

### 소아 암환자에서 Ifosfamide의 신독성에 대한 연구

이병섭, 강희경, 한혜원, 하일수, 정해일, 최용. 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Ifosfamide에 의한 신장독성은 무중상적인 세뇨관으로의 염분소실에서부터 신 Fanconi 증후군등으로 나타날 수 있으며 드물게는 신부전도 보고되고 있다. Ifosfamide로 항암화학요법을 받은 소아환자에서 Ifosfamide 신독성의 임상양상과 위험요인 및 가역성의 여부를 평가하였다. 1991년 8월부터 2000년 7월까지 서울대학교병원 소아과에서 ifosfamide 항암치료를 받은 환자군을 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 검토하였다. Ifosfamide 치료시작 당시 신질환을 가지고 있지 않은 1.9세에서 18.3세의 62명의 환자가 연구에 포함되었다. 대상군 중 48(77.4%)명은 이전에 cisplatin으로 항암치료를 받은 환자였다. Ifosfamide 신독성은 소변  $\beta_2$ -microglobulin, 신크레아티닌 클리어런스, 저인산혈증, 저탄산염증 그리고 당뇨조건에 따라 무독성군, 경중군, 중중군으로 분류하였다. 모두 20명(32.3%)의 환자군에서 신독성이 발생하였다. 세뇨관성 단백뇨는 신독성이 있는 모든 환자에서 있었으며 저인산혈증은 10명(16.1%), 저탄산염증은 2명(3.2%) 그리고 당뇨는 5명(8.1%)에서 발견되었다. 신크레아티닌 클리어런스의 저하는 7명(11.3%)에서 나타났다. Ifosfamide 신독성은 연령, ifosfamide 축적량, 그리고 이전의 cisplatin 치료 및 축적량과 의미있는 상관관계가 있었으며 ifosfamide 일회용량 및 carboplatin, 기타 신독성항생제 투약, 방사선 조사, 신절제술과는 관계가 없었다. 저자들은 소아항암환자에서 ifosfamide 신독성의 선별검사를 위한 축적용량으로 40에서 45  $g/m^2$ , 이전에 cisplatin을 사용한 군에서는 35에서 40  $g/m^2$ 를 제시하는 바이며, 치료종결 후의 추적경과는 ifosfamide에 의한 신독성이 비가역적임을 시사한다.

## C32

### 만성 Cyclosporine 신독성 쥐에서 colchicine에 의한 apoptosis 의 억제

이찬, 양철우, 안희종, 김완영, 이명자, 양지혜, 박주현, 김용수, 방병기, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Colchicine(Col)는 만성 Cyclosporine(CsA) 신독성에 대한 예방에 효과가 있다고 알려져 있으나 그 기전은 확실하지 않다. 이에 저자들은 만성 CsA 신독성 쥐에서 apoptosis에 대한 Col의 효과를 알아보려고 하였다.

Sprague-Dawley쥐(250-300g)를 대조군(vehicle: VH군), Col 단독 투여군, CsA 투여군, CsA+Col 투여군으로 구분하였고 각 군당 6 마리씩 사용하였다. 만성 CsA 신독성은 저염식이(0.05% NaCl)하에서 CsA (15mg/kg/day)를 4주간 피하주사하여 유도하였고 Col(30ug/kg/day)은 복강주사 하였다. 신장기능은 혈청 크레아티닌치(이하 'SCr)와 크레아틴 청소율(이하 'CCr)로 측정하였다. 조직손상정도는 Trichrome 염색하에서 신간질 섬유화(tubulointerstitial fibrosis: 이하 TIF)를 점수화하여 표시하였고 apoptotic 세포사는 TUNEL - 양성 세뇨관세포수로 확인하였다. Apoptotic 관련 유전자인 Bcl-2와 Bax의 발현정도는 immunoblot으로 확인하였고 Bcl-2/Bax의 비율을 구하였다. Caspase-3의 활성도는 fluorogenic substrate를 이용하여 측정하였다.

실험결과 CsA 투여군은 대조군(SCr: CsA  $0.98 \pm 0.08$  vs. VH  $0.65 \pm 0.05$ ,  $p < 0.05$ ) 또는 Col 단독 처리군(vs.  $0.51 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ )에 비해 신장기능이 유의하게 감소하였으며 TIF는 의미있게 증가하였다( $2.44 \pm 0.09$  vs VH  $0.26 \pm 0.03$ , Col  $0.29 \pm 0.03$ ,  $p < 0.01$ ). CsA 투여군에서 TUNEL 양성 세포수와 caspase-3( $13.74 \pm 0.5$  vs VH  $11.1 \pm 0.31$ , Col  $9.5 \pm 0.34$ ,  $p < 0.01$ )의 활성도는 증가하였고 Bcl-2/Bax 비율은 감소하였으나, TUNEL 양성 세포수와 TIF 정도는 유의한 상관관계를 보였다 ( $r = 0.83$ ). CsA+Col 투여군은 SCr 감소와 CCR 증가를 유도하였고(SCr:  $0.69 \pm 0.04$ ; CCR:  $0.05 \pm 0.004$ ,  $p < 0.05$ ) TIF 정도도 감소되었다( $0.88 \pm 0.3$  vs.  $2.44 \pm 0.09$ ,  $p < 0.001$ ). TUNEL 양성 세포수( $7.75 \pm 0.63$  vs.  $12.75 \pm 0.85$ ,  $p = 0.003$ )와 caspase-3 활성도( $9.19 \pm 0.34$  vs  $13.74 \pm 0.50$ ,  $p < 0.005$ )는 유의하게 감소하였고, Bcl-2/Bax 비율도 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ).

이상의 결과로 보아 만성 CsA 신독성쥐에서 Col의 병합투여는 apoptosis관련 유전자를 억제하여 apoptosis에 의한 세포사를 감소시키는 것으로 이해된다.