

## Trattamento iniziale della sindrome nefrosica del bambino

**GIORGIO BARTOLOZZI**

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: [bartolozzi@unifi.it](mailto:bartolozzi@unifi.it)

Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. [Management of childhood onset nephrotic syndrome](#). *Pediatrics* 2009;124:747-57

La **sindrome nefrosica** del bambino si basa su una serie di studi internazionali collaborativi, iniziati nel 1967. Le caratteristiche dei bambini con sindrome nefrosica sono cambiate nelle ultime decadi per una maggior frequenza della glomerulosclerosi focale segmentale.

Le **sindrome nefrosica idiopatica** colpisce 16 su 100.000 bambini (in Italia si può calcolare che insorgano 800 sindromi nefrosiche del bambino, ogni anno).

Fra il 1967 e il 1974, 521 bambini entrarono nello studio (International *Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC)) con una classificazione istologica di:

- "lesioni minime" (MCNS) (77,1%),
- glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS) (7,9%)
- glomerulonefrite membranoproliferativa (6,2%)
- e altri (8,8%)

La normalizzazione delle urine è avvenuta entro 8 settimane di terapia con glicocorticoidi, predittiva di MCNS, con una sensibilità del 93,1% e una specificità del 72,2%. Con il passar degli anni è stata osservata una crescente incidenza della sindrome nefrosica dovuta a FSGS: l'FSGS risponde meno al trattamento con corticosteroidi ed è a maggior rischio di insufficienza renale progressiva, in confronto alla MCNS. I bambini attualmente negli Stati Uniti hanno un'elevata prevalenza di obesità e di diabete mellito, in confronto a quelli di alcune decadi fa, situazioni che possono essere esacerbate dal trattamento di lunga durata con corticosteroidi.

### VALUTAZIONE DEI BAMBINI CON SINDROME NEFROSICA

La valutazione iniziale include:

- analisi delle urine con esame del sedimento al microscopio
- analisi delle urine al risveglio
- elettroliti del siero, azoto ureico del siero, creatinina e glucosio
- livello di colesterolo
- livello del complemento
- livello degli anticorpi antinucleo (nei bambini di età  $\geq 10$  anni o con altri segni LES)
- sierologia per epatite B, epatite C e HIV, nella popolazione a rischio
- livello delle proteine purificate
- biopsia renale per bambini in età  $\geq 12$  anni.

## DEFINIZIONI

Queste sono le definizioni precise delle diverse terminologie:

1. Remissione: concentrazione di proteine nelle urine al risveglio  $< 0,2$  o Albustix negativo o tracce per 3 giorni
2. Ricaduta: dopo la remissione, un aumento nelle urine del mattino  $\geq 2$  o Albustix di  $\geq 2$  per 3 di 5 giorni consecutivi
3. Frequenti ricadute: 2 o più ricadute in 6 mesi dopo il trattamento iniziale o  $\geq 4$  ricadute in un anno
4. Steroide-dipendente: ricaduta durante il miglioramento o entro due settimane dalla sospensione del trattamento steroideo
5. Steroide-resistente: incapacità a indurre una remissione entro 4 settimane di trattamento giornaliero con steroidi

## TERAPIA

### Terapia iniziale della sindrome nefrosica del bambino

- Prednisone 2 mg/kg die per 6 settimane (dose massima 60 mg)
- Poi prednisone 1,5 mg/kg a giorni alterni per 6 settimane (massimo 40 mg)
- Nessuna riduzione progressiva dei corticosteroidi alla fine di questo iniziale trattamento.

Segue una remissione per 24 mesi nel 49% dei casi e un'incidenza di frequenti ricadute nel 29%.

### Terapia della prima ricaduta o di ricadute poco frequenti

- Prednisone 2 mg/kg al giorno finché le proteine nelle urine non scompaiano o siano tracce per 3 giorni consecutivi
- Poi passare a 1,5 mg/kg a giorni alterni per 4 settimane (questa fase del trattamento delle ricadute poco frequenti ha una durata inferiore a quella della terapia iniziale: 4 settimane a giorni alterni invece di 6).

### Opzioni per il trattamento della sindrome nefrosica a frequenti ricadute

- Prednisone 2 mg/kg die finché la proteinuria non si normalizzi per 3 giorni. Poi 1,5 mg/kg a giorni alterni per 4 settimane e successivamente ridurre la dose per due mesi da 0,5 mg/kg a giorni alterni (per un totale di 3-4 mesi);
- Ciclofosfamide per bocca alla dose di 2 mg/kg al giorno per 12 settimane (dose cumulativa massima 168 mg/kg), da iniziare durante la remissione indotta dal prednisone (2 mg/kg die), diminuire poi la dose di prednisone a 1,5 mg/kg a giorni alterni per 4 settimane e poi diminuire per altre 4 settimane.
- Micofenolato mofetil da 25 a 36 mg/kg al giorno (massimo 2 g al giorno), diviso in due dosi al giorno per 1-2 anni con una dose ridotta di prednisone e
- Ciclosporina A da 3 a 5 mg/kg die in due somministrazioni per 2-5 anni.

I pazienti con frequenti ricadute di sindrome nefrosica seguono un trattamento che include corticosteroidi, agenti citotossici, micofenolato mofetil o inibitori della calcineurina: la scelta di una o di un'altra opzione non si basa su pubblicazioni esaurienti. Ne consegue che queste raccomandazioni si basano largamente solo su opinioni.

**Agenti citotossici** (ciclofosfamide e clorambucil) **usati in combinazione con glucocorticoidi** inducono una remissione prolungata a 2 anni nel 72% dei casi e del 36% a 5 anni in soggetti con sindrome nefrosica a frequenti ricadute. Gli agenti citotossici hanno un evidente profilo di tossicità: 1% di mortalità, 1,5% di infezioni batteriche gravi, dallo 0,2 allo 0,6% cancri a distanza di tempo. Nel 3% dei soggetti trattati con clorambucil si hanno convulsioni. È stata descritta una ridotta fertilità. In confronto alla ciclofosfamide, il clorambucil avrebbe una leggera maggiore tossicità, non accompagnata da una maggiore efficacia.

Un periodo di trattamento di 6 mesi di **micofenolato mofetil con un programma di scalo dei**

**glucocorticoidi** a giorni alterni induce una remissione nel 75% di 33 pazienti durante il trattamento e nel 25% quando la terapia venne sospesa. La frequenza delle ricadute in questi pazienti passò da una ogni 2 mesi a una ogni 14,7 mesi durante la terapia.

La **ciclosporina** per 2-5 anni ha portato al 60% di remissioni durante il primo anno di trattamento. La remissione fu mantenuta soltanto nel 28% dei bambini durante il secondo anno di trattamento. Inoltre nel 40% dei pazienti è stato necessario aggiungere prednisone a giorni alterni per mantenere la remissione. Vi è poi una larga percentuale di ricadute alla sospensione della ciclosporina. Gli effetti nefrotossici della ciclosporina vanno attentamente seguiti (funzionalità renale e pressione arteriosa). Per tutto questo la ciclosporina viene considerata come la terza opzione nel trattamento della sindrome nefrosica a frequenti ricadute.

### **Terapia della sindrome nefrosica steroideo-dipendente**

- I glucocorticoidi sono da preferire in assenza di una loro significativa tossicità
- Le alternative secondarie vanno scelte in base al rapporto rischio/beneficio
- Ciclosporina A da 3 a 5 mg/kg al giorno in due dosi
- Tacrolimus da 0,05 a 0,1 mg/kg/die in due dosi e
- Micofenolato mofetil da 24 a 36 mg/Kg/die o 1.200 mg/m<sup>2</sup> al giorno, in due dosi (dose massima 2 g(die)).

La sindrome nefrosica steroideo-dipendente si manifesta in circa il 24% dei bambini con sindrome nefrosica. Alcuni bambini possono mantenere una remissione con dosi basse di glucocorticoidi, date ogni giorno o a giorni alterni, ma la maggioranza continua ad avere ricadute. Gli effetti avversi, dovuti ai corticosteroidi, come l'obesità, l'ipertensione e la cataratta, si sviluppano in una significativa proporzione di pazienti e invita i clinici a passare a terapie senza corticosteroidi.

Non ci sono studi randomizzati e controllati in letteratura che siano rivolti a definire le strategie migliori di trattamento di questa condizione. C'è uno studio Europeo che riporta una prognosi migliore con il glucocorticoide deflazacort in confronto al prednisone in 40 bambini. L'uso della ciclosporina, del levamisolo, del micofenolato mofetil, della mizoribina, della ciclofosfamide o del clorambucil può ridurre il rischio di ricadute. La ciclofosfamide orale, alla dose di 2-3 mg/kg/die per 8-12 settimane nei bambini steroideo-dipendenti induce una remissione nel 40% a due anni, del 24% a 5 anni e del 17% per controlli a maggior distanza di tempo. Data la gravità degli eventi avversi associati alla ciclofosfamide, gli agenti citotossici sono considerati una scelta di terza linea nella terapia della sindrome nefrosica steroideo-dipendente.

### **Trattamento della sindrome nefrosica steroideo-resistente**

- Biopsia renale
- Regime terapeutico personale a seconda dell'istologia renale e
- Fornire una ottima terapia di sostegno.

La presenza di una steroideo-resistenza pone il paziente ad aumentato rischio sia di sviluppare le complicazioni della sindrome nefrosica sia di progredire verso una malattia renale terminale. Lo scopo della terapia della sindrome nefrosica steroideo-resistente è la completa risoluzione della proteinuria e il mantenimento della funzione renale.

Studi nei bambini e negli adulti hanno dimostrato un miglioramento della percentuale di sopravvivenza in pazienti con remissione parziale, definita come una riduzione del 50% della proteinuria di base, in confronto ai controlli senza proteinuria. È per valutare meglio la prognosi che i nefrologi hanno stabilito di praticare una biopsia nei pazienti con steroideo-resistenza. Tuttavia la migliore terapia della sindrome nefrosica steroideo-resistente rimane poco definita. Non sono disponibili linee guida chiare, basate sull'evidenza per il trattamento della sindrome nefrosica steroideo-resistente.

Sono previsti **tre regimi terapeutici** per questa condizione:

- Farmaci immunosoppressivi
- Farmaci immunostimolanti e
- Farmaci non immunosoppressivi

Le terapie più comunemente usate sono quelle immunosoppressive, inclusi gli inibitori della

calcineurina, il micofenolato mofetil, il metilprednisolone a bolo per via venosa e gli agenti citotossici. Controversa è l'indicazione per la plasmateresi. Nuovi farmaci sono in studio, ma la loro sicurezza e la loro efficacia non è stata ancora definita.

Il solo agente immunostimolante riportato è il levamisolo: tuttavia questa sostanza non è disponibile in tutti i Paesi.

Fra i trattamenti non immunosoppressori vanno considerati gli inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE), i bloccanti il recettore della angiotensina (ARB) e la vitamina E.

### **La terapia con ACE-inibitori e con farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB)**

- La terapia con ACE inibitori e con ARB è raccomandata per la sindrome nefrosica steroido-resistente.
- Da considerare l'uso degli ACE inibitori e degli ARB nella sindrome nefrosica steroido-dipendente o in quella a frequenti ricadute
- Tener conto delle controindicazioni della terapia con ACE inibitori e con ARB durante la gravidanza

Il blocco del sistema renina-angiotensina viene considerato capace di attenuare l'evoluzione della malattia renale, specialmente quando questa sia associata a intensa proteinuria. Molti studi hanno dimostrato una riduzione della proteinuria con questo tipo di trattamento. Questi farmaci sono in generale ben tollerati, anche se sono stati documentati effetti collaterali spiacevoli, come l'iperpotassiemia, l'angioedema, la tosse e raramente l'insufficienza renale. La terapia combinata ACE inibitori e ARB può aumentare l'efficacia e potenziare gli effetti contrari. Le donne in età feconda debbono essere consigliate di considerare gli effetti teratogeni della terapia con ACE inibitori e di ARB.

### **Trattamento dell'ipertensione**

- Mantenere la pressione arteriosa al di sotto del 90° centile del normale
- Raccomandare una dieta priva di sali, il movimento e la riduzione del peso se è presente obesità
- Uso di ACE inibitori e di ARB per il trattamento farmacologico duraturo.

L'ipertensione è presente nel 13-51% dei bambini con sindrome nefrosica. La pressione sanguigna in genere migliora con la remissione della sindrome nefrosica. Quando è indicata la terapia antipertensiva, la riduzione della proteinuria e della pressione sanguigna con ACE inibitori e con ARB rende questi farmaci agenti di prima linea.

### **Trattamento dell'edema**

- Tener conto delle complicazioni potenziali dell'edema
- Considerare il trattamento con dieta povera di sali, con modeste restrizioni dei liquidi, con diuretici e con infusioni di albumina

L'edema è uno dei sintomi cardinali della sindrome nefrosica. Un immediato intervento medico è necessario se il paziente sviluppa difficoltà respiratoria, che può essere secondaria a versamento pleurico e a edema polmonare. È comunemente raccomandata la restrizione di sodio a livelli di 1500-2000 mg al giorno. Edema grave, associato a imbibizione tissutale, deve essere monitorato per la possibilità d'infezione secondaria. L'edema grave può richiedere un intervento farmacologico, inclusi diuretici dell'ansa, diuretici tiazidici e infusioni di albumina al 25%. Ad alte dosi e per trattamenti protratti i diuretici possono determinare ipopotassiemia, esacerbare l'iponatremia, causare deplezione del volume intravascolare e aumentare il rischio d'insufficienza renale acuta. Sebbene sia solo un rimedio temporaneo, il trattamento con infusioni di albumina al 25% e di diuretici può essere prescritto a bambini con edema grave. L'infusione di albumina può determinare espansione del volume intravascolare, che può portare a ipertensione, edema polmonare e insufficienza congestizia di cuore.

## **COMPLICANZE**

Le complicanze della sindrome nefrosica del bambino sono associate al decorso della malattia e alla terapia. La sindrome nefrosica attiva aumenta il rischio delle complicazioni sulla crescita, sulla dislipidemia, sulle infezioni e sul tromboembolismo.

### **Obesità e crescita**

- Controllare l'indice di massa corporea (BMI) e l'altezza
- Dare consigli sul controllo del peso
- Considerare alternative ai corticosteroidi quando sia presente una bassa statura od obesità.

I glucocorticoidi possono ridurre la crescita staturale e aumentare l'indice di massa corporea, con effetti proporzionali alla dose e alla durata della malattia e della terapia. Le strategie per ridurre la dose di corticosteroidi migliorano la crescita staturale. I glucocorticoidi possono aumentare l'indice di massa corporea. I bambini che sono già in sovrappeso all'inizio del trattamento con corticosteroidi è più facile che rimangano sovrappeso dopo l'inizio del trattamento della sindrome nefrosica. Le strategie per risparmiare steroidi si associano a più bassi indici di massa corporea. Sono raccomandati consigli dietetici fin dall'inizio per i bambini con sindrome nefrosica.

### **Dislipidemia**

- Dieta povera di grassi
- Pensare al trattamento con farmaci che abbassino il colesterolo e le lipoproteine, quando questi presentino livelli persistentemente superiori a 160-190 mg/dL
- Consigli riguardanti la controindicazione all'uso degli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A riduttasi (statine) durante la gravidanza

La dislipidemia è un reperto frequentissimo nei bambini con sindrome nefrosica, che può scomparire quando i pazienti sono in remissione. I bambini che hanno una nefrosi refrattaria al trattamento hanno spesso una dislipidemia persistente. In studi in adulti, la sindrome nefrosica persistente si associa con l'arteriosclerosi e con un aumentato rischio di malattia delle arterie coronarie. Questa ulteriore complicazione non sembra avvenire nel bambino. Il trattamento include consigli per limitare i grassi al di sotto del 30% delle calorie ingerite, con grassi saturi inferiori al 10% delle calorie totali e con il colesterolo nella dieta inferiore a 300 mg/die.

Il trattamento con statine in adulti con sindrome nefrosica ha dimostrato un effetto benefico sulla dislipidemia e ha ritardato la progressione verso la malattia cronica di rene. Il trattamento con statine di bambini con sindrome nefrosica steroido-resistente è stato proposto nelle linee guida delle dislipidemia del bambini, ma mancano ancora studi randomizzati.

### **Infezione**

- Consigli sui segni e sui sintomi d'infezione, come la cellulite, la peritonite e la batteriemia
- Fornire terapie empiriche per la peritonite, finché i risultati della colture non siano disponibili.

L'infezione è una complicazione comune dei bambini con sindrome nefrosica ed è una causa importante di mortalità. L'edema associato all'imbibizione dei tessuti deve essere monitorato accuratamente per identificare le complicazioni infettive secondarie, compresa la cellulite. La peritonite batterica spontanea si presenta con febbre, forte dolore addominale, segni peritoneali e, occasionalmente, segni si sepsi: essa presenta elevata morbilità e letalità. La predisposizione alla peritonite è multifattoriale:

- Bassi livelli sierici di albumina
- Ascite
- Alterazioni del sistema immune

Per la diagnosi eziologica sono necessarie colture dal liquido peritoneale e successivamente la colorazione di Gram e la conta delle cellule. Si può avere insieme batteriemia. Sebbene lo *Streptococcus pneumoniae* sia il più comune agente infettivo in bambini con sindrome nefrosica, anche germi Gram-negativi causano parte dei casi di peritonite batterica spontanea. Non ci sono dati per confermare l'utilità della profilassi con penicillina nel prevenire la peritonite in bambini con sindrome nefrosica. Il potenziale beneficio viene bilanciato da potenziali rischi di reazioni allergiche e dal possibile sviluppo di germi resistenti. È raccomandata la somministrazione del vaccino 23-valente ed eptavalente coniugato per fornire l'immunità contro gran parte dei ceppi di pneumococco.

### **Tromboembolismo**

- considerare attentamente i bambini con un tromboembolismo per un'ipercoagulopatia sottostante

- prescrivere terapia anticoagulante per bambini con sindrome nefrosica e tromboembolismo

Dal 2% al 5% dei bambini con sindrome nefrosica sviluppano tromboembolismo. Il rischio sembra più alto per bambini con forme steroido-resistenti in confronto alle forme steroido-sensibili. Le sedi potenziali del tromboembolismo sono le vene profonde, il seno centrale e la vena renale, l'embolia polmonare e le sedi arteriose.

Fattori multipli si pensa possano causare un aumentato rischio di tromboembolismo nella sindrome nefrosica. In primo luogo vanno considerate le perdite urinarie di fattori che inibiscono la formazione del coagulo (cioè l'antitrombina III) e gli aumentati livelli di fattori che promuovono la formazione del coagulo (cioè il fibrinogeno). Trombocitosi e iperaggregazione piastrinica sono comuni nella sindrome nefrosica. Anche la riduzione del volume circolante, causata dalla disidratazione e dalla terapia diuretica possono aumentare il rischio della formazione del coagulo.

Sebbene non ci siano studi controllati contro placebo, gli anticoagulanti sembrano essere efficaci nei bambini con sindrome nefrosica. L'eparina, l'eparina a basso peso molecolare e la terapia anticoagulante per bocca con warfarin (dicumarolo) sembrano avere utili effetti. La terapia fibrinolitica è stata usata efficacemente in alcuni bambini, ma il suo uso deve essere bilanciato dall'aumentato rischio di complicazioni. Durante i periodi di malattia e di aumentato rischio tromboembolico i bambini devono eseguire attività fisica ed evitare prolungati riposi a letto. Il ruolo di farmaci profilattici, come l'aspirina a basse dosi non è chiaro. L'uso di anticoagulanti come profilattici può essere indicato quando vi sia una storia precedente di tromboembolismo, una condizione sottostante d'ipercoagulabilità oltre la sindrome nefrosica e la presenza di un catetere venoso centrale. I benefici e i rischi potenziali di tali terapie vanno valutati individualmente.

## LE VACCINAZIONI

1. immunizzare con il vaccino 23-valente e con il vaccino eptavalente coniugato (vedi Nota)
2. immunizzare i pazienti immunocompromessi o quelli fortemente nefrosici, e i contatti familiari, con il vaccino inattivato contro l'influenza tutti gli anni
3. differire l'immunizzazione con i vaccini vivi:
  - finché la dose di prednisone non sia inferiore a 20 mg/die (massimo 20 mg)
  - finché non siano passati 3 mesi dal completamento della terapia con agenti citotossici
  - finché non sia passato un mese dall'immunosoppressione giornaliera:
  - vaccinare contro la varicella se il bambino non è immune, sulla base dell'anamnesi
  - o della valutazione sierologica
  - usare immunoglobuline post-esposizione per i soggetti immunocompromessi non immuni
  - considerare l'aciclovir endovena per i pazienti immunocompromessi all'inizio delle

lesioni della varicella

La vaccinazione è particolarmente importante per i bambini con sindrome nefrosica. Essi sono a rischio d'infezioni più gravi per la presenza della sindrome nefrosica e per gli effetti degli immunosoppressori.

I bambini con sindrome nefrosica sono particolarmente suscettibili alla malattia da pneumococco. La varicella può portare a situazioni che compromettono la vita in bambini che ricevono terapia immunosoppressiva. La vaccinazione della varicella, sicura ed efficace in bambini con sindrome nefrosica, deve essere usata sulla base delle linee guida per i vaccini vivi.

## MONITORAGGIO

Nella [Tabella 1](#) è riportato un insieme di raccomandazioni sulla gravità della sindrome nefrosica e sui regimi di trattamento.

*Nota.* Contrariamente a quanto affermato nella scheda tecnica del Prevenar, dal CDC e dal Red Book, a qualunque età è sempre meglio usare il vaccino eptavalente coniugato, e, dopo il gennaio 2010, il 13-valente coniugato.

**Tabella 1.** Raccomandazioni per il monitoraggio dei bambini con sindrome nefrosica

	Proteinuria	BMI	Pressione arteriosa	Creatinina	Elettroliti	Glicemia	Emo-cromo	Profilo lipidico	Liv. farmaci	Funz. fegato	Esame urine	Creatin chinasi
Malattia												
lieve (risposta cure)	Si	Si	Si								Si	
moderata (ricadute, frequenti dipendenza)	Si	Si	Si	Si				Si			Si	
grave (steroido resistenza)	Si	Si	Si	Si				Si			Si	
Terapia												
corticosteroidi		Si				Si		Si				
ciclofosfamide				Si			Si				Si	
micofenolato mofetil							Si			Si		
inibitori calcineurina			Si	Si	Si	Si		Si	Si			
ACE inibitori-ARB			Si	Si	Si		Si					
statine								Si		Si		Si

## CONCLUSIONI

La sindrome nefrosica del bambino è una malattia cronica, che può essere ottimamente trattata da un gruppo di medici preparati a fornire le cure adeguate. I pazienti pediatrici e i loro genitori devono essere adeguatamente informati sul trattamento di questa condizione cronica, con particolare riferimento all'appropriata somministrazione dei farmaci, l'aderenza alle restrizioni dietetiche e la necessità del monitoraggio medico. Un iniziale regime della durata di 12 settimane di trattamento con glucocorticoidi ha dimostrato di ridurre l'incidenza delle ricadute nei bambini che rispondono agli steroidi. Tuttavia, per evitare la maggioranza degli eventi avversi, associati a questo trattamento, deve essere fornita una guida e un sostegno alle famiglie, forniti da un team multidisciplinare.

Comunemente insorgono delle complicanze in relazione alla somministrazione cronica di corticosteroidi, inclusa l'ipertensione e il ritardo di crescita staturale. Si possono anche sviluppare alterazioni della densità ossea. Regimi terapeutici risparmiatori di steroidi richiedono un particolare monitoraggio. Gli effetti collaterali sono diversi e vanno dall'ipertensione e dall'insufficienza renale acuta con gli inibitori della calcineurina, all'infertilità e alla futura comparsa di malignità con gli agenti citotossici.

I pazienti con sindrome nefrosica steroido-resistente sono quelli a maggior rischio di un danno renale progressivo, di complicanze per la malattia e per i farmaci usati. Un piano di trattamento individualizzato, basato sull'istologia renale e sulla risposta richiede l'intervento di un nefrologo pediatrico per ottimizzare il controllo della sindrome nefrosica e minimizzare l'incidenza della morbilità e della letalità.

La pubblicazione si completa con 93 citazioni bibliografiche

Vuoi citare questo contributo?

G. Bartolozzi. LA SINDROME NEFROSICA. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2009; 12(8) [http://www.medicoebambino.com/?id=AP0908\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=AP0908_10.html)