

알포트 증후군의 근거기반 진료 권고안

임상의를
위한
진료지침

2025년



대한신장학회
THE KOREAN SOCIETY OF NEPHROLOGY



대한소아신장학회

알포트 증후군은 난청과 함께 점차 진행되는 신기능 저하와 사구체신염을 특징으로 하는 질환으로, 신장 전문 의사들이 주로 다루는 대표적인 유전성 신질환입니다. 다양한 임상 증상과 징후를 동반하기 때문에 여러 전문 분야 간의 협력이 필수적입니다. 말기 신부전으로 진행할 수 있는 것으로 알려져 있으나 아직 완치법이 없는 실정입니다. 하지만 최근 많은 연구를 통해 조기 진단 및 조기 치료가 질환의 예후를 크게 개선할 수 있음이 밝혀졌습니다.

과거에는 주로 소아에서 진단되었으나, 최근 유전 진단의 발전으로 인해 다른 원인으로 진단되었던 만성 콩팥병 환자들이 뒤늦게 알포트 증후군으로 확인되는 사례가 증가하고 있습니다. 이에 따라 성인을 진료하는 내과 의사들 역시 이 질환에 대해 관심을 가져야 하는 필요성이 높아지고 있습니다.

이 진료지침은 알포트 증후군 환자들을 진료하는 의료진들이 더욱 정확하고 체계적인 진단과 치료를 수행할 수 있도록 돕기 위해 마련되었습니다. 소아청소년과, 신장내과, 병리과, 이비인후과, 안과 등 다양한 전문 분야의 전문가들이 지식과 경험을 집약한 결과물로, 희귀질환으로 분류되는 알포트 증후군은 대규모 임상시험이나 연구가 부족한 실정이지만, 최신 자료를 반영하여 신뢰성 높은 지침을 만들기 위해 노력했습니다.

본 진료지침을 통해 우리나라 진료 현장에서 알포트 증후군에 대한 이해를 높이고, 환자들의 건강과 삶을 개선하는 데 기여할 수 있기를 기대합니다.

유전신질환연구회 회장 고신대학교병원 신장내과 교수 **신 호 식**

알포트 증후군 진료지침 개발위원장 서울대학교병원 소아청소년과 교수 **강 희 경**

추천의 말

대한신장학회에서 발간한 알포트 증후군의 근거기반 진료 권고안은 상염색체 우성 다낭신과 함께 가장 흔한 유전성 신질환으로 여겨지는 알포트 증후군에 대한 체계적이고 표준화된 진료 지침을 제공합니다. 본 권고안은 현재까지 축적된 연구와 진료 데이터를 철저히 검토하여, 환자들에게 가장 적합한 진단과 치료 계획을 수립하는 데 기여하도록 만들어졌습니다.

이 권고안은 알포트 증후군 환자의 표준 진료를 지원할 뿐만 아니라, 향후 이 질환에 대한 연구 기반을 구축하고, 전향적 임상연구를 활성화하는 데에도 중요한 역할을 할 것으로 기대됩니다.

이를 통해 알포트 증후군의 이해를 심화하고, 환자들에게 보다 나은 의료 서비스를 제공하는 데 이바지하고자 합니다.

이번 권고안의 발간을 위해 헌신적으로 기여해 주신 편집위원회와 모든 관계자들에게 깊은 감사의 말씀을 드립니다. 여러분의 노력 덕분에 신뢰할 수 있는 지침이 마련되었으며, 이는 학계와 의료 현장에서 유용한 기준이 될 것입니다.

대한신장학회 이사장 박 형 천

목 차

I. 지침 개발 과정

1. 진료지침 개발 범위와 목적	8
2. 진료지침 개발 집단 및 이해당사자의 참여	8
3. 진료지침 개발 방법	9
4. 진료지침의 갱신과 방법	11
5. 지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성	12
6. 진료지침 보급계획	12
7. 용어 정의 및 표현 일러두기	12

II. 알포트 증후군에 대한 이해

1. 알포트 증후군의 개요	14
a) 알포트 증후군의 정의	14
b) 알포트 증후군의 원인	14
c) 알포트 증후군의 병태생리	15
① 유전학	15
② 병인	17
d) 알포트 증후군의 임상 소견	20
① 신장 관련 임상 증상	20
② 신장 외 임상 증상	21
(1) 귀 관련 증상	21
(2) 눈 관련 증상	26
(3) 기타	29
③ 임상에서 알포트 증후군을 의심해야 하는 경우	29
2. 알포트 증후군의 경과 및 예후	30
a) 성염색체 연관 알포트 증후군	30
(X-linked Alport Syndrome, XLAS)	
b) 상염색체 열성 알포트 증후군	31
(Autosomal Recessive Alport Syndrome, ARAS)	
c) 상염색체 우성 알포트 증후군	31
(Autosomal Dominant Alport Syndrome, ADAS)	

목 차

III. 알포트 증후군의 진단과 치료

1. 알포트 증후군의 진단	36
a) 병리 진단	36
b) 유전 진단	40
2. 근거기반 약물치료 권고안	45
a) 권고안 요약	45
b) 핵심 질문별 권고안	46
① 핵심질문 1. RAS blockade	46
② 핵심질문 2. Cyclosporine	55
③ 핵심질문 3. Mineralocorticoid receptor antagonist	64
④ 핵심질문 4. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors	71
3. 알포트 증후군의 약물 치료 외 관리	79
a) 신장 이식	79
① 알포트 증후군에서 신장이식의 예후	79
② 생체신장이식의 공여자 선정	80
③ 신장이식 후 항사구체기저막신염	82

[부록] 핵심질문 별 문헌 검색전략	86
----------------------------	----

* 참고문헌은 각 부분 제목 또는 소제목 뒤에 있습니다.

I 지침 개발 과정

1

진료지침 개발 범위와 목적

1 지침 개발 배경 및 목적

알포트 증후군은 난청 등과 함께 진행성 사구체신염을 보이는 질환으로, 궁극적으로 신기능 저하에 의한 말기 신부전에 도달하는 대표적인 유전성 신질환이다. 신장 외에도 난청, 수정체 및 망막 이상 등을 동반할 수 있어 안과 및 이비인후과와의 긴밀한 진료와 필요하며, 진단을 위해서는 신장 조직검사 및 유전자 검사 등을 진행해야 하므로 영상의학과, 병리과, 임상유전체의학과 등 여러 학과와의 협력이 요구되는 질환이다. 또한, 이전에는 주로 소아에서 진단되었으나, 최근 유전 진단의 발전으로 다른 원인으로 인한 만성 콩팥병 환자라고 생각했던 환자들이 알포트 증후군으로 진단되는 경우들이 늘어나고 있어 내과 의사들도 주목해야 질환으로 변화하고 있다. 이에 본 진료 지침에서는 알포트 증후군의 진단과 치료에 대한 새로운 근거자료들을 국내 여건에 맞게 반영할 필요성이 제기됨에 따라, 대한신장학회 유전신질환연구회에서 알포트 증후군 진료지침을 제정하고자 하였다.

본 진료지침에서는 알포트 증후군의 정의, 원인 및 병태생리, 진단, 기본적인 접근 방법에 대해서는 알려진 바를 토대로 앞부분에 기술하였으며, 치료와 관련한 핵심 질문에 대한 최신 근거들을 리뷰하여 근거기반 약물치료 권고안을 제시하였다. 이 지침은 알포트 증후군 환자를 진료하는 임상의들이 근거에 기반한 진단과 임상 의사 결정을 하는 데에 도움을 줄 목적으로 작성되었다. 또한 수련 과정에 있는 전공의, 전임의 및 교육 담당 의사들의 교육 자료로도 활용하고자 하며, 향후 해결되지 않은 영역에 대한 추가 연구를 통해 의문점을 해소하고자 한다. 궁극적으로는 알포트 증후군의 지속적인 관리를 통한 환자 개개인의 삶의 질 및 예후 개선과 사회경제적 부담을 경감하는데 기여하고자 한다.

2 지침 사용자

알포트 증후군 환자를 진료 혹은 진단하는 1차, 2차, 3차 의료기관 의사(소아청소년과, 내과 및 신장내과, 병리과, 이비인후과, 안과 전문의 포함)

3 지침이 다루는 인구집단

알포트 증후군으로 진단받은 환자

2

진료지침 개발 집단 및 이해당사자의 참여

진료지침 개발의 전문성, 대표성 및 지속성을 고려하여 대한신장학회 유전신질환연구회를 통해 진료지침개발 위원회를 발족하여 위원장(서울대학교 소아청소년과 강희경 교수)을 임명하였다. 진료지침개발위원회는 위원장이 대한신장학회 및 유관 학회의 추천을 받아 소아청소년과 신장 전문의, 신장내과, 이비인후과, 안과, 병리과 전문의로

구성된 개발실무위원회와 검토위원회를 구성하였다. 개발 실무위원회는 진료지침 개발 방법론 분야의 전문가를 포함하여 총 18명의 위원으로 구성되었다. 관련 전문가 집단의 다양성 확보를 위해 각급 의료기관에서 알포트 증후군과 관련된 업무에 종사하고 있는 전문가들을 위원으로 위촉하였으며, 문헌 검색, 체계적문헌연구 및 진료지침 개발 방법론 적용 등을 위해 방법론 전문가 1인이 포함되었다.

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

개발 실무 집단에서 진료지침 개발을 위한 핵심 질문을 치료 부분에 대해서 4개 항목, 전체 8문항으로 도출하였다. 정기적으로 전체 위원이 참석하는 운영회의를 개최하였고, 실무위원회 구성원의 협업을 통해 진료지침에서 다루게 될 주제를 결정하고, 문헌 검색, 비판적 검토, 메타 분석(가능한 경우), 근거수준 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(핵심 질문 선정, 근거검색과 선택, 근거표 작성, 질 평가 및 권고문 초안작성 등) 방법론 전문가의 교육을 통해 개발하고 최종 검토를 진행하였다.

개발된 진료지침의 출판 전 자문 및 외부 검토 의견을 수렴하기 위해, 권고문 합의 단계에서 개발 위원회와는 별도로 진료지침의 최종 사용자로 예상되는 임상 전문가 집단인 대한신장학회 진료지침위원회 및 대한소아신장학회의 정회원들께 독립적인 검토를 의뢰하였다. 외부 위원에게 자문한 항목은 다음과 같다: 1) 진료지침 개발의 필요성과 적절성, 2) 진료지침 개발의 방법론적 엄격성, 3) 권고안 결정의 합리성, 4) 전반적인 진료지침에 대한 동의 정도 및 활용성, 5) 개별 권고문에 대한 수정 의견. 초안 파일은 자문위원 및 각 학회에 배포하여 의견을 수렴하였다. 이후 운영위원, 자문위원, 유관 학회 추천 인사, 관련 전문가들, 방법론 전문가들이 참여한 논의를 통해 이해관계자 의견 반영, 외부 검토, 실행방안에 대한 피드백을 받았다. 이렇게 도출된 수정 의견을 진료지침 내용에 반영한 후, 추가적인 의견 수렴과 재검토를 거쳐 최종 확정된 진료지침이 출판되었다.

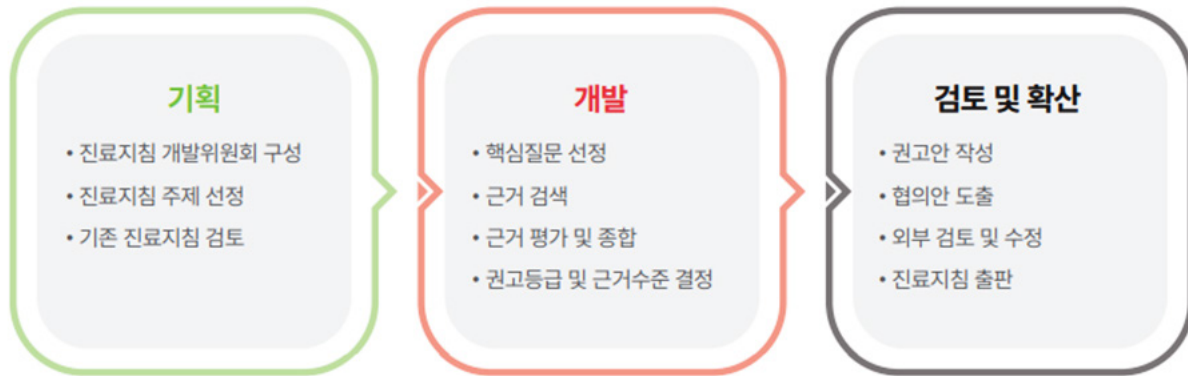
3 진료지침 개발 방법

1 전체적인 진료지침의 개발 방법

알포트 증후군은 희귀질환으로 이 질병에 해당하는 기존의 문헌이 매우 제한적이어서, 핵심 질문 도출을 통한 진료지침 개발이 매우 어렵다는 점을 고려하여 본 진료지침의 운영위원회 및 개발실무위원회의 논의를 거쳐 ‘알포트 증후군의 약물치료’ 부분을 제외한 알포트 증후군의 진단, 경과, 예후 등에 대해서는 이 질환과 관련된 다양한 분야의 전문가들(소아청소년과, 신장내과, 병리과, 이비인후과, 안과 등)이 직접 문헌을 검색 혹은 리뷰하는 *de novo* 방식으로 지침을 개발하였다.

진료지침의 개발 단계는 그림 1과 같이 3단계로 기획, 개발 과정, 검토 및 확산 단계로 진행되었다. 이 중에서 치료에 해당하는 실제 권고문 개발과 관련된 주요 과정을 1) 핵심 질문 선정, 2) 근거 검색, 3) 근거 평가 및 종합, 4) 권고 등급 및 근거수준 결정, 5) 권고문 작성, 6) 합의 도출로 구분하고 상세 기술하였다.

[그림 1] 알포트 증후군의 근거기반 진료지침 개발 진행과정 요약



2 핵심 질문 선정

앞서 언급하였듯이, 본 진료지침에서는 '약물치료' 부분에 한정하여 근거를 평가하여 최종 권고안을 개발하였다. '약물치료' 부분에 대한 핵심 질문은 기존 진료지침을 검토하고 임상적 문제들을 선별하여 각 주제에 대한 근거를 검토하고, 주제별 실무위원회 및 전체 개발위원회 토의를 거쳐 Renin angiotension system(RAS) blockade, cyclosporine, mineralocorticoid receptor antagonist, Sodium-glucose cotransporter-2(SGLT2) inhibitor의 4개 치료약에 대한 핵심 질문을 각각 선정하였다. 핵심 질문 선정 및 권고문 검토에 많은 임상 전문가와 방법론 전문가가 참여하여 제시된 의견을 최대한 수정 반영하였고, 이 과정에서 진료지침의 주 사용자인 외부 신장학 관련 전문가의 수요 설문 조사를 시행하고, 학술대회를 통해 진료지침 개발 과정을 알렸으며 학회 구성원의 의견을 수렴하였다. 핵심 질문은 Population, Intervention, Comparator, Outcome(PICO) 요소를 고려하여 구체화하였고, 권고문의 기반이 되는 핵심 질문을 문장형으로 작성한 후 개발 가능성과 적절성을 검토하여 최종 확정하였다.

3 근거의 검색과 선정

문헌 검색은 실무위원회에서 선정한 각 핵심 질문의 키워드(keyword)를 중심으로, 주요 국내외 문헌 검색 데이터베이스(database) 즉, Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane Library 및 KOREAMED를 검색하고, 수기 검색을 통해 결과를 보완하였다. 핵심 질문별 문헌 검색전략은 부록*에 자세히 기술하였다.

4 문헌 검색

진료지침 관련 색인어는 다음의 조합으로 검색하였다.

[Alport syndrome OR Hereditary nephritis OR Hereditary hematuria OR familial nephritis OR familial hematuria OR hematuria nephropathy OR Deafness AND nephropathy AND hematuria]

검색은 PICO 중 P와 I만을 활용하여 유사한 핵심 질문을 연계하여 검색의 민감도를 높이는 전략을 사용하였다.

방법론 전문가의 도움을 받아 체계적으로 검색전략을 수립하였으며, 국내외 데이터베이스를 활용하여 검색을 수행하고, 최종 권고안이 국내 상황을 반영할 수 있도록 하였다. 각 영역별 문헌 검색전략은 권고문 내 ‘근거의 검색과 선정’ 단락에 검색식을 기재하였다. 검색은 핵심 질문의 세부 약제를 모두 포함하여 일괄적으로 수행하였으며, 이후 핵심 질문별로 선택 문헌을 분류하였다.

검색 자료원별 추출된 문헌은 중복을 제외한 후 총 622편이었으며, 최종 검색된 문헌의 선별 과정은 실무위원회가 임상적 전문지식을 바탕으로 수행하였다. 핵심 질문에 따라 문헌 선별 기준을 마련하고 1차 선택/배제, 2차 선택/배제를 각각 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 모두에서 검토자 간 이견이 있을 경우, 합의 과정을 거쳐 문헌을 선택하였다.

5 진료지침의 질 평가

원문 검토를 완료한 후, 핵심 질문1(RAS blockade)에 대한 진료지침의 질 평가는 AMSTAR 2 평가도구를 이용해서 2인이 독립적으로 평가하였다. 핵심 질문 2-4에 해당하는 약물인 cyclosporine, mineralocorticoid receptor antagonist, SGLT2 inhibitor에 대해서는 RoBANS 질 평가를 이용해 각각 2인이 평가를 진행하였다. 질 평가 시, 평가 결과의 재현성과 명확성을 확보하기 위하여 점수를 부여하는 데 근거가 된 내용을 평가 의견 란에 기재하였다. 또한, 평가자들의 평가 결과를 상호 공유하고, 평가자 간 4점 이상 점수 차이가 나는 경우 등에는 오류나 실수를 수정할 수 있는 재검토 과정을 거쳤다. 최종 평가 결과는 영역별 점수 산정 수식을 활용하여 도출하였다.

4 진료지침의 갱신과 방법

본 진료지침은 새로운 약제, 진단방법, 치료법 등에 대한 양질의 근거가 명백한 경우 새로운 권고안의 추가나 기존 권고안을 수정, 보완하는 방법으로 개정을 계획하고 있다. 다만, 최근 다양한 유전 진단 방법의 개발과 만성 콩팥병 및 단백뇨와 관련한 새로운 제제의 개발 및 적응증 확대로 인해, 새로운 알포트 증후군의 진단 및 치료 방법이 제기 되는 경우 대한신장학회 유전신질환연구회의 판단 하에 진료지침 개발실무위원을 소집하여 개정을 수행하고자 한다.

- 참여 학회에서 현재의 권고 방향과 다른 새로운 근거가 보고되어 개정을 요청하는 경우 위원회 소집을 통해 권고 내용의 수정에 대한 평가를 수행한다.
- 현재 권고의 방향과 상반되는 양질의 근거가 보고되는 경우: 즉시 해당 근거를 평가하여 위원회 소집을 통한 권고 내용의 수정에 대한 평가를 수행한다.
- 현재 진료 권고안과 유사한 효과를 기대하는 다른 치료 또는 진단에 대한 양질의 근거가 보고되는 경우: 해당 권고와의 비교 평가를 통해 대안적 혹은 선택적 치료인지 여부를 검토한다.
- 현재 진료 권고안과 동일한 결과의 양질의 근거가 보고되는 경우: 해당 진료 권고안의 근거 수준의 상황을 고려한다.

5 지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성

1 재정지원

본 알포트 증후군 진료지침은 대한신장학회의 지원으로 이루어진 것이며, 제약회사의 재정 후원을 받지 않았다. 재정지원이 진료지침의 내용이나 지침개발 과정에 직접적인 혹은 잠재적인 영향을 주지 않았다.

2 개발자의 이해상충관계 확인

개발위원회의 모든 구성원들은 재정적, 비재정적 이해상충 관계유무를 확인하기 위해 진료지침 개발에 참여하기 전에 지침 개발 내용과 관련된 주제로 1,000만원 이상의 후원 혹은 사례금을 받고 자문을 한 경우, 특정기관 혹은 제약회사의 자금지원을 받아 연구를 수행한 경력이 있거나 경제적 이익에 대한 권리를 제공받는 경우가 있는지 여부를 조사하여 특정 구성원이 이에 해당하는 경우 진료지침 개발이나 자문 과정에서 구성원의 참여를 배제시키고자 하였으며, 구성원 전원에게서 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없었다. 진료지침 출판 시점에도 이해상충 선언을 다시 확인하여 변동이 없음을 확인하였다.

6 진료지침 보급계획

이 진료지침은 편의성과 접근성을 높이기 위해 주요 내용을 담은 요약본을 제작하여 진료 시에 쉽게 사용할 수 있도록 하였으며, 전체 지침과 함께 대한신장학회, 대한소아신장학회 등 유관학회의 홈페이지에 국문으로 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한 이 진료지침에 대해 7개의 부분으로 나누어 국내 및 해외 전문가가 쉽게 접근 및 활용할 수 있게 대한신장학회 학술지(Korean Research and Clinical Practice)에 영문으로 투고할 예정이다.

7 용어 정의 및 표현 일러두기

의학용어는 의학용어집 제6판(대한의사협회 의학용어위원회, 2020)을 참고하여 최대한 우리말 용어를 사용하였으나 관행적으로 사용하여 익숙한 용어는 한자어, 영어를 그대로 사용하였다.

Ⅱ 알포트 증후군에 대한 이해

1

알포트 증후군의 개요

a) 알포트 증후군의 정의

알포트 증후군(유전성 신염이라고도 함)은 종종 감각신경성 난청 및 안구 이상과 관련된 사구체 질환의 유전성 진행성 형태이다[1]. 알포트 증후군은 제4형 콜라겐 단백질 계열의 여러 구성원을 암호화하는 유전자의 병원성 변이체에서 발생하는 일차 기저막 장애이다[1].

b) 알포트 증후군의 원인

알포트 증후군의 주요 원인은 제4형 콜라겐 유전자의 돌연변이이며 정확히는 *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* 유전자의 돌연변이로 인해 알포트 증후군이 발생한다. *COL4A5* 유전자의 돌연변이는 X연관으로 전달되기 때문에 남성에게 주로 영향을 미치며, *COL4A3*, *COL4A4* 유전자의 돌연변이는 상염색체 상염색체 우성 혹은 열성 유전 양식을 보여 성별에 상관이 없다. 이 돌연변이는 신장 사구체 기저막의 이상을 일으켜 신체 내 필요한 물질의 여과가 적절히 이루어지지 않고 손실되어 신장 기능 저하와 진행성 신부전을 초래한다.

전체 환자의 80%는 X염색체에 존재하는 *COL4A5* 유전자의 돌연변이에 의한 성염색체 연관 유전(X-linked Alport Syndrome, XLAS), 15%는 2번 염색체에 존재하는 *COL4A3* 혹은 *COL4A4* 유전자의 biallelic 돌연변이에 기인하는 상염색체 열성 유전(Autosomal Recessive Alport Syndrome, ARAS), 그리고 나머지 5%는 *COL4A3* 혹은 *COL4A4* 유전자의 이형 접합(heterozygous) 돌연변이에 의한 상염색체 우성 유전(Autosomal Dominant Alport Syndrome, ADAS)의 양상을 보인다고 알려져 있다. 그러나 최근 보고에 따르면, 유전 방식별 유병률에서 ADAS의 빈도가 XLAS보다 약 20배 높은 것으로 나타났다.

최근 alpha-3, 4, 5(IV) 사슬의 유전결함이 전형적 알포트 증후군 환자 이외에도 얇은기저막병(Thin basement membrane nephropathy, TBMN), 국소분절성사구체경화증(Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), 원인미상의 만성 콩팥병 환자에서도 확인되고 있다. 따라서, 최근 제 IV형 콜라겐(collagen) 관련 질환에 대한 새로운 분류법이 제안되었고 이 분류법은 진단 기준을 명확히 하여 진행성 신기능 저하의 가능성이 있는 모든 환자를 조기 진단하여 빠른 약물치료를 하기 위함이다.

[알포트 증후군에 대한 새로운 분류법]

Inheritance	Gene	Allele state	Comment (estimated risk of ESKD)
X-linked	COL4A5	Hemizygous (male)	Frequent extrarenal manifestations (100%)
		Heterozygous (female)	(Up to 25%)
Autosomal	COL4A3 or COL4A4	Recessive (homozygous or compound heterozygous)	Frequent extrarenal manifestations (100%)
		Dominant (heterozygous)	Includes patients with TBMN/BFH (>20% among those with risk factors*, <1% in absence of risk factors)
Digenic	COL4A3, COL4A4, and COL4A5	COL4A3 and COL4A4 mutations in trans	Simulate autosomal recessive inheritance (Up to 100%)
		COL4A3 and COL4A4 mutations in cis	Simulate autosomal dominant inheritance (Up to 20%)
		Mutations in COL4A5 and in COL4A3 or COL4A4	Does not simulate any Mendelian inheritance (Up to 100% in male subjects)

BFH, benign familial hematuria; ESKD, end-stage kidney disease; TBMN, thin basement membrane nephropathy.

*Risk factors for progression: proteinuria, focal segmental glomerulosclerosis, glomerular basement membrane thickening and lamellation, sensorineural hearing loss, or evidence of progression in patient or family and genetic modifiers.

c) 알포트 증후군의 병태생리

① 유전학(Genetics)

(1) 개요: 제4형 콜라겐 분자는 C 말단 비콜라젠성 도메인의 특정 상호작용을 통해 삼중 나선 구조를 형성하는 3개의 alpha 사슬로 구성된다[2]. 6개의 서로 다른 유형 제4형 사슬은 3개의 염색체에 정면으로 쌍으로 분포되어 있는 6개의 다른 유전자에 의해 암호화된다.

유전자에는 다음이 포함된다.

- 13q34의 COL4A1 및 COL4A2
- 2q35-37의 COL4A3 및 COL4A4
- X염색체의 COL4A5 및 COL4A6

제4형 콜라겐의 6개 alpha 사슬은 3개의 삼중 나선형 프로토머(protomer)(alpha-1-1-2, alpha-3-4-5 및 alpha-5-5-6)를 형성한다. 이러한 protomer는 C-터미널 및 N-터미널 상호 작용을 통한 종단 간 연결에 의해 네트워크로 추가로 구성된다. 영향을 받은 가족에 대한 유전적 분석을 통해 알포트 증후군 환자에서 나타나는 네 가지 다른 전파 방식에 대한 영향을 받는 유전자가 확인되었다 [3,4].

① XLAS

- XLAS는 알포트 증후군 사례의 대부분을 차지한다. 그것은 제4형 콜라겐[5-12]의 alpha-5(IV) 사슬을 코딩하는 X 염색체 상의 COL4A5 유전자의 병원성 변이에서 발생한다. 이러한 돌연변이의 직접적인 병인학적 역할에 대한 확인은 마우스 COL4A5 유전자에 도입된 특정 알려진 인간

- nonsense 돌연변이가 있는 동물 모델에 의해 제공되었다[5]. 이러한 유전 방식은 영향을 받은 가족에서 중요한 임상적 특성으로 이어진다.
- 아버지는 영향을 받지 않은 Y염색체만을 아들에게 물려주므로 아버지에게서 아들로의 유전은 일어나지 않는다.
 - 알포트 증후군을 가진 여성은 질병을 유발하는 *COL4A5* 변이형에 대해 이형접합체이다. 거의 모든 이형접합체는 어느 정도의 혈뇨를 가지고 있으며, 상당수는 신부전으로 발전한다[6]. 암컷의 가변 과정은 아마도 세포 당 하나의 X염색체만 활성화되는 X염색체 불활성화(X-inactivation) 때문일 것이다. 그 결과, X연관 알포트 증후군이 있는 대부분의 여성에서 세포의 대략 절반은 변형 *COL4A5* 대립유전자를 발현하고 나머지 세포는 정상 *COL4A5* 대립유전자를 발현하여 영향을 받은 남성보다 일반적으로 덜 심각한 가변적 표현형으로 이어진다. 이형접합체의 신장 결과에 대한 X-비활성화의 영향은 X연관 알포트 증후군 마우스 모델에서 확인되었다[7].

② ARAS

ARAS는 알포트 증후군 환자의 약 10-15%를 차지한다[8]. *COL4A3* 또는 *COL4A4* 유전자의 유전적 결함으로 인해 발생한다. *COL4A3* 및 *COL4A4* 유전자는 각각 alpha-3(IV) 사슬 (Goodpasture 항원 포함) 및 alpha-4(IV) 사슬을 암호화한다. 여성도 남성만큼 심각하게 영향을 받으며[9-11], 남녀 모두의 임상 증상은 남성의 전형적인 X연관 알포트 증후군과 거의 동일하다 [10,12].

③ ADAS

차세대 염기서열분석을 활용한 연구에서는 알포트 증후군 환자의 약 20-30%가 ADAS라고 보고했으며, 이는 *COL4A3* 또는 *COL4A4* 유전자의 이형접합 변이에서 발생한다[13]. ADAS의 임상적 특징은 고립된 현미경적 혈뇨에서 말기 신장 질환으로 진행되는 일부 개인에 이르기까지 다양하다.

④ Digenic 유전

드물게 *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*에 돌연변이가 공존하여 유전되는 환자가 보고된 바 있다 [14].

COL4A3, *COL4A4* 및 *COL4A5* 유전자의 병원성 변이체는 제4형 콜라젠 alpha-3-4-5 protomer 및 네트워크의 합성 및/또는 형성을 방해한다. 혈통 연구, 연관 분석 및 sanger 염기서열 분석을 기반으로 3가지 유전형의 상대 빈도는 XLAS의 경우 80%, ARAS의 경우 15%, ADAS의 경우 5% 미만으로 추정되었으며, 알포트 증후군 가족에서 유전 양상 확인을 위해 next-generation sequencing을 활용한 증례 연구들은 ADAS가 기존에 알려진 것보다 더 흔하며, 전체 환자의 약 20-30%를 차지할 수 있음 시사한다. 나아가 유전자 검사의 확대로 최근 외국 연구에서 ADAS의 빈도가 XLAS보다 20배 정도 많다는 연구 결과가 발표되었다[27].

② 병인(Pathogenesis)

알포트 증후군의 병인에 대한 설명은 대부분의 영향을 받은 환자의 사구체 기저막(GBM)이 항-GBM 항체 질환(Goodpasture 증후군 포함) 환자의 항체에 결합하지 않는다는 우연한 관찰에 의해 시작되었다 [15-19]. 이 발견은 항-GBM 항체의 단백질 표적인 제4형 콜라겐에 이상이 있음을 시사했다. alpha-3, alpha-4 및 alpha-5(IV) 사슬은 정상 GBM내에서 고도로 발현되고 공동 분포되며 이것은 alpha-1(IV) 및 alpha-2(IV) 사슬에 의해 형성된 것과 구별되는 GBM 내에서 제4형 콜라겐 네트워크를 형성한다[20,21]. alpha-3, alpha-4 및 alpha-5(IV) 사슬에 영향을 미치는 병원성 유전 변이체는 이 콜라겐 네트워크에 대한 침착을 손상시켜 GBM 및 사구체 경화증의 발달에 소인이 있는 상주 사구체 세포의 이차 변화로 이어진다. 눈과 달팽이관의 기저막에서 제4형 콜라겐 alpha-3-4-5 네트워크의 비정상적인 발현은 특정 안구 이상 및 감각신경성 난청을 초래한다. 단클론 항체 프로브(probe)는 알포트 환자의 정상 조직 및 조직에서 alpha-3, alpha-4 및 alpha-5(IV) 사슬의 조직 분포를 결정하는 데 사용되었다.

- (1) 제4형 콜라겐 사슬은 일반적으로 Bowman capsule과 사구체의 기저막, 원위세뇨관과 집합관, 달팽이관과 눈의 기저막에 위치한다[22,23]. 따라서 이러한 사슬 중 어느 하나의 이상이 있으면 이러한 부위의 기저막의 완전성을 손상시켜 알포트 증후군의 다양한 임상 소견으로 이어질 수 있다. alpha-5(IV) 변형을 가진 대부분의 환자에서 alpha-3, alpha-4 사슬 및 alpha-5(IV) 사슬은 모두 GBM에 없다 [24,25]. 그러나 alpha-3(IV) 및 alpha-4(IV) 유전자의 전사는 신장 피질에서 발현되지 않는 것이 아니며, 이는 이러한 사슬의 통합 실패가 합성 실패가 아니라 사구체 발현 부족에 책임이 있음을 시사한다 [26].
- (2) 정상인의 경우 alpha-5(IV) 사슬은 표피 밑에 있는 기저막에 α -5-5-6 네트워크의 구성 요소로 존재한다. X 염색체의 *COL4A5* 유전자에 변이가 있는 개체(즉, X연관 유전)에서 영향을 받는 대부분의 남성의 표피 기저막 내에 alpha-5(IV) 사슬이 완전히 없다.

[참고문헌]

- [1] Kashtan CE, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018;93(5):1045-1051. doi:10.1016/j.kint.2017.12.018
- [2] Hudson BG. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(10):2514-2527. doi:10.1097/01.ASN.0000141462.00630.76
- [3] Fallerini C, Dosa L, Tita R, et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet.* 2014;86(3):252-257. doi:10.1111/cge.12258

- [4] Morinière V, Dahan K, Hilbert P, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(12):2740–2751. doi:10.1681/ASN.2013080912
- [5] Rheault MN, Kren SM, Thielen BK, et al. Mouse model of X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1466–1474. doi:10.1097/01.asn.0000130562.90255.8f
- [6] Dagher H, Buzza M, Colville D, et al. A comparison of the clinical, histopathologic, and ultrastructural phenotypes in carriers of X-linked and autosomal recessive Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1217–1228. doi:10.1053/ajkd.2001.29217
- [7] Rheault MN, Kren SM, Hartich LA, et al. X-inactivation modifies disease severity in female carriers of murine X-linked Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):764–769. doi:10.1093/ndt/gfp551
- [8] Torra R, Tazón-Vega B, Ars E, et al. Collagen type IV(alpha3-alpha4) nephropathy: from isolated haematuria to renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(10):2429–2432. doi:10.1093/ndt/gfh435
- [9] Tryggvason K, Zhou J, Hostikka SL, et al. Molecular genetics of Alport syndrome. *Kidney Int*. 1993;43(1):38–44. doi:10.1038/ki.1993.8
- [10] Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, et al. Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet*. 1994;8(1):77–81. doi:10.1038/ng0994-77
- [11] Longo I, Scala E, Mari F, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):665–671. doi:10.1093/ndt/gfi312
- [12] Dagher H, Buzza M, Colville D, et al. A comparison of the clinical, histopathologic, and ultrastructural phenotypes in carriers of X-linked and autosomal recessive Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1217–1228. doi:10.1053/ajkd.2001.29217
- [13] Pescucci C, Mari F, Longo I, et al. Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to *COL4A3* or *COL4A4* gene. *Kidney Int*. 2004;65(5):1598–1603. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00560.x
- [14] Mencarelli MA, Heidet L, Storey H, et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. *J Med Genet*. 2015;52(3):163–174. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102822
- [15] Hudson BG. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(10):2514–2527. doi:10.1097/01.ASN.0000141462.00630.76

- [16] Kashtan CE. Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(2):177–181. doi:10.1097/00008480-200404000-00011
- [17] McCoy RC, Johnson HK, Stone WJ, et al. Absence of nephritogenic GBM antigen(s) in some patients with hereditary nephritis. *Kidney Int.* 1982;21(4):642–652. doi:10.1038/ki.1982.72
- [18] Hudson BG, Kalluri R, Gunwar S, et al. The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the alpha 3(IV) chain: evidence from anti-GBM nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 1992;42(1):179–187. doi:10.1038/ki.1992.276
- [19] Kim Y, Kleppel MM, Butkowski R, et al. Differential expression of basement membrane collagen chains in diabetic nephropathy. *Am J Pathol.* 1991;138(2):413–420.
- [20] Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int.* 1996;50(5):1445–1463. doi:10.1038/ki.1996.459
- [21] Kobayashi T, Uchiyama M. Characterization of assembly of recombinant type IV collagen alpha3, alpha4, and alpha5 chains in transfected cell strains. *Kidney Int.* 2003;64(6):1986–1996. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00323.x
- [22] Yoshioka K, Hino S, Takemura T, et al. Type IV collagen alpha 5 chain. Normal distribution and abnormalities in X-linked Alport syndrome revealed by monoclonal antibody. *Am J Pathol.* 1994;144(5):986–996.
- [23] Zehnder AF, Adams JC, Santi PA, et al. Distribution of type IV collagen in the cochlea in Alport syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(11):1007–1013. doi:10.1001/archotol.131.11.1007
- [24] Antignac C, Knebelmann B, Drouot L, et al. Deletions in the *COL4A5* collagen gene in X-linked Alport syndrome. Characterization of the pathological transcripts in nonrenal cells and correlation with disease expression. *J Clin Invest.* 1994;93(3):1195–1207. doi:10.1172/JCI117073
- [25] Kalluri R, Shield CF, Todd P, et al. Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. *J Clin Invest.* 1997;99(10):2470–2478. doi:10.1172/JCI119431
- [26] Nakanishi K, Yosikawa N, Iijima K, et al. H. Expression of type IV collagen alpha 3 and alpha 4 chain mRNA in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(6):938–945. doi:10.1681/ASN.V76938
- [27] Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic *COL4A3-COL4A5* Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(9):2273–2290. doi:10.1681/ASN.2020071065

d) 알포트 증후군의 임상 소견

알포트 증후군의 임상 소견은 크게 신장 관련 임상 소견과 신장 외 임상 소견으로 나누어볼 수 있다.

① 신장 관련 임상 증상

알포트 증후군의 가장 중요한 임상 소견은 현미경적 혈뇨이다. 알포트 증후군을 가진 남성은 지속적인 현미경적 혈뇨를 보이며, 대부분의 경우 생애 초반 20-30대 이전에 상기도 감염이 발생한 경우 일시적인 육안적 혈뇨를 보이기도 한다[1].

단백뇨는 일반적으로 생애 초기에는 나타나지 않으나, XLAS 남성 환자 및 ARAS 환자(남성 및 여성 모두)에서 발생한다. 단백뇨는 연령에 따라 미세 알부민뇨로부터 시작하여 질병이 진행할수록 그 양이 점차 증가하여 신증후군까지 일으키기도 한다. 단백뇨는 유전 진단과 상관없이 만성 콩팥병 및 말기 신부전으로의 진행의 중요한 위험인자로 알려져 있다.

대개는 초기에 반복되는 현미경적 혈뇨가 시작되었다가 단백뇨가 나타나면서 신기능이 점차 감소하여 말기 신부전으로까지 진행되는 임상 경과를 가진다. 신장 손상을 통한 말기 신부전으로의 도달은 XLAS 남성과 ARAS 환자(남성 및 여성 모두)의 경우 20세 이전에 신대체요법이 필요할 가능성이 약 50% 정도 되는 것으로 알려져 있다[2-4].

고혈압은 연령에 따라 발생 빈도 및 그 정도가 증가하며, XLAS 남성이 여성보다 더 고혈압이 자주 발생하지만, ARAS에서는 성별에 따른 차이를 보이지 않는다.

[참고문헌]

- [1] Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome. J Am Soc Nephrol. 2009;20(6):1210-1215. doi:10.1681/ASN.2008090984
- [2] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. J Am Soc Nephrol. 2000;11(4):649-657. doi:10.1681/ASN.V114649
- [3] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. J Am Soc Nephrol. 2003;14(10):2603-2610. doi:10.1097/01.asn.0000090034.71205.74
- [4] Wang Y, Sivakumar V, Mohammad M, et al. Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome. Pediatr Nephrol. 2014;29(3):391-396. doi:10.1007/s00467-013-2643-0

② 신장 외 임상 증상

(1) 귀 관련 증상

청각은 신장과 밀접한 관계를 갖는데, 이는 발생학적 관점에서 청각과 연관 있는 구조물들이 신장과 유사한 발생학적 기원을 갖고 있으며, 유전성 난청을 유발하는 유전자 이상으로 인해 신장 질환도 발생할 수 있기 때문이다[1]. 세포 수준에서 정상 신장과 청각 기능은 둘다 섬모의 활동성에 의해 조절이 되며, 신장의 내피 세포와 내이 감각 상피세포는 내강액을 구성하기 위해 유사한 운송자(transporter)를 사용한다[1]. 또한 두 기관은 또한 동일한 제4형 콜라젠 기저막 구조를 가지고 있다[1]. 따라서 청력과 신장 기능 간에는 강력한 발달적 및 생리적 연결이 존재한다. 만성 콩팥병은 난청과 연관이 있음을 여러 연구에서 밝히고 있으며, 이런 발달적, 생리적인 연관성 외에도 만성 콩팥병 환자에서 사용하는 약물이나 혈액 투석 등의 치료에 의해서도 난청은 발생할 수 있다[1-3].

1) 유전 형태에 따른 청각 표현형

알포트 증후군은 위에서 언급한 제4형 콜라젠 기저막의 병적인 변화로 인한 콩팥과 난청을 유발하는 유전성 질환 중 하나로, 점진적인 신기능 손상 및 청각/시각 문제를 일으킨다[4]. 또한 알포트 증후군은 기저막, 코르티기관, 유모세포나 신경의 손상으로 인하여 발생하는 감각신경성 난청을 초래하는 질환으로, 주로 중간 및 고주파수의 대청성, 진행성 난청을 특징으로 한다[4]. 알포트 증후군은 일반적으로 신생아 청각 선별검사에서는 이상이 없고 유아기나 청소년기 초기의 감각신경성 난청으로 진행되는 경우가 대부분이다[4,5]. 최근 연구에 의하면 성인 알포트 증후군 환자의 약 70%에서 난청이 확인되었다고 한다[6]. 알포트 증후군은 유전 형태에 따라 청각 표현형이 달라지는데, 각 유전자별 양상은 아래와 같다.

■ XLAS

- 여성보다 남성에서 더욱 심한 형태의 난청이 나타나게 된다[7,8].
- 15세경 남성 환자의 50%가 난청으로 진단받게 된다[8].
- 30세경 과오 돌연변이(missense 변이)의 약 60%에서 난청이 발생하며, 다른 변이를 가진 경우 90%까지 발생하는 것으로 알려져 있다[9].
- 40세경 남성 환자의 90%와 여성 환자의 12%가 청력 손실을 겪게 된다[7,8].
- 60세 일반적으로 약 15%의 환자가 노인성 난청을 겪게 되는데[10-12], XLAS 여성 환자의 경우 20% 정도가 난청을 겪게 된다[8].
- 일반적으로 감각신경성난청은 신장질환의 진행을 시사하는 위험인자로 생각된다[13]. 여성 XLAS 환자에서 청력손실이 있는 환자와 없는 환자 간에 신장 질환의 심각성에 대한 연관성은 Jais JP 등이[9] 시행한 연구결과에서는 연관성이 보였으나, Yamamura T 등이[14] 수행한 연구에서는 연관성이 없는 등 논란의 여지가 있다.

■ ARAS

- 임상적으로는 남성 XLAS와 유사한 증상을 보이며, 난청의 발생 연령의 중간값이 20대에 발병하는 것으로 알려져 있다[7,15].
- 약 64%의 난청이 20대 이전에 발병한다[15,16].
- 27세가 되면 약 74%가 난청소견을 보인다[15].

■ ADAS

- 청력 손실이 다른 변이에 의한 알포트 증후군에 비하여 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다 [7]. Solanki KV 등의 논문에 의하면 COL4A3에 의한 ADAS의 경우 난청의 위험이 일반군에 비해 높지 않았다. 또한 세부 유전자 변이를 살펴보았을 때 글라이신 변이체 혹은 기능소실을 유발하는 truncation 변이조차 난청의 위험은 크게 증가하지 않았다. missense 혹은 in-frame deletion에서는 약 13%에서 난청이 발생하는 것으로 확인하였다[17].
- Kamiyoshi N 등의 연구에 의하면 25명의 코호트(5-82세, 평균연령 33.4세) 중 한 명만이 난청으로 확인되었다[18].
- Marcocci E 등의 연구에 의하면 38명의 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서 약 13.3%가 40세 이후에 난청이 발생하였으며, 매우 천천히 진행되었음을 보고하고 있다[19].

보통 알포트 증후군의 난청은 약 60-70 dB이상을 넘지 않는 경우가 대부분이고 1-3 kHz의 주파수대가 손상되는 경우가 많으며[5], 어음분별능력이 보통 좋은 편이라는 특징이 있다. 또한 알포트 증후군은 유전자 변이가 심할수록 신장 및 청력 등 신장 외의 장기에서 기능 이상이 더 크게 나타나게 되기 때문에, 변이가 심한 환자에게서 더욱 심한 난청이 발생한다[20]. 알포트 증후군에서 진행성 난청을 예방하기 위한 지금까지 알려져 있는 치료방법은 없는 것으로 알려져 있다 [13]. 또한 감각신경성 난청은 한번 진행하고 나면 급성기에 사용하는 스테로이드 치료를 제외하고는 치료할 수 있는 방법이 없고 보청기나 인공와우 이식 등을 통하여 청각재활을 시행해야 한다. 그러므로, 유전 형태에 따라 시작시점을 정하고, 검진 주기를 정하여 지속적인 청각 확인을 통해 적절한 청각 재활을 제공해야 한다. 그러나 구체적으로 언제부터 어떤 청력검사를 얼마나 자주 시행하고 어떤 치료를 시행하는 것이 좋을지에 대해서는 아직까지 근거중심으로 지침을 규정하기에는 연구된 바가 부족한 실정이다. 본 글에서 작성한 권장사항은 소수의 근거를 기반으로 하였고, 다른 감각신경성 난청에서 사용하는 방법을 확장 적용하는 방식으로 작성되었다.

2) 알포트 증후군에서 발생하는 난청의 진단 및 관리

■ 급성 난청

- 환자가 주관적으로 급성 난청을 호소하는 경우 최대한 빠른 시점에 청력검사를 시행하고, 이전에 시행한 청력과 비교하여 급성 진행 여부를 판단한다.
- 경험적으로 고용량 스테로이드 요법이 급성 감각신경성 난청의 치료 방법으로 사용되고 있다.

급성 감각신경성 난청을 주소로 내원하는 알포트 증후군으로 진단된 환자에서 급성 난청의 원인이 알포트 증후군의 병리 기전 때문인지 다른 원인에 의해서인지 규명하기 쉽지 않다. 이 경우 급성 감각신경성 난청의 치료를 위해 스테로이드 요법을 고려할 수 있다. 또한, 만성 콩팥병으로 투석 중인 알포트 증후군 환자에서는 고실 내 스테로이드 요법을 고려할 수 있다. 그러나 알포트 증후군에 의한 급성 감각신경성 난청에서도 유의한 효과가 있는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다[13].

- 약물 치료를 시행하기로 결정한 경우 가급적 빨리 치료를 시작해야 효과가 좋은 것으로 추정된다.

■ 난청 여부를 모르는 경우, 고정된 또는 느리게 진행되는 난청

- 알포트 증후군으로 진단된 경우 청력검사를 시행하여, 이미 난청이 발생하였는지 여부와 향후 난청이 발생하는 경우를 대비한 기초자료를 확보한다.
- 환자가 자신의 청각 증상을 표현할 수 있는 나이/상태라면 주관적으로 난청의 진행이 의심되거나 이명이 악화된 경우 청력검사를 반복한다.
- 난청과 관련된 주관적인 소견이 없는 경우라도 주기적인 청력검사가 권장된다. 난청의 위험이 더 높은 환자의 경우(남성 XLAS, ARAS), 그리고 이미 유의한 수준의 난청이 발생한 경우라면 6개월-1년 간격의 주기적인 청력검사가 권장된다[5].
- 난청의 위험이 낮은 환자인 경우(여성 XLAS, ADAS), 3-5세 이후 유희청력검사 또는 순음청력검사가 가능한 시기부터 주기적인 청력검사를 1-3년 간격으로 시행하는 것이 권장된다[5]. 알포트 증후군으로 인한 난청은 주로 유년기 이후에 진행하고, 3-5세보다 어린 나이에서는 청력검사가 복잡하고 부정확할 수 있다는 점을 고려하여 결정하는 것이 좋다.
- 난청이 확인된 경우 보청기, 인공와우 이식, 언어치료와 같은 적극적인 재활 방법을 고려한다.

■ 발병이 빠르고 진행되는 난청

- 발병이 빠른 남성 XLAS와 ARAS는 유소아기부터 6개월-1년 간격의 주기적인 청력검사를 통하여 난청이 진행되는 것을 확인하고, 적절하게 보청기를 활용하여 재활치료를 시행하는 것이 청력 감소로 인한 언어 발달지연을 예방하기 위하여 중요하다[5].
- 특히 유소아 및 청소년기는 언어발달 및 학습에 청력이 매우 중요하므로, 적절한 청각검사를 통해 적절한 시기에 청각재활이 중요하다. 신생아 및 영아는 청성뇌간유발반응검사를 통해 청력에 대한 확인이 가능하며, 5-6개월이 되면 행동관찰청력검사(behavioral observation audiometry) 또는 시각강화검사법(visual reinforced audiometry)을 실시할 수 있다[21].
- 소아는 2-3세에 유희청력검사를 통해 청력을 평가할 수 있으며, 일반적인 순음청력검사는 5세에 실시할 수 있다[21]. 이를 통해 난청이 확인되면, 보청기 착용 및 조절검사가 필요하며 언어 평가를 통해 연령별 언어 발달을 확인하고, 고심도 이상의 난청으로의 진행 및 언어발달이 지연되는 경우 인공와우 이식과 언어치료 등 적절한 언어발달을 위한 치료를 병행하여야 한다[22,23].

[참고문헌]

- [1] Greenberg D, Rosenblum ND, Tonelli M. The multifaceted links between hearing loss and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(5):295–312. doi:10.1038/s41581-024-00808-2
- [2] Kim JY, Lee S, Cha J, et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):20194. Published 2021 Oct 12. doi:10.1038/s41598-021-99792-x
- [3] Liu W, Meng Q, Wang Y, et al. The association between reduced kidney function and hearing loss: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):145. Published 2020 Apr 22. doi:10.1186/s12882-020-01810-z
- [4] Zhang X, Zhang Y, Zhang Y, et al. X-linked Alport syndrome: pathogenic variant features and further auditory genotype-phenotype correlations in males. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):229. Published 2018 Dec 22. doi:10.1186/s13023-018-0974-4
- [5] Boeckhaus J, Strenzke N, Storz C, et al. On Behalf Of The Gpn Study Group, Early Pro-Tect Alport Investigators. Characterization of Sensorineural Hearing Loss in Children with Alport Syndrome. *Life(Basel).* 2020;10(12):360. Published 2020 Dec 18. doi:10.3390/life10120360
- [6] Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome--insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(3):170–178. doi:10.1038/nrneph.2012.259
- [7] Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(2):158–168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4
- [8] Phelan PJ, Rheault MN. Hearing loss and renal syndromes. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1671–1683. doi:10.1007/s00467-017-3835-9
- [9] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype- phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(4):649–657. doi:10.1681/ASN.V114649
- [10] Chadha S, Kamenov K, Cieza A. The world report on hearing, 2021. *Bull World Health Organ.* 2021;99(4):242–242A. doi:10.2471/BLT.21.285643
- [11] Roth TN, Hanebuth D, Probst R. Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(8):1101–1107. doi:10.1007/s00405-011-1597-8
- [12] Cui Q, Chen N, Wen C, et al. Research trends and hotspot analysis of age-related hearing loss from a bibliographic perspective. *Front Psychol.* 2022;13:921117. Published 2022 Sep 22. doi:10.3389/fpsyg.2022.921117
- [13] Zhang Y, Ding J. Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1309–1316. doi:10.1007/s00467-017-3784-3
- [14] Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in

- Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017;2(5):850–855. Published 2017 May 4. doi:10.1016/j.ekir.2017.04.011
- [15] Lee JM, Nozu K, Choi DE, et al. Features of Autosomal Recessive Alport Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2019;8(2):178. Published 2019 Feb 3. doi:10.3390/jcm8020178
- [16] Barozzi S, Soi D, Intieri E, et al. Vestibular and audiological findings in the Alport syndrome [published correction appears in *Am J Med Genet A.* 2023 Jun;191(6):1679. doi: 10.1002/ajmg.a.63165.]. *Am J Med Genet A.* 2020;182(10):2345–2358. doi:10.1002/ajmg.a.61796
- [17] Solanki KV, Hu Y, Moore BS, et al. The Phenotypic Spectrum of *COL4A3* Heterozygotes. Preprint. medRxiv. 2023;2023.04.11.23288298. Published 2023 Apr 24. doi:10.1101/2023.04.11.23288298
- [18] Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, et al. Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1441–1449. doi:10.2215/CJN.01000116
- [19] Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, et al. Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the *COL4A4* gene and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1464–1471. doi:10.1093/ndt/gfn681
- [20] Gillion V, Dahan K, Cosyns JP, et al. Genotype and Outcome After Kidney Transplantation in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018;3(3):652–660. Published 2018 Feb 2. doi:10.1016/j.ekir.2018.01.008
- [21] Sabo DL. The audiologic assessment of the young pediatric patient: the clinic. *Trends Amplif.* 1999;4(2):51–60. doi:10.1177/108471389900400205
- [22] Borg E, Risberg A, McAllister B, et al. Language development in hearing-impaired children. Establishment of a reference material for a 'Language test for hearing-impaired children', LATHIC. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;65(1):15–26. doi:10.1016/s0165-5876(02)00120-9
- [23] Ching TY, Crowe K, Martin V, et al. Language development and everyday functioning of children with hearing loss assessed at 3 years of age. *Int J Speech Lang Pathol.* 2010;12(2):124–131. doi:10.3109/17549500903577022

(2) 눈 관련 증상

알포트 증후군은 유전성, 진행성 질환으로 만성 공황병, 감각신경성 난청과 안구의 구조적 이상을 특징으로 하는 임상 증후군이다. 알포트 증후군에서 동반될 수 있는 안구의 구조적 이상은 다양한 형태로 발생하고 여러 이상이 동시에 발견되기도 한다[1,2]. 알포트 증후군으로 인한 안구 이상이 시기능에는 큰 영향을 끼치지 않는 경우가 많지만 수정체이상이나 망막이상 등이 발생할 경우 심각한 시력저하를 유발하기도 한다[2]. 따라서, 안과검사는 알포트 증후군 의심 환자에서 알포트 증후군을 진단하고 알포트 증후군 유형 감별에 도움이 되며, 또한, 알포트 증후군으로 확진을 받은 환자에서는 정기적인 안과검사는 환자의 시기능을 유지하는 데에도 중요하다.

알포트 증후군에 동반되는 안구 이상은 크게 각막이상, 수정체이상, 그리고 망막이상으로 분류할 수 있다. 각막이상으로는 각막 상피 아래층인 보우만층 이상으로 인한 반복성 각막미란(cornea erosion)이 발생할 수 있고, 각막내피세포층과 데스메막(Descemet's membrane) 이상으로 인한 후부다형각막이상증(posterior polymorphous corneal dystrophy)가 발생할 수 있다. 또한, 각막형태 이상으로 원추각막(keratoconus)이 발생한 보고들도 있다[3,4].

한편, 알포트 증후군에서 특징적인 안과적 이상인 앞원뿔수정체(anterior lenticonus)는 수정체 전면부가 원추모양으로 전방에 돌출된 형태를 말하며 세극등검사상 수정체전면의 돌출과 역조명상 동공 중심부에 검은 유두가 보인다[5,6]. 따라서, 물위에 '기름방울모양(oil-globule)'이 떠있는 형태를 나타내는데, 이것은 과도하게 굴곡된 수정체 전면부의 프리즘반사로 인해 안저에서 반사되어 나오는 어떤 빛도 검사자의 눈에 닿지 않기 때문에 나타나는 현상이다. 이 외에도 뒤원뿔수정체(posterior lenticonus), 백내장 등의 수정체 이상이 알포트 증후군에서 발생할 수 있다.

알포트 증후군에서 발생 가능한 망막이상으로는 황반색소침착, 황반가쪽얇아짐(temporal retinal thinning), 황반원공 등이 알려져 있다[2,7-9]. 먼저, 알포트 증후군에서 가장 흔하게 생기는 망막이상은 황반의 백색 색소침착(central fleck retinopathy)이다. 백색반점들은 망막의 내경계막과 맥락막의 브루흐막의 주요 구성물인 제4형 콜라겐의 비정상적 아형인 alpha-5로 이루어져 있다고 알려져 있다. 색소침착은 황반에 발생하기도 하며 주변망막에 발생하기도 한다[1]. 색소침착만으로 시기능 저하를 유발하는 경우는 매우 드물다. 또한, 황반가쪽얇아짐 및 황반저형성은 알포트 증후군에서 매우 특징적인 망막소견으로 알포트 증후군을 조기 진단할 때 매우 도움이 된다[10]. 알포트 증후군에서 장액망막박리나 황반원공으로 인해 급격한 시력저하가 발생할 수 있다. 장액망막박리는 신부전과 고혈압에 의한 장액망막박리 발생 기전과 유사한 것으로 알려져 있다. 신부전에서 망막혈관의 반복적인 부종은 혈관벽 비대, 동맥내피세포 소실, 기저막의 변성을 초래한다. 이러한 변화는 알포트 증후군에서 생기는 비정상적인 제4형 콜라겐에 의해 가속화될 수 있다. 최종적으로 혈관벽 변화로 전해질이상으로 인한 삼투압이나 고혈압에 취약하게 되어 망막하액 분비가 증가하고 망막색소상피기저막에 존재하는 콜라겐 성분의 변성이 망막색소상피의 펌프기능을 저하 시켜 장액망막박리가 발생하게 된다[9]. 황반원공은

망막 내 콜라젠 이상으로 인해 브루흐막과 망막내경계막에 비정상적인 유리체 견인이 발생하면서 황반 신경조직이 결손 되거나 주변으로 이동하여 발생한다[11].

알포트 증후군에서 안과적 이상은 알포트 증후군 유전형과도 연관성을 가지고 있다[12,13]. XLAS 에서 유전적 이상이 carboxy기 근처에 있거나 유전자의 삽입 혹은 삭제, nonsense 돌연변이인 경우 수정체 이상과 망막병증이 더 뚜렷하게 발생지만 유전적 이상이 amino기 근처에 유전 이상이 발생한 경우 안과적 이상은 경미한 경우가 많다. 따라서, 알포트 증후군의 원인 유전 이상을 감별할 때 안과적인 접근이 유용한 실마리가 될 수 있다.

[표 1] 알포트 증후군 유전 이상에 따른 안구 이상 발생빈도[2]

Ocular Feature	X-Linked Alport Syndrome (%)		Autosomal Recessive Alport Syndrome (%)
	Men	Women	
Recurrent corneal erosions	<10	<10	Not described
Posterior polymorphous corneal dystrophy	Rare	Rare	Not described
Lenticonus	50	<5	75 (52)
Central or perimacular fleck retinopathy	70	20	75 (52)
Peripheral retinopathy	80	50	75 (52)
Temporal retinal thinning	55	30	90
Lamellar macular hole	<5	Not described	<5
Other maculopathies	<5	<5	Not described

또한, 안과적 이상소견이 알포트 증후군의 임상 양상 혹은 진행 유무를 예상하는데 유용할 수 있다. 황반가쪽얇아짐은 알포트 증후군에서 매우 특징적인 소견으로 혈뇨나 신장 이상이 있는 환자에서 알포트 증후군을 조기에 진단하는데 매우 유용한 소견이 된다.

알포트 증후군에서 안과 검사는 조기 진단과 감별에 도움이 되며, 알포트 증후군으로 인한 심각한 시력 저하를 조기에 예방하기 위해서도 필수적인 진단 과정이다. 따라서, 알포트 증후군으로 진단 받은 환자들에 대해서는 적극적으로 안과검사를 시행하고, 주기적으로 경과를 관찰하는 것이 필요하다고 생각한다.

[참고문헌]

- [1] Gehrs KM, Pollock SC, Zilkha G. Clinical features and pathogenesis of Alport retinopathy. *Retina*. 1995;15(4):305–311. doi:10.1097/00006982-199515040-00007
- [2] Savige J, Sheth S, Leys A, et al. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):703–709. doi:10.2215/CJN.10581014
- [3] Teekhasaene C, Nimmanit S, Wutthiphan S, et al. Posterior polymorphous dystrophy and Alport syndrome. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1207–1215. doi:10.1016/s0161-6420(91)32152-3
- [4] Herwig MC, Eter N, Holz FG, et al. Corneal clouding in Alport syndrome. *Cornea*. 2011;30(3):367–370. doi:10.1097/ICO.0b013e3181eeb0f9
- [5] BROWNELL RD, WOLTER JR. ANTERIOR LENTICONUS IN FAMILIAL HEMORRHAGIC NEPHRITIS. DEMONSTRATION OF LENS PATHOLOGY. *Arch Ophthalmol*. 1964;71:481–483. doi:10.1001/archopht.1964.00970010497007
- [6] Zhou J, Wu J, Yin Q, et al. Ultrastructural and immunofluorescence analysis of anterior lens capsules in autosomal recessive Alport syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2021;42(2):132–138. doi:10.1080/13816810.2020.1852575
- [7] SENIOR B, FRIEDMANN AI, BRAUDO JL. Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration. A new oculorenal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1961;52:625–633. doi:10.1016/0002-9394(61)90147-7
- [8] De Laey JJ. Flecked retina disorders. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1993;249:11–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7952338>.
- [9] Cicinelli MV, Ritter M, Tausif H, et al. Characterization of Choriocapillaris and Choroidal Abnormalities in Alport Syndrome. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(3):23. doi:10.1167/tvst.11.3.23
- [10] Zhu R-L, Zhao L, Gu X-P, et al. Temporal retinal thinning might be an early diagnostic indicator in male pediatric X-linked Alport syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(7):1142–1148. doi:10.18240/ijo.2022.07.15
- [11] Mete UO, Karaaslan C, Ozbilgin MK, et al. Alport's syndrome with bilateral macular hole. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(1):77–80. doi:10.1111/j.1600-0420.1996.tb00688.x
- [12] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a “European Community Alport Syndrome Concerted Action” study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2603–2610. doi:10.1097/01.asn.0000090034.71205.74
- [13] Gross O, Netzer K-O, Lambrecht R, et al. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(7):1218–1227. doi:10.1093/ndt/17.7.1218

(3) 기타

- 평활근종증(Leiomyomatosis): 알포트 증후군과 식도 및 기관지 평활근종증의 관련성은 현재까지 30개 이상의 가족에서 보고되었다. 해당 질환을 가진 여성들의 경우 일반적으로 생식기 평활근종(genital leiomyoma)과 함께 음핵 비대(clitoral hypertrophy)를 보일 수 있으며 외음순 및 자궁에 다양한 임상 양상을 나타낼 수 있다. 평활근종증이 함께 진단된 경우 양측 후낭밑백내장(posterior subcapsular cataracts)을 보이는 경우가 빈번하다. 증상은 대개 아동기 후반에 나타나며 삼킴곤란, 식후 구토, 흉골뒤 및 상복부 통증, 재발성 기관지염, 호흡곤란, 기침, 협착음(stridor) 등으로 나타난다. 다만, 평활근종증의 경우 유전자형-표현형 관계는 현재까지 불확실한 것으로 알려져 있다.
- 혈관 및 심장 이상: 제한적이기는 하지만, 알포트 증후군으로 진단받은 소수의 남성에게서 흉부와 복부 대동맥 및 그보다 작은 동맥 혈관의 동맥류 확장, 심실중격결손, 승모판탈출(mitral valve prolapse)을 보이는 경우들이 보고되었다.

③ 알포트 증후군을 임상에서 의심해야 하는 경우

신장 또는 비뇨기계계의 해부학적 및 구조적 이상을 배제한 이후, 지속적인 현미경혈뇨를 가진 환자들의 초기 감별 진단에는 반드시 알포트 증후군이 포함되어야 한다. 특히 혈뇨, 감각 신경성 난청, 눈의 이상 등이 가족력과 함께 동반되는 경우에는 강력한 의심을 할 수 있다[1].

특히, 소아환자의 경우 신장 조직검사를 시행하는 것이 성인에 비해 부담이 되는 경우가 많아 혈뇨 혹은 단백뇨 단독으로 나오는 경우에 자세한 병력을 청취하지 않을 경우 조기 진단을 놓칠 수 있는 확률이 높으므로 의심이 된다면 자세한 병력 청취는 필수로 이루어져야 한다[2].

최근 여러 유전 진단법의 새로운 개발이 지속되고, 유전 진단에 대한 접근성이 기존에 비해 향상되면서 만성 콩팥병을 가진 환자들 중 원인을 모르거나, 보다 흔한 원인(당뇨, 고혈압 등)으로 생각되던 환자들에게서 알포트 증후군과 관련된 유전자 변이를 가진 환자들이 발견되고 있다[3,4]. 또한 기존의 환자 중 FSGS으로 진단된 환자 중 일부가 제4형 콜라겐 유전자의 변이를 보여 알포트 증후군으로 진단되는 경우들이 밝혀지고 있어 원인이 뚜렷하지 않은 이차성 FSGS소견을 보이는 환자에서 알포트 증후군에 대해 의심해볼 수 있다[2].

[참고문헌]

- [1] Nakanishi K, Yoshikawa N. Alport syndrome. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2015;57(4):736-42.
- [2] Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020 [published correction appears in Pediatr Nephrol. 2021 Mar;36(3):731. doi: 10.1007/s00467-020-04892-x.]. Pediatr Nephrol. 2021;36(3):711-719. doi:10.1007/s00467-020-04819-6
- [3] Carriazo S, Ortiz A, Perez-Gomez MV. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. N Engl J Med. 2019;380(21):2078. doi:10.1056/NEJMc1903250
- [4] Morinière V, Dahan K, Hilbert P, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. J Am Soc Nephrol. 2014;25(12):2740-2751. doi:10.1681/ASN.2013080912

2 알포트 증후군의 경과 및 예후

a) XLAS

X 염색체 상에 존재하는 *COL4A5* 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. 예전에는 알포트 증후군 환자의 대부분 (약 80~85%)가 X 염색체 연관으로 유전된다고 알려져 왔으나[1-3], 최근 외국 연구에서 상염색체 우성으로 유전되는 경우가 X 염색체 연관 유전보다 20배 정도 많다는 연구 결과가 발표되었다[4]. 일반적으로 X 염색체 우성 방식을 따르기 때문에 성별에 관계없이 돌연변이가 확인되면 환자로 진단이 되지만, X 염색체를 하나만 가지고 있는 남성(XY)에서 여성(XX)에 비해 증상이 더 빨리, 심하게 나타난다.

(1) 남성(XLAS male)

유전형-표현형 대응(genotype-phenotype correlation)이 강한 알포트 증후군의 형태이다. XLAS 남성의 경우 현미경적 혈뇨가 항상 동반되며, 어렸을 때부터 단백뇨를 동반하는 경우가 많다. 말기 신부전에 도달하는 중위 연령은 25세이며, 40세까지 90%의 XLAS 남성 환자에서 말기 신부전이 발생하는 것으로 알려져 있으며[5], 말기 신부전 도달 시의 중위 연령이 nonsense 돌연변이(truncating mutation)의 경우 25세, 짜깁기 변이(splicing)의 경우 28세, 그리고 missense mutation의 경우 37세로 돌연변이의 종류에 따라 다르다는 점이 확인되었다[6]. 청력소실의 경우 보통 늦은 아동기에 발생하나 취학 전 아동기에도 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 청력소실의 경우 신장 예후와 연관성이 있어 신장 예후가 안 좋은 경우 청력소실도 빠르게, 심하게 나타나는 경향이 있다. 40세가 되면 약 90%의 환자에서 청력소실이 동반하며, 원발수정체(anterior lenticonus), 후낭하백내장(posterior subcapsular cataract) 등 알포트 증후군에서

동반되는 안구 관련 징후는 청력 상실에 비해서는 드물게 나타난다. XLAS 남성을 조기에 진단하여 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단 약물(Renin angiotensin system blockade(RAS blockade))을 조기에 신속히 사용할 경우 신기능 악화를 지연시키므로, 빠른 진단과 치료가 중요하다[7,8].

(2) 여성(XLAS female)

XLAS이면서 여성인 환자들의 경우 98%에서 혈뇨를 보이며, 약 73% 환자에서 단백뇨와 혈뇨를 동시에 보인다고 알려져 있으며, 처음으로 단백뇨를 보이는 중위 연령은 약 7세인 것으로 보고된 바 있다[9]. 이들 중 40세에 말기 신부전으로 도달하는 비율은 약 12% 전후이며, 말기 신부전에 도달하는 중위 연령은 65세이다[9,10]. Genotype-phenotype correlation이 없는 것으로 판단하였으나, 최근 XLAS 여성에서도 비절단형 돌연변이에 비해 절단형 돌연변이에서 단백뇨가 어렸을 때부터 시작되며[11] 말기 신부전 도달률이 높아[12] 유전형-표현형 대응이 있을 수 있다는 발표를 하여 추가적인 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

b) ARAS

COL4A3 또는 *COL4A4* 유전자 돌연변이에 의해 열성 유전 방식으로 발생한다. 열성 유전의 경우 부모로부터 하나씩 물려받아 한 쌍의 유전자가 모두 돌연변이를 가지며, 알포트 증후군 양쪽 부모 모두가 보인자일 경우 질병이 발생할 확률이 25%에 해당된다. 부모에 비해 자녀가 심하다. 남녀 모두에서 증상이 빠르고 심하게 나타나는 편으로 XLAS 남성과 비슷한 신장 및 청력 예후를 보인다. 중위 연령 6.5세에 단백뇨가 확인되며, 중위 연령 21세에 말기 신부전에 도달한다. 감각신경성 난청은 중위 연령 13-20세에 확인된다. 특히 과오 돌연변이가 없는 경우에 있는 경우보다 신장, 청력 및 안과적 예후가 불량한 편이다[13].

c) ADAS

최근 연구에 따르면 가장 흔한 유형으로 *COL4A3* 또는 *COL4A4* 유전자에 하나의 돌연변이만 발생하여 우성 유전 방식으로 질병이 발생하는 경우를 의미한다. ARAS보다 가족력이 더 뚜렷하며, 다음 세대에 50%의 확률로 알포트 증후군이 발생한다. 남녀 모두에서 증상이 상대적으로 경하게 나타나는 편이다. 현재까지는 유전형-표현형 대응이 알려져 있지 않으며 성별, 원인 유전자, 돌연변이의 유형에 따른 유의한 차이는 없는 것으로 알려져 있다. 92%의 환자에서 미세혈뇨가 동반되었고, 신장 생존 기간(kidney survival)은 67년 정도인 것으로 확인되었다[14]. 안구 관련 증상은 매우 드물다. 또한 일부 *COL4A3* 또는 *COL4A4* 유전자변이를 가진 사람에게 TBMN이 나타날 수 있는데, 연구에 따르면 TBMN과 ADAS는 별개의 질환이 아니라 하나의 스펙트럼 상에 놓인 질환으로 한 가족 안에서도 중증도가 다를 수 있다고 알려졌다. 따라서 TBMN으로 진단된 경우에도 양성 질환으로만 간주할 것이 아니라, 단백뇨 및 신장기능에 대한 정기 추적관찰이 필요하다.

[참고문헌]

- [1] Avner, E.D.; Harmon, W.E.; Niaudet, P.; et al. *Pediatric Nephrology*; Springer Science & Business Media, 2009.
- [2] Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(2):158–168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4
- [3] Pedrosa AL, Bitencourt L, Paranhos RM, et al. Alport Syndrome: A Comprehensive Review on Genetics, Pathophysiology, Histology, Clinical and Therapeutic Perspectives. *Curr Med Chem*. 2021;28(27):5602–5624. doi:10.2174/0929867328666210108113500
- [4] Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2273–2290. doi:10.1681/ASN.2020071065
- [5] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype–phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):649–657. doi:10.1681/ASN.V114649
- [6] Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, et al. Genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):876–883. doi:10.1681/ASN.2009070784
- [7] Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(2):158–168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4
- [8] Savige J, Sheth S, Leys A, et al. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):703–709. doi:10.2215/CJN.10581014
- [9] Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, et al. Natural History and Genotype–Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2017;2(5):850–855. Published 2017 May 4. doi:10.1016/j.ekir.2017.04.011
- [10] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype–phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2603–2610. doi:10.1097/01.asn.0000090034.71205.74
- [11] Gibson JT, de Gooyer M, Huang M, et al. A Systematic Review of Pathogenic COL4A5 Variants and Proteinuria in Women and Girls With X-linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2454–2461. Published 2022 Aug 29. doi:10.1016/j.ekir.2022.08.021
- [12] Kim JH, Lim SH, Song JY, et al. Genotype–phenotype correlation of X-linked Alport syndrome observed in both genders: a multicenter study in South Korea. *Sci Rep*. 2023;13(1):6827. Published 2023 Apr 26. doi:10.1038/s41598-023-34053-7
- [13] Lee JM, Nozu K, Choi DE, et al. Features of Autosomal Recessive Alport Syndrome: A

- Systematic Review. J Clin Med. 2019;8(2):178. Published 2019 Feb 3. doi:10.3390/jcm8020178
- [14] Furlano M, Martínez V, Pybus M, et al. Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2021;78(4):560–570.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2021.02.326

Ⅲ 알포트 증후군의 진단과 치료

1

알포트 증후군의 진단

알포트 증후군을 진단하기 위해서는 소변 검사, 혈액 검사, 신장 조직검사, 청력 검사, 안저 검사 및 유전자 검사 등을 시행할 수 있다.

a) 병리 진단

1) 알포트 증후군의 병리 소견

알포트 증후군의 병리 진단은 광학현미경 검사, 면역형광검사 및 전자현미경 검사로 이루어지며, 각각의 특징은 다음과 같다.

(1) 알포트 증후군의 광학현미경 소견

초기 알포트 증후군 환자의 신장 조직의 광학현미경 소견은 신세뇨관 내의 적혈구 세포 침착 혹은 간질에 거품성 조직구가 침착하는 소견을 들 수 있다(그림 1A). 만성 변화가 진행되면, 사구체에 분절사구체 경화, 간질의 섬유화, 신세뇨관 위축이 관찰된다(그림 1B). 거품성 조직구의 침윤은 임상적 단백뇨가 나타나기 전에 관찰되며, 이는 다른 신장 질환이 신증후군 범위의 단백뇨에서 거품성 조직구침윤이 관찰되는 것과 차이가 있다[1].

(2) 알포트 증후군의 면역형광 검사 소견

알포트 증후군의 주요 병인인 콜라겐 단백질을 면역 형광 혹은 면역조직화학 염색을 통해 이상 염색을 확인하는 검사로 제4형 콜라겐 alpha chain을 대상으로 하며, 다른 신장 질환이 동반되지 않았으며, 면역 복합체 혹은 보체 침착은 관찰되지 않는다. 콜라겐 이상의 확인에 중요한 대조군은 모든 기저막에 존재하는 제4형 콜라겐 alpha-1과 alpha-2이며, 정상 신장 조직 전체에서 끊임 없이 연속적으로 염색된다(그림 1C). 제4형 콜라겐 alpha-3, 4, 5는 원위 신세뇨관 및 사구체 기저막에 존재하며, alpha-5 및 6는 보우만 피막 기저막을 구성한다. 알포트 증후군에서는 이상이 있는 유전자의 종류와 이상 정도에 따라 이상이 있는 콜라겐 염색이 완전 소실되거나, 모자이크처럼 부분적으로 단절된 형태로 염색된다[2](그림 1D, 1E). XLAS 남성의 경우 제4형 콜라겐 alpha-3 및 alpha-5이 사구체, 보우만 피막 및 원위 신세뇨관 모두에 염색이 되지 않는 반면, 이형접합성 XLAS 여성 환자의 경우 부분적으로 단절된 염색 형태가 사구체, 보우만 캡슐 및 신세뇨관에서 관찰된다. ADAS는 사구체의 alpha-3 및 alpha-5 염색은 소실되나, 보우만 피막 및 신세뇨관에서는 alpha-5 염색이 정상적으로 나타날 수 있으며, 이는 해당 부위에 alpha-6 결합체가 존재할 수 있고, alpha-3, 4가 정상적으로 필요치 않기 때문이다.

최근 사용하는 진단용 상업용 항체는 alpha-2 및 alpha-5 대상의 항체를 혼합한 진단 시약을 사용하고 있다[3]. 유전자 이상의 대상 및 정도, 유전 방식에 따라 콜라겐 염색의 결과의 범위가 다양하기 때문에, 검사의 민감도 및 특이성이 높지 않은 편이며 유전자 검사의 접근성이 증가하면서, 최근에는 유전자 검사로 대체되는 경향이 커지고 있다[4].

(3) 알포트 증후군의 전자현미경 소견

전자현미경 검사는 기저막의 두께 및 병리적 이상을 직접 확인하는 검사법으로 포르말린 고정 파라핀 조직 보다는 전자현미경 전용 시약을 통해 고정하고 처리한 검체에서만 평가하는 것을 추천한다. 처리 과정 중 발생하는 조직의 변형이 심하고, 기저막 두께가 나이에 따라 정상 범위가 다양하고, 측정 위치에 따라 해석의 주관성이 높게 작용할 수 있기 때문이다[5]. 초기 알포트 증후군의 전자현미경 소견은 기저막의 두께 변화가 주요한 초기 이상 소견이며, TBMN과 같이 단순히 얇아지는 형태로 관찰될 수 있다(그림 2A). 정상 기저막의 두께는 1세 이하는 110 nm, 7세는 220 nm이며, 정상 성인의 경우 여성 326 ± 45 nm, 남성의 경우 370 ± 42 nm 로, 성인의 경우 50% 이상의 기저막이 220 nm 미만이거나, 2세-11세의 소아의 경우 180 nm 미만인 경우 기저막의 두께가 정상 범위 이하로 얇아졌다고 평가할 수 있다[1].

알포트 증후군이 진행된 경우 주요 병리 소견은 기저막의 두께가 불규칙적으로 두껍거나 얇아 지고, 여러 개의 층으로 갈라지며, 불규칙적으로 벌어져 벌집 형태가 되는 “basket-weaving” 현상을 관찰할 수 있다. 기저막의 이상으로 기저막을 사이에 두고, 상피하 및 내피하 공간은 벌어져서 넓어지며, 발돌기 소실이 나타난다(그림 2B).

2) 알포트 증후군의 병리 검사의 진단 기준 및 정확성

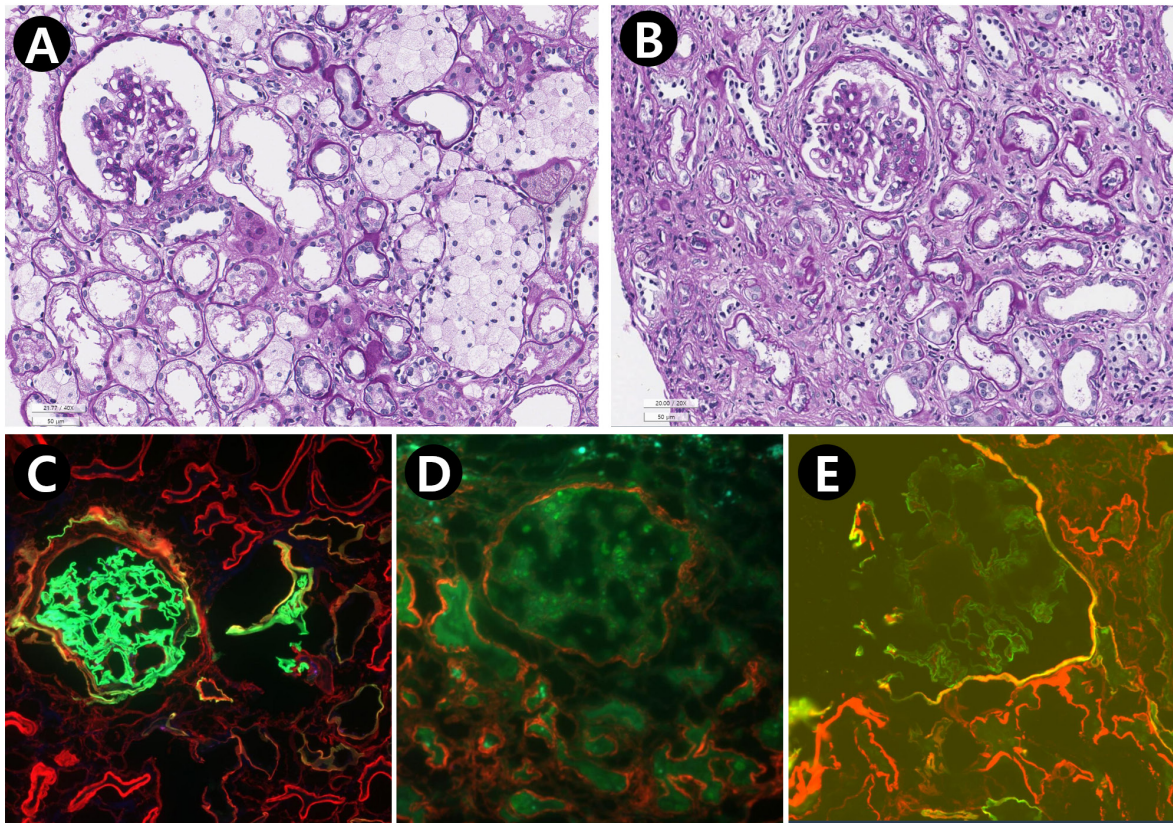
전자현미경 검사에서 기저막의 불규칙한 두께 및 갈라짐에 의한 벌집 모양 이상과 제4형 콜라겐 면역형광 검사에서 염색 소실, 면역복합체 염색의 음성이 확인될 경우 알포트 증후군을 병리적으로 진단할 수 있다.

알포트 증후군의 병리 진단은 광학현미경 보다는 전자현미경을 통해 직접 기저막 이상을 확인하는 것이 주요한 진단 방법이나, 초기에는 이상 소견이 미비하여, TBMN과의 감별이 어렵다는 점에서 한계가 있으나, 특이적인 기저막 이상이 관찰되는 경우, 다른 감별 질환을 배제할 경우, 전자현미경 소견만으로 유전자 검사의 적응증이 될 수 있다[6].

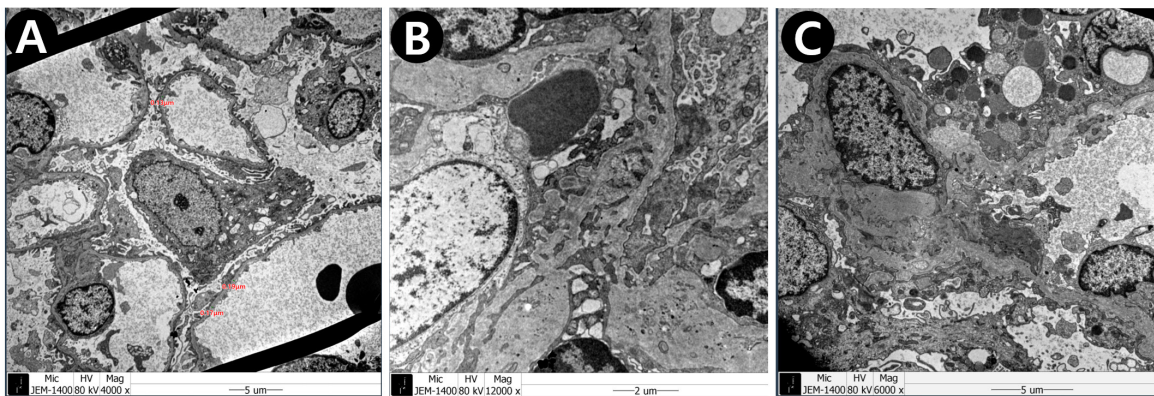
면역형광 검사의 경우 *COL4A* 유전자의 이상에 의한 단백질 표현형을 확인할 수 있으나, 유전자 이상 정도나 대상, 시기에 따른 특이성이 낮고, 표현형 이상이 동반되지 않는 경우가 있어, 유전자 검사에 비해 민감도 및 특이도가 높다고 볼 수 없다[4].

3) 알포트 증후군의 병리학적 감별 진단

전자현미경 검사에서 알포트 증후군의 전형적인 기저막 변화가 관찰될 수 있는 질환으로는 다른 유전 질환, 사구체 내피 세포의 손상에 따른 신장 질환, 면역복합체성 사구체신염에서 침착된 면역복합체가 융해되어 관찰되지 않는 경우가 있다(표 1)(그림 2C).



[그림 1] 알포트 증후군의 광학현미경 및 면역형광 검사 소견. (A) 간질의 거품양조직구 침윤, (B) 분절사구체경화와 신세관 위축(Periodic-acid Schiff(PAS) 염색 x200), (C) 정상 신장 조직의 4형 콜라젠 alpha-2(red) & alpha-5(green) chain의 면역형광검사, (D) XLAS 남성환자에서의 alpha-5 염색(green)의 완전 소실(사구체, 보우만 피막, 신세뇨관), (E) XLAS 여성환자의 alpha-5 염색(green)의 부분 소실



[그림 2] 알포트 증후군 및 유사 질환의 전자현미경 소견. (A) 전반적으로 얇아진 기저막 두께(130-190 nm) (B) 기저막의 불규칙한 층화성(lamellation) 변화 (C) 기저막의 불규칙한 그물성(reticulation) 변화(막사구체신염(membranous glomerulonephritis))

[표 1] 기저막 이상이 관찰될 수 있는 신장 질환

Differential diagnosis and pathogenesis	Differential points	Reference
Genetic disorder Frasier Syndrome(<i>WT1</i> mutation) Pierson syndrome(<i>LAMB2</i> mutation) Nail-Patella syndrome(<i>LMX1B</i> mutation)	Associated disease Genetic tests	[7] [8] [9]
Renal endothelial cell abnormality Chronic thrombotic microangiopathy Transplant glomerulopathy Size-mismatched graft	Subendothelial space widening Intact lamina densa Clinical history	[10]
Immune-complex mediated glomerulonephritis Resolved electron-dense deposits of Immune-complex mediated glomerulonephritis Comorbidity	Electron microscopy Immunofluorescence Genetic study	[1,11]

[참고문헌]

- [1] Lusco MA, Fogo AB. Hereditary Nephritis and Thin Glomerular Basement Membrane Lesion. *Glomerular Dis* 2021;1:135-144.
- [2] Raju P, Cimbaluk D, Korbet SM. The variable course of women with X-linked Alport Syndrome. *Clin Kidney J* 2013;6:630-634.
- [3] Kagawa M, Kishiro Y, Naito I, et al. Epitope-defined monoclonal antibodies against type-IV collagen for diagnosis of Alport's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1238-1241.
- [4] Adam J, Connor TM, Wood K, et al. Genetic testing can resolve diagnostic confusion in Alport syndrome. *Clin Kidney J* 2014;7:197-200.
- [5] Nasr SH, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Thin basement membrane nephropathy cannot be diagnosed reliably in deparaffinized, formalin-fixed tissue. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1228-1232.
- [6] Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:143-154.
- [7] Matsuoka D, Noda S, Kamiya M, et al. Immune-complex glomerulonephritis with a membranoproliferative pattern in Frasier syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Nephrol* 2020;21:362.
- [8] Funk SD, Lin MH, Miner JH. Alport syndrome and Pierson syndrome: Diseases of the glomerular basement membrane. *Matrix Biol* 2018;71-72:250-261.

- [9] Chew C, Lennon R. Basement Membrane Defects in Genetic Kidney Diseases. *Front Pediatr* 2018;6:11.
- [10] Kwon KW, Hong SW, Kim SI, et al. Diffuse glomerular basement membrane lamellation in post-transplant IgA nephropathy. *Yonsei Med J* 2002;43:395–398.
- [11] Bhattacharyya A, Huang Y, Khan SH, et al. Tale of two nephropathies; co-occurring Alport syndrome and IgA nephropathy, a case report. *BMC Nephrol* 2021;22:358.

b) 유전 진단

1) 유전 진단의 필요성

알포트 증후군은 제4형 콜라젠 alpha 체인의 구조나 기능에 영향을 미치는 *COL4A3-COL4A5* 변이를 찾음으로써 진단할 수 있다. XLAS의 경우 남성에서 여성에 비해 증상이 빠르고 심하게 나타난다고 알려져 있고, 그에 비해 ARAS의 경우에는 남녀 모두 증상이 심하게 나타난다. 따라서 신장 외 증상이 없이 고립된 혈뇨만 동반된 XLAS 여성과 어린 남자 아이의 경우 임상적인 진단이 어려울 수 있다[1]. 또한 신장 조직 검사상 사구체 기저막의 얇아짐만 있으며 총화성 변화와 같은 특징적인 변화가 없다면 진단이 어려울 수 있다. 가족력의 경우 민감도와 특이도가 모두 높으나 XLAS의 15% 환자에서 *de novo COL4A5* pathogenic variants가 발견될 수 있으며 양측성 감각신경성 난청 또한 노화와 중이 감염, 그리고 다른 유전 질환에서 동반될 수 있는 것으로 알려져 있어 진단에 어려움이 있을 수 있다[2,3]. 원발 수정체와 황반의 백색 색소 침착은 알포트 증후군 환자에서 발생률은 높지 않지만 특징적인 소견이다[4]. 유전 진단은 정확한 진단 이외에도 유전의 양식을 파악하여 어떠한 가족 구성원이 영향을 받을 위험에 있는지를 파악할 수 있게 해주며 진단을 통해 레닌 안지오텐신 차단제와 같은 약제를 사용함으로써 신질환의 진행을 지연시킬 수 있다[5]. 그리고 유전 진단은 병원성 변이 여부를 확인함으로써 가족 구성원 중 신장 이식 공여자를 정하는데 유용하게 사용될 수 있다.

2) 유전 진단의 적응증

유전자 검사는 사구체성 혈뇨가 6개월 이상 지속될 때 시행해볼 수 있다. 혈뇨는 병원성 *COL4A3-COL4A5* 변이에 매우 흔하게 동반되며, *COL4A5* 변이가 있는 거의 모든 남성과 95%의 여성에서 발생한다[6]. 또한 병원성 *COL4A3* 또는 *COL4A4* 이형접합 변이가 있는 사람들 중 적어도 3분의 2 이상에서 혈뇨가 발생한다고 알려져 있다[7]. 소아와 성인에서 육안적 혈뇨는 흔하며 종종 점막 감염과 동시에 발생하지만, 다른 형태의 사구체신염에서도 발생한다.

COL4A3-COL4A5 병원성 변이는 지속적인 단백뇨가 0.5 g/d 이상이거나 소아와 성인에서 FSGS로 인한 스테로이드 저항성 신증후군이 있을 때에도 발견된다[8]. 단백뇨는 아마도 발세포 손상과 이차성 사구체 경화증으로 인한 것으로 추정된다. *COL4A3-COL4A5* 병원성 변이는 성인 FSGS의 흔한 원인으로 알려져

있다[9]. 이러한 경우에 사구체 기저막은 반드시 알포트 증후군의 전형적인 증화를 가지고 있지는 않으며, *COL4A3-COL4A5* 변이는 좀 더 나은 신장 예후와 관련 있을 수 있다[10]. 또한 FSGS 환자가 유전자 검사를 시행하여 *COL4A3-COL4A5* 병원성 변이가 확인된다면, 불필요한 스테로이드 치료나 면역억제제 사용을 피할 수 있고, 이러한 환자들은 보통 신장 이식 후 FSGS 재발을 하지 않는다[11].

*COL4A5*에서 병원성 변이를 찾을 확률은 감각 신경성 난청, 원발수정체, 황반의 백색 색소침착, 비정상적인 사구체 기저막 변화가 동반될 경우 높다[12]. 감각신경성 난청은 XLAS와 ARAS에서 매우 흔하지만, 다른 형태의 유전적 신장 질환에서도 발생할 수 있다. 사구체 기저막 증화나 얇아짐의 다른 원인은 드물고, 이러한 소견만으로도 유전자 검사를 시행해 볼 수 있다. *COL4A3-COL4A5* 변이를 동반한 감각 신경성 난청, 원발수정체, 황반의 백색 색소침착, FSGS는 모두 어린이보다 성인에서 더 흔하다[8].

원인이 밝혀지지 않은 신부전 환자의 10%에서 *COL4A3-COL4A5* 유전자 중 어느 하나에서 병원성 변이가 발견될 수 있다[13]. 대개 가족성 질병이 있거나 신장 외 증상이 있을 때 병원성 변이가 더 자주 발견되지만, 병원성 변이를 발견할 가능성은 어린이와 성인에서 차이가 나지 않을 것으로 여겨진다[14].

또한 IgA 사구체신염을 가진 가족들에서 *COL4A3-COL4A5* 유전자 변이가 드물지 않게 발견된다[15]. IgA 사구체신염은 흔히 TBMN이나 병원성 *COL4A3-COL4A5* 변이와 함께 발생한다[8]. 이는 종종 혈뇨를 가진 다른 가족 구성원이 있을 때 발생되어서 가족성 IgA 사구체신염에 의한 생각되었지만 실제로는 가족 구성원 중 미발견된 병원성 *COL4A3-COL4A5* 변이 때문일 가능성이 더 높다. 하지만 현재로서는 이러한 공존이 설명되지 않고 있다.

최근에는 비교적 예후가 좋다고 알려진 이형접합 *COL4A3*나 *COL4A4* 변이가 의심되더라도 혈뇨가 지속되면 유전자 검사를 진행해 볼 것을 권고한다. 말기 신부전은 반성 *COL4A5* 남성과 *COL4A3*나 *COL4A4*에 biallelic defects가 있는 환자에서 매우 흔한 것으로 보고되고 있지만, 이형접합 *COL4A5* 여성과 이형접합 *COL4A3*나 *COL4A4* 변이 환자에서는 훨씬 흔하지 않은 것으로 알려져 있다[11]. 하지만 병원성 이형접합 *COL4A3*나 *COL4A4* 변이를 가진 개인은 단백뇨, 고혈압, 신손상 및 신부전의 위험이 높다. 대부분의 연구가 좀 더 심각한 질병을 가진 병원 환자들을 대상으로 시행되었지만 *COL4A3*나 *COL4A4* 이형접합자의 10-20%가 70세가 되기 전에 말기 신부전이 생긴다고 보고되고 있다[16]. 또한 단백뇨, 고혈압, 신손상은 모두 질병의 진행을 의미하기 때문에 1촌 가족 구성원들도 유전자 검사를 받기를 권장하고 있다[8].

[표 1] 알포트 증후군 유전자 검사 권고 사항[8]

1. 혈뇨 또는 신장 손상의 가족력이 있으면서 다른 명백한 원인 없이 6개월 이상 지속되는 사구체성 혈뇨
2. FSGS 환자에서 0.5 g/day 이상 단백뇨가 지속되거나 스테로이드 저항성 신증후군 양상을 보일 때
3. 혈뇨 또는 신장 손상의 가족력이 있는 감각신경성 난청에 동반된 혈뇨
4. 원발수정체, 황반의 백색 색소침착, 또는 황반가쪽얇아짐
5. 사구체 기저막 증화나 얇아짐 또는 비정상적인 제4형 콜라겐 alpha 체인 구성
6. 가족성 IgA 사구체신염
7. COL4A3-COL4A5 병원성 변이를 가진 사람의 1촌 가족 구성원
 - COL4A5 변이를 가진 사람의 1촌 가족 구성원의 유전 상태 확인 목적
 - 한 사람이 각 부모로부터 상속받은 복합 이형접합 변이로 인해 ARAS를 가지고 있고 변이형이 *in trans*임을 확인 목적
 - 이형접합 COL4A3 또는 COL4A4 변이를 가진 사람의 1촌 가족 구성원의 병원성 변이 확인 목적
 - 이형접합 COL4A3 또는 COL4A4 변이를 가진 사람의 파트너가 혈뇨가 있거나, 혈뇨 또는 신장 손상의 가족력이 있는 경우, 자녀의 ARAS 혹은 digenic 알포트 증후군의 위험 확인 목적
 - 신장 기증자가 되고자 하는 가족 구성원의 병원성 변이 확인 목적

3) 유전자 검사와 결과 보고

유전자 검사 방법과 결과 보고 절차는 정립되어 있으나 실제에서는 실험실에 따라 다양하게 이루어지고 있으며 이를 극복하기 위한 노력이 진행중이다[17]. 알포트 증후군이 의심되는 경우, 모든 COL4A3-COL4A5 유전자를 병원성 변이에 대해 검사해야 한다. 병원성 변이가 확인되더라도 다른 유전자들도 검사해야 하며, 각각의 변이가 표현형에 기여할 수 있으므로 모든 병원성이 있거나 병원성의 가능성이 있는 변이를 보고해야 한다. 알포트 증후군이 임상적으로 의심되면 차세대염기서열분석법(next-generation sequencing; Massively Parallel Sequencing, MPS)로 적어도 80% 이상의 COL4A3-COL4A5에서 질병을 일으키는 변이를 찾을 수 있다[18]. 하지만 원인 변이를 찾지 못하는 경우, sequencing 기술로 유전자가 충분히 cover 되었는지 확인하고 MPS가 잘 감지하지 못하는 하나 이상의 엑손을 포함하는 큰 유전체 불균형 등이 있는지 확인해야 한다.

최근 회의에서는 COL4A3-COL4A5 유전자의 변이 평가를 위한 American College of Medical Genetics(ACMG) 기준을 개선하였다[11]. COL4A3-COL4A5 유전자는 변이를 병원성이냐 혹은 양성 이냐로 평가할 때 고려해야 할 특성을 가지고 있다. 그 중 가장 중요한 것은 콜라겐성 도메인에서의 position 1 Glycine 치환, 카르복시 비콜라겐성 도메인에서의 Cysteine 치환이다. 또한 현미경적 혈뇨만 동반되거나 신부전이 늦게 발병하거나 사구체 기저막의 얇아짐과 같은 경한 임상 표현형과 관련된 hypomorphic 변이가 중요하다.

[참고문헌]

- [1] Savige J, Colville D, Rheault M, et al. Alport Syndrome in Women and Girls. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(9):1713–1720. doi:10.2215/CJN.00580116
- [2] Savige J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2013;24(3):364–375. doi:10.1681/ASN.2012020148
- [3] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype–phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. J Am Soc Nephrol. 2003;14(10):2603–2610. doi:10.1097/01.asn.0000090034.71205.74
- [4] Savige J, Sheth S, Leys A, et al. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(4):703–709. doi:10.2215/CJN.10581014
- [5] Zeng M, Di H, Liang J, et al. Effectiveness of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with Alport syndrome: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2023;38(11):2485–2493. doi:10.1093/ndt/gfad105
- [6] Savige J. Alport syndrome: deducing the mode of inheritance from the presence of haematuria in family members. Pediatr Nephrol. 2020;35(1):59–66. doi:10.1007/s00467-018-4121-1
- [7] Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic *COL4A3*–*COL4A5* Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2021;32(9):2273–2290. doi:10.1681/ASN.2020071065
- [8] Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome [published correction appears in Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Apr 1;18(4):510. doi: 10.2215/CJN.0000000000000095.]. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(1):143–154. doi:10.2215/CJN.04230321
- [9] Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, et al. Collagen(COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(6):961–970. doi:10.1093/ndt/gfv325
- [10] Yao T, Udwan K, John R, et al. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(2):213–223. doi:10.2215/CJN.08750718
- [11] Savige J, Storey H, Watson E, et al. Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria [published correction appears in Eur J Hum Genet. 2024 Jan;32(1):132. doi: 10.1038/s41431-023-01288-x.]. Eur J Hum Genet. 2021;29(8):1186–1197. doi:10.1038/s41431-021-00858-1
- [12] Hanson H, Storey H, Pagan J, et al. The value of clinical criteria in identifying patients

with X-linked Alport syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(1):198–203. doi:10.2215/CJN.00200110

- [13] Carriazo S, Ortiz A, Perez-Gomez MV. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. N Engl J Med. 2019;380(21):2078. doi:10.1056/NEJMc1903250
- [14] Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. Kidney Int. 2019;95(4):914–928. doi:10.1016/j.kint.2018.10.031
- [15] Li Y, Groopman EE, D'Agati V, et al. Type IV Collagen Mutations in Familial IgA Nephropathy. Kidney Int Rep. 2020;5(7):1075–1078. Published 2020 Apr 24. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.011
- [16] Pierides A, Voskarides K, Athanasiou Y, et al. Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the *COL4A3*/*COL4A4* genes associated with familial haematuria and significant late progression to 단백뇨 and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(9):2721–2729. doi:10.1093/ndt/gfp158
- [17] Rivera-Muñoz EA, Milko LV, Harrison SM, et al. ClinGen Variant Curation Expert Panel experiences and standardized processes for disease and gene-level specification of the ACMG/AMP guidelines for sequence variant interpretation. Hum Mutat. 2018;39(11):1614–1622. doi:10.1002/humu.23645
- [18] Morinière V, Dahan K, Hilbert P, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. J Am Soc Nephrol. 2014;25(12):2740–2751. doi:10.1681/ASN.2013080912

2 근거기반 약물치료 권고안

a) 권고안 요약

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

근거수준	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/시행하 지 않는 것을 권 고함	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/시행하 지 않는 것을 제 안함	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 명시
전문가 합의 권고(Expert consensus)			임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용을 권고한다.

[표 3] 권고문 요약표: 알포트 증후군 치료 약제

주제	권고안	권고 등급	근거 수준	페이지
1. RAS blockade	알포트 증후군 환자에서 말기 신부전으로의 진행을 지연시키기 위해 RAS blockade 사용을 권고한다.	강함	중등도	
2. RAS blockade 투여시기	알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 사용은 혈뇨나 미세 알부민뇨를 보이는 초기에 시작할 것을 권고한다.	전문가 합의 권고		
3. Cyclosporine A	알포트 증후군 환자에서 Cyclosporine A 투여에 대한 효과 및 안전성에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	권고 보류		

주제	권고안	권고 등급	근거 수준	페이지
4. Mineralocorticoid receptor antagonist	알포트 증후군 환자에서 Mineralocorticoid receptor antagonist 투여에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	권고 보류	권고 보류	
5. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors	알포트 증후군 환자에서 Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors 투여에 대한 효과 및 안전성에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.			

b) 핵심 질문별 권고안

핵심질문1	알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 투여가 말기 신부전으로의 진행을 지연시키는가?
핵심질문2	알포트 증후군 환자에서 Cyclosporin-A의 투여가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가?
핵심질문3	알포트 증후군 환자에서 Mineralocorticoid receptor antagonist가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가?
핵심질문4	알포트 증후군 환자에서 Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors의 투여가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가?

① 핵심질문 1: 알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 투여가 말기 신부전으로의 진행을 지연시키는가?

■ 포함 및 배제 기준

대상환자(Population): 알포트 증후군 환자

중재(Intervention): RAS blockade 투여

비교군(Comparators): 위약 투여 혹은 기타 보존적 치료

결과(Outcomes):

(1) 핵심적(critical): 말기 신부전의 발생

(2) 중요한(important): 질병의 진행성 변화(사구체 여과율의 감소)

시점(Timing): 제한 두지 않음

연구설계(Study design): 체계적 문헌고찰(SR), 무작위배정 임상시험(RCT), 코호트 연구(Cohort study)

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

1.1 알포트 증후군 환자에서 말기 신부전으로의 진행을 지연시키기 위해 RAS blockade 사용을 권고한다. (권고등급: strong, 근거수준: moderate)

1.2 알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 사용은 미세알부민뇨를 보이는 초기에 시작할 것을 권고한다. 단백뇨가 관찰되지 않는 단독 혈뇨의 경우라도 유전자 검사로 진단된 XLAS 남성, ARAS 남성 및 여성의 경우 RAS blockade 치료를 권고한다. (전문가 합의 권고, expert recommendation)

■ 배경(기본정보)

알포트 증후군은 제4형 콜라겐을 구성하는 유전자(*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*)의 변이로 발생하는 드문 유전성 신장질환으로, 초기에는 혈뇨나 단백뇨 만을 보이지만 나이가 들면서 대부분 말기 신부전(end-stage kidney disease, ESKD)으로 진행되는 임상적 특징을 가지고 있다. 현재까지 알려진 알포트 증후군의 치료법은 없으나, 다양한 임상연구에서 RAS blockade의 투여가 만성 콩팥병에서와 마찬가지로 알포트 증후군에서도 말기 신부전으로의 진행을 지연시키는 효과가 있음을 보고하고 있다. 따라서, 현재까지 발표된 문헌들을 근거로 하여 알포트 증후군에서 유전 양식과 치료시작 당시 임상 소견의 정도에 따라 말기 신부전으로의 진행에 대한 RAS blockade의 효과를 비교/분석하여 이에 대한 적절한 치료 방침을 권고하고자 한다.

■ 관련 근거와 근거수준

국내외 네 가지 데이터베이스에서 체계적 문헌 검색과 참고문헌 검토 및 구글 검색 등 수작업을 거쳐 검색 완료된 문헌 중 중복을 제외하고 총 622개의 논문을 추출했다. 두 명의 연구자가 독립적으로 제목과 초록을 이용하여 일차 선별과정을 진행하였고, 선별 이후 총 32개의 원문을 대상으로 2차 검토를 시행하였다. 이 중에서 사전에 결정한 포함/배제 기준을 적용하여, 8편의 논문을 선택했다. 이 논문들 중에서 6개는 코호트 연구였고, Gross 등[1]은 무작위 배정 임상연구와 코호트 연구를 1개의 문헌에서 동시에 발표하였다. 선택된 문헌들은 알포트 증후군 환자를 대상으로 하여, RAS blockade(Angiotensin-converting enzyme inhibitors(ACE inhibitor) 또는 Angiotensin II Receptor Blocker(ARB))를 투여한 군과 위약 혹은 보존적 치료군에서 말기 신부전으로의 진행 여부를 비교/분석하여 그 결과를 발표하였다. 2023년 Zeng 등[2]은 알포트 증후군의 치료에서 RAS blockade의 효과에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석 결과를 발표하였는데, 포함된 문헌이 본 리뷰어들이 검토한 7편의 논문과 일치하고 분석하고자 한 결과가 동일하여 이를 본 진료지침에서 반영하기로 결정하였다. 이 체계적 문헌 고찰에 대한 질 평가는 AMSTAR2 평가방법을 이용하였고 근거 수준은 낮음으로 평가되었다.

■ 이득(편익)

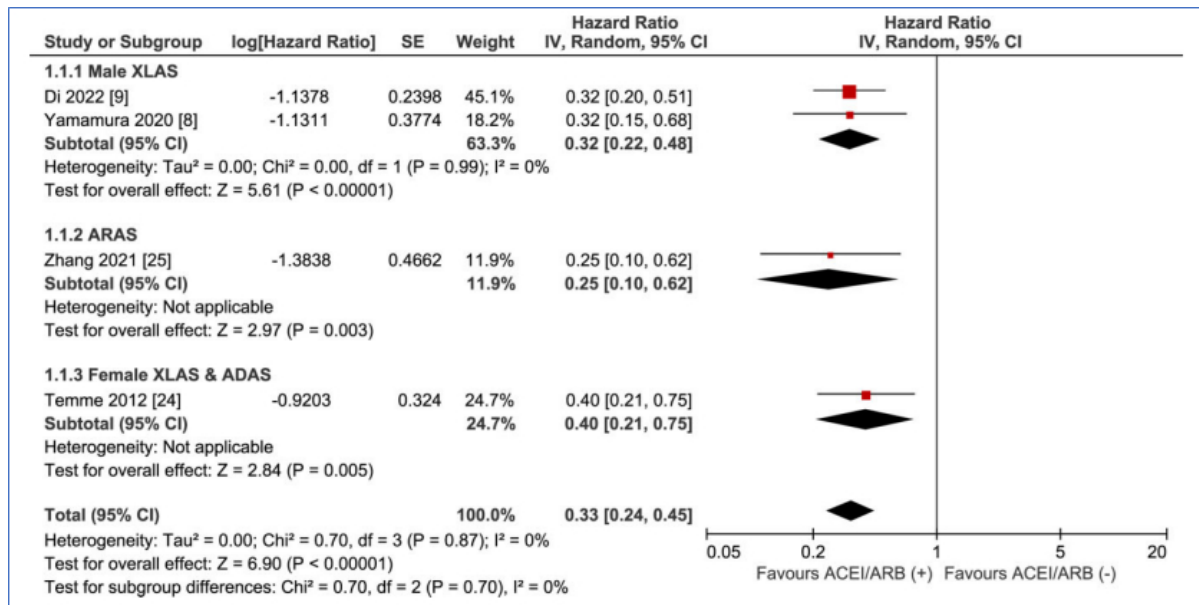
[표 4] RAS blockade 투여군과 비투여군 간 말기 신부전의 위험도와 근거 수준의 요약

Outcome	Studies	Subjects	HR (95% CI)	Heterogeneity I ² , %	Evidence quality (GRADE)
Overall	4	729	0.33 (0.24–0.45)	0	Moderate/B
Male XLAS	2	394	0.32 (0.22–0.48)	0	Low/C
ARAS	1	101	0.25 (0.10–0.62)		Low/C
Female XLAS and ADAS	1	234	0.40 (0.21–0.75)		Very low/D
Truncating mutation	2	115	0.22 (0.06–0.77)	70	Very low/D
Non-truncating mutation	2	279	0.32 (0.19–0.53)	0	Low/C
Missense mutation	1	125	0.29 (0.13–0.64)		Low/C
Non-missense mutation	1	39	0.38 (0.09–1.72)		Low/C
The stage of disease at initiation of treatment					
Stage 1: isolated hematuria or microalbuminuria	1	38	0.03 (0.01–0.09)		Moderate/B
Stage 2: proteinuria	3	451	0.18 (0.11–0.27)	39	Moderate/B
Stage 3: impaired kidney function	3	207	0.55 (0.26–1.15)	59	Very low/D

Di 등[3]은 성염색체 연관 알포트 증후군을 가진 142명의 남성 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서 치료를 하지 않았을 때 평균 22세에 말기 신부전으로 진행된 반면 RAS blockade를 사용한 군은 평균 34세로 지연되었고, 이러한 효과는 특히 non-truncating 변이군에서(16년 지연 효과) 두드러지게 나타났다고 보고했고, Yamamura 등[4]은 성염색체 연관 알포트 증후군으로 진단된 남성 환자 코호트 207명에 대한 분석에서 RAS blockade 비치료군은 평균 28세에 말기 신부전으로 진행되었으나, 치료군은 50세 이후까지 말기 신부전으로 진행되지 않았음을 보고하였다($P < 0.01$). 또한 Zhang 등[2]은 상염색체 열성 알포트 증후군에서도 RAS blockade 치료군은 비치료군에 비해 말기 신부전의 시작 연령이 유의하게 지연되었다고 보고하였다($P < 0.004$). 이러한 결과는 성염색체 연관 여자 환자 및 상염색체 우성 알포트 증후군에서도 동일 하였는데, Temme 등[5]은 RAS blockade 치료군은 비치료군에 비해 말기 신부전이 유의하게 지연되었음을 보고하였다($P < 0.001$). 따라서, 유전 양식과 상관없이 알포트 증후군에서 RAS blockade의 투여는 말기 신부전으로의 진행을 지연시키는 결과를 보였다(HR 0.33, 0.24–0.45, Grade B)(표 참조).

이러한 치료 효과는 치료 시작 당시 임상 소견에 따라서도 분석되었는데, Di 등[3]은 후향적 코호트 연구에서 단독 혈뇨 혹은 미세알부민뇨 단계에서 시작한 RAS blockade 치료군은 평균 52세에 말기 신부전으로 진행했으며, 비치료군에 비해 유의하게 지연된 말기 신부전 진행을 보였다고 보고하였고($P < 0.001$), Boekhaus 등[6] 동일한 유전형질을 가진 코호트에서 치료하지 않거나 사구체여과율이 $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 이하부터 치료를 시작한 군에서 48.9~51.7세에 말기 신부전에 도달한 데 비해서 단독 혈뇨 혹은 미세알부민뇨 단계의 치료군 16명 중 15년 이상 추적 중 말기 신부전에 도달한 사례는 없었다고 발표했다. 현저한 단백뇨를 가진 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서, Di 등[3]은 RAS blockade 치료군은 평균 39세에 말기 신부전으로 진행했으며 비치료군에 비해 19년 가까이 유의하게 지연된 말기 신부전 진행을 보였다고 보고하였고($P < 0.001$), Gross 등[7]과 Zhang 등[2]도 RAS blockade 치료군은 비치료군에 비해 말기 신부전의 도달 연령을 유의하게 지연되었다고 보고하였다($P < 0.001$). 신기능 감소가 동반된 환자들을 대상으로 한 연구들로, Di 등[3]은 RAS blockade 치료군은 평균 26세에 말기 신부전으로 진행했으며 비치료군에 비해 유의하게 지연된 말기 신부전 진행을 보인다고 보고하였고($P = 0.004$), Gross 등[7]은 RAS blockade 치료군은 말기 신부전 진단 연령이 22세에서 25세로 유의하게 지연되었다고 보고하였다($P < 0.001$).

아래 표는 유전형에 따라 RAS blockade 치료의 효과를 메타분석한 결과로 모든 유전양식에서 유의한 이득을 보여주고 있다. 결론적으로 알포트 증후군에서 RAS blockade의 치료는 유전양식이나 치료 시작 당시 임상 소견의 정도와 상관없이 말기 신부전으로의 진행을 지연시키는 효과가 있음을 확인하였다.



■ 위해

Gross 등[1]은 알포트 증후군 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서 전체 등록 환자의 5.0%에서 약제 부작용이 있음을 보고하였으나, 사망이나 급성신손상과 같은 중증 부작용은 없었다고 보고하였다. 주요 부작용으로는 고칼륨혈증 1.8%, 마른 기침 0.7%, 저혈압과 피곤함 0.7%, 구강 궤양, 다뇨증 등이 포함되었다. Gross 등[1]은 그들의 무작위 대조 연구에서 RAS blockade 치료군의 안전한 결과를 보고하였고 (rate ratio; 95% CI 0.66–1.53), 추가 코호트 연구에서도 약제 부작용의 발생률이 RAS blockade 치료군 (0.60)과 위약군(0.63) 간 차이가 없음을 보고하였다(rate ratio 0.96; 95% CI 0.63–1.45). 따라서, 알포트 증후군 환자에서 RAS blockade 투여로 인한 부작용은 치료 효과에 비해 경미한 수준이라 판단된다.

■ 이득과 위해의 저울질

문헌을 통해 알포트 증후군의 다양한 유전 형태와 치료 시작 당시 임상 증상의 중증도에 상관없이 RAS blockade는 말기 신부전의 발생률을 감소시키고, 신부전의 진행을 지연시키는 결과를 보였다. 반면, RAS blockade 투여로 인한 부작용의 발생은 사망, 급성 신손상과 같은 중증 부작용의 발생 보고 없이 경미한 수준에 국한되어 있었다. 따라서, 알포트 증후군에서 RAS blockade의 투여는 적극적으로 고려하는 것이 타당할 것으로 보인다.

■ 환자의 가치와 선호도

본 연구 분석에서 알포트 증후군 환자의 가치와 선호도에 관해서는 문헌 검색에 포함되지 않아 확인하지 못하였다. 그러나, 대한신장학회의 ‘알포트 증후군 환자와 보호자의 요구도 설문 조사’ 결과에서 “알포트 증후군에 대해 좀 더 알고 싶은 것”에 대한 응답(63/85건) 중 치료 약제와 신약에 대한 정보를 알고자 하는 요구가 가장 많았고, 치료 관련 내용을 권고안에 넣어 주길 원하는 응답이 약 75%였던 점을 통해서 간

접적으로 환자/보호자의 가치를 확인할 수 있었다. 특별한 치료제가 없던 알포트 증후군에서 말기 신부전으로의 진행을 지연시킬 수 있는 약제가 있고 그 부작용이 크게 문제가 되지 않는다면, 많은 환자나 보호자들이 치료에 적극적으로 참여할 수 있을 것으로 예상되며, 담당 의료진 또한 이를 적극적으로 추천하는 것이 바람직하다.

■ **형평성**

알포트 증후군에서 RAS blockade의 투여에 따른 형평성 이슈는 없을 것으로 보이며, 급여와 관련 문제도 특별히 없을 것으로 판단된다.

■ **잠재적 자원의 영향**

알포트 증후군에서 RAS blockade의 투여에 대한 잠재적 자원의 영향은 추가적인 약제 투여 비용 정도가 될 것으로 예상된다. 또한, 약제 치료비용이 건강 보험으로 지불될 수 있는 범위이므로 환자나 보호자가 가지는 경제적 부담은 상대적으로 적을 것으로 예상된다.

■ **실행관련: 장애 요인**

보통 RAS blockade는 1세 미만 영아에서는 금기로 알려져 있다. Early PROTECT 연구에서는 2세 이상을 등록 기준으로 삼았으나, 2세 미만에서도 단백뇨가 동반된 경우 치료를 고려할 수 있다. 따라서 1-3세의 알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 투여는 약제 부작용과 함께 단백뇨의 양, 유전형으로 예상되는 예후 등을 모두 고려하여 담당 의료진이 신중하게 결정하도록 권고한다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우, RAS blockade는 특히 제2-3삼분기 동안 태아의 선천성 기형 위험을 증가시키므로 금기이다. 따라서, 임신을 계획하는 여성에게는 RAS blockade 사용 전 피임 여부를 확인하고, 치료 중 임신이 확인 될 경우 즉시 중단해야 한다.

■ **실행관련: 촉진 요인**

알포트 증후군에서 RAS blockade 투여로 인해 말기 신부전의 발생 감소와 진행이 지연되는 결과는 결국 환자들의 삶의 질을 개선하는 것은 물론이고, 전체 건강보험 관련 의료비 상승을 억제하는 효과가 있을 것으로 기대된다.

■ **다양한 대안**

알포트 증후군에서 RAS blockade는 현재 임상연구를 통해 검증된 치료 효과를 보이는 유일한 약제이므로 일차 치료제로 선택할 수 있다. 일부 전문가들은 1차 약제로 안지오텐신 전환효소 억제제를 최대 용량으로 사용해도 소변 단백질/크레아티닌의 비율이 1.0 mg/mg을 초과하는 경우, 2차 약제로 안지오텐신 수용체 차단제(이중 RAAS 억제) 또는 미네랄코티코이드 수용체 차단제(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)를 고려할 수 있다고 제시하였다[9]. 하지만 이중 RAAS 억제의 경우

신장 기능 악화, 고칼륨혈증 등의 부작용에 대한 우려가 있어 다른 대안이 없을 때 고려해 볼 수 있다. RAS blockade 사용 후에도 반응이 충분하지 않은 경우, 추가 가능한 대안으로 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitors), MRA, Sodium-glucose cotransporter-2(SGLT2) inhibitor 등이 거론된다. 이에 대해서는 핵심질문 2장, 3장, 4장의 내용을 참고한다.

■ 권고 결정시 검토 과정 시 수정/보완 내용

본 권고안은 알포트 진료지침 개발위원회의 내부 공청회를 거쳐 검토되었으며, 권고 및 권고 등급에 대해 합의가 이루어졌다.

[참고문헌]

- [1] Gross O, Tonshoff B, Weber LT. et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int* 2020;97:1275-86.
- [2] Zhang Y, Bockhaus J, Wang F. et al. Genotype-phenotype correlations and nephroprotective effects of RAAS inhibition in patients with autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021;36:2719-30.
- [3] Di H, Zhang J, Gao E. et al. Dissecting the genotype-phenotype correlation of *COL4A5* gene mutation and its response to renin-angiotensin-aldosterone system blockers in Chinese male patients with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:2487-95.
- [4] Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C. et al. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int* 2020;98:1605-14.
- [5] Temme J, Peters F, Lange K. et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int* 2012;81:779-83
- [6] Boeckhaus J, Hoefele J, Riedhammer KM. et al. Lifelong effect of therapy in young patients with the *COL4A5* Alport missense variant p.(Gly624Asp): a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:2496-504.
- [7] Gross O, Licht C, Anders HJ. et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012;81:494-501.
- [8] Zeng M, Di H, Liang J, Liu Z. Effectiveness of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with Alport syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Oct 31;38(11):2485-2493

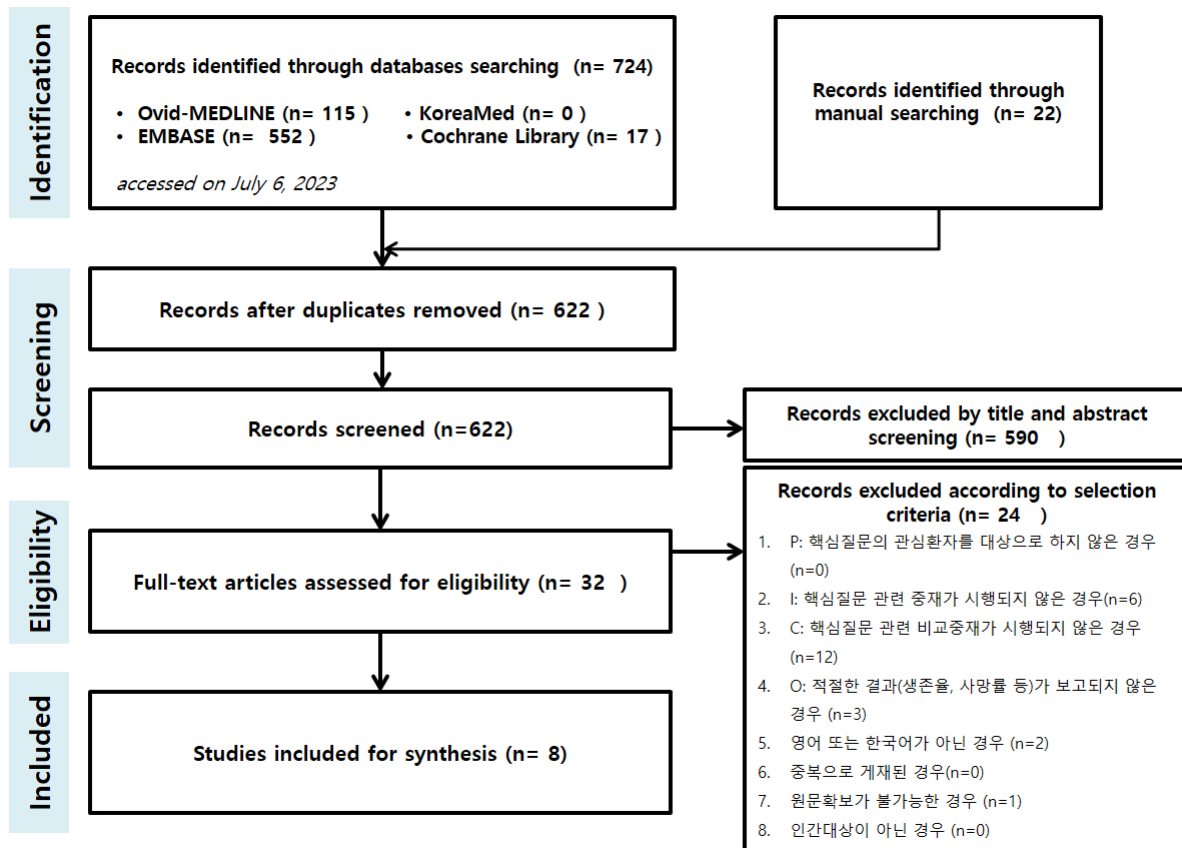
- [9] Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* 2021 Mar;36(3):711–719. doi: 10.1007/s00467-020-04819-6. Epub 2020 Nov 6. Erratum in: *Pediatr Nephrol.* 2021 Mar;36(3):731. doi: 10.1007/s00467-020-04892-x.

[부록]

목차

1. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
2. 질 평가 결과
3. 근거표(선정문헌 특성요약표)

1. 문헌선정흐름도



2. 질 평가 결과

#	질문	판단
1	체계적 문헌고찰의 연구 질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?	☐ 예(V) ☐ 아니오
2	체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며, 보고서에는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었나?	☐ 예 ☐ 일부 예(V) ☐ 아니오
3	문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였나?	☐ 예(V) ☐ 아니오
4	문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색전략을 사용하였는가?	☐ 예(V) ☐ 일부 예 ☐ 아니오
5	문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?	☐ 예(V) ☐ 아니오(V)
6	문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?	☐ 예(V) ☐ 아니오
7	문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?	☐ 예 ☐ 일부 예 ☐ 아니오(V)
8	문헌고찰저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?	☐ 예 ☐ 일부 예(V) ☐ 아니오
9	문헌고찰저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뮌림위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?	☐ 예(V) ☐ 일부 예 ☐ 아니오 ☐ NRSI(RCT)만 포함
10	문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오(V)
11	메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과와 통계학적 결합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?	☐ 예(V) ☐ 아니오 ☐ 메타분석 없음
12	메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뮌림위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오(V) ☐ 메타분석 없음
13	문헌고찰저자가 문헌고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뮌림위험을 고려하였는가?	☐ 예(V) ☐ 아니오
14	문헌고찰저자는 문헌고찰 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명을 하였는가?	☐ 예(V) ☐ 아니오

#	질문	판단
15	양적 합성을 하였다면, 문헌고찰저자는 출판비뮐림(소규모연구 비뮐림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?	☐ 예(V) ☐ 아니오 ☐ 메타분석 없음
16	문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금지원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?	☐ 예(V) ☐ 아니오
전체적인 평가결과		
☐ 높음 ☐ 중등도 ☒ 낮음 ☐ 매우 낮음		

3. 근거표

문헌	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	중재법	결과변수
Zeng 2023	SR	중국	알포트 증후군 환자	RAS blockade(including ACEI, ARB or a combination) vs. placebo, no treatment or other non-RAS therapies	- ESKD(including kidney replacement therapy), - Disease progression of AS - Other surrogate measures of kidney diseases such as proteinuria and estimated glomerular filtration rate(eGFR) decline

• SR 문헌(Zeng, 2023)에 포함된 문헌 특성

연번	문헌	연구 유형	연구 국가	대상자(N)	중재군 (N)	비교군 (N)	연구결과	결론 및 비교
1	Gross 2012	후향적 코호트	European Alport Registry	283(33:hematuria or microalbuminuria, 115:proteinuria, 26:impaired renal fx, 109:untreated)	ACEi(174)	no-treat (109)	1. non-treat군은 평균 22세에 투석을 시작, 반면, 신기능감소군은 평균 25세, 단백뇨군은 40세, 혈뇨나 미세알부민뇨군은 말기 신부전으로 진행된 환자가 없었다 (추적기간: 20년 이상). 2. 평균 9.5세에 치료를 시작한 경우 (조기치료군), 평균 12세에 치료를 시작한 경우보다 13년 늦게 말기 신부전으로 진행되었다. 3. 비치료군의 예상수명은 55세이고, 치료군의 수명은 유의하게 길었다.	알포트 증후군에서 ACEi는 투석 시작 시점을 지연시키고 예상 수명을 연장하는 효과를 가지므로 조기 치료가 필요하다.
2	Temme 2012	후향적 코호트	European Alport Registry	heterozygous carrier: 234 (이중 29명은 AR)	RAS blockade (111)	no-treat (124)	치료군에서 투석 시작이 유의하게 늦었다.	적절한 치료는 heterozygous carrier 알포트 환자에서 말기 신부전으로의 진행을 지연시키는데 도움이 된다.

연 번	문헌	연구 유형	연구 국가	대상자(N)	중재군 (N)	비교군 (N)	연구결과	결론 및 비고
3	Gross 2020	RCT	독일	children(66) RCT:22, open arm:44	RCT: ramipril(11), open arm: ramipril(42)	RCT: placebo(9), open arm: untreated (28)	RCT연구에서 ramipril치료군의 질 병의 진행률은 27.3%, 비치료군에 서는 55.6%였다. 알부민뇨는 치 료군에서 상대적으로 적게 진행되 었다.	알포트 환자에서 치 료의 조기 시작은 신 기능감소를 지연시키 고 단백뇨를 감소시 킨다.
4	Yamamura 2020	후향적 코호트	일본	207(유전검사로 확진된 환자)	ACEi/ ARB(126)	No-treat (81)	대조군은 28세(중앙값)에 말기 신 부전으로 진행했고, 치료군은 50세 에도 대부분 말기 신부전으로 진행 하지 않았다.	RAS blockade는 말 기 신부전으로의 진 행을 지연시킨다.
5	Zhang 2021	후향적 코호트	중국/ 유럽	101(ARAS)	ACEi/ ARB(79)	No-treat (22)	치료군에서 말기 신부전의 위험이 감소되었고, 말기 신부전 시작연령 도 지연되었다.	RAS blockade는 ARAS에서 말기 신 부전으로의 진행을 지연시킨다.
6	Boeckhaus 2022	전향적 코호트	독일	114(hemi: 49/ hetero:65)	치료군(early or late) Hemi: ACEi/ ARB(27) Hetero:ACEi/ ARB(10)	비치료군(no or very late) Hemi:NoTx (21) Hetero:NoTx (24)	치료군에서는 말기 신부전의 진행 이 늦었고 예상 수명도 길었다.	RAS blockade의 조 기치료는 말기 신부 전으로의 진행을 지 연시키고 예상수명을 연장시킨다.
7	Di 2022	후향적 코호트	중국	XLAS male (187)	ACEi/ ARB(142)	No-treat(45)	치료군은 34세에 말기 신부전으로 진행하였고, 비치료군은 22세에 진 행하였다.	RAS blockade는 말 기 신부전으로의 진 행을 지연시킨다.

② 핵심질문 2: 알포트 증후군 환자에서 Cyclosporin A의 투여가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가?

■ 포함 및 배제 기준

대상 환자(Population): 알포트 증후군 환자

중재(Intervention): cyclosporine A 투여

비교군(Comparators): 위약 투여 혹은 기타 보존적 치료

결과(Outcomes):

(1) 핵심적(critical): 단백뇨의 감소

(2) 중요한(important): 사구체여과율의 감소

시점(Timing): 제한 두지 않음

연구 설계(Study design): 무작위 배정 임상시험(RCT), 코호트 연구, 환자군 연구, 환자사례보고 등 가능한
모든 연구 설계 포함

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

알포트 증후군 환자에서 cyclosporine A 투여에 대한 효과 및 안전성에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.

■ 배경(기본정보)

알포트 증후군을 완치할 수 있는 치료법은 없으나, 여러 약물을 사용하여 질병의 진행 속도를 늦추고자 하는 시도들은 다양하게 진행되어 왔으며, RAS blockade의 투여가 가장 대표적인 치료 방법으로 사용되고 있다 (핵심 질문 1 참고). Cyclosporine A, tacrolimus를 포함한 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor)는 다양한 사구체 질환에서 단백뇨의 감소 효과를 보이는 약제로 알포트 증후군에서도 동일한 효과를 보일지, 장기 사용시 신독성에 대한 의문이 제기되어 왔다. 따라서, 현재까지 발표된 문헌들을 근거로 하여 알포트 증후군에서 칼시뉴린 억제제의 단백뇨와 신질환 진행 지연에 대한 효과를 기존에 발표된 논문들을 바탕으로 분석하여 이에 대한 적절한 치료 방침을 권고하고자 한다. 또한 cyclosporine A 투약 후 신독성에 따른 신기능 감소에 대한 우려가 있으며, 이는 기저 신기능과 관련이 있을 것으로 생각되어 기저 신기능이 만성 콩팥병 (추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 90 mL/min/1.73 m²)인 경우를 고위험군으로 분류하여 추가로 평가해 보고자 한다.

■ 관련 근거와 근거수준

국내외 네 가지 데이터베이스(Ovid-MEDLINE, KoreaMed, EMBASE, Cochrane Library)에서 체계적 문헌 검색과 참고문헌 검토 및 Hand searching을 활용하여 검색 완료된 문헌 중 중복을 제외하고 총 23개의 논문을 추출하였다. 두 명의 연구자가 독립적으로 제목과 초록을 이용하여 일차 선별과정을 진행하였고, 선별 이후 총 22개의 논문을 대상으로 2차 검토를 시행하였다. 이 중에서 사전에 결정한 포함/배제 기준을 적용하여 8편의 논문을 선택하였다. 스페인과 터키에서 각각 2개의 논문, 그 외 프랑스, 이탈리아, 아이슬란드에서 각각 한 개씩의 논문이 발표되었으며, 2022년 러시아에서 초록이 하나 발표되었다. 선택된 문헌들은 알포트 증후군 환자에서 cyclosporine A를 투여한 군과 그렇지 않은 군을 비교하거나, 혹은 동일한 환자를 대상으로 cyclosporine A를 투약하기 전과 투약한 후의 임상 결과를 확인한 연구로, 무작위 배정 임상 시험이나 체계적 문헌 고찰 등의 높은 임상 근거를 가진 디자인의 연구는 포함되지 않았으며, 4개는 전향적 관찰연구, 3개는 후향적 관찰연구, 1개는 증례보고였다. 알포트 증후군 환자를 대상으로 무작위 배정 연구가 쉽지 않고, 유전형에 따른 추가적인 분석 등이 이루어지지 않았다는 점, 그리고 대부분의 연구가 매우 적은 수의 환자를 포함하였다는 점과 아시아 인종/한국인을 대상으로 한 데이터가 없었다는 점 등이 제한점이었다.

■ 이득

1. 단백뇨

1) 단백뇨를 감소시키는가?

8편의 논문 중 단백뇨를 outcome으로 본 논문은 7편(1편은 초록)이었다. L. Callis 등[1]은 8명의 알포트 증후군 환자에게 8개월 간 cyclosporine A를 투여하였고 이 중 5명의 환자에서 치료 3주 후부터 단백뇨가 감소하였다는 내용을 1992년 발표하였고, 이후 1999년에 연장 연구로 동일한 환자들을 대상으로 평균 8.4년 투약 및 추적 관찰한 결과 단백뇨가 치료 전보다 확연히 낮은 수준으로 유지됨을 보고하였다[2]. 3명의 만성 콩팥병 환자에서도 동일하게 확연한 단백뇨의 감소($183.2 \pm 29.7 \text{ mg/h/m}^2 \rightarrow 30\text{--}35 \text{ mg/h/m}^2$ (3주, 8개월))하였고, 8.4년까지 상기 소견이 유지되었다. M. Charbit 등[3]도 단백뇨가 $1 \text{ g/m}^2/\text{day}$, eGFR $>50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 인 9명의 환자를 대상으로 6개월 간 cyclosporine A를 투약 하였을 때 단백뇨는 $2 \pm 1.06 \text{ g/day}$ 에서 $0.65 \pm 0.73 \text{ g/day}$ 로 감소하였음을 발표하였다. 4명의 만성 콩팥병 환자에 대해서도 $2.1 \pm 1.6 \text{ g/day}$ 에서 $1.4 \pm 1.7 \text{ g/day}$ 로 감소소견 확인되었다. K. V. Shebalkina 등(초록만 제시)은 다량의 단백뇨가 나오고 eGFR $>60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 인 25명의 소아 환자에서 2년간 RAS blockade에 cyclosporine A를 더해서 사용하였을 때 RAS blockade 단독 치료군(10명)에 비해 단백뇨가 의미있게 감소하는 소견을 확인하였으며, 이는 특히 초반 6개월 간 두드러졌다. 가장 최근에 발표한 Özdemir 등[4]의 연구에서도 RAS blockade에 cyclosporine A를 더해서 사용한 6명의 환자 중 5명에서 단백뇨가 의미있게 감소하였다. L. Massella 등[5]의 보고에서도 urine protein/creatinine ratio $\geq 1 \text{ mg/mg}$, creatinine clearance $>40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 인 알포트 증후군으로 진단된 환자 11명에서 투약 초기 6~30개월까지 단백뇨가 $1.25(0.55\text{--}6.55) \text{ mg/mg}$ 에서 $0.48(0.21\text{--}2.41) \text{ mg/mg}$ 으로 감소함을 확인하였다.

2) 단백뇨 감소가 투약 시 또는 투약 초기에만 보이는 일시적인 효과인가?

8편의 논문 중 cyclosporine A 중단 후 단백뇨 수치를 확인한 논문은 3편이었다(L. V. Callis[2], K. V. Shebalkina(2022, 초록), Özdemir[6]). 이 중 L. V. Callis[1]의 논문에서는 중단 2주 후 다시 cyclosporine A 시작 전 단백뇨 수치로 상승하였고, Özdemir[6]의 논문에서는 중단 6개월 이상 지난 이후 평가 시 cyclosporine A 시작 전 단백뇨 수치 이상으로 상승하여 일시적인 효과임을 보여 주었다. 하지만 다른 1편(K. V. Shebalkina(2022, 초록))의 논문에서는 약물 중단 이후 단백뇨 수치가 상승하긴 했지만 cyclosporine A 사용 전보다는 의미있게 적은 단백뇨 수치를 보였다. L. Massella 등[6]의 보고에서는 투약 초기 6~30개월까지는 단백뇨가 $1.25(0.55\text{--}6.55) \text{ mg/mg}$ 에서 $0.48(0.21\text{--}2.41) \text{ mg/mg}$ 으로 감소하였으나, 36~42개월로 더 장기간 사용 시 단백뇨 $0.99(0.26\text{--}6.49) \text{ mg/mg}$ 으로 투약 전의 단백뇨와 통계적으로 유의한 차이가 없음을 확인하여 단백뇨를 감소시키는 효과가 지속되지 않음을 발표하였다.

2. 신장 예후

L. Callis 등[1]의 연구에서는 8.4년간 추적관찰 시 신기능이 안정적으로 유지되었다. 3명의 만성 콩팥병 환자에 대해서도 기저 신기능 57.1 ± 21.6 mL/min/1.73m²에서 투약 8개월 후 신기능 57.4 ± 21.1 mL/min/1.73m²로 감소 소견 없었으며, 투약 8.4년 후에도 신기능 51.0 ± 18.1 mL/min/1.73m²로 양호한 소견을 보였다. M. Charbit 등[3]의 발표에서는 6개월 간 CsA 투여 후 기저 신기능이 정상이었던 5명의 환자에서 123.0 ± 20.5 mL/min/1.73m²에서 82.6 ± 20.5 mL/min/1.73m²으로 30% 이상의 신기능이 감소하하였고, 4명의 만성 콩팥병 환자에서는 기저 신기능 75.3 ± 7.4 mL/min/1.73m²에서 63.5 ± 13.7 mL/min/1.73m²으로 15% 가량의 신기능이 감소하였다. L. Massella 등[6]이 발표한 연구에서 creatinine clearance >40 mL/min/1.73 m²이었던 15명의 환자 중 말기 신부전에 도달한 환자는 4명이었으며, 나머지 11명의 환자에서는 CsA 사용 6개월 간 사구체여과율이 $11 \pm 6\%$ 감소하였으나, 그 이후로는 안정적으로 유지되었다. 이 중 기저로 만성 콩팥병이었던 5명의 환자는 기저 신기능 $54.0 \pm 22.0(45-75)$ mL/min/1.73m²에서 5명 중 3명은 1년 내, 1명은 3년 내 말기 신부전에 도달하였다. 터키에서 발표한 Özdemir 등(2020)의 논문[5]에서는 cyclosporine A 투약 여부에 따라 하위그룹 분석을 시행하였으며 eGFR의 평균 차이가 cyclosporine A를 투약한 군에서 -62.7 ± 5.76 , 투약하지 않은 군에서 -4.8 ± 53.7 로 확인되어 cyclosporine A를 투약한 군의 신기능이 더 빨리 감소하는 것으로 보였으나, 두 군 간 신장 생존(kidney survival) 여부에는 통계적인 유의성이 없었다. K. V. Shebalkina 등(초록만 제시)은 cyclosporine A 투약한 2년 동안 신기능의 유의한 변화는 없었다고 발표하였다. 가장 최근에 발표한 Özdemir 등[4]의 연구에서는 XLAS 남성에서 RAS blockade 단독 투약 군과 RAS blockade와 면역억제제를 함께 사용한 군 사이에 신장 생존(kidney survival)에는 차이가 없었으며, eGFR의 평균 차이 역시 큰 차이를 보이지 않았다(RAS blockade 투약군 $-2.1(-9.0-4.4)$ mL/min/1.73m², RAS blockade+면역억제제 군 $-3.4(-12.5-3.1)$ mL/min/1.73m²).

결론적으로 대부분의 연구들에서 cyclosporine A이 현저한 단백뇨를 가진 환자에서 단백뇨를 감소시키는 효과(특히, 사용 초반)를 있음을 보고하였다. 하지만 연구의 수 및 대상자 수가 적고, 모두 전향적 또는 후향적 관찰연구이며, 사용 기간이 짧은 논문들도 포함되어 있고, 단백뇨 감소 효과가 일시적인 논문도 있었다. 따라서 현재로서는 cyclosporine A의 단백뇨 감소 효과에 대해 명확한 결론을 짓기 어려우며, 사구체 여과율 감소를 지연시키는 것에 대한 증거는 없다.

■ 위해

Cyclosporine A 사용의 가장 먼저 고려해야 할 부작용 중 하나는 칼시뉴린 억제제의 사용으로 인한 신독성이다. L. Callis 등[2]이 cyclosporine A를 투약한 8명의 환자들을 대상으로 약 5년째 시행하였던 조직 검사에서 cyclosporine A 독성으로 인한 변화는 관찰되지 않았다. 하지만 앞서 언급하였던 M. Charbit 등의 연구[3]에 따르면 14-42개월 동안 cyclosporine A를 지속적으로 투약한 5명의 환자 중 3명의 환자에서 조직검사 상 cyclosporine A에 의한 신독성(nephrotoxicity)을 보였다. L. Massella 등[6]의 연구에서는 총 15명의 대상자 중 5명이 만성 콩팥병 환자였는데 이들은 cyclosporine A 사용 초반에

급격한 신기능 감소를 보였으며, 이 중 1년 내 3명, 3년 내 1명의 환자가 말기 신부전에 도달하였다. 신기능 감소를 보인 만성 콩팥병 환자 5명에서 36-65개월 내 조직검사를 하였고, 이 중 2명의 환자에서 cyclosporine A에 의한 신독성을 확인하여 장기간 약제 사용에 주의가 필요함을 확인하였다. 2014년 일본에서는 Sugimoto 등[7]이 정상 신기능인 5명의 환자에서 RAS inhibitor 치료에도 불구하고 단백뇨 >0.5 g/day인 경우 cyclosporine A를 사용한 경험을 발표하였다. 이들 5명은 모두 약물 농도를 100 ng/mL 미만으로 유지하였음에도 3명의 환자에서 약제 사용 2주 후부터 사구체여과율이 감소하였고, 이들의 신장조직검사 결과 성숙(maturation)이 덜 된 배아 형태(embryonic-type)의 사구체가 많았다는 보고를 하기도 하였다. 따라서 cyclosporine A를 단기간, 낮은 농도로 사용할 때도 신기능 저하에 대한 고려가 필요하며, 일부 논문에서는 만성 콩팥병 환자에서의 사용은 더욱 주의가 필요하다고 하였다.

■ 이득과 위해의 저울질

문헌마다 대상 환자들의 단백뇨 기준이 달라 정확한 평가는 어렵지만, 현재까지의 근거만으로는 cyclosporine A가 다량의 단백뇨를 줄이는 데 효과가 있을 수 있으나, 일시적일 수 있고, 신독성(단기간 사용할 경우에도)을 보일 수도 있다. 또한 cyclosporine A를 투약이 신기능 저하를 지연시킨다는 근거 역시 부족하다. 발표된 논문들에서 단백뇨와 신기능에 대한 일관된 방향성을 보여주지 않았으므로, 알포트 증후군에서 cyclosporine A의 투약을 적극적으로 고려하는 것은 타당하지 않을 것으로 판단되며, 명확한 결론이 도출되기 위해서는 cyclosporine A의 투약에 대한 연구 근거가 더 필요하다.

■ 환자의 가치와 선호도

핵심 질문에 대한 환자의 가치와 선호도에 관해서는 문헌 검색에 포함되지 않아 확인하지 못하였으나, 앞선 핵심 질문 1에서 언급하였듯 대한신장학회에서 시행한 ‘알포트 증후군 환자와 보호자의 요구도 설문 조사’ 결과를 통해 치료 약제와 관련된 정보를 얻고자 하는 요구가 75%(응답자 84명 중 63명)로 가장 많았음을 확인할 수 있었다. 완치법이 없는 알포트 증후군에서는 말기 신부전으로의 진행을 지연시킬 수 있는 약제가 있고, 그 부작용이 크게 문제가 되지 않는다면 환자 및 보호자들이 적극적으로 참여할 수 있을 것으로 생각되며, 담당 의료진 또한 이를 적극적으로 추천하는 것이 바람직하겠으나 본 약제(cyclosporine A)에 대해서는 이를 뒷받침할 만한 충분한 근거가 없다.

■ 기타 고려사항(장애 요인, 형평성, 실행 가능성 및 다양한 대안 등)

알포트 증후군에서 cyclosporine A를 투약하는 것에 대한 근거가 미약하여 본 권고안에서는 투여 권고를 보류하였으므로, 장애 요인, 형평성, 실행 가능성 등에 대해서는 언급하지 않는다. 대안으로는, 임상연구를 통해 알포트 증후군 환자에게 검증된 치료 효과를 보이는 RAS blockade를 사용하는 것이 최우선적으로 고려되어야 하며, 그 외 최근 개발된 MRA, SGLT2 inhibitor 등의 사용에 대해서는 핵심 질문 3장, 4장의 내용을 참고하여 고려해볼 수 있다.

■ 권고 결정시 수정/보완 내용

현재까지 발표된 연구에 따르면 알포트 증후군 환자에서 cyclosporine A 투약이 단백뇨 감소나 신기능 보존에 미치는 효과는 일관되지 않았다. Cyclosporine A가 다량의 단백뇨를 줄이는 데 효과가 있을 수 있으나, 이러한 효과는 단기적일 수 있으며, 신독성 위험이 동반된다. 이에 따라 본 지침에서는 알포트 증후군 환자에서 cyclosporine A 사용에 대한 권고를 보류하였다. 신독성 위험을 고려하여 cyclosporine A의 사용을 피하는 것이 바람직하다는 전문가 의견도 제시되었다[9,10]. 본 권고안은 알포트 진료지침 개발위원회 내부 공청회를 거쳐 검토되었으며, 권고 및 권고 등급에 대해 합의가 이루어졌다.

[참고문헌]

- [1] Callís L, Vila A, Nieto J, et al. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1992;6(2):140-144. doi:10.1007/BF00866293
- [2] Callís L, Vila A, Carrera M, et al. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int*. 1999;55(3):1051-1056. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.0550031051.x
- [3] Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, et al. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(1):57-63. doi:10.1007/s00467-006-0227-y
- [4] Özdemir G, Gülhan B, Kurt-Şükür ED, et al. The outcomes of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition and immunosuppressive therapy in children with X-linked Alport syndrome. *Turk J Pediatr*. 2023;65(3):456-468. doi:10.24953/turkjpeds.2022.735
- [5] Ozdemir G, Gulhan B, Atayar E, et al. *COL4A3* mutation is an independent risk factor for poor prognosis in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(10):1941-1952. doi:10.1007/s00467-020-04574-8
- [6] Massella L, Muda AO, Legato A, et al. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(7):1269-75. Epub 20100318. doi: 10.1007/s00467-010-1484-3. PubMed PMID: 20238228.
- [7] Sugimoto K, Fujita S, Miyazawa T, et al. Cyclosporin A may cause injury to undifferentiated glomeruli persisting in patients with Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(3):492-498. doi:10.1007/s10157-013-0836-2
- [8] Chen JY, Cui JJ, Yang XR, et al. A novel compound heterozygous *COL4A4* mutation in a Chinese family with Alport syndrome: A care case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(47):e27890. doi:10.1097/MD.00000000000027890
- [9] Noone D, Licht C. An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(7):1025-1036. doi:10.1007/s00467-012-2272-z

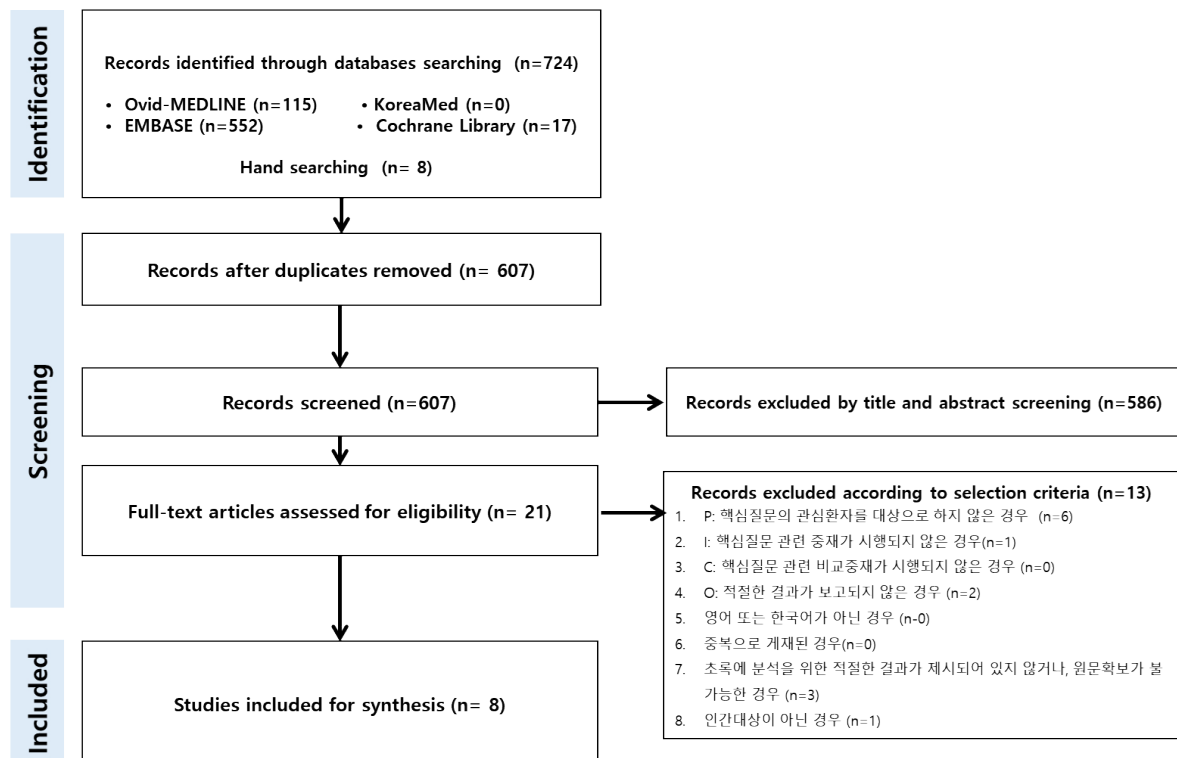
- [10] Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020 [published correction appears in *Pediatr Nephrol*. 2021 Mar;36(3):731. doi: 10.1007/s00467-020-04892-x.]. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(3):711–719. doi:10.1007/s00467-020-04819-6

[부록]

목차

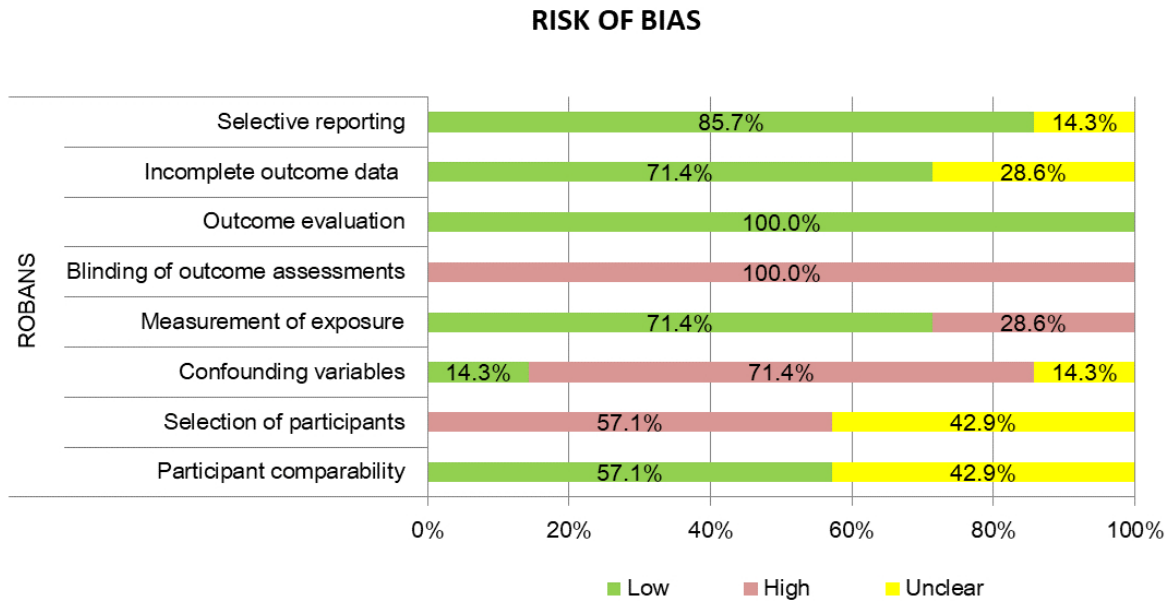
1. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
2. 질 평가 결과
3. 근거표(선정문헌 특성요약표)

1. 문헌선정흐름도



2. 질 평가 결과

RoBANS를 통한 평가를 진행함.



3. 근거표

Author (year)	Study design	Nations	Participants (n)	Participants	Follow-up time	Intervention	Comparison	Outcome	Summary
L. Callis (1992)	Prospective observational study	Spain	8	# n=2: 신증후군 # 신기능 - 5명: 정상, 3명: 만성 콩팥병(CKD) # 평균 나이 11세	8 개월 (사용/추적 기간)	Cyclosporine A (CsA) (n=8) (처음 하루 5mg/kg, 2번 분복, 목표 농도 50-100 ng/ml) 다량의 단백뇨 (>40 mg/hr/m ²) 동반 (RAS blockade 복용 여부 모름)	NA	평균 CsA 농도는 63.4±4.1 ng/mL(용량: 4.2 mg/kg/day)이었다. * 5 명(신기능 정상): 3 주 안에 단백뇨 확연히 감소 또는 소실, 사용 8 개월 동안은 단백뇨 감소 상태로 유지, 유의한 신기능 저하 없었다(2 명의 신증후군 호전). 중단하고 2 주 후 다시 단백뇨 확인되었다. * 3 명(CKD): 단백뇨가 지속되었으나 처음보다 감소	알포트 증후군 환자에서 CsA 사용이 다량의 단백뇨를 감소시킬 수 있었으나, 아직은 근거가 부족하여 치료로 권고되지는 않는다.
L. Callis (1999)	Prospective observational study (1992년 논문의 연장 연구)	Spain	8	# n=2: 신증후군	8.4 (범위, 7-10) 년 (사용/추적 기간)	CsA (n=8) 위의 논문과 동일	NA	모든 환자에서 단백뇨는 유의하게 감소(2명에서 음성, 6명에서 치료 전보다 확연히 낮은 수준으로 유지)하였고, 신기능은 안정적으로 유지되었다. CsA 투약 4-5년 후 시행한 조직검사에서 CsA 독성으로 인한 변화 및 알포트 증후군의 악화 소견은 관찰되지 않았다.	알포트 증후군 환자에서 CsA의 장기적인 사용이 단백뇨를 줄이고, 신기능 악화를 지연시키는데 도움이 되는 치료일 수 있겠음. 추가 연구가 필요하다.

Author (year)	Study design	Nations	Participants (n)	Participants	Follow-up time	Intervention	Comparison	Outcome	Summary
T. S. P. Sigmundsson (2006)	Case report	Iceland	1	# n=1: 신증후군 (9세)	3 년	CsA	No	Enalapril을 최대용량으로 2년 사용했음에도 신증후군 악화되어 7세부터 CsA 추가하여 3년 사용하였다. 단백뇨가 유의하게 줄고, 신기능의 악화는 없었다.	CsA는 주의 깊은 모니터링 하 심한 단백뇨가 있는 알포트 증후군 환자에서 안전하고 효율적인 치료로 고려될 수 있다.
Marina Charbit (2007)	Prospective observational study	France	9		6 개월 이상 (5명은 14-42 개월)	CsA(n=9) 단백뇨가 1g/m ² /day 이상, eGFR >50 mL/min/1.73m ² (목표 농도 100-125 ng/mL) * CsA 사용 전/중 RAS blockade 사용하지 않았다.	NA	평균 CsA 사용 용량은 3.6 mg/kg/day 이었다. 6 개월 간 CsA 투약 후 단백뇨는 2±1.06 g/day 에서 0.65±0.73 g/day 로 감소, 평균 알부민 농도는 29±5.2 에서 35±6.5 g/L 로 증가하였으며, inulin clearance는 102±29 에서 74±16.3 mL/min/1.73 m ² 로 감소하였다. 4 명의 환자는 효과가 없거나, 부작용(2 명: 신기능 저하)으로 중단되었고, 9 명 중 2 명에서만 신기능의 변화가 없었다. 5 명의 환자에서 14-42 개월 동안 지속적으로 사용하였으며, 이 중 3 명의 환자에서 CsA 에 의한 이상소견이 신장 조직 검사상 발견되었다.	CsA 치료는 알포트 증후군 환자에서 단백뇨를 감소시킬 수 있으나, 장기 사용 시 신독성을 보일 수 있음. 따라서 장기 사용은 지양해야 한다.
Laura Massella (2010)	Prospective observational study	Italy	15	# 신기능 - 10명: 정상 5명: CKD # 평균 나이 15.3 세	3.5 년	CsA(n=15) 소변 protein to creatinine ratio ≥1mg/mg, eGFR >40mL/min/1.73m ² (처음 용량 하루 5mg/kg) * CsA 사용 전 RAS blockade 사용하지 않음. CsA 사용 중 3 명 RAS blockade 추가	NA	CKD 환자 중 말기 신부전에 도달한 환자는 1 년 내 3 명, 3 년 내 1 명 이었다. CKD 환자들은 CsA 사용 초반에 GFR 급격한 감소를 보였으며, 36-65 개월에 조직검사 시행. 이 중 2 명은 CsA nephrotoxicity 가 확인되었다. 나머지 11 명의 환자에서는 초기 6-30 개월동안에는 단백뇨가 1.25(0.55-6.55) 에서 0.48(0.21-2.41) mg/mg 으로 감소하였으나, 약 36-42 개월에 측정된 값은 0.99(0.26-6.49) mg/mg 으로 기준 시점과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. GFR 은 6 개월간 11±6% 감소하였으나, 그 이후에는 안정적으로 유지되었다.	CsA 치료는 알포트 증후군 환자에서 단백뇨를 줄이는데 효과적일 수 있으나, 그 효과는 일시적이다. 따라서 CsA 사용을 지지하지 않는다(특히 CKD에서).
Özdemir (2020)	Retrospective observational study	Turkey	87	# n=14: 신증후군 # 평균 나이 7.6 ± 4.1 세	4.3 년	CsA (n=16)	No CsA (n=71)	CsA를 치료한 군(median follow-up 4 년)과 그렇지 않은 군(median followup 5.4 년)사이의 하위 그룹 분석에서 mean delta eGFR 값은 각각 -62.7±57.6, -4.8±53.7 로 확인되었고, 신장 예후에 영향을 미치는지는 않았다.	CsA 치료를 장기적으로 받은 군에서 신기능 악화가 빨라지는 효과를 보였으나 신장 예후에는 두 군 간 차이가 없었다. CsA가 사구체여과율 감소의 진행을 지연시키지도, 더 빠르게 하지도 않는다.

Author (year)	Study design	Nations	Participants (n)	Participants	Follow-up time	Intervention	Comparison	Outcome	Summary
K. V. Shebalkina (2022)	Retrospective observational study	Russia	35	# 평균 나이: 8.7 (5.4-13.7)세	24 개월	CsA + RAS blockade (n=25)	RAS blockade only (n=10)	Group 1(CsA+RAS blockade)에서는 단백뇨 의미있게 감소(특히 초반 6개월간)하였고, 이후 2년까지 점진적인 증가가 있었으나, 기저 단백뇨 수치보다는 의미 있게 감소하였다(1872 vs 805). 반면, group 2(RAS blockade only)에서는 2년 후 기저 단백뇨 수치와 동일하였다(1812 vs 2093). 신기능은 두 군 모두 기저 신기능과 추적관찰 동안의 신기능 사이에 통계적으로 유의한 변화는 없었다(Group 1(133 vs 123), Group 2(124 vs 81)).	다량의 단백뇨가 나오고 eGFR > 60인 알포트 증후군 소아 환자에서 RAS blockade 단독 치료가 효과적이지 않다면, 저용량 CsA와 RAS blockade의 병합 치료는 단백뇨를 감소시킬 수 있으며, 신기능에는 큰 영향을 미치지 않는 안전하고 효과적인 치료로 고려될 수 있다.
Özdemir (2023)	Retrospective observational study	Turkey	74	# XLAS (남: n=41) # n=11: 신증후군 범위의 단백뇨, n=4: 신증후군 # 평균 나이: 6 (IQR: 3.4-9.9)세	4.0 년	RAS blockade + Immunosuppressive agent (CsA, Tac, MMF, steroid) (n=11)	RAS blockade (n=52) No treatment (n=11)	Immunosuppressive agent를 사용한 11 명의 환자 중 CsA를 사용한 환자는 총 6 명이였다. XLAS 남자 환자에서 RAS blockade 단독 투약군과 RAS blockade+IS를 투약한군 사이에 kidney survival에 대한 차이는 없었다. mean delta eGFR은 RAS blockade RAS blockade 투약군(-2.1(-9.0-4.4) mL/min/1.73m ²)과 RAS blockade+IS(-3.4(-12.5-3.1) mL/min/1.73m ²) 투약군 사이에 큰 차이는 없었다. 단백뇨는 한명의 환자 제외하고는 모두 감소하였다.	RAS blockade 단독 투약군과 RAS blockade +IS를 투약한 군 사이의 신장 생존에는 차이가 없었다. CsA 치료는 단백뇨 감소에 효과가 있으나, 사구체여과율 감소의 진행을 지연시키지 않는다.

☐ 핵심질문 3: 알포트 증후군 환자에서 Mineralocorticoid receptor antagonist가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가?

■ 포함 및 배제 기준

대상 환자(Population): 알포트 증후군 환자

중재(Intervention): mineralocorticoid receptor antagonist 투여

비교군(Comparators): 위약 투여 혹은 기타 보존적 치료

결과(Outcomes):

(1) 핵심적(critical): 단백뇨의 감소

(2) 중요한(important): 사구체여과율의 감소

시점(Timing): 제한 두지 않음

연구 설계(Study design): 무작위 배정 임상시험(RCT), 코호트 연구(Cohort study), 환자군연구, 환자사례 보고 등 가능한 모든 연구 설계 포함

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

알포트 증후군 환자에서 mineralocorticoid receptor antagonist 투여에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.

■ 배경(기본정보)

알포트 증후군을 완치할 수 있는 치료법은 없으나, 여러 약물을 사용하여 질병의 진행 속도를 늦추고자 하는 시도들은 다양하게 진행되어 왔으며, RAS blockade의 투여가 가장 대표적인 치료 방법으로 사용되고 있다 (핵심 질문 1 참고). 하지만 RAS blockade 단독 또는 이중 투여(ACE inhibitor와 ARB 모두)에도 단백뇨가 다량 나오는 경우 이후 신장 기능의 저하 속도를 가속화 시킬 것이라는 우려로 RAS blockade 이외에 2차적으로 투여할 수 있는 약에 대한 관심이 높아지고 있다. 대표적인 2차 약제로 다양한 사구체 질환에서 단백뇨의 감소 효과를 보이는 mineralocorticoid receptor antagonist(MRA)가 제시되었으며, 상기 약제의 사용이 알포트 증후군에서도 단백뇨 감소와 장기적으로 사구체 여과율의 감소를 지연시키는 효과가 있을 지에 대한 많은 연구들이 진행되어왔다. 반면 RAS blockade에 추가로 사용했을 경우 신기능 저하 또는 혈청 칼륨의 상승 등의 부작용에 대한 우려가 제기되어 왔다. 따라서, 현재까지 발표된 문헌들을 근거로 하여 알포트 증후군에서 MRA의 단백뇨와 신질환 진행 지연에 대한 효과를 분석하여 이에 대한 적절한 치료 방침을 권고하고자 한다.

■ 관련 근거와 근거수준

국내외 네 가지 데이터베이스(Ovid-MEDLINE, KoreaMed, EMBASE, Cochrane Library)에서 체계적 문헌 검색과 참고문헌 검토 및 Hand searching을 활용하여 검색 완료된 문헌 중 중복을 제외하고 총 622개의 논문을 추출하였다. 두 명의 연구자가 독립적으로 제목과 초록을 이용하여 일차 선별과정을 진행하였고, 선별 이후 총 12개의 논문을 대상으로 2차 검토를 시행하였다. 이 중에서 사전에 결정한 포함/배제 기준을 적용하여 2편의 논문을 선택하였다. 각각은 일본(2006)과 이탈리아(2013)에서 발표하였다. 선택된 문헌들은 모두 안정적으로 RAS blockade를 사용 중인 알포트 증후군 환자에서 추가로 MRA를 투약하여 투약 전후를 비교한 전향적 관찰연구로 무작위 배정 임상시험이나 체계적 문헌 고찰 등의 높은 임상 근거를 가진 디자인의 연구는 포함되지 않았다. 희귀질환이지만 분석 가능한 논문 수가 2편으로 매우 적었고, 각각 5명, 10명이라는 적은 환자를 포함하였다는 점, 한국 보고가 없다는 점, 유전형에 따른 추가적인 분석 등이 이루어지지 않았다는 점 등이 제한점이었다.

■ 이득

1. 단백뇨

1) 단백뇨를 감소시키는가?

2편의 논문 모두 RAS blockade에 MRA인 spironolactone를 추가한 후 단백뇨가 의미 있게 감소하였다. H. N. Kaito 등[1]은 5명의 알포트 증후군 환자에게 18개월 간 spironolactone 25 mg/day를 투여하였고 5명의 환자 모두에서 단백뇨를 측정된 모든 시기(3, 6, 12, 18개월)에서 투약 전에 비해 의미 있는 단백뇨 감소가 확인되었다(0.61 ± 0.10 g/g $\rightarrow$ (18개월) 0.13 ± 0.06 g/g; $P < 0.05$). M. M. Giani 등[2]는 10명의 알포트 증후군 환자에게 6개월 간 spironolactone 25mg/day를 투여하여 매달 단백뇨 변화를 측정하였는데, 이 중 8명의 환자에서 투약 1개월 때부터 단백뇨가 의미 있게 감소(1.77 ± 0.8 g/g $\rightarrow$ 0.86 ± 0.6 g/g; $P < 0.001$) 하였으며 spironolactone 사용기간 동안 유지되었다. 단백뇨 감소가 없었던 2명 중 1명은 낮은 약물순응도가 확인되었고, 다른 1명도 낮은 순응도가 의심되었다. 단백뇨 감소 효과가 있었던 8명에서는 12개월까지 spironolactone를 복용하였으며 평균 단백뇨 0.82 ± 0.48 g/g로 낮게 유지되었다.

2) 단백뇨 감소가 일시적인 효과인가?

2편의 논문 모두 이에 대해 평가하지 않아 알 수 없다.

2. 신장 예후

H. N. Kaito 등[1]의 연구에서는 18개월 간 spironolactone 투약 시 추정 사구체 여과율은 기저 129.2 ± 21.4 ml/min 에서 110.1 ± 30.1 ml/min; $P=0.115$ 으로 의미 있는 감소는 없었다. M. M. Giani 등 [2] 연구에서도 6개월 간 spironolactone 투약 시 크레아티닌 청소율은 기저 120 ± 30 ml/min/1.73 m²에서 118 ± 35 ml/min/1.73 m²으로 의미 있는 감소는 없었다.

결론적으로 2편의 연구에서 모두 MRA(spironolactone)는 RAS blockade와 추가로 사용했을 때 단백뇨를 추가적으로 감소시키는 효과가 있었다. 하지만 발표된 논문 및 대상자 수가 적고, 사용 기간이 짧고, 높은 임상 근거를 가진 디자인의 연구가 없다는 점 등이 제한점이었다. 또한 MRA 사용에 따른 신기능 저하의 위해는 확인되지 않았지만, 핵심 질문인 알포트 증후군 환자에서 MRA의 투여가 사구체 여과율의 감소를 지연시키는지에 대해서는 추적관찰 기간이 각각 18개월, 6개월로 짧아 장기적인 신장 예후에 대해서 결론 지을 수는 없었다.

■ 위해

RAS blockade에 추가적으로 MRA(spironolactone)를 사용했을 때 고려해야 할 부작용은 신기능 저하, 혈압 저하, 혈청 칼륨의 상승, 그리고 여성형 유방 등이다. 앞의 ‘신장 예후’ 부분에서 언급한 것 같이 의미 있는 신기능 저하는 없었다. 혈압 저하와 혈청 칼륨의 상승의 경우 H. N. Kaito 등[1]의 연구에서는

spironolactone 3개월 사용 후 수축기, 이완기 혈압 모두 의미 있게 감소(각각 $110.8 \pm 4.99 \rightarrow 91.2 \pm 6.55$ mmHg; $P=0.016$, $58.2 \pm 2.65 \rightarrow 51.0 \pm 2.97$ mmHg; $P=0.009$) 하였으나 기립성 저혈압 또는 어지러움을 호소하지는 않았다. 또한 혈청 칼륨의 경우 4.10 ± 0.12 mEq/L $\rightarrow$ 4.42 ± 0.10 mEq/L; $P=0.045$)로 경도의 의미 있는 상승을 보였으나, 5.0 mEq/L 초과 심한 상승은 없었다. M. M. Gianì 등[2]의 연구(2013)에서는 의미 있는 신기능 저하, 혈압 저하, 혈청 칼륨의 상승 모두 관찰되지 않았으며, 한 명의 비만 남아에서만 여성형 유방 부작용이 확인되어 투약 중단한 것 외에는 의미 있는 부작용이 없었다. 즉, 알포트 증후군 환아에서 신기능의 저하 및 심각한 부작용 없이 단백뇨 조절을 위해 2차적으로 MRA(spironolactone) 사용을 고려해 볼 수 있겠으나 위에서 제시한 문제로 근거가 부족하여 추후 연구가 필요하다.

■ 이득과 위해의 저울질

RAS blockade에 추가적으로 MRA(spironolactone)을 사용했을 때 이득으로서 2편의 연구에서 모두 단백뇨를 줄이는 데 효과가 있었다. 위해로서 고려해야 하는 것은 신기능 저하, 혈압 저하, 혈청 칼륨의 상승, 그리고 여성형 유방 등이다. 2편 모두 유의미한 신기능 저하는 없었다. 혈압 저하, 혈청 칼륨의 상승에 대해서는 2편 중 한 편의 논문에서는 모두 유의하게 관찰되지 않았으며, 다른 한 편의 논문에서 유의하게 나타났다. 그러나 심한 정도는 아니었다. 여성형 유방은 한 명의 비만 환자에서 나타나 투약을 중단한 바 있다. 즉, 2편의 연구 모두 단백뇨를 줄이는데 이득이 있었으며, 위해는 미미하였다. 하지만 근거로 할 수 있는 논문의 편수가 적고, 장기간 추적 관찰한 수치가 없어 본 지침에서는 MRA 투약에 대한 이득과 위해의 저울질이 불명확하다고 판단하였다.

■ 환자의 가치와 선호도

핵심 질문에 대한 환자의 가치와 선호도에 관해서는 문헌 검색에 포함되지 않아 확인하지 못하였다. 하지만 앞선 핵심 질문 1에서 언급하였듯 대한신장학회에서 시행한 ‘알포트 증후군 환자와 보호자의 요구도 설문 조사’ 결과를 통해 치료 억제와 관련된 정보를 얻고자 하는 요구가 75%(응답자 84명 중 63명)로 가장 많았음을 확인할 수 있었다. 완치법이 없는 알포트 증후군에서는 말기 신부전으로의 진행을 지연시킬 수 있는 약제가 있고, 그 부작용이 크게 문제가 되지 않는다면 환자 및 보호자들이 적극적으로 참여할 수 있을 것으로 생각되며, 담당 의료진 또한 이를 적극적으로 추천하는 것이 바람직하겠으나 본 약제(MRA(spironolactone))에 대해서는 이를 뒷받침할 만한 충분한 근거가 없다.

■ 기타 고려사항(장애 요인, 형평성, 실행 가능성 및 다양한 대안 등)

알포트 증후군에서 MRA를 투약하는 것에 대한 근거가 미약하여 본 권고안에서는 투여 권고를 보류하였으므로, 장애 요인, 형평성, 실행 가능성 등에 대해서는 언급하지 않는다. 대안으로는, 임상연구를 통해 알포트 증후군 환자에게 검증된 치료 효과를 보이는 RAS blockade를 사용하는 것이 최우선적으로 고려되어야 하며, 그 외 최근 개발된 SGLT2 inhibitor 등의 사용에 대해서는 핵심 질문 4장의 내용을 참고하여 고려해볼 수 있다.

■ 권고 결정시 검토 과정 시 수정/보완 내용

종합하면, 검토한 논문 2편 모두에서 MRA(spironolactone)를 투약이 심각한 부작용 없이 단백뇨 감소에 효과적인 것으로 나타났다. 그러나 근거로 삼을 논문의 수가 적고, 장기간 추적 관찰 자료가 부족하여 본 지침에서는 해당 투약에 대해 권고를 보류하였다. 일부 전문가들은 1차 약제로 안지오텐신 전환효소 억제제를 최대 용량으로 사용해도 소변 단백질/크레아티닌의 비율이 1.0 mg/mg을 초과하는 경우, 2차 약제로 MRA를 고려할 수 있다고 제시하였다[3]. 본 권고안은 알포트 진료지침 개발위원회의 내부 공청회를 거쳐 검토되었으며, 권고 및 권고 등급에 대해 합의가 이루어졌다.

[참고문헌]

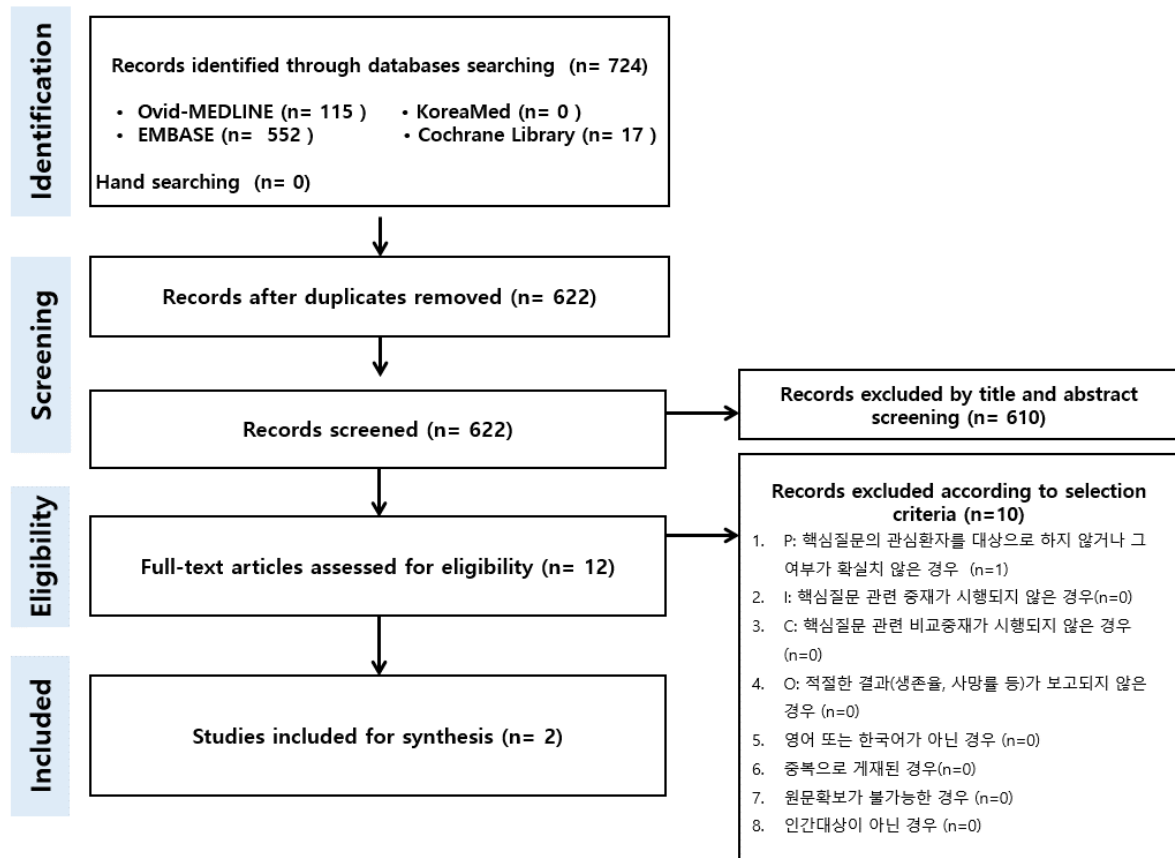
- [1] Kaito H, Nozu K, Iijima K, et al. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(12):1824-1829. doi:10.1007/s00467-006-0270-8
- [2] Giani M, Mastrangelo A, Villa R, et al. Alport syndrome: the effects of spironolactone on proteinuria and urinary TGF- β 1. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(9):1837-1842. doi:10.1007/s00467-013-2490-z
- [3] Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020 [published correction appears in *Pediatr Nephrol*. 2021 Mar;36(3):731. doi: 10.1007/s00467-020-04892-x.]. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(3):711-719. doi:10.1007/s00467-020-04819-6

[부록]

목차

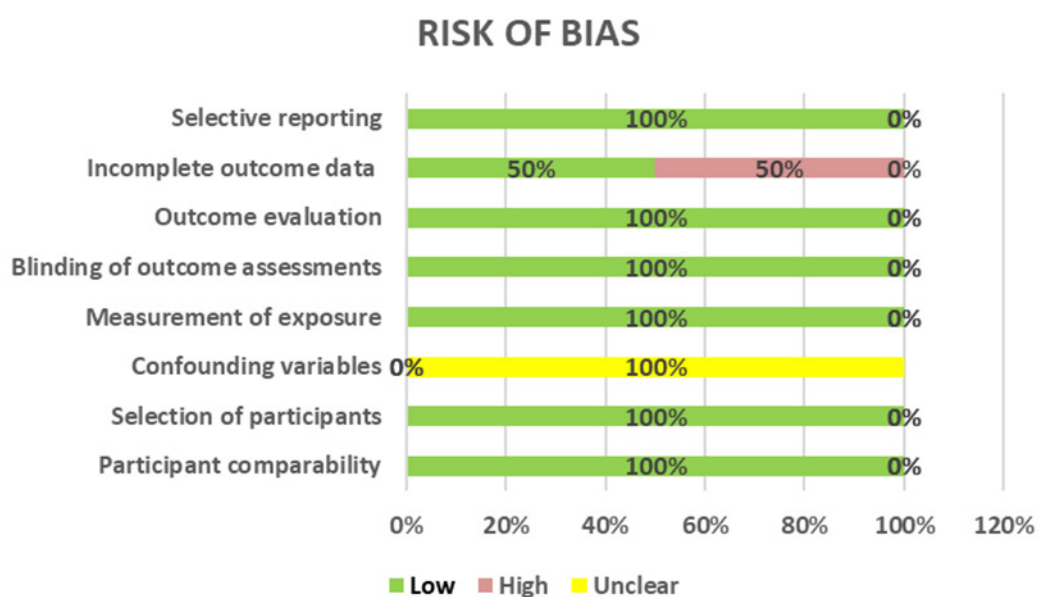
1. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
2. 질 평가 결과
3. 근거표(선정문헌 특성요약표)

1. 문헌선정흐름도



2. 질 평가 결과

RoBANS를 통한 평가를 진행함.



3. 근거표

Author (year)	Study design	Nations	Participants (n)	Participants	Follow-up time	Intervention	Comparison	Outcome	Summary
H. N. Kaito (2006)	Prospective observational study	Japan	5	# n=1: ACEi only(lisinopril, n=4: ACEi (lisinopril) + ARB (candesartan) 인 사람에게 더해서 사용 # 평균 나이 18세 # UPCR median 0.61 g/g # 모두 정상 신 기능	18 개월 (사용/추적 기간)	spironolactone 25 mg/day # 목표: 단백뇨, 신기능(eGFR) # 단백뇨: 3.6,12,18개월 때 평가. # eGFR: baseline, 18개월 때 평가.	NA	# 단백뇨: spironolactone add 후 3,6,12,18개월 때 모든 환자에서 단백뇨가 의미 있게 감소하였다. (0.61 ± 0.10 g/g $\rightarrow$ 0.13 ± 0.06 g/g; $P < 0.05$) # 신기능: eGFR의 의미 있는 감소는 없었다(129 vs 110). # 부작용: 수축기/이완기 혈압 의미 있게 감소(110/58 $\rightarrow$ 91/51, 기립성 저혈압 또는 어지러움 없음). 칼륨 경도의 의미 있는 상승(3개월 때, 심한 칼륨 상승(> 5.0)은 없었다.	알포트 증후군에서 신기능의 저하 및 심각한 부작용 없이 spironolactone 의 사용이 단백뇨를 감소시킬 수 있겠으나, 아직은 근거가 부족하여 이후 추가적인 연구가 필요하다.
M. M. Giani (2013)	Prospective non-observational cohort study	Italy	10	# n=9: ACEi only(enalapril 6 mg/m ² /day), n=1: ACEi (enalapril) + ARB(losartan 20 mg/m ² /day)인 사람에게 additive 로 사용 # 평균 나이: 15.5 $\pm$ 4.2세 # 6개월 이상 UPCR >1 # 모두 정상 신 기능	6 개월(사용/추적기간, 8명에서는 12 개월)	spironolactone 25 mg/day # 목표: 단백뇨, 신기능(CCr) # 단백뇨: 매달 평가, 8명에서는 9개월, 12개월 때에도 평가	NA	# 단백뇨: spironolactone add후 1개월 때 10명 중 8명의 환자에서 단백뇨가 의미 있게 감소(UPCR 1.77 ± 0.8 g/g $\rightarrow$ 0.86 ± 0.6 g/g; $P < 0.001$) 하였으며(다른 2명 중 1명은 낮은 약물순응도를 보였음), spironolactone 사용기간동안 유지되었다. 8명에서는 12개월 때 평균 단백뇨(UPCR) 0.82 ± 0.48 g/g로 낮게 유지하였다. # 신기능: Serum Cr 은 의미 있는 경도의 상승(0.65 ± 0.15 mg/dL $\rightarrow$ 0.71 ± 0.17 mg/dL; $P < 0.04$) 을 보였지만, 예측 CCr의 변화는 없었다. # 부작용: 혈청 칼륨, 혈압 등의 변화 없었으며, 한 명의 비만 남아에서만 여성형 유방 부작용 확인되었다.	# 알포트 증후군에서 신기능의 저하 및 심각한 부작용 없이 단백뇨 조절을 위해 ACEi, ARB 사용 이후 이차적으로 spironolactone 사용을 고려해 볼 수 있겠다. 하지만 아직은 근거가 부족하여 이후 추가적인 연구가 필요하다.

④ 핵심질문 4: 알포트 증후군 환자에서 Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors의 투여가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가?

■ 포함 및 배제 기준

대상 환자(Population): 알포트 증후군 환자

중재(Intervention): sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors 투여

비교군(Comparators): 위약 투여 혹은 기타 보존적 치료

결과(Outcomes):

(1) 핵심적(critical): 단백뇨/알부민뇨의 감소

(2) 중요한(important): 사구체여과율의 감소

시점(Timing): 제한 두지 않음

연구 설계(Study design): 무작위배정 임상시험(RCT), 코호트 연구 (Cohort study), 환자군연구, 환자사례 보고 등 가능한 모든 연구 설계 포함

■ 권고문과 권고 등급

권고(Recommendation)

알포트 증후군 환자에서 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors 투여에 대한 효과 및 안전성에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.

■ 배경(기본정보)

알포트 증후군을 완치할 수 있는 치료법은 없으나, 여러 약물을 사용하여 질병의 진행 속도를 늦추고자 하는 시도들은 다양하게 진행되어 왔으며, RAS blockade의 투여가 가장 대표적인 치료 방법으로 사용되고 있다 (핵심 질문 1 참고). 하지만 RAS blockade 단독 또는 이중 투여(ACE inhibitor와 ARB 모두)에도 단백뇨가 다량 나오는 경우 이후 신장 기능의 저하 속도를 가속화 시킬 것이라는 우려로 RAS blockade 이외에 2차적으로 투여할 수 있는 약에 대한 관심이 높아지고 있다. 2차 약제로 잘 알려진 당뇨약이며, 최근 성인 만성 콩팥병에서 단백뇨의 감소 및 생존율 향상의 효과를 보여 각광을 받고 있는 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors(SGLT2 inhibitor)가 제시되었다. 상기 약제의 사용이 알포트 증후군에서도 단백뇨 감소와 장기적으로 사구체 여과율의 감소 지연에 효과가 있을 지에 대한 많은 연구와 관심이 집중되고 있다. 반면 RAS blockade에 추가로 사용했을 경우 신기능 저하, 요로감염, 체중감소 등의 부작용에 대한 우려가 제기되어 왔다. 따라서, 현재까지 발표된 문헌들을 근거로 하여 알포트 증후군에서 SGLT2 inhibitor의 단백뇨와 신질환 진행 지연에 대한 효과를 분석하여 이에 대한 적절한 치료 방침을 권고하고자 한다.

■ 관련 근거와 근거수준

국내외 네 가지 데이터베이스(Ovid-MEDLINE, KoreaMed, EMBASE, Cochrane Library)에서 체계적 문헌 검색과 참고문헌 검토 및 Hand searching을 활용하여 검색 완료된 문헌 중 중복을 제외하고 총 624 개의 논문을 추출하였다. 두 명의 연구자가 독립적으로 제목과 초록을 이용하여 일차 선별과정을 진행하였고, 선별 이후 총 5개의 논문을 대상으로 2차 검토를 시행하였다. 이 중에서 사전에 결정한 포함/배제 기준을 적용하여 4편의 논문을 선택하였다. 중국에서 2개, 독일에서 1개의 논문이 발표되었으며, 2023년 스페인에서 초록이 하나 발표되었다. 선택된 문헌 중 Jan Boeckhaus and Oliver Gross(2021), J. C. Liu, J. Fang(2022)는 대상자 중 일부가 알포트 증후군 환자여서 해당 환자에 대해서만 따로 분석하였다. Jan Boeckhaus and Oliver Gross(2021)에서의 1명의 여성 환자를 제외하고는 모두 RAS blockade를 안정적으로 사용하고 있는 상태에서 추가로 SGLT2 inhibitor를 사용하였다. 모든 논문은 SGLT2 inhibitor를 투여한 환자에서 투약 전/후의 임상 결과를 확인한 연구로, 무작위 배정 임상시험이나 체계적 문헌 고찰 등의 높은 임상 근거를 가진 디자인의 연구는 포함되지 않았으며, 4편 모두 전향적 관찰연구였으나 대상자가 각각 4명, 4명, 3명, 12명으로 적었으며, 모두 1년 이내의 짧은 기간 투약했다는 점, 한국인을 대상으로 한 데이터가 없다는 점 등이 제한점이었다.

■ 이득

1. 단백뇨

1) 단백뇨를 감소시키는가?

4편의 논문 모두 단백뇨(또는 알부민뇨)를 outcome으로 보았으며 SGLT2 inhibitor 사용 후 단백뇨 감소에 대해 결론이 일치하지는 않았다. Jan Boeckhaus and Oliver Gross[1]의 대상자 6명 중 4명이 알포트 증후군이었으며 이 중 3명의 남성 환자는 만성 콩팥병으로 평균 eGFR: 45.3 ± 4.0 mL/min/1.73 m² 이었고, 1명의 여성 환자(SGLT2 inhibitor만 단독으로 사용)는 정상 신기능이었다. 평균 3.3(± 0.5)개월 동안 투여하였을 때 평균 소변 알부민뇨는 $1382(\pm 947)$ 에서 $1442(\pm 1000)$ mg/g ($P=0.87$)으로 의미 있는 감소가 없었다. J. C. Liu, J. Fang 등[2]의 연구는 유일하게 소아를 대상으로 한(평균 나이 9.3 ± 3.4 세) 연구로 대상자 9명 중 5명이 알포트 증후군이었으며, 1명은 데이터 결측치로 제외하였다. 정상 신기능인 총 4명의 환자에서 12주간 SGLT2 inhibitor를 사용하였을 때 평균 24시간 단백뇨는 2.92 ± 2.22 에서 2.20 ± 1.40 (g/m²)로 약간 감소하였으나 유의하지는 않았다 ($P=0.125$). 반면 Z. R. L. Song 등[3]의 연구는 3명의 만성 콩팥병(평균 신기능 51.8 ± 25.6 mL/min/1.73 m²) 상염색체 열성 알포트 증후군 환자를 대상으로 하였으며, SGLT2 inhibitor를 4-6개월 투여한 후 3명 모두 단백뇨 및 알부민뇨가 감소하였다(평균 24시간 단백뇨: $1.59 \pm 0.30 \rightarrow 1.10 \pm 0.58$ g/m², 평균 알부민뇨: $1002.5 \pm 575.7 \rightarrow 612.4 \pm 463.5$ mg/g). Isabel Galan Carrillo 등[4]의 연구는 12명의 만성 콩팥병(평균 신기능 50 ± 22 mL/min/1.73 m²) 상염색체 우성 알포트 증후군 환자를 대상으로 하였다. 초록만 있어 각각의 수치를 알 수는 없었으나 SGLT2 inhibitor를 7 $\pm$ 4 개월 투여한 후 12명 중에서 10명에서 단백뇨 및 알부민뇨의 유의한 감소가 확인되었고, 12명 중 12명 모두에서 알부민뇨의 호전소견을 보였다.

2) 단백뇨 감소가 일시적인 효과인가?

검토한 4편의 논문 모두 이에 대해 평가하지 않아 명확한 결론을 내릴 수 없었다. 또한, 4편의 연구에서 SGLT2 inhibitor를 RAS blockade에 추가로 사용했을 때 단백뇨를 추가적으로 감소시키는 효과가 있다고 보기는 어려웠다. 이 연구들은 발표된 논문 및 대상자 수가 적고, 높은 수준의 임상 근거를 가진 연구 설계가 없으며, 사용 기간이 짧다는 한계를 갖고 있었다. 따라서 핵심 질문인 알포트 증후군 환자에서 SGLT2 inhibitor 투여가 단백뇨를 감소시키는 지에 대해서는 결론을 내릴 수 없었다. 이러한 효과를 검증하기 위해서는 추후 대규모 연구가 필요하다.

2. 신장 예후

4편의 논문 모두 신장 기능의 저하를 outcome으로 보았으며 SGLT2 inhibitor 사용 후 신장 기능 저하는 소폭이었으나 허용 가능한 정도였다. Jan Boeckhaus and Oliver Gross[1] 에서 4명 알포트 증후군 환자의 평균 3.3 ± 0.5 개월 동안 SGLT2 inhibitor 투여 전후 평균 신기능은 소폭 의미 있게 감소하였으나 미미한 정도였다($63.75 \pm 36.98 \rightarrow 59.75 \pm 36.22$ mL/min/1.73 m²($P=0.022$)). 이 중 만성 콩팥병 3명의 남성 알포트 증후군 환자의 경우 사용 전 평균 신기능 45.3 ± 4.0 mL/min/1.73 m²에서 투약 후 41.7 ± 2.3 mL/min/1.73 m²으로 비슷한 정도의 소견 보였다. J. C. Liu, J. Fang 등[2]의 연구에서는 4명의 정상 신기능 소아 알포트 환자에게 12주간 SGLT2 inhibitor 투여하였을 때 투약 전후 신기능이 소폭 감소하였으나 유의한 차이는 아니었다($127.2 \pm 26.5 \rightarrow 121.9 \pm 21.3$ mL/min/1.73 m²($P=1.000$)). Z. R. L. Song 등[3]의 연구에서는 3명의 만성 콩팥병 ARAS 환자에게 4-6개월 간 SGLT2 inhibitor를 투여하였을 때 투약 전후 평균 신기능이 안정적으로 유지되었다($51.8 \pm 25.6 \rightarrow 47.0 \pm 23.5$ mL/min/1.73 m²). Isabel Galan Carrillo 등[4]의 연구는 12명의 만성 콩팥병 ADAS환자에게 7±4 개월 간 SGLT2 inhibitor를 투여하였을 때 투약 전후 신기능의 약간의 감소가 있었으나 허용 가능한 정도였다($50 \pm 22 \rightarrow 45 \pm 19$ mL/min/1.73 m²($P=0.008$)).

결론적으로 4편의 연구에서 SGLT2 inhibitor 사용에 따른 신기능 저하가 소폭이었으나 허용 가능한 정도여서 위해가 있다고 보기는 어려웠다. 또한 성인 만성 콩팥병 환자를 대상으로 한 DAPA-CKD[5], EMPA-KIDNEY[6] double-blind RCT에서는 SGLT2 inhibitor 사용 초반에 신기능 저하가 있었다가 회복되어 장기적으로는 사구체 여과율 감소를 지연시킨다는 것이 확인되었다. 알포트 증후군에서의 SGLT2 inhibitor 사용에 있어 사용 기간이 짧고, 발표된 논문 및 대상자 수가 적고, 높은 임상 근거를 가진 디자인의 연구가 없어 장기적인 신장 예후에 대해서 판단하기에 제한이 있었다. 따라서 핵심 질문인 알포트 증후군 환자에서 SGLT2 inhibitor의 투여가 사구체 여과율의 감소를 지연시키는지에 대해서는 결론 지을 수는 없었다. 상기 효과에 대해 추후 대규모 연구가 필요하다.

■ 위해

RAS blockade에 추가적으로 SGLT2 inhibitor를 사용했을 때 고려해야 할 부작용은 신기능 저하와 혈압 저하, 저혈량증, 요로감염, 케톤산증 등이다. 앞의 ‘신장 예후’ 부분에서 언급한 것 같이 신기능 저하는 소폭 있었으나 허용 가능한 정도였다. 4개의 논문 모두에서 부작용 때문에 SGLT2i를 중단해야하는 경우는 없었다. 각 논문들에서 SGLT2 inhibitor의 위해를 자세히 언급하고 있지는 않았지만, Jan Boeckhaus and Oliver Gross[1]는 급성 신손상, 저혈량증, 요로감염 없었다고 기술하였으며, Isabel Galan Carrillo[4]는 혈압조절, 요로감염, 탈수, 칼륨 수치 등의 유의한 문제 없었다고 언급하고 있다. SGLT2 inhibitor의 위해에 대해 추후 대규모 연구가 필요하다.

■ 이득과 위해의 저울질

RAS blockade에 추가적으로 SGLT2 inhibitor를 사용했을 때 이득으로서 단백뇨/알부민뇨 감소 효과에 대해 4편의 연구에서 일치하는 결론을 내리고 있지 않아 단백뇨/알부민뇨를 감소시키는 효과가 있다고 결론 내릴 수 없었다. 위해로서 고려해야 할 신기능 저하와 혈압 저하, 저혈량증, 요로감염, 케톤산증 등에 대해서는 신기능 저하는 소폭 있었으나 허용 가능한 정도였다. 기타 위해에 대해서도 심각한 부작용은 없었다고 보고하였다. 결론적으로 4편의 연구 모두 위해는 허용 가능한 범위였으나, 이득이 있다고 볼 수 없었다. 또한 본 4편의 연구는 대상자 수가 적고, 모두 1년 이내의 짧은 기간 투약했다는 점 등에서 제한점이 있어 본 지침에서는 SGLT2 inhibitor 사용의 이득과 위해에 대해서는 명확하게 결론내리기가 어려운 것으로 판단하였다.

■ 환자의 가치와 선호도

핵심 질문에 대한 환자의 가치와 선호도에 관해서는 문헌 검색에 포함되지 않아 확인하지 못하였으나, 앞선 핵심 질문 1에서 언급하였듯 대한신장학회에서 시행한 ‘알포트 증후군 환자와 보호자의 요구도 설문 조사’ 결과를 통해 치료 약제와 관련된 정보를 얻고자 하는 요구가 75%(응답자 84명 중 63명)로 가장 많았음을 확인할 수 있었다. 완치법이 없는 알포트 증후군에서는 말기 신부전으로의 진행을 지연시킬 수 있는 약제가 있고, 그 부작용이 크게 문제가 되지 않는다면 환자 및 보호자들이 적극적으로 참여할 수 있을 것으로 생각되며, 담당 의료진 또한 이를 적극적으로 추천하는 것이 바람직하겠으나 본 약제(SGLT2 inhibitor)에 대해서는 이를 뒷받침할 만한 충분한 근거가 없다.

■ 기타 고려사항(장애 요인, 형평성, 실행 가능성 및 다양한 대안 등)

알포트 증후군에서 SGLT2 inhibitor를 투약하는 것에 대한 근거가 미약하여 본 권고안에서는 투여를 권고하지 않으므로, 장애 요인, 형평성, 실행 가능성 등에 대해서는 언급하지 않는다. 대안으로는, 임상연구를 통해 알포트 증후군 환자에게 검증된 치료 효과를 보이는 RAS blockade를 사용하는 것이 최우선적으로 고려되어야 하며 그 외 최근 개발된 SGLT2 inhibitor, MRA에 대해서는 추가적인 연구를 통해 근거를 확보한 후 사용하는 것이 필요하겠다.

■ 권고 결정시 검토 과정 시 수정/보완 내용

종합하면, RAS blockade에 SGLT2 inhibitor를 추가하는 것이 단백뇨/알부민뇨를 감소에 효과적이라고 결론 내릴 수 없었다. 위해 요소로는 신기능 저하는 소폭 발생했으나 허용 가능한 수준이었으며, 혈압 저하, 저혈량증, 요로감염, 케톤산증 등의 심각한 부작용은 보고되지 않았다. 결론적으로 검토한 4편의 연구 모두 위하는 허용 가능한 범위였으나, 유의미한 치료적 이득을 확인하기 어려웠다. 또한, 본 4편의 연구는 대상자 수가 적고, 모두 투약 기간이 1년 이내로 짧았다는 점에서 한계를 가진다. 따라서 본 지침에서는 SGLT2 inhibitor 투약에 대한 권고를 보류하였다. 하지만 최근 알포트 증후군에서 RAS blockade에 SGLT2 inhibitor를 추가하는 효과에 대한 관심과 연구가 지속적으로 이루어지고 있으며, 전문가들은 RAS blockade로 단백뇨 조절이 충분하지 않은 경우 SGLT2 inhibitor 추가의 유효성에 주목하고 있어, 향후 연구 결과를 면밀히 검토할 필요가 있다. 본 권고안은 알포트 진료지침 개발위원회의 내부 공청회를 거쳐 검토되었으며, 권고 및 권고 등급에 대해 합의가 이루어졌다.

[참고문헌]

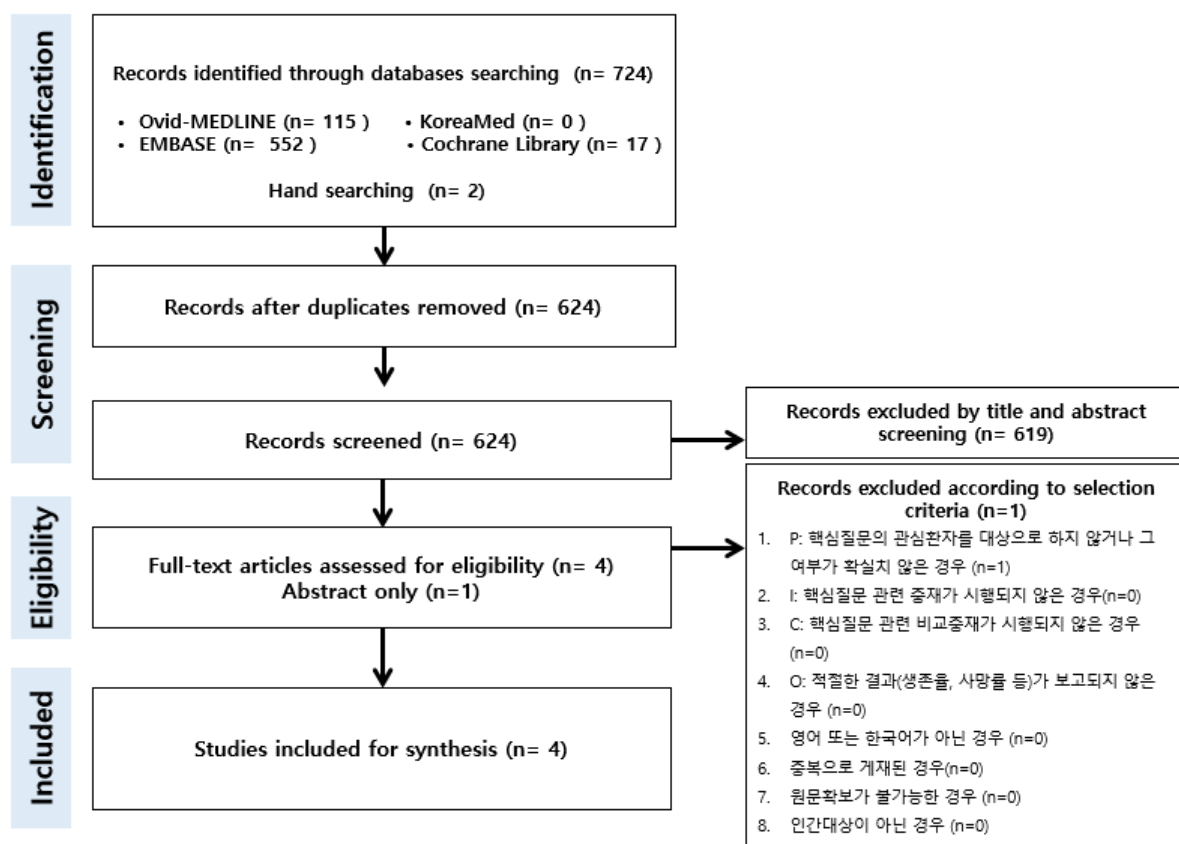
- [1] Boeckhaus J, Gross O. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Hereditary Podocytopathies, Alport Syndrome, and FSGS: A Case Series to Better Plan a Large-Scale Study. *Cells*. 2021;10(7):1815. Published 2021 Jul 18. doi:10.3390/cells10071815
- [2] Liu J, Cui J, Fang X, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Inherited Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study. *Kidney Int Rep*. 2021;7(3):638-641. Published 2021 Dec 21. doi:10.1016/j.ekir.2021.12.019
- [3] Song ZR, Li Y, Zhou XJ, Zhang H. Efficacy of Dapagliflozin in Adult Autosomal Recessive Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2022;7(9):2116-2117. Published 2022 Jul 1. doi:10.1016/j.ekir.2022.06.017
- [4] Isabel Galan Carrillo, Serena Gatiús, Ana Cristina Rodenas Galvez, #6359 DAPAGLIFLOZIN TREATMENT IN AUTOSOMAL DOMINANT ALPORT SYNDROME(ADAS), Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 38, Issue Supplement_1, June 2023, gfa063c_6359, https://doi.org/10.1093/ndt/gfa063c_6359(abstract only)
- [5] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
- [6] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233

[부록]

목차

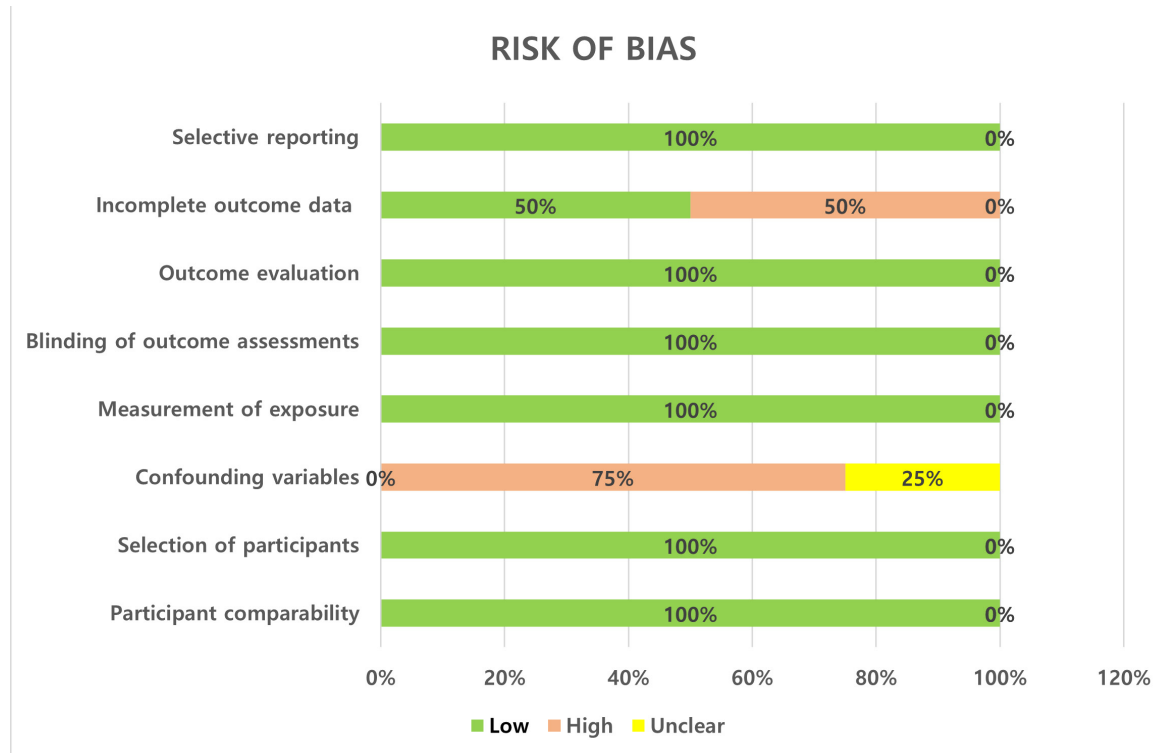
1. 문헌선정흐름도(PRISMA flowchart)
2. 질 평가 결과
3. 근거표(선정문헌 특성요약표)

1. 문헌선정흐름도



2. 질 평가 결과

RoBANS를 통한 평가를 진행함.



3. 근거표

Author (year)	Study design	Nations	Participants (n)	Participants	Follow-up time	Intervention	Comparison	Outcome	Summary
Jan Boeckhaus and Oliver Gross (2021)	Prospective observational case series	Germany	6명(AS 4명)	# 남:여 = 3:1 # 남성 3명: RAS blockade에 추가, 여성 1명은 SGLT2 inhibitor 단독 사용 # 남성 3명: CKD (평균 eGFR: 45.3±4.0 mL/min/1.73 m ²), 여성 1명 정상 신기능 # 평균 나이: 48.3 ± 18.3세	평균 3.3(±0.5) 개월(사용/추적기간)	empagliflozin (n=3) or dapagliflozin (n=3) 10mg qd	No	# SGLT2 inhibitor(empagliflozin 또는 dapagliflozin) 투여 전/후 평균 크레아티닌 값: 1.44±0.58 → 1.56±0.60 mg/dL (P=0.004) (평균 eGFR 63.75±36.98 → 59.75±36.22 mL/min/1.73 m ² (P=0.022)) # 평균 소변 알부민뇨(UACR) 1382 (±947) → 1442(±1000) mg/g (P=0.87) # 급성신손상, 저혈량증, 요로감염 없었음. s/e 때문에 중단한 환자 없었다.	# SGLT2 inhibitor 사용 후 알부민뇨의 의미 있는 감소는 없었으며, eGFR은 의미있게 소폭 감소하였다.

Author (year)	Study design	Nations	Participants (n)	Participants	Follow-up time	Intervention	Comparison	Outcome	Summary
J. C. Liu, J.Fang (2022)	Prospective observational case series	China	9명(AS 5명)	# 남:여 = 4:1 (남1명은 결측치가 있어 4명에 대해 분석) # 분석한 4명은 모두 정상 신기능 # 평균 나이: 9.3±3.4세 # RAS blockade에 add	12주	dapagliflozin 5mg qd (Bwt≤30kg), 10mg qd (Bwt>30kg) # baseline /4주/12주 측정 # endpoint: PU, eGFR	No	# SGLT2 inhibitor(empagliflozin 또는 dapagliflozin) 12주 투여 전/후 평균 eGFR: 127.2±26.5 → 121.9±21.3 mL/min/1.73 m ² (P=1.000) # 평균 24시간 단백뇨(g/m ²): 2.92±2.22 → 2.20±1.40(P=0.125) # AE로 무증상 세균뇨 1명. s/e 때문에 중단한 환자 없었다.	# SGLT2 inhibitor 사용 후 단백뇨의 의미 있는 감소는 없었으며, eGFR의 유의한 감소도 없었음. 대규모 연구가 필요하다.
Z. R. L. Song (2022)	Prospective observational study case series	China	3	# ARAS # All female # 평균 나이: 30.7±2.3세 # 평균 신기능: 51.8 ± 25.6 mL/min/1.73 m ² # RAS blockade에 add	1명 4개월, 2명 6개월	dapagliflozin 5 mg	No	# dapagliflozin) 4-6개월 투여 전/후 평균 eGFR: 51.8±25.6 → 47.0±23.5 mL/min/1.73 m ² # 평균 24시간 단백뇨(g/m ²): 1.59±0.30 → 1.10±0.58 # 평균 알부민뇨(mg/g): 1002.5±575.7 → 612.4±463.5 # s/e 때문에 중단한 환자 없었다.	# SGLT2 inhibitor 사용 후 3명 모두에서 단백뇨, 알부민뇨는 감소하였으며, eGFR은 안정적으로 유지되었다. SGLT2 inhibitor의 병합치료를 고려해 볼 수 있겠다. 대규모 연구가 필요하다.
Isabel Galan Carrillo (2023)	prospective observational study	Spain	12	# ADAS # 남:여 = 5:7 # 평균 나이: 61±10세 # 평균 신기능: 50±22 mL/min/1.73 m ² # RAS blockade에 add(3명은 MRA도 사용)	7±4 개월	dapagliflozin (용량 모름)	No	# dapagliflozin 투여 전 평균 eGFR: 50±22 → 45±19 mL/min/1.73 m ² (P=0.008) # (dapagliflozin 투약 전) 평균 단백뇨: 1.0±0.4 g/d, UPCR 1275±635 mg/g, ACR 784±418 mg/g → (12명 중 10명에서 단백뇨 감소) 평균 UPCR 416±183 mg/g▼ (P=0.046), ACR 292±178 mg/g▼ (P=0.020) (12명 전체는 ACR 호전 244±95 mg/g) # 혈압조절, 오로감염, 탈수, 칼륨 수치 등의 유의한 문제 없었다. # s/e 때문에 중단한 환자 없었다.	# SGLT2 inhibitor 사용 후 12명 중 10명에서 단백뇨가 감소하였고, eGFR의 약간의 감소가 있었다. 대규모 연구가 필요하다.

3 알포트 증후군의 약물 치료 외 관리

a) 신장 이식

① 알포트 증후군에서 신장이식의 예후

알포트 증후군 환자들은 일반적으로 20~30대에 말기 신부전으로 진행하여 신대체요법을 시행하게 되며, 점차 이 시기가 늦춰지고 있다[1].

말기 신부전으로 진행한 알포트 증후군에서 신장이식은 효과적인 치료로 보고되고 있으며, 신장 이식을 받은 알포트 증후군 환자의 경우 다른 원인으로 인한 말기 신부전에서 신장이식을 받은 환자들과 비교했을 때 환자 생존률과 이식편 생존률 유사하거나 더 우수한 결과를 나타내었다 [1,2]. 선제(preemptive) 신장이식이 선호되지만, 알포트 증후군 환자가 혈액투석이나 복막투석을 시행하는 경우에도 예후가 좋다는 사실을 고려해야 한다[1].

생체신장이식은 일반적으로 사체신장이식에 비해 거부반응이 적고, 뛰어난 이식편의 기능을 보이며, 기대여명이 높다. 그러나 알포트 증후군과 같은 유전질환의 경우, 공여자를 선택할 때 유전적인 측면을 고려해야 한다[3]. 유전적 신장질환을 가진 환자에게 생체신장이식의 기증자를 선정할 때, 기증자가 동일한 질환을 가지고 있는지 여부를 확인하는 것이 중요하다[4].

알포트 증후군에서 유전자 내 중증 변이가 있는 경우에는 경증 변이가 있는 경우보다 알포트 증후군의 증상이 더 심하며, 신장이식 후 항기저막신염의 발생률이 증가하지만, 신장이식 후 환자 생존률과 이식편 생존률은 차이가 없었다[5].

이식된 신장은 정상 사구체막을 가지고 있기 때문에 알포트 증후군의 재발은 발생하지 않는다.

② 생체신장이식의 공여자 선정

알포트 증후군은 가족성 질환이므로, 잠재적 생체 신장 이식의 공여자는 24시간 크레아티닌 청소율, 소변 검사, 시력 및 청력 검사 등을 포함하여 자세한 검진이 시행되어야 한다[3].

*COL4A3-COL4A5*의 변이를 가질 수 있는 잠재적 공여자는 신장이식을 하기 전 유전자 검사가 시행되어야 하며 이는 진단을 확실히 하고 유전 방식을 확인하며 나쁜 예후를 나타내는 변이 특성을 확인하기 위해서 이다[4]. 변이를 가진 환자들은 신장 손상 위험이 있고, 이식 후에 더 악화될 가능성이 있어 공여자로 적합하지 않다[4].

1) 이형접합 X 연관 알포트 증후군 여성(*COL4A5* heterozygotes)

이형접합 X 연관 알포트 증후군 여성에서 말기 신부전으로 진행할 확률은 45세에 12%, 60세에 30%, 80세까지 40% 정도이다[5]. 단백뇨와 청각장애는 말기 신부전의 위험인자이다[5]. 따라서, 공여자로 추천되지 않으며, 특히 단백뇨나 청각장애가 있는 경우에는 공여자가 되어서는 안된다[6].

다만 다른 공여자가 없는 경우, 45세 이상의 여성이 정상 신기능을 가지고 단백뇨가 없으며 정상 청각 기능을 가지고, 신장 조직검사를 시행하여 신손상의 증거가 없는 경우에는 신장 공여 후 발생 가능한 위험에 대한 충분한 설명을 듣고 이에 대하여 동의한다면 신장 이식 공여자로 선택될 수 있다[7].

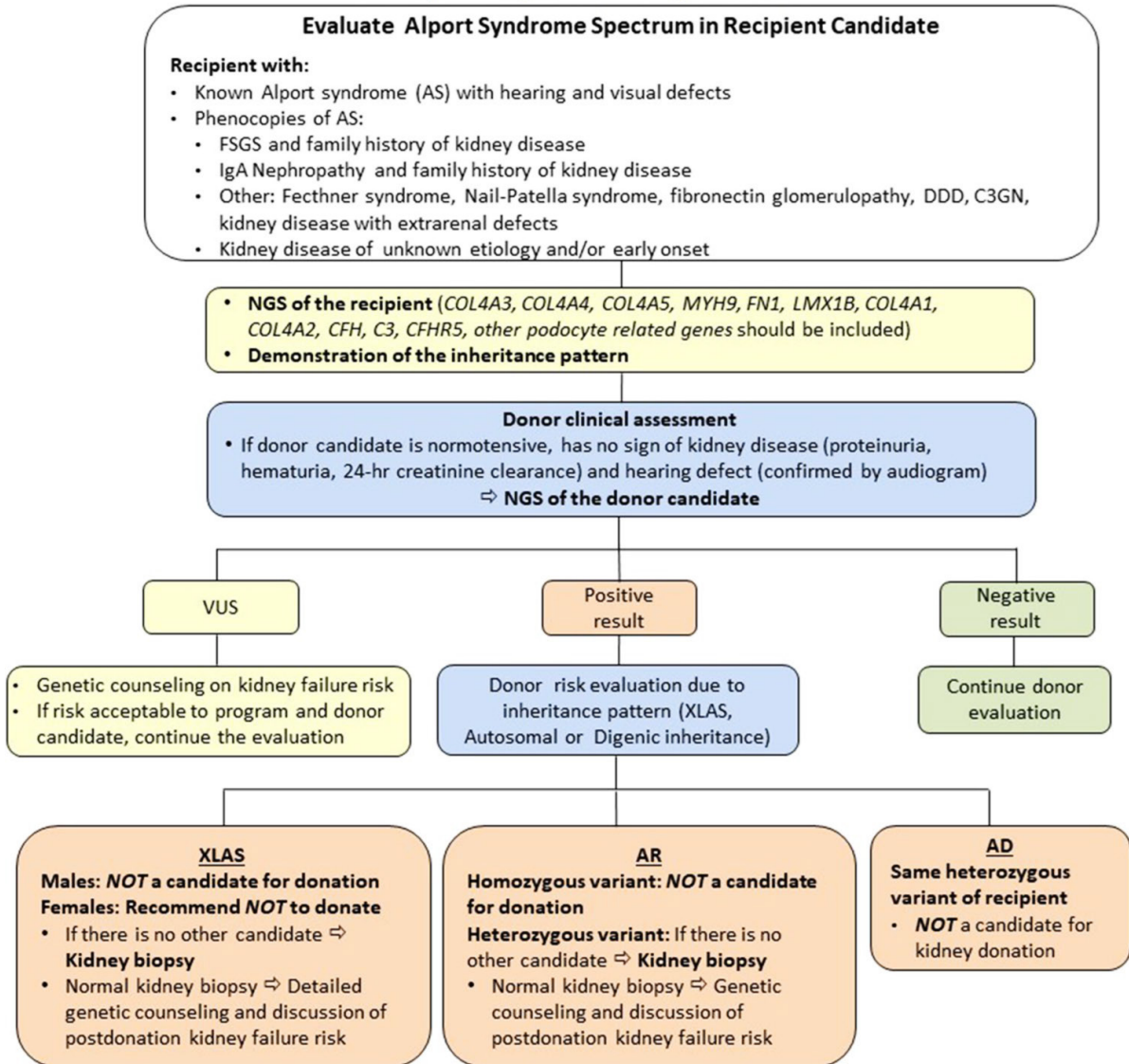
2) 이형접합 상염색체 열성 유전 알포트 증후군 환자(Heterozygotes for *COL4A3* and *COL4A4* mutations)

COL4A3 또는 *COL4A4*의 돌연변이를 가진 이들은 무증상부터 단독 혈뇨만 있는 경우까지 다양한 형태의 표현형을 보이며, 만성 콩팥병이나 말기 신부전까지 진행될 수 있다[20]. 따라서, 이들은 신손상의 내재적 위험과 기증 후 신장 기능 악화의 잠재적 위험으로 인해 공여자로 추천되지 않는다[4].

다만 다른 공여자가 경우 정상 신기능을 보이고 단백뇨가 없는 경우 유전형-표현형 상관관계를 고려한 후 공여자로 고려될 수 있다[6].

이식이 시행되었을 때는 공여자와 수혜자 모두에게 레닌-안지오텐신계 차단 약물 등의 신보호 치료가 시행되어야 한다[8]. 몇몇의 무작위 대조 임상시험 연구들에서 SGLT2 inhibitor[9,10]와 finerenone[11]의 신장보호효과가 입증되었다. 비록 근거는 부족하지만 이러한 결과를 고려하여, 다음과 같은 비교적 새로운 약물의 투여가 공여자와 수혜자 모두에게 고려되어야 한다.

Approach to Genetic Testing of Related Living Donor Candidates of Alport Syndrome Spectrum



[그림 1] 알포트 증후군 생체신장이식에서 공여자 선정 [3]

③ 알포트 신장이식 후 항사구체기저막신염(Alport post-transplant anti-GBM nephritis)

알포트 증후군은 가족성 질환이므로, 잠재적 생체 신장 이식의 공여자는 24시간 크레아티닌 청소율, 소변 검사, 시력 및 청력 검사 등을 포함하여 자세한 검진이 시행되어야 한다[3].

*COL4A3-COL4A5*의 변이를 가질 수 있는 잠재적 공여자는 신장이식을 하기 전 유전자 검사가 시행되어야 하며 이는 진단을 확실히 하고 유전 방식을 확인하며 나쁜 예후를 나타내는 변이 특성을 확인하기 위해서 이다[4]. 변이를 가진 환자들은 신장 손상 위험이 있고, 이식 후에 더 악화될 가능성이 있어 공여자로 적합하지 않다[4].

1) 역학

주로 XLAS 남성 환자에서 나타나며 약 3-5% 환자에서 나타난다[7]. 드물게 ARAS 여성 환자에서도 발견된 보고가 있다[7]. XLAS 남성에서 항사구체기저막신염의 자가항체는 제4형 콜라겐 $\alpha 5$ chain에 대한 것이며, ARAS 환자에서 발견되는 자가항체는 제4형 콜라겐 $\alpha 3$ chain에 대한 것이다[12]. 전형적으로 남성, 40세 미만에서 말기 신부전으로 진행한 경우, 청력저하가 있는 경우에 나타난다고 알려져 있다[7]. *COL4A5* 유전자에 삭제 돌연변이나 과오 돌연변이가 있는 경우 잘 발생하며 종결돌연변이가 있는 경우에는 발생이 낮은 것으로 보고되고 있다[6].

2) 임상 양상

대부분 이식 첫해에 발생하지만 이식과 진단 시기 사이가 수년인 경우도 있다[7]. 임상 양상은 다양하며 현미경적 혈뇨, 단백뇨, 크레아티닌 상승 등이 나타날 수 있다. 신장이식 후 항사구체기저막신염이 발생하였을 때 75% 정도에서 이식신 소실이 발생했다[6].

3) 진단

혈청에서 항기저막 항체가 상승한 것을 확인하며 조직검사를 시행하였을 때 초승달사구체신염(crescentic glomerulonephritis)과 기저막을 따라 선형으로 IgG와 C3가 염색된 것을 확인할 수 있다[6]. 대부분 질환이 이식 첫해에 발생하므로 주기적으로 이식신의 기능을 추적하는 것에 더하여 첫 해에 매달 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)를 이용하여 항기저막 항체를 측정해 볼 수 있으나 이것의 이점은 충분히 증명되지 않았다[6].

4) 치료

이에 관한 연구는 부족한 실정으로, 일차성 항사구체기저막 신염과 동일하게 혈장교환술과 스테로이드와 사이클로포스파마이드 등의 면역억제제를 치료에 사용해볼 수 있지만 이식신 소실을 막는 것은 실패했다[6].

5) 예후

알포트 증후군 환자의 신장이식 후 항사구체기저막 신염으로 인하여 이식편 소실을 겪은 환자는 재이식의 경우 재발률이 높아 재이식에 대하여는 장, 단점을 신중히 고려하여야 한다[7].

[참고문헌]

- [1] Temme J, Kramer A, Jager KJ, et al. Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1969–1976.
- [2] Kelly YP, Patil A, Wallis L, et al. Outcomes of kidney transplantation in Alport syndrome compared with other forms of renal disease. *Ren Fail* 2017;39:290–293.
- [3] Caliskan Y, Lentine KL. Approach to genetic testing to optimize the safety of living donor transplantation in Alport syndrome spectrum. *Pediatr Nephrol* 2022;37:1981–1994.
- [4] Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:143–154.
- [5] Gillion V, Dahan K, Cosyns JP, et al. Genotype and Outcome After Kidney Transplantation in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2018;3:652–660.
- [6] Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018;11:267–270.
- [7] Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplant* 2006;10:651–657.
- [8] Savige J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:364–375.
- [9] Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
- [10] The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.
- [11] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263.
- [12] Brainwood D, Kashtan C, Gubler MC, Turner AN. Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;53:762–766.

부 록

1 핵심질문 별 문헌 검색전략

1 문헌 검색

● Ovid-MEDLINE 1946~current

검색일: 2023.7.6.

#	Searches	Results
1	exp Nephritis, Hereditary/	2159
2	((hereditary or familial or congenital) adj3 (nephritis or pyelonephritis or hematuria)).tw.	602
3	(alport adj syndrome*).tw.	1543
4	((hematuria or deafness) adj2 nephropathy).tw.	74
5	1 or 2 or 3 or 4	2902
6	exp Angiotensin Receptor Antagonists/	27835
7	exp Renin-Angiotensin System/	19544
8	(angiotensin receptor blocker or renin-angiotensin system blocker or renin-angiotensin system blockade).tw.	3557
9	(candesartan or fimasartan or irbesartan or losartan or olmesartan or telmisartan or valsartan or eprosartan or azilsartan).tw.	21264
10	exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/	47350
11	(angiotensin converting enzyme inhibitor or ACEI or ACE inhibitor).tw.	18825
12	(alacepril or captopril or enalapril or lisinopril or perindopril or ramipril or zofenopril or benazepril or quinapril or moexipril or trandolapril or fosinopril or imidapril or cilazapril).tw.	26693
13	exp Calcineurin Inhibitors/	46151
14	(cyclosporine or sandimmun or cipol).tw.	32559
15	exp Mineralocorticoid Receptor Antagonists/	10538
16	(aldosterone inhibitors or mineralocorticoid receptor blocker).tw.	221
17	(spironolactone or eplerenone or amiloride or finerenone or aldactone or Kerendia).tw.	18169
18	exp Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/	5968
19	(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors or sodium-glucose transport protein 2 inhibitors or sodium-glucose transport 2 inhibitors or SGLT2 inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 antagonist).tw.	4939
20	(dapagliflozin or empagliflozin or ertugliflozin or ipragliflozin or canagliflozin or forxiga or jardiance).tw.	5456
21	or/6-20	185554
22	5 and 21	115

◎ Ovid-Embase 1974~

검색일: 2023.7.6.

#	Searches	Results
1	exp alport syndrome/	3214
2	((hereditary or familial or congenital) adj3 (nephritis or pyelonephritis or hematuria)).tw.	649
3	(alport adj syndrome*).tw.	2318
4	((hematuria or deafness) adj2 nephropathy).tw.	78
5	1 or 2 or 3 or 4	4034
6	exp Angiotensin Receptor Antagonists/	119360
7	exp Renin-Angiotensin System/	48436
8	(angiotensin receptor blocker or renin-angiotensin system blocker or renin-angiotensin system blockade).tw.	5708
9	(candesartan or fimasartan or irbesartan or losartan or olmesartan or telmisartan or valsartan or eprosartan or azilsartan).tw.	34100
10	exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/	202864
11	(angiotensin converting enzyme inhibitor or ACEI or ACE inhibitor).tw.	30110
12	(alacepril or captopril or enalapril or lisinopril or perindopril or ramipril or zofenopril or benazepril or quinapril or moexipril or trandolapril or fosinopril or imidapril or cilazapril).tw.	38329
13	exp Calcineurin Inhibitors/	131922
14	(cyclosporine or sandimmun or cipol).tw.	51201
15	exp Mineralocorticoid Receptor Antagonists/	105460
16	(aldosterone inhibitors or mineralocorticoid receptor blocker).tw.	339
17	(spironolactone or eplerenone or amiloride or finerenone or aldactone or Kerendia).tw.	26106
18	exp Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/	25444
19	(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors or sodium-glucose transport protein 2 inhibitors or sodium-glucose transport 2 inhibitors or SGLT2 inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 antagonist).tw.	7942
20	(dapagliflozin or empagliflozin or ertugliflozin or ipragliflozin or canagliflozin or forxiga or jardiance).tw.	10842
21	or/6-20	550476
22	5 and 21	552

◎ Cochrane Trials

검색일: 2023.7.6.

#	Searches	Results
1	MeSH descriptor: [Nephritis, Hereditary] explode all trees	13
2	((hereditary or familial or congenital) near/3 (nephritis or pyelonephritis or hematuria))	16
3	(alport next syndrome*):ti,ab	39
4	((hematuria or deafness) near/2 nephropathy):ti,ab	1
5	1 or 2 or 3 or 4	42
6	MeSH descriptor: [Angiotensin Receptor Antagonists] explode all trees	2714
7	MeSH descriptor: [Renin–Angiotensin System] explode all trees	1007
8	(angiotensin receptor blocker or renin–angiotensin system blocker or renin–angiotensin system blockade):ti,ab	5271
9	(candesartan or fimasartan or irbesartan or losartan or olmesartan or telmisartan or valsartan or eprosartan or azilsartan):ti,ab	8836
10	MeSH descriptor: [Angiotensin–Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees	4821
11	(angiotensin converting enzyme inhibitor or ACEI or ACE inhibitor):ti,ab	5978
12	(alacepril or captopril or enalapril or lisinopril or perindopril or ramipril or zofenopril or benazepril or quinapril or moexipril or trandolapril or fosinopril or imidapril or cilazapril):ti,ab	9615
13	MeSH descriptor: [Calcineurin Inhibitors] explode all trees	457
14	(cyclosporine or sandimmun or cipol):ti,ab	5094
15	MeSH descriptor: [Mineralocorticoid Receptor Antagonists] explode all trees	775
16	(aldosterone inhibitors or mineralocorticoid receptor blocker):ti,ab	779
17	(spironolactone or eplerenone or amiloride or finerenone or aldactone or Kerendia):ti,ab	2974
18	MeSH descriptor: [Sodium–Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees	735
19	(sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors or sodium–glucose transport protein 2 inhibitors or sodium–glucose transport 2 inhibitors or SGLT2 inhibitors or sodium–glucose cotransporter 2 antagonist):ti,ab	2552
20	(dapagliflozin or empagliflozin or ertugliflozin or ipragliflozin or canagliflozin or forxiga or jardiance):ti,ab	4349
21	or/6–20	35393
22	5 and 21	17

◎ KOREAMED

#	Searches	Results
1	(alport syndrome[ALL]) OR (hereditary nephritis[ALL]) OR (hereditary hematuria[ALL]) OR (familial nephritis[ALL]) OR (familial hematuria[ALL]) OR (hematuria nephropathy[ALL])	40
2	deafness AND nephropathy AND hematuria	0

2 진료지침 개발위원회 역할과 구성

1 운영위원회

(1) 역할

- 진료지침 개발 및 총괄 관리
- 개발전략 수립 및 핵심질문 선정
- 권고안 개발과정에서의 쟁점안건 논의, 검토, 승인
- 권고안의 1차 검토 및 수정안의 검토
- 최종 진료지침의 승인 및 출판
- 이해당사자의 참여 및 편집 독립성에 대한 검토 및 감독
- 방법론 전문가: 권고안 개발지원, 체계적 문헌 검색전략, 체계적 문헌고찰, 메타분석

(2) 명단

구분	성명	소속	학회	역할
위원장	강희경	서울대학교병원 소아청소년과	대한소아신장학회	위원장 기획 및 총괄
간사	김지현	분당서울대학교병원 소아청소년과	대한소아신장학회	간사 공동기획 및 실무책임
간사	강은정	서울대학교병원 장기이식센터/신장내과	대한신장학회	간사 공동기획 및 실무책임
위원	이하정	서울대학교병원 신장내과	대한신장학회	지침 개발 기준 논의 및 검토
위원	황영환	정연내과	대한신장학회	지침 개발 기준 논의 및 검토
위원	조민현	경북대학교병원 소아청소년과	대한소아신장학회	지침 개발 기준 논의 및 검토
방법론 자문	박동아	한국보건의료연구원	대한근거기반의학회	지침 개발 방법론 자문

2 개발실무위원회

(1) 역할

진료지침의 세부목적, 범위, 대상집단의 결정, 방법론 전문가와 의사소통, 체계적 문헌고찰 수행, 근거검색과 요약, 권고안과 권고등급 도출, 진료지침 초안 집필, 진료지침 보급 및 확산전략, 개정계획 수립, 진료지침 개발 과정에서 쟁점안건 논의, 검토, 승인, 최종 진료지침의 승인 및 출판

(2) 명단

구분	성명	소속	학회	역할
위원장	강희경	서울대학교병원 소아청소년과	대한소아신장학회	근거검토 및 권고 개발 수행, 방법론 전문가와 의사소통, 감수
간사	김지현	분당서울대학교병원 소아청소년과	대한소아신장학회	근거검토 및 권고 개발 수행, 방법론 전문가와 의사소통, 진료지침 집필 및 감수
간사	강은정	서울대학교병원 장기이식센터/신장내과	대한신장학회	근거검토 및 권고 개발 수행, 방법론 전문가와 의사소통, 진료지침 집필 및 감수
위원	조민현	경북대학교병원 소아청소년과	대한소아신장학회	근거검토 및 권고 개발 수행, 방법론 전문가와 의사소통, 진료지침 집필
위원	황영환	정언내과	대한신장학회	근거검토 및 권고 개발 수행, 방법론 전문가와 의사소통, 진료지침 집필
위원	신호식	고신대학교 복음병원 신장내과	대한신장학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	백진혁	계명대학교 동산병원 신장내과	대한신장학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	서명환	서울대학교병원 이비인후과	대한이비인후과학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	이상연	서울대학교병원 임상유전체의학과	대한이비인후과학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	정재호	서울대학교병원 안과	대한안과학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	장연지	의정부 을지대학교병원 안과	대한안과학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	이경분	서울대학교병원 병리과	대한병리학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	임범진	강남세브란스병원 병리과	대한병리학회	진료지침 집필 및 근거문 검토

구분	성명	소속	학회	역할
위원	정민선	신촌세브란스병원 병리과	대한병리학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	권순호	순천향대학교 서울병원 신장내과	대한신장학회	진료지침 집필 및 근거문 검토
위원	최범순	가톨릭대학교 은평성모병원 신장내과	대한신장학회	근거문 검토
위원	이하정	서울대학교병원 신장내과	대한신장학회	근거문 검토
위원	하태선	충북대학교병원 소아청소년과	대한소아신장학회	근거문 검토
방법론 자문	박동아	한국보건 의료연구원	방법론전문가	지침 개발 방법론 자문

3 외부 자문위원회

(1) 역할

- 권고안과 근거수준 검토(peer review)
- 특수 고려사항에 대한 자문: 진료지침 개발 방법론, 메타분석, 경제성 평가

(2) 외부 자문위원회 역할 및 구성

- 외부 자문은 대한신장학회 진료지침위원회의 외부 진료지침 검토소위원회와 대한소아신장학회 정회원들로 구성된 위원회에서 수행하였습니다. 검토에 사용된 서식과 제출된 의견은 아래에 제시하였습니다.

3 외부 검토 서식

가. 지침 개발에 대한 전반적인 평가

1. 지침 개발 필요성 및 개발기획의 적절성

1) 지침 개발의 필요성과 배경, 개발범위, 개발기획(집단구성 등)의 적절성에 대한 의견

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견(기술)

2. 지침 개발의 방법론적 엄격성

1) 근거검색과 합성방법 및 결론 도출에의 일관성

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견(기술)

3. 권고안 결정의 합리성

1) 근거를 기반으로 하고, 임상에서의 활용을 고려한 합리적인 권고안인지에 대한 의견

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견(기술)

4. 지침에 대한 전반적인 동의 정도 및 활용성

1) 지침 개발방법과 활용성에 대한 전반적인 동의 정도

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견(기술)

4 외부 검토 결과 및 반영

나. 개별 권고문에 대한 수정 의견(칸을 추가하셔도 되겠습니다)

분야(영역)	권고번호	검토의견	
전체		글자 하나씩 bold체가 보이는데 확인 부탁드립니다. 의도하지 않으신 거라면 글자 형태를 통일해주십시오.	수정하였습니다.
19page		가장 아랫줄 '만성 콩팥병'만 이탤릭체로 쓰여 있는데 의도하지 않으셨다면, 수정 부탁드립니다.	수정하였습니다.
전체		핵심질문1과 핵심질문2-4가 질문이 구별되어 보입니다. 아마도 RAS blockade의 신장보호 효과가 타약제에 비해 이미 보편적으로 인정되어 그런 것으로 생각합니다. 하지만 개인적으로는 RAS blockade와 Cyclosporine-A, MRA, SGLT2 inhibitor를 동등한 입장에서 핵심질문이 똑같이 주어지면 좋겠습니다. 그리고 핵심질문을 PICO에 맞추어 더 구체적으로 기술될 필요가 있어 보입니다. 제안 드리는 핵심질문의 예시는 다음과 같습니다. 핵심질문1) 알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 투여가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가?	

분야(영역)	권고번호	검토의견	
전체		핵심질문2) 알포트 증후군 환자에서 Cyclosporin-A의 투여가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가? 핵심질문3) 알포트 증후군 환자에서 mineralocorticoid receptor antagonist가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가? 핵심질문4) 알포트 증후군 환자에서 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors의 투여가 단백뇨를 감소시키고, 만성 콩팥병의 진행을 지연시키는가?	
전체		이득(편익)에 해당하는 표 그림, 사진이 안보입니다.	수정하였습니다.
핵심 질문1		P23 실행관련: 장애 요인에서 특히 아주 어린 소아나 임신 가능성이 있는 여성의 경우 약제 투여가 금기가 될 수 있으므로 → 이는 실제 진료 현장에서 중요하다고 생각합니다. 가능하다면 좀 더 구체적인 연령 및 임신 시 약제 투여가 금기가 되는 이유를 명확하게 제시해 주면 진료 의사들에게 도움이 될 것 같습니다. 참고문헌 삽입을 본문에 예, Gross 등(ref)라고 표기하셨는데, 참고 문헌 번호(예, Gross 등(1))로 명시해 주시는 것이 더 쉽게 찾을 수 있을 것 같습니다. RAS blockade 사용에 대한 권고안(1.2)에는 다음과 같이 기술되어 있습니다. 1.2 알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 사용은 혈뇨나 미세알부민뇨를 보이는 초기에 시작할 것을 권고한다(전문가 합의 권고, expert recommendation). 이와 관련하여 미세알부민뇨를 보이지 않는 단독 혈뇨의 경우에도 RAS blockade가 임상적으로 도움이 되는지 의문이 듭니다. 잘 알려져 있듯이 RAS blockade의 임상적 효과는 물론 다면적 효과(pleiotropic)이기도 하지만 기본적으로 사구체압의 감소와 단백뇨(알부민뇨)의 감소에 따른 것으로 보입니다. 미세알부민뇨를 보이지 않는 단독 혈뇨의 경우에도 이러한 약제 사용이 과연 약리학적으로 그리고 임상적으로도 충분한 근거가 있는지 살펴볼 필요가 있겠습니다.	말씀하신 부분과 관련하여 구체적인 연령을 아래와 같이 표기하여 수정하였습니다. “보통 RAS blockade는 1세 미만 영아에서는 금기로 알려져 있다. Early PROTECT 연구에서는 2세 이상을 등록 기준으로 삼았으나, 2세 미만에서도 단백뇨가 동반된 경우 치료를 고려할 수 있다. 따라서 1~3세의 알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 투여는 약제 부작용과 함께 단백뇨의 양, 유전형으로 예상되는 예후 등을 모두 고려하여 담당 의료진이 신중하게 결정하도록 권고한다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우, RAS blockade는 특히 제2-3삼분기 동안 태아의 선천성 기형 위험을 증가시키므로 금기이다. 따라서, 임신을 계획하는 여성에게는 RAS blockade 사용 전 피임 여부를 확인하고, 치료 중 임신이 확인될 경우 즉시 중단해야 한다.” 참고문헌 수정해두었습니다.

분야(영역)	권고번호	검토의견	
		본 지침서에서 관련 근거로 제시한 선행 연구들은 후향적 코호트 연구로 관찰 연구이고, 단독 혈뇨와 미세알부민뇨를 엄격히 구별하여 분석하였는지 의문입니다. 따라서 미세알부민뇨를 동반하지 않는 단독 혈뇨에 대해 이러한 약제 사용은 불필요하게 약제 사용의 적응증을 확대하고 약제 사용에 따른 benefit vs. risk에서 risk를 상회할 만한 benefit에 대한 근거가 부족해 보입니다.	말씀하신 부분 관련하여 아래와 같이 수정하였습니다. “1.2 알포트 증후군 환자에서 RAS blockade의 사용은 미세알부민뇨를 보이는 초기에 시작할 것을 권고한다. 단백뇨가 관찰되지 않는 단독 혈뇨의 경우라도 유전자 검사로 진단된 XLAS 남성, ARAS 남성 및 여성의 경우 RAS blockade 치료를 권고한다.(전문가 합의 권고, expert recommendation)”
핵심질문 2,3		이득의 “단백뇨를 감소시키는가?”에서 연구 결과들이 모두 단백뇨를 감소시키는 결과들을 보여주셨는데, 단백뇨 감소 효과가 없는 연구 결과를 같이 보여주시면 권고하지 않는 이유가 단기간 추적관찰, 적은 환자수, 신기능 보존 불확실성에 더해 유의미할 수 있을 것 같습니다. P34, 위해 부분. Sugimoto 등~ 문장에서, urine protein/creatinine ratio >0.5 g/g or mg/mg으로 표기하는 것이 맞을 것 같은데, 확인 부탁드립니다(현재는 0.5 g/day로 표기). 참고 문헌이 본문의 흐름 순서대로 삽입되어 있지 않습니다.	문헌 고찰 결과, Alport 증후군에서 Cyclosporine A(CsA)를 투여하여 단백뇨 감소 효과를 보고한 연구들이 제한적이며, 현재 권고문에 언급된 연구들이 전부였습니다. 다만, CsA 사용과 관련하여 연구 규모가 적다는 점, 관찰 기간이 짧다는 점, 신기능 보존 효과에 대한 근거가 충분하지 않으며 오히려 신기능 저하 등 잠재적인 부작용이 있을 수 있다는 점 등을 고려하여 현재로서는 CsA를 Alport 증후군 환자에게 적극적으로 권고하기 어렵다는 결론을 내렸습니다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 장기간 추적관찰한 추가 연구들이 나오면 권고사항을 재평가할 수 있을 것으로 기대합니다. 피드백에서 말씀해주신 “urine protein/creatinine ratio >0.5 g/g 또는 mg/mg로 표기” 부분은, 원문에서는 “단백뇨 >0.5 g/day”로 기술되어 있음을 확인하였습니다. 이에 따라 본문에서도 저하는 문헌의 원래 기술에 맞춰 “단백뇨 >0.5 g/day”로 표기를 정정하여 반영하였습니다. 또한 참고 문헌의 배치 순서는 본문 흐름에 따라 재검토하여 적절한 위치에 수정 및 보완하였습니다. 참고문헌 수정하였습니다.
표 1. 알포트 증후군 유전자 검사 권고 사항(9)		알포트 증후군 유전자 검사 권고안을 참고할 때 구체적 조건을 제시하면 좋겠습니다. 예를 들면 권고 사항 1-8 중 몇 가지 조건 이상을 만족할 때 또는 가족력이 있거나 청력 손상이 동반되어 있고 6개월 이상의 사구체성 혈뇨를 보일때처럼 좀 더 구체적인 권고 사항이 필요하다고 생각합니다. 1. 6개월 이상 지속되는 사구체성 혈뇨의 경우 1번 조건만으로 유전자 검사를 통상적으로 하지 않습니다.	기존 가이드라인에서는 유전자 검사를 좀 더 보편화하기 위해서 6개월 이상 지속되는 사구체성 혈뇨를 사용했던 것 같습니다. 말씀하신 대로 실제 임상에서는 이 같은 경우에 유전자 검사를 통상적으로 시행하지 않기 때문에 권고사항을 수정하였습니다. 또한 좀 더 의미를 분명하게 하기 위해 2번도 수정하였습니다.

분야(영역)	권고번호	검토의견	
표 1. 알포트 증후군 유전자 검사 권고 사항(9)		아울러 유전자 검사 권고 사항이 ADPKD처럼 좀 더 간결하고 임상에서 쉽게 판단할 수 있는 권고 사항으로 기술되었으면 좋겠습니다. 예를 들면 1) 사구체성 혈뇨 지속 → 2) 가족력 유 또는 가족력 여부를 명확하게 알 수 없는 경우 → 3) 청력 검사 또는 안과 검사에서 이상이 있는 경우 또는 없는 경우 등등.	
지침서의 형식		초안이지만 신장을 콩팥으로 그 밖에 영어를 적절한 한글로 수정 등 기술 형식의 전반적인 수정이 필요해 보입니다.	의학용어 6판을 기준으로 하였을 때 “kidney”는 신장과 콩팥 두가지 용어를 모두 사용할 수 있는 것으로 되어 있어 신장으로 기입해두었습니다. 그 외의 것들 것 일부 수정해두었습니다.
지침서의 형식		핵심질문을 통한 알포트 증후군의 치료가 중요한 주제이지만 보통 알포트 증후군의 개요, 임상경과, 진단을 앞에 기술하고, 이어서 치료를 기술하는 것이 자연스럽다고 생각합니다. 현재는 치료가 1부로 기술되어 있고 2부에 치료 이외의 사항들이 기술되어 있어 전개가 어색해 보입니다.	말씀주신대로 흐름에 맞춰 수정하였습니다.

평가(검토) 보고일: 2025년 2월 27일

대한신장학회 진료지침위원회
외부 진료지침검토소위원회

5 이해상충선언 공개 서약

본 진료지침 개발에 참여한 모든 구성원들의 잠재적인 이해상충 관계 유무를 확인하기 위해 진료지침 제정과 관련하여 그 내용에 영향을 끼칠 수도 있는 특정 기관 혹은 상업적 회사로부터 받은 재정 지원(연구비, 자문, 고용, 소유 지분, 연 1,000만원 이상의 사례금, 기타 가족과 관련한 잠재적인 이해관계)에 대해 조사하였으며, 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없었음을 확인하였다.

[표 1] 진료지침 개발실무위원회 위원별 이해상충 내용

구분	성명	이해상충 내용
위원장	강희경	해당사항 없음
간사	김지현	해당사항 없음
간사	강은정	해당사항 없음
위원	조민현	해당사항 없음
위원	황영환	해당사항 없음
위원	신호식	해당사항 없음
위원	백진혁	해당사항 없음
위원	서명환	해당사항 없음
위원	이상연	해당사항 없음
위원	정재호	해당사항 없음
위원	장연지	해당사항 없음
위원	이경분	해당사항 없음
위원	임범진	해당사항 없음
위원	정민선	해당사항 없음
위원	권순호	해당사항 없음
위원	최범순	해당사항 없음
위원	이하정	해당사항 없음
위원	하태선	해당사항 없음
방법론 자문	박동아	해당사항 없음



대한신장학회
THE KOREAN SOCIETY OF NEPHROLOGY



대한소아신장학회