

소아 특발성 신증후군에서의 cyclosporine A(Cipol-N®)의 치료 효과

경북대학교 의과대학 소아과학교실, 연세대학교 의과대학 소아과학교실, 경희대학교 의과대학 소아과학교실
홍인희, 고철우, 구자훈, 김지홍, 김병길, 조병수

< 한 글 요약 >

목 적 : 소아 특발성 신증후군에게 cyclosporine A (Cipol-N®, 중근당)를 투여하여 이의 효과와 부작용을 관찰하고 또한 기존의 cyclosporine A 제제를 사용한 치료 효과와 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 대상 환아는 특발성 신증후군 환아로서 스테로이드 의존형(SD) 또는 빈발 재발형(FR) 39명과 스테로이드 저항형(SR) 3명으로 하였으며 이들에게 cyclosporine A 를 1일 체중당 4-5 mg 을 경구 투여하고 스테로이드 제제 (prednisolone 혹은 같은 역가의 deflazacort)는 격일 요법으로 감량 투여하였다. 4개월의 조사 기간중 2, 4, 8, 12, 16 주에 이들 환아에 대한 문진, 이학적 검사 및 각종 검사를 시행하였다.

결 과 : 39명의 SD / FR NS 환아중 35명 (89.7%)에서 16주간 관해가 지속되었으며 혈청 단백, 알부민, 콜레스테롤 및 24시간 뇨 단백질은 치료 개시후 4주째에 정상 수치를 보였고 BUN, creatinine 및 24시간 뇨를 이용한 사구체 여과율은 16주간 변동 사항이 없었다. 3명의 SR NS 환아에서는 2명에서 완전 관해가 유도되고 지속되었으며 1명에서는 반응이 없었다.

Cyclosporine A 에 대한 부작용은 다모증이 8명, 고뇨산혈증이 5명에서 관찰되었으나 이로 인해 투약을 중지할 필요가 없었으며 기타 CBC, 간기능 검사, 혈압 등은 16주간 정상 소견을 보였다.

결 론 : 스테로이드 의존형, 빈발 재발형 및 스테로이드 저항형의 특발성 신증후군 환아에게 cyclosporine A는 유용하게 사용할 수 있을 약제로 생각되며 본 연구의 다음 과제는 cyclosporine A의 장기 투여(1-2년)로서 얻을 수 있는 효과 및 약제의 안전성 (특히 신독성) 여부를 확인하여야 할 것으로 생각한다.

서 론

소아 특발성 신증후군은 소아기의 신증후군 중에서 가장 흔한 종류로서 스테로이드 치료에 대한 반응율은 대다수에서 아주 좋은 것으로 알려져 있으나 재발이 빈번하거나 스테로이드 의존성인 환아에서의 스테로이드 장기 투여는 성장 장애, 비만증 등 각종 부작용을 일으킬 수 있다^{1,2)}. 이와 같은 스테로이드 치료의 부작용을 줄일 목적으로 cyclophosphamide, chlorambucil 등의 면역억제제가 사용되고 있으나 이로 인한 출혈성 방광염, 골수 억제, 악성 종양의 발생

및 gonadal toxicity 등은 심각한 문제점을 안겨 주고 있다^{3,4)}.

최근에는 T4 임파구에 선택적으로 작용하는 cyclosporine A가 신증후군의 치료 약제로 시도되어 왔고 좋은 효과가 보고 되어 있으며 기존의 면역억제제로서 초래되는 각종 부작용의 발생이 크게 낮아졌음이 보고되고 있다^{5,6)}. 그러나 cyclosporine A의 신독성은 cyclosporine A의 장기 투여시 크게 우려되는 부작용으로 인식되고 있다^{7,8)}.

본 다 기관 공동 연구는 최근 한국에서 개발된 cyclosporine A제제 Cipol-N®, 중근당을 사용하여 연세대학교 세브란스 병원, 경북대학교 병원 및 경희대학교 병원에서 특발성 신증후군으로 진단된 환자 중 스테로이드 의존형 또는 빈발 재발자 39명과 스테로이드 저항형 3명을 대상으로 스테로이드 격일 요법과 함께

접수: 1999년 3월 30일, 승인: 1999년 4월 10일

책임저자: 홍인희, 경북의대 소아과학교실
Tel: 053-420-5701~4 Fax: 053-425-6683

Cipol-N®. 중근당을 16주간 투여하여 재발율과 관해 유지 효과를 관찰하고 부작용의 발생을 조사하였으며 또한 기존의 cyclosporine A를 사용한 치료효과와 비교하고자 시행되었다.

대상 및 방법

대상 환자는 특발성 신증후군 (24시간 뇨단백이 960 mg/m² 이상 및 혈청 알부민 2.5 mg/dL 이하) 환아로서 스테로이드 의존형(SD ; prednisolone을 1일 2 mg/Kg 투여로 완전 관해가 되었으나 감량시 또는 중단 후 2주 이내에 재발하는 경우) 또는 빈발 재발형

(FR ; 6개월간 2회 이상 또는 12개월간 3회 이상 재발하는 경우)과 스테로이드 저항형 (SR ; prednisolone을 1일 2 mg/Kg씩 4주 투여하여도 단백뇨의 호전이 없는 경우) 환아로 하였다. 이 중에서 1) 50% 이상의 신기능 장애가 있는 환자 혹은 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dL 이상인 환자, 2) 급성 세균, 바이러스, 진균 감염 등이 진행하고 있는 환자, 3) 심각한 간기능 이상이 있거나 활동성 바이러스성 간염이 동반된 환자, 4) 악성 종양 및 병력이 있는 환자, 5) 과거 1년 이내에 cyclosporine A로 치료 받은 경험이 있는 환자 (cyclosporine A 이외의 다른 세포 독성제의 사용 경험이 있는 환자는 제외시키지 않는다. 6) 다음 약물을 치료 기간 중 반드시 복용

Table 1. Summary of clinical data of studied children

	SD/FR NS* (n=39)	SR NS** (n=3)	Total (n=42)
Gender (M/F)	33 / 6	3 / 0	36 / 6
Age at onset of CyA Tx (yr) (median)	2.2 - 17 (7.3)	2.3 - 6.8 (4.5)	2.2 - 17 (7.2)
Duration of NS before CyA Tx (Mo) (median)	4 - 151 (24)	1.5 - 2 (2)	1.5 - 151 (24)
Prior Immunosuppressant Tx (No)	9		9
cyclophosphamide	1		1
cyclosporine A	2		2
cyclophosphamide with cyclosporine A or chlorambucil	6		6
Histology MCNS	32	1	33
FSGS	0	1	1
unknown	7	1	8

* SD/FR NS: steroid -dependent, frequently relapsing nephrotic syndrome

** SR NS: steroid resistant nephrotic syndrome

Table 2. Clinical course during cyclosporine A therapy

	SD/FR NS (%)	SR NS (%)	Total (%)
Sustained remission	35 (89.7)	1 (33.3)	36 (85.7)
Relapsed during therapy	4 (10.3)	1 (33.3)	5 (11.9)
No response	0 (-)	1 (33.3)	1 (2.4)
Total	39 (100.0)	3 (99.9)	42(100.0)

하여야 하는 환자 ; 신독성 약물, cyclosporine A 혈중 농도를 감소시키는 약물(항 진간 약물, 항 결핵제), cyclosporine A 혈중 농도를 상승시키는 약물 (erythromycin, ketoconazole) 7) cyclosporine A 에 과민

Table 3. Laboratory data during cyclosporine A therapy in children with SD/FR NS

Parameters\Weeks	0	2	4	8	12	16
Hb(g/dl)	13.6±1.6	13.5±1.2	13.4±1.2	12.9±1.1	12.8±1.2	12.3±2.0
WBC(×10 ³ cells/L)	10.0±3.3	9.05±2.63	9.3±3.4	8.9±2.3	8.1±2.5	8.4±1.9
PLT(×10 ³ cells/L)	339±93	365±122	358±83	347±92	356±101	342±90
BUN (mg/dL)	10.1±3.7	11.3±4.5	10.0±3.4	11.4±3.2	10.7±2.5	12.3±3.4
Creatinine (mg/dL)	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.2	0.7±0.2	0.6±0.2
Uric acid (mg/dL)	4.7±.3	5.0±.2	5.1±.2	5.0±1.3	5.2±1.4	5.2±1.5
Na (mM/L)	141±4.4	141±5.3	142±4.3	142±3.8	142±3.9	141±3.3
K (mM/L)	4.2±0.5	4.3±0.3	4.3±0.4	4.3±0.4	4.4±0.3	4.3±0.4
Protein (g/dL)	6.0±1.0	6.4±0.8	6.7±0.6	6.6±0.7	6.9±0.6	6.8±0.8
Albumin (g/dL)	3.6±0.7	4.0±0.5	4.2±0.4	4.2±0.6	4.3±0.5	4.1±0.7
Cholesterol (mg/dL)	249±100	205±71	202±50	192±55	195±47	198±68
24hr urine protein(g/m ² /d)	2.27±5.91	0.87±0.64	0.17±0.26	0.15±0.24	0.11±0.07	0.40±0.79
Ccr (ml/min/1.73m ²)	105±35	119±68	91±30	103±29	96±17	101±26
Relapse(number)	-	-	1	-	-	4

Numbers are expressed as mean ± SD.

Table 4. Laboratory data during cyclosporine A therapy in children with SR NS

Parameters\Weeks	0	2	4	8	12	16
Hb(g/dl)	11.3±1.76	10.3±1.56	10.7±1.1	11.1±1.3	11.0±0.6	11.2±0.8
WBC(×10 ³ cells/L)	11.0±2.2	9.1±2.2	10.0±1.0	11.3±1.2	8.5±1.1	7.7±1.5
PLT(×10 ³ cells/L)	398±105	378±100	453±8	550±15	512±112	437±35
BUN (mg/dL)	14±2.0	13±4.9	16±0.0	11±1.0	11±2.2	11±1.3
Creatinine (mg/dL)	0.5±0.1	0.5±0.1	0.7±0.2	0.6±0.1	0.7±0.1	0.7±0.05
Uric acid (mg/dL)	4.2±1.8	6.3±1.0	6.3±2.0	6.4±2.4	3.9±1.9	4.8±1.4
Na(mM/L)	137±0.8	142±2.2	139±2.9	140±2.1	139±1.4	139±2.2
K(mM/L)	4.6±0.6	3.9±0.9	4.5±0.4	4.7±0.5	4.6±0.3	4.4±0.2
Protein(g/dL)	4.9±0.4	4.9±0.6	6.0±0.4	6.3±0.3	6.0±0.6	6.3±0.5
Albumin(g/dL)	2.6±0.4	2.7±0.5	3.6±0.2	3.7±0.4	3.6±0.5	3.8±0.6
Cholesterol(mg/dL)	327±62	350±114	306±91	223±14	290±63	207±23
24hrs urine protein (g/m ² /d)	6.94±4.14	9.16±8.62	1.8±1.26	0.46±0.58	0.86±1.15	-
Ccr(ml/min/1.73m ²)	90±2	93±17	100±30	114±25	77±18	90±15

Numbers are expressed as mean ± SD.

Table 5. Serial blood cyclosporine A level and dosage of cyclosporine A and steroid in children with SD/FR NS

Parameters \ Weeks	0	2	4	8	12	16
Dosage of CyA (mg/Kg/day)	4.0 ± 1.3	4.3 ± 1.8	4.1 ± 1.4	4.2 ± 1.3	4.2 ± 1.3	4.2 ± 1.4
Blood CyA level (ng/mL)		123 ± 90	120 ± 72	100 ± 78	118 ± 92	120 ± 84
Dosage of PDS (mg/Kg/day)	0.57 ± 0.27	0.45 ± 0.22	0.33 ± 0.23	0.29 ± 0.24	0.27 ± 0.21	0.29 ± 0.25

Numbers are expressed as mean ± SD.

CyA : cyclosporine A, PDS : prednisolone

Table 6. Serial blood cyclosporine A level and dosage of cyclosporine A and steroid in children with SR NS

Parameters \ Weeks	0	2	4	8	12	16
Dosage of CyA (mg/Kg/day)	3.9 ± 1.5	4.2 ± 1.9	4.1 ± 1.8	4.3 ± 1.6	4.3 ± 1.6	4.4 ± 1.7
Blood CyA level (ng/mL)		106 ± 88	98 ± 74	102 ± 82	108 ± 78	112 ± 88
Dosage of PDS (mg/Kg/day)	0.66 ± 0.42	0.57 ± 0.45	0.47 ± 0.49	0.44 ± 0.47	0.45 ± 0.47	0.47 ± 0.48

Numbers are expressed as mean ± SD.

Table 7. Complications

Hypertrichosis	8
Hyperuricemia*	5
Total	13

*Hyperuricemia defined as serum uric acid level above 7mg/dL

반응이 있는 환자 8) 확장기 혈압이 95 percentile 이상인 환자는 대상에서 제외하였다.

스테로이드 의존형 또는 빈발 재발형 (SD/FR)은 39명으로 이들 중 32명에서 시행한 조직검사 소견은 모두 미세변화형 (MCNS) 이었으며 스테로이드 저항형 (SR) 은 3명으로 이중 2명에서 시행한 조직 검사상 1명은 미세변화형, 1명은 국소성 사구체경화증 (FSGS) 이었다. Table 1은 전체 환자의 임상적 소견을

보여주고 있으며 성별은 남아 36명, 여아 6명였고 Cipol-N® 치료시의 평균 연령은 7.2세였으며 이중 9명은 세포 독성 약제 (cyclophosphamide) 또는 chlorambucil)나 기존의 cyclosporine A 제제로서 치료 받은 일이 있었다. 대상 환아들은 재발시 steroid (prednisolone 또는 같은 역가의 deflazacort)으로 관해를 유도한 후 중근단 제제 cyclosporine A (Cipol-N®)을 1일 체중 당 4-5mg을 2회에 나누어 경구 투여하였으며 스테로이드는 격일 요법으로 점차 감량 투여하였다. 16주간의 Cipol-N®의 투여량은 2, 4, 8, 12 및 16주 방문시 혈중 trough level 을 특이적 단일 항체 (RIA) 로 50-100 ng/mL 으로 유지되도록 가감하여 조절하였으며 관해가 지속되는 경우는 50ng/mL 이하이더라도 같은 용량을 그대로 유지하였고 trough level 이 100ng/mL 초과 시에는 검사시 마다 25mg 씩 감량 조절하였다.

치료 개시 후 2, 4, 8, 12 및 16주에 내원토록 하여 부작용 여부에 대한 문진, 이학적 검사 및 CBC, 뇨 검사, 24시간 뇨단백, 사구체 여과율 (24시간 뇨를 이용

한 크레아티닌 청소율 : Cr)과 각종 생화학적 검사를 시행하였다.

결 과

1. Cyclosporine A의 치료효과

39명의 SD/FR환아에 Cipol-N[®]을 16주간 투여한 결과 35명에서 완전 관해가 지속되 었으며 (89.7 %) 4례에서는 치료 기간 중 재발을 보였다. 혈청 단백, 알부민, 콜레스테롤 및 24시간 뇨단백은 치료 개시시에 각각 $6.0 \pm 1.0 \text{ gm/dL}$, $3.6 \pm 0.7 \text{ gm/dL}$, $249 \pm 100 \text{ mg/dL}$ 및 $2.27 \pm 5.91 \text{ g/m}^2/\text{day}$ 였으나 치료 후 4주경에 각각 $6.7 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$, $4.2 \pm 0.4 \text{ mg/dL}$, $195 \pm 55 \text{ mg/dL}$ 및 $0.17 \pm 0.26 \text{ g/m}^2/\text{day}$ 로 정상 수치를 보였으며 치료 시작 후 16주 동안 정기 검진 때 검사한 BUN, creatinine 및 24시간 뇨를 이용한 사구체 여과율은 변동 사항이 없었다. Table 5는 정기 방문시의 Cipol-N[®] 과 스테로이드의 체중 당 용량과 혈중 trough level을 보여주고 있으며 스테로이드 용량은 치료 개시 시 $1 \text{ 일 } 0.57 \pm 0.27 \text{ mg/Kg}$ 에서 Cipol-N[®] 투여 시작 후 16주에 $0.29 \pm 0.25 \text{ mg/Kg}$ 로 감량 투여되고 있음을 보여 주고 있다. 3명의 SR 환아에 대한 치료 효과는 2명에서 완전 관해가 유도되고 지속하였으며 조직검사상 FSGS로 판명된 1명에서는 치료 기간 중 반응이 없었다. 이들 환아에 대한 검사실 성적은 Table 4 및 Table 6 에 기재 하였다.

2. Cyclosporine A의 부작용

Table 7 에서 보는 바와 같이 소수에서 다도증과 고노산혈증이 발생하였으나 이로 인해 Cipol-N[®] 투여를 중단할 필요는 없었다. 기타 CBC, 간기능 검사, 혈압 등의 이상을 보인 경우는 한 례도 없었으며 또한 BUN, creatinine 및 24시간 뇨를 이용한 크레아티닌 청소율에도 이상 소견이 없었다.

고 찰

본 공동 연구에서 39명의 SD/FR 특발성 신증후군 환아에게 4개월간 Cipol-N[®]을 투여한 결과 35명에서 지속적인 관해를 보여주었고 4명에서는 치료 기간중 재발을 나타내었으며 이는 기존의 cyclosporine A 제제를 사용한 각종 보고에서 보여주고 있는 70-90%의 관해 지속율과 비슷한 결과이다^{11,17-19}. 특발성 신증후군 중에서 스테로이드 저항형 (SR)에 대한 cyclosporine

A의 치료 효과는 보고자에 따라 20% 에서 80% 까지의 다양한 관해 유도율에의 차이를 보여주고 있다¹⁹⁻²². 3명의 SR 신증후군 환아를 대상으로 16주간 Cipol-N[®] 을 투여한 본 조사에서는 FSGS 1명에서는 반응이 없었으나 2명에서는 관해가 유도되었다. 그러므로 SR 신증후군 환아에게 cyclosporine A 는 상당한 효과를 기대할 수 있는 약제로 생각되어지나 조사 대상의 숫자가 적으므로 앞으로 더 많은 환아를 대상으로 조사하여야 할 것으로 생각된다.

특발성 신증후군의 발병 기전이 활성화된 T임파구에 의한 lymphokine 의 분비로써 사구체 기저막의 음이온이 소실됨으로써 사구체 기저막의 단백질에 대한 투과성의 증가에 의해 발생이 되는 것으로 알려져 있다^{23, 24}. 그러므로 스테로이드 과량투여로 초래되는 부작용을 경감하기 위하여 또한 스테로이드에 반응하지 않는 환아들에게 T임파구에 선택적으로 작용하는 cyclosporine A의 투여는 사용할 만한 가치가 있는 것으로 평가되고 있다. Cyclosporine A 는 11개의 아미노산으로 구성된 cyclic polypeptide로서 1972년에 Borel 이 곰팡이의 대사물질에서 추출하여 면역억제제로서의 효과를 발견하였다^{25, 26}. 그 이후 1978년 Calne 등²⁷이 신이식에 처음으로 임상 도입한 이래 골수이식후 graft versus host 반응의 예방목적, 자가면역성 포도막염 및 전신성 홍반성 낭창 등 자가 면역 질환과 스테로이드 의존형 또는 저항형 사구체 신염 등의 치료에 이용되고 있다^{28,30}. Cyclosporine A는 다른 면역억제제와는 달리 매우 선택적으로 T임파구에 작용한다. 즉 helper T lymphocyte에서 lymphokine의 생성을 억제하여 면역 억제 작용을 한다³¹. 그러나 cyclosporine A는 B임파구, 대식 세포, 과립구, 자연살세포에는 영향을 주지 않고 골수세포에도 억제 작용을 하지 않는다^{32, 34}. 그러므로 cyclosporine A는 강력한 면역억제능력을 가지고 있으면서도 골수독성은 없어 이식 장기의 생착률을 증가시키고 graft versus host 반응, 지연형과민 반응, 만성염증 반응을 억제한다.

Cyclosporine A에 의한 부작용은 치은 비후, 다도증, 진동(tremor), 고노산혈증, 고칼슘혈증, 간기능 이상, 빈혈이 있으나 대개 이러한 부작용으로 인해 치료를 중단할 만큼 심하지 않다^{35, 37}. 치료를 중단할 정도로 심각한 부작용은 고혈압, 폐혈증, 악성 종양이 보고되어 있으나 발병율이 낮을 뿐 아니라 동약제로 인하여 발생한 것인지에 대해서는 아직 확실치 않다³⁵.

Cyclosporine A투여시 가장 우려되는 부작용은 신독성 (nephrotoxicity)이다. 신장의 내약력 (tolerance)은

cyclosporine A의 용량과 혈중치, 사구체 질병의 종류에 따라 좌우된다. 즉 혈중 농도가 500 ng/mL 이상이 되지 않도록 하고 혈중 creatinine치가 투여전에 비해 두배 이상이 되지 않도록 용량을 정하여 주의하여 치료한다. 또한 질병의 종류에 따른 내약력은 미세변화형 신증후군이 국소성 사구체경화증보다 좋다고 알려져 있다. Niaudet 등³⁶⁾이 45명의 특발성 신증후군 환아에게 혈중치를 50-150 ng/mL로 유지하면서 cyclosporine A를 6 mg/Kg/day로 2-8개월간 투여후 신조직 생검을 시행하였는 바 신기능이 정상을 유지하였던 환아에서 혈관과 간질에 이상소견을 보였다. 즉 cyclosporine A 투여중에 혈중 creatinine치의 증가나 creatinine clearance의 감소는 없었어도 신조직 생검상 신독성 소견이 나타날 수 있으므로 cyclosporine A 치료전과 치료후, 1년 이상의 장기간의 cyclosporine A 치료가 필요한 경우에는 반드시 신조직 생검을 하여야한다고 했다. 그러나 Tejani 등¹⁰⁾은 1일 용량 5.5 mg/Kg이하를 투여할 경우에는 20개월간의 치료에도 신조직 검사상 이상소견을 보이지 않았음을 보고한 바 있다. 본 조사에서는 대상 환아 42명 모두에서 고혈압이나 신기능의 이상 소견을 나타내지 않았다. 신증후군 환아의 치료에 있어서 cyclosporine A의 적정 치료량은 아직 확립되어 있지 않으며 본 연구에서는 혈중 농도가 50 ng/mL 이하인 경우에도 관해가 지속되고 있음을 보여 주었다. 그러므로 cyclosporine A의 투여량은 재발방지에 필요한 최소한의 용량을 사용함으로써 우려되는 신독성을 피할수 있을 것으로 생각되며 이는 Tejani 등의 보고처럼 1일 용량을 5.5 mg/Kg 이하 혹은 혈중 농도를 100 ng/mL이하를 유지함으로써 신독성의 발생을 최소화할수 있을 것으로 생각된다.

Cyclosporine A의 치료 효과는 다수의 보고에서 밝혀져 있듯이 cyclosporine A 투여에 효과가 있는 환아의 대부분은 cyclosporine A 투여를 중지할 경우 재발한다는 점이다^{37,38)}. 그러므로 최근에는 cyclosporine A를 장기간 (1-2년)투여함으로써 cyclosporine A 투여를 중단하더라도 상당수에서 재발의 빈도가 감소하고 스테로이드 의존성이 소실됨이 보고되고 있으며^{19, 39, 41)} 본 다 기관 연구의 다음 과제는 Cipol-N[®]의 장기간 투여로서 얻을 수 있을 효과 및 신생검을 통한 신독성의 조직학적 검색을 시행함으로써 cyclosporine A장기 투여의 안전성 여부를 확인하여야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. International Study of Kidney Disease in Children : Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 13 : 159-165, 1978
2. Nolasco F, Carmeron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williamms DG : Adult onset minimal change nephrotic syndrome : A long term follow up. *Kidney Int* 29 : 1215-1222, 1986
3. Siegel MJ, Gordbweg B, Krassner LS, Hayslett JP : Long term follow up of children with steroid responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 81 : 251-258, 1972
4. Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS : Steroid responsive nephrotic syndrome of childhood : A long-term study of clinical course, histopathology , efficacy of cyclophosphamide therapy, and effects on growth . *Am J Kidney Dis* 9 : 108 , 1987
5. Coldbeck JH : Experience with alkylating agents in the treatment of children with the nephrotic syndrome. *Med J Austral* 2:987-989, 1963
6. Leveque B, Debauchez C, Deflandre L, Marie J : Le chlorambucil dans le traitement du syndrome nephrotique idiopathique sans lesions glomerulaires chez l' enfant : a propos de 30 observations. *Ann Pediatr* 16:13-23 , 1969
7. Grupe WE : Chlorambucil in steroid dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 82:598-604, 1973
8. Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger JR : Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J med* 295:746-749, 1976
9. Eduardo HG, John KO, Karen LH, Susan ES : Cyclosporine therapy for steroid resistant nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 142:985-988, 1988
10. Tejani A, Butt K, Trachtment H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khwar MR : Cyclosporin A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Inter* 33:729-735, 1988
11. Meyrier A and Collaborative Group of the

- Society of Nephrology : Cyclosporine in the treatment of nephrosis. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis .Am J Nephrol 9 (suppl) : 65-70, 1988
12. Collaborative Study Group of Sandimmune in nephrotic syndrome : Safety and tolerability of cyclosporin A (Sandimmune) in idiopathic nephrotic syndrome. Clin Nephrol 35:S48-S60, 1991 (suppl)
 13. Ponticelli C, Edefonti A, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P, Bettinelli A, Maschio G, Cinotti GA, Fuiano G, Schena FP, Castellani A, Della Casa-Alberighi O : Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroiddependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome : A multicentre randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 8:1326-1332, 1993
 14. Feutren G, Mihatsch M :Risk factors for cyclosporine-induced nephrotoxicity in patients with autoimmune diseases N Engl J Med 326:1654-1660, 1992
 15. Habib R, Niaudet P : Comparison between pre and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporin for idiopathic nephrosis. Clin Nephrol 42: 141-146, 1994
 16. Myers BD : Cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int 30:964-974, 1986
 17. Meyrier A : Treatment of glomerular disease with cyclosporine A. Nephrol Dial transplant 4:922-931, 1989
 18. 김병길, 윤수경, 배기수, 최인준, 구자훈, 고철우 : 소아 미세변화신증후군에서의 cyclosporin A 의 치료 효과. 대한신장학회지 12:549-556, 1993
 19. 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. American J of Kidney diseases 31:932-939, 1998
 20. Niaudet P, Habib R : Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. J Am Soc Nephrol 5: 1049-1056, 1994
 21. Niaudet P and French Society of Pediatric Nephrology : Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. J Pediatr 125:981-986, 1994
 22. Hymes LC : Steroid-resistant, cyclosporin-responsive,relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 9:137-139, 1995
 23. Borel JE : Mechanism of action of cyclosporin A and nationale for in nephrotic syndrome. Clin Nephrol 35 (suppl) : 23-30, 1991
 24. Robeva R, Heslan JM, Branelleg A, Laurent J, Lagrue G : Enhanced b2 microglobulin levels in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome : Inhibition of lymphocyte activation by cyclosporine. Clin Nephrol 30:211-213, 1988
 25. Borel JE, Feurer C, Magnee C, Stachelin H : Effects of the new antilymphocytic peptide cyclosporin A in animal. Immunology 32:1017-1020, 1977
 26. Wegener RM : Synthesis of cyclosporin and analogues . Structure, activity, relationships of new cyclosporin derivatives. Transport Pros 15 : 2230-2232, 1983
 27. Calne Ry , White DJG, Thiru S : Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 2:1323-1325, 1978
 28. Palestin AG , Austin HA ,Balow JE, Antonorych TT, Sabins SG, Preuss HG, Nussenblatt RB : Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. N Engl J Med 314:1293-1296, 1986
 29. Fetren G, Quiniou-Debric MC, Degray Sachs M : Immunologic effects of cyclosporin in type I diabetes mellitus. Transplant Proc 18 : 641-643, 1986
 30. Yocum D, Wilder R , Wahl S, Gerber L, Klippel J : A double blind randomized trial of high dose and low dose cyclosporin A in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 30 (4) suppl :S58-S59, 1987
 31. Hess AD, Tutschka PJ , Santos GW : Effect of cyclosporin A in vitro . J Immunol 128 : 355-

- 359, 1982
32. Hess AD, Tutschka PJ, Pu A : Effect of cyclosporin A on human lymphocyte response in vitro . *J Immunol* 128:360-363 , 1982
 33. Hess AD, Colombani PM, Esa AH : Cyclosporine and the immune response. *Crit Rev Immunol* 6:123-125, 1986
 34. Hess AD, Esa AH , Colombani PM : Mechanisms of action of cyclosporine ; Effect on cells of the immune system and on subcellular events in T cell activation . *Transplant Proc* 20 : 29-31, 1985
 35. Niaudet P, Habib R, Tete MJ, Hinglais, Broyer M : Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1:566-573, 1987
 36. Niaudet, Tete MJ, Broyer M, Habib R : Cyclosporine and childhood idiopathic nephrosis. *Transplant proc* 20 (suppl) : 265-268, 1988
 37. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H : Cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4 : 474-477, 1990
 - 38) Meyrier A : Use of cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults. *Contrib Nephrol* 114 : 28-48, 1995
 39. Tanaka R, Yoshikawa N , Kitano Y, Ito H, Nakamura H : Long-term cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 7: 249-252, 1993
 40. Niaudet P : For the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 125 : 981-986, 1994
 41. Meyrier A, Noel LH , Auriche P : Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45: 1446-1456, 1994

= Abstract =

Cyclosporine A (Cipol-N®) Therapy in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome

Hong Ihn Hee., Cheol Woo Ko., and Ja Hoon Koo., Ji-Hong Kim., Pyung-Kil Kim., Byoung Soo Cho.

Department of Pediatrics, Kyungpook University, College of Medicine, Taegu, Korea

Department of Pediatrics, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics, Kyunghee University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This multicenter collaborative study was conducted to see the therapeutic efficacy and side effect of cyclosporine A (Cipol-N®, Chong Kun Dang) on children with idiopathic nephrotic syndrome who experienced frequently relapsing (FR), steroid dependent (SD), or steroid resistant (SR) pattern .

Patients and methods : Thirty-nine children with SD / FR NS and 3 children with SR NS were enrolled in the study. After induction of remission (SD /FR NS) with steroid or after 4 weeks of steroid therapy (SR NS), cyclosporine A was started in a dose of 4-5 mg/Kg /day in two divided dose and steroid (prednisolone or equivalent dose of deflazacort) was tapered slowly. During 16 weeks of study period, monthly check up of physical examination and various laboratory tests including BUN, creatinine, Ccr and cyclosporine blood level were done.

Results : Out of 39 children with SD /FR NS, 35 (89.7%) maintained sustained remission and at 4 weeks after therapy, values of serum protein, albumin, cholesterol, and 24 hours urinary protein excretion showed normal values. Two out of 3 children with SR NS showed and sustained remission with cyclosporine A therapy. Side reaction to cyclosporine A therapy showed hypertrichosis in 8 cases and hyperuricemia in 5 cases. However, other laboratory tests including CBC, liver profile, BUN, creatinine and GFR (creatinine clearance utilizing 24 hour urine) did not show any abnormalities during the 16 weeks of study period.

Conclusion : Cyclosporine A (Cipol-N® Chong Kun Dang) can be utilized quite effectively on children with SD/FR or SR NS and further trial of cyclosporine A on long-term basis (1-2 year period) is needed to determine it' s efficacy and side effect (especially nephrotoxicity) of long-term administration of cyclosporine A.

Key words : Idiopathic nephrotic syndrome, Cyclosporine A