

Cyclosporine에 의한 산화적 신 손상에 대한 melatonin의 효과

한동대학교 포항 선린병원¹, 계명대학교 의과대학 신장연구소²

신영호^{1,2}, 문교철², 김여희², 박춘식², 박성배², 김현철²

CsA에 의한 신 손상이 유발될 때 melatonin이 항산화 효소들의 활성화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 이 연구를 하였으며 이 연구에서는 CsA에 의해 신장 손상을 유발한 후 항산화제인 melatonin을 투여하고, 활성 산소에 의한 신장 손상 정도를 파악하고 항산화 효소들의 활성화도 변동과 그 원인을 조사하였다. 실험군은 Sprague-Dawley종의 숫쥐를 사용하여 대조군, CsA 투여군 및 CsA와 melatonin을 병행 투여한 melatonin 투여군으로 나누었다. 신장 마쇄 균질액에서의 malondialdehyde치는 CsA 투여군에서 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으며 melatonin 투여군은 대조군에 비해서는 유의한 증가를 나타내었으나 CsA 투여군에 비해서는 유의한 감소를 나타내었다. 신장의 superoxide dismutase의 활성화도는 CsA 투여군에서 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었으며, melatonin 투여군은 대조군에 비해서는 유의한 감소를 나타내었으나 CsA 투여군에 비해서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 신장의 glutathione peroxidase의 활성화도는 CsA 투여군에서는 대조군과 비슷한 수치를 나타내었으며 melatonin 투여군은 대조군 및 CsA 투여군과 비슷한 수치를 나타내었다. 신장의 catalase의 활성화도는 CsA 투여군에서는 대조군에 비해 유의한 활성화도 감소를 나타내었으며, melatonin 투여군은 대조군에 비해서는 유의한 감소를 나타내었으나 CsA 투여군에 비해서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. Superoxide dismutase에 대한 mRNA의 발현 정도는 각 군 사이에 유의한 차이는 없었다. CsA의 혈중 농도는 CsA 투여군과 melatonin 투여군 사이에 유의한 차이는 없었다. 이상의 실험 결과로 보아 CsA는 신장에서 항산화 효소의 유전자 발현의 감소 없이 촉매 효를 저하에 의한 효소 활성을 저하시킴으로써 활성 산소에 의한 손상을 증가시키는 것으로 생각되며, melatonin은 항산화 효소의 유전자 발현이나 효소 활성의 증가 없이 활성 산소를 직접적으로 무독화 하여 CsA에 의한 신장 손상을 방지하는 것으로 생각된다.

Pathology of Thrombotic Microangiopathy with Cyclosporine A Toxicity in Renal Allograft

Moon Ho Yang

Department of Pathology, College of Medicine, Kyung Hee University

Thrombotic microangiopathy (TMA) due to cyclosporine A (CsA) toxicity was first reported in bone marrow recipients and subsequently in renal allografts. Clinically the patients typically present with acute renal failure, thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, elevated LDH, hyperbilirubinemia and infrequently encephalopathy. In renal transplant recipients, the mean time of onset is 2 to 56 days (mean 28 days). The pathogenesis is unknown, but is suggested to be CsA-induced endothelial damage with activation of the clotting system. Morphologically, the glomeruli show characteristically swollen, bloodless capillaries with fibrin-platelet thrombi, particularly in the hilum (pouch lesion). The GBM is focally duplicated with electron lucent subendothelial widening (EM) and variable mesangial expansion and sclerosis, as well as mesangiolysis. The tubular epitheliums may show isometric vacuolization or necrosis. The small arteries and arterioles show mucoid intimal thickening with occasional thrombi. The vascular lesions are described as mostly severe in the interlobular and arcuate arteries. Intimal hyperplasia can be the most prominent features with glomerular and tubular ischemia, especially in the patient with insidious onset. The most characteristic LM and EM findings are presented with photographs.