

## Cyclosporine 과 Mitomycin의 일측성 신관류로 초래되는 백서 신병변에 관한 연구

경북대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실\*

백 승인 · 임 현석 · 신 원혜 · 고 철우 · 구 자훈 · 박 정석\*

### < 한 글 요약 >

**목 적** : 면역억제제로 사용되는 cyclosporine과 항암제로 사용되는 mitomycin의 신장에 미치는 직접적인 독성여부를 확인하고 이들 약제의 사용으로 초래되는 신장병변의 발생기전을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법** : 실험동물은 체중 250-300 gm의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 암수 구별없이 사용하였으며 약물 투여는 Hoyer등이 기술한 방법을 다소 변형한 일측성 신관류 방법을 사용하여 좌측 신장을 대동맥과 대정맥의 혈류로부터 차단하고 좌측 신동맥을 통하여 좌측신을 관류시켰다. Cyclosporine은 4 mL에 2.5 mg, mitomycin은 4 mL에 1.6 mg의 농도로 하였고 대조군은 생리적 식염수를 사용하였으며 혈관 clamping으로부터 감자제거까지 소요된 총 ischemic time은 15분을 초과하지 않았다. 약제 투여후 48시간에 실험 동물을 도살하고 좌측 신장을 적출하여 광학 및 전자 현미경 검사를 시행하였다.

**결 과** : Cyclosporine투여군에서는 사구체 내피세포 및 상피세포의 심한 증창이 있었으며 간질내 모세혈관의 내피세포도 심한 증창을 보였다. Mitomycin투여군에서는 사구체 내피세포 및 상피세포의 심한 증창을 보였으며 일부의 모세 혈관에는 혈소판의 응집, 증창 및 탈과립 현상과 섬유소 물질도 포함된 혈전성 미세혈관 병변의 소견을 보였다.

**결 론** : Cyclosporine과 mitomycin은 신장 내피세포에 직접적인 손상을 초래하며 그러므로 이들 약제 사용으로 인한 혈전성 미세혈관 병변 (용혈성 요독증)의 발생 기전에는 이들 약제의 신장 내피세포에의 직접적인 손상이 중요한 시발점이 되는 것으로 생각된다.

### 서 론

각종 질환의 치료에 사용되는 약제로 인한 신장 병변은 30여년 전까지는 잘 알려져 있지 않았으나 최근에는 이의 중요성이 크게 부각되고 있으며 발생 빈도가 높고 양상의 다양함이 알려져 있다<sup>1,2</sup>. 인체의 다른 장기에 비하여 신장이 특히 손상받기 쉬운 원인으로서는 신장의 혈류 유입량이 심장 박출량의 25%를 차지하는 높은 혈류량을 들 수 있고 또한 신장조직이 이들 약제와 접촉하는 면적이 다른 장기보다 월등히 크다는 점을 들 수 있다<sup>3</sup>. 항암제, 항생제 및 면역억제제 등 많은 약제들이 신장 병변을 초래하며 또한 신장 병변도 사구체, 신세뇨관, 간질 및 혈관 등으로 약제에 따른 호발 부위에 차이가 있다고 알려져 있으며 병인 기전으로서는 직접적인 세포 독성 및 면역학적 기전으로 인한 손상 등을 들 수 있다<sup>4</sup>. 그러나 약제의 신병변

초래의 병인 기전에 관한 대다수의 연구들은 인체 혹은 동물 실험에서 전신 투여로 인한 방법을 이용하거나 세포 배양을 이용한 방법으로 약제와 신장 조직간의 직접적인 접촉에 의한 신독성 연구는 극히 드물다<sup>5,6</sup>.

면역억제제로 사용되는 cyclosporine과 항암제로 사용되는 mitomycin을 일측성 신관류 방법으로 흰쥐에게 투여하여 이들 약제가 신장 조직에 직접적인 손상을 줄 수 있는지의 여부 및 신장 병변의 발생 부위를 확인하고 이들 약제의 신독성의 발생기전을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

본 실험에 사용한 동물은 체중 250-300 gm의 Sprague-Dawley계 흰쥐로서 암수 구별없이 사용하였으며 mitomycin은 중외제약 Mitomycin<sup>®</sup>을, cyclosporine은

중근당제품 Cipol<sup>®</sup>을 사용하였다.

일측성 신관류는 Hoyer등<sup>4)</sup>이 기술한 방법을 다소 변형하여 시행하였으며 약술하면 다음과 같다. 흰쥐를 ether로 마취하여 고정대에 고정시킨 후 rompun과 ketamine으로 마취를 지속시켰다. 복부를 소독한 후 정중앙 절개를 시행하고 좌측 신장 및 대동맥, 대정맥을 노출시키고 24-gauge 주사 바늘을 대동맥을 통하여 좌측 신동맥 기시부까지 진행시켰다. 다음은 미세혈관 감자(Leibinger사, 독일)를 이용하여 좌측 신동맥 기시부 직상부의 대동맥과 복부 대동맥 및 좌측 신정맥의 혈류를 차단함으로써 극히 부분적인 collaterals를 제외하고는 전신 혈류와의 흐름을 차단시켰다. 24-gauge 주사 바늘로서 좌측 신정맥에 구멍을 만들고 흐르는 피는 면봉으로 제거하였다. 신 관류는 먼저 생리적 식염수 4 mL를 1분 40초동안 관류한 후 cyclosporine 투여군 (4마리)은 cyclosporine 용액 4 mL를, mitomycin 투여군 (7마리)은 mitomycin 용액 4 mL를 8분간 관류시키고 마지막으로 생리적 식염수 4 mL를 1분 40초동안 관류시켰다. 대조군 (2마리)은 약제대신 생리적 식염수 4 mL를 같은 시간 동안 관류시켰으며 관류 종료후 혈관 감자를 제거하고 대동맥 및 신정맥 전자부위의 출혈을 지혈시켰다. 혈관 clamping으로부터 감자 제거까지 소요된 총 ischemic time은 15분을 초과하지 않았다. 그 후 cefotaxime 용액으로 복강을 세척한 후 4-0 prolene 및 3-0 silk로 절개부위를 봉합하였다. 실험에 사용된 약제의 투여 농도는 통상적인 인체투여시의 혈중 농도의 20배 전후되는 농도로 하였으며 cyclosporine은 4 mL에 2.5 mg으로, mitomycin은 4 mL에 1.6 mg으로 하였다. 실험 동물은 약제 투여후 48시간에 ether 마취후 개복하여 좌측신을 적출하였다.

광학 현미경 관찰을 위해 신장을 적출한 즉시 10% 중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한 후 헤마톡실린-에오진 염색을 하여 관찰하였다. 전자 현미경 관찰을 위해서는 신장을 적출한 즉시 1 mm<sup>3</sup> 크기로 잘라 2.5% glutaraldehyde용액 (0.1M phosphate buffer, pH 7.4, 4°C)에 2시간 동안 전고정하고 1% OsO<sub>4</sub>용액 (0.1M phosphate buffer, pH 7.4, 실온)에 후 고정하였다. 고정된 조직은 계열 에탄올 용액으로 탈수하였고 propylene oxide로 치환한 후 epon혼합물에 포매하였다. 포매된 조직은 1 μm 두께로 박절하여 toluidine blue로 염색, 광학 현미경으로 관찰 부위를 결정한 후 MT-2B Porter-Blum ultramicrotome으로 두께 40-60 nm으로 초박절하여 uranyl acetate와 lead citrate로 염색한 후 Hitachi H-7000 전자 현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

**육안소견 :** 무처치 대조군에서 신장의 표면은 평활하였고 할면에서 피질과 수질의 경계가 뚜렷하였으며 울혈이나 출혈은 없었다. Cyclosporine 투여군에서는 대조군의 소견과 비슷하였고 할면에서 출혈은 없었다. Mitomycin 투여군에서는 신장의 표면은 평활하였으나 할면에서 수질의 출혈이 극소적으로 일어나 있었다.

**광학현미경 소견 :** 무처치 대조군에서의 사구체는 모세혈관내 적혈구가 많았고 내피세포, 상피세포 및 혈관 간세포는 수와 모양에 이상이 없었다. 세뇨관은 치밀하게 분포하였고 상피세포도 잘 보존되었으며 간질은 세뇨관 사이에 몇 개의 섬유아세포와 모세혈관으로 구성되었다. Cyclosporine 투여군에서는 대조군의 소견과 비슷하며 특기할 소견이 없었다 (Fig. 1).

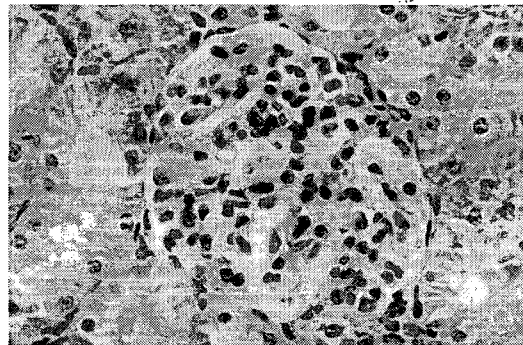


Fig. 1. LM shows rat kidney 2 days after cyclosporine infusion. The glomerulus shows intact cellularity without abnormal cell structure. The tubules and interstitium are intact. H&E ×400.

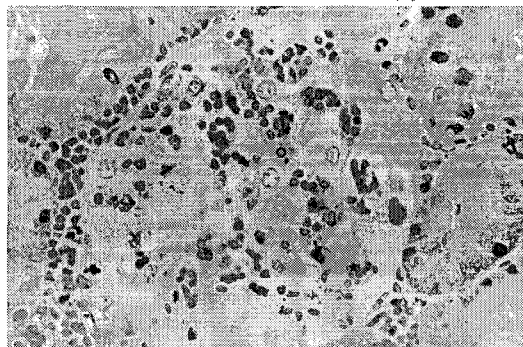


Fig. 2. LM shows rat kidney 2 days after mitomycin infusion. The glomerulus shows microthrombi in capillary lumens. Surrounding tubules show necrosis of epithelial cells. Interstitial hemorrhage is evident. H&E ×400.

그러나 mitomycin 투여군에서는 국소적으로 사구체 모세혈관의 내강 확장, 미세혈전 형성과 출혈의 소견이 있었다. 이들 사구체 주위의 세뇨관은 상피세포의 괴사가 일어났으며 간질에는 출혈이 일어나 있었다 (Fig 2).

**전자현미경 소견** : 대조군에서의 사구체는 혈관 간세포 (mesangial cell), 모세혈관 기저막, 내피세포 및 상피세포로 구성되어 있고 내피세포는 유창세포로서 기저막의 혈관내강 쪽에 세포질이 불연속적으로 분포하였으며 기저막의 바깥쪽에는 상피세포의 족돌기가 규칙적으로 분포하였다.

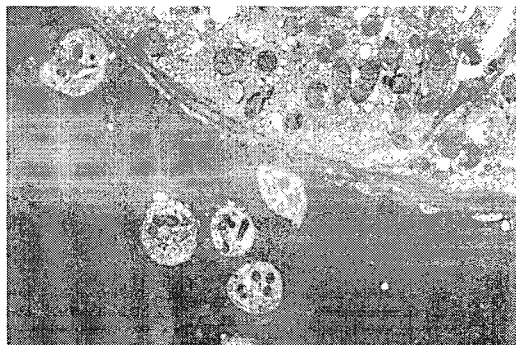
Bowman 피막은 한층의 상피세포로 덮혀 있었고 모세혈관과의 사이에는 미세한 과립이 분포하였다. 세뇨관은 부위에 따라 상피세포의 구조의 차이가 있었으나 내강 쪽에는 미용모가 분포하였고 미토콘드리아가 풍부하였으며 근위극 세뇨관에서는 세포의 기저부에 세포막의 세포질 내 감입이 잘 발달하였다. 간질의 모세혈관은 내강 쪽으로 기저막에 내피세포가 얇게 덮혀 있었다. 간질에는 소량의 교원섬유와 섬유 모세포가 있었고 간혹 림프구가 분포하였다.

Cyclosporine 투여군에서는 사구체의 특징적인 변화는 내피세포의 심한 종창이었다. 즉 내피세포는 심한 종창으로 세포질의 전자밀도가 낮았고 부피도 커져 있었다. 그러나 내피세포의 괴사나 기저막으로부터 박리는 없었다. 내강에는 다수의 적혈구가 있었고 간혹 혈소판이 발견되었으나 섬유소는 없었다. 상피세포도 종창이 심했으나 족돌기의 분포는 변화가 없었다 (Fig. 3). 간질에는 약간의 부종이 있었으며 간질내 모세혈관에서도 내피세포의 심한 종창이 있었고 일부의 모세혈관에는 혈소판이 모여 있었다. 그러나 섬유



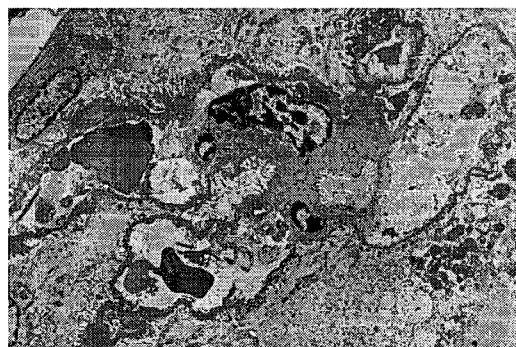
**Fig. 3.** EM shows rat kidney 2 days after cyclosporine infusion. The glomerulus shows swelling of endothelial cells with vacuoles and epithelial cells. There is no accumulation of fibrins.  $\times 10,000$ .

소는 없었다. 세뇨관의 상피세포는 경한 세포종창이 있었을 뿐 괴사는 일어나지 않았다 (Fig. 4).



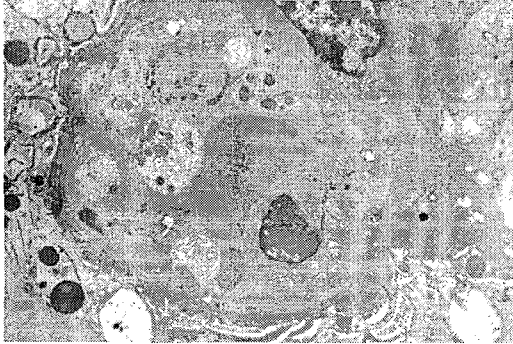
**Fig. 4.** EM shows rat kidney 2 days after cyclosporine infusion. Interstitial capillary shows endothelial swelling and increased number of platelets. Tubular epithelium demonstrates mild swelling.  $\times 8,500$ .

Mitomycin 투여군에서는 사구체의 모세혈관이 약간 확장되었고 내강에는 적혈구가 분포하였으며 전자 밀도가 높은 방추형, 혹은 무정형 물질과 혈소판이 분포하였다. 내피세포는 심하게 종창되어 세포질의 전자 밀도가 낮았으며 부분적으로 내피세포의 괴사가 일어났다. 혈관 간세포는 잘 보존되었으나 상피세포에는 종창이 관찰되었다. Bowman 피막의 상피세포에도 종창이 있었으며 수뇨강 (uriniferous space)은 괴사된 세포의 파편과 과립상의 물질로 충만되었다 (Fig. 5).



**Fig. 5.** EM shows rat kidney 2 days after mitomycin infusion. The glomerulus shows dilated capillaries containing red cells, necrotic cell debris, and electron-dense spicules. Uriniferous space is filled with necrotic cell debris and granula substances.  $\times 3,400$ .

일부의 모세 혈관에는 다수의 혈소판이 출현하였고 이들 사이에 적혈구와 림프구가 섞여 있었다. 대부분의



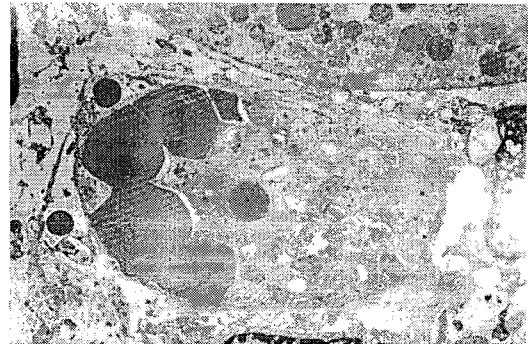
**Fig. 6.** EM shows rat kidney 2 days after mitomycin infusion. The glomerular capillary demonstrates swelling of endothelial cells and aggregate of platelets. Loss of foot process is noted.  $\times 8,500$ .

혈소판은 탈과립의 현상을 보여 주었다 (Fig. 6). 또한 혈소판들은 전자 밀도가 높은 무정형 물질과 섞여 있었고 혈소판도 종창이 심하였다. 이들 무정형의 물질은 미세한 횡문이 있어 섬유소의 구조와 일치하였다 (Fig. 7).

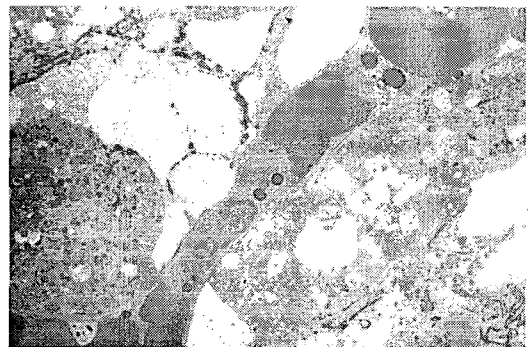


**Fig. 7.** EM shows rat kidney 2 days after mitomycin infusion. Higher magnification of electron-dense substance. Fine cross striation seen in fibrins are noted.  $\times 25,000$ .

간질내의 모세혈관도 부분적으로 내강에 혈소판이 응집되었고 이들 혈소판은 종창과 탈과립의 소견을 보였다. 내피세포는 심하게 종창되어 세포질의 전자 밀도가 낮았다. 이러한 모세 혈관의 주변 간질에는 부종이 심하며 교원섬유와 섬유모세포사이에는 적혈구, 피사세포의 파편, 전자밀도가 낮은 미세과립이 많았다 (Fig. 8). 그리고 그 주위의 세뇨관은 상피세포의 종창 및 괴사가 일어났고 내강에는 미용모가 소실되었으며 섬유소가 분포하였다 (Fig. 9).



**Fig. 8.** EM shows rat kidney 2 days after mitomycin infusion. Interstitial capillaries is filled with platelet aggregates. Surrounding interstitium lose fine structures composed of cell debris, fibrins, small amount of collagen fibrils, and scattered fibroblasts.  $\times 5,000$ .



**Fig. 9.** EM shows rat kidney 2 days after mitomycin infusion. Distal tubules show epithelial swelling and necrosis with fibrin accumulation.  $\times 3,400$ .

## 고 찰

Cyclosporine은 fungal polypeptide로서 T-세포의 활성화를 억제함으로써 면역 억제효과를 나타낸다. 이의 사용으로 신장, 심장, 간 및 췌장등의 각종 장기의 이식 성공율이 크게 향상되었으나 약제 사용으로 나타나는 부작용, 특히 신독성은 임상에서 큰 문제점으로 대두되고 있다<sup>7,8)</sup>. Cyclosporine의 신독성은 세가지 형태로 분류할 수 있으며 첫째, 사구체 여과율의 감소, 둘째, 용혈성 요독증후군과 유사한 미세혈관의 병변, 셋째, 신세뇨관 위축 및 간질조직의 섬유화가 주된 소견인 만성 비가역적 신손상을 들 수 있다<sup>9)</sup>. 사구체여과율의 감소는 혈관 내피세포에서의 nitric oxide와 prostacyclin의 활성화도 감소<sup>10)</sup> 및 endothelin의

생성 증가<sup>13)</sup>등으로 사구체의 혈관저항이 증가하여 일어난다고 한다. 용혈성 요독증후군과 유사한 신장의 미세혈관 병변은 1981년 Shulman등<sup>14)</sup>이 처음 보고한 이래 많은 보고들이 있으며<sup>15-19)</sup>, 이의 원인으로서는 신장이식에 따른 거부반응<sup>20,21)</sup>과 cyclosporine의 혈관 내피세포에의 직접적인 독성<sup>22,23)</sup>에 기인하는 것으로 생각되고 있다. Neild등<sup>24)</sup>은 혈청병의 가토에게 cyclosporine을 투여하여 혈전성 미세혈관 병변을 유도하였고 Ryffel등<sup>25)</sup>은 spontaneously hypertensive rats에 cyclosporine을 투여하여 동일한 병변이 일어남을 보고하였다. 그러나 이와 같은 혈관의 병변은 모두 cyclosporine 투여전에 이미 존재하고 있는 혈관의 손상을 cyclosporine 투여로서 더욱 악화시킨 실험들로서 아직까지 정상적인 실험동물에게 cyclosporine을 투여하여 신혈관 내피세포의 손상이나 혈전성 미세혈관 병변을 초래한 보고는 없다<sup>3)</sup>. 그러므로 일측성 신관류 방법을 사용한 본 연구는 cyclosporine이 실험동물의 내피세포를 직접적으로 손상시킬 수 있음을 확인 시켜준 최초의 보고라 하겠다. 본 실험에서 용혈성 요독증후군과 유사한 혈전성 미세혈관의 병변은 확인할 수 없었지만 이는 혈관 내피세포의 손상의 정도 및 약제 투여후의 시간경과와도 관계가 있을 것으로 생각되며, 추후 더 연구되어야 할 것으로 생각된다.

Mitomycin은 항암 치료약제로서 DNA 합성을 억제하는 alkylating agent이다<sup>9)</sup>. 1971년 Liu등<sup>26)</sup>이 처음으로 이의 신독성을 보고한 이래 전 세계적으로 많은 보고가 있으며 가장 흔한 양상은 혈전성 미세혈관 병변으로 인한 용혈성 요독증이다<sup>8,11,27-29)</sup>. 병리학적 소견은 사구체 및 미세혈관의 괴사와 혈전, 사구체 미세혈관벽의 박리 및 미세혈관 내피세포의 비후 등을 보인다<sup>9)</sup>. Mitomycin의 신독성은 mitomycin의 직접적인 세포독성에 기인한다고 알려져 있으며<sup>3)</sup>Duperray 등<sup>30)</sup>은 in vitro 실험에서 mitomycin이 제대 정맥 내피세포의 prostacyclin생성에 영향을 준다고 보고하였고, Kato등<sup>31)</sup>은 개의 신동맥에 microencapsulated mitomycin을 투여하여 출혈성 신괴사를 일으킨 바 있다. 그러나 본 실험에서와 같이 일측성 신관류로서 mitomycin의 직접적인 신독성을 규명한 것은 Cattell<sup>5)</sup>로서 그는 좌측 신동맥에 mitomycin을 주입하여 용혈성 요독증후군과 부합하는 혈전성 미세혈관 병변을 초래하였음을 보고하였다. 본 실험에서도 mitomycin투여군에서 내피세포의 심한 종창, 혈소판의 탈과립 현상 및 응집 등의 혈전성 미세혈관 병변의 소견을 보여 Cattell의 보고와 일치하는 소견이었다. Hoyer등<sup>4)</sup>이

개발한 일측성 신관류 방법에 의한 약제의 신장내 투여는 투여된 약제와 혈중에 순환하는 물질과의 반응을 제거하여 약제의 직접적인 독성을 확인할 수 있는 가장 적합한 방법이라고 생각된다. 일측성 신관류 방법으로 초래되는 일시적인 허혈 (ischemia)이 내피세포에 손상을 초래할 가능성도 배제할 수 없으나 생리적 식염수를 사용한 대조군에서는 실험군과 같은 기간 동안 허혈상태이었음에도 내피세포의 손상이 전자현미경적으로 관찰되지 않았으므로 15분까지의 일시적인 허혈상태는 신장 내피세포에 손상을 초래하지 않는다고 하겠다.

결론적으로 일측성 신관류 방법에 의한 본 실험으로 cyclosporine과 mitomycin이 신장 내피세포에 직접적인 손상을 초래함을 확인할 수 있었다. 그러므로 임상에서 나타나는 이들 약제 사용으로 초래되는 용혈성 요독증의 병인 기전에는 이들 약제의 신장 내피세포에의 직접적인 손상이 중요한 시발점이 되는 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT and Gallo GR: Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 279:1245-1249, 1968
- Kleinknecht D, Landais P and Goldfarb B: Les insuffisances renales aiguës associées à des médicaments ou à des produits de contraste iodés. *Resultats d'une enquête cooperative multicentrique de la société de nephrologie*. *Nephrologie* 7:41-46, 1986
- Fillas JP and Godin M: Drug-induced nephropathy. In *Oxford textbook of clinical nephrology*, Cameron, Davison, Grunfeld, Kerr and Ritz (ed). 1st ed. Oxford University Press, Oxford, 1992, p159-175
- Hoyer JR, Mauer SM and Michael AF: Unilateral renal disease in the rat: 1. Clinical, morphologic and glomerular mesangial functional features of the experimental model produced by renal perfusion with aminonucleoside. *J Lab Clin Med* 85:756-768, 1975
- Cattell V: Mitomycin-induced hemolytic uraemic syndrome (rat model). *Am J Pathol* 121:88-95, 1985
- Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD and Rolles K: Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*, ii:1323-1327, 1978

7. Giuseppe R and Tullio B: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 13:261-272, 1989
8. Curtis JJ: Nature of renal injury associated with cyclosporine. *Transplant Proc* 28: 2094-2096, 1996
9. James AG, Mark K, John PB, Trudy MD and Jonathan RD: Endotheliopathy: A continuum of hemolytic uremic syndrome due to mitomycin therapy. *Am J Kidney Dis* 29:280-284, 1997
10. Girouz L and Bettez P: Mitomycin-C nephrotoxicity: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Kidney Dis* 6:28-34, 1985
11. Verweij J, van der Burg MEL and Pinedo HM: Mitomycin C-induced hemolytic uraemic syndrome. Six case reports and review of the literature on renal, pulmonary and cardiac side effects of the drug. *Radiotherapy and Oncology* 8:33-41, 1987
12. Bossaller C, Forstermann U, Hertel R, Olbricht C, Reschke V and Fleck E: Cyclosporine A inhibits endothelium-dependent vasodilatation and vascular prostacyclin production. *Eur J Pharm* 165:165-169, 1989
13. Kon V, Sugiura M, Inagami T, Hoover RL, Fogo A, Harvie BR and Ichigawa I: Cyclosporine(Cy) causes endothelin-dependent acute renal failure(abstract). *Kidney Int* 37:486, 1990
14. Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R and Thomas ED: Nephrotoxicity of cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation: glomerular thromboses and tubular injury. *N Engl J Med* 305:1392-1395, 1981
15. Hochstetler LA, Flanigan MJ and Lager DJ: Transplant-associated thrombotic microangiopathy: The role of IgG administration as initial therapy. *Am J Kidney Dis* 23:444-450, 1994
16. Lucca LJ, Ressurreicao FA, Ferraz AS, Costa RS, Costa JA, Pisi TM and Aleves MR: De novo hemolytic uremic syndrome: A rare effect in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *Transplant Proc* 24:3098-3099, 1992
17. Buturovic J, Kandus A, Malvorh M, Bren A and Drinovec J: Cyclosporine-associated hemolytic uremic syndrome in four renal allograft recipients: Resolution without specific therapy. *Transplant Proc* 22: 1726-1727, 1990
18. Bolin P, Jennette JC and Mandel SR: Cyclosporin-associated thrombotic microangiopathy: Successful retreatment with cyclosporine. *Renal Failure* 13:275-278, 1991
19. Venkul KK, Thuch D, Kupin W, Mozes M, Oh HR, Raman-BK, Visscher D and Lee W: Reversal of cyclosporine-associated hemolytic uremic syndrome by plasma exchange with fresh-frozen plasma replacement in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 23:1256-1257, 1991
20. Halloran PF, Wadgyamar A, Ritchie S, Falk J, Solez K and Srinivasa NS: The significance of the anti-class 1 antibody response. Clinical and pathological features of anti-class 1-mediated rejection. *Transplantation* 49:85-91, 1990
21. Halloran PF, Schlaut J, Solez K and Srinivasa NS: The significance of the anti-class 1 response. Clinical and pathological features of renal transplants with anti-class 1-like antibody. *Transplantation* 53:550-555, 1992
22. Vass BL, Hamilton KK, Scott Samara EN and McKee PA: Cyclosporine suppression of endothelial prostacyclin generation. *Transplantation* 45:793-796, 1988
23. Zaia C, Furel L, Ghilardi F, Zillo P, Benigni A and Remuzzi G: Cyclosporine-induced endothelial cell injury. *Lab-Invest* 55:455-462, 1986
24. Neild GH, Ivory K and Williams DG: Severe systemic vascular necrosis in cyclosporine-treated rabbits with acute serum sickness. *Br J Exp Path* 65:731-743, 1984
25. Ryffel B, Siegl H, Mueller AM, Hauser R and Mihatsch MJ: Nephrotoxicity of cyclosporine in spontaneously hypertensive rats. *Transplant Proc* 17:1430-1431, 1985
26. Liu K, Mittelman A, Sproulee EE and Elias EG: Renal toxicity in man treated with mitomycin-C. *Cancer* 28:1314-1320, 1971
27. Cantrell JE, Phillips TM and Schein PS: Carcinoma associated hemolytic uremic syndrome: A complication of mitomycin chemotherapy. *J Clin Oncol* 3:723-734, 1985
28. Pavy MD, Wiley EL and Abeloff MD: Hemolytic uremic syndrome associated with mitomycin therapy.

- Cancer Treat Rep 66:457-461, 1982
29. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sick R, Keller J, Arbus M, Woolley PV, Chiazzie L, Schein PS and Neefe JR: Cancer associated hemolytic uremic syndrome: Analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 7:781-789, 1989
30. Duperray A, Tranqui L, Alix JI, Manoeuvrier M and Cordonnier D: The effect of mitomycin C on the biosynthesis of prostacyclin by primary cultures of human umbilical cord vein endothelial cells (Abstr). 9th International Congress of Nephrology, Los Angeles, 448A, 1984
31. Kato T, Nemoto R, Mori H and Kumagai I: Sustained-release properties of microencapsulated mitomycin C with ethylcellulose infused into the renal artery of the dog. *Am Cancer Soc* 46:14-21, 1981

= Abstract =

## **Effect of Unilateral Renal Perfusion of Cyclosporine and Mitomycin on Rat's Kidney**

Seung In Baek, Hyun Suk Lim, Weon Hye Shin,  
Cheol Woo Ko, Ja Hoon Koo, Jung Sik Kwak.\*

*Department of Pediatrics and Pathology\*, Kyungpook National University,  
School of Medicine, Taegu, Korea*

**Purpose :** The use of cyclosporine and mitomycin in various immunologic or neoplastic disorders has been known to cause wide-ranged nephrotoxic effects including thrombotic microangiopathy. However, the mechanism of nephrotoxicity of these drugs has not been studied adequately, so that present experimental study has been undertaken to find out whether these drugs can cause direct damage to the kidney and to clarify the pathogenetic mechanism of nephrotoxic effect of these drugs.

**Materials and methods :** Sprague-Dawley rats weighing 250-300 gm were used for experimental animals and unilateral renal perfusion technique, modified from the method described by Hoyer et al was used. Isolation of left kidney from systemic circulation was made by clamping aorta and left renal vein and a hole was punctured in the anterior wall of the left renal vein. Cyclosporine (2.5 mg in 4 ml solution) and mitomycin (1.6 mg in 4 ml solution) were infused through left renal artery and normal saline was used in control rats. Forty-eight hours after infusion of the drugs, animals were sacrificed and left kidney removed and processed for histologic examination. Total ischemic time of left kidney was less than 15 minutes.

**Results :** Cyclosporine-perfused group showed severe swelling of glomerular endothelial cell along with swelling of glomerular epithelial cell and interstitial vascular endothelial cell. Mitomycin-perfused group also showed severe swelling of glomerular endothelial and epithelial cells. And in addition to these findings, they demonstrated platelets aggregation, swelling and degranulation of platelets and fibrin accumulation in some of the capillaries, indicating occurrence of thrombotic microangiopathy.

**Conclusion :** present experiment indicates that cyclosporine and mitomycin can cause direct toxic injury to renal endothelial cell. And this direct toxic damage to endothelial cell seems to be an important initiating event for the development of thrombotic microangiopathy.

---

**Key words :** Nephrotoxicity, Cyclosporine, Mitomycin, Thrombotic microangiopathy