

Minimal lesion 腎症候群에서의 血清脂質과 高脂質蛋白血症

Hyperlipidemia and Hyperlipoproteinemia in Minimal Lesion Nephrotic Syndrome

서울大學校 醫科大學 小兒科學教室

徐 廷 琦

(指導教授: 高光昱)

緒論

高脂質血症(hyperlipidemia)은 腎症候群의 特徵的 所見의 하나로 cholesterol 뿐 아니라 phospholipid, triglyceride도 함께增加한다는 사실은 오래 前부터 잘 알려져 왔다.

이들 血清脂質은 대부분 特定蛋白과 結合하여 脂質蛋白의 形態로 存在하므로 이 疾患의 脂質代謝異常을 研究하는 데에는 各 血清脂質의 測定뿐 아니라 脂質相互間의 關係, lipoprotein pattern의 分析이 必要하다. 腎症候群患者의 脂質代謝異狀과 그 原因에 對하여 지속적인 많은 研究가 進行되고 있으나 아직까지 만족할만한 解答을 얻지 못하고 있는 실정이다.

腎症候群에서 血清脂質이 上乘하는 機轉에 對하여現在까지 알려진 바로는 血清 albumin 減少가 血清脂質增加의 主要因으로 作用하리라고 추측되고 있다.

hypoalbuminemia의 役割 外에도, 腎症候群患者의 肝에서의 lipoprotein 生成增加(Entenman et al., 1946; Borgström and Olivercrona, 1961; Havel and Goldfiem, 1961), lipoprotein lipase activity 減少(Rosenman, 1957; Gitlin et al., 1958; Hyman, 1968; Levine, 1967)等이 血清脂質上乘要因으로 지적되고 있다.

腎症候群患者에서 高脂質蛋白血症(hyperlipoproteinemia)의 頻度가 높고 또 高脂質蛋白血症이 粥狀硬化症과 密接한 關係가 있다고 알려진 이래, 腎症候群患者에서의 虛血性 心疾患의 發生 頻度의 增加 여부가 最近 臨床醫들의 關心을 끌고 있다.

腎症候群患者의 血清脂質 및 高脂質蛋白血症에 관하여 다수의 報告들이 있으나 腎生檢上 minimal lesion으로 確認된 單一한 patients群만을 對象으로 血清脂質 및 脂質蛋白을 分析한 경우는 많지 않다. 이 論文에서는 腎生檢에서 minimal lesion 腎症候群으로 留하진 37名

의 患兒에 對하여 高脂質蛋白血症(hyperlipoproteinemia)의 發生頻度, 血清脂質과 血清蛋白과의 相關性 및 各 血清脂質相互間의 關係를 檢討한 後 몇 가지 知見을 얻었기에 最近의 脂質蛋白代謝에 關한 論文 考察과 함께 報告하는 바이다.

分析對象 및 方法

分析對象은 1978年부터 1980年까지 最近 3年間, 腎症候群診斷下에 서울大學病院 小兒科 病室에 入院하였던 患兒 37名으로 이들은 모두 腎組織検查上 minimal lesion型으로 確認된 例이다. 入院時의 平均 年齡은 7年 10個月이며 男兒가 28名, 女兒가 7名이었다.

採血은 夜間禁食後 朝飯直前에 시험하였다.

測定方法으로는 血清 cholesterol은 Libermann-Burkhard 變法(Levin, 1967)에 依한 Technicon SMA 12/60 Auto Analyzer를 利用하였고 血清 triglyceride는 Hantzsch 反應을 利用한 DADE法, 血清 phospholipid는 酶素法, 血清 HDL-cholesterol은 dextran sulfate 및 MgCl₂를 沈降試液으로 使用한 Kostner(Kostner, 1976)

Table 1. Principal hyperlipoproteinemia and their major characteristics

TYPE	CHARACTERISTICS
Type I	Chylomicrons Present
Type IIa	Beta Elevated, Pre-Beta Normal
Type IIb	Beta Elevated, Pre-Beta Elevated
Type III	Presence of "Floating Beta" (VLDL with Abnormal Cholesterol Level)
Type IV	Increased Pre-Beta Normal Beta No Chylomicrons
Type V	Increased Pre-Beta Chylomicrons Present

—서정기 : Minimal lesion 신증후군에서의 혈청지질과 고지질단백혈증—

No	Age ¹⁾	Sex ²⁾	Prot ³⁾	Alb ⁴⁾	TC ⁵⁾	TG ⁶⁾	PL ⁷⁾	Ccr ⁸⁾	UP ⁹⁾	Type ¹⁰⁾	HDL-chol ¹¹⁾
29	7	M	4.0	1.4	500↑	476		112.6	2,386	III	52
30	7	M	5.6	2.0	450			66.7	3,678		27
				1.9	390	300					
31	13	F	5.2	2.5	310	258	274	40.8	4,183	IIb	89
32	12	M	5.7	3.5	245			38.7	452		119
				4.3	1.6	472	365		67.1	840	
33	9	M	4.0	1.6	425		534	75.0	2,396	IIb	
34	8	M	4.2	1.4	500	951		32.7	2,430	V	36
35	8	F	5.5	3.1	255			90.0	3,341		
				1.6	500↑	593					26
36	8	M	3.6	1.5	500↑	288		116.1	4,941		67
37	4	M	4.6	2.3	300	122		60.2	657		80

1) Age (year)

2) Sex (Male, Female)

3) Prot: Serum protein (gr/dl)

4) Alb: serum albumin (gr/dl)

5) TC: Total cholesterol (mg/dl)

6) TG: Triglyceride (mg/dl)

7) PL: Phospholipid (mg/dl)

8) Ccr: Creatinine clearance (ml/min/1.73m²)

9) UP: 24hr urine protein (gr)

10) Type: Lipoprotein type

11) HDL-Chol: HDL-cholesterol (mg/dl)

Fig. 1에 血清 cholesterol과 phospholipid 測定值 相互間의 關係를 圖示하였다. 한 예를 제외하고 血清 cholesterol이 增加된 모든 경우에 phospholipid의 增加를 보였으며 ($r=0.80$, $p<0.001$) TC/PL (Total cholesterol과 phospholipid 비율)은 正常值 0.79에 비해 대 부분이 높았다. 즉 腎症候群 患兒에서 血清 cholesterol과 phospholipid가 모두 增加하나 cholesterol值의 增加 정도는 phospholipid值의 增加 정도에 비해 더 높았다.

Fig. 2는 血清 cholesterol과 triglyceride 測定值 相互間의 關係를 圖示한 것이다. 一般的으로 血清 cholesterol 增加시에 血清 triglyceride도 增加하나 ($r=0.69$, $p<0.01$) TC/TG (Total cholesterol과 Triglyceride 間의 비율)는 TC/PL보다 個個患者에 따라 輝 선 變化가 심하며 더 不規則하였다.

血清脂質과 血清 albumin: Table 3에 表示된 本腎症候群患兒의 平均 血清 albumin 測定值는 2.1 gm/dl 이었으며 最低 0.8gm/dl로 부터 最高 4.0 gm/dl (remission 中)까지 分布되어 있으나 대부분의 測定值가 2.0 gm/dl 內外였다.

Fig. 3에 血清 cholesterol 値와 血清 albumin 値의 相互關係를 圖示하였다. 本腎症候群患兒에서 測定한 血清 cholesterol 値와 血清 albumin 値間에는 비교적 높은 相關關係를 觀察할 수 있었다 ($r=-0.72$, $p<0.001$).

Fig. 4에 血清 phospholipid 値와 血清 albumin 値와

의 相互關係를 圖示하였다. phospholipid 測定患兒 18例에서도 血清 phospholipid와 血清 albumin 間에 비교적 높은 相關關係를 보였다 ($r=-0.66$, $p<0.01$).

Fig. 5에는 血清 triglyceride 値와 血清 albumin 値와의 相關關係를 圖示하였다. triglyceride 測定患兒 31例의 血清 triglyceride 値와 血清 albumin 値間에는 統計的으로有意한 相關性을 觀察할 수는 있었으나 그 相關度가 TC-Alb, PL-Alb에 비해 훨씬 낮았다 ($r=-0.51$, $p<0.01$).

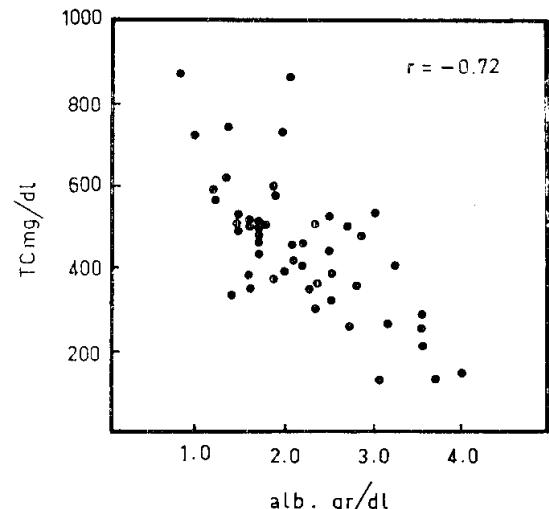


Fig. 3. Relation of serum cholesterol to serum albumin ($r=-0.72$, $p<0.001$)

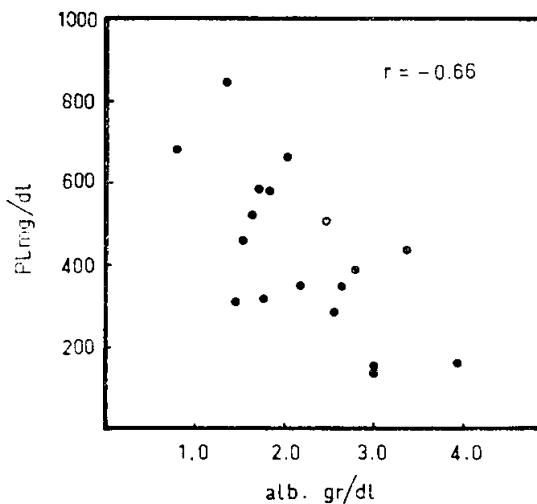


Fig. 4. Relation of serum phospholipid to serum albumin ($r=-0.66$, $p<0.01$).

血清脂質과 尿蛋白量：血清 cholesterol值와 24시간 尿蛋白量, 血清 phospholipid值와 24시간 尿蛋白量, 血清 triglyceride值와 24시간 尿蛋白量 間에는 統計學의으로 有意한 相關性을 觀察할 수 없었다.

Fig. 6는 血清 cholesterol 測定值와 24시간 尿蛋白量과의 關係를 圖示한 것이다.

Creatinine clearance의 경우에도 cholesterol, phospholipid, TG等 血清脂質들과 統計學의으로 有意한 相關關係를 發見할 수 없었다.

血清 脂質蛋白(Lipoprotein) 分析：血清 脂質蛋白(lipoprotein) 檢查는 患兒 23名에서 총 26回 시험하였

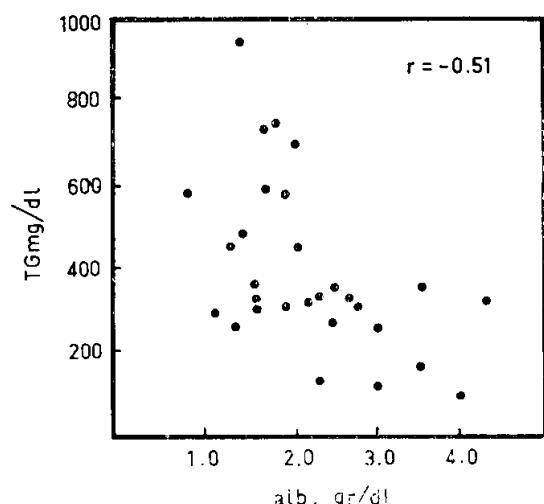


Fig. 5. Relation of serum triglyceride to serum albumin ($r=-0.51$, $p<0.01$).

다. 세 患兒에서는 再發로 因한 再入院 時에 各 1回씩
測定하였다. 結果는 Table 4와 같다.

血清脂質蛋白 檢查를 2回 시험하였던 患兒中 2名은 初回 檢查時에 LDL (β lipoprotein)과 VLDL (pre β lipoprotein)의 增加가 있었으나 再検査 時에는 正常 脂質蛋白型(lipoprotein pattern)을 나타냈으며, 나머지 한 患兒에서는 初回 檢查時 LDL (β lipoprotein)의 현저한 增加 (α ; 30.2%, pre β ; 0, β ; 69.8%)가 있다가 再發로 再入院하여 시험한 檢査에서는 오히려 VLDL (pre β lipoprotein)의 급격한 上乘(α ; 28.2%, pre β ; 33.6%, β ; 36.2%)을 보였으며, LDL의 百分率은 감소하였다.

血清脂質蛋白 分析結果를 보면, 총 26回 檢査中 高脂質蛋白血症(hyperlipoproteinemia)은 20回에서 觀察되었으며, 檢査者 別로는 총 檢査 患兒 23名中 19名(83%)

Table 4. The lipoprotein patterns in minimal lesion nephrotic patients.

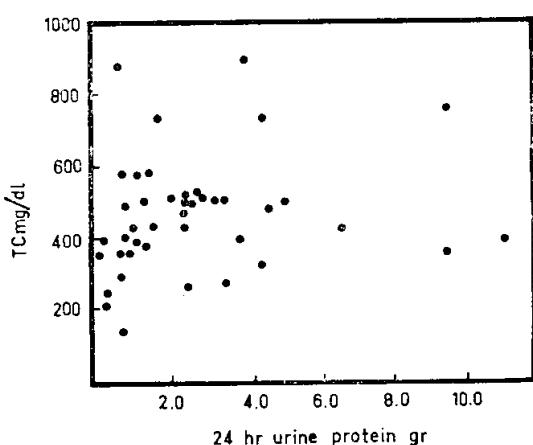


Fig. 6. Relation of serum cholesterol to 24hr urine protein.

The lipoprotein patterns	No. of analysis
Fredrickson type I	0
II a	1
II b	13
III	3
IV	2
V	1
normal pattern	6
Total	26

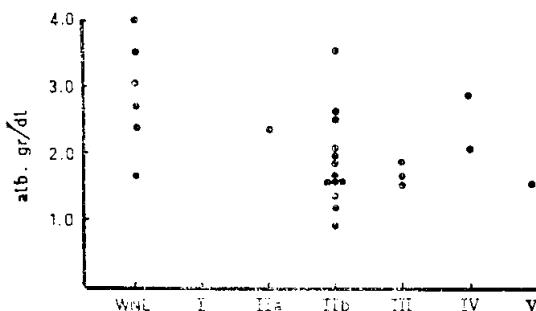


Fig. 7. Relation of serum albumin level to the type of hyperlipoproteinemia.

에서 高脂質蛋白血症(hyperlipoproteinemia)를 보였다. 高脂質蛋白血症 所見을 보인 20例(19名)을 Fredrickson에 의한 脂質蛋白血症 分類法으로 보면 Type IIa; 1例, Type IIb; 13例, Type III; 3例, Type IV; 2例, Type V; 1例였으며 Type I은 없었다.

高脂質蛋白血症을 보인 群과 脂質蛋白이 正常인 群의 血清 albumin, 血清脂質의 平均値를 보면 高脂質蛋白血症을 보인 20例의 平均 血清 albumin은 1.84 ± 0.64 gm/dl, 血清 cholesterol은 520 ± 166 mg/dl, 血清 phospholid는 476 ± 199 mg/dl, 血清 triglyceride는 491 ± 206 mg/dl였으며 正常脂質蛋白型을 보인 6例의 平均値는 각각 albumin; 2.82 ± 0.94 gm/dl, TC; 287 ± 1.42 gm/dl, PL; 295 ± 147 mg/dl, TG; 212 ± 113 mg/dl였다. Fig. 7을 보면 高脂質蛋白血症을 보인 群은 正常脂質蛋白型을 보인 群에 비해 血清 albumin值가一般的으로 낮음을 알 수 있다.

粥狀硬化症의豫防因子로써 最近 臨床的 關心의 對象이 되고 있는 HDL 내의 cholesterol 含量 즉 HDL-cholesterol을 일부 腎症候群 患兒(14名)에서 測定하였던 바 HDL-chol 平均 測定値는 57.1 ± 32.5 mg/dl로써 本院의 正常對照群値 52.2 ± 12.4 mg/dl에 비해 統計學적으로 有意한 차이가 없었다.

全 腎症候群 患兒 37名中 27名에서는 initial continuous steroid therapy에 完全 寛解(complete remission)를 보였으며 나머지 10名中 세 名은 residual proteinuria를 보였고 한 名은 臨床 症狀과 化學 檢查上 약간의 好轉을 보였으며 6名은 첫 Steroid 治療反應이 不良하여一部 患兒는 Cytoxin 治療를 받았다. Steroid 治療에 完全 寛解(complete remission)를 보인 27名의 平均 血清脂質 測定値는 각각 TC; 448 ± 153 mg/dl, TG; 360 ± 189 mg/dl, PL; 409 ± 172 mg/dl였으며 Steroid 治療反應이 만족스럽지 못했던 나머지 10名의 平均 血清

脂質測定値는 TC; 496 ± 217 mg/dl, TG; 453 ± 245 mg/dl, PL; 474 ± 251 mg/dl였으며, 兩患兒群에서의 血清 脂質値는 統計學的으로 有意한 差가 없었다.

考 按

血清脂質 相互間의 關係: 血清 cholesterol과 血清 phospholipid 測定値는 輕한 腎症候群을 제외하고는 거의 대부분에서 上乘한다. 이 測定値들은 症狀이 심해짐에 따라 점차적으로 增加하는 경향을 보이며 血清 cholesterol은 正常의 10倍까지도 上乘하나 血清 phospholipid는 cholesterol에 비해 增加度가 相對的으로 작은 편이다. 따라서 TC/PL率은 血清 cholesterol値가 上乘함에 따라 점차적으로 正常值 0.79보다 현저히 增加하여 1.6 또는 그 이상까지 增加한다(Baxter et al., 1960).

Fig. 1에 圖示된 本論文 患兒의 結果는 이와 같은 사실과 잘 符合한다.

血清 triglyceride는 血清 cholesterol이나 血清 phospholipid에 비해 測定時期, 食餉, 個人差 等에 影響을 많이 받으며 重症 腎症候群 患者가 아니면 상당수에서 正常値를 보인다고 한다. 그러나 重症 腎症候群이 될 때 따라 血清 triglyceride 增加度는 他 血清脂質의 增加度보다 현저히 커진다. 따라서 TC/TG率은 正常比率 1.8에 비해 훨씬 減少하여 0.2까지 되기도 한다. 즉 腎症候群에서의 TC/TG率은 매우 다양하며 이는 또한 脂質蛋白型(lipoprotein pattern)을 짐작하는 데 도움이 된다.

Fig. 1, 2에 圖示된 本論文 腎症候群 患兒의 結果에서도 나타난 바와 같이 血清 triglyceride 上乘과 血清 cholesterol 上乘間의相互關係는 血清 phospholipid 上乘과 血清 cholesterol 上乘間의相互關係에 비해 훨씬 不規則하다.

血清脂質과 血清 albumin: 血清脂質 上乘과 血清 albumin 減少間의 相關係性 與否는 腎症候群 患者에서 血清脂質이 上乘하는 機轉을 理解하는데 重要한 意義를 가진다.

일부相反되는 報告가 있기는 하나 大多數의 論文에서 血清 albumin 減少와 血清 cholesterol 增加, 血清 albumin 減少와 血清 phospholipid 增加間에는 높은 相關係係가 成立한다(Peters and Man, 1943; Thomas, 1951; Danowski et al., 1957)고 報告되었고 이와 같은 사실은 本論文의 結果와도 잘 符合된다. Baxter(1960), Newmark(1975)等의 腎症候群 患者에서 觀察된

血清 albumin 値와 血清 cholesterol 値 間의 높은 相關度 (Baxter, $r = -0.9$)에 비교해 볼 때 本 論文 患兒의 相關度는 이들 보다는 낮은 편이다.

Jensen(1967)의 腎症候群 患者 49名, McKenzie and Nestel(1968)의 腎症候群 患者 7名에서는 血清脂質值와 albumin 値 間에 相關性을 發見하지 못하였다고 報告한 바 있다.

腎症候群 患者에서 血清 albumin과 血清脂質과의 相關性은, 患者的 食餌(Peters and Man, 1943; Friedman et al., 1954), 營養狀態(Thomas, 1947), 投藥(Heyman, 1946), 合併症 등 血清脂質을 變化시키는 要因들을 고려하고, 正確하고 신빙성 있는 檢查法을 利用하여, 重한 患者로부터 輕한 患者 例까지 골고루 많은 測定值를 얻게 되면 더욱 명백히 나타나리라고 생각된다.

本 論文에서 血清 TG 上乘과 血清 albumin 減少 間의 相關度는, 여더 著者들의 報告와 같이, 血清 cholesterol 또는 phospholipid 上乘과 血清 albumin 減少 間의 相關度에 비해 훨씬 떨어지고 있다. 血清 TG(triglyceride)와 albumin과의 相關度가 기타 血清脂質(cholesterol, PL)과 albumin과의 相關度보다 훨씬 못하다는 사실은 血清 TG 濃度를 조절하는 機轉이 cholesterol이나 PL 濃度를 조절하는 機轉과는 같지 않을 것이라는 점을 시사한다고 하겠다.

Baxter(1962)는 cholesterol 또는 PL은 전 범위의 血清 albumin 値에 걸쳐 높은 相關關係가 觀察되나 TG에서는 血清 albumin 減少에 따른 規則的인 TG의 增加가 血清 albumin이 1gm/dl 이하에서만 명백히 觀察된다고 하였다. 本 論文의 경우에서는 TG 測定 時의 albumin 値가 거의 대부분 1.0~2.0gm/dl 사이에 있어서 이와 같은 結果는 확인하지 못하였다.

血清脂質과 尿蛋白量: 本 腎症候群 患兒에서 個個의 血清脂質(cholesterol, PL, TG)과 24시간 尿蛋白量과는 統計學의 으로 有意한 相關關係는 發見되지 않았는데, 이 이유로서는 Maunbach(1966)들이 지적한 바와 같이, 일부 腎症候群 患兒에서 腎內의 albumin catabolism의 增加와 tubular cell의 尿蛋白 再吸收가 일어나기 때문으로 생각된다.

本 論文에서 觀察된, 血清脂質이 血清 albumin과는 높은 相關關係를 가지는데 반하여 24시간 尿蛋白量과는 無關하였다는 사실은, 腎症患者의 血清脂質 上乘機轉에서 蛋白尿보다는 血清 albumin 減少의 役割을 相對적으로 강조하는 結果라고 생각된다. 마찬가지로 Creatinine clearance와 血清脂質值와 有意한 相關關係가 없다는 사실은 腎症患者의 脂質代謝 障碍은 腎機能과

직접적인 關係가 없다는 것을 의미한다고 하겠다.

腎症候群에서의 血清脂質蛋白(Lipoprotein): Chopra(1971)는 腎症候群 患者 33名中 52%(17名)에서 高脂質蛋白血症(hyperlipoproteinemia)을 觀察하였으며 이는 正常對照群에서의 高脂質蛋白血症 發生率 16%에 비해 매우 높은 頻度라고 지적하였다. 이들 患者的 高脂質蛋白血症의 型(hyperlipoproteinemia type)을 보면 LDL과 VLDL이 모두 增加한 Type IIb(Fredrickson)가 82%로 대부분을 차지하였다. Chopra의 患者는 腎組織 所見上 서로 다른 複合群으로 33名中 6例가 minimal lesion 腎症候群이었다.

腎生檢上의 minimal lesion 腎症候群 患兒만을 對象으로 한 本 論文에서의 高脂質蛋白血症 發生率이 83% (23名中 19名)로 Chopra에 비해 높았다. 高脂質蛋白型 別로는 Type IIb가 65%로 가장 많았다. 本院에서 minimal lesion型 (8名)을 포함한 複合腎症候群 患兒 25名을 對象으로 調査하였던 崔와 安(1979)의 資料에서 92% (23名)에서 高脂質蛋白血症을 보였으며 이들 23名中 14名(61%)이 Type IIb로 가장 많았다. Newmark(1975)의 複合群 患者 96名에서의 高脂質蛋白血症型은 이상의 結果와는 약간 差異가 있어서 Type IIa; 30名 IIb; 27名, III; 2名, IV; 7名 V; 30名이었다. Newmark의 患者中에는 minimal lesion型이 9名 (IIa 5名, IIb 2名, V 2名)이었는데 그에 의하면 統計的으로 有意한, 腎組織 病變에 따른 高脂質蛋白血症型(hyperlipoprotein type)의 差異는 없었다고 하였다.

腎症候群 患兒에서의 血清脂質蛋白 樣相은 症狀의 정도에 따라 달라진다. 軽症 腎症候群에서는 LDL (β lipoprotein)만이 增加하나 中症에서는 LDL (β lipoprotein)과 VLDL (pre β lipoprotein)이 同시에 增加한다 (Fredrickson type IIb). (Lewis & Page, 1953; Gofman et al. 1954). 重症에서는 VLDL (pre β lipoprotein)이 현저히 增加하는 것이 特徵적으로 어떤 경우에는 LDL은 增加되어 있지 않고 (Fredrickson type IV) HDL 減少까지 오기도 한다. VLDL과 TG는 일반적으로 血清 albumin 値가 1~2gm/dl 이하일 때에만 規則적으로 上乘한다.

같은 患者에서도 再發 時에 再測定한 脂質蛋白型이 처음과 달라지기도 하는데 이는 病의 進行과 症狀의 정도에 影響을 받기 때문이다. 이와 같은 사실은 本 論文의 患兒에서도 觀察할 수 있었다.

腎症候群 患者에서 VLDL의 增加는 血清 TG值의 增加와 血清乳化度(lactescence)로 짐작할 수 있는데 血清乳化度(lactescence)는 chylomicron과 또는 이와

유사한 lipomicron에 의한다고 한다(Albrink et al., 1955). 血清 TG의 增加는 VLDL의 增加를 의미하지만, 그러나 cholesterol의 增加는 血清 cholesterol의 가장 큰 부분이 LDL에 含有되어 있음에도 불구하고 LDL增加의 指標가 되지 못한다. 왜냐하면 腎症候群患者에서 TG가 增加하게 되면 VLDL에 含有되어 있는 cholesterol의 量이 增加하게 되기 때문이다. 그러므로 血清 cholesterol의 增加만으로는 LDL과 VLDL 어느 쪽이 增加하였는지 判定할 수 없다. 그러나 TG 测定值을 알면 脂質蛋白型을 상당히 정확하게 추측할 수 있다.

VLDL과 LDL은 어떤 한 쪽이 들면 다른 한쪽이 減少하게 된다. 그러므로患者에서 두 脂質蛋白이 모두 매우 높은 测定值를 보이는 경우는 거의 없다. 그러나 血清 albumin이 낮아져서 血漿內 渗透壓이 매우 낮아지면 VLDL에서 LDL로 變換이 어렵게 되어 TG rich VLDL은 增加하나 cholesterol rich LDL은 減少하게 된다. 또 腎症候群患者에서 VLDL이 增加하면 HDL은 減少하는데 이와 같은 脂質蛋白間의 變換 機轉에 대하여는 아직까지 잘 알려져 있지 않다(Levine et al., 1967; Barr et al., 1951).

腎症候群에서 高脂質蛋白血症의 原因으로는 肝의 脂質蛋白生成增加와 lipoprotein lipase作用減少로 因한 TG rich lipoprotein의 catabolism 減少가 중요시 된다.

血清脂質增加의 作用因子로 血清 albumin의 減少가 가장 重要視되고 있다. 出血을 계속 유발시키면 血清 albumin의 減少와 貧血로 因하여 血清脂質의 增加가 오며, 또 腎症候群患者에서 血清 albumin을 계속 주사하면 血清脂質이 減少한다는 실현들이 이를 뒷받침한다(Fishberg and Fishberg, 1927; Punsar et al., 1960).

血清 albumin의 減少는 肝에서의 albumin合成을 促進하며 이때 소위 "Protein Diabetes" 現象으로 lipogenesis가 활발해져서 血清脂質이 增加한다고 한다(March and Drabkin, 1955; Saffran & Kalant, 1959; Marsh and Drabkin, 1960). 또 한편으로는 血清 albumin이 減少하면 FFA와結合하여 血清脂質을 제거할 albumin 量이 적어지게 되므로 脂質이 增加하게 된다고도 한다.

血漿 渗透壓 減少도 肝에서의 脂質蛋白과 albumin合成의 重要한 자극이 된다(Rosenman et al., 1956; Soothill and Kark, 1956; March and Drabkin, 1958; Fawcett and Wynn, 1960; Allen et al., 1961; Conwill et al., 1977)고 한다. 腎症候群患者에서는 대개 血液이나 血漿量이 減少되어 있는데 특히 서 있을 때 심한 상태가 된다(Fawcett & Wynn, 1960). 이러한 觀點에서 볼 때 高脂質蛋白血症을 同伴한患者는 특별히 절대

안정이 필요하다.

이상에 記述한 albumin 減少, lipoprotein lipase 作用減少, 渗透壓 減少 外에도 hyperlipemia inducing agent Rosenman et al., 1956), clearing inhibition factor, encocrine factor들이 血清脂質 上乘要因으로 研究되고 있으나 아직까지 腎症候群에서의 高脂質蛋白血症의 機轉은 正確히 알려지지 않고 있다.

腎症候群에서의 虛血性 心疾患 危險度 :一般的으로 腎症候群患者의 高脂質蛋白血症에서 흔히 觀察되는 Fredrickson type IIb型은, 虛血性 心疾患과 많이 同伴되는 型이므로 最近 高脂質蛋白血症을 가진 腎症候群患者에서의 心疾患合併症과 粥狀硬化症 危險度에 대하여 論難이 많으나 아직까지 定說이 없다(Berlyne & Mallick, 1969; Porro & Bianchessi, 1969; Alexander et al., 1974; Wass et al., 1979).

LDL의 增加는 粥狀硬化心疾患의 危險性을 增加시킨다. 그러나 最近의 調査에 의하면 LDL보다도 HDL-cholesterol值가 이 心疾患의 危險性을 더 잘 나타내는 指標가 된다고 한다(Cartelli et al., 1975).

本論文의 患兒에서는 HDL-chol의 平均 测定值가 對照群과 차이가 없었다. 이와 같은 結果로 볼 때 이들 腎症候群患者에서의 粥狀硬化性 心疾患의 危險性은 그렇게 크지는 않을 것이라고 생각된다. 그러나 测定患兒數가 많지 않아 次後 계속적인 조사가 필요하리라고 생각된다. 完寔(remission)가 오지 않는患者에서 계속 高脂質血症을 보일 때에는 cholestyramine, clofibrate等 藥物療法은 副作用을 고려하여 使用하지 않는다면, 低 cholesterol食餉, 不飽和脂肪酸의 섭취 등을 권장하는 것이 좋을 것 같다.

結論

腎生検에서 minimal lesion 腎症候群으로 확인된 37名의 患兒에 대하여 高脂質蛋白血症의 發生 頻度, 血清脂質과 血清蛋白과의 相關性 및 各 血清脂質相互間의 關係, 이들 腎症候群患者에서의 虛血性 心疾患의 危險度 等을 考察하고 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 血清 cholesterol值의 增加 정도는 血清 phospholipid의 增加 정도에 비해 더 높았으며 TC/PL率은 正常比率 0.79에 비해 대부분에서 높았다(Fig. 1).

血清 cholesterol值增加 時에 triglyceride도 동시에 增加하나 TC/TG率은 TC/PL에 비해 매우 不規則하다(Fig. 2).

2. 血清 cholesterol值와 血清 albumin值, 또 血清 phospholipid와 血清 albumin值間에는 비교적 높은 相

關係($r=-0.72$, $r=-0.66$)를 觀察할 수 있었으나 血清 triglyceride值와 血清 albumin值 間의 相關度 ($r=-0.51$)는 이들에 비해 훨씬 낮았다(Fig. 3, 4, 5).

3. 血清脂質(cholesterol, phospholipid, triglyceride)과 24시간 尿蛋白量, 血清脂質과 Ccr사이에는 有意한 相關性이 없었다.

4. 血清脂質蛋白 檢查를 시험한 23名中 19名(83%)에서 高脂質蛋白血症을 보였으며 Type 別로는 LDL과 VLDL이 모두 증가한 IIb가 65%로 가장 많았다.

高脂質蛋白血症을 보인 患兒群은 脂質蛋白이 正常인 患兒群에 비해 血清 albumin值가 현저히 낮았다.

5. 本 腎症候群 患兒 一部에서 測定한 HDL-cholesterol 平均 測定值는 正常對照群과 차이가 없었다.

6. 血清 脂質 增加 정도와 Steroid 治療 反應 間에는 有意한 相關性이 없었다.

—ABSTRACT—

Hyperlipidemia and hyperlipoproteinemia in minimal lesion nephrotic syndrome

Jeong Kee Seo

(Directed by Prof. Kwang Wook Ko)

Department of Pediatrics, College of Medicine,
Seoul National University

Sera obtained from 37 hospitalized patients with minimal lesion nephrotic syndrome which is confirmed by kidney biopsy, were analyzed for serum albumin, serum lipids, 24hr urine protein, creatinine clearance, HDL-cholesterol.

In 23 of the patients lipoproteins were analyzed.

The following results were obtained.

1. Serum phospholipid (PL) was increased whenever serum total cholesterol (TC) was increased but to a lesser degree. The ratio of TC/PL were greater than normal with the greatest concentrations of TC (Fig. 1). All of the lipids increased together but the relationship between TC and TG (triglyceride) was very irregular as may be seen in Fig. 2.

2. Concentrations of serum cholesterol, phospholipid were related inversely to serum albumin levels ($r=-0.72$, $r=-0.66$ respectively, Fig. 3 and 4). The relationship between triglyceride and albumin was less regular than that of the other lipids (Fig. 5).

3. No significant correlation between serum lipids

and the 24hr urine protein loss or Ccr was noted (Fig. 6).

4. Serum lipoprotein patterns were determined in 23 patients. Nineteen of the 23 nephrotic patients had abnormal lipoprotein patterns. 65% of the hyperlipoproteinemias were Fredrickson type IIb(Table 4).

5. HDL-cholesterol levels were not lower than that of the normal.

6. No significant correlation between serum lipids and the steroid response was noted.

REFERENCES

- Albrink, M.J., Man, E.B., and Peters, J.P.: *The relation of neutral fat to lactescence of serum. J. Clin. Invest.*, 34:147, 1955.
- Alexander, J.H., Schapel, G.J., and Edwards, K.D.G.: *Increased incidence of coronary heart disease associated with combined elevation of serum triglyceride and cholesterol concentrations in the nephrotic syndrome in man. Med. J. Aust.*, 2:119, 1974.
- Allen, J.G., Baxter, J.H., and Goodman H.C.: *Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and gamma globulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis. J. Clin. Invest.*, 40:499, 1961.
- Barr, D.P., Russ, E.M., and Eder, H.A.: *Protein-lipid relationships in human plasma: II In atherosclerosis and related conditions. Am. J. Med.*, 11:480, 1951.
- Baxter, J.H., Goodman, H.C. and Havel, R.J.: *Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis. J. Clin. Invest.*, 39:455, 1960.
- Baxter, J.H. and Bethesda: *Hyperlipoproteinemia in nephrosis. Arch. Int. Med.*, 109:742, 1962.
- Berlyne, G.M. and Mallick, N.P.: *Ischaemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. Lancet*, 2:399, 1969.
- Borgström, B.O. and Olivercrona, T: *The metabolism of palmitic acid- C^{14} in functionally hepatectomized rats. J. Lipid Res.*, 2:263, 1961.
- Castelli, W.P., Doyle, J.T., Gordon, T., Hames, C.G., Hjortland, M.C., Hulley, S.B., Kagan, A. and Zukel, W.J.: *HDL cholesterol (HDLC) in coronary artery disease. A cooperative lipoprotein phenotyping study. Circulation*, 52:311, 1975.
- Choi, Y. and Ahn, C.: *Hyperlipoproteinemia in*

- nephrotic syndrome. Unpublished data from Seoul National University hospital, Seoul, Korea.
- Chopra, J.S. and Mallick, N.P.: Hyperlipoproteinemias in nephrotic syndrome. *Lancet*, 1:317, 1971.
- Conwill, D.E., Granger, D.N., Cook, B.H., Johnson, B.B. and Taylor, A.E.: The effect of serum oncotic pressure on serum cholesterol levels: A study in normal and nephrotic subjects. *So Med. J.*, 70:456, 1977.
- Danowski, T.S., Weigand, F.A., Greenman, L., Gailani, S., Greenberg, W.V. and Matter, F.M.: Corticotropin (ACTH) therapy of nephrotic syndrome in children: II Laboratory findings in 106 instances. *AMA Am. J. Dis. Child.*, 93:604, 1957.
- Entenman, C., Chaikoff, I.L. and Zilversmit, D.B.: Removal of plasma phospholipids as a function of the liver: Effect of exclusion of the liver on the turnover rate of plasma phospholipids as measured with radioactive phosphorus. *J. Biol. Chem.*, 166: 15, 1946.
- Fawcett, J.K. and Wynn, V.: Effect of posture on blood volume and some blood constituents. *J. Clin. Path.*, 13:304, 1960.
- Finley, P.R., Schifman, R.B., Williams, R.J. and Lichi, D.A.: Cholesterol in high-density lipoprotein: use of Mg²⁺/Dextran sulfate in its enzymic measurement. *Clin. Chem.*, 24:931, 1978.
- Fishberg, E.H. and Fishberg, A.M.: The mechanism of the lipemia of bleeding. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 25:296, 1927.
- Fredrickson, D.D., Levy, R.I. and Lees, R.S.: Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorders. *N. Engl. J. Med.*, 276: 34, 94, 148, 215, 273, 1967.
- Friedman, M., Rosenman, R.H. and Byers, S.O.: The role of exogenous lipids in the hyperlipidemia and hypercholesterolemia of nephrotic rats. *J. Clin. Invest.*, 33:703, 1954.
- Gitlin, D., Cornwell, D.G., Nakasato, D., Oncley, J.L., Hughes, W.L. and Janeway, C.A.: Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome. II The lipoproteins. *J. Clin. Invest.*, 37:172, 1958.
- Gofman, J.W., Rubin, L., McGinley, J.P. and Jones, H.B.: Hyperlipoproteinemia. *Am. J. Med.*, 17:514, 1954.
- Havel, R.J. and Goldfien, A.: The role of the liver in the transport and metabolism of fatty acids and triglycerides in the Dog. *J. Lipid Res.*, 2:389, 1961.
- Heymann, W. and Stratzman, V.: Lipemic nephrosis. *J. Pediatr.*, 28:117, 1946.
- Hyman, L.R., Wong, P.W.K. and Grossman, A.: Plasma lipoprotein lipase in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 44:1021, 1968.
- Jensen, H., Rossing, N., Andersen, S.B. et al.: Albumin metabolism in the nephrotic syndrome in adults. *Clin. Sci.*, 33:445, 1967.
- Kostner, G.M.: Enzymatic determination of cholesterol in high density lipoprotein fractions prepared by polyanion precipitation. *Clin. Chem.*, 22:695, 1976.
- Levine, J., Morgenstern, S. and Vlastelica, D.: A direct Libermann-Burchard method for serum cholesterol. Automation in analytical chemistry. *Technicon Symposia*. 1967.
- Lewis, L.A. and Page, I.H.: Electrophoretic and ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins of normal, nephrotic and hypertensive persons. *Circulation*, 7:707, 1953.
- Marsh, J.B. and Drabkin, D.L.: Metabolic channeling in experimental nephrosis. II Lipid metabolism. *J. Biol. Chem.*, 212:633, 1955.
- Marsh, J.B. and Drabkin, D.L.: Metabolic channeling in experimental nephrosis: V. Lipid metabolism in early stages of the disease. *J. Biol. Chem.*, 230: 1983, 1958.
- Marsh, J.B. and Drabkin, D.L.: Experimental reconstruction of metabolic pattern of lipid nephrosis: Key role of hepatic protein Synthesis in hyperlipemia. *Metabolism*, 9:946, 1960.
- Maunsbach, A.B.: Absorption of I^{125} -labelled homologous albumin by rat kidney proximal tubule cells: a study of microperfused single proximal tubules by electron microscopic autoradiography and histochemistry. *J. Ultrastruct. Res.*, 15:197, 1966.
- Mckenzie, I.F.C. and Nestel, P.J.: Studies on the turnover of triglyceride and esterified cholesterol in subjects with nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 47:1685, 1968.
- Newmark, S.R., Anderson, C.E., Donadio, J.V. and

—Seo, J.K.: Hyperlipidemia & hyperlipoproteinemia in minimal lesion nephrotic syndrome—

- Ellefson, R.D.: *Lipoprotein profiles in adult nephro-
tics. Mayo Clin. Proc.*, 50:359, 1975.
- Nishi, H.H. and Rhodes, A.: *Automation in analytical
chemical technicon symposium*. 321, 1965.
- Peters, J.P. and Man, E.B.: *The interrelationships
of serum lipids in patients with diseases of the
kidneys. J. Clin. Invest.*, 22:721, 1943.
- Porro, G.B. and Bianchessi, M.: *Ischaemic heart
disease complicating nephrotic syndrome. Lancet*,
2:804, 1969.
- Punsar, S., Hartel, G., Louhija, A. and Heinonen,
O.P.: *Hemorrhagic lipemia in rat. Nature (Lond.)*,
186:888, 1960.
- Rosenman, R.H., Friedman, M. and Byers, S.O.: *The
causal role of plasma albumin deficiency in experi-
mental nephrotic hyperlipidemia and hypercholesterolemia. J. Clin. Invest.*, 35:522, 1956.
- Rosenman, R.H., Byers, S.O. and Friedman, M.: *Plasma lipid interrelationships in experimental
nephrosis. J. Clin. Invest.*, 36:1558, 1957.
- Saffran, J. and Kalant, N.: *Mechanisms of hyperlipidemia in experimental nephrosis. J. Clin. Invest.*,
38:1717, 1959.
- Soothill, J.A. and Kark, R.M.: *The effects of infusions of salt-poor human albumin on serum cholesterol,
cholinesterase, and albumin levels in healthy subjects
and in patients III with the nephrotic syndrome.
Clin. Res. Proc.* 4:140, 1956.
- Thomas, E.M.: *Total and fractional blood lipid levels
in diseases of childhood. Am. J. Dis. Child.* 74:563,
1947.
- Thomas, E.M., Rosenblum, A.H., Lander, H.B. and
Fisher, R.: *Relationships between blood lipid and
blood protein levels in the nephrotic syndrome. AMA
Am. J. Dis. Child.* 81:207, 1951.
- Wass, V.J., Jarrett, R.J., Chilvers C. and Cameron,
J.S.: *Does the nephrotic syndrome increase the risk
of cardiovascular disease? Lancet*, 2:664, 1979.