

소아의 특발성 신증후군에서 만성 사이클로스포린 신독성

연세대학교 의과대학 병리학교실

정 현 주

서 론

사이클로스포린 A는 fungi imperfecti인 *Tolypocladium inflatum*에서 추출된 11개의 아미노산으로 구성된 분자량 1202의 환상 펩타이드이다¹⁾. 사이클로스포린은 Borel에 의해 강력한 면역억제 효과가 있음이 밝혀졌으며 T 세포에 선택적으로 작용하므로^{2, 3)} 골수 독성이 없는 약제로서 임상사들의 관심을 끌게 되었다. 사이클로스포린이 임상에 처음 적용된 것은 1978년 Calne⁴⁾과 Powles⁵⁾에 의한 신장 및 골수 이식으로서, 좋은 결과가 발표되면서 이후 점차 그 적용 범위가 확대되어 현재는 장기 이식 외에도 자가면역 질환⁶⁻⁸⁾ 및 기존의 치료에 반응하지 않는 신증후군 치료에도 사용되고 있다⁹⁻¹⁷⁾. 소아의 특발성 신증후군은 세포매개성 면역의 이상을 동반하므로 사이클로스포린 투여시 면역억제 효과를 기대할 수 있을 뿐 아니라 사이클로스포린이 사구체기저막 투과도를 안정시키는 작용이 있다고 알려져 있으므로¹⁸⁾ 단백뇨를 억제하는 효과도 있다. 또 소아에서는 사이클로스포린을 사용함으로써 스테로이드의 부작용을 줄일 수 있는 장점도 있다.

특발성 신증후군에서의 사이클로스포린 치료

특발성 신증후군 환자에서 사이클로스포린 치료는 스테로이드 저항성 또는 스테로이드 의존성 특발성 신증후군 환자를 중심으로 1980년대 후반부터 활발히 시도되었으나 대상 환자의 수는 많지 않았다⁹⁻¹¹⁾. 현재까지의 보고를 종합하면 사이클로스포린에 대한 반응은 스테로이드에 대한 반응에 따라 현저한 차이를

보인다. Niaudet 등¹⁹⁾은 스테로이드 의존형에서는 85%가 반응한 반면 스테로이드 저항형에서는 10%에서 반응했다고 보고하였으며, 7개의 uncontrolled study pool에서도 이와 유사한 결과를 보고하였다²⁰⁾. 그러나 진단에 따른 치료 효과는 보고에 따라 차이가 없거나¹⁹⁾ 미세변화형 신증후군에서 국소성분절성 사구체경화증보다 약에 대한 반응이 좋다고 보고하였다²⁰⁾. 사이클로스포린은 투여를 중단하면 높은 빈도에서 재발하는 단점이 있어서 지속적인 치료 효과를 얻기 위해서는 사이클로스포린을 장기적으로 투여해야 한다. 그러나 장기 투여에 의한 부작용의 하나로 신독성이 발생할 수 있으며 그 빈도는 소아에서 14.3-56.8%로 보고되었다¹²⁻¹⁷⁾. 우리나라에서 김 등²¹⁾도 68명의 특발성 신증후군 환자를 대상으로 사이클로스포린을 투여한 결과 35.3%에서 신독성을 보고하여 외국의 보고와 큰 차이가 없음을 알 수 있다.

사이클로스포린 신독성

사이클로스포린을 장기간 투여시 발생할 수 있는 신독성은 임상적 독성과 조직학적 신독성이 있다. 임상적 독성은 사구체 여과율의 감소, 혈중 크레아티닌치의 상승 등으로 사이클로스포린의 용량을 감소시키면 대부분 정상화 된다. 따라서 사이클로스포린을 투여하는 환자에서는 정기적으로 사이클로스포린 농도와 신기능을 검사하게 된다. 그러나 조직학적 독성은 임상 독성이 나타나지 않는 예에서도 출현할 수 있으며 임상 소견으로 조직 변화를 예측할 수 없는 경우도 흔히 있다. 만성적인 조직학적 변화는 비가역적이라고 추정되므로 사이클로스포린을 장기 투여하는 환자에서는 조직 검사가 독성 진단에 필수적일 뿐 아니라 비가역적인 조직 손상 정도를 판단하는데 도움이 된다.

책임저자: 정현주 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 병리학교실
Tel: 02)361-5252, Fax: 02)362-0860
E-mail: jeong10@yumc.yonsei.ac.kr

혈관 병증

사이클로스포린에 의한 만성적인 신 조직 손상은 비특이적이며 사구체 경화, 세뇨관 위축, 간질의 섬유화, 방사구체장치(juxtaglomerular apparatus)의 비후, 또는 혈관내 초자양물질의 침착 등이 발생한다²²⁾. 이중 가장 특징적인 변화는 혈관의 변화이다. 초기에는 혈관의 수축이 일어나는데 백서에 사이클로스포린을 투여 후 7일째 사구체 수입소동맥 및 소엽간동맥의 선택적인 수축이 보고되었다. 혈관 수축에 관련된 인자들로 레닌 안지오텐신계 활성화²³⁻²⁵⁾, endothelin 분비 증가²⁶⁻²⁸⁾, 사이클로스포린의 직접적인 혈관 수축 효과²⁶⁾, 교감 신경 tone의 증가²⁹⁾, thromboxane A2의 활성화³⁰⁾ 등이 있으며, 반면 혈관 이완에 관련된 nitric oxide³¹⁻³³⁾ 및 프로스타글란딘²⁹⁾의 억제와 prostacyclin의 감소 등³⁴⁾이 관여한다고 보고되었다. 사이클로스포린에 의한 만성 혈관 병변도 급성병변과 마찬가지로 거의 전적으로 소동맥을 침범하는데 이것이 급성 변화와 어떻게 연관되는지는 아직 명확한 설명이 부족하다. 사이클로스포린 관련성 세동맥병증은 특징적으로 세동맥벽을 따라 결절성의 단백이 환상으로 침착되는데 이 단백질은 IgM이나 보체로 구성되어 있고 약 20%에서는 섬유소도 관찰된다. 세동맥병증은 레닌이 풍부한 부위를 침범하며³⁵⁾ 세동맥병증이 심하고 괴사가 심할수록 레닌 양성 세포가 감소한다. 혈관 병변의 발생은 사이클로스포린 trough 치 및 용량과 관계가 있다. Palestine 등⁶⁾은 17명의 포도막염 환자에서 사이클로스포린의 치료기간이 길면 약을 끊어도 혈관 병변이 지속될 빈도가 높다고 보고하여 사이클로스포린 투여 기간과 혈관 병변의 관련성을 간접적으로 증명하였다.

그러나 앞서 기술한 혈관의 변화는 신장이식 환자에서 특징적으로 관찰되며 신증후군 환자에서는 혈관 병변의 빈도도 낮을 뿐 아니라 그 소견도 비특이적이다. 즉 혈관의 병변은 전형적인 염주 모양은 잘 보이지 않으며 혈관 내피하 부위가 확장되거나 소량의 초자양 물질이 침착될 뿐이다. Habib와 Niaudet¹³⁾는 56.8%에서 간질의 섬유화를 보고한 반면 비특이적인 혈관의 병변은 27.0%에서 보고하였다. 47명의 특발성 소아 신증후군을 대상으로 한 본인의 연구에서도 섬유화는 27.7%에서 관찰된 반면 혈관의 병변은 6.4%

에서 관찰되어 간질의 섬유화의 빈도가 더 높음을 알 수 있었다³⁶⁾. 그러나 Inoue 등³⁷⁾은 섬유화는 53.8%, 혈관의 병변은 38.5%로 비교적 높은 빈도에서 혈관 병변을 보고하였다.

사이클로스포린 신독성에 있어 또 한가지 특기할 사항은 혈관의 병변은 간질의 병변과는 독립적으로 관찰 또는 소실될 수 있다는 점이다. Hamahira 등³⁸⁾은 소아 신증후군 환자에서 사이클로스포린을 끊으면 혈관 병변은 호전되는 반면 간질의 섬유화는 지속된다고 보고하여 간질과 혈관의 변화간에는 서로 독립성이 있음을 시사하였다.

간질의 섬유화

간질의 섬유화는 띠 모양 또는 부분적으로 불규칙하게 관찰된다. 간질의 섬유화를 유발시키는데 관련된 위험인자로 어린 신증후군 환자에서는 초기 사이클로스포린 용량이 5.5 mg/kg/d이거나, 치료 전 신기능의 저하가 있고, 처음 신생검 당시 분절성 경화가 있는, 사구체가 많으면 조직학적인 신독성이 나타날 위험도가 높다고 보고하였다³⁹⁾. 소아 신증후군에서 Habib와 Niaudet¹³⁾는 치료 기간과 신독성의 발생간에 관련성이 없다고 보고하였으나 김 등²¹⁾은 1년 이상 치료 시 신독성의 빈도가 올라간다고 보고하였다. 약물의 용량도 영향을 줄 수 있는데 일반적으로 약물의 용량이 많을수록 신 간질의 섬유화가 발생한다고 생각한다. Habib와 Niaudet¹³⁾는 37명의 미세변화형 신증후군 환자에서 사이클로스포린을 초기 용량이 6 mg/kg/d로 투여하여 56.8%에서 신독성을 보고한 반면, 김 등²¹⁾은 68명의 환자에서 사이클로스포린을 5 mg/kg로 투여하고 35.3%의 신독성을 보고하였으며, Kano 등¹⁶⁾은 14명의 환아를 대상으로 2-3 mg/kg/d로 투여 후 14.3%에서 신독성을 보고하였다. 그러나 Gregory 등¹⁴⁾은 평균 6.3 mg/kg/d를 투여하고 16.7%에서 신독성을 보고하여 일치된 견해를 보이지 않았다. 한편 신독성의 발생 빈도에 환아의 나이나 성별의 차이는 없었다²¹⁾.

사이클로스포린이 간질의 섬유화를 유발시키는 기전은 분명치 않으나 신허혈 및 TGF β 활성화 등이 관여할 것으로 생각된다. 세동맥병증으로 인해 소엽간동맥이나 수입소동맥이 좁아지고 그 결과 혈류 공급이 감소하게 되면 그 하방에 위치하는 신조직이 띠모

양으로 위축되고 섬유화 되는 것을 관찰할 수 있다. 이는 앞서 혈관의 급성 병변과 마찬가지로 신장내 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화가 관여하는 것으로 추정한다. 그 근거로는 사이클로스포린 투여 후 방사구체장치가 비후되며 수입소동맥내 레닌 염색이 증가하는 점이며¹⁷⁾, 이와 함께 간질의 섬유화가 발생하는 것이다. 또 장기간 안지오텐신 II를 투여한 백서에서 사이클로스포린 신독성과 유사한 조직 소견을 보이며, 사이클로스포린 신독성이 있는 사람 및 동물 신조직 및 혈장내 레닌치가 증가되어 있고, 사이클로스포린 신독성시 안지오텐신전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제를 쓰면 간질의 섬유화가 줄어든다는 점²⁵⁾도 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 관여를 뒷받침한다.

사이클로스포린이 직접 TGF β 를 활성화시켜 혈관 병변과 독립적으로 간질의 섬유화를 유발시킬 수 있음이 실험적으로 뒷받침되고 있다. 사이클로스포린을 투여한 쥐에서 신장내 TGF β mRNA 및 type I collagen mRNA 표현이 증가되어 있다고 보고되었다. TGF β 와 관련 있는 매개물로 osteopontin을 들 수 있다. Osteopontin은 대식세포/단핵구의 유주인자 및 부착분자로 작용하는 인단백으로 사이클로스포린 신독성 실험에서 근위 신세뇨관내 표현이 증가된다고 보고되었다. Osteopontin의 표현은 사이클로스포린 신독성을 포함한 신장 질환 모델에서 대식세포의 간질내 유입^{40, 41)} 및 간질의 섬유화에 관련 있다고 보고되었다. 그러나 최근의 보고에 따르면 사람의 신독성에서는 osteopontin 표현과 대식세포의 유입과의 관련성이 부족하다⁴²⁾. Hudkins 등⁴²⁾은 및 대식세포의 침윤이 뚜렷하지 않은 사이클로스포린 신독성 환자에서 osteopontin 표현 증가를 보고하였으며, 더욱이 사이클로스포린을 투여하지 않은 공여자 신장에서도 osteopontin이 표현되었다. 본인도 사이클로스포린 치료 전후의 소아 신증후군 신생검 조직에 osteopontin을 염색해 본 바 치료 전후에 신세뇨관내 osteopontin은 현저히 증가하는 것을 확인할 수 있었으나, 염색이 증가한 예에서도 대식세포의 침윤은 뚜렷하지 않았으며, TGF β 의 표현과도 상관성이 없음을 관찰하였다. 따라서 사람의 사이클로스포린 신독성에서 osteopontin은 세뇨관 손상에 대한 표지자이며 동물 실험 모델과 달리 다른 매개물이 섬유화에 관여할 가능성이 있다고 사료된다.

기 타

사구체는 사이클로스포린에 의한 직접적인 손상의 표적은 아니며, 허혈에 의한 이차적인 손상이 나타나서 사구체 경화가 관찰된다⁴³⁾. 사구체 경화 또는 허혈은 특발성 신증후군의 진단 또는 나이와는 관련이 없지만 간질의 섬유화가 발생한 예에서는 사구체 경화의 빈도가 증가하며 사구체 성장도 장애를 받을 수 있어³⁶⁾ 사이클로스포린 신독성과 연관되어 있음을 짐작할 수 있다.

맺 음 말

이상으로 소아신증후군에서 사이클로스포린 치료에 의한 신독성에 대하여 기술하였다. 사이클로스포린의 조직학적 신독성 특히 간질의 섬유화는 장기적인 치료에 있어 주요 제한요소가 되므로 이를 예방하기 위해 약의 용량을 줄이거나 투여기간을 제한하기도 하지만 무엇보다도 간질의 섬유화의 발생과 진행 기전에 대한 이해와 연구로 섬유화를 억제할 수 있는 방법이 개발되어 사이클로스포린의 장기 투여에 따른 부작용을 줄이고 치료 효과를 높일 수 있기를 기대하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Hess AD: Cyclosporine. Immunobiologic aspects in transplantation, in kidney transplant rejection. diagnosis and treatment. 2nd ed, edited by Burdick JF, Racusen LC, Solez K, Williams GM, New York, Marcel Dekker Inc., 1992, p567-599
- 2) Borel JF: Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* **31**:631-641, 1976
- 3) Gordon MY, Siner JW: Selective effects of cyclosporin A on colony-forming lymphoid and myeloid cells in man. *Nature* **279**:433-434, 1979
- 4) Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, MacMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* **2**: 1323-1327, 1978
- 5) Powles RL, Barret AJ, Clink H, Kay HEM, Sloane J, McElwain TJ: Cyclosporin A for the

- treatment of graft-versus-host disease in man. *Lancet* **2**:1327-1331, 1978
- 6) Palestine AG, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Sabins SG, Preuss HG, Nussenblatt RB: Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* **314**:1293-1298, 1986
 - 7) Griffiths CEM, Powles A, Leonard J, Fry L: Clearnace of psoriasis with low dose cyclosporin. *Br Med J* **293**:731-732, 1986
 - 8) Van Rijthoven AWAM, Dijkmans BAC, Goei The HS, Hermans J, Montnor-Beckers ZLMB, Jacobs PCJ, Cats A: Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis: A placebo controlled, double blind multicentre study. *Ann Rheum Dis* **45**:726-731, 1986
 - 9) Capodicasa G, de Santo NG, Nuzzi F, Giodano C: Cyclosporine A in nephrotic syndrome of childhood: a 14 month experience. *Int J Pediatr Nephrol* **7**:69-72, 1986
 - 10) Brodehl J, Hoyer PF, Oemar BS, Helmchen U, Wonigeit K: Cyclosporine treatment of nephrotic syndrome in childhood. *Transplant Proc* **22**: S269-S274, 1988
 - 11) Tejani A, Butt K, Trachman H, Suthanthiran M, Rosenthal C, Khawar M: Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* **33**:729-734, 1988
 - 12) Neuhaus TJ, Burger HR, Klingler M, Fanconi A, Leumann EP: Long-term low-dose cyclosporin A in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood. *Eur J Pediatr* **151**:775-778, 1992
 - 13) Habib R, Niaudet P: Comparison between pre- and post-treatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* **42**:141-146, 1994
 - 14) Gregory MJ, Smoyer WK, Sedman A, Kershaw DB, Velentiini RP, Johnson K, Bunchman TE: Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: A clinical and histological analysis. *J Am Soc Nephrol* **7**:543-549, 1996
 - 15) Hino S, Takemura T, Okada M, Murakami K, Yagi K, Fukushima K, Yoshioka K: Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* **31**:932-939, 1998
 - 16) Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O: Comparison between pre- and posttreatment clinical and renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* **52**:19-24, 1999
 - 17) Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, Nakamura H, Yoshokawa N: Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* **11**:2265-2271, 2000
 - 18) Schrijver G, Assmann KJM, Wetgelo JF, Berden JHM: Cyclosporin A reduces albuminuria in experimental anti-GBM nephritis independently from changes in GFR. *Nephrol Dial Transplant* **10**:1149-1154, 1995
 - 19) Niaudet P, Habib R, Tete MJ, Hinglais N, Broyer M: Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* **1**:566-573, 1987
 - 20) Niaudet P, Habib R: Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* **5**:1049-1056, 1994
 - 21) 김지홍, 김병길, 정현주, 최인준: 소아신증후군에서 cyclosporine A에 의한 만성 조직학적 신독성의 발현 빈도에 관한 연구. *대한소아신장학회지* **3**:130-144, 1999
 - 22) Mihatsch MJ, Thiel G, Basler V, Ryffel B, Landmann J, von Overbeck J, Zollinger HU: Morphologic patterns in cyclosporin A treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* **17**:101-116, 1985
 - 23) Pichler RH, Franceschini N, Young BA, Hugo C, Andoh T, Burdmann EA, Shankland SJ, Alpers CE, Bennett WM, Couser WG, Johnson RJ: Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: Roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* **6**:1186-1196, 1995
 - 24) Young BA, Burdmann EA, Johnson RJ, Andoh T, Bennett WM, Couser WG, Alpers CE: Cyclosporine A induced arteriopathy in a rat model of chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* **48**:431-438, 1995
 - 25) Burdmann EA, Andoh TF, Nast CC, Evans A, Connors BA, Coffman TM, Lindsley J, Bennett WM: Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. *Am J Physiol* **269**:F491-F499, 1995
 - 26) Kon V, Sugiura M, Inagami T, Harvie BR, Ichigawa I, Hoover RL: Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* **37**:1487-1491, 1990
 - 27) Fogo A, Hellings SE, Inagami T, Kon V: Endothelin receptor antagonism is protective in vivo acute cyclosporine toxicity. *Kidney Int* **42**: 770-774, 1992
 - 28) Lanese DM, Conger JD: Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vaso-

- constriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* **91**:2144-2149, 1993
- 29) Murray BM, Paller MS, Ferris TF : Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* **28**:767-774, 1985
- 30) Conger JD, Kim GE, Robinette JB : Effects of ANG II, ETA and TXA2 receptor antagonists on cyclosporine A renal vasoconstriction. *Am J Physiol* **267**:F443-F449, 1994
- 31) Amore A, Gianoglio B, Ghigo D, Peruzzi L, Porcellini MG, Bussolino F, Costamagna C, Cacace G, Picciotto G, Mazzucco G, Sena LM, Coppo R : A possible role for nitric oxide in modulating the functional cyclosporine toxicity by arginine. *Kidney Int* **47**:1507-1514, 1995
- 32) De Nicola L, Thomson SC, Wead LM, Brown MR, Gabbai FB : Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* **92**:1859-1865, 1993
- 33) Stephan D, Billing A, Krieger JP, Grima M, Fabre M, Hofner M, Imbs JL, Barthelmebs M : Endothelium-dependent relaxation in the isolated rat kidney : impairment by cyclosporine A. *J Cardiovasc Pharmacol* **26**:859-868, 1995
- 34) Neild GH, Rocchi G, Imberti L, Fumagalli G, Brown Z, Remuzzi G, Williams DG : Effect of cyclosporin A on prostacyclin synthesis by vascular tissue. *Throm Res* **32**:373-379, 1983
- 35) Strom EH, Epper R, Mihatsch MJ : Cyclosporin-associated arteriopathy : the renin producing vascular smooth muscle cells are more sensitive to cyclosporin toxicity. *Clin Nephrol* **43**:226-231, 1995
- 36) Jeong HJ, Kim JH, Kim PK, Choi IJ : Glomerular growth under cyclosporine treatment in childhood nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* **55**:289-296, 2001
- 37) Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N : Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* **13**:33-38, 1999
- 38) Hamahira K, Iijima K, Tanaka R, Nakamura H, Yoshokawa N : Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **16**:723-727, 2001
- 39) Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P : Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int* **45**:1446-1456, 1994
- 40) Ophascharoemsuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P, Liaw L, Schmidt R, Shankland SJ, Alpers CE, Couser WG, Johnson RJ : Obstructive uropathy in the mouse : role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int* **56**:571-580, 1999
- 41) Yu XQ, Wu LL, Huang XR, Yang N, Gilbert RE, Cooper ME, Johnson RJ, Lai KN, Lan HY : Osteopontin expression in progressive renal injury in remnant kidney : role of angiotensin II. *Kidney Int* **58**:1469-1480, 2000
- 42) Hudkins KL, Le QC, Segerer S, Johnson RJ, Davis CL, Giachelli CM, Alpers CE : Osteopontin expression in human cyclosporine toxicity. *Kidney Int* **62**:635-640, 2001
- 43) Bertani T, Ferrazzi P, Schieppati A, Ruggenenti P, Gamba A, Parenzan L, Mecca G, Perico N, Imberti O, Remuzzi G : Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int* **40**:243-250, 1991