

소아 신증후군에서 Cyclosporine A에 의한 만성 조직학적 신독성의 발현빈도에 대한 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실* 및 신장질환연구소

김지홍, 김병길, 정현주*, 최인준*

< 한 글 요약 >

목 적 : Cyclosporine A(CsA)의 장기적인 치료에서 CsA의 신독성에 의하여 나타나게 되는 만성적인 신조직의 변화는 구심성 소동맥의 수축으로 인한 신혈류의 감소에서 시작되어, 신세뇨관의 위축과 간질조직의 섬유화를 포함하는 비특이적인 간질성 신염과 비교적 특징적이라 할 수 있는 사구체 주위 소동맥의 변화로 나타나게 된다. 본 연구에서는 원발성 및 이차성 신증후군의 CsA 치료에서 치료기간 및 원발성 질환에 따른 조직학적인 신독성의 빈도 및 임상적인 신독성과의 관계를 알아보고 최적의 치료기간을 결정하고자 하였다.

방 법 : 1986년부터 1997년까지 본원 소아과에서 신장조직검사로 확진된 신증후군 환자 중 스테로이드 저항성, 빈발 재발형 혹은 스테로이드 의존성으로 인하여 CsA로 치료받았던 102례(미세변화신증후군 58례, 국소성분절성 사구체신염 10례, 막성사구체신염 10례, 자반성신염 15례, IgA신병증 9례)를 대상으로 하였다. CsA를 미세변화신증후군은 1년간 24례, 1.5년간 12례, 2년간 22례에서 투여하였고, 국소성 분절성 사구체 경화증은 1년간 2례, 1.5년간 2례, 2년간 6례에서, 막성사구체신염은 1년간 8례, 2년간 2례에서 투여하였다. 자반성신염 과 IgA신병증은 모든 례에서 1년간 사용하였다. 전체 대상 환자에서 치료전과 치료 종료후 1개월 쯤 신장조직검사를 시행하여 신독성 여부를 조사하였다.

결 과 : 전체대상 환자에서 신증후군의 완전관해율은 86% 였다(미세변화증후군 96%, 막성사구체신염 90%, 국소성분절성사구체경화증 60%, 자반성신염 80%, IgA 신병증 55%). 스테로이드 반응성의 미세변화신증후군 및 국소성분절성사구체경화증 환자에서 CsA 치료후 6개월간의 재발의 빈도는 각각 0.5 ± 0.7 회, 0.8 ± 0.3 회로 치료전 6개월간(각각 1.8 ± 0.8 회, 2.0 ± 0.7 회)에 비하여 의미있게 감소하였다($P < 0.0001$). 전체 102례의 신증후군 환자중 71례(69.6%)에서 치료전후에 조직학적인 변화를 보이지 않았고 24례(23.5%)에서 간질성 신염을 보였으며 7례(6.8%)에서 혈관변화를 보였다. 미세변화신증후군 환자에서 CsA 치료후 관찰된 간질성 신염의 빈도는 1년, 1.5년, 2년 치료군이 각각 16.6%, 33.3%, 27.2% 였고, 혈관변화의 빈도는 1년, 1.5년, 2년 치료군이 각각 0%, 16.6%, 9% 였다. 임상적인 신독성의 소견은 한례에서도 보이지 않았으며 1년이상 사용군에서 1년이하의 사용군에 비하여 통계적으로 유의하게 조직학적 신독성의 빈도가 증가함을 보였다($P = 0.03$). 발병연령, 성별, 원인질환에 따른 조직학적인 신독성의 빈도의 의미있는 차이를 보이지 않았다.

결 론 : 소아의 원발성 및 이차성 신증후군의 CsA 치료에서 치료기간이 의미 있는 만성조직학적 신독성의 위험인자로 나타났으며, 신독성의 위험을 최소화 할 수 있는 적절한 CsA 치료기간은 1년 이하가 바람직 하며, CsA에 의한 신장의 조직학적인 변화는 임상적인 신기능의 감소와 무관하게 나타날 수 있으므로, 조직학적인 신독성을 찾아내는데 있어서 신장조직검사의 중요성이 반드시 고려되어야 할 것으로 생각되었다.

서 론

접수: 1999년 9월 1일, 승인: 1999년 9월 22일
책임저자: 김병길, 연세대 소아과학교실
Tel : (02)361-5532 Fax : (02)393-9118
E-mail : ped@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 1997년도 연세대학교 의과대학 강사연구비의 보조로 이루어 졌음.

소아 신증후군에서 Cyclosporine A(CsA) 치료는 원발성 신증후군중 가장 많은 비율을 차지하는 미세

변화신증후군에서¹⁾ 시작되었으며, 미세변화신증후군은 일반적인 스테로이드 치료에 약 80-90 %정도가 완전 관해를 나타내기는 하나²⁾, 스테로이드 용량을 감량하거나 중단하면 약 39-55%에서 재발하게 되고³⁾, 관해 유지를 위하여 과량의 스테로이드를 투여하거나 세포독성제를 사용하게 됨으로써 질병자체보다 더 심각한 부작용을 나타내게 되어, 이러한 문제를 해결하고 기존의 스테로이드 및 세포독성제에 반응하지 않는 환자에서 관해를 유도하기 위해서 현재 CsA 치료가 널리 이용되고 있다.

또한 CsA은 국내외의 여러 보고에서 스테로이드에 잘 반응하지 않는 국소성분절성사구체경화증⁴⁾, 신증을 동반한 자반성신염⁵⁾ 및 IgA신병증, 막성사구체신염 등에서⁶⁾ 기존의 여타 치료에 비해 높은 관해율을 나타내었으며, 전체 신증후군 중 스테로이드 의존형 신증후군은 80%, 스테로이드 저항형 신증후군은 51%의 관해율을 나타내어⁷⁾ 여러 신증후군에서의 CsA 치료가 증가하고 있다.

이와같이 CsA 치료의 요구가 증가되면서 가장 중요하게 고려되어야 할 것이 CsA의 신독성이다. 신독성의 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았으나 신세뇨관 손상에 의한 renin angiotensin aldosterone system의 자극, 신장 prostaglandin의 변화, 알파 아드레너직 자극, 신사구체 세뇨관 퇴행성 기전 자극에 의한 신장의 혈액학적 변화등이 관계되는 것으로 알려져 있으며^{2,10,11)}, 최근 endothelin에 의한 조직 손상과 조직의 apoptosis가 관여되는 것으로 생각되고 있는데¹³⁾, 병리조직학적으로는 신 세뇨관 위축, 간질의 염증화 및 섬유화, 사구체의 분절성 경화증 등의 소견을 나타내며^{13,14)} 혈중 creatinine치의 증가나 24시간뇨중 creatinine clearance의 저하와 같은 신장기능상의 아무런 예고 없이 신장

조직검사상 신독성의 소견이 나타나므로 장기간의 CsA 치료시 반드시 신장조직검사를 시행하여 신독성 유무를 관찰해야한다.

신독성의 빈도는 여러 외국의 보고가 있었으며 이중 Niaudet 등¹⁵⁾은 45명의 특발성 신증후군에서 2-8개월 치료후 6%로 보고하였고, 국내에서 이 등¹⁶⁾은 34례의 신증후군아에서 8개월 치료후 6%로 보고하는등, 현재까지 전체적인 신독성의 빈도에 대한 보고는 있었으나 1년 이상의 장기치료에서의 치료기간에 따른 조직학적 신독성의 빈도의 변화에 대한 보고가 없었으며, 만성신독성의 조직학적인 형태별 빈도에 있어서도 치료기간의 변화에 따른 비교 연구가 없었다.

따라서 본 연구에서는 소아 신증후군에서 원인질환에 따른 조직학적인 만성 신독성의 빈도를 알아보고, 특히 소아 미세변화신증후군에서 치료기간 및 만성 조직학적 신독성의 형태별 분류에 따른 빈도를 비교하여 높은 관해율과 관해유지가 가능하면서도 신독성을 최소화 할 수 있는 치료기간을 결정하고 신독성 발현의 위험인자에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1986년부터 1997년까지 연세대학교 세브란스 병원 소아과에서 신장조직검사로 확진된 신증후군 환자 중 스테로이드 저항성, 빈발 재발형 혹은 스테로이드 의존성으로 인하여 CsA로 치료를 시행하였던 102례(미세변화신증후군 58례, 국소성분절성사구체경화증 10례, 막성사구체신염 10례, 자반성신염 15례, IgA신병증 9례)를 대상으로 하였다. CsA의 치료기간에 따라 미세변화신증후군은 1년간 24례, 1.5년간 12례, 2년간 22례에서 투여하였고, 국소성분절성사구체경화증은 1

Table 1. Duration of treatment

Duration of treatment	Number of cases				
	MCNS*	FSGS**	MGN***	HSPN****	IgAN*****
1yr	24	2	8	15	9
1.5yr	12	2	-	-	-
2yr	22	6	2	-	-

*Minimal change nephrotic syndrome

**Focal segmental glomerulosclerosis

***Membranous glomerulonephritis

****Henoch-schonlein purpura nephritis with nephrotic syndrome

*****IgA nephropathy with nephrotic syndrome

년간 2례, 1.5년간 2례, 2년간 6례에서 투여하였으며, 막성사구체신염은 1년간 8례, 2년간 2례에서 사용하였다. 자반성신염과 IgA신병증은 모든 례에서 1년간 사용하였다(Table 1).

1) 치료방법

CsA의 초기용량은 1일 체중 Kg당 5mg으로 2회 분할하여 경구 투여하였으며, 이후 monoclonal antibody method로 혈청농도를 측정하여 100-200ng/ml로 유지되도록 용량을 조절하였다. 스테로이드는 prednisolone을 초기 1일 체중 kg당 1mg을 격일로 경구 투여하였고, 점차 용량을 감소하여 0.3-0.5mg/kg을 격일로 CsA치료 기간동안 병용 투여하였다.

2) 치료효과

신증후군의 완전관해는 전신부종이 소실되고 24시간 뇨단백치가 0.5gr 이하이고 혈청 albumin 치가 3.5gr/dL 이상으로 될 때로 규정하였고, 부분관해는 뇨검사상 잔유 단백뇨는 지속되거나 부종 및 혈청화학검사상 저알부민혈증의 소견이 나타나지 않는 상태로 정하였다.

3) 임상적 신독성의 관찰

CsA의 혈청농도 검사는 첫 4주간 매주 시행하였으며 이후 4주간격으로 실시하였고 전혈구검사, 전해질 검사, 간효소치, 혈액 뇨질소, 혈청 크레아티닌치, 뇨산, 24시간 뇨단백 및 크레아티닌 청소율 검사를 치료 전후와 치료기간동안 4주 간격으로 시행하였다.

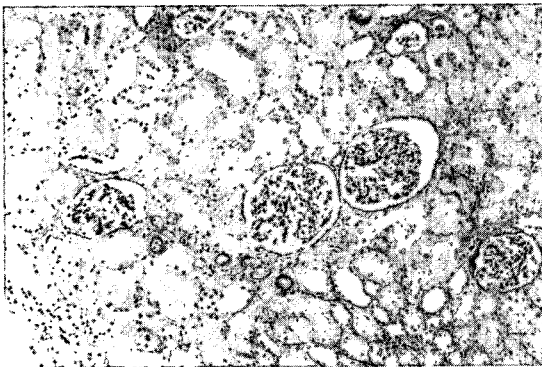


Fig.1. This figure shows the change of renal cortical interstitium after cyclosporine A treatment in minimal change nephrotic syndrome children including periglomerular striped fibrosis, tubular atrophy and infiltration of inflammatory mononuclear cells(aldehyde fuchsin orange G stain, × 200).

4) 조직학적 신독성의 관찰

전체 대상 환자에서 치료전과 치료종료 후 1개월째 신장조직검사를 시행하여 신독성 여부를 조사하였다. 신장조직검사의 결과에 따라 CsA 치료 후 치료전과 비교하여 ①조직학적인 변화가 없는 환자군(no pathologic change;NC), ②조직학적인 변화가 나타난 경우 신 세뇨관 위축(tubular atrophy;TA), 간질의 염증화 및 섬유화(interstitial fibrosis;IF)를 포함하는 간질성변화를 보이는 환자군과(Fig 1), ③간질변화와 함께 사구체 구심성 소동맥의 혈관벽 비후와 같은 혈관변화가(arteriolopathy; AP) 동반된 환자군으로(Fig 2) 나누어 비교하였다.

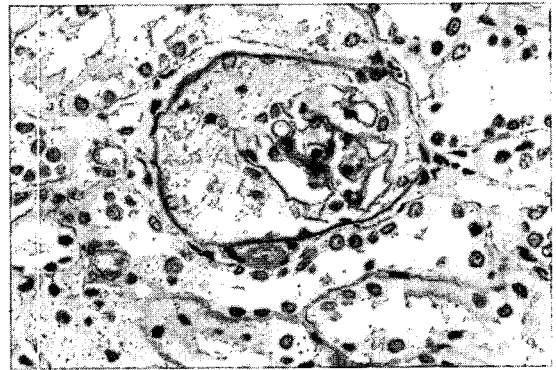


Fig 2. This figure shows the vascular changes after cyclosporine A treatment in minimal change nephrotic syndrome children including wall thickening of small glomerular afferent arteriole(H-E stain, × 400).

5) 통계 처리방법

PC-SPSS를 이용하였으며 유의수준은 P값이 0.05 이하인 경우로 정하였다.

결 과

1. 대상환자의 분포 (Table 2)

신증후군의 발병연령 분포는 5-10세가 50례(49.0%)로 가장 많았으며, 5세 미만은 29례(28.5%), 11세 이상이 23례(22.5%)였다. 성별분포는 남아가 75례(73.5%), 여아 27례(26.5%)로 남녀비는 2.7:1 이었다.

신증후군의 원인질환별 분포를 보면 미세변화신증후군(MCNS) 58례(53.9%), 국소성분절성사구체경화증(FSGS) 10례(9.8%), 막성사구체신염 10례(9.8%), 자반성신염 15례(14.7%), IgA 신병증 9례(8.8%)였다.

Table 2. Demographic distribution of patients

	n(=102)	%
Age <5	29	28.5
5-10	50	49.0
>10	23	22.5
Sex male	75	73.5
female	27	26.5
Original disease of nephrotic syndrome		
Minimal change nephrotic syndrome(MCNS)	58	53.9
Focal segmental glomerulosclerosis(FSGS)	10	9.8
Membranous glomerulonephritis(MGN)	10	9.8
HSP nephritis with nephrotic syndrome(HSPN)	15	14.7
IgA nephropathy with nephrotic syndrome(IgAN)	9	8.8

2. CsA의 치료효과

1) 신증후군의 원인질환별 치료효과 (Table 3)

전체 대상환자 102례중 88례(86%)에서 완전관해를 보였고, 9례(8.8%)에서 부분관해를 보였으며 5례(4.9%)에서는 CsA에 반응을 나타내지 않았다.

미세변화신증후군은 58례중 스테로이드 의존형과 빈발재발형을 포함하는 스테로이드 반응형 39례(67%), 스테로이드 저항형 19례(33%)였으며, 스테로이

드 반응형은 모두 CsA에 반응하여 100%에서 완전관해를 보였으며, 스테로이드 저항형은 19례중 17례(89.4%)에서 완전관해를, 2례(10.5%)에서는 부분관해를 보여 전체적으로 96.5%에서 완전관해를 나타내었다.

국소성분절성사구체경화증 10례중 스테로이드 반응형 과 저항형이 각각 5례였으며 스테로이드 반응형 환자들은 CsA치료후 4례(80%)에서 완전관해를, 1례(20%)에서 부분관해를 보였으며, 스테로이드 저항형은 2례(40%)에서 완전관해를, 1례(20%)에서 부분관해를

Table 3. Outcome of cyclosporine A treatment

Disease type(cases)	Steroid reponse(%)	CsA response		Relapse / 6month	
		complete(%)	partial(%)	before CsA	after CsA
MCNS (58)		56(96)	2(4)		
	SS 39(67)	39	0	1.8±0.8	0.5±0.7***
	**SR 19(33)	17	2		
FSGS (10)		6(60)	2(20)		
	SS 5(50)	4	1	2.0±0.7**	0.8±0.3****
	SR 5(50)	2	1		
MGN (10)	SR 10(100)	9(90)	1(10)		
HSPN (15)	SR 15(100)	12(80)	3(20)		
IgAN (9)	SR 9(100)	5(55)	1(11)		
Total 102		88(86)	9(8.8)		

*SS : steroid sensitive(steroid dependent+frequent relapsing),

SR : steroid resistant, *P<0.001, ****P<0.0001

보여, 전체적으로 60%에서 신증후군의 완전관해를 보였고 2례(20%)에서 CsA에 반응을 나타내지 않았다.

막성사구체신염, 자반성신염, IgA 신병증은 모두 스테로이드 저항형이었고 신증후군의 완전관해는 각각 9례(90%), 12례(80%), 5례(55%)에서 나타났으며, 부분관해는 1례(10%), 3례(20%), 1례(11%)에서 있었고 CsA에 전혀 반응을 보이지 않은 경우는 IgA신병증에서만 3례(33.3%)에서 관찰되었다.

CsA 치료전후의 재발의 빈도를 비교하여 볼 때 스테로이드 반응성인 미세변화신증후군 및 국소성분절성사구체경화증 환자에서 CsA 치료후 6개월간의 재발의 빈도는 각각 0.5 ± 0.7 회, 0.8 ± 0.3 회로 치료전 6개월간(각각 1.8 ± 0.8 회, 2.0 ± 0.7 회)에 비하여 의미있게 감소하였다(각각 $P < 0.001$, $P < 0.0001$).

2) 치료기간에 따른 치료효과 (Table 4)

미세변화신증후군에서 치료기간에 따라 1년 치료군, 1.5년 치료군, 2년 치료군간의 관해율과 재발율을 비교하여볼 때, 관해율은 모두 100%로 차이가 없었고, 치료후 6개월간 재발횟수를 치료전후에 따라 비교할 때 치료 후 각각 0.37 ± 0.61 , 0.30 ± 0.49 , 0.68 ± 0.83 회로 치료 전(각각 1.64 ± 0.98 , 1.71 ± 1.01 , 2.04 ± 0.75 회)에 비하여 의미있게 감소하였으나($P < 0.001$), 각 치료기간에 따른(1년, 1.5년, 2년) 의미있는 차이는 보이지 않았다.

3. 조직학적인 신독성의 빈도

1) 신증후군의 원인 질환에 따른 조직학적 신독성의 빈도 (Table 5)

102례의 신증후군 환자중 71례(69.6%)에서 치료 전후에 조직학적인 변화를 보이지 않았고 24례(23.5%)에서 간질의 섬유화와 세뇨관 위축을 포함하는 간질성 신염을 보였으며 7례(6.8%)에서는 이와 함께 혈관변화까지 나타나 전체적으로 30.3%에서 CsA 치료후 조직학적인 변화를 나타내었다.

원인질환별 간질성 신염의 발생율은 미세변화신증후군 24.1%, 국소성분절성사구체신염 50%, 막성사구체신염 0%, 자반성신염 6.6%, IgA신병증 44.4%로 각 질환별 간질성 신염 발생율의 의미있는 차이는 없었다.

간질성 신염과 함께 혈관변화가 동반된 경우는 미세변화신증후군 6.8%, 국소성분절성 사구체신염 10%, 막성사구체신염 0%, 자반성신염 6.6%, IgA신병증 11.1%로 역시 각 원인질환 사이에 차이는 없었다.

2) 미세변화신증후군에서 치료기간에 따른 조직학적 신독성의 빈도 (Table 6)

미세변화신증후군 환자에서 CsA 치료후 관찰된 간질성 신염의 빈도는 1년, 1.5년, 2년 치료군이 각각 16.6%, 33.3%, 27.2%였고, 혈관변화의 동반율은 1년, 1.5년, 2년 치료군이 각각 0%, 16.6%, 9%였다. 임상적

Table 4. Outcome of cyclosporine A therapy by treatment duration

	Disease type(cases)	Remission cases(%)	Disease duration	Relapse / 6month		Follow-up duration(mo)
				before CsA	after CsA	
1yr	MCNS (24)	24(100)	11.2 ± 13.7	1.64 ± 0.98	$0.37 \pm 0.61^*$	23.3 ± 20.5
	FSGS (2)	2(100)	73.0 ± 100.0	1.50 ± 0.70	0.0 ± 0.0	3.0 ± 1.4
	Total 26	26(100)	42.1 ± 56.8	1.62 ± 0.92	0.33 ± 0.59	22.2 ± 26.9
1.5yr	MCNS (12)	12(100)	13.3 ± 10.7	1.71 ± 1.01	$0.30 \pm 0.49^*$	6.8 ± 0.71
	FSGS (2)	1(50)	$1.0 \pm (2)0.0$	SR	1.0 ± 0.0	7.0 ± 0.0
	Total 14	13(92.8)	7.1 ± 5.3	1.71 ± 1.01	0.38 ± 0.50	6.8 ± 0.6
2yr	MCNS (22)	22(100)	14.0 ± 19.4	2.04 ± 0.75	$0.68 \pm 0.83^*$	12.9 ± 5.3
	FSGS (6)	5(83.3)	17.0 ± 32.0	2.33 ± 0.57	0.92 ± 0.17	17.1 ± 9.3
	Total 28	27(96.4)	15.5 ± 25.7	2.09 ± 0.72	0.72 ± 0.76	15.9 ± 0.95

* $P = NS$

인 신독성의 소견은 한 레에서도 보이지 않았으며 (Table 6), 조직학적인 신독성(간질성 신염 + 혈관변화)의 빈도는 1년이상 사용군에서 41.2%로 1년이하 사용군의 16.7%에 비하여 통계적으로 유의하게 증가함을 보였다(Fig 3)($P=0.03$).

3) 미세변화신증후군에서 연령 및 성별 조직학적 신독성의 빈도 (Table 7)

성별에 따른 CsA 치료후 간질성 신염의 빈도는 남녀에서 각각 26%와 16.6%였고, 혈관변화의 동반율은 6.5%와 8.3%로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

발병연령에 따른 간질성 신염의 빈도는 5세미만, 5-10세, 11세이상 환아군에서 각각 27.2%, 22.2%, 22.2%였고 혈관변화의 동반율을 4.5%, 3.7%, 22.2%로 세군간의 의미있는 차이는 없었다.

Table 6. Incidence of Pathologic renal change by duration of cyclosporine A treatment in minimal change nephrotic syndrome

Treatment duration	No. of cases	TA*+IF** & arteriopathy(%)	TA*+IF(%)
1yr	24	0(0)	4(16.6)
1.5yr	12	2(16.6)	4(33.3)
2yr	22	2(9.0)	6(27.2)
Total	58	4(6.8)	14(24.1)

TA* :tubular atrophy, IF** :interstitial fibrosis

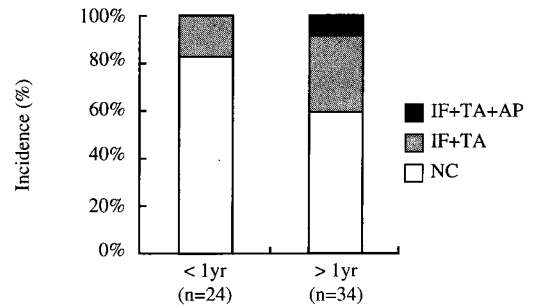


Fig 3. Pathologic Renal Change by Duration of CsA Treatment in Minimal change nephrotic syndrome(<1yr vs >1yr: $P=0.03$)

NC : no pathologic change, IF:interstitial fibrosis
TA : tubular atrophy, AP:arteriopathy

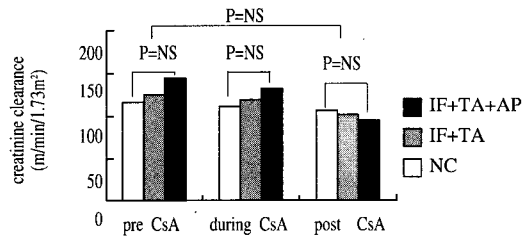


Fig 4. Alteration of Creatinine Clearance through Cyclosporine A Treatment in Minimal Change Nephrotic Syndrome.

NC : no pathologic change, IF : interstitial fibrosis
TA : tubular atrophy, AP : arteriopathy

Table 5. Incidence of pathologic renal change after cyclosporine A treatment by type of renal disease

Disease type	No. of cases	TA*+IF** & arteriopathy(%)	TA*+IF(%)
MCNS	58	4(6.8)	14(24.1)
FSGS	10	1(10)	5(50)
MGN	10	0(0)	0(0)
HSPN	15	1(6.6)	1(6.6)
IgAN	9	1(11.1)	4(44.4)
Total	102	7(6.8)	24(23.5)

TA* :tubular atrophy, IF** :interstitial fibrosis, NS*** : not significant

4) 임상적 신독성과 조직학적 신독성의 비교

미세변화신증후군 환아에서 CsA 치료 전, 치료기간 및 치료 후의 24시간 뇨를 이용한 creatinine clearance는 차이가 없었으며, 조직학적인 변화의 유무와 조직학적인 변화의 정도(간질성 신염, 혈관변화)에 따른 의미있는 차이를 나타내지 않았다(Fig.4). 또한 serum creatinine치는 치료기간 동안 및 치료 후 연구대상 기간 동안 한 레에서도 정상치를 벗어나지 않았으며 역시 조직학적인 변화에 따른 의미있는 차이를 나타내지 않았다(Fig 5).

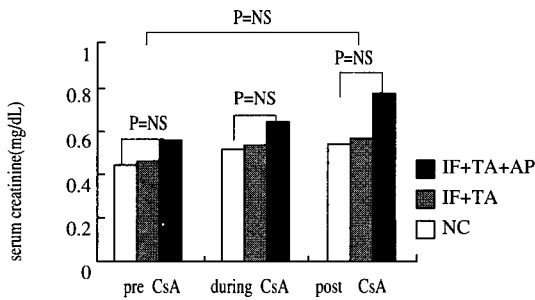


Fig 5. Alteration of creatinine clearance through cyclosporine A treatment in minimal change nephrotic syndrome.

NC : no pathologic change, IF : interstitial fibrosis
TA : tubular atrophy, AP : arteriopathy

고 찰

CsA은 장기이식에 처음으로 사용되기 시작하여 이식장기의 생존율의 급격한 향상을 가져왔고¹⁷⁾, 스테로이드제의 의존도를 감소시키는데 커다란 공헌을 하였으며 현재 대부분의 이식 전문기관에서 주 면역억제제로 이용되고 있다¹⁸⁾. 장기이식에서의 성공적인 치료효과를 바탕으로 하여 이후 자가면역질환과 최근에는 일차성 신장질환에서 치료제로서의 비중이 높아져 왔으나¹⁹⁾, 이와 같은 CsA의 광범위한 치료효과에 있어 가장 큰 제약은 이 약물에 의해 초래되는 신장자체의 신독성이다²⁰⁾. 사용 초기에는 가역적인 급성신부전을 나타내고 약물 용량의 감소만으로 가역적인 회복을 보이는 급성신독성이 문제였으나, 사용빈도와 사용기간이 점차 늘어나면서 신기능의 뚜렷한 변화없이 조직학적으로 비가역적인 만성 진행성 변화를 나타내는 만성신독성이 가장 심각한 부작용으로 인식되고 있다^{20,21)}.

소아 원발성 신증후군에서의 CsA의 치료 성적을 여러 저자들의 보고를 종합하여 살펴보면 스테로이드 반응성 혹은 의존형 환자의 경우 소아에서는 평균 84.5%에서 완전관해를 보였고^{9,22-29)}, 성인은 약 76%에서 완전 관해를 보였다³⁰⁻³²⁾. 스테로이드 저항성 환자의 경우 소아에서는 20%의 완전 관해율을 보였고^{9, 22,24,26,33-35)}, 성인은 15%의 매우 낮은 완전관해율을 나타내었다^{30-32,36)}. 무엇보다도 신증후군 특히 미세변화신증후군에서 CsA 치료시의 문제점은 관해율은 높으나 스테로이드 치료에서와 같이 용량을 감량하거나 중단 하면 재발한다는 것이며 8개월간의 CsA치료 종료 후

Table 7. Incidence of pathologic renal after cyclosporine A treatment by age & sex in minimal change nephrotic syndrome

	No. of cases	TA*+IF** & arteriopathy(%)	TA*+IF(%)
Sex			
Male	46	3(6.5)	12(26.0)
Female	12	1(8.3)	2(16.6)
		P=NS***	P=NS
Age			
<5yr	22	1(4.5)	6(27.2)
5-10yr	27	1(3.7)	6(22.2)
>10	9	2(22.2)	2(22.2)
		P=NS	P=NS

TA* : tubular atrophy, IF** : interstitial fibrosis, NS*** : not significant

12주 내에 67%에서 단백뇨가 재발하였다는 보고가 있었다³⁷⁾. 따라서 높은 관해율 및 관해유지를 위하여 치료기간을 늘리는 방법이 요구되고 있으며, 국소성 분절성 사구체 경화증에 있어서도 1985년 처음 CsA를 사용한 이후 기존의 치료보다 높은 관해율(30-70%)을 보이고 있고^{22,38-41)}, CsA의 장기 투여 후 말기 신부전으로의 이행율이 낮아졌다는 보고가 있어⁴²⁾, 장기적인 CsA 유지요법이 고려되고 있으나 앞서 기술한 바와 같이 이때 가장 큰 문제가 되는 것이 CsA의 장기사용에 따른 신독성의 출현이다.

본 연구에서는 CsA의 치료성적을 원인 질환별 및 치료기간에 따라 구분하여 비교하여 보았는데 전체 대상환자 102례중 88례(86%)에서 완전관해를 보였고, 9례(8.8%)에서 부분관해를 보였으며 4.9%에서는 CsA에 반응을 나타내지 않았고, 미세변화신증후군은 스테로이드 의존형과 빈발재발형을 포함하는 스테로이드 반응형에서 100%에서 완전관해를 보였으며, 스테로이드 저항형도 89.4%에서 완전관해를 보여 기존의 보고들에 비하여 완전관해율이 매우 높게 나타났다. 국소성분절성사구체경화증에서는 스테로이드 반응형이 80%, 스테로이드 저항형은 40%에서 완전관해를 보여 역시 기존의 보고에 비하여 치료성적이 좋았으며 두 질환 모두에서 스테로이드에 반응을 보인 환자에서 저항형에 비하여 월등하게 높은 완전관해율을 보였고 저항형의 경우에도 30-50%의 관해율을 나타내어 CsA가 스테로이드 치료량의 경감 외에도 스테로이드 저항형 신증후군의 관해유에도 유익한 치료법으로 생각되었다. 원인 질환에 따른 치료성적에서 막성사구체신염, 자반성신염, IgA 신병증은 모두 스테로이드 저항형이었고 신증후군의 완전관해는 각각 90%, 80%, 55%에서 나타나 IgA 신병증에서의 완전관해율이 두드러지게 감소하는 양상을 보였고 CsA에 전혀 반응을 보이지 않은 경우 역시 IgA 신병증에서만 3례(33.3%)가 관찰되었다.

치료성적을 치료전후의 재발의 빈도를 비교하여 평가할 때 스테로이드 반응성인 미세변화신증후군 및 국소성분절성사구체경화증 환자에서 CsA 치료후 6개월간의 재발의 빈도는 각각 0.5 ± 0.7 회, 0.8 ± 0.3 회로 치료 전 6개월간(각각 1.8 ± 0.8 회, 2.0 ± 0.7 회)에 비하여 의미있게 감소하는(각각 $P < 0.001$, $P < 0.0001$) 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 이미 여러 보고들에서 밝혀진 바와 같이 많은 예에서 치료 종료 후 재발을 경험하였으나 재발의 횟수는 현저히 감소하여 스테로이드 치료용량을 치료기간 뿐 만 아니라 치료 종료 후

에도 효과적으로 억제할 수 있다고 생각되었다. 그러나 미세변화신증후군과 국소성분절성사구체경화증에서 치료기간에 따라 1년 치료군, 1.5년 치료군, 2년 치료군간의 관해율과 재발율을 비교하여볼 때, 관해율은 차이가 없었고, 6개월간의 재발횟수는 치료후 각각 0.37 ± 0.61 , 0.30 ± 0.49 , 0.68 ± 0.83 회로 치료전(각각 1.64 ± 0.98 , 1.71 ± 1.01 , 2.04 ± 0.75 회)에 비하여 의미있게 감소하였으나($P < 0.001$), 각 치료기간에 따른(1년, 1.5년, 2년) 의미있는 차이는 보이지 않아 CsA 치료기간을 연장하더라도 관해율을 높이거나 재발의 정도를 더욱 감소시키는데 도움이 되지 못함을 시사하였다.

CsA는 강력하게 신혈관의 수축을 유발하며 이러한 작용은 대개 가역적인 것으로 밝혀져 있다⁴³⁾. 이로 인한 CsA의 급성신독성은 임상적으로 크레아틴치의 증가, 고혈압, 고칼륨혈증, 신세뇨관성 산혈증등으로 나타나며⁴⁴⁾, CsA의 용량과 밀접한 관계가 있고⁴⁵⁾ CsA의 도입 초기에 과량의 CsA의 사용과 더불어 많은 급성신독성에 대한 보고가 있었다⁴⁶⁾. 급성 신독성은 신이 식후에 나타나는 급성거부반응과의 구별이 어렵고 이 식신의 조직검사서서 급성신독성을 시사하는 특이적인 병리소견이 없으므로 세포성 혹은 혈관성 급성거부반응의 소견이 배제되어야 비로소 급성 신독성으로 진단될 수 있다⁴⁷⁾. 이후 CsA의 용량을 조절하면서 급성 신독성은 줄어들었으나 CsA의 치료기간이 길어짐에 따라 만성신독성에 대한 관심과 보고가 증가하였다.

임상적으로 만성신독성은 천천히 진행되는 신기능 저하, 단백뇨, 고혈압등의 양상으로 나타나며⁴⁸⁾, 조직학적으로는 세뇨관 간질의 섬유화, 세뇨관 위축, 수입소동맥 병변을 초래하므로^{49, 50)} 일종의 간질성 신염으로 나타나게 되고, 투약을 중단한 이후에도 계속 진행하여 비가역적인 신기능 장애를 초래하게 되는데⁵¹⁻⁵⁴⁾, 이와 같은 조직학적인 변화를 일으키는 가장 중요한 근본적인 변화는 역시 CsA에 의한 신혈관의 수축이다⁵⁵⁾. 혈관수축에 대한 CsA의 영향은 첫째, 직접적인 혈관수축 효과⁵⁶⁾ 둘째, 혈관내피세포의 endothelin 발현에 따른 혈관수축⁵⁷⁻⁵⁹⁾ 셋째, 혈관확장성 매개체와 혈관수축성 매개체의 불균형⁵⁰⁾ 넷째, 교감신경계의 활성화⁶⁰⁾ 다섯째, thromboxane의 생산증가⁶¹⁾ 여섯째, 세포내 칼슘이온농도의 증가⁶⁴⁾ 등이 관련이 있는 것으로 거론되어 왔다.

조직학적인 만성 신독성은 크게 간질성 신염과 혈관변화로 나뉘어 질 수 있는데 가장 중요한 변화는 동맥벽의 파괴, 혈관 근세포의 괴사 및 내강의 점진적인 협착으로 이어지는 수입소동맥의 병변이다⁴⁹⁾.

Young 등⁶²⁾은 염분 제한 모델에서 백서에서도 인체와 같은 소동맥 병변을 유발시켜 시간의 경과에 따른 변화를 기술하였다. 초기에는 사구체 수입 소동맥의 평활근세포의 호산성 과립상 변화가 오며 점차 평활근세포의 공포화와 혈관벽의 유리질 침착으로 진행하였고 전자현미경 및 면역조직화학검사를 통해 호산성 과립의 증가부위에서 renin이 증가하였음을 보고하였다.

Bujan 등⁶³⁾도 동맥이식 모델을 이용한 실험에서 cyclosporine 투여군에서 혈관중막의 약화, 평활근세포의 소실, 탄력층의 분절화 및 용해, 지방포식 대식세포의 증가, 평활근 세포의 세포질내 지방소적의 함유 등의 미세 구조의 변화를 관찰하고, cyclosporine의 혈관에 대한 작용은 혈관내 피세포와 평활근세포의 변화에 의한 것으로 추정하였다. 이러한 혈관변화는 Mihatsch 등⁶⁷⁾의 보고에 따르면 변화된 혈관을 둘러싸는 띠모양의 간질섬유화(striped fibrosis)를 야기하게 된다고 하였고, Myers 등⁶⁴⁾은 CsA에 의한 만성적인 구심성 소동맥의 손상이 결국은 비가역적인 신장조직의 변화를 초래하게 되는 근원이라는 보고를 하여 혈관변화를 CsA에 의한 진행성의 비가역적인 만성신독성의 비교적 특이적인 형태라고 제시하였다. 그러나 Morozumi 등⁶⁵⁾은 CsA 치료 후 만성신독성으로 인한 혈관변화를 보인 20명의 환자를 대상으로 치료 종료 후 추적 신장조직검사를 시행하여 혈관변화의 추이를 관찰한 연구에서 혈관변화가 소실된 11명은 평균 11개월간의 CsA치료에 치료종료 후 10개월에 추적 신장조직검사를 하였고, 혈관변화가 지속된 9명의 평균 치료기간은 20개월에 치료종료후 18개월에 추적신장조직 검사를 시행한 것으로 나타나, 일반적으로 비가역적인 변화로 생각되고 있는 신독성에 의한 혈관 변화도 치료기간에 따라서 가역적으로 회복될 수 있는 가능성을 제시하였다.

본연구에서는 간질성 신염과 함께 혈관변화까지 보였던 경우가 6.8%로 이들 환자에서의 신장조직변화의 가역성 여부는 본 연구만으로는 확인할 수 없었으나, 이들을 대상으로 하여 치료종료후 일정기간이 경과한 시점에서 3번째 신조직 검사를 시행하여 가역성 여부를 관찰할 예정이다.

전체 대상환자중 질환자체로 인한 신기능의 저하를 거의 나타내지 않는 미세변화신증후군 만을 대상으로 한 평가에서 임상적으로 신기능의 저하를 보인 경우는 1례도 없었으며, 일반적으로 신기능을 평가할 수 있는 BUN, creatinine 및 24시간 뇨중 크레아티닌 배설율 검사에서도 치료전후에 의미 있는 변화를 나

타내지 않아 전혀 신독성의 징후를 찾을 수 없었으나, 치료후 추적 신장조직검사상 간질성 신염이 24.1%의 환자에서 나타났고, 혈관변화는 6.8%의 환자에서 발견 되었으므로 추적 신장조직검사만이 CsA 치료후의 만성 신독성의 유무를 밝히는 유일한 방법이라고 생각 되었다.

혈관변화 외에 또다른 중요한 조직변화인 세뇨관 위축 및 간질의 섬유화는 소동맥 수축에 의한 허혈성 변화만으로는 완전히 설명되지 않으며 그 실험적 증거중의 하나가 소동맥 수축을 유발하는 가장 중요한 요인으로 알려진 endothelin의 길항제를 투여하여 혈관을 확장시켜도 세뇨관 간질의 섬유화를 완화시키지 못하는 것이다⁶⁶⁾. Cyclosporine에 의한 세포의 기질의 증가는 단핵구에 대한 화학주성을 나타내는 osteopontin의 발현, 대식세포의 증가, TGF- β 의 발현 등과 관련이 있으며, renin-angiotensin 체계 특히 angiotensin II가 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고^{67, 68)}, 증가된 세포의 기질을 용해시키는 경로의 장애와⁶⁹⁾ endothelin의 직접작용도 섬유화에 일부 기여하는 것으로 보고되고 있다⁷⁰⁾. 세뇨관 위축은 세뇨관 기저막의 비후에 의한 세뇨관의 내경의 감소 혹은 세뇨관기저막의 비후없이 정상 세뇨관 내경의 50%이하로 감소한 경우로 정의될 수 있으며⁷¹⁾, 세뇨관 위축을 포함한 간질의 변화는 CsA 사용초기 주로 신장의 바깥쪽 수질 부위에서 시작되는 약물에 의한 초기 염증성 병변인 단핵구성 염증세포의 침윤에서 시작되며⁶²⁾, 이로부터 유발되는 여러 사이토카인의 작용 특히 TGF- β 와 안지오텐신계가 관련된 세포의 기질의 증가가 추후 간질 섬유화에 중요한 역할을 하는 것으로 보이^{68, 72)} 비교적 초기에 나타나는 만성신독성의 비특이적 변화로 생각된다.

만성 조직학적 신독성의 빈도는 CsA이 장기이식에 사용된 이후 초기에는 주로 임상적인 신독성의 보고가 대부분이었으나 CsA의 사용기간이 늘어나면서 만성 조직학적 신독성의 빈도가 주로 이식환자와 자가면역질환에서 보고되었는데, 신이식에서의 만성 조직학적 신독성의 빈도에 대한 보고를 보면 도입초기 고용량의 CsA를 사용하던 시기에 Klintmalm 등³⁴⁾은 12-37개월간의 CsA 치료기간후 초기 CsA 용량이 15mg/kg/day인 경우는 16%의 환자에서, 17.5mg/kg/day인 경우는 68%의 환자에서 간질의 섬유화가 관찰되어 초기 용량에 따라 조직학적 신독성의 빈도가 증가함을 보고하였다. 그러나 CsA 평균 치료용량이 6-8mg/kg/day의 저용량으로 바뀌면서, Thiel 등⁷³⁾은 혈관

변화의 빈도가 고용량 치료시의 30%에서 15%로 감소하였다고 보고하였고, 그러나 Yagisawa 등⁷⁴⁾은 2년 이상의 치료시 혈관변화의 빈도가 급격히 증가한다고 보고하였다.

신장 외의 자가면역질환은 조직학적인 만성 신독성의 빈도에 영향을 줄 수 있는 진행성 신질환이 완전히 배제되어 CsA 자체의 순수한 신독성의 빈도를 가장 정확히 파악할 수 있으며 이러한 자가면역질환에서의 조직학적인 신독성의 빈도는, Palestine 등⁷⁵⁾은 17명의 uveitis 환자에서 18-24개월의 CsA 치료후 15명에서 혈관변화가 있었다고 보고하였고, 다양한 자가면역질환 환자 192명을 대상으로 한 연구에서 Feutren 등⁷⁶⁾은 21%에서 만성 조직학적 신독성이 발견되었고 신독성의 위험인자로 초기 치료용량의 과다, 나이가 많은 경우와 급성신독성의 경험이 중요하다고 주장하였다. Assan 등⁷⁷⁾은 새롭게 진단된 IDDM 환자에서 13개월의 CsA 치료로 40%의 환자에서 치료 후 조직학적인 변화가 있었다고 보고하였다.

최근 활발하게 보고되고 있는 사구체 질환에서의 조직학적인 신독성의 빈도는 Habib 등⁷⁸⁾의 연구에 따르면 42명의 소아 원발성 신증후군 환자에서 조직학적인 만성신독성을 Grade I : no change, II : tubular atrophy and stripped interstitial fibrosis, III : intense interstitial fibrosis and arteriolopathy로 구분하여 평균 치료기간 12개월후 신독성의 빈도가 Grade I 69%, Grade II 23%, Grade III 7.1% 라고 보고하였으며, 성인에서는 Meyrier 등⁷⁹⁾이 22명의 미세변화신증후군 환자에서 평균 21.6개월의 CsA 치료 후 중등도 이상의 간질 섬유화는 22%, 혈관변화는 4.5%에서 나타난 것으로 보고하였다.

본 연구에서도 만성 조직학적 신독성을 비특이적인 간질변화와 조금 더 특이적인 형태라고 할 수 있는 혈관변화로 나누어 치료 후에 나타나는 조직변화의 빈도를 비교한 결과 치료기간에 관계없이 전체 대상 신증후군 환자 중 69.6%에서 치료 후에 조직학적인 변화를 보이지 않았고, 23.5%의 환자에서는 간질의 섬유화와 세뇨관 위축을 포함하는 간질성 신염을 보였으며 6.8%에서는 이와 함께 혈관변화까지 나타나 전체적으로 30.3%에서 CsA치료 후 어떠한 형태이던지 조직학적인 변화를 나타내었다. 이러한 결과는 본 연구와 유사한 조직학적 신독성의 형태분류에 따라 시행되었던 Habib 등⁷⁸⁾의 연구결과와 비교 할 때, 간질성 신염과 혈관변화의 빈도가 비슷하게 나타났다. 그러나 본 연구에서는 이전의 연구들에서 체계적으로 보

고되지 못하였던 치료기간에 따른 조직학적 신독성의 빈도를 1년, 1.5년, 2년 치료군으로 구분하여 전례에서 치료 전후에 조직검사를 시행하여 비교하였다. 미세변화신증후군 환자에서 CsA 치료 후 관찰된 간질성 신염의 빈도는 각각 16.6%, 33.3%, 27.2%였고, 혈관변화의 동반율은 각각 0%, 16.6%, 9%로 조직학적인 신독성(간질성 신염 + 혈관변화)의 빈도는 1년이상 사용군에서 41.2%로 1년이하 사용군의 16.7%에 비하여 통계적으로 유의하게 증가함을 보임으로써 CsA의 치료기간이 의미있는 신독성 유발의 위험인자가 될 수 있음을 알 수 있었다. 또한 미세변화신증후군 환자만을 대상으로 치료기간에 따른 신독성의 빈도를 비교한 이유는 이외의 질환에서 볼 수 있는 질환 자체의 신병변의 진행에 의한 비특이적인 간질성 신염을 배제하고 순수한 CsA에 의한 조직변화만을 관찰하기 위해서였다.

비록 1년 치료군에서의 치료후 조직학적 변화의 발생율이 16%로 나타났지만 대부분 경한 정도의 간질성 신염의 형태를 나타내었으며 비가역적인 변화의 대표적인 형태로 볼 수 있는 혈관변화는 한례에서도 나타나지 않아 1년 미만의 치료기간이 CsA의 치료효과를 극대화하면서 조직학적인 신독성의 출현을 최소화 할 수 있는 적절한 치료기간임을 알 수 있었다.

원인질환에 따른 CsA치료 후에 나타나는 조직학적 변화의 빈도는 간질변화가 미세변화신증후군 24.1%, 국소성분절성사구체신염 50%, 막성사구체신염 0%, 자반성신염 6.6%, IgA신병증 44.4%로 막성사구체신염에서의 빈도가 가장 낮은 경향을 보였으나 각 질환별 간질성 신염 발생율의 의미있는 차이는 없었고 간질성 신염과 함께 혈관변화가 동반된 경우는 미세변화신증후군 6.8%, 국소성분절성사구체신염 10%, 막성사구체신염 0%, 자반성신염 6.6%, IgA신병증 11.1%로 역시 각 원인질환들 사이에 차이가 없었다. 그러나 이와 같은 연구결과는 미세변화신증후군을 제외한 다른 질환들에서는 질환자체의 진행에 의한 변화를 배제할 수 없는 상황이므로 순수한 CsA에 의한 조직변화를 여러 다른 진행성 신질환들 사이에서 비교한다는 것은 한계가 있었다.

발병연령 및 남녀간에 간질성 신염 과 혈관변화의 빈도에서 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 초기 치료 시작 용량을 5mg/kg/day로 하여 지속적으로 매4주마다 혈중 약물농도를 측정하여 CsA 투여용량을 교정한 결과 비록 치료도중 혈중 약물농도가 잘 정해진 기준의 범위를 유지하지 못하여 1일 평균 체중당 CsA 투

여량이 5mg/kg/day보다 많거나 작아진 환아가 있었으나 이들 사이에서 CsA 치료후 조직학적변화의 의미 있는 차이를 볼 수 없어, 연령, 성별 및 혈중농도 감시하에서의 1일 평균 체중당 약물 사용량은 조직학적인 신독성의 발생에 위험인자로 작용하지 않았음을 알 수 있었다.

결론적으로 신증후군을 나타내는 원발성 및 이차성 신질환의 CsA 치료에서 치료기간이 길어질수록 만성조직학적 신독성이 의미있게 증가할 수 있으므로 치료기간이 가장 중요한 조직학적인 신독성의 위험인자로 생각되었으며, 치료기간이 증가하더라도 CsA의 치료효과 즉 완전관해율과 재발의 정도에 있어서 의미있는 이득을 얻을 수 없으므로, 만성 조직학적 신독성의 위험을 최소화 할 수 있으면서 가장 효과적인 최적의 CsA 치료기간은 1년 이하가 바람직 하며, CsA의 신독성에 의한 조직학적인 변화는 임상적인 신기능의 감소와 무관하게 나타날 수 있으므로, 조직학적인 신독성을 찾아낼 수 있는 방법으로서 신조직 검사의 의의가 더욱 강조되어야 할 것으로 생각되었고, 이번 연구에서 CsA에 의한 만성신독성의 형태로 나타난 간질 및 혈관의 변화에 대해서 치료종료후의 가역적인 회복 여부를 확인하기 위하여 추후 이들을 대상으로 한 추적 신조직 검사와 재평가가 필요하리라 생각되었다.

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* 13:159-65, 1978
2. Nolasco F, Carmeron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG : Adult onset minimal change nephrotic syndrome : A long term follow up. *Kidney Int* 29:1215-22, 1986
3. Siegel H, Petric R, Ryffel B : Effects of the Cyclosporine on the renin-angiotensinaldosteron system. *Transplant Proc* 15:2719-25, 1983
4. Tejani A, Lieberman K : A randomized placebo-controlled double blind trial of Cyclosporin in steroid resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 4:289, 1993
5. Meyrier A: Treatment of nephrotic syndrome with CsA. What remains in 1994. *Nephrol Dial Transplant* 9:596-8, 1994
6. 차응석, 권민중, 김병길, 이재승, 최인준 : 국소성 분절성사구체경화증에서 CsA의 치료 효과. *대한신장학회지* 15(5):497-506, 1996
7. 권민중, 김병길, 정현주, 최인준 : 신증을 동반한 HSP 신염에서 CsA의 치료효과. *대한신장학회지* 14(4):417-24, 1995
8. 김영수, 안재형, 이태원, 임천규, 김명재 : B형 간염과 관련된 사구체신염 및 스테로이드 저항형 IgA 신증 환자에서 CsA의 임상적 효과. *대한신장학회지* 9(3):336-46, 1990
9. Niaudet P, Broyer M, Habib R : Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A in children. *Clin Nephrol* 35(Suppl):31-6, 1991
10. Stahl RK, Kudelka S : Chronic Cyclosporin A treatment reduces PGE2 formation in isolated glomeruli and papilla of rat kidneys. *Clin Nephrol* 25:S78-82, 1986
11. Duggin GG, Baxter C, Hall BM, Tiller DJ : Influence of Cyclosporine A on intra renal control of GFR. *Clin Nephrol* 25:S43-5, 1986
12. Ito H, Kasagi N, Shomori K, Osaki M, Adachi H : Apotosis in the human allografted kidney. *Transplantation* 60:794, 1995
13. Mihatsch MJ, Thiei G, Spichtin HO, Oberholzer M, Brunner FP : Morphologic findings in kidney transplants after treatment with Cyclosporin. *Transplant Proc* 15:2821-35, 1983
14. Klintmalm G, Bohman SO, Sundelin B, Wilczek H : Interstitial fibrosis in renal allografts after 12 to 46 months of cyclosporin treatment: beneficial effect of low doses in early post-transplantation period. *Lancet* 2:950-4, 1984
15. Niaudet P, Tete MJ, Broyer M, Habib R : Cyclosporine and childhood idiopathic nephrosis. *Transplant Proc* 20(Suppl):256-68, 1988
16. 이영진, 노혜옥, 김병길, 정현주, 최인준 : 소아신증후군 환아에서 CsA의 신독성에 관한 고찰. *대한신장학회지* 12(4):557-65, 1993
17. Kahan BD : Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:1725-38, 1989
18. Cecka JM, Terasaki PI : The UNOS scientific renal transplantation registry, in Terasaki PI,

- Cecka JM(eds): Clinical Transplants 1994. Los Angeles, CA, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1994, pp 1-18
19. Myers BD : Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 30:964-74, 1988
 20. Bennett WM : The nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Clin Nephrol* 43:S3-7, 1995
 21. Kopp JB, Klotman PE : Cellular and molecular mechanisms of cyclosporine nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1:162-79, 1990
 22. Capodicasa G, Desanto NG, Nuzzi F, Giordano C : CsA in nephrotic syndrome in childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 7:69-72, 1986
 23. Brodehl J, Hoyer PF, Oemar BS, Helmchen U, Wonigeit K : Cyclosporine treatment of nephrotic syndrome in childhood. *Transplant Proc* 22:S269-74, 1988
 24. Tejani A, Butt K, Trachman H, Suthantiran M, Rosenthal C, Khawar M : Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 33:729-34, 1988
 25. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ito H : Cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4:474-7, 1990
 26. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, Fine RN : Long-term cyclosporine A treatment in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 18:583-8, 1991
 27. Neuhaus TJ, Burger HR, Klinger M, Fanconi A, Leumann EP : Long-term cyclosporine A in steroid dependent nephrotic syndrome of childhood. *Eur J Pediatr* 151:775-8, 1992
 28. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H : Long-term cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 7:249-52, 1993
 29. Webb KL, Sargent P, Burke JR : Cyclosporine therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 29:188-91, 1993
 30. Lagrue G, Laurent J, Belghiti D, Robeva R : Cyclosporine and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet* 2:692-3, 1986
 31. Maher ER, Sweny P, Chappel M, Varghese Z, Moorhead JE : Cyclosporine in the treatment of steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 3:728-32, 1988
 32. Meyrier A, Collaborative Group of the Societe de Nephrologie : Cyclosporin in the treatment of nephrosis. *Am J Nephrol* 9:S65-7, 1989
 33. Waldo FB, Kohaut EC : Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporine A. *Pediatr Nephrol* 1:180-2, 1987
 34. Brandies M, Burghard R, Leititis J, Zimmerhackel B, Hilderbrandt F, Helmchen U : Cyclosporine A for treatment in nephrotic syndrome. *Transplant Proc* 20:S275-9, 1988
 35. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE : Cyclosporin therapy for steroid resistant nephrotic syndrome, A controlled study. *Am J Dis Child* 142:985-8, 1988
 36. Walker RG, Kincaid-Smith P : The effect of corticosteroid-resistant idiopathic(primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis(focal glomerulosclerosis) with cyclosporin. *Nephron* 54:117-21, 1990
 37. 김병길, 윤수경, 배기수 : 소아 미세변화 신증후군에서의 CsA의 치료효과. *대한신장학회지* 12(4):549-56, 1993
 38. Brandies M, Burghard R, Leititis J, Zimmerhackel B, Hilderbrandt F, Helmchen U : CsA for treatment in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1:C42, 1987
 39. McReddle AT, Alvarez E, Arrizurieta E, Repetto H : Focal glomerulosclerosis in children; an Argentina experience. *Pediatr Nephrol* 6:158-61, 1992
 40. Tejani A, Lieberman K : A randomized placebo-controlled double blind trial of Cyclosporin in steroid resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 4:289, 1993
 41. Meyrier A : Treatment of nephrotic syndrome with CsA. What remains in 1994. *Nephrol Dial Transplant* 9:596-8, 1994
 42. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Moazani S, Tejani A

42. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Moazani S, Tejani A : Aggressive long term Cyclosporin therapy for steroid resistant FSGS. *J Am Soc Nephrol* 5:1820-5, 1995
43. Remuzzi G, Perico N : Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int* 48:S70-4, 1995
44. Novick AC, Hwei HH, Steinmuller D, Strem SB, Cunningham RJ, Steinhilber D, Goormastic M, Buszta C : Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation; Results of randomized prospective trial. *Transplantation* 42:154-8, 1986
45. Ruggenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, Bruzzi I, Remuzzi G : Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 43:706-11, 1993
46. Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E, Diethelm AG, Whelchel JD, Jones P : Cyclosporine in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. *Lancet* 2:477-9, 1986
47. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F : The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 48(suppl 52):S63-9, 1995
48. Myers BD, Ross JC, Newton LD, Luetscher J, Perlroth M : Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 13;311(11):699-705 1984
49. Bennett WM : Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol & Ther* 34:515-9, 1996
50. De Mattos AM, Olyyaei AJ, Bennett WM : Mechanism of risks of immunosuppressive therapy. In Neilson EG, Couser WG, eds. *Immunologic renal disease*. Philadelphia, Lippincott-Raven publishers, 1997, pp860-85
51. Dieperink H, Leyssac PP, Starklink H, Kemp E : Long-term cyclosporine A nephrotoxicity in rat; Effects on renal function and morphology. *Nephrol Dial Transplant* 3:317-26, 1988
52. Solez K : Renal complications of therapeutic and diagnostic agents, analgesic abuse, and addictions to narcotics. In Heptinstall RH, ed. *Pathology of kidney*. 4th ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992, pp1369-431
53. Starklink E, Hansen VH, Kemp M, Leyssac PP, Kemp E, Dieperink H : Long-term cyclosporine A nephrotoxicity in the rat; Evaluation of a morphological scoring system and co-treatment with isradipine. *APMIS* 102:347-55, 1994
54. Cronin RE, Henrich WL : Toxic nephropathy. In Brenner BM, ed. *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1996, pp1680-711
55. Rossi NF, Churchill PC, McDonald FD, Ellis VR : Mechanism of cyclosporine A-induced renal vasoconstriction in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 250:896-9, 1989
56. English J, Evan A, Houghton DC, Bennet WM : Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat: Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation* 44: 135-41
57. Kon V, Sugiura M, Inagami T, Harrie BR, Ichikawa I, Hoover RL : Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* 37:1487-91, 1990
58. Carrier M, Thai P, Stewart D, Pelletier LC : Do triglyceride and low-density lipoprotein blood levels affect the vascular response to cyclosporine? *Transplant Proc* 26:2639-41, 1994
59. Fogo A, Hellings SE, Inagami T, Kon V : Endothelin receptor antagonism is protective in vivo acute cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 42:770-4, 1992
60. Moss NG, Powell SL, Falk RJ : Intravenous cyclosporine activates afferent and efferent renal nerves and causes sodium retention in innervated kidneys in rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:8222-6, 1985
61. Rossini M, Belloni A, Remuzzi G, Perico N : Thromboxane receptor blockade attenuates the toxic effect of cyclosporine in experimental renal transplantation. *Circulation* 81(suppl I):61-7, 1990

62. Young BA, Burdmann EA, Johnson RJ, Andoh T, Bennett WM, Couser WG, Alpers CE : Cyclosporine A induced arteriopathy in rat model of chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 48:431-8, 1995
63. Bujan J, Bellon LM, Jurado F, Hernando A, Contreras L : Assessment of cyclosporine A-induced ultrastructural changes in vascular wall using an experimental arterial autograft model. *Histol & Histopathol* 10:567-76, 1995
64. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, Coplon NS : The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 33(2):590-600, 1988
65. Morozumi K, Thiel G, Albert FW, Banfi G, Gudat F, Mihatsch MJ : Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 38:1-8, 1992
66. Hunley T, Fogo A, Iwasaki S, Kon V : Endothelin A receptor mediates functional but not structural damage in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 5:1718-23, 1995
67. Pichler RH, Franceschini N, Young BA, Hugo C, Andoh TF, Burdmann EA, Shankland SJ, Alpers CE, Bennett WM, Couser WG, Johnson RJ : Pathogenesis of cyclosporine nephropathy; Role of angiotensin II and osteopontin. *L Am Soc Nephrol* 6:1186-96, 1995
68. Lee DBN : Cyclosporine and the renin-angiotensin axis. *Kidney Int* 52:248-60, 1997
69. Duymelinck C, Dauwe SEH, Nouwen EJ, De Broe ME, Verpooten GA : Cholesterol feeding accentuates the cyclosporine-induced elevation of renal plasminogen activator inhibitor type-1. *Kidney Int* 51:1818-30, 1997
70. Kohan DE : Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis* 29:2-26, 1997
71. Mihatsch MJ, Antonovych T, Bohman SO, Habib R, Helmchen U, Noel LH, Olsen S, Sibley RK, Kemeny E, Feutren G : Cyclosporin A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsy. *Clin Nephrol* 41(1):23-32, 1994
72. Ahuja SS, Shrivastav S, Danielpour D, Balow JE, Boumpas DT : Regulation of transforming growth factor- β 1 and its receptor by cyclosporine in human T-lymphocytes. *Transplantation* 60:718-23, 1995
73. Thiel G : The use of cyclosporine blood level measurements in renal transplantation. In: cyclosporine. Issues of today. Proceedings of a workshop, Medical Education Services, Oxford, 1986, p12
74. Yagisawa T, Takabashi K, Toma H, Teraoka S, Yamaguchi Y, Agishi T, Ota K : One hundred eighty graft biopsies in cyclosporine-treated kidney transplants. *Transplant Proc* 20(suppl 3):772, 1988
75. Palestine AG, Austin HA 3d, Balow JE, Antonovych TT, Sabnis SG, Preuss HG, Nussenblatt RB : Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 314:1293-8, 1986
76. Feutren G, Mihatsch MJ : Risk factor for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 326:1654-60, 1992
77. Assan R, Timsit J, Feutren G, Bougneres P, Czernichow P, Hannedouche T, Boitard C, Noel LH, Mihatsch MJ, Bach JF : The kidney in cyclosporine A-treated diabetic patients; A long-term clinico-pathologic study. *Clin Nephrol* 41:41-9, 1994
78. Habib R, Niaudet P: Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving Cyclosporin for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 42(3):141-6, 1994
79. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P 1 : Long term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45:1446-56, 1994

= Abstract =

Incidence of Chronic Pathologic Nephrotoxicity of Cyclosporine A in Pediatric Nephrotic Syndrome

JiHong Kim, PyungKil Kim, HyunHee Lee*, HyunJu Jeong*

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

Purpose : Long-term use of Cyclosporine(CsA) reduce renal blood flow by afferent arteriolar vasoconstriction and lead to chronic pathologic changes of CsA nephrotoxicity - 1) interstitial nephritis(IN); tubular atrophy (TA) and/or interstitial fibrosis(IF), 2) arteriopathy(AP). The Object of this study is to estimate the incidence of chronic pathologic CsA nephrotoxicity by duration of treatment and type of renal disease, relationship between histologic and clinical nephrotoxicity, and optimal duration of CsA therapy.

Methods : 102 children with steroid resistant or dependent nephrotic syndrome confirmed by renal biopsy and treated with CsA from 1986 to 1997 were enrolled in this study(58 MCNS, 10 FSGS, 10 MGN, 15 Henoch-Schönlein purpura nephritis with nephrotic syndrome (HSPN) and 9 IgA nephropathy with nephrotic syndrome(IgAN)). CsA was administered for 1yr, 1.5yr, 2yr in 24, 12, 22 MCNS patients and 2, 2, 6 FSGS patients respectively, 1yr, 2yr in MGN and 1yr in HSPN and IgAN. Sequential biopsies were done in all 102 patients after CsA treatment for evaluation of pathologic nephrotoxicity.

Results : Complete remission rate was 92.2% (100% in MCNS and MGN, 80% in FSGS, 86.6% in HSPN and 55.5% in IgAN). Incidence of relapse during 6months after CsA treatment was significantly decreased compaed with relapsing episodes during 6months before CsA treatment in MCNS($P<0.0001$) and FSGS($P<0.0001$). According to pathologic changes, 71 patients(69.6%) showed no pathological change, 24 patients(23.5%) showed IN and 7 patients(6.8%) showed AP. IN was 16.6%, 33.3%, 27.2% in 1, 1.5, 2 year of CsA treatment group in MCNS. AP was 0%, 16.6%, 9% in 1, 1.5, 2 year of CsA treatment group in MCNS. 14 out of 58 MCNS(24.1%) showed IN and 4 out of 58 MCNS(6.8%) showed AP. Incidence of pathologic change was significantly lower in CsA therapy of <1yr than >1yr($P=0.03$). There were no significant difference of incidence of pathologic change in original renal disease, age and sex.

Conclusion : Duration of CsA treatment was significant risk factor for nephrotoxicity and optimal duration seemed to be 1 year. Pathologic change due to nephrotoxicity did not correlate with deterioration of renal function and only detectable by renal biopsy.

Key Words : Cyclosporine A, Nephrotoxicity, Childhood nephrotic syndrome