

신증후군환자에 대한 사이크로스포린의 유효성 및 안전성 평가를 위한 16주 공개 다기관 제 3상 임상시험

연세대학교 의과대학 내과학교실, 아주대학교 의과대학 신장내과*,
경북대학교 의과대학 내과학교실†, 경희대학교 의과대학 내과학교실†

이호영 · 신석균 · 노현진 · 김홍수* · 신규태* · 김도현*
김용립† · 조동규† · 홍성표† · 이태원† · 임천규† · 김명재†

(요 약)

신증후군 치료에 있어서 스테로이드의 사용과 연관된 당뇨병, 허혈성 골괴사 등과 같은 심각한 부작용 발생과 스테로이드에 대한 저항성 및 의존성 때문에 지속적으로 스테로이드를 사용할 수 없는 환자들이 발생할 수 있으며 최근 이런 환자들의 치료가 새로운 관심이 되고 있다. 이에 저자 등은 스테로이드 사용이 곤란한 64예의 신증후군 환자들을 대상으로 4개 의료기관(연세대 신촌세브란스병원, 아주대병원, 경북대병원, 경희대병원)에서 Cyclosporin A(사이폴-엔®) 연질 캡슐, 중근당: 이하 사이크로스포린) 및 저용량 스테로이드를 16주간 병용 투여했을 때의 유효성과 안전성을 평가하고자 전향적, 공개, 다기관 임상시험(제 III상)을 실시하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 전체 대상환자 64예의 평균연령은 34.8세, 남녀비는 2.4:1, 신증후군 이환기간은 38.0±40.9개월이었고, 미세변화성 질환과 비미세변화성 질환 환자간에 차이는 없었다. 조직학적 진단으로는 미세변화성 질환 31예, 초점성 분절성 사구체 경화증 8예, 막중식성 사구체신염 7예, 막성 사구체신염 14예, 낭창성 신염 2예, B형 간염과 연관된 사구체신염 1예로 비미세변화성 질환에 속하는 전체 환자는 33예였다. 이전 스테로이드 사용에 대한 반응성은 미세변화성 질환에서 스테로이드 의존형 17예, 빈발성 재발형 9예, 스테로이드 저항형 4예, 기타 1예였으며, 비미세변화성 질환에서는 스테로이드 의존형 5예, 빈발성 재발형 5예, 스테로이드 저항형 22예, 기타 1예로 양군간 유의한 차이를 나타내었다(p<0.01).

2) 치료전 혈청 크레아티닌, 알부민, 콜레스테롤 및 24시간 뇨단백량은 미세변화성 질환과 비미세변화성 질환 환자간에 차이를 보이지 않았다. 치료후 16주의 혈청 크레아티닌은 양군간 차이가 없었지만, 알부민, 콜레스테롤, 24시간 뇨단백량은 유의한 차이를 나타내었다(각각 4.3±0.5 vs. 3.5±0.8g/dL, 206.5±63.0 vs. 317.4±153.1mg/dL, 0.7±1.5 vs 3.5±3.0g/day, p<0.05).

3) 조직학적 소견에 따른 사이크로스포린 치료의 반응은 미세변화성 질환군에서 완전관해 23예(85%), 부분관해 1예(4%), 무반응 3예(11%)를 나타내었지만, 비미세변화성 질환군에서는 완전관해 5예(19%), 부분관해 7예(27%), 무반응 14예(54%)를 나타내어 양군간 반응 양상은 유의한 차이를 나타내었다(p<0.05). 스테로이드 반응성에 따른 사이크로스포린의 치료 반응은 스테로이드 의존형에서 완전관해 16예(76%), 부분관해 1예(5%) 및 무반응 4예(19%), 빈발성 재발형에서는 완전관해 10예(91%)와 무반응 1예(9%), 스테로이드 저항형에서는 완전관해 2예(11%), 부분관해 5예(26%) 및 무반응 12예(63%)였으며 스테로이드 사용이 부적응증이었던 환자에서는 부분관해만 2예 나타내어 유의한 차이를 보여주었다(p<0.05).

4) 사이크로스포린 치료 반응률에 대하여 조직학적 소견, 혈청 알부민, 24시간 뇨단백량 및

책임저자: 이호영 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-5423, Fax : 02)364-7655, E-mail : hyl@yumc.yonsei.ac.kr

스테로이드에 대한 반응성 등으로 로짓 다변량 회귀분석(Logistic multiple regression analysis)을 시행한 결과, 스테로이드에 대한 반응성만이 통계적으로 의미가 있었다($p=0.03$, RR 7.08).

5) 치료중 사이크로스포린과 연관된 부작용은 미세변화성 질환 환자에서 중이염 1예, 소화장애 2예, 열감 1예가 발생하였으며, 비미세변화성 질환 환자에서는 고혈압 1예, 소화장애 2예, 신기능장애 1예, 간기능 이상 2예 관찰되어 양군간 차이를 보이지 않았으며, 그 정도는 경미하였다.

결론적으로 스테로이드 사용이 어려운 환자이거나 빈번한 재발 및 스테로이드 의존형 환자에서 사이크로스포린 사용으로 신증후군의 관해를 유도할 수 있을 뿐만 아니라 스테로이드의 과도한 노출을 피할 수 있는 장점이 있으며, 일부 스테로이드 저항형 환자에서도 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

서 론

성인 신증후군중 미세변화성 질환인 경우 스테로이드 요법에 대부분 완전관해를 보일 수 있지만 이들 환자들중 약 60% 정도는 스테로이드를 감량하거나 스테로이드를 완전히 중단할 경우 재발하기 때문에 보다 장기간 스테로이드를 사용하여야 하며 이로 인하여 중증의 부작용이 빈발하고 있는 실정이다^{1,2)}. 또한 일부 환자에서는 치료 초기부터 스테로이드에 부분적인 반응을 보이거나 의존성을 나타낼 수 있으며 이런 환자에서는 지속적인 고용량 스테로이드 치료가 필요하기 때문에 심각한 부작용 발생의 위험이 있다. 더구나 처음부터 스테로이드에 반응을 보이지 않는 환자나 기존에 당뇨병, 위궤양 및 위장관 출혈 등의 질환이 동반된 환자에서는 스테로이드를 사용할 수 없기 때문에 스테로이드 단독으로 이들 환자들을 치료하는 데는 어려움이 있다³⁻⁶⁾.

신증후군 발생의 기전중 하나가 T-림파구의 기능 이상과 면역조절계의 불균형으로 인한 사구체 손상임이 밝혀짐에 따라서 T-림파구에 선택적으로 작용하여 면역억제 기능을 나타내는 사이크로스포린의 투여가 광범위하게 시도되고 있다^{7,8)}. 홍 등⁹⁾은 과량의 스테로이드에 의한 중증의 부작용을 가진 소아 신증후군 환자에서 임상적 치료 효과를 관찰한 결과 스테로이드 격일제 요법과 사이크로스포린 5-7mg/kg/day 용량으로 대부분의 환자에서 증상이 개선되는 것을 보고하였다. 또한 이 등¹⁰⁾은 미세변화성 질환 및 초점성 분절성 사구체 경화증 환자에서 사이크로스포린의

임상적 치료 효과를 관찰한 결과 스테로이드 저용량과 병용하여 사이크로스포린 5mg/kg/day 용량으로 대부분의 환자에서 완전관해가 나타나는 것을 보고하였다. 한편 스테로이드에 잘 반응하지 않는 것으로 알려진 막성 사구체신염, 막중식성 사구체신염 등에서도 사이크로스포린 치료에 효과가 있다는 보고들도 있으며^{3-5,11-14)}, 스테로이드와 연관된 부작용을 나타내었던 스테로이드 의존형 환자에서도 스테로이드 대신에 사이크로스포린으로 대체하여 치료효과를 보았다는 보고들도 있다^{15,16)}.

이상과 같은 이유로 본 임상시험에서는 여러가지 이유로 스테로이드를 지속적으로 사용할 수 없거나 스테로이드를 지속적으로 사용할 수 없을 것으로 예견되는 신증후군 환자를 대상으로 사이크로스포린과 저용량 스테로이드를 16주간 병용투여하여 사이크로스포린의 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 8월부터 1999년 4월까지 4개 의료기관(연세대 신촌세브란스병원, 아주대학병원, 경북대학병원, 경희대학병원)에서 다음의 기준을 만족하는 환자들을 대상으로 하였다.

1) 포함기준

① 16세 이상 70세까지의 성인 남녀로 신증후군(24시간 뇨단백량 1일 3.5g 이상, 혈청 알부민 3.5g/dL 이하)으로 진단 받은 환자

② 신장 조직 검사를 시행받은 환자(미세변화성 질

환, 막성 사구체신염, 막증식성 사구체신염, 초점성 분절성 사구체 경화증, 낭창성 신염, B형 간염과 연관된 사구체신염)

③ 스테로이드를 지속적으로 사용할 수 없거나 없을 것으로 예견되는 환자

- a. 스테로이드 의존형 환자 : 6주간 프레드니솔론(prednisolone) 1mg/kg/day로 완치된 후 프레드니솔론을 중단하거나 감량하는 동안에 재발한 환자
- b. 빈발성 재발형 환자 : 스테로이드 투여로 완치된 후 처음 6개월 이내에 1-2회 재발하거나 처음 1년 이내에 3회 이상 재발한 환자
- c. 스테로이드 저항형 환자 : 2개월 이상 프레드니솔론 1mg/kg/day로 치료해도 단백뇨가 호전되지 않는 환자
- d. 기 타 : 장기간 고용량의 스테로이드를 사용함으로써 스테로이드 합병증이 불가피하게 유발될 위험이 매우 높은 환자(당뇨병, 위장관 질환, 고혈압, 스테로이드 정신 신경증, 쿠싱 증후군, 성장 장애, 재발성 감염, 골다공증 등)

2) 제외기준

- ① 저용량 스테로이드(프레드니솔론 1일 10mg) 투여에도 위장관 출혈 등의 부작용이 우려되는 환자
- ② 50% 이상의 신기능 장애가 있는 환자(혈청 크레아티닌 1.5mg/dL 이상)
- ③ 급성 감염증이 있는 환자
- ④ 적절한 치료에도 고혈압이 조절되지 않는 환자(이완기 혈압 > 100mmHg)
- ⑤ 빌리루빈(Bilirubin)이나 간효소치(AST, ALT)가 정상 상한치의 2배 이상
- ⑥ 최근 1개월 내에 사이크로스포린이나 세포독성(cytotoxic) 약물로 치료를 받은 환자
- ⑦ 신독성이 있거나 사이크로스포린의 혈중 농도에 영향을 주는 약물을 병용해야 하는 환자
- ⑧ 임신이나 사이크로스포린에 과민증을 나타내는 환자

3) 조기 중단 기준

- ① 2회 이상 사이크로스포린의 용량을 감소했음에도 혈청 크레아티닌이 50%까지 증가하거나 간효소치가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우
- ② 지속적인 고칼륨혈증이나 심각한 감염증 환자
- ③ 임상시험 도중 이상반응이 발생하였거나, 환자

가 중단을 희망하는 경우

2. 임상 시험 방법

1) 연구약 투여 계획

연구약으로 사이크로스포린(사이폴-엔[®] 연질 캡셀, 중근당)을 투여하였으며, 투여 시작전 2주 동안에 프레드니솔론 1일 10mg 또는 데프라자코트(deflazacort) 1일 12mg을 사용하면서 프레드니솔론 투여시작(run-in) 기간을 가졌다. 이후 사이크로스포린 5mg/kg/day 와 프레드니솔론 1일 10mg(또는 데프라자코트 1일 12mg)을 16주간 병용 투여하면서 2-4주 간격으로 외래에서 환자들의 일반 혈액 및 생화학적 검사 결과, 뇨검사 결과, 임신검사, 사이크로스포린의 최저치(trough level), 설문지를 통한 연구약 복용상황 및 부작용의 발생 여부 등을 추적관찰하였다.

2) 사이크로스포린 최저치 및 용량 조절

① 사이크로스포린의 전혈중 최저치는 특이적 단일 항체 RIA로 분석하여 100-200ng/mL이 유지되도록 용량을 조절하였다. 사이크로스포린의 최저치가 100ng/mL 이하이거나 치료 반응이 없을 때는 4주마다 사이크로스포린을 25%씩 증량해서 투여하였고(최대용량 7mg/kg/day), 관해를 유지하고 있는 환자는 용량 조절을 하지 않았다.

② 다음과 같은 경우에는 사이크로스포린의 용량을 25%씩 감량 조절하였다.

- a. 사이크로스포린의 혈중 최저치가 200ng/mL 이상
- b. 적당한 치료에도 혈압이 160/100mmHg 이상인 경우
- c. 혈청 크레아티닌이 기저치의 30% 이상 증가할 경우
- d. 빌리루빈(Bilirubin), 간효소치가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우
- e. 그 외의 심각한 부작용들: 대발작, 저마그네슘혈증(Mg<0.5mole/L)

3) 실험실 검사들을 2-4주 간격으로 추적관찰 하였다.

- ① 뇨검사 항목 : 24시간 뇨단백량과 크레아티닌, 일반 뇨검사
- ② 일반 혈액 검사 : 백혈구, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판
- ③ 혈청 생화학적 검사 : 알부민, 콜레스테롤, 크레

아티닌, 혈노스질소(BUN), 요산, 빌리루빈, 간효소들, 알칼라인 포스파타제(alkaline phosphatase), 소듐, 포타시움, 마그네슘

투여 시 반응이 없는 경우

4) 완전 관해와 부분 관해를 보인 환자들을 치료에 반응을 보인 것으로 간주하고 반응군(response group)으로 분류하였다.

3. 사이크로스포린에 대한 치료 반응에 대한 평가

1) 완전관해(complete remission)

24시간 뇨단백량이 0.5g 이하이면서 혈청 알부민이 3.5g/dL 이상인 경우

2) 부분관해(partial remission)

24시간 뇨단백량이 0.51-3.49g이면서 혈청 알부민이 3.5g/dL 이상인 경우

3) 무반응

16주 이상 사이크로스포린과 프레드니솔론을 병용

4. 총 계

표에 있는 모든 값은 평균±표준편차나 환자의 발생빈도(%)로 기술하였으며, 그림에서는 평균±표준오차로 표기하였다. 미세변화성 질환과 비미세변화성 질환 군간의 평균값들과 치료에 따른 생화학적 지표들은 T-test를 이용하여 비교하였으며, 환자의 발생빈도 비교는 Chi-square test를 시행하였다. 치료 반응률에 대한 여러가지 지표들을 단변량 분석(univariate

Table 1. Summary of the Clinical Features of Patients Prior to CyA Treatment

	MCD (n=31)	Non-MCD (n=33)	Total (n=64)
Age(year)	33.6±12.0*	36.0±14.1	34.8±13.1
Gender(Male : Female)	22 : 9	23 : 10	45 : 19
Previous steroid response†			
Steroid dependent	17(55)†	5(15)	22(34)
Frequent relapser	9(29)	5(15)	14(22)
Steroid resistant	4(13)	22(67)	26(41)
Others	1(3)	1(3)	2(3)
Pathology			
MCD	31	—	31(48)
FSGS	—	8	8(13)
MGN	—	14	14(22)
MPGN	—	7	7(11)
Lupus nephritis	—	2	2(3)
HBsAg associated GN	—	1	1(2)
Duration of disease(month)	40.8±36.1	35.5±45.2	38.0±40.9
Serum creatinine(mg/dL)			
Pretreatment	0.9±0.3	1.1±0.5	1.0±0.4
Post 16 week treatment	0.9±0.4	1.2±0.6	1.1±0.2
Serum albumin(g/day)			
pretreatment	2.7±0.9	2.9±0.7	2.8±0.8
Post 16 week treatment	4.3±0.5	3.5±0.8	4.1±0.7
Serum cholesterol(mg/dL)			
Pretreatment	358.4±125.7	346.9±154.0	352.5±140.0
Post 16 week treatment	206.5±63.0	317.4±153.1‡	257.4±148.2
Proteinuria(g/day)			
Pretreatment	9.3±6.9	8.3±4.3	8.8±5.7
Post 16 week treatment	0.7±1.5	3.5±3.0‡	2.0±2.2

* : MeanS.D., † : number of patients(%), ‡ : p<0.05 compared between two groups by Chi-square test,

§ : p<0.05 compared to MCD by t-test, MCD : minimal change disease, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, MGN : membranous glomerulopathy, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis

analysis)을 이용하여 유의성을 알아보았으며, 이를 토대로 밀접한 관계가 있을 것으로 예상되는 지표들을 이용하여 치료 반응률에 미치는 영향인자들을 로짓 다변량 회귀분석(Logistic multiple regression analysis)을 이용하여 알아보았다.

결 과

1. 대상

전체 대상환자 64예에서 평균연령은 34.8세, 남녀비는 2.4:1, 신증후군 이환기간은 38.0 ± 40.9 개월, 병리학적 분류로는 미세변화성 질환 31예, 초점성 분절성 사구체 경화증 8예, 막성 사구체신염 14예, 막중식성 사구체신염 7예, 낭창성 신염 2예, B형 간염과 연관된 사구체신염 1예로 비미세변화성 질환에 속하는 환자는 33예였으며, 이것들은 미세변화성 질환 환자군과 비미세변화성 질환 환자군 간에 차이는 없었다. 그렇지만, 과거 스테로이드 사용에 대한 반응성은 미세변화성 질환에서 스테로이드 의존형 17예, 빈발성 재발형 9예, 스테로이드 저항형 4예, 스테로이드 부적응증 1예였으며, 비미세변화성 질환에서는 스테로이드 의존형 5예, 빈발성 재발형 5예, 스테로이드 저항형 22예, 스테로이드 부적응증 1예로 양군간 유의한 차이를 나타내었다(Table 1). 치료 전 혈청 크레아티닌, 알부민, 콜레스테롤 및 24시간 뇨단백량은 미세변화성 질환 환자군과 비미세변화성 질환 환자군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 1). 과거 면역억제제의 사용력은 사이크로 포스파마이드를 16예에서 사용하였고, 평균 총사용량은 7.4 ± 5.7 g이었으며 치료성적은 완전관해 4예(25%), 부분관해 3예(19%), 무반응 9예(56%)를 나타내었다. 사이크로스포린을 사용하였던 환자는 9예 있었으며 평균 총사용량은 102.6 ± 156.6 g, 반응률은 완전관해 5예(56%), 부분관해 3예(33%), 무반응 1예(11%)를 나타내었다. 임뮤란을 사용하였던 환자는 1예 있었고 반응은 부분관해를 보였다(Table 2). 대상환자들중 미세변화성 질환 환자에서 4예, 비미세변화성 질환 환자에서 7예가 중도 탈락되어 16주간 사이크로스포린 치료를 완료한 환자수는 총 53예였다.

2. 조직학적 소견에 따른 반응

조직학적 소견에 따라서 사이크로스포린에 대한 치

료 반응은 미세변화성 질환군에서 완전관해 23예, 부분관해 1예, 무반응 3예를 나타내었고, 비미세변화성 질환군에서는 완전관해 5예, 부분관해 7예, 무반응 14예를 나타내어 양군간 반응 양상은 유의한 차이를 나타내었다($p < 0.05$, Table 3). 미세변화성 질환 환자군은 치료후 4주에 73%의 반응률을 나타내었으며 이후 지속적인 증가를 보이다가 16주에는 89%의 반응률을 보였다. 비미세변화성 질환 환자군은 치료후 4주에 33%에서 16주에 46%를 보여 미세변화성 질환 환자군보다 낮은 반응을 나타내었다(Fig. 1).

3. 스테로이드 반응성에 따른 사이크로스포린에 대한 반응

스테로이드 반응성에 따른 사이크로스포린의 치료

Table 2. Previous Immunosuppressive Treatment

	Total dose (g)	Results of treatment			
		CR	PR	NR	Total
Cyclophosphamide	$7.4 \pm 5.7^{\dagger}$	4(25)*	3(19)	9(56)	16(100)
Cyclosporin A	102.6 ± 156.6	5(56)	3(33)	1(11)	9(100)
Immuran	28.7	0(0)	1(100)	0(0)	1(100)
Total	—	9(35)	7(27)	10(39)	26(100)

*: Number of patients, †: Mean \pm S.D., CR: complete remission, PR: partial remission, NR: no response

Table 3. Response to CyA treatment

Study		MCD	Non-MCD	Total
completed Response	Yes	27	26	53
	No	4	7	11
	CR	23(85)*	5(19)	28(53)
	PR	1(4)	7(27)	8(15)
CyA related side-effect	NR	3(11)	14(54)	17(32)
	Otitis media	1(4)	0(0)	1(2)
	Hypertension	0(0)	1(4)	1(2)
	GI trouble	2(7)	2(8)	4(8)
	Azotemia	0(0)	1(4)	1(2)
	Fever	1(4)	0(0)	1(2)
	LFT abnormality	0(0)	2(8)	2(4)

*: Number of patients(%), MCD: minimal change disease

반응은 스테로이드 의존형 환자에서 완전관해 16예(76%), 부분관해 1예(5%) 및 무반응 4예(19%), 빈발성 재발형 환자에서는 완전관해 10예(91%)와 무반응 1예(9%), 스테로이드 저항형 환자에서는 완전관해 2예(11%), 부분관해 5예(26%) 및 무반응 12예(63%)였으며, 기타 환자에서는 부분관해만 2예(100%)를 나타내어, 스테로이드 반응성에 따른 사이크로스포린에 대한 반응들은 유의한 차이를 보여주었다(Table 4). 빈발성 재발형과 스테로이드 의존형에 속하는 환자들은 치료후 4주에 각각 75, 59%의 반응을 보이다가 8주에 각각 91, 82%로 증가하였으며 이후 지속되는 경향을 나타내었다. 스테로이드 저항형에 속하는 환자들은 4주에 38%의 반응률을 보인 후 큰 변화없이 있다

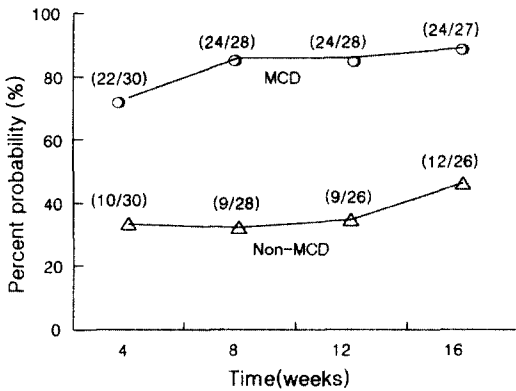


Fig. 1. The cumulative probability of obtaining complete(CR) and partial remission(PR) according to renal pathology. Among 31 MCD patients(17 SD, 9 FR, 4 SR, 1 other) 24 patients(89%) achieved CR and PR at 16 weeks(curve○), and 4 patients were dropped out during this study. Among 33 non-MCD patients(5 SD, 5 FR, 22 SR, 1 other) 12 patients(43%) achieved CR and PR at 16 weeks (curve△), and 7 patients were dropped out during this study. The number of patients is given in parenthesis.

Table 4. Number of Patients Responding to CyA by Previous Response to Steroid

	CR	PR	NR	Total
Steroid dependent	16(76)*	1(5)	4(19)	21(100)
Frequent relapser	10(91)	0(0)	1(9)	11(100)
Steroid resistant	2(11)	5(26)	12(63)	19(100)
Other	0(0)	2(100)	0(0)	2(100)

*: number of patients(%)

가 16주에 37%를 나타내었다(Fig. 2).

4. 사이크로스포린 치료에 따른 생화학적 및 뇨검사 지표들의 변화

전체 환자들의 혈청 알부민은 치료 전과 비교하여 치료후 2주부터 증가하는 경향을 보이다가 4주부터 통계적으로 유의한 차이를 나타낸 후 지속적으로 증가하여 16주에는 $4.1 \pm 0.7\text{g/dL}$ 를 나타내었으며, 24시간 뇨단백량은 치료 전과 비교하여 치료후 2주부터 통계적으로 의미있게 감소하였으며 이후 지속적으로

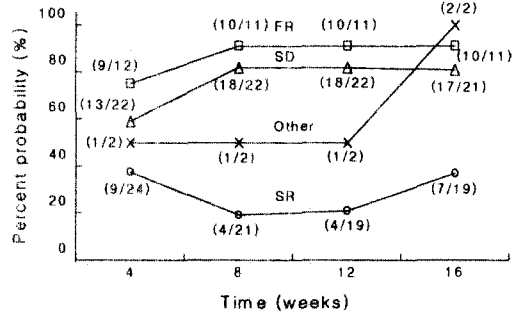


Fig. 2. The cumulative probability of obtaining complete(CR) and partial remission(PR) according to the steroid responses in all patients. In all patients(n=64), 22 were steroid dependent(SD), 14 frequent relapser(FR), 26 steroid-resistant(SR), and 2 others. Curves(○, △, ×, □) represent the cumulative probability of CR and PR in SD, FR, SR and others group with 82%(17/21), 91%(10/11), 37%(7/19), and 100%(2/2) at 16 weeks respectively. The number of patients is given in parenthesis.

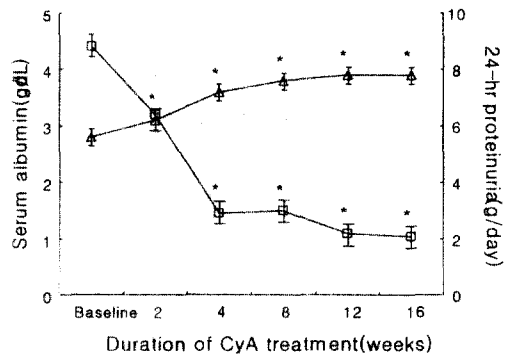


Fig. 3. Changes in serum albumin(Δ) and 24-hr urine protein(□) during CyA treatment. *p<0.01 compared with baseline value.

Table 5. Univariate Analysis for the Response Rate in All Patients

	Response (N=36)	No response (N=17)	p-value
Age(year)	35.2±13.3*	34.8±12.4	NS
Sex(M:F)	25:11	11:6	NS†
Response to steroid			0.003†
Steroid dependent	17	4	
Frequent relapser	10	1	
Steroid resistant	7	12	
Other	2	0	
Pathology			0.001†
MCD	24	3	
Non-MCD	12	14	
CyA trough level (100-200ng/ml)			NS†
< 2 times	4	6	
2 times	32	11	
Albumin(g/dL)	2.9±0.8	2.9±0.6	NS
Proteinuria(g/day)	7.8±5.3	9.8±4.9	NS

*: Mean±S.D., †: compared by Fisher's exact test (2-tail), NS: no significant, MCD: minimal change disease

감소하여 치료후 16주에는 2.0±2.2g/day를 나타내었다(Fig. 3). 전체 환자들의 평균 혈청 크레아티닌이 치료 전과 비교하여 치료후 16주에도 차이가 없었지만, 치료후 16주 크레아티닌도 미세변화성 질환과 비미세변화성 질환 환자간에 차이를 보이지 않았다. 그렇지만, 16주 후의 혈청 알부민, 콜레스테롤 및 24시간 뇨단백량은 미세변화성 질환과 비미세변화성 질환 환자간 유의한 차이를 나타내었다(각각 4.3±0.5 vs. 3.5±0.8, 206.5±63.0 vs. 317.4±153.1, 0.7±1.5 vs. 3.5±3.0, p<0.05, Table 1).

5. 치료 반응률에 미치는 영향 인자 분석

치료 반응군과 무반응군 간에 나이, 성별, 스테로이드에 대한 반응성, 신조직학적 분류, 치료중 사이크로스포린의 최저치가 100-200ng/mL에 속하는 횟수, 혈청 알부민 및 24시간 뇨단백량 등을 단변량 분석 결과, 스테로이드에 대한 반응성과 신조직학적 소견이 통계적으로 유의하였다(각각, p=0.003, p=0.001, Table 5). 이것을 기초하여 치료 반응률에 관련이 있을 것으로 생각되는 지표들인 신조직학적 소견, 스테로이드에 대한 반응성, 혈청 알부민, 24시간 뇨단백량을 대상으로 로짓 다변량 회귀분석 결과 스테로이드의 반응

Table 6. Logistic Multiple Regression Analysis for the Response Rate

	Parameter estimate	Standard error	p-value	Risk ratio [95% C.I.]
Intercept	-1.41	2.55	0.58	—
Pathology [MCD]	1.53	0.85	0.07	4.64 [0.91, 29.05]
Response to steroid [SD or FR]	1.96	0.88	0.03	7.08 [1.37, 46.66]
Serum albumin (g/dL)	0.39	0.65	0.55	1.48 [0.42, 5.62]
Proteinuria (g/day)	-0.08	0.08	0.35	0.93 [0.78, 1.09]

MCD: minimal change disease, SD: steroid dependent, FR: frequent relapser

성만이 통계적으로 유의하게 반응률에 대한 영향인자로 판명되었다(p=0.030, RR=7.08, Table 6).

6. 치료 중 발생한 부작용

사이크로스포린 치료와 연관된 부작용으로는 경증의 중이염 1예(2%), 고혈압 1예(2%), 소화장애 4예(8%), 신기능 이상 1예(2%), 열감 1예(2%), 간기능 이상 2예(4%)를 나타내었으며, 이런 부작용의 발생 건수는 미세변화성 질환과 비미세변화성 질환 환자간 차이를 보이지 않았으며 다른 중증의 특이적 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

미세변화성 신증후군에서 CD-8 임파구보다 CD-4 임파구가 있는 상층액에서 혈관 투과성 인자(vascular permeability factor, VPF)가 존재한다는 사실이^{6,8)} 알려지면서 미세변화성 신증후군이 T 임파구 매개성 질환일 가능성을 제시하였다. 사이크로스포린 T 임파구로부터 IL-2(interleukin-2) 생산을 억제할 뿐 아니라 mRNA의 전사를 억제하는 세포내 단백질 cyclophilin과 특이적으로 결합하는 것이 밝혀지면서 신증후군 치료제로 사용될 수 있게 되었다^{6,17)}. 사이크로스포린은 스테로이드 민감성(steroid sensitive) 신증후군에서의 치료 효과가 높고 성인보다는 소아에서 더욱 더 반응이 좋은 것으로 보고되고 있다. Meyer

등⁸⁾은 스테로이드 민감형 특발성 신증후군에서 사이크로스포린의 치료 반응률이 성인환자 77%, 소아환자 89%로 성인보다 소아환자에서 의미있게 높은 것으로 보고하여 이를 뒷받침하였다. 그러나 스테로이드 저항형 신증후군에서 사이크로스포린의 치료 효과는 논란이 되고 있어서 Garin 등⁶⁾, Meyrier 등^{8, 18)}, 그리고 Niaudet 등¹⁵⁾은 스테로이드 저항형 환자들에서 사이크로스포린의 치료 효과는 저조한 것으로 보고한 반면, Ponticelli 등¹⁹⁾은 스테로이드 저항형 특발성 신증후군 환자에서 1년내 반응률이 65.5%, Kaplan 등⁴⁾은 66.7%, 이 등¹⁰⁾은 75%의 반응률을 보고함으로써, 사이크로스포린이 스테로이드 저항형 신증후군에서도 사용할 만한 가치가 있다고 보고하였다.

본 연구에서는 전체환자의 53%가 완전관해(complete remission, 이하 CR), 15%가 부분관해(partial remission, 이하 PR)를 보여 전체 환자중 68%의 높은 반응률을 보여서 Ponticelli나 Kaplan 등^{4, 19)}의 연구결과와 유사한 결과를 나타냈다. 또한 병리조직 소견에 따른 반응률은 미세변화군에서 사이크로스포린 투여 16주 후에 89% 반응률을 보였고, 막성 사구체신염, 막중식성 사구체신염, 초점성 분절성 사구체 경화증, B형 간염과 연관된 사구체신염, 및 낭창성 신염 등이 포함된 비미세변화성 질환에서는 46%를 나타냄으로써 미세변화성 질환에서 의미 있게 높은 치료 반응률을 보여주었다. 이런 미세변화성 질환에서 89%의 높은 반응률은 이 등¹⁰⁾ 및 Ponticelli 등¹⁹⁾의 연구에서 보여준 86.4%와 유사하였지만, 이전에 보고된 62.5-76.9% 보다는 높게 나타났으며, 비미세변화성 질환에서의 반응률은 이전에 보고된 18.3-50.0%와 비교할 때 본 연구에서도 46%를 보여주어 유사한 결과를 나타내었다. 비미세변화성 질환내에서 조직학적 진단별 반응률은 막성 사구체신염 36%, 막중식성 사구체신염 67%, 초점성 분절성 사구체 경화증 50%, B형 간염과 연관된 사구체신염 100%를 나타내었지만 낭창성 신염에서는 반응율 보이지 않았다.

본 연구에서 이미 스테로이드 치료를 받았던 환자들에서 과거 스테로이드 반응에 따른 사이크로스포린 사용 16주 후의 치료 반응률을 확인한 결과, 빈발성 재발형 91%, 스테로이드 의존형 81%, 스테로이드 저항형 환자에서 37%를 나타내어 스테로이드 저항형 환자보다 스테로이드 의존형이나 빈발성 재발형 환자에서 치료효과가 현저하게 높았다. 이런 결과는 이

등¹⁰⁾이 보고한 빈발성 재발형 100%, 스테로이드 의존형 84.2%, 스테로이드 저항형 75%의 CR이나, El-Reshaid 등⁵⁾이 중증 부작용이 있는 스테로이드 의존형 환자 모두에서 CR를 보였다는 보고와 비교할 때 약간 낮게 나타났지만, Meyer 등⁸⁾이 스테로이드 민감형 특발성 신증후군에서 보인 77%의 반응률과 유사한 결과를 보였다.

통계적으로 유의성이 인정된 조직학적 진단, 스테로이드 반응성과 함께 초기 단계의 혈청 알부민과 24시간 뇨단백량을 가지고 로짓 다변량 회귀분석을 시행한 결과 조직학적 진단에 따른 반응률은 미세변화성 질환에 속할수록 반응률이 높아지는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 스테로이드 반응성에서는 스테로이드 의존형이나 빈발성 재발형에서 통계적으로 유의하게 높았으며 Odds 값이 7.08이었다. 그러나 초기 혈청 알부민이나 24시간 뇨단백량은 반응률과는 무관하였다. 따라서 사이크로스포린의 반응에 가장 높게 영향을 미치는 인자는 스테로이드 반응성이라고 말할 수 있다.

사이크로스포린의 사용시 발생할 수 있는 부작용으로는 신기능 저하, 고혈압, 감염증, 다모증, 진전, 간기능 장애 및 장관의 이상증상 등이 알려져 있다²⁰⁻²²⁾. 본 연구에서 사이크로스포린 사용과 연관된 이상증상으로는 미세변화성 질환에서 6%, 비미세변화성 질환에서 9%로 차이가 없었다. 스테로이드 반응성으로 분류하여 이상증상의 발생건수를 보면, 스테로이드 의존형에서 중이염 1예, 위장관 장애 2예로 5%가 발생하였으며 스테로이드 저항형에서는 위장관 장애, 상복부 동통, 간기능 저하, 신기능 감소가 각각 1예씩 관찰되어 6%가 발생하여 차이가 없었다. 그러므로 본 연구에서와 같이 사이크로스포린 5mg/kg/day로 저용량을 사용할 때 부작용은 별 문제가 되지 않음을 알 수 있었다. 그러나 1년 이상 장기간동안 사이크로스포린을 사용할 경우에는 신독성이 발생할 수 있으며 특히 스테로이드 의존형 환자들보다 스테로이드 저항형 미세변화성 질환이나 초점성 분절성 사구체 경화증에서 보다 더 신독성이 잘 올 수 있다고^{20, 23)} 알려져 있으므로 1년 이상 사이크로스포린을 사용하게 되는 경우에는 병리학적 변화를 확인하기 위하여 신조직 검사와 함께 주기적인 신기능의 추적관찰이 필요하다.

사이크로스포린의 치료반응은 스테로이드 민감형 환자에서 약 2주 내에 뇨단백이 감소하고, 5주 내에

CR를 유도할 수 있지만 사이크로스포린을 중단하면 급속히 재발하는 경우가 많은 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. El-Reshaid 등⁵⁾은 스테로이드 저항형 환자에서 사이크로스포린의 작용은 점진적으로 진행되며 약 8-12주 지속되어야 충분한 치료효과를 보인다고 보고하여 스테로이드 민감형 환자와 스테로이드 저항형 환자간에 효과의 발현시기에 차이가 있을 수 있음이 시사되었다. 본 연구에서 사이크로스포린 투여에 따른 관해곡선을 확인한 결과를 보면, 스테로이드 저항형 환자의 관해곡선이 스테로이드 의존형이나 빈발성 재발형 환자의 관해곡선에 비해 통계적으로 의미있게 지연되는 것으로 나타나 이를 뒷받침하였다. 이 등¹³⁾은 사이크로스포린 치료로 CR를 보인 환자에서 62.5%가 사이크로스포린을 감량하거나 중단한 후에 재발하였다고 보고하였다. 이와 같이 스테로이드 의존형과 빈발성 재발형 환자에서 사이크로스포린 중단후 쉽게 재발할 수 있다는 가능성 때문에 향후 보다 장기간 사이크로스포린 사용에 따른 재발 방지효과에 대한 연구검토가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 스테로이드 사용이 어려운 환자이거나 빈번한 재발 및 스테로이드 의존형 환자에서 사이크로스포린 사용으로 신증후군의 관해를 유도할 수 있을 뿐만 아니라 스테로이드의 과도한 노출을 피할 수 있는 장점이 있으며, 일부 스테로이드 저항형 환자에서도 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

= Abstract =

The Efficacy and Safety of Cyclosporin A(Cipol-N[®] soft capsule) in Adult Nephrotic Syndrome : 16 Weeks, Open Label, Multicenter Study (Phase III Clinical Trial)

Ho Yung Lee, M.D., Sug Kyun Shin, M.D.
Hyunjin Noh, M.D., Heung-Soo Kim, M.D.*
Gyu-Tae Shin, M.D.†, Dohun Kim, M.D.*
Young-Lim Kim, M.D.†, Dong-Kyu Cho M.D.†
Seong Pyo Hong, M.D.†, Tae Won Lee, M.D.†
Chun-Gyoo Ihm, M.D.† and Myung Jae Kim, M.D.†

Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine
College of Medicine, Kyunghee University*
Ajou University, School of Medicine †
Kyung-Buk University, School of Medicine †

A multicenter prospective study was done in

four-university hospital to evaluate the efficacy and safety of cyclosporin A(CyA, Cipol-N[®]) in 64 patients with adult nephrotic syndrome [mean age 34.8 years, male:female 2.4:1, duration of disease 38.0±40.9months, 31 patients with MCD, 33 patients with Non-MCD(8 FSGS, 14 MGN, 7 MPGN, 2 lupus nephritis, 1 HBsAg associated GN)]. The prior steroid responses of these patients were 17 steroid dependent, 9 frequent relapser, 4 steroid resistant and 1 other in MCD patients, and 5 steroid dependent, 5 frequent relapser, 22 steroid resistant and 1 other in Non-MCD patients. After a 2-week steroid(prednisolon 10mg/day or deflazacort 12mg/day) run-in period, CyA 5mg/kg/day and prednisolone 10mg/day (or deflazacort 12mg/day) were administered for up to 16 weeks. Of the 64 patients enrolled, 11 patients were dropped out prematurely due to adverse events or protocol violation. Of the 53 patients who completed the study, 27 had MCD and 26 had Non-MCD.

High response(CR and PR) rate of 68%(36/53) were obtained with CyA treatment in all patients. Although the response rate in MCD was significantly higher than that in Non-MCD(89 vs. 46%, p<0.05) and response rates were significantly different according to the previous steroid responses by univariate analysis, only previous steroid responses affected the response to CyA significantly by Logistic multiple regression analysis(p=0.03, RR 7.08); responses were 84%(27/32) in steroid dependent and frequent relapser patients, and 37%(7/19) in steroid resistant patients. 24-hr proteinuria significantly decreased after 2 weeks and serum albumin and cholesterol increased significantly after 4 weeks of treatment compared to baseline level. The serum creatinine level was not changed during the study. No serious and unexpected side event was observed.

In conclusion, cyclosporine therapy is a safe and effective mode of treatment in patients with nephrotic syndrome, especially in those who need prolonged administration of steroids with resulting in unavoidable steroid complications such as frequent relapser and steroid dependent type. The patients with steroid resistant type and contraindications of steroid administration such as DM, aseptic bone necrosis etc. can also be candidates for this treatment.

Key Words : Cyclosporin, Nephrotic syndrome

참 고 문 헌

1) 연세대학교 신장질환연구소 : 사구체질환 : 신장학,

- 서울, 의학문화사, 1999
- 2) Ponticelli C: Treatment of the Nephrotic Syndrome with Cyclosporin A. *J Autoimmun* 5 Suppl A:S315-S324, 1992
 - 3) Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernsterin K, Churchill DN, Ckark WF, Morrin PA, Lavoie S: A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy.(abstract) *J Am Soc Nephrol* 4:271, 1993
 - 4) Kaplan S, Valette R, Habib I: Treatment of refractory Nephrotic Syndrome with Cyclosporin A.(abstract) *Kidney Int* 43:1434, 1993
 - 5) El-Reshaid K, Amer E, Madda JP, Kapoor M: Long-term Cyclosporin A Treatment in Adults with Refractory Nephrotic Syndrome. *Renal Failure* 17:695-703, 1995
 - 6) Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE: Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child* 142:985-988, 1988
 - 7) Tomizawa S, Nagasawa N, Maruyama N, Shimabukur H, Arai H, Kurume T: Release of the vascular permeability factor in minimal change nephrotic syndrome is related to CD4+ lymphocytes. *Nephron* 56:341-342, 1990
 - 8) Meyrier A: Treatment of glomerular disease with cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant* 4:923-931, 1989.
 - 9) 홍미영, 손은경, 조병수: 소아 신증후군 환자에서 Cyclosporin A 치료 효과의 장기간 추적 관찰. *대한신장학회지* 9:213-218, 1990
 - 10) Lee HY, Kim HS, Kang CM, Kim SG, Kim MJ: The efficacy of cyclosporin A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clini Nephrol* 43:375-381, 1995
 - 11) Adhikari M, Coovadia HM: Cyclosporin in steroid-resistant nephrotic syndrome. *South Afric Med J* 84:753-756, 1994
 - 12) Matsumoto H, Shibusaki T, Ohno I, Sakai O, Kuriyama S, Tomonari H, utsunomiya Y, Nakao T: Effect of cyclosporin monotherapy on proteinuria in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis. *Japan J Nephrol* 37:258-262, 1995
 - 13) Palestin AG, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Sabins SG, Preuss HG, Nussenblatt RB: Renal histopathologic alternations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 314:1293-1298, 1986
 - 14) 김영수, 안재형, 이태원, 임천규, 김명재: B형 간염과 관련된 사구체신염 및 스테로이드 저항형 IgA 신증 환자에서 Cyclosporin A의 임상적 효과. *대한신장학회지* 9:336-346, 1990
 - 15) Niaudet P, Broyer M, Habib R: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clinic Nephrol* 35 Suppl 1:S31-S36, 1991
 - 16) Adhikari M: Cyclosporin in steroid-insensitive nephrotic syndrome in Durban. *South Afric Univ Natal* 323, 1987
 - 17) Meyrier A: Antiproteinuric and immunological effects of cyclosporin A in the treatment of glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1 Suppl 1:S80-S84, 1992
 - 18) Meyrier A: Treatment of nephrotic syndrome with cyclosporin A. What remains in 1994? *Nephrol Dial Transplant* 9:596-598, 1994
 - 19) Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, Pasquali S, Castellani A, Casa-Alberichi OD: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377-1384, 1993
 - 20) Graffenried B, Krupp P: Side effects of cyclosporine in renal transplant recipients and in patients with autoimmune diseases. *Transplant Proc* 18:877-881, 1986
 - 21) Krupp P: Side effects and safety of Sandimmun in long-term treatment of renal transplant patients. *Contrib Nephrol* 51:105-113, 1986
 - 22) Chapman JR, Griffiths D, Harding NG, Morris PJ: Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months treatment. *Lancet* 1:128-130, 1985
 - 23) Collaborative study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome: Efficacy and tolerability of cyclosporin A(Sandimmun) in idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin Nephrol* 35 Suppl 1:S48-S60, 1991