, 분절성 사구체 경화의 정도, 동반된 유리질양 물질 침착화, 상피세포의 공포화, 매산지움의 증식, 간질-세뇨관 섬유화 정도, 간질 부위의 염증정도, 급성 세뇨관 괴사 유무, 세동맥 유리질 경화증, 혈관 내피 비후 등 모든 병리조직학적 소견에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

치료 반응에 영향을 주는 예후 인자를 알아보기 위해 시행한 다변량 분석시, 여러 임상 및 병리 조직학적 지표 중 어떤 것도 유의한 통계적 의미를 갖지 않

Table 3. Comparison of Clinical Parameters at Presentation Based on Therapeutic Response

	Responder (n=15)	Non-responder (n=12)
Age (yrs)	39±17	39±17
Sex (M:F)	9:6	8:4
Hypertension	5 (33.3%)	7 (58.3%)
Microscopic hematuria	5 (33.3%)	4 (33.3%)
S-Cr ($\mu\text{mol/liter}$)	176.8±176.8	185.6±97.2
S-albumin (g/liter)	16±5	15±1
Total cholesterol (mmol/liter)	9.32±3.06	11.55±3.86
Proteinuria (mg/24 hr)	13,340±9,641	14,108±11,518
Duration		
From presentation to renal biopsy (month)	1.2±0.6	1.7±0.8
Follow up	30±20	32±32
Progression to CRF	0 (0.0%)	7 (58.3%)*

* $p < 0.05$, compared with responders

았다.

5. 정상 신기능을 유지한 환자군과 만성 신부전으로 진행된 환자군 사이의 비교

정상 신기능을 유지한 환자군 (n=25)과 만성 신부전으로 진행된 환자군 (n=15) 사이에 나이, 성별, 고혈압 유무, 현미경적 혈뇨 유무, 혈청 크레아티닌치에 유의한 차이가 관찰되지 않았으며 24시간 요단백량도 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다. 또한 정상 신기능을 유지한 환자군 중 진단시 신증후역의 요단백량 소견을 보이는 환자가 19명 (76.0%)으로 오히려 만성 신부전으로 진행한 환자군의 7명 (46.7%)보다 많았으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나, 정상 신기능을 유지한 환자군 중 신생검시 신부전 (혈청 크레아티닌치 $\geq 132.6 \mu\text{mol/liter}$) 소견을 보인 환자가 9명 (36.0%)인 반면, 만성 신부전으로 진행된 환자군에서는 11명 (73.3%)으로 의미있는 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 그리고, 만성 신부전으로 진행한 환자 15명에서 면역억제 치료 또는 세포독성 치료를 받은 7명 중 반응을 보인 환자는 없었으나, 정상 신기능을 보인 환자 25명 중 치료를 받은 20명 가운데 15명 (75%)에서 치료에 반응을 보여 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$). 기타, 추적 관찰기간은 두 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

Table 4. Characteristics of Clinical Parameters at Presentation Based on Progression to Chronic Renal Failure (CRF)

	Non-CRF (n=25)	CRF (n=15)
Age	38.3±15.8	47.4±13.6
Sex	17:8	7:8
Hypertension	9 (36%)	9 (60%)
Microscopic hematuria	9 (36%)	5 (33.3%)
S-Cr (μmol/liter)	159.1±50.3	159.1±61.9
S-albumin (g/liter)	20±10	32±12*
Total cholesterol (mmol/liter)	9.43±3.83	7.93±2.80
Renal insufficiency (s-Cr ≥132.6 μmol/liter)	9 (36.0%)	11 (73.3%)*
Proteinuria (mg/24 hr)	10,770±9,565	8,665±11,178
Nephrotics (24 hr protein >3.0 g)	19 (76.0%)	7 (46.7%)
Response to therapy	15 (75.0%)	0 (0.0%)*
Duration		
From presentation to renal biopsy (months)	4.1±9.6	2.9±2.7
Follow up (months)	41±32	44±37

*p<0.05 compared with non-CRF

미만성 사구체 경화의 정도, 분절성 사구체 경화의 정도, 동반된 유리질양 물질 침착화, 상피세포의 공포화, 메산지움의 증식, 간질-세뇨관 섬유화 정도, 간질 부위의 염증정도, 급성 세뇨관 괴사 유무, 세동맥 유리질 경화증, 혈관 내피 비후 등에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 만성 신부전으로의 진행에 영향을 주는 위험인자를 알아보기 위해 시행한 다변량 분석시, 여러 임상 및 병리조직학적 지표 중 어떠한 지표도 위험인자로서 의미가 없었다.

7. 생존 분석

전체 환자 40명에 대한 신 생존 분석시, 60개월 생존율은 79.8%였으며, 120개월 생존율은 24.0%이었다 (Fig. 1).

초치료로서 면역 억제치료를 시행한 군과 시행하지 않은 환자군과의 신 생존 분석시, 치료를 시행한 군에서 60개월 생존율은 85.7%, 치료를 시행하지 않은 군에서는 80.0%였으며, 치료를 시행한 군에서는 113개월 생존율 85.7%, 치료하지 않은 군에서는 20%의 생존율을 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다 (Fig. 2). 치료에 대해 관해를 보인 환자군의 68개월 신 생

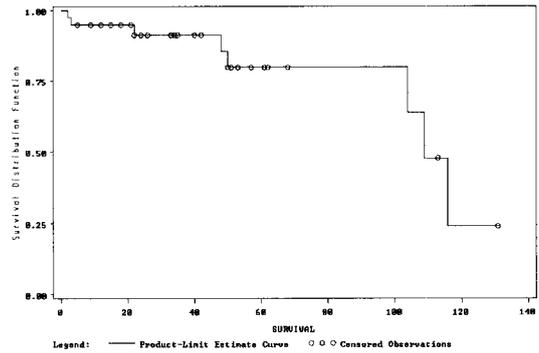


Fig. 1. Renal survival of 40 patients with FSGS. The survival rate was 79.8% after 60 months, and 24% after 120 months.

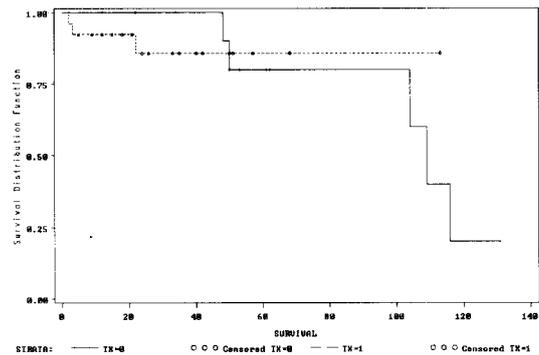


Fig. 2. Renal survival of treatment group (TX=1) and non-treatment group (TX=0). The difference of survival rates was not statistically significant between two group after 60 months and 113 months respectively, but the treatment group showed more improved survival duration than non-treatment group.

존율은 100%였으며, 관해를 이루지 못한 환자의 68개월 신 생존율은 71.4%로 이는 통계학적으로 유의하였다 (p<0.05) (Fig. 3).

고 찰

FSGS는 성인의 신증후군과 단백뇨의 주요한 원인 가운데 하나이다^{11, 25-28)}. 원발성 FSGS의 원인은 정확하게 알려져 있지는 않으나 스테로이드로 적절히 치료하면 과거보다 상당수의 환자가 관해되기 때문에 근래에 이 질환에 대한 관심이 증가되고 있다²⁸⁾. 현재 까지 대규모의 코호트 연구^{13, 28)} 등을 통해 공통적으로 받아들여지는 FSGS의 양상은 우선, 신증후역의

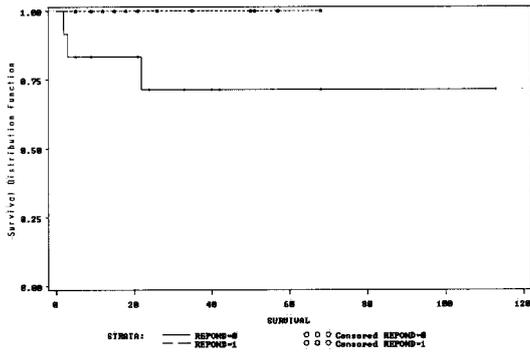


Fig. 3. Renal survival of treatment-responder (REPNOND=1) and non-responder (REPNOND=0). The difference of survival rates was statistically significant between two groups after 68 months.

단백뇨량을 보이는 FSGS는 비신증후역 단백뇨량을 보인 FSGS보다 예후가 좋지 않고, 신생검시 이미 증가된 혈청 크레아티닌 수치는 불량한 예후와 관련이 있으며, 상당한 수의 환자가 스테로이드 치료로 관해를 가져오며, 관해를 이룬 환자의 예후는 매우 좋다는 내용이다. 최근까지도 다양한 면역억제제나 세포독성 약제, 그리고 전통적으로 사용되던 스테로이드 치료에 의한 치료 성적이 보고되고 있으며, 이와 함께 치료에 대한 반응과 예후를 진단 당시의 여러 임상 및 병리 조직학적 지표를 통해 예측해 보고자 하는 시도가 있어 왔다^{21, 24, 29}). 본 연구에서는 치료 반응군과 무반응군 사이에 초기 임상적 지표를 조사한 결과 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 병리 조직학적 지표들 역시 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. Rydel 등²¹)은 치료 반응 유무가 예후와 가장 유의한 연관을 가진다는 결과와 함께 치료 반응을 예측할 수 있는 임상적, 조직학적 지표를 밝히고자 하였으나 의미있는 지표를 발견할 수 없었다. 국내외의 여러 보고에서도 치료 반응군과 무반응군 사이에 예측인자는 관찰되지 않았다고 보고하였고^{22, 29, 30}), 본 연구의 결과와 동일하였다. 그러나, 최근의 한 연구에서는 치료 반응에 대한 예측인자로서 병리 조직학적 소견인 간질성 섬유화의 정도를 제시하였다²⁴). 이 보고에 의하면, 반응군에서는 메산지움과 사구체 상피 세포의 과증식과 같은 활동성 병변이 더 자주 관찰되고, 무반응군에서는 메산지움의 경화와 간질-세뇨관 섬유화가 더 자주 관찰되어 이를 다변량 분석시 간질성 섬유화의 정도가 치료 반응에 대한 독립적 예측인자로 유의하다고 하

였다. 더욱이 FSGS의 진단시 병리 조직학적 소견에서 활동성 병변과 만성적 병변인 분절성 혹은 미만성 상흔이 함께 관찰되기 때문에, 가능한 빨리 치료하여 활동성 병변이 영구적 사구체 손상으로 진행됨으로써 생기는 신원의 소실을 막을 것을 제안하기도 하였다.

현재까지 많은 연구자들이 FSGS의 예후, 즉 신부전으로의 진행에 영향을 주는 지표를 찾고자 노력해 왔으며, 그 중 고혈압, 현미경적 혈뇨, 진단시 혈청 크레아티닌치의 증가, 신증후역의 단백뇨 등의 임상 소견과 분절성 경화의 정도, 사구체 문부 경화증, 간질-세뇨관 침범의 정도, 세동맥 유리질 경화증, 메산지움 증식 등의 병리조직학적 소견, 그리고 초치료시 스테로이드 치료에 대한 반응 등이 예후와 관련이 있을 것으로 보고하였다^{11, 31-34}). 본 연구에서는 정상 신기능을 유지한 군과 만성 신부전으로 진행한 군으로 나누어 초기의 임상적 지표 및 병리 조직학적 지표를 분석하였다. 두 군 사이에 진단시 나이, 성별, 고혈압 유무, 현미경적 혈뇨 유무, 24시간 뇨단백량, 경과 관찰 기간, 증상 발현 후 신생검까지의 기간 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 두 군간에 진단시 신부전 소견 (혈청 크레아티닌치 $\geq 132.6 \mu\text{mol/liter}$)이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 병리 조직학적으로는 어떠한 지표도 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료에 대한 반응은 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보여, 본 연구를 통해 원발성 FSGS 진단시 신부전 소견과 치료에 대한 반응 유무가 만성 신부전으로의 진행 유무를 예측케 하는 인자로 분석되었다. 다만, 다변량 분석시 의미있는 소견을 보이지 못하였는데 이는 단면 연구의 한계 때문인 것으로 판단된다. 본 연구 대상인 환자군에서, 신부전으로 진행된 환자군의 경과 관찰기간이 정상 신기능을 보이고 있는 환자군의 경과 관찰기간보다 상대적으로 길기 때문에 신생검 시점부터 현재 연구시점까지의 생존율에 영향을 주게되고 이로 인하여 다변량 분석시 만성 신부전으로 진행한 환자군과 정상 신기능 환자군의 여러 지표에 오차를 주었을 것으로 판단된다. 또한 생존율 분석시에도 이러한 영향으로 의미있는 지표를 보여주지 못한 것으로 판단된다. 좀더 장기간의 경과 관찰시 이러한 단면 연구의 오차를 극복할 수 있을 것으로 판단되며 향후 지속적인 추적 관찰과 대상 환자군의 확대가 필요할 것으로 보인다. 국내외 문헌²⁹)에서는 신부전으로 진행한 환자들의 예측인자로서, 진

단시 증가된 혈청 크레아티닌치만이 유의한 인자로 보고되었고, 치료에 대한 반응은 신기능 보존의 예측 인자로서 통계적 유의성을 갖지는 못했으나, 경계적 유의성에 근접하여 더 많은 예를 장기적으로 관찰할 경우 유의성을 가질 가능성이 높다고 기술함으로써 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 국외의 다른 문헌에서는 임상적 지표 중 나이와 신생검시 신부전의 정도를 말기 신부전의 진행에 유의한 위험인자로 보고하였고^{21, 35, 36)}, 병리 조직학적 지표 중 간질성 섬유화의 정도가 말기 신부전의 진행에 통계학적으로 유의하거나²¹⁾ 유의성에 근접한다는 보고가 있었다²⁴⁾. 본 연구에서는 세뇨관-간질 섬유화 정도가 신부전의 진행을 예측한다는 유의한 결과를 보여주지 못했으나 일부 문헌에선 세뇨관-간질 섬유화 정도는 사구체의 경화성 변화와 함께 진행성 신 질환 환자에서 두드러진다고 보고하였다^{15, 22, 37, 38)}. 본 연구에서 중등도 이상의 간질 섬유화는 31예 중 5예에서 관찰되어 대부분의 환자는 병변이 진행하지 않았기 때문인 것으로 추정된다.

신증후역의 단백뇨 소견을 보이는 FSGS 환자는 비신증후역의 단백뇨 소견을 보이는 FSGS 환자에 비해 불량한 예후를 보인다고 알려져 왔다^{11, 13, 19, 37)}. 그러나, 본 연구에서는 신증후역의 단백뇨가 신부전의 예후인자로서는 의미가 없었다. Pei 등¹⁴⁾은 이러한 차이를, 치료를 받았던 신증후역의 FSGS 환자군에서 보였던 높은 관해율로 설명을 하였고 이러한 관해군은 장기 신 생존율이 우수하였다. 최근 FSGS 환자의 치료성적에 대한 연구들에서는, 신증후역의 단백뇨를 가진 FSGS 환자에서 과거의 보고보다 높은 관해율을 보고하고 있으며, 관해를 보인 환자에서는 말기 신부전으로 진행하지 않는다고 보고하고 있다^{21, 24, 29)}. 본 연구에서도 치료에 반응을 보인 환자는 55.6%로 과거 보고보다 높은 관해율을 보였고, 관해를 보인 환자 중 본 연구의 관찰기간 동안 신부전으로 진행된 예는 없었다. 반면, 관해를 보이지 않은 신증후역의 FSGS 환자는 상당수에서 말기 신부전으로 진행하였다. 이는 치료로 관해를 유도하여 신부전으로의 진행을 방지할 수 있음을 보여주는 결과로 이전의 문헌에서도 동일한 결과를 확인할 수 있었다²¹⁾. 또한 본 연구에서는 관해를 이룬 환자의 33.3%에서 재발하였으나 면역 억제제나 세포 독성 약물을 적절히 투여함으로써 재발된 환자의 전예에서 관해되었고, 초기 약제에 반응하지 않았던 환자군에서도 면역 억제제나 세포 독성 약

물을 적극적으로 사용함으로써 치료한 환자의 반수에서 관해를 이룰 수 있었다. 신증후역의 요단백량을 줄이고 관해를 유지함으로써 장기적인 신 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대되나 환자군이 적어 향후 좀 더 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 시행한 생존 분석에서 전체 신생존율에 영향을 미치는 어떠한 인자도 관찰할 수 없었으나 치료군과 치료하지 않은 군 사이에 시행한 신 생존 분석시 116개월 이상 관찰한 경우 치료군에서 유의한 신 생존율의 우위를 확인할 수 있었다. 그리고 치료 반응군과 무반응군의 신 생존 분석시 (68개월) 통계학적으로 유의한 차이를 볼 수 있었다. 이는 치료군의 반응유무가 신 생존율에 유의한 영향을 미친다는 기존의 결과와 일치하였다.

결론적으로 치료에 대한 반응 유무가 신장의 장기적 예후를 결정할 수 있음에도 불구하고, 본 연구에서는 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 어떠한 임상적 지표 및 병리 조직학적 지표를 관찰할 수 없었으며, 만성 신부전으로 진행을 예측하는 요소로서, 진단시 혈청 크레아티닌치와 치료에 대한 반응 유무만이 통계학적으로 유의하였고, 병리 조직학적 지표 중 어떤 것도 유의하지 않았다. 따라서, 현재 문헌에서 보고되고 있는 바와 같이 장기간 면역 억제제를 사용하고, 재발시에도 적극적으로 면역 억제제나 세포 독성 약제를 적절히 사용하여 관해율을 향상시키는 것이 성인 초점성 분절형 사구체 경화증의 임상 경과를 호전시키고, 나아가 신장의 장기적 예후를 향상시킬 수 있는 최선의 방법으로 사료된다. 그리고, 진단시 신부전 소견이 있거나 치료에 대한 반응이 없는 환자군에서 보다 집중적인 치료와 주기적 신기능의 관찰이 요구된다.

= **Abstract** =

Prognostic Factor for Adult Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis

Young-Soo Song, M.D., Hun Young Choi, M.D.
Tae Hyun Yoo, M.D., Shin Wook Kang, M.D.
Joong Min Lee, M.D., Hyeon Joo Jeong, M.D.*
Ho Yung Lee, M.D., Dae Suk Han, M.D.
and Kyu Hun Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Pathology, Severance Hospital, Yonsei University School of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Primary focal segmental glomerulo-

sclerosis (FSGS) is a cause of nephrotic syndrome in adult. Although primary FSGS has been known to be refractory to treatment, recent studies reveal higher remission rate and better prognosis. And it has been reported that some clinical and histopathologic parameters are significant to prognosis. But, confirmative prognostic indices remain to be defined. In order to further clarify the prognostic factors for therapeutic response and risk factors for progression to chronic renal failure (CRF), we reviewed the medical records of primary adult FSGS patients.

Methods : Forty-adult patients diagnosed as primary FSGS between 1991 to 2002 were enrolled. We retrospectively analyzed the clinical and histopathological parameters of all patients at the time of renal biopsy. In addition, the therapeutic responses to immunosuppressants and the renal survival were analyzed.

Results : At the time of renal biopsy, 26 patients (65%) had proteinuria of the nephrotic range and 14 patients (35%) had proteinuria of the non-nephrotic range. The serum creatinine level was higher in nephrotic-ranged patients than that in non-nephrotic-ranged patients ($p < 0.05$). The other parameters were not significantly different between two groups. Twenty-seven patients were treated with immunosuppressants and 15 patients (55.6%) responded to the treatment. There was no significant difference in clinical or histopathological variables between the responders and the non-responders. High serum creatinine level at diagnosis and responsiveness to treatment appeared to be significant as risk factors for progression to CRF ($p < 0.05$). The patients treated with immunosuppressants had longer survival period, compared with those without treatment. And the responders had significantly longer survival period compared with the non-responders ($p < 0.05$).

Conclusion : The patients with initial impairment of renal function or poor response to therapy may have worse prognosis, and the intense treatment with regular follow-up of renal function should be recommended for these patients. (**Korean J Nephrol** 2004;23(1):36-45)

Key Words : Adult primary focal segmental glomerulosclerosis, Prognostic factor

참 고 문 헌

- 1) Rich A : A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 100:173-186, 1957
- 2) Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH : Primary glomerular diseases, in *The Kidney*(6th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, W.B. Saunders, 2000, p1278-349
- 3) Appel GB : Focal segmental glomerulosclerosis : Primer on Kidney Diseases(2nd ed), edited by Greenberg, San Diego, Academic Press, 1998, p160-164
- 4) Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, Ha SK, Lee HY, Kim PK : An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 42:247-254, 2001
- 5) Hass M, Spargo BH, Coventry S : Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies; A 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 26:740-750, 1995
- 6) Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH : Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome : A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30:621-631, 1997
- 7) Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A : Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 34:646-650, 1999
- 8) Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F : Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334: 878-883, 1996
- 9) D'Agati V : The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46:1223-1241, 1994
- 10) Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM : The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 27:647-651, 1996
- 11) Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M : Focal glomerulosclerosis : Natural history and treatment. *Nephron* 21:75-85, 1978
- 12) Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG : The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 10:213-218, 1978
- 13) Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ : The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood. *Medicine* 65:304-311, 1986
- 14) Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P : Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis : Regional Glomerulonephritis Reg-

- istry study. *Am J Med* **82**:938-944, 1987
- 15) Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C: The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults: A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* **36**:53-59, 1991
 - 16) Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN: Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* **63**:168-171, 1993
 - 17) Chan PC, Chan KW, Cheng IK, Chan MK: Focal sclerosing glomerulopathy: Risk factors of progression and optimal mode of treatment. *Int Urol Nephrol* **23**:619-629, 1991
 - 18) Ingulli E, Tejani A: Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* **5**:393-397, 1991
 - 19) Brown CB, Cameron JS, Turner DR, Chantler C, Ogg CS, Williams DG, Bewick M: Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ('malignant FSGS'). *Clin Nephrol* **10**:51-61, 1978
 - 20) Velosa JA, Torres VE, Donadio Jr, Wagoner RD, Holley KE, Offord KP: Treatment of severe nephrotic syndrome with meclufenamate: An uncontrolled pilot study. *Mayo Clin Proc* **60**:586-592, 1985
 - 21) Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM: Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* **25**:534-542, 1995
 - 22) Schwartz MM, Korbet SM, Rydel J, Borok R, Genchi R: Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: Prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* **25**:845-852, 1995
 - 23) Korbet SM: Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* **9**:1333-1340, 1998
 - 24) Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou A: Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* **15**:1348-1356, 2000
 - 25) Lewis EJ: Management of the nephrotic syndrome in adults, in *The Nephrotic Syndrome*, edited by Cameron JS, Glasscock RJ, New York, NY, Dekker 1988, p461-521
 - 26) The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* **98**:561-564, 1981
 - 27) Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome: A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* **27**:442-449, 1985
 - 28) Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* **23**:773-783, 1994
 - 29) 홍화경, 임천규, 최태진, 이성배, 최남수, 홍성표, 이태원, 김명재, 양문호: 성인 국소성 분절성 사구체 경화증의 임상경과 및 치료반응. *대한내과학회지* **54**(2):184-191, 1998
 - 30) Schwartz MM, Korbet SM: Primary focal segmental glomerulosclerosis: pathology, histological variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* **22**:874-883, 1993
 - 31) 허준, 하일수, 정해일, 최용: 소아의 국소성 분절성 사구체 경화증. *대한신장학회지* **13**:832-840, 1994
 - 32) Chiang ML, Hawkins EP, Berry PL, Barrish J, Hill LL: Diagnostic and prognostic significance of glomerular epithelial cell vacuolization and podocyte effacement in children with minimal lesion nephrotic syndrome and focal and segmental glomerulosclerosis: an ultrastructural study. *Clin Nephrol* **30**:8-14, 1988
 - 33) Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, Michael J, Adu D: The glomerular tip lesion: A steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* **27**:217-221, 1987
 - 34) Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F: The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* **33**(5):211-219, 1990
 - 35) O'Neill S, Walker F, Donohoe J, Carmody M, O'Dwyer WF: Focal sclerosing glomerulopathy: a review of 13 cases. *Ir Med J* **74**:371-372, 1981
 - 36) Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC, Gunnells JC, Krueger RP, Clapp JR, Robinson RR: Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine* **55**:67-87, 1976
 - 37) Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP: Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* **58**:568-577, 1983
 - 38) Wehrmann M, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendzi-orra H, Pressler H: Long term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis: An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* **33**:115-122, 1990