

### 미세변화신증후군에서 말초혈액단핵구가 사구체 상피세포 Glomerular Basement Membrane Heparan Sulfate Proteoglycan의 유전자 발현에 미치는 영향 및 이의 측정을 위한 정량적 PCR법의 개발

경북의대 소아과학교실, 경북대학교 의학연구소\*  
고철우·구자훈·장희진\*

**목적:** 미세변화신증후군의 발병원인은 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않으나, 면역억제제에 잘 반응하는 것으로 볼 때 세포면역 장애에 의하여 초래되는 것으로 생각되며, 이 질환에서 표적세포는 사구체 상피세포로 여겨지고 있다. 사구체 기저막의 투과성은 전하와 크기 장벽에 의하여 결정되며, 전하장벽은 사구체 상피세포에서 생성되는 heparan sulfate proteoglycan (HSPG)에 의하여 결정된다. 이에 저자들은 미세변화신증후군 환아로부터 분리된 말초혈액단핵구의 배양 상층액에 의한 사구체 상피세포의 HSPG 유전자 발현에 대한 영향을 알아보아 미세변화신증후군의 발병기전 규명에 도움을 주고, 아울러 HSPG mRNA 발현의 측정을 정량적으로 시행하기 위하여 경쟁적 증합효소 연쇄반응을 개발하고자 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법:** 대상 환아는 경북대학교병원 소아과에서 경피적 신생검을 시행하여 미세변화신증후군으로 확진된 환아중 최근 3개월간 면역억제제를 사용한 적이 없이 재발한 미세변화신증후군 환아 3예와 신생검상 IgA 신증으로 확인된 환아 3예 및 건강 대조군 환아 3예였다. 이들로부터 분리된 말초혈액단핵구를 concanavalin-A로 자극하여 3일간 배양한 상층액을 흰쥐의 사구체 상피세포에 가한 후 12, 24, 및 72 시간 후에 RNA를 추출하여 사구체 기저막 HSPG mRNA 발현을 RT-PCR법을 통하여 측정하였다. HSPG 유전자 발현을 정량하기 위하여 경쟁적 PCR법을 개발하기 위하여 HSPG에 대한 mutant cDNA template를 제작하고 primer로의 농도를 결정하였다.

**결과:** 미세변화신증후군 환아 3 예로부터 분리된 말초혈액단핵구의 배양 상층액은 24 시간후에 사구체 상피세포의 사구체 기저막 HSPG mRNA 발현을 건강 대조군 환아에 비하여 각각 62%, 70% 및 75% 억제하였으며, 72 시간후에는 이러한 억제가 거의 정상 수준 가까이 회복되었다. 이에 반하여 IgA 신증 환아 3 예로부터 분리된 말초혈액단핵구의 배양 상층액에서는 이러한 억제가 관찰되지 않았다. 사구체 기저막 HSPG 유전자 발현을 정량하기 위하여 mutant cDNA를 제작하였다. mutant cDNA는 497 base pairs의 사구체 기저막 HSPG에서 212번 염기 위치에서 423번 염기 위치까지 212개의 염기가 소실된 크기 285 base pairs로서 'mutant perlecan domain-1, 285 base pairs (mRPDI-285)'라고 명명하였다.

**결론:** 결론적으로 미세변화신증후군의 발병기전에서 말초혈액단핵구가 매우 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었고, 말초혈액단핵구에서 분비되는 cytokine이 사구체 상피세포에 직접적으로 영향을 미쳐 사구체 기저막의 투과성을 변화시키는 것으로 생각하였다. 아울러 사구체 기저막의 투과성을 결정하는 물질인 HSPG mRNA 발현을 측정하기 위한 competitive PCR법을 개발하였다.

### 특발성 막성신증에 대한 저용량 cyclophosphamide 장기 투여의 효과

메리놀병원 신장내과  
구영훈, 박창근, 정재성, 공진민

신증후군을 동반한 특발성 막성신증은 스테로이드 단독치료에 대한 반응이 낮고 말기 신부전증으로 진행하는 빈도가 높다. 저자들은 1992년 6월부터 1999년 12월까지 신증후군으로 본원에 내원하여 특발성 막성신증의 조직 진단을 받은 10명중 9명(남:여;6:3, 평균연령 52(33-64)세)에게 지속적인 저용량 cyclophosphamide( $0.9 \pm 0.2(\text{mean} \pm \text{SD}, 0.7-1.4)\text{mg/kg/d}$ ) 및 저용량의 corticosteroid을 투여하고 추적 관찰하였다. 막성신증의 조직 분류는 class I 2예, class II 6예, class III 1예였으며, 24시간 요단백은  $9.5 \pm 6.6(4.3-23.0)\text{g/d}$ 였다. cyclophosphamide 투여기간은  $27 \pm 15(10-54)$ 개월이었고 평균 추적기간은  $33 \pm 23(10-84)$ 개월이었다. 신증후 단백뇨의 관해는 9예중 8예(완전 관해( $<0.3\text{g/d}$ ) 5예, 부분 관해( $<2.0\text{g/d}$ ) 3예)에서 치료시작후  $14 \pm 12(1-36)$ 개월에 관찰되어 이후 관해 상태로 유지되었고 이중 2예는 cyclophosphamide를 중단하였으며, 나머지 1예에서는 신증후 단백뇨가 지속되었다. 혈청 creatinine은 치료 시작시  $0.9 \pm 0.1(0.7-1.1)\text{mg/dl}$ , 마지막 추적 검사시  $0.9 \pm 0.2(0.6-1.1)$ 로 신기능이 저하된 예는 없었으며, 백혈구 감소 또는 악성 종양 등의 cyclophosphamide와 관련된 합병증도 관찰할 수 없었다.

**결론:** 장기간의 저용량 지속적 cyclophosphamide 투여는 신증후군이 동반된 특발성 막성신증의 유용한 치료 선택중의 하나로 생각된다.