

항섬유화 제제를 이용한 사구체 경화증 진행방지의 시도

김용진, 박호선¹, Bao Li Hua¹, 조인호², 박용훈³, 이철호⁴, 현병화⁴

연남대학교 의과대학 병리학, 미생물학¹, 핵의학² 및 소아과학교실³, 한국과학기술원 생명공학연구소 유전자원센터⁴

사구체 경화증은 만성 신부전으로 진행되는 과정의 공통적인 병리형태학적 소견으로서 경화증의 방지는 신부전증의 진행을 억제 할 수 있는 중요한 목표이다. 연구자들은 사구체 경화증이 상흔에 대한 치유 현상인 섬유화가 과도하게 진행된 결과라는 점에 착안하여 새로운 항섬유화 제제인 Pirfenidone (PFD, Marnac, 미국)을 사용하여 사구체 경화를 방지하고 나아가서는 만성신부전증의 진행을 지연시키고자 본 실험을 시행하였다.

실험동물로는 자연발생적으로 생후 약 1개월부터 사구체 경화증이 유발되어 신부전증으로 진행되는 FGS/Kist 마우스를 사용하였으며 PDF는 분말사료에 섞어 500mg/kg/day로 암수를 구분하여 생후 6주부터 1개월, 2개월, 3개월간 투여하였다. 단백뇨는 dip stick으로 확인하였고 신기능은 TC^{99m} 을 이용한 사구체여과율(GFR)로 측정하였다. 형태학적인 변화는 광학현미경적으로 관찰하여 사구체 경화정도를 숫자화하여 sclerosis score를 산정하여 측정하였으며, 경화증과 관련된 물질로 섬유화 및 세포의 기질 형성에 관여하는 TGF- β , Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1), Stromelysin-1 (MMP-3)의 유전자 발현을 Northern blot으로 측정하였다.

단백뇨는 PFD투여군에서 줄어드는 경향을 보였으며, 사구체여과율은 1개월과 2개월까지는 크게 차이가 나지 않았으나, 3개월째에는 암수 모두 대조군에 비해 투여군에서 약 24%의 호전을 보였다($p < 0.05$, 수컷; 0.239 ± 0.086 vs 0.296 ± 0.075 ml/min/g, 암컷; 0.331 ± 0.008 vs 0.409 ± 0.048 ml/min/g). Sclerosis score는 2개월째에서부터 수컷에서 대조군 0.578 ± 0.40 에 비하여 투여군 0.075 ± 0.039 로 줄기 시작하여, 3개월째 대조군 1.13 ± 0.42 에 비하여 투여군은 0.17 ± 0.21 이었으며, 암컷의 경우도 대조군이 0.44 ± 0.28 인데 비하여 투여군은 0.10 ± 0.09 로 암수 모두 약 80%정도 줄어 들었음을 확인하였다($p < 0.05$). TGF- β 의 유전자 발현은 1, 2, 3개월 전반기에 걸쳐 암수 모두 대조군과 투여군 사이에 차이가 없었으나, TIMP-1의 경우는 3개월째 수컷 대조군이 0.851 ± 0.223 , 투여군이 0.630 ± 0.105 , 암컷 대조군이 0.469 ± 0.145 , 투여군이 0.416 ± 0.116 으로 감소하는 경향을 보였다($p < 0.05$). Stromelysin-1의 경우 1, 2개월째는 대조군과 투여군에서 모두 유전자 발현이 거의 관찰되지 않았고, 3개월째 수컷 대조군이 0.293 ± 0.125 , 투여군이 0.205 ± 0.135 , 암컷 대조군이 0.079 ± 0.014 , 투여군이 0.094 ± 0.022 로 수컷의 경우 투여군에서 감소한 반면 암컷의 경우는 큰 차이가 없었다($p < 0.05$).

본 결과로 PFD가 사구체 경화의 진행을 억제하는 효과가 있음을 확인하였고, 그 기전은 TGF- β 유전자 발현에는 영향을 미치지 않으나 TIMP-1의 유전자 발현을 감소시킴으로써 matrix metalloproteinase를 유리 상태로 만들어 세포의 기질의 분해에 작용하도록 하여 경화증의 진행 및 발생을 억제한 것으로 생각된다. 이러한 Pirfenidone의 효과를 이용한 임상적 신기능부전 진행 억제의 시도가 기대된다.

스테로이드 의존형 미세변화신증후군 환아에서 Cyclosporin-A의 반복 사용시의 치료 효과

경복의대 소아과
홍인희, 고철우, 구자훈

목적 : 미세변화신증후군은 소아 원발성 신증후군의 주요 원인 질환으로서 약 40 % 정도가 빈발히 재발하는 것으로 알려져 있다. 최근 이들 환아들에게 cyclosporin-A(CsA)가 좋은 치료효과가 있다는 것이 알려져서 널리 사용되고 있다. 그러나 CsA를 사용후 재발하는 경우가 많으며 이들에게 CsA를 재사용하는 경우가 흔히 있으나 재사용할 때의 치료효과에 관한 보고는 거의 없는 실정이다. 이에 연구자들은 스테로이드 의존형 미세변화신증후군 환아에서 CsA를 재사용하였을 때의 치료효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1993년 1월에서 1998년 6월까지 만 5년 6개월 동안 경복대학교병원 소아과에서 신생검상 미세변화신증후군으로 확진된 환아중 스테로이드 의존형으로서 CsA를 1년 이상 1 - 3 회 사용한 적이 있는 환아들을 대상으로 하였다. 대상환아는 남아 17예, 여아 7 예 (나이; 3년 4개월 - 17년 3 개월) 였다. 이들 환아를 대상으로 후향적으로 CsA 사용도중의 재발 여부등 치료효과에 관한 각종 임상자료를 비교검토하였다.

결과 : 대상 환아들중 CsA를 처음 사용했던 예는 총 19 예였으며, 이들중 10 예 (53%)에서 사용도중 재발이 있었다. CsA를 두 번째 이상 사용하였던 경우는 총 10 예였고, 이들중 3 예 (30%)가 CsA를 사용 도중에 재발하여서, CsA를 처음 사용하였을 때 보다 두 번째 사용했을 때 재발율이 낮은 경향을 보여 주었다. 연령에 따른 재발은 10 세 미만의 경우 총 15 예중 8예 (53%) 였고, 10 세 - 17 세에 13 예중 5 예 (38%)에서 재발이 있었다.

결론 : 스테로이드 의존형 미세변화신증후군 환아에서 CsA 사용중의 재발율은 처음 때보다 두 번째 이후에서 더 낮은 경향을 보였다. 따라서 이들 환아에서 처음 CsA 사용후 재발시에는 CsA의 재사용을 적극적으로 고려하여야 한다고 생각한다.