

## 미세변화형 신증에서 cyclosporine A 투여 후 혈액 및 요중 endothelin-1치의 변화

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실\* 및 신장질환연구소

김 제우 · 김 지홍 · 이 진성 · 김 병길 · 김 현숙\*

### < 한 글 요약 >

**목적** : Endothelin-1은 cyclosporine A와 관련된 신독성의 발생에 관련될 것으로 생각되고 있다. 이에 저자들은 cyclosporine A가 혈액 및 요중 endothelin-1치에 미치는 영향을 알아보려 하였다.

**방법** : 1996년 2월부터 1997년 3월까지 스테로이드 의존성 미세변화형 신증으로 진단받고 cyclosporine A를 투여받은 15세 미만의 환자 9례를 대상으로 cyclosporine A 투여 전과 투여 3개월 후의 혈장과 소변에서 endothelin-1치를 측정하였다. 평균 연령은 8.3±4.6세였다.

**결 과** :

(1) 혈중 endothelin-1치는 cyclosporine A 투여 전에 3.22±0.39 pg/mL였고, cyclosporine A 투여 3개월 후에 3.84±1.52 pg/mL로 유의한 차이가 없었다(P=0.64).

(2) 요중 endothelin-1치는 cyclosporine A 투여 전에 21.8±5.8 pg/mL였고 cyclosporine A 투여 3개월 후에 20.3 ±3.1 pg/mL로 유의한 차이가 없었다(P=0.30).

**결 론** : 혈액 및 요중 endothelin-1치는 비교적 단기간의 cyclosporine A 투여에 의해서는 유의한 변화를 보이지 않았으며, 향후 장기간의 cyclosporine A 투여가 endothelin-1치에 미치는 영향에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

## 서 론

면역억제제의 일종인 cyclosporine A는 스테로이드 의존성 및 저항성 신증후군의 관해 유도를 위하여 사용될 수 있는 약제이다<sup>1)</sup>. 그러나 cyclosporine A는 신독성을 일으킬 수 있으며, 특히 cyclosporine A를 장기간 투하는 경우 간과할 수 없는 문제의 하나로 생각되고 있다<sup>2)</sup>.

Cyclosporine A와 관련된 신손상의 병리기전에 대하여는 여러 가지 가설이 제시되고 있으나 아직도 명확하게 규명된 정설은 없다<sup>3,4,5,6,7,8)</sup>. 그러나 최근 cyclosporine 투여에 의하여 혈중 endothelin-1치가 증가된다고 보고된 이래 endothelin-1이 cyclosporine A에 의한 신손상의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다<sup>9)</sup>.

이에 저자들은 cyclosporine A를 투여 받는 스테로이드 의존성 미세변화형 신증 환자들을 대상으로 cyclosporine A 투여가 혈액 및 요중 endothelin-1치에

미치는 영향을 알아보려 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1996년 2월부터 1997년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과에서 특발성 신증후군으로 4주간 스테로이드를 투여 받고 초기 관해유도에 이르렀으나 스테로이드 용량을 줄여나가는 과정에서 신증후군이 재발되었던 15세 미만의 환아로 하였으며, 또한 미세변화형 신증이었던 환아로 제한하였다. 초기 관해유도가 되지 않았거나 신증후군이 재발되지 않았거나 혹은 cyclosporine A 투여 전에 시행한 신생검 조직의 병리소견이 미세변화형 신증이 아닌 다른 신질환으로 판명된 환아는 대상군에서 제외하였다. 남아 8례, 여아 1례였고, 평균 연령은 8.3±4.6세였다 (Table 1).

**Table 1.** Age and Sex Distribution of the Patients

Age(yrs)	Male	Female	Total
≤ 5	3	1	4
6-10	3	0	3
>10	2	0	2
Total	8	1	9

Mean age : 8.3 ± 4.6years

**2. 방법**

Cyclosporine A의 용량은 Sandimmun® (cyclosporine)을 5mg/Kg/일의 용량으로 1일 2회 복용하는 방법으로 투여하였다. 혈중 cyclosporine A의 농도는 cyclosporine A 투여 후 2주 간격으로 2회 측정하였고, 그 후에는 4주에 한번씩 측정하였으며, 치료기간 동안에 혈중 농도 100-300 ng/ml를 유지하도록 조절하였다. Cyclosporine A 투여 전 및 투여 3개월 후에 대상군 환자의 혈액 및 소변을 채취하였다.

혈중 콜레스테롤 농도는 2주 간격으로 측정하였고, 혈중 콜레스테롤 농도가 250 mg/dL 이상으로 증가되면 Mevacor®(lovastatin)를 20 mg/day의 용량으로 1일 1회 내복하도록 하여 혈중 콜레스테롤 농도가 250 mg/dL 이하로 유지되도록 하였다.

혈액은 냉동된 EDTA 시험관에 정맥혈 3mL를 채취하여 넣었고, 채혈 즉시 4°C에서 3,000 g으로 15분간 원심분리 하였다. 원심분리 후 상층에 있는 혈장을 분리하여 70°C에 냉동 보관하였다. 소변은 오전 10시경에 채취하였고 처음 배출되는 소변은 버리고 중간뇨를 채취하였다. 소변은 채취한 즉시 70°C에서 냉동 보관하였다. 혈장과 소변내의 endothelin-1 추출은 human endothelin-1 kit(R & D system, Minneapolis, Minnesota, U. S. A)를 이용하였으며, endothelin-1의 검출 범위는 0-120 pg/mL였다.

**3. 통계분석**

통계학적 분석은 SAS를 이용하였고, 유의 수준 P<0.05를 기준으로 비모수적 방법인 Wilcoxon signed rank test로 분석하였다.

**1. 혈중 총단백과 알부민, 콜레스테롤, Cyclosporine A치의 변화**

혈중 총단백치는 cyclosporine A 투여 전에 4.1 ± 1.1 g/dL이었고 cyclosporine A 투여 후 3개월 후에 6.8 ± 1.4 g/dL로 유의하게 증가되었고(P<0.01), 혈중 알부민치도 2.2 ± 0.6 g/dL에서 4.6 ± 0.4 g/dL로 유의하게 증가되었다(P<0.01). 혈중 콜레스테롤치는 383.0 ± 130.8 mg/dL에서 186.0 ± 46.1 mg/dL로 유의하게 감소되었다(P<0.01). 혈중 cyclosporine A치는 cyclosporine A 투여 1주일 후와 3개월 후에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

**Table 2.** Laboratory Findings of the Patients

Parameters	Before	3months	P value
Total Protein(g/dL)	4.1 ± 1.1	6.8 ± 1.4	< 0.01
Albumin(g/dL)	2.2 ± 0.6	4.6 ± 0.4	< 0.01
Cholesterol(mg/dL)	383.0 ± 130.8	186.0 ± 46.1	< 0.01
24 hr UP(g/24hr)	11.3 ± 10.4	0.1 ± 0.1	< 0.01
CCr(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	103.1 ± 30.9	88.6 ± 17.1	0.29
CsA(ng/mL)	144.9 ± 124.5	178.7 ± 116.0	0.56

UP : urine protein, CCr:creatinine clearance, CsA:cyclosporine A level

**2. 24시간 요단백과 크레아티닌 청소율의 변화**

24시간 요단백치는 cyclosporine A 투여 전에 11.3 ± 10.4 g/24hr이었고 cyclosporine A 투여 3개월 후에 0.1 ± 0.1 g/24hr로 유의하게 감소되었다(p<0.01). 크레아티닌 청소율은 cyclosporine A 투여 전에 103.1 ± 30.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup>였고, cyclosporine A 투여 3개월 후에 88.6 ± 17.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>로 유의한 차이가 없었다(P=0.29)(Table 2).

**3. 혈중 endothelin-1치와 사구체여과율, 혈중 콜레스테롤치, 혈중 cyclosporine A치와의 상관관계**

1) Cyclosporine A 투여 전

사구체여과율과 혈중 endothelin-1치와는 유의한 상관 관계가 없었고(r=0.011, P=0.61), 혈중 콜레스테롤치(r=-0.309, P=0.44) 및 혈중 cyclosporine A치(r=-0.390, P=0.31)도 혈중 endothelin-1치와 유의한 상관 관계가 없었다.

## 2) Cyclosporine A 투여 후

사구체여과율과 혈중 endothelin-1치는 유의한 상관 관계가 없었고( $r=0.132, P=0.81$ ), 혈중 콜레스테롤치( $r=0.212, P=0.51$ ) 및 혈중 cyclosporine A치( $r=-0.065, P=0.62$ )도 혈중 endothelin-1치와 유의한 상관 관계가 없었다.

## 4. 요중 endothelin-1치와 사구체여과율, 혈중 콜레스테롤치, 혈중 cyclosporine A치와의 상관관계

### 1) Cyclosporine A 투여 전

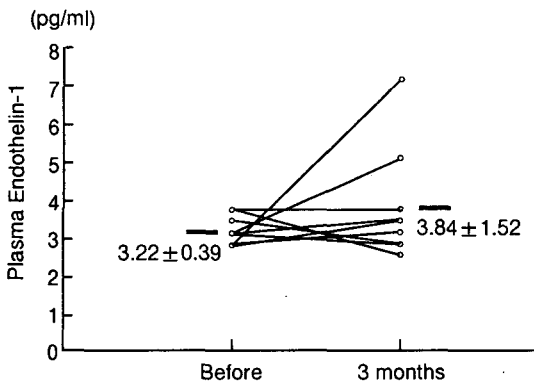
사구체여과율과 요중 endothelin-1치와는 유의한 상관 관계가 있었으나( $r=0.732, P=0.05$ ), 혈중 콜레스테롤치( $r=-0.039, P=0.56$ ) 및 혈중 cyclosporine A치( $r=-0.169, P=0.67$ )는 요중 endothelin-1치와 유의한 상관 관계가 없었다.

### 2) Cyclosporine A 투여 후

사구체여과율과 요중 endothelin-1치와는 유의한 상관 관계가 없었고( $r=-0.230, P=0.57$ ), 혈중 콜레스테롤치( $r=-0.399, P=0.63$ ) 및 혈중 cyclosporine A치( $r=-0.375, P=0.66$ )도 요중 endothelin-1치와 유의한 상관 관계가 없었다.

## 5. 혈중 endothelin-1치의 변화

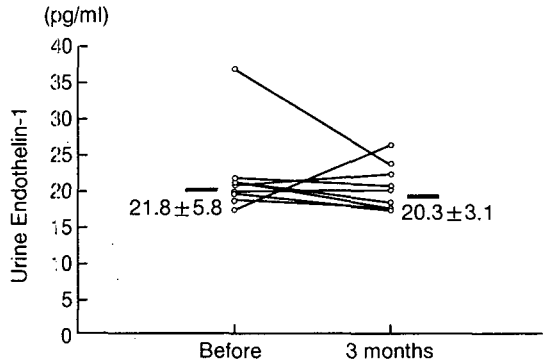
혈중 endothelin-1치는 cyclosporine A 투여 전에  $3.22 \pm 0.39$  pg/mL이었고 cyclosporine A 투여 후 3개월 후에  $3.84 \pm 1.52$  pg/mL로 cyclosporine A 투여에 의하여 증가되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.64, \text{Fig. 1}$ ).



**Fig. 1.** Plasma Endothelin-1 Levels Before and After Cyclosporine A Treatment( $P=0.64$ )

## 6. 요중 endothelin-1치의 변화

요중 endothelin-1치는 cyclosporine A 투여 전에  $21.8 \pm 5.8$  pg/mL이었고 cyclosporine A 투여 후 3개월 후에  $20.3 \pm 3.1$  pg/mL로 cyclosporine A 투여에 의하여 감소되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.30, \text{Fig. 2}$ ).



**Fig. 2.** Urine Endothelin-1 Levels Before and After Cyclosporine A Treatment ( $P=0.30$ )

## 고 찰

Cyclosporine A와 관련된 신손상은 초기 투여용량이 많거나 신기능 부전이 심할수록 증가되며<sup>2)</sup>, 임상적으로는 급성형과 만성형으로 구분된다. 비교적 초기에 나타나는 급성형은 시간이 경과에 따라 대부분 회복되지만, 수년이 경과한 후에 발생하는 만성형의 경우 영구적인 신손상을 일으킬 수 있다<sup>3,4)</sup>.

이러한 신독성의 기전은 근위세뇨관 세포의 손상과 신혈관 수축에 의한 두 가지 가설로 설명되고 있다. 근위세뇨관 손상설은 cyclosporine A를 투여한 후 cyclosporine A가 근위세뇨관 벽에 침적되어 세포에 손상을 일으킨다는 것이다<sup>5,6)</sup>. 근위세뇨관의 손상에 의하여 염분의 재흡수가 감소되고 따라서 원위세뇨관에 도달하는 여과액이 증가되며 그 결과 macula densa가 자극되고 renin이 분비된다. 이러한 일련의 변화는 사구체 여과율을 감소시키며, 중국에는 신손상이 일어난다는 것이다<sup>3)</sup>. 혈관수축설은 cyclosporine A에 의하여 신혈관이 지속적으로 수축된 결과 신혈류와 사구체 여과율이 감소된다는 것이며<sup>3)</sup>, 신혈관 수축은 renin-angiotensin system<sup>7)</sup>, prostacyclin<sup>8)</sup>, 교감 신경계<sup>3,7)</sup> 등이 관여된다고 생각되고 있다.

Endothelin-1은 혈관 내피세포에서 생성되는 peptide로서 혈관 평활근세포 표면에 있는 수용체와

결합하면 강력한 혈관 수축이 일어나 전신적으로 동맥압이 높이 상승하게 된다<sup>10,11</sup>). Endothelin-1의 분비는 여러 가지 다양한 자극에 의하여 영향을 받으며, angiotensin II와 catecholamines, 성장인자, 저산소증, 인슐린, 콜레스테롤(oxidized LDL, HDL), 혈관에 작용하는 응력(shear stress), thrombin 등은 endothelin-1의 분비를 증가시킨다고 알려져 있다<sup>10,11</sup>).

Endothelin-1은 신체의 여러 장기에 영향을 미치는데, 특히 신장에 대한 endothelin-1의 주된 작용은 신혈류량과 사구체여과율을 감소시키는 것이기 때문에 임상적으로 중요성이 크다<sup>12,13</sup>).

또한 endothelin-1은 소변량을 증가시키며<sup>14</sup> 소변으로 배설되는 염분량도 조절하는 것으로 알려져 있다. 소변으로의 염분 배설에 미치는 endothelin-1의 영향에 대하여는 아직도 논란이 많다<sup>13,14,15,16</sup>). Rubani 등<sup>16</sup>은 전신적으로 투여된 endothelin-1은 혈액순환을 통하여 전신적인 효과가 나타나기 때문에('endocrine mechanism') 요증 염분배설량이 감소되며, 적출된 신장에 투여된 endothelin-1은 신장에만 국한되어 작용하기 때문에('paracrine mechanism' 혹은 'autocrine mechanism') 요증 염분배설량이 증가된다고 하였다.

상기한 바와 같이 endothelin-1의 신장에서의 작용은 다양하기 때문에 신장의 항상성을 유지시키는데 반드시 있어야 할 물질로 생각되고 있다<sup>17</sup>). 최근에는 각 신장질환에 따른 혈중 endothelin-1치의 변화가 다수 보고되고 있다. 즉, Koyama 등<sup>17</sup>은 신부전증에서 혈중 endothelin-1치가 증가된다고 하였고, Warrens 등<sup>18</sup>은 투석을 시행 받는 만성 신부전증에서 혈중 endothelin-1치가 증가된다고 하였으며, Moore 등<sup>19</sup>은 간경변증에서 간신증후군으로 이행되는 경우에 혈중 endothelin-1치가 증가된다고 보고하였다. 더욱이 1990년 Fogo 등<sup>9</sup>은 cyclosporine A를 투여한 환자에서 혈중 endothelin-1치가 증가된다고 보고하여, cyclosporine A와 관련된 신손상에 endothelin-1이 밀접한 관련이 있음을 시사하였다.

본 연구에서는 혈중 및 요중 endothelin-1치의 일중 변화에 의한 영향을 감소시키기 위하여 검체의 채취를 모두 오전 10시경에 하였다. 혈액 및 요중 endothelin-1치의 일중변화에 대한 연구는 비교적 드물다. Kanai 등<sup>20</sup>은 건강한 성인 13명(남자 9명, 여자 4명)을 대상으로 오전 8시에서 오후 2시, 오후 2시에서 오후 8시, 오후 8시에서 오전 2시, 오전 2시에서 오전 8시로 하루의 시간대를 나누어 혈중 및 요중 endothelin-1치를 측정하였는데 그 결과 endothelin-1

치의 일중 변화는 없었다고 하였다. 비록 검체 채취 시간에 따른 endothelin-1치의 변화에 대하여 많은 연구가 진행되어 있지는 않으나, 본 연구에서는 검체 채취 시간에 의한 영향은 없었을 것으로 생각된다.

소아의 연령 및 성별 차이에 의한 endothelin-1의 정상치는 아직 정립되어있지 않았다. Worgall 등<sup>21</sup>은 4세에서 18세 연령의 소아를 대상으로 요중 endothelin-1치를 측정하였으며, 그 결과 연령 및 성별 차이에 따른 요중 endothelin-1치의 변화는 없었다고 하였다. 본 연구에서 대상 환자의 연령이 3세에서 15세 사이로서 연령 및 성별 차이는 연구 결과에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

혈중 endothelin-1치에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인 중의 한 가지는 혈중 콜레스테롤치이다. Bath 등<sup>22</sup>은 혈중 콜레스테롤치가 높은 환자에서 혈중 endothelin-1치가 증가된다고 하였고, Horio 등<sup>23</sup>은 콜레스테롤이 높은 식이를 한 동물에서 혈중 endothelin-1치가 증가된다고 보고하여, 혈중 콜레스테롤치는 혈중 endothelin-1치와 밀접한 상관성이 있을 것으로 생각되고 있다. 본 연구에서는 cyclosporine A 투여 전과 투여 3개월 후 혈중 콜레스테롤치를 차이를 비교하였는데, 그 결과 cyclosporine A 투여 후에 혈중 콜레스테롤치가 유의하게 감소되었다. 그러나 이런 결과는 cyclosporine A를 투여하는 기간에 혈중 콜레스테롤치를 낮추어주는 약물을 동시에 투여하였기 때문에 발생한 것으로 생각된다. 더욱이 혈중 콜레스테롤치와 혈중 endothelin-1치와의 상관성을 분석하였는데, 그 결과 상관계수가 cyclosporine A 투여 전에 0.309였고 3개월 투여 후에 0.212로 유의한 상관관계는 없었고, 통계학적으로도 유의한 차이가 없었다(p=0.40). 결과적으로 혈중 콜레스테롤치는 본 연구의 결과에 별다른 영향을 주지는 않았을 것으로 생각된다.

문헌에 의하면 혈중 endothelin-1치가 증가될 수록 사구체여과율은 감소된다고 알려져 있다<sup>13</sup>). 본 연구에서는 사구체여과율이 cyclosporine A 투여 후에 감소하는 경향을 보였으나, 유의한 차이를 보이지는 않았다. 또한 혈중 endothelin-1치와 사구체여과율과는 cyclosporine A 투여 전에 상관계수가 0.011이었고, cyclosporine A 투여 후의 상관계수가 0.132로 유의한 상관관계는 없었다. 즉, 혈중 endothelin-1치의 증가에 따른 사구체여과율의 감소는 관찰되지 않았다. 그러나 cyclosporine A를 투여한 기간이 3개월로 비교적 단기간이었기 때문에 결과에 일부 영향을 주었을 것이며, 투여기간을 더 장기간으로 하여 연구를 시행하면 상

반된 결과가 얻어질 수도 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 혈중 endothelin-1치는 3개월간의 cyclosporine A 투여에 의하여 투여 전  $3.22 \pm 0.39$  pg/ml, 투여 3개월 후에  $3.84 \pm 1.52$  pg/mL로 유의한 변화를 보이지 않았다. 요중 endothelin-1치는 cyclosporine A 투여 전에  $21.8 \pm 5.8$  pg/mL였고, cyclosporine A 투여 3개월 후에  $20.3 \pm 3.1$  pg/mL로 cyclosporine A 투여에 의하여 감소되는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 문헌에 의하면 투여된 cyclosporine A의 용량이 많을수록 신손상의 위험성이 증가된다고 하며<sup>20)</sup>, 본 연구에서는 cyclosporine A의 투여기간이 3개월로 비교적 단기간이었기 때문에 혈중 및 요중 endothelin-1치가 cyclosporine A 투여에 의하여 유의한 차이를 보이지 않은 것으로 생각된다.

결론적으로 비교적 단기간의 cyclosporine A의 투여는 혈중 및 요중 endothelin-1치에 큰 변동을 일으키는 않았으며 따라서 신중후군의 치료에 주로 쓰이는 저용량의 cyclosporine A를 단기간 투여하는 요법은 endothelin-1을 매개로한 cyclosporine A의 신독성과는 비교적 깊은 연관이 없을 것으로 생각된다.

그러나 본 연구에서는 신독성 유무를 조직학적으로 규명하지 못하였기 때문에 cyclosporine A에 의한 신독성 유무는 확인할 수 없었고, 또한 장기간의 cyclosporine A 투여가 혈중 및 요중 endothelin-1치에 미치는 영향도 알 수 없었다. 향후 cyclosporine A 투여 기간을 더 연장시켜 연구를 시행할 필요가 있을 것으로 생각되며, 또한 혈중 endothelin-1치의 변화에 따른 신손상의 정도도 조직학적으로 규명할 필요가 있을 것으로 생각된다.

## 참고 문헌

- 1) Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamin-Meyrier MC: *Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine A. Br Med J* 292:789-792, 1986
- 2) Feutren G, Mihatsch MJ: *Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune disease. N Engl J Med* 326:1654-1660, 1992
- 3) Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M: *Cyclosporine-associated chronic nephropathy. N Engl J Med* 311:699-705, 1984
- 4) Myers BD: *Cyclosporine toxicity. Kidney Int* 30:964-974, 1986
- 5) Whiting PH, Thomson AW, Blair JT, Simpson JG: *Experimental cyclosporine nephrotoxicity. Br J Exp Pathol* 63:88-92, 1982
- 6) Thiru S, Maher ER, Hamilton DV, Evans DB, Calne RY: *Tubular changes in renal transplant recipients on cyclosporine. Transplant Proc* 15:2846-2850, 1983
- 7) Paller MS, Murray BM, Ferris TF: *Decreased blood flow after cyclosporine infusion. Kidney Int* 27:346-349, 1985
- 8) Neild GH, Rocchi G, Imberti L, Fumagalli F, Brown Z: *Effect of cyclosporine on prostacyclin synthesis by vascular tissue in rabbits. Transplant Proc* 15:2398-2400, 1983
- 9) Fogo A, Hakim RC, Sugiura M, Inagami T, Kon V: *Severe endothelial injury in a renal transplant patients receiving cyclosporine. Transplantation* 49:1190-1192, 1990
- 10) Kon V, Badr KF: *Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney [editorial]. Kidney Int* 40:1-12, 1991
- 11) Ellis RL: *Endothelins. N Engl J Med* 333:356-363, 1995
- 12) Simonson MS: *Endothelins: Multifunctional Renal Peptides. Physiol Rev* 73:375-411, 1993
- 13) King AJ, Brenner BM, Anderson S: *Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. Am J Physiol* 256:F1051-F1058, 1989
- 14) Oishi R, Nonoguchi H, Tomita K, Marum F: *Endothelin-1 inhibits AVP-stimulated osmotic water permeability in rat inner medullary collecting ducts. Am J Physiol* 261:F951-F956, 1991
- 15) Goetz KL, Wang BC, Madwed JB, Zhu JL, Leadley JL: *Cardiovascular, renal, and endocrine responses to intravenous endothelin in conscious dogs. Am J Physiol* 255:R1064-R1068, 1988
- 16) Rubanyi GM, Polokoff MA: *Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. Pharmacol Rev* 46:325-415, 1994
- 17) Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, Inoue T, Morii H, Yamaji T: *Plasma endothelin levels in patients with uraemia. Lancet* 1:991-992, 1989
- 18) Warrens AN, Cassidy MJ, Takahashi K, Gbatei MA,

- Bloom SR: *Endothelin in renal failure. Nephrol Dial Transplant* 5:418-422, 1990
- 19) Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K: *Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. N Engl J Med* 327:1774-1778, 1992
- 20) Kanai H, Hirakata H, Nakayama M, Nagashima A, Fujishima M: *Minimal daily variations of plasma and urinary endothelin-1 in healthy subjects. Clin Nephrol* 46:353-354, 1996
- 21) Worgall S, Manz F, Kleschin K, Feth F, Rascher W: *Elevated urinary excretion of endothelin-like immunoreactivity in children with renal disease is related to urine flow rate. Clin Nephrol* 41:331-337, 1994
- 22) Bath PM, Martin JF: *Serum platelet derived growth factor and endothelin concentrations in human hypercholesterolemia. J Intern Med* 230:313-317, 1991
- 23) Horio T, Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Yokokawa K, Ueda M, Takeda T: *Increased plasma immunoreactive endothelin 1 concentration in hypercholesterolemic rats. Atherosclerosis* 89:239-246, 1991
- 24) Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K: *Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet* 2:1323-1327, 1978

= Abstract =

### Effect of Cyclosporine A on Plasma and Urine Levels of Endothelin-1 in Steroid Dependent Minimal Change Nephrotic Syndrome

Je Woo Kim, M.D., Ji Hong Kim, M.D., Jin Sung Lee, M.D.,  
Pyung-Kil Kim, M.D., Hyeon Suk Kim\*, M.D.

*Departments of Pediatrics and Clinical Pathology\*, College of Medicine,  
Institute of Kidney Disease, Yonsei University, Seoul, Korea*

**Purpose :** It has been reported that endothelin-1 can be associated with the development of cyclosporine A nephrotoxicity. Levels of endothelin-1 was assayed to determine the effect of cyclosporine A on the plasma and urine levels of this peptide.

**Method :** Nine patients who were less than 15 years of age and were also diagnosed as steroid dependent minimal change nephrotic syndrome were included in this study. Assay of endothelin-1 was done before and 3 months after cyclosporine A treatment. The mean age of the patients was  $8.3 \pm 4.6$  years.

**Result :** There was no significant differences in the plasma levels of endothelin-1 before and after 3 months of cyclosporine A treatment ( $3.22 \pm 0.39$  pg/mL vs.  $3.84 \pm 1.52$  pg/mL,  $P=0.64$ ). Also there was no changes in the urine levels of endothelin-1 ( $21.8 \pm 5.8$  pg/mL vs.  $20.3 \pm 3.1$  pg/mL,  $P=0.30$ ).

**Conclusion :** No significant changes of endothelin-1 levels were found with 3 months of cyclosporine A treatment. Further studies with longer durations will help clarifying the effect. (**J Korean Soc of Pediatr Nephrol** 2:20-25, 1998)

---

**Key Words :** Cyclosporine A, Nephrotoxicity, Endothelin-1