

Sirolimus 사용에 따른 단백뇨 발생의 원인 규명

영남대학교 의과대학 소아과학교실¹, 영남대학교 식품가공학과², 영남대학교 의과대학 병리학교실³

최정연¹ · 김세윤¹ · 한기동² · 김용진³ · 박용훈¹

The Pathogenesis of Sirolimus -Associated Proteinuria

Jung-Youn Choi¹, Sae-Yoon Kim¹, Ki-Dong Han², Yong-Jin Kim³, Yong-Hoon Park¹

Department of Pediatrics¹ Yeungnam University School of Medicine
Department of Food Science and Technology² Yeungnam University
Department of Pathologies³ Yeungnam University School of Medicine

목적 : 최근 calcineurin억제제의 대체로 Sirolimus를 투여 받은 신 이식 환자들에서 단백뇨가 발생한다는 임상보고가 있으나 단백뇨 발생기전의 정확한 메커니즘에 대한 연구가 없다. 이에 Sirolimus (Sir)와 Cyclosporin (CsA)투여 후 podocyte의 slit diaphragm관련 분자 초기변화를 조사하여 단백뇨 발생 원인을 규명하고자 한다.

대상 및 방법 : 생체 외 실험: 마우스 podocyte를 이용하여, 버퍼액, CsA (10 mg/mL) 12시간 후 Sir (10 mg/mL) 12시간, Sir단독, CsA과 Sir을 동시 배양하였다. RT-PCR을 이용하여 12, 24, 48시간에 Podocyte와 관련된 분자를 측정하였다. 생체 내 실험: SPF Wistar 쥐를 4군 (버퍼, CsA 15일 투여 후 Sir 15일간 투여, Sir 30일간 투여, CsA과 Sir 30일간 동시투여)으로 분류하여 2일에 한번 복강 내 약물을 주입하였다 (CsA: 25 mg/kg, Sir: 0.5 mg/kg). 모든 쥐는 치료 후 30일에 희생하여 병리조직은 오른쪽 신장, Podocyte과 관련된 분자 측정은 왼쪽 신장의 사구체를 이용하였다. 24시간 뇨 샘플은 희생하기 전 채취되었다.

결과 : CsA와 Sir 동시투여 또는 CsA투여 후 Sir투여 군에서 podocyte의 slit diaphragm관련분자인 nephrin, podocin발현은 생체내외 실험 모두에서 현저하게 감소되었다. 광학 현미경에서 CsA투여군은 근위 관 상피세포에서 작은 소공이 관찰되었으며, 면역 형광현미경에서 사구체 모세혈관에 nephrin, podocin항체 침착은 감소되지 않았다. CsA투여군 중 10% 미만에서 전자 현미경 상 사구체 족돌기의 국소적 융합이 있었으나 Sir단독군과 차이를 보이지 않았다. 24시간 뇨단백은 모든 군에서 100mg 미만이었다.

결론 : Sir사용 후 단백뇨 발생은 slit diaphragm관련 분자의 감소가 중요한 원인이며 Sir와 calcineurin억제제를 병합하였을 때 더 심화됨을 알 수 있었다.

Key Words : 단백뇨, 면역억제, 사구체 손상

Poteinuria, Imunosuppression, Glomerular injury