

## 소아 신증후군에서의 Cyclosporine의 치료효과 및 안전성

전명훈<sup>a</sup> · 이숙향<sup>b</sup> · 진동규<sup>c</sup> · 손기호<sup>a</sup> · 최경업<sup>a</sup>

<sup>a</sup>삼성서울병원 약제부, <sup>b</sup>숙명여자대학교 임상약학대학원, <sup>c</sup>삼성서울병원 소아과

### Efficacy and Safety of Cyclosporine Therapy in Children with Nephrotic Syndrome

Myoung Hun Chon<sup>a</sup>, Suk Hyang Lee<sup>b</sup>, Dong Kyu Jin<sup>c</sup>,  
Kie Ho Sohn<sup>a</sup>, and Kyung Eob Choi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

<sup>b</sup>Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

<sup>c</sup>Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Although most children with idiopathic nephrotic syndrome respond to corticosteroid therapy, many responders show steroid dependency and frequent relapse. In these children, one of the major problems is the serious side effects resulting from continuous steroid therapy. Thus, this study was conducted to assess the therapeutic efficacy and safety of six-month cyclosporine treatment with the low-dose deflazacort therapy in children with nephrotic syndrome. Thirty children with steroid dependence (SD), frequent relapse (FR) and steroid resistance (SR) were enrolled in this study. They were treated with 6-month oral cyclosporine (Cypol-N<sup>®</sup>) plus the low-dose deflazacort (Calcort<sup>®</sup>) therapy at Samsung Medical Center from September 2002. The dosage of cyclosporine was started at 5 mg/kg/day and was monthly adjusted to maintain clinical remission and/or a trough blood level, while deflazacort dosage was reduced gradually. Clinical evaluation and monitoring of cyclosporine toxicity were performed every 2-4 weeks. Outcomes were compared to the latest six-month period of steroid only therapy before cyclosporine treatment. Student's t-test and ANOVA were used for statistical analysis. Out of 28 children with SD and FR, 23 (82.1%) sustained remission, and 5 (17.9%) experienced 1 or 2 relapses during therapy. Out of 2 children with SR, 1 child sustained remission, and 1 child showed no response. The mean duration of remission and occurrence of relapse were significantly improved ( $p < .0001$ ). In addition, the mean dosage of steroid was significantly reduced ( $p = .003$ ). Although a number of adverse effects occurred in this study, they were not so serious as to necessitate discontinuation of the therapy. No nephrotoxicity was observed. Twenty out of the 28 children who had been in remission relapsed after withdrawal of cyclosporine. Fifteen of these children showed relapse within a month. These results demonstrated that the combination of cyclosporine with the low-dose deflazacort was efficient and safe in children with SD and FR during the six-month treatment. However, further studies are necessary in order to resolve the problem of high relapse rate after discontinuation of cyclosporine.

□ Key words – Cyclosporine, Nephrotic syndrome, Steroid dependency, Steroid side effects, Deflazacort

소아 신증후군(nephrotic syndrome)이란 혈중 알부민이 2.5 g/dL 이하이면서 뇨단백이 3.5 g/day 이상(24시간

간 뇨 단백량 40 mg/m<sup>2</sup>BSA/hr 이상)으로, 저 알부민혈증, 고지혈증, 과혈액응고증, 다양한 정도의 부종을 특징으로 하는 이상상태로서 여러 신질환의 진행과정 중 발병할 수 있다.<sup>1-5)</sup> 신증후군은 전신질환과의 관련여부에 따라 특발성 신증후군과 2차성 신증후군으로 분류되며 특발성 신증후군의 90%는 소아에서 발병되며 16세까지의 소아의 누적 유병률은 0.016%이다.<sup>2,6)</sup> 소아

교신저자: 최경업

삼성서울병원 약제부

서울시 강남구 일원동 50번지

Tel: 02-3410-3360, Fax: 02-3410-3366

E-mail: minnchoi@samsung.co.kr

신증후군 환자의 경우 적절한 치료를 하지 않으면 단백뇨, 영양실조, 감염증, 골질환, 심혈관계 질환, 동맥의 혈전 색전증 등 심각한 합병증을 초래할 수 있다.<sup>1,7)</sup> 북막염, 폐렴 등의 감염질환의 합병증으로 항생제가 개발되기 전인 1940년의 신증후군의 사망률은 35%에 이르렀지만 항생제의 도입 이래 20%, 1950년대에 스테로이드를 치료제로 적용한 이후 3% 이하로 감소되었다.<sup>8,9)</sup>

신증후군의 증상이 발현되면 사망률의 감소와 보다 신속하게 관해를 유발 시킬 수 있는 것으로 보고되어 있는 스테로이드를 1차 치료제로 사용하고 있지만 소아 신증후군의 경우 스테로이드 치료시 관해율이 25%에 불과하여 소아 신증후군의 최적의 치료 약제인지에 대한 논란이 지속되고 있으며 관해 이후 약 70%에 해당하는 환자가 재발을 경험하였다.<sup>10)</sup> 한편 스테로이드 치료시 재발의 빈도는 치료 기간에 상당히 의존하는 것으로 알려져 있으며 실제로 스테로이드의 4주 요법(prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/day for 4 weeks) 이후 1년 이내 재발을 경험하는 환자는 81%인데 비하여 12주 요법(prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/day for 6 weeks followed by 40 mg/m<sup>2</sup>/day for 6 weeks)에서는 36%로 낮아져 조기재발을 예방하기 위해서는 4주 요법 이후 더 연장된 스테로이드의 투여가 추천되었다.<sup>11)</sup> 그러나 이러한 전략에도 불구하고 스테로이드로 치료하는 동안 빈번한 재발을 경험하는 빈발재발성 신증후군 환이나 스테로이드를 감량하거나 중단하는 경우 재발을 하는 스테로이드 의존성 신증후군 환자가 있으며 이 경우 스테로이드의 장기간 사용이 불가피해지고 과량의 스테로이드에 노출되어 골다공증, 성장 지연, Cushing 증후군 및 당뇨 등 심각한 스테로이드 부작용의 위험이 커지게 된다.<sup>1,2,12)</sup>

이러한 위험성을 극복하기 위해서 스테로이드 의존성 혹은 빈발재발성 신증후군 환자에서 강한 면역억제제로서 alkylating agents인 cyclophosphamide나 chlorambucil이 대체 약물로 사용되었다. 그러나 cyclophosphamide와 chlorambucil의 8주 요법(cyclophosphamide: 2~3 mg/kg/day for 8 weeks, chlorambucil: 0.15~0.2 mg/kg/day for 8 weeks)은 빈발재발성 신증후군 환자에서는 70%가 관해에 도달하였으나 스테로이드 의존성 신증후군 환자에서는 단지 30%만이 관해에 이르렀다. 이 경우도 12주 요법으로 연장 치료하는 경우 70%가 관해를 보이고 부작용 측면에서도 8주 요법과 비교하여 증가하지는 않는 것으로 보고 되어있다. 그러나 alkylating agents의 12주 요법에도 불구하고 재발이 되거나 반응하지 않은 환자의 경우 스테로이드와는 달리 더 연장된 치료는 추천되지 않는데 이것은 alkylating agents의 세포독성은 치료기간동안 축적이 되므로 심각한 부작

용인 백혈구 감소증, 탈모증, 신독성, 성선부전증 그리고 세포변성 등의 발생을 유발하기 때문이다.<sup>1)</sup>

최근에는 T-림파구에 선택적으로 작용하는 cyclosporine이 신증후군의 치료 약제로 사용되어 왔고 좋은 효과가 보고 되어 있으며 스테로이드를 비롯한 기존의 면역억제제에 의해 나타나는 각종 부작용의 발생이 크게 낮아졌음이 보고 되고 있다. 그러나 cyclosporine의 신독성은 장기적으로 투여시 크게 우려되는 부작용으로 인식되고 있으므로 신증후군 환자에서의 cyclosporine의 적정 투여 용량 및 기간에 대한 논란이 지속되고 있다.<sup>13)</sup>

이에 본 연구에서 스테로이드 의존성, 빈발재발성 및 스테로이드 저항성 신증후군 환자를 대상으로 cyclosporine과 저용량의 스테로이드 6개월 병용요법의 치료 효과 및 안전성에 대하여 평가하고자 하였다.

## 연구방법

### 대상 환자

연구대상 환자는 삼성서울병원 소아과에서 신증후군으로 진단받아 치료를 받고 있던 환자로서 2002년 9월부터 외래 또는 입원시 cyclosporine 투여를 개시한 환자 중 다음과 같은 기준에 의하여 선정하였다.

### 포함기준(Inclusion criteria)

특발성 소아 신증후군으로 진단되어 deflazacort로 치료해온 환자 중 스테로이드에 대한 반응 상태\*가 스테로이드 의존성 혹은 빈발재발성이거나 스테로이드 저항성인 신증후군 환자로서 cyclosporine (중군당: Cypol-N<sup>®</sup>)을 치료제로 6개월간 사용한 환자 중에서 추적 검사 중인 환자와 추적 가능한 환자로 하였다.

\*스테로이드에 대한 반응 상태의 기준은 대한 소아 신질환의 국제연구(The International Study of Kidney Disease in Children:ISKD)의 기준에 따라 다음과 같이 분류하였다.<sup>2,13,14)</sup>

ㄱ. 스테로이드 의존성 신증후군(Steroid dependency nephrotic syndrome:SDNS): 매일 스테로이드의 치료를 처음 4-8주 사용한 후 완전 관해가 되었으나 감량 또는 중단한 후 2주 이내에 재발하는 경우와 심각한 스테로이드 독성을 보이는 경우

ㄴ. 빈발재발성 신증후군(Frequent relapse nephrotic syndrome:FRNS): 스테로이드 최초 투여이후 6개월에 2회 이상 또는 12개월간 3회 이상 재발하는 경우

ㄷ. 스테로이드 저항성 신증후군(Steroid resistance nephrotic syndrome:SRNS): 스테로이드 일일 prednisone 환산용량 60 mg/m<sup>2</sup>/day로 4주 투여하고 격일로 40 mg/

m<sup>2</sup>을 4주 투여한 후에도 단백뇨의 호전이 없는 경우

**제외기준(Exclusion criteria)**

다음과 같은 환아는 연구 대상에서 제외하였다.

- 1) HSP신염(Henoch-Schonlein nephritis), 키무라병(Kimura disease), 신경모세포종(Neurolblastoma), 유전분증, 급성골수성백혈병(Acute myelolymphoma), 신세뇨관간질성신염(Renal tubular-interstitial disease), 감염 후 사구체신염(Postinfectious glomerulonephritis) 등의 전신적 증상과 관련된 2차 신증후군 환아
- 2) 처음에 1차 신증후군의 임상적 상태를 보였지만 치료중의 추적검사 실패 또는 불충분한 임상적 자료로 평가가 곤란한 환아
- 3) Cyclosporine로 치료 중이지만 만성 신부전으로 확인된 환아
- 4) 중근당의 Cypol-N<sup>®</sup>이외의 다른 제형으로 변경하여 사용한 환아

**자료수집 및 항목**

자료수집 기간은 cyclosporine 치료 개시 전후 6개월로 총 1년으로 하였고 이 기간 중 매 2~4주 간격으로 외래 의무기록(OCS: order communication system와 외래차트)결과와 주치의의 임상적 평가 등을 통하여 기초 자료를 후향적으로 조사하였으며 조사 항목은 다음과 같다.

- 1) 환자의 성별, 나이, 체중, 신장
- 2) 신생검에 의거한 세부 진단명(Table 1)<sup>®</sup>
- 3) 최초 발병 시점, 유병기간, 과거 치료 방법과 내용, 신증군 이외에 과거에 경험하였거나 현재 가지고 있는 질환 및 이학적 검사 결과
- 4) 스테로이드 단일요법시의 사용한 스테로이드 용량과 스테로이드에 대한 반응 상태, 재발 빈도 및 관해유지 기간과 스테로이드로 인한 부작용
- 5) Cyclosporine 투여 용량 및 투여기간과 병용약물 투여상황
- 6) Cyclosporine 치료 개시 후 반응시간, 재발시점,

재발 빈도, 투여종료 및 중지 여부

7) Cyclosporine 치료 전후의 실험실적 검사로서 cyclosporine 혈중농도와 일반혈액검사(WBC, RBC, Hemoglobin, PLT) 및 일반화학적검사(Total protein, serum albumin, serum creatinine (Scr), BUN, BUN/Scr ratio, total bilirubin, AST, ALT, ALP, cholesterol, glucose, uric acid, sodium, potassium) 그리고 요검사(Dipstick)

8) Cyclosporine 투여기간 동안의 부작용에 대한 조사로서 부작용의 강도, 부작용 결과, 투약중단 여부, 투여관련 여부

9) 기타 협진 기록과 의사의 특별 지시 혹은 간호 기록지

**연구대상 약물 및 투여 방법**

**Cyclosporine 치료 전 : 스테로이드 단일요법**

스테로이드 단일요법시 환아에게 투여된 스테로이드는 deflazacort로서 한독 아벤티스 파마의 Calcort<sup>®</sup> (6 mg 정제)로 초회 용량은 72 mg/m<sup>2</sup>/day (prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/day과 등가용량)로 4주간 경구투여 한 후 48 mg/m<sup>2</sup>/day으로 감량 격일 투여 하고 매 2주마다 50%씩 감량하다 중지하는 것을 기본으로 하되 감량도중 재발시 다시 초회량으로 시작하여 반복투여 되었다.

**Cyclosporine 치료시 : Cyclosporine과 저용량 스테로이드 병용요법**

Cyclosporine과 스테로이드 병용요법시의 약물투여 방법은 cyclosporine은 중근당의 Cypol-N<sup>®</sup>로서 경구로 5 mg/kg/day로 시작하여 fluorescence polarization polyclonal immunoassay method으로 혈청 농도를 측정하여 최저혈중농도 50~125 ng/mL와 신증후군 관해여부를 고려하여 용량을 조절하였으며 스테로이드로 deflazacort를 한독 아벤티스 파마의 Calcort<sup>®</sup> 6 mg 정제로 초회량은 스테로이드 단일요법시의 약 50%로 감량투여 하여 매 2주 마다 50%씩 감량하다 중지하는 것을 기본으로 하되 감량 도중 재발 시 다시 초회량으로 시작

**Table 1. Histopathologic diagnosis of nephrotic syndrome**

**Minimal Change nephrotic syndrome (MCNS)**

Histologically normal, no deposits, hypertrophy of podocyte

**Focal segmental glomerulonephritis (FSGS)**

Segmental areas of capillary collapse and obliteration with increased matrix, hyaline deposit

**Mesangial proliferative glomerulonephritis (MesPGN)**

Increase in the density of mesangial cells accompanied by leucocytic infiltration

**Membranoproliferative (Msangiocapillary) glomerulonephritis (MPGN)**

Mesangial proliferation and variable crescents, hyperlobulation, epimembraneous deposits

**Membraneous glomerulonephritis (MGN)**

Subepithelial deposits are distributed on the basement membrane

하여 반복투여 하였다.<sup>15)</sup>

## 치료효과에 대한 평가방법

### 유효성 판정

신증후군 소아에 대한 cyclosporine의 유효성 판정은 cyclosporine에 대하여 완전관해와 부분관해를 관해로 총칭하고 이를 보인 환자의 경우 유효성이 있다고 판정하였다. 관해를 평가기준은 다음과 같다.<sup>14)</sup>

1) 완전관해(Complete remission: CR):뇨에 단백이 dipstick\* 검사에서 음성이면서 혈중알부민이 2.5 g/dL 이상이고, 육안으로 부종이 없고 소변량이 정상인 것이 3일 이상 지속되는 경우

\*Dipstick: Trace=10 mg/dL, 1+= 30 mg/dL, 2+= 100 mg/dL, 3+= 300 mg/dL, 4+= 1,000 mg/dL

2) 부분관해(Partial remission: PR):Dipstick 검사에서 양성이나 혈청 albumin 수치는 2.5 g/dL 이상이면서 육안으로 부종이 없는 경우가 3일 이상 지속되는 경우

3) 무반응(No response: NR):Cyclosporine을 투여 하는데도 불구하고 임상적 및 실험실적 반응이 없는 경우

### 치료효과의 평가

유효성 판정과 함께 cyclosporine의 치료기간 동안 혈액 생화학적 특징인 저알부민혈증, 고지혈증 등의 증상개선을 평가하였다. 또한 관해유지기간, 재발한 환자의 수, 재발빈도 및 사용한 스테로이드 용량과 스테로이드로 인한 부작용 발생 정도를 조사하였으며 이 항목은 cyclosporine 치료 개시 전후 각각 6개월 동안을 비교평가 하였다.

Cyclosporine 투약 중단 후의 재발정도를 평가하기 위하여 cyclosporine 투여 시작 후 6개월에 투약을 중지하고 이후 4개월 동안 2~4 주 간격으로 추적 관찰 하였다.

### 안전성에 대한 평가방법

Cyclosporine 치료기간 중 4주 간격으로 이학적 검사(부작용 여부에 대한 문진, 혈압측정) 및 실험실적 검사를 실시하였으며 신장기능에 대해서는 BUN, Scr, BUN/Scr ratio를 측정하였으며, 간기능으로는 AST, ALT, total bilirubin, 대사기능으로는 total cholesterol, glucose, uric acid, sodium, potassium, magnesium을 측정하였으며, 혈액학적이상에 대한 모니터링은 WBC, RBC, PLT, hemoglobin 수치를 측정하였다. 사례별로 모든 부작용을 조사 수집하고 이중 임상적 평가에 의하여 cyclosporine과의 인과 관계가 확실한 것을 따로 분류한 후 그 비율을 조사하였다.

### 통계

자료의 분석은 SAS program (V8)을 이용하였으며,

cyclosporine의 치료 효과의 평가를 위하여 스테로이드 단일요법시와 cyclosporine 치료시의 결과들과의 평균치의 비교는 t-test로 하였고 cyclosporine 치료 전후의 빈도에 대한 결과 비교시  $\chi^2$ -test로 분석하였다. Cyclosporine 치료의 안전성 및 증상의 개선 효과를 평가하기 위한 6개월 동안의 실험실적 검사 수치에 대한 비교는 ANOVA로 분석하였고  $p < 0.05$  일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 연구결과

### 연구대상

#### 대상환아 및 분포현황

##### 가. 대상환아

총 48명의 cyclosporine을 투여하고 있는 신증후군 환아 중 30명이 포함기준에 적합하여 연구 대상으로 선정하였다. 제외된 18명중 1명은 HSP 신염 환자였고, 1명은 키무라병을 가지고 있는 환아였으며, 1명은 신세뇨관 간질성신염이었으며 1명은 감염 후 사구체신염 등의 다른 신질환이거나 전신적 증상과 관련된 2차 신증후군 환아였다. 신경모세포종인 3명의 환아와 급성 골수성백혈병 4명과 악성빈혈 5명인 경우 항암요법으로 인한 2차성 신증후군 환아였다. 1명은 제형이 다른 시럽제제(Sandimmun<sup>®</sup>)로 변경한 신증후군 환아였다. 나머지 2명은 6개월 이전에 cyclosporine 투약을 중지한 경우였다.

##### 나. 이학적 분포

포함기준에 해당하는 30명의 신증후군 환아 중 남아 22명(73%) 여아가 8명(27%)으로 이 질환의 특징적인 남아편향을 반영하고 있다.<sup>2)</sup> Cyclosporine 치료 개시시점을 기준으로 평균 나이는  $10.3 \pm 3.9$  세였고, 평균 신증후군이 발병한 나이는  $7.3 \pm 3.1$  세로 신증후군의 유병 기간은  $4.2 \pm 2.7$  년이었다. 평균 몸무게는 남아  $37.0 \pm 13.8$  kg, 여아  $30.6 \pm 11.9$  kg 이고 평균 신장은 남아  $137.7 \pm 19.2$  cm, 여아  $129.4 \pm 20.0$  cm로 1998년 한국 소아학회에서 발표한 정상소아 발달 기준치와 비교하여 평균 몸무게와 신장은 평균 나이에 적절한 성장속도를 보였으나 이들 중 5명은 비만이고, 2명은 성장부진 환아였다(Table 2).

##### 다. 스테로이드 반응성 및 조직학적 분류에 따른 분포

총 30명의 신증후군 환아 중 스테로이드 반응상태에 대한 분류로 스테로이드 의존성 환아가 24명, 빈발 재발성 환아가 4명, 스테로이드 저항성 환아가 2명이었다. 조직학적 측면에서 ISKD의 신생검의 기준에 해당되는 환아 19명에서는 신생검을 시행하였고 나머지

**Table 2. Demographic data**

	Male (n=22)	Female (n=8)	Total (n= 30)
Weight (kg)	37.0 ± 13.8	30.6 ± 11.9	35.3 ± 13.5
Height (cm)	137.7 ± 19.2	129.4 ± 20.0	135.5 ± 19.5
Age at nephrotic syndrome (yr)	7.6 ± 3.1	6.4 ± 2.9	7.3 ± 3.1
Age at CS Tx (yr)	10.7 ± 3.8	9.0 ± 4.0	10.3 ± 3.9
Duration of disease prior to start of CS Tx (yr)	4.5 ± 1.9	3.8 ± 4.9	4.2 ± 2.7

Numbers are expressed as mean ± SD, Tx: therapy

**Table 3. Number of patients according to histopathologic diagnosis**

Steroid response	Histopathology				Total
	MCNS	FSGS	MPGN	No diagnosis	
SD	20	3	-	1	24
FR	4	-	-	-	4
SR	-	-	2	-	2
Total	24	3	2	1	30

Histopathologic classification according to steroid response ( $p < .001$ ; significant). SD: steroid dependence, FR: frequent relapse, SR: steroid resistance. MCNS: minimal change of nephrotic syndrome, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, MPGN: membranous proliferative glomerulonephropathy

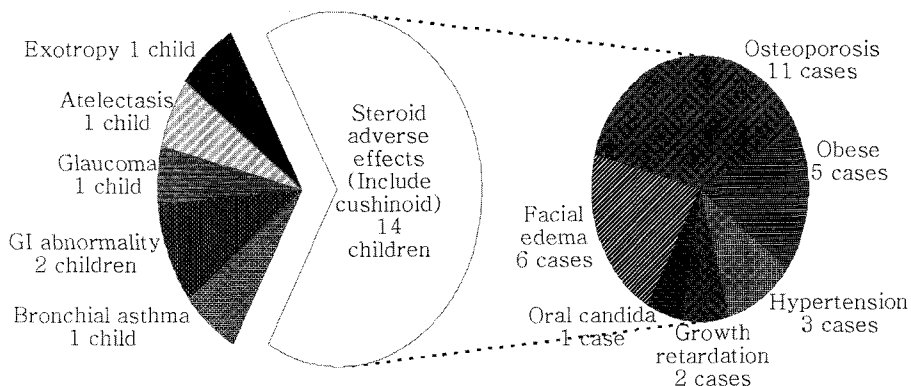
11명에서는 임상적인 특징을 통하여 대상 환아를 조직학적으로 분류한 결과 미세변화형(minimal change of nephrotic syndrome, MCNS) 환아가 24명, 국소분절성 사구체신염(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 환아가 3명, 막성사구체신염(membranous proliferative glomerulonephropathy, MPGN) 2명, 그리고 진단되지 않는 환아 1명으로 분류되었다.<sup>8)</sup> 스테로이드 반응성에 대한 조직학적 소견에 대한 분류는 Table 3과 같고 조직학적소견과 스테로이드의 반응성과는 통계학적으로 유의성 있는 연관성을 보이나 대상 환아의 수가 적으므로 유의성을 판단하기 어렵다( $p < .001$ ).

라. 동반 질환 및 스테로이드 부작용에 따른 분포 Cyclosporine 치료 전 신증후군 이외의 다른 질환여

부와 치료직전 이학적 검사결과 스테로이드 부작용으로 Cushingoid 증상을 보이는 환아 14명(골다공증 11례, 안면부종 6례, 구강칸디다증 1례, 성장장애 2례, 고혈압 3례, 비만 5례 포함)이 있었고 신증후군 이외의 동반질환의 경우 사시 1명, 무기폐 1명, 녹내장 1명, 위장장애 1명, 기관지 천식 1명이 있었다(Fig. 1).

**Cyclosporine의 치료효과  
관해 및 관해유지**

Cyclosporine의 치료기간 6개월 동안의 평균 투여용량 및 혈중 농도는 각각  $3.8 \pm 0.9$  mg/kg/day과  $134.6 \pm 136.2$  ng/ml 였다(Table 4). 대상 환아 총 30명 중 26명(86%)에서 완전관해를 보였고 3명(10%)에서 부분관해



**Fig. 1. Clinical features before cyclosporine therapy.**

**Table 4. Serial blood cyclosporine levels and dosages of cyclosporine in children with nephrotic syndrome**

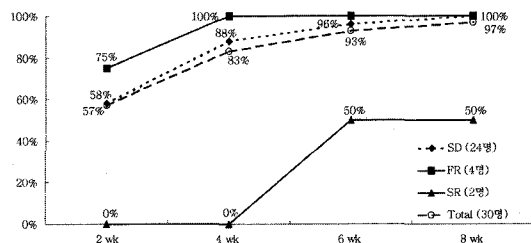
Month	0 mo.	1 mo.	2 mo.	3 mo.	4 mo.	5 mo.	6 mo.	Total
Dosage of CS (mg/kg/day)	3.7±0.9	3.8±0.9	3.7±1.0	3.7±0.9	3.8±0.9	3.9±0.9	4.0±0.8	3.8±0.9
Blood CS level (ng/ml)		117.0±107.7	165.3±144.3	145.9±132.5	116.6±131.4	147.8±176.3	86.0±95.2	134.6±136.2

Numbers are expressed as mean ± SD

를 보여 총 29명(97%)에서 관해를 보였다. 1명에서 cyclosporine에 대하여 반응을 보이지 않았다(Fig. 2). 관해에 도달하는 시간은 4주 이내에 26명(83%)이 관해에 도달하였으며 2명은 6주 이내, 1명은 8주 이내에 도달하였다(Fig. 3). 치료 기간 중 관해의 유지여부는 24명(83%)에서 6개월 동안 관해가 지속되었으며 5명에서는 1~2회 정도의 재발을 경험하였고 재발하기까지의 시간은 치료개시 후 평균 92.8일(range: 41~162일)이었다(Fig. 3).

스테로이드 반응성별로 검토한 결과 24명의 스테로이드 의존성 환자에서 완전관해 22명(92%) 부분관해 2명(8%)으로 24명 모두 관해를 보였다. 이중 19명(79%)에서 관해가 지속되었으며 5명(21%)에서는 치료기간 중 1~2회의 재발을 보였다. 4명의 빈발재발성 신증후군 환자에서는 4명 모두(100%) 6개월간 완전관해가 지속되었다. 2명의 스테로이드 저항성 환자에서는 1명은 부분관해를 보였으며 6개월간 관해를 유지하였으나 1명에서는 치료기간 중 반응이 없었다. 대상 환아에 대한 cyclosporine의 관해율과 스테로이드 반응성은 통계학적으로 상당한 연관성이 있는 것으로 나타났다( $p=.006$ ) (Tables 5, 6). 스테로이드 반응성별 관해도달 시간은 Fig. 3과 같으며 스테로이드 의존성 및 빈발재발성 환아들 중 80% 이상이 4주 이내 관해에 도달하였으나 관해에 도달하는 시간과 스테로이드 반응성과는 유의한 상관관계는 없었다( $p=.48$ ).

조직학적 분류별로 검토한 결과 24명의 MCNS 환아 중 완전관해 23명(96%), 부분관해 1명(4%)이었으며, 3명의 FSGS 환아 중 완전관해 2명(67%), 부분관

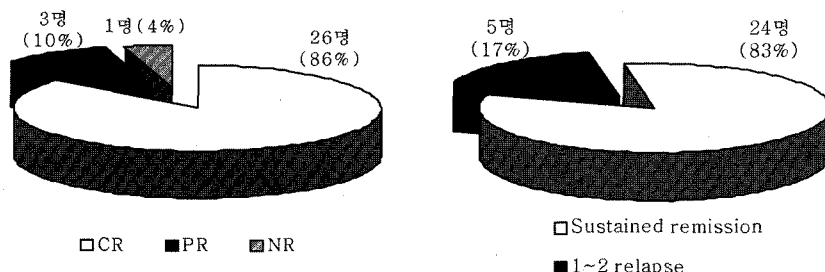


**Fig. 3. Time to remission in SD, FR and SRNS; The cumulative percent (%) probability of time to remission of CR and PR (total 30 children). Time to remission according to steroid response ( $p<.48$  : not significant).**

해 1명(33%)으로 MCNS, FSGS 환아 모두 관해가 왔다. 그러나 2명의 MPGN 환아의 경우 1명에서는 부분관해가 왔으나 스테로이드 반응성상 스테로이드 저항성으로 판명된 1명에서는 cyclosporine 치료기간 중 반응이 없었다. 대상 환아에 대한 cyclosporine의 관해율과 환아의 조직학적 특성과도 통계학적으로 상당한 연관성이 있는 것으로 나타났으나( $p=.0013$ ) 환아의 수가 적으므로 유의성을 단정할 수는 없다(Tables 5, 6).

**증상의 개선**

신증후군 환아의 증상으로서 저알부민혈증 고지혈증의 지표로서 혈청 단백, 알부민, 콜레스테롤 농도의 경우 cyclosporine 치료전 각각  $5.0 \pm 1.1$  g/dl,  $2.6 \pm 1.0$  g/dl,  $351.8 \pm 144.4$  mg/dl로 모두 정상수치범위를 크게 벗어나 있었으나 치료 1개월 후  $5.6 \pm 1.2$  g/dl,  $3.0 \pm 1.1$  g/dl,  $345.7 \pm 125.7$  g/dl로 수치의 호전을 보였으며, 6개



**Fig. 2. Remission rates and sustained remission during 6-month treatment of cyclosporine.**

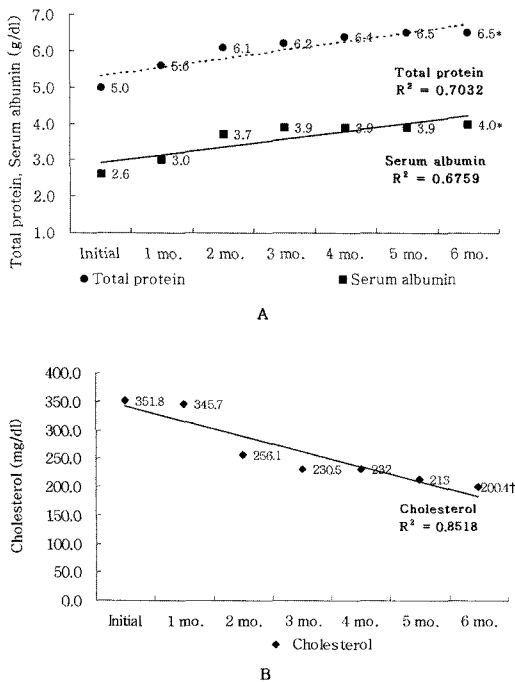
**Table 5. Outcomes of cyclosporine therapy in steroid response and histopathology**

		CR	PR	NR
Steroid response	SDNS n=24(%)	22 (92)	2 (8)	-
	FRNS n=4(%)	4 (100)	-	-
	SRNS n=2(%)	-	1 (50)	1 (50)
Histopathology diagnosis	MCNS n=24(%)	23 (96)	1(4)	-
	FSGS n=3(%)	2 (67)	1 (33)	-
	MPGN n=1(%)	-	1 (50)	1 (50)
	Others n=1(%)	1 (100)	-	-
	Total n=30(%)	26 (86)	3 (10)	1 (4)

CR : Complete remission, PR : partial remission, NR : no response, SD: steroid dependence, FR: frequent relapse, SR: steroid resistance. MCNS: minimal change of nephrotic syndrome, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, MPGN: membranous proliferative glomerulonephropathy. Clinical remission according to steroid response ( $p<.006$  : significant). Clinical remission according to histopathologic classification ( $p<.0013$ : significant)

**Table 6. Clinical courses during cyclosporine therapy in steroid response**

	SDNS (%)	FRNS (%)	SRNS (%)	Total (%)
Sustained remission	19 (79)	4 (100)	1 (50)	24 (80)
Relapsed during therapy	5 (21)	-	-	5 (17)
No response	-	-	1 (50)	1 (3)
Total	24 (100)	4 (100)	2 (100)	30 (100)



**Fig. 4. Serum levels of total protein, albumin and cholesterol before and after cyclosporine therapy. A. Total protein and albumin levels : \* $p<.05$  when compared to the initial level. B. Cholesterol levels : † $p<.05$  when compared to the initial level.**

월 후  $6.5 \pm 0.8$  g/dl,  $4.0 \pm 0.6$  g/dl,  $200.4 \pm 65.2$  g/dl로 정상수치범위에 들었다( $p<.05$ ) (Fig. 4) (Table 7).

**스테로이드 단일치료시와의 비교**

Cyclosporine 치료 전 deflazacort를 6개월 이상 사용한 환아 25명을 대상으로 deflazacort 단일치료시와 cyclosporine 치료시 각각 6개월을 비교하여 관해유지, 재발, 사용한 스테로이드 용량 및 스테로이드로 인한 부작용 발생에 대하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

가. 치료기간 중 관해유지 기간, 재발을 및 재발 빈도 관해유지 기간과 재발환아의 수 그리고 재발빈도를 비교한 결과 cyclosporine 치료시 관해유지 기간은  $99.1 \pm 55.6$ 일에서  $155.0 \pm 37.3$ 일로 증가하였으며( $p<.0001$ ) 재발환아의 수는 23명(92%)에서 5명(20.0%)으로 감소하였고 환아 당 재발한 빈도 역시  $2.4 \pm 1.5$  회에서  $0.2 \pm 0.6$  회로 현저하게 감소하였다( $p<.0001$ ) (Fig. 5).

**나. 스테로이드 감량효과 및 스테로이드 부작용**

Cyclosporine 치료 기간동안 사용한 deflazacort 평균 용량은  $7.5 \pm 3.4$  mg/m<sup>2</sup>/day로 스테로이드 단일치료시 평균 용량  $19.8 \pm 3.7$  mg/m<sup>2</sup>/day의 37.7%에 머물러 유의성 있는 스테로이드 감량효과를 보였다( $p=.0033$ ) (Table 8). Deflazacort의 중단여부도 스테로이드 단일 치료시는 모든 환아에게서 투여 중단시 신증후군의 재

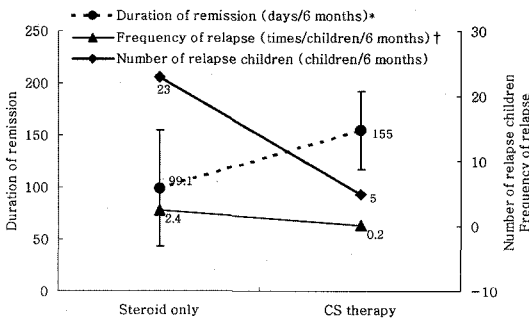
**Table 7. Laboratory data during cyclosporine therapy**

TEST	0 mo.	1 mo.	2 mo.	3 mo.	4 mo.	5 mo.	6 mo.
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	9.0 $\pm$ 3.3	11.1 $\pm$ 3.3	9.7 $\pm$ 3.2	8.6 $\pm$ 3.1	9.7 $\pm$ 3.4	9.6 $\pm$ 3.3	8.5 $\pm$ 2.1
RBC ( $\times 100^3/\mu\text{l}$ )	5.0 $\pm$ 0.3	5.1 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 0.3	4.9 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 0.4
Hb (g/dl)	14.5 $\pm$ 1.0	14.6 $\pm$ 1.2	14.3 $\pm$ 1.2	14.2 $\pm$ 1.2	13.7 $\pm$ 0.9	13.5 $\pm$ 0.9	13.7 $\pm$ 1.5
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	319.4 $\pm$ 121.1	359.0 $\pm$ 96.6	323.2 $\pm$ 101.0	308.9 $\pm$ 107.2	306.3 $\pm$ 89.5	324.6 $\pm$ 67.4	297.0 $\pm$ 51.9
P <sub>Total</sub> (g/dl)	5.0 $\pm$ 1.1	5.6 $\pm$ 1.2	6.1 $\pm$ 1.1	6.4 $\pm$ 1.0	6.2 $\pm$ 0.8	6.5 $\pm$ 0.8	6.5 $\pm$ 0.8
Albumin (g/dl)	2.6 $\pm$ 1.0	3.0 $\pm$ 1.1	3.7 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 0.8	3.9 $\pm$ 0.6	4.0 $\pm$ 0.6
Scr (mg/dl)	0.5 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.2
BUN (mg/dl)	9.7 $\pm$ 2.8	9.4 $\pm$ 3.1	9.3 $\pm$ 3.2	9.7 $\pm$ 3.5	10.6 $\pm$ 5.0	10.7 $\pm$ 4.3	11.5 $\pm$ 3.0
BUN/Scr	21.3 $\pm$ 8.1	22.0 $\pm$ 11.3	17.6 $\pm$ 5.8	18.4 $\pm$ 8.8	21.5 $\pm$ 10.1	22.4 $\pm$ 9.1	21.6 $\pm$ 7.8
Bili <sub>Total</sub> (mg/dl)	0.2 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.5
ALT (U/dl)	15.5 $\pm$ 7.9	18.3 $\pm$ 7.2	15.9 $\pm$ 7.1	14.2 $\pm$ 7.2	13.1 $\pm$ 8.3	13.2 $\pm$ 5.1	13.0 $\pm$ 5.5
AST (U/dl)	20.2 $\pm$ 5.5	20.0 $\pm$ 5.4	18.3 $\pm$ 4.2	19.1 $\pm$ 4.9	19.0 $\pm$ 5.5	20.7 $\pm$ 3.7	19.3 $\pm$ 3.8
ALP (U/dl)	164.0 $\pm$ 58.5	163.0 $\pm$ 56.4	159.5 $\pm$ 51.1	182.3 $\pm$ 70.2	188.2 $\pm$ 78.3	208.2 $\pm$ 83.1	214.3 $\pm$ 98.1
Cholesterol (mg/dl)	351.8 $\pm$ 144.4	345.7 $\pm$ 125.7	256.1 $\pm$ 104.0	230.5 $\pm$ 86.0	232.0 $\pm$ 105.7	213.0 $\pm$ 85.2	200.0 $\pm$ 65.2
Glucose (mg/dl)	95.3 $\pm$ 12.6	93.7 $\pm$ 12.4	92.0 $\pm$ 10.0	98.4 $\pm$ 20.2	94.5 $\pm$ 10.0	94.1 $\pm$ 12.5	91.3 $\pm$ 10.2
Uric acid (mg/dl)	4.5 $\pm$ 4.5	4.5 $\pm$ 1.1	4.5 $\pm$ 0.9	5.1 $\pm$ 1.3	4.7 $\pm$ 1.1	5.0 $\pm$ 1.1	5.3 $\pm$ 1.1
K (mmol/l)	4.3 $\pm$ 0.4	4.3 $\pm$ 0.5	4.2 $\pm$ 0.3	4.5 $\pm$ 0.7	4.4 $\pm$ 0.5	4.3 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.3
Na (mmol/l)	138.7 $\pm$ 2.4	38.6 $\pm$ 2.8	139.4 $\pm$ 2.2	136.9 $\pm$ 6.2	137.9 $\pm$ 2.4	139.6 $\pm$ 4.4	139.6 $\pm$ 4.6

Number are expressed as mean  $\pm$  SD

Albumin  $p < .005$ , ALP  $p < 0.04$ , Total bilirubin  $p < .0001$ , P total  $p < .05$ , Cholesterol  $p < .05$ : significant

Others  $p > .1$ : not significant



**Fig. 5. Duration of remission, frequency of relapse and number of relapse children : \* $p < .0001$ , † $p < .0001$  when compared cyclosporine therapy with steroid only therapy groups.**

발로 인하여 불가능 하였으나 cyclosporine 치료시 10명(33.3%)에서는 중단할 수 있었다. 스테로이드 부작

용을 보이는 환자 14명중 4명에서 cyclosporine 치료시 Cushinoid 증상을 보여 71% 감소하였다.

**Cyclosporine 치료의 안전성**

치료기간 6개월간의 부작용은 다모종의 경우 모든 환자에게서 나타났으나 심각한 정도는 1명에서 있었으며, 간 효소 수치상승이 6명에서 나타났으며 이중 심각한 상승을 나타내는 경우는 1명 있었다. 혈중 콜레스테롤 상승은 6명, 치욕증식 1명, 감염증으로 항생제를 투여 받은 경우가 4명, 신장기능 감소 1명, 고혈압 1명, 부비동염 1명, 구역질 1명, 속쓰림 1명, 복부통증 2명, 심각한 여드름 1명, 혈당상승 2명, 헤모글로빈 상승 1명, 백혈구 증가 1명, 어지러움 1명, 우울증 1명 등이었다. 그러나 이상의 부작용으로 인하여 cyclosporine 의 투약을 중지할 필요는 없었다(Table 9).

Cyclosporine 치료기간 동안 매 4주마다 시행한 실험실 결과는 Table 7과 같고 cyclosporine 치료 전후의

**Table 8. Dosages of deflazacort**

Month	1 mo.	2 mo.	3 mo.	4 mo.	5 mo.	6 mo.	Total
Steroid only Tx	16.9 $\pm$ 19.9	22.9 $\pm$ 25.5	15.2 $\pm$ 20.5	18.2 $\pm$ 23.2	21.4 $\pm$ 24.6	24.5 $\pm$ 27.0	19.8 $\pm$ 23.5
Cyclosporine Tx	13.4 $\pm$ 16.2	7.8 $\pm$ 9.4	4.2 $\pm$ 5.1	7.9 $\pm$ 13.1	7.5 $\pm$ 11.5	4.1 $\pm$ 7.1	7.5 $\pm$ 13.3*

Numbers are expressed as mean (mg/m<sup>2</sup>/d)  $\pm$  SD

\*Compared between two groups (steroid only vs. cyclosporine therapy) :  $p < .0033$



**Table 9. Adverse effects of cyclosporine**

Adverse effects	Frequency (%)*	Adverse effects	Frequency (%)
Sinusitis	1 (3.3)	Oral candida	1 (3.3)
Nausea	1 (3.3)	UTI	1 (3.3)
Heartburn	1 (3.3)	Varicella	1 (3.3)
Abdominal pain	2 (6.7)	Influenza	1 (3.3)
Cholesterol elevation	6 (20.0)	ALP elevation	4 (13.3)
Hypertension	1 (3.3)	AST elevation	1 (3.3)
Hypertrichosis	30 (100.0)	ALT elevation	1 (3.3)
Acne	2 (6.7)	Srccr elevation	1 (3.3)
Glucose elevation	2 (6.7)	Dizziness	1 (3.3)
Hemoglobin elevation	1 (3.3)	Depression	1 (3.3)
WBC decrease	1 (3.3)	Gingival hypertropy	1 (3.3)

\*이상반응의 경우 한 환아에 대하여 중복되어 나타나는 경우가 있으므로 총 빈도수는 총환아의 수보다 많으며, % 값은 총 30명의 환아에 대한 각 항목의 비율이다.

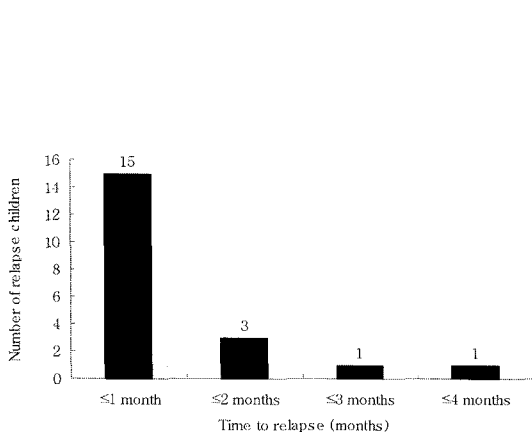
일반 혈액검사 수치(CBC) 및 일반 화학적 검사(Blood chemistry) 수치들에서 ALP ( $p<.04$ )와 total bilirubin ( $p<.001$ )의 경우 통계학적인 유의함을 보이지만 임상적인 의의는 없었으며 그 외의 결과들에서는 유의한 변화를 관찰 할 수 없었다.

### 고찰

Cyclosporine은 1972년 Borel이 fungus에서 추출한 11개의 아미노산으로 구성된 hydrophobic cyclic endopeptide로 70%가 cytochrome P-450 (cytochrome oxidase system)을 통하여 간에서 대사되며 친유성이 강한 물질로 경구투여시 생체이용률은 약 30%로 낮고 개인마다 흡수되는 정도가 다양하며 환자의 임상적인 상태에 의해 영향을 많이 받는 특성을 가지고 있다.<sup>16,17)</sup> Cyclosporine은 *in vivo*와 *in vitro*에서 강력한 면역억제력이 알려져 있으며 다른 면역억제제와는 달리 매우 선택적으로 T 임파구에 작용한다. 즉 helper T 임파구에서 lymphocyte의 생성을 억제하여 면역 억제 작용을 한다. 그러나 대식 세포, 과립구 자연살세포에는 영향을 주지 않고 골수세포에도 억제 작용을 하지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>13,18-20)</sup>

### Cyclosporine 치료 중단 후 재발

Cyclosporine 치료 중단 후 재발은 6개월 이후 연속하여 cyclosporine을 투여하는 2명을 제외한 총 28명 중 8명(28.6%)에서는 투여 중단 후 4개월간의 외래 방문을 통하여 추적 관찰한 결과 재발하지 않았으며, 20명(71.4%)은 재발하였다. 재발하기까지 걸리는 시간은 평균 29.2일(range: 1~113일)로 15명의 환아가 4주 이내에 재발을 경험하였다(Fig. 6). 재발한 환아 중 10명(50%)은 cyclosporine을 재투여 하기 시작 하였으며 나머지 10명(50%)에서는 deflazacort를 증량 투여하였다.



**Fig. 6. Number of relapse children after cessation of cyclosporine therapy (n=20).**

1976년 Borel 등은 cyclosporine이 동종이식 거부반응과 자가면역 질환의 면역치료에 대하여 효과가 있음을 보고 하였다. Cyclosporine이 신증후군에서 단백뇨를 감소시키는 작용기전은 크게 3가지로 설명할 수 있다. 첫 번째 기전은 면역학적으로 항원제시세포에 의한 interleukin-2 및 다른 lymphokine의 생성을 억제시키면서 대식 세포와 과립구에 의한 염증반응을 억제시키는 것으로 알려져 있다.<sup>20,21)</sup> 두 번째 기전은 사구체 기저막의 투과율의 변화를 들 수 있다. 세 번째 기전은 cyclosporine으로 인하여 신혈관축이 유발되는 것으로 알려져 있다. 이러한 작용기전은 동시에 고혈압과 사구체 여과속도의 감소를 유도할 수 있으나 그 발생빈도는 드문 것으로 알려져 있다.<sup>15)</sup>

한편 일반적으로 소아 신증후군 환자의 조직학적인 분포는 MCNS 환아의 경우 5세 이하의 경우 70%를

차지하나 5세 이상 소아에서는 20~30%를 차지하는 것으로 알려져 있다. FSGS의 경우 평균 6세 이상의 소아에서 주로 나타나며 MPGN의 경우 성인에서 흔히 나타나는 조직형으로 소아에서는 흔치 않다. 본 연구에서도 MCNS 24명, FSGS 3명, MPGN 2명으로 소아 신증후군의 조직학적 분포의 특성을 잘 반영하고 있었다. MCNS 환자의 약 95%와 FSGS 환자의 20%에서는 스테로이드에 반응하여 관해에 도달하지만 불행히도 이중 약 60%가 스테로이드 의존성이나 빈발성재발을 경험하는 것으로 알려져 있다. 본 연구의 대상환자 중 14명의 환자에서 한두 가지의 심각한 스테로이드 부작용을 나타내고 있었는데 이는 잘 알려진 사실로서 오랜 기간 신증후군을 앓고 스테로이드 의존성과 빈발성재발로 인하여 스테로이드에 장기간 노출된 소아의 경우 고지혈증, 고혈압, Cushinoid 증상 및 당뇨 등의 스테로이드 부작용을 경험하는 것으로 보고되어있다.<sup>1,6)</sup>

본 연구에서 cyclosporine의 6개월 동안의 평균 투여량은  $3.8 \pm 0.9$  mg/kg/day 였다. 1993년 Ryojiro 등은 3~5 mg/kg/day 의 6개월 요법과 2.5 mg/kg/day 의 12개월 요법을 비교한 결과 저용량의 경우에도 스테로이드 독성을 감소시킬 수 있었고 15 중 14명에 있어서 obese-scale도 감소시켰음을 보고 하였다. 투여 중지 후 재발율은 저용량을 12개월 유지할 때보다 고용량으로 6개월 치료시 더 증가하였고 심지어 저용량인 경우 혈중최저농도가 더 낮음에도 불구하고 치료기간 동안의 재발율의 유의한 차이는 없었다.<sup>22)</sup> 그러나 저용량 요법의 경우라도 cyclosporine의 장기간 사용과 신증후군에서의 중단시 높은 재발률로 인한 장기간 사용은 만성신독성의 문제점이 있다. 또한 cyclosporine의 심각한 부작용인 신독성의 경우 용량 및 혈청 cyclosporine 농도와 신장조직학적 변화 정도는 상관관계가 없다는 보고도 있으며 오히려 cyclosporine 장기간 사용은 신독성 및 cyclosporine으로 인한 기타 부작용의 발생 위험률을 증가시킬 수 있다고 보고하고 있다.<sup>23)</sup>

Meyrier 종합문헌에 보고 되어 있는 소아의 cyclosporine에 대한 관해율은 89%였다. 또한 Niaudet 등은 스테로이드 반응성에 따라 구분하였는데 스테로이드 의존성에서는 80%, 스테로이드 저항성에서는 57%의 관해율을 보고하였고 조직학적 분류에 따른 cyclosporine의 반응은 미세변화 신증후군에서 75%, 극소성 사구체 경화증에서 35%의 관해율을 보고 하였다. 다시 말해서 cyclosporine은 스테로이드 의존성 미세변화신증후군에서 가장 높은 반응률을 보이는 것을 알 수 있다.<sup>24,25)</sup>

특발성 신증후군 중에서 스테로이드 저항성 신증후군에 대한 cyclosporine의 치료효과는 스테로이드 의존

성, 빈발재발성 신증후의 경우보다는 비교적 낮은 것으로 보고 되어있다.<sup>26-28)</sup> 기존의 연구들에서 cyclosporine 단일치료시 스테로이드 저항성 신증후군에서 20-30%의 관해율을 보고하고 있으며, Ponticelli 등은 스테로이드 저항성 신증후군에서 cyclosporine 단일 치료군과 대조군(신증후군에서 나타나는 증상에 대한 대증치료만을 함)을 비교한 결과 cyclosporine 단일치료를 한 22명중 7명에서 완전관해에 도달하였으나 대조군에서는 완전관해에 도달한 환자가 없었다.<sup>29)</sup> Myerier 등은 스테로이드 저항성 환자들에서 cyclosporine과 저용량 스테로이드의 병용 치료시 24%가 완전관해에 도달하였으나 cyclosporine 단일 치료시 14%가 완전관해에 도달한 것으로 보고하여 저용량 스테로이드의 cyclosporine 병용치료가 더 효과적임을 알 수 있다.<sup>30)</sup>

본 연구에서 28명의 스테로이드 의존성, 빈발재발성 신증후군환자에게 6개월간 cyclosporine과 저용량의 deflazacort를 투여한 결과 24명(82%)에서 지속적인 관해가 관찰되었고 4명(14%)에서는 치료 기간 중 재발을 하였으나 재발 빈도가 크게 감소하였으며 이는 기존의 cyclosporine의 경우용 제제를 사용한 각종 연구에서 보고한 70-90%의 관해 지속율과 비슷한 결과이다. 최근의 연구들에서 cyclosporine은 스테로이드 의존성과 빈발재발성 신증후군 환자에서의 관해를 유지하는데 효과적인 약물로 보고 되고 있다. Cyclosporine으로 치료 시 재발빈도가 현저하게 감소하였고 병용하는 스테로이드 용량의 감량이 가능하였다. 이로 인하여 스테로이드로 인한 Cushinoid 증상들의 감소를 관찰 할 수 있었으며 대부분의 환자들에서 발육부진이 개선되었음을 보고하고 있다.<sup>24,31-33)</sup>

신증후군의 치료제로서 cyclosporine에 의한 부작용은 다모증(18%), 혈청 뇨산의 증가, 간기능이상(11%), 혈청 칼륨의 증가, 마그네슘의 감소, 잇몸비대(16%), 소화기 장애, 중추신경 장애(두통(3%), 진전(4%), 이상감각증(6%)), 감염 등이 있으나 대개 이러한 부작용으로 인해 치료를 중단할 만큼 심하지는 않다. 치료를 중단할 정도로 심각한 부작용은 고혈압(3.5%), 패혈증, 악성종양이 보고되어 있으나 발병율이 낮을 뿐 아니라 동약제로 인하여 발생한 것인지에 대해서는 아직 확실치 않다.<sup>34,35)</sup>

Cyclosporine 투여 후 가장 중요하게 생각해야 하는 것은 신독성이다. 기전은 확실히 알려지진 않았으나 신세뇨관 손상에 의한 renin-angiotensin aldosterone system의 자극으로 신장의 혈관수축 또는 동물실험상 사구체 근접부 장치의 증식으로 인한 변화된 사구체 여과율의 신장내 조절 등이 가능한 원인으로 생각된다. 이러한 cyclosporine의 신독성은 용량을 감소시키거나 중단 시 가역적인 것으로 알려져 있다.<sup>36)</sup> Niaudet

등이 45명의 특발성 신증후군 환자에게 혈중치 50~150 ng/ml로 유지하면서 cyclosporine을 6 mg/kg/day로 2-8개월간 투여후 신조직생검을 시행하였는바 신기능이 정상을 유지하였던 환자에서 혈관과 간질에 이상소견을 보였다. 즉 cyclosporine 치료기간 중 혈중 creatinine치의 증가나 creatinine clearance의 감소는 없었어도 신생검상 신독성 소견이 나타날 수 있으므로 cyclosporine의 치료전과 치료후 1년이상 장기간의 cyclosporine 치료가 필요한 경우에는 반드시 신조직생검을 해야 한다고 했다.<sup>37)</sup> Tejani 등은 5.5 mg/kg/day 이하를 투여할 경우에는 20개월간의 치료에도 신조직 검사상 이상소견을 보이지 않았음을 보고한 바 있다.<sup>28)</sup> 본 연구에서도 30명중 단 1명만이 6개월 동안의 유의한 혈중 creatinine 농도가 유의하게 상승하였으나 1례의 신독성도 발견되지 않았으며, 신증후군 환자의 치료에 있어서 cyclosporine의 치료량은 아직 확립되어 있지 않으나 cyclosporine의 투여량을 재발 방지에 필요한 최소한의 용량을 사용함으로써 우려되는 신독성을 피할 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구의 결과는 cyclosporine과 저용량 deflazacort의 6개월간의 병용요법은 스테로이드 의존성, 빈발재발성 신증후군 환자에서 관해를 유지하는데 효과적이면서 cyclosporine을 장기간 투여하지 않으므로 해서 신독성의 위험을 감소시킬 수 있음을 보여주고 있다.

신증후군에서 cyclosporine 치료시 문제점은 cyclosporine의 신증후군에 대한 작용은 발현시간이 빠르고 투여용량에 비례하는 대신 투약을 중단하면 곧 작용이 소실되어 높은 재발율을 보인다는 것이다.<sup>38,39)</sup> 이는 본 연구에서 관찰한 것처럼 투여 4주 이내에 26명(83%)이 관해에 도달하고 투약중단 후 4개월 이내에 71.4%에서 재발을 하였는데 이는 cyclosporine의 용량과 투여기간 등에 따라 큰 차이가 있다고 보고 되어 있다.<sup>14,40)</sup>

## 결 론

소아 신증후군에서의 cyclosporine의 효과와 치료제로서의 부작용을 평가하기 위해 cyclosporine과 저용량의 스테로이드와 병용으로 6개월간 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 30명의 신증후군 환자 중 남아가 22명 여아가 8명으로 남아 편향적이었으며 cyclosporine 치료 개시시점을 기준으로 평균 나이는 10.3세 신증후군이 발병한 나이는 7.3세였다. 평균 몸무게와 평균 신장은 남, 여아 모두 평균 나이에 적절한 성장속도를 나타내었다. 스테로이드 반응상태와 조직학적 분류로서 스테로이드 의존성이면서 미세변화형 신증후군 환자가 20명으로 가장 많았고 스테로이드 저항성인 신증후군 환아 2명

은 모두 조직학적으로 MPGN으로 판명되어 이 조직형의 스테로이드에 대한 낮은 관해율을 반영하고 있다. 한편 대상 환자 중 14명의 환자에서 장기간 스테로이드의 사용으로 인한 심각한 스테로이드 부작용을 보였다.

2) 대상 환자 총 30명의 6개월 동안의 평균 cyclosporine 용량은  $3.8 \pm 0.9$  mg/kg/day 로 저용량의 cyclosporine이 투여되었다.

3) 28명의 SDFR 신증후군환아에서 26명(92.9%)이 완전관해, 2명(7.1%)이 부분관해로 모두 관해에 도달하였으며 이들 중 23명(82.1%)은 6개월간 관해가 지속되었고 5명(17.9%)에서만 관해 후 1~2회의 재발이 있었으므로 cyclosporine 치료는 SDFR 신증후군 환아에서 매우 높은 관해율과 관해유지 효과를 보였다. 스테로이드에 반응하지 않았던 2명의 SR 신증후군 환아 중에서도 1명에서는 치료효과가 없었으나 1명에서는 6개월간 관해를 유지하는 효과를 보였다. 치료효과가 없었던 1명을 제외한 29명의 환자 중 26명(83%)이 4주 이내에 관해에 도달하였다.

4) 혈청 단백, 알부민, 콜레스테롤수치는 cyclosporine 치료 개시시와 비교하여 6개월 후 정상 수치를 보여 신증후군의 증상 개선효과를 보였다. 또한 관해유지 기간과 치료기간 중 재발한 환자의 수, 그리고 재발빈도 등에서 현저한 개선 효과를 나타내었으며 투여된 deflazacort의 용량도 스테로이드 단일 요법시의 37.7%로서 현저한 감량효과를 보였으며 투여 중단도 가능하게 되었다. 이러한 스테로이드 감량효과는 스테로이드로 인한 부작용의 발생에 있어서도 스테로이드 단일요법시의 14명에서 4명으로 크게 감소하였다.

5) 부작용으로서 다모증의 경우 30명 모두에서 나타났고, 그 외 다수의 경증도의 부작용이 발생하였으나 이것으로 인하여 cyclosporine의 투여를 중단하게 된 환아는 없었다. Cyclosporine 치료 전후의 일반 혈액검사 수치 및 일반 화학적 검사 수치들에서 유의한 변화는 없었으며, cyclosporine 치료에 있어서 가장 우려되었던 신독성을 보이는 환아도 없었다.

6) Cyclosporine의 투여 중지 후 20명(71.4%)에서 재발하여 높은 재발율을 보였으며 재발한 환자 중 10명(50%)은 신증후군의 재발로 인하여 cyclosporine을 재투여 하기시작 하였으며 나머지 10례(50%)에서는 deflazacort을 증량 투여하였다.

이상의 연구결과, cyclosporine과 저용량 deflazacort의 6개월간의 병용요법은 스테로이드 의존성 및 빈발재발성 신증후군 환자에서 관해를 유지하는데 매우 효과적이었으며 재발빈도가 현저하게 감소하였다. 스테로이드 용량을 감량시키거나 중단하는 것이 가능하게 되어 스테로이드로 인한 부작용의 발생을 최소화 할

수 있었다. 또한 치료 기간 중 투약여부에 영향을 주는 부작용은 없었으며 신독성은 나타나지 않았으므로 cyclosporine의 6개월 요법은 비교적 안전한 것으로 사료된다. 그러나 cyclosporine 투여를 중지할 때에 높은 재발율을 나타내므로 앞으로 심각한 부작용을 초래하지 않으면서 관해유지를 할 수 있는 최소의 용량과 기간을 모색하는 연구들이 계속되어야 할 것이다.

### 참고문헌

- Ponticelli C. Treatment of the nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Autoimmun* 1992; 5(A): 315-324.
- Nash MA, Edelmann JR, Bernstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. *Pediatric Kidney Disease* 1992; 3rd Ed(II): 1247-1266.
- 김 현철, 박 성배. 신증후군. 임상 신장학. 계명대학교 출판부 1992; 248-260.
- 헤리슨 내과학 제 9 부 신장과 요로장애 제 240장 주사구체병변(신증후군), *Harrison online* 2003; 1399~1405.
- Melvin T, Bennett W. Management of nephrotic syndrome in childhood. *Drugs* 1991; 42(1): 30-51.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet* 2003; 362(9384): 629-239.
- Cornfield D, Schwarts MW. Nephrosis: A long term study of children treated with corticosteroids. *J Pediatr* 1966; 68: 507.
- Arneil GC, The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1971; 18: 547-559.
- Anonymous. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5-15 years' observation. A report of the international study of kidney disease in children. *Pediatrics* 1984; 73: 497-501.
- Shibley RT. Deflazacort-an overview of produce development and clinical plan. *Insidescience at Marion Merrell Dow Inc.*
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JD. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83: 45-51.
- 김병길, 권민중. Glucocorticoid 투여를 요하는 소아 신증후군 환아에 대한 Prednisolone과 Deflazacort의 치료효과 및 골대사에 미치는 효과 비교. *대한신장학회지* 1995; 14(2): 1-8.
- 홍인회, 고철우, 구자훈, 조병수, 김지홍, 육진원, 김병길. 소아 특발성 신증후군에서의 cyclosporine A(cypol)의 장기 치료효과. *대한신장학회지* 2001; 20(2): 242-249.
- Sairan VK, Alok Kalia Srinivasan Rajaraman, Travis LB. Secondary resistance to cyclosporin A in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 842-846.
- Yee GC, Salomon DR. Cyclosporine. In: Evans WE et al., eds. *Applied pharmacokinetics* 1992; 3rd Edition
- Morse GD. Pharmacokinetics and clinical tolerance of intravenous and oral cyclosporine in the immediate postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 56: 223.
- Yee GC, Salomon TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (part1). *Cli Pharmacokinet* 1990; 19: 319-332.
- Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interaction with cyclosporin (Part I): *Clin. Pharmacokinet* 1990; 19(4): 319-332.
- Calen RY, White DG, Thiru S. Cyclosporin A in pateints receiving renal allografts from cadaver donors. *The Lancet* 1978; 2: 1323~1325.
- 이영진의 4인. 소아 신증후군환에서 Cyclosporin A의 신독성에 대한 고찰. *대한신장학회지* 1993; 12(4): 557~565.
- Meyrier A. Antiproteinuric and immunological effects of cyclosporin A in the treatment of glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(suppl 1): 80-84.
- Ryojiro Tannaka, Norishige Yoshitaka Kiltano, Hiroshi Ito et al. Long-term ciclosporin treatment in children sixth steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol* 1993; 7: 249-252.
- Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome (review). *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1820~1825.
- Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991; 35(suppl 1): 31-36.
- Meyrier A. Treatment of glomerular disease with cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 931-932.
- Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome: a controlled study. *Am J Dis Child* 1988; 142: 985-988.
- Waldo FB, Kohaut EC. Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporin A. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 180-182.
- Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanithiran M, Ito et al. Cyclosporin A-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988; 33: 729-734.
- Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Ito et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993b; 43: 377-1384.
- Meyrier A, Niaudet P, Brodehl J. Optional use of sand-immun in nephrotic syndrome. Berlin, Springer Verlag 1992: 1-34.
- Capodicasa G, Desanto NG, Nuzzi F, Giodano C. Cyclosporin A in nephrotic syndrome of childhood: a 14-month experience. *Int J Pediatr Nephrol* 1986; 7: 67-72.
- Meyrier A, Noel L, Auriche P, Callard P. The Collaborative group of the societe de nephrologie, Broneer D: Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adults idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994; 45: 446-1456.
- Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamin-Meyrier MC. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine. *Br Med J* 1986; 292: 789-792.
- Frey FJ. Through levels and concentration time curves

- of cyclosporine in patients undergoing renal transplantation. *Clin pharmacol ther* 1988; 43: 55.
35. AHFS Drug information, Cyclosporine. American Society of Hospital Pharmacokinetics. Inc, Bethesda, MD. 1994
36. Bryan D, Myers A. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1986; 30: 964-974.
37. Niaudet P, Tete MJ, Broyer M, Habib R. Cyclosporine and childhood idiopathic nephrosis. *Transplant Proc* 1988; 20: 265-268.
38. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, Fine RN. Long-term cyclosporin A treatment of steroid resistant and steroid dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 583-588.
39. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporin in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 26-32.
40. Phadke K, Ballal S, Maija V. Cyclosporine experience in nephrotic syndrome. *Indian Pediatrics* 1998; 35: 111-116.