

Clinicopathologic Conference

Case 2 : Cyclosporine Nephrotoxicity

경북대학교 의과대학 내과학교실, 영남대학교 의과대학 병리학교실*

김 용 립 · 김 용 진*

환 자 : 39세, 남자

현병력 : 90년 9월 A 병원에서 만성 사구체신염에 의한 만성신부전으로 진단받고 92년 1월부터 지속성 외래 복막투석을 시행받던 중 92년 10월 B 병원에서 비혈연관계의 생체 공여자로부터 일차신이식을 받았다. 당시 면역억제제로 Cyclosporin A(초기용량 10 mg/kg/day), 스테로이드(수술 당일 methylprednisolone 1.0gm/day에서 점차 용량 감량하여 prednisolone 10mg/day로 유지), 이뮤란의 삼자요법을 사용하였으며 이식신 기능이 정상인 상태로 퇴원하여 외래통원 치료 중 95년 6월 만성 거부반응으로 이식신 기능이 소실되어 다시 혈액투석을 실시하게 되었다. 95년 11월 본원에서 HLA 일배체 부적합인 여동생으로부터 다시 신장이식을 받았다. 면역억제제로 수술 1일 전 Cyclosporin A(Sandimmun Neoral : 이하 CyA) 10mg/kg와 이뮤란 4mg/kg를 경구투여하였고 수술 당일은 CyA 투여없이 methylprednisolone 500mg/day와 이뮤란 3mg/kg를 사용하였으며 수술 후 1일 부터는 CyA 8mg/kg/day, 스테로이드, 이뮤란의 3자요법을 사용하였다. 수술 직후 시간당 300ml 이상의 이뇨가 시작되었고 혈청 creatinine치는 수술전 1,087 μ mol/L에서 수술 후 4일째 317 μ mol/L로 호전되었다. 수술 후 5일째 혈색소 9.8gm/dl, 혈청 creatinine 348mol/L였고 수술 후 6일째 혈색소 6.4gm/dl, 혈소판수 58,000/mm³로 감소하였고 혈청 creatinine은 389 μ mol/L로 상승하였다.

다른 검사실 소견으로는 reticulocyte count 2.0 %, 말초 혈액검사에서 burr cell이 다수 관찰되었고 haptoglobin 6.3mg/dl로 감소되었으며 직, 간접 Coombs test는 모두 음성이었다고 PT와 aPTT는 각

각 11.9초와 27.2초로 정상이었다. 방사선 면역측정법을 사용한 CyA의 최저 혈중농도는 273.4ng/dl였고 신장동위원소 주사상 관류 및 배설이 심하게 감소되어 있었으며 이식신의 초음파 검사상 수신증이나 신주위 체액의 이상 저류 소견은 없었고 신동맥이나 정맥의 혈전 소견도 없었다. 수술 후 6일째 이식신의 경피적 신생검을 실시하였다.

병리학적 소견 : 광학현미경 소견상 다수의 사구체에서 모세혈관 내강의 확장과 울혈 그리고 섬유소 혈전형성이 관찰되었으며 세뇨관에서는 적혈구 원주, 과립성 원주 및 유리양 원주가 발견되었다. 세동맥들은 내피세포의 부종과 폐쇄를 보였으며 PAM염색상 부분적으로 사구체 모세혈관의 이 중 윤곽상을 보였다. PTAH염색상 사구체 내강 및 세뇨관내에서 청색을 띤 섬유소 혈전이 관찰되었다. 전자현미경 검사상 내피세포의 심한 종창과 박리가 일어났고 내피세포와 기저막 사이에 섬유소와 cell debris가 축적되어 용혈성 요독 증후군으로 진단하였다.

치료 및 임상경과 : 수술 후 8일째부터 CyA 용량을 8mg/kg/day에서 3.5mg/kg/day로 감량하였고 혈장 교환술을 1일 혹은 2일 간격으로 5회 실시하였으며 pentoxifylline 400mg을 하루 4회 투여하기 시작하였다. CyA 용량감소와 혈장 교환술 실시 후 혈청 creatinine은 수술 후 10일째부터 감소하기 시작하여 수술 후 16일째 102 μ mol/L로 정상이 되었고, 혈색소는 11일째부터 증가되기 시작하였으며 혈소판치는 수술 후 15일째 정상으로 회복되어 수술 후 23일째 퇴원하였다. 퇴원 후 수술 45일째 혈색소 10.3gm/dl, 혈소판 208,000/mm³, 혈청 creatinine 106.1mol/L의 안정된 상태로 유지되고 있다(Fig. 1).

신이식 정보 :

	Recipient	Donor
Primary disease	Chronic glomerulonephritis * Replantation after loss of first graft due to chronic rejection	
Type of Donor	Living-related donor	
Age/Sex	39/male	35/female
Blood type	B+	B+
HLA type	A33, A30, B13, B17, DR7, -	A24, A30, B13, B38, DR7, DR12
Viral marker	HBs Ag(-)/Ab(+) HCV Ab(-) CMV IgM(-)/IgG(+)	HBs Ag(-)/Ab(+) HCV Ab(-) CMV IgM(-)/IgG(+)

사용된 Immunosuppressive Therapy Protocol

	Cyclosporine-A(PO)	Solumedrol(IV)	Prednisolone(PO)	Azathioprine(PO)
OP day -1 OP day	10mg/kg #2	500mg #2 (pre & post OP)		4mg/kg 3mg/kg 2mg/kg
POD 1 day	8mg/kg #2	500mg #2	100mg #2	2mg/kg
POD 2 day	8mg/kg #2		60mg #2	2mg/kg
POD 3-7	8mg/kg #2			2mg/kg

OP, operation; POD, postoperation day

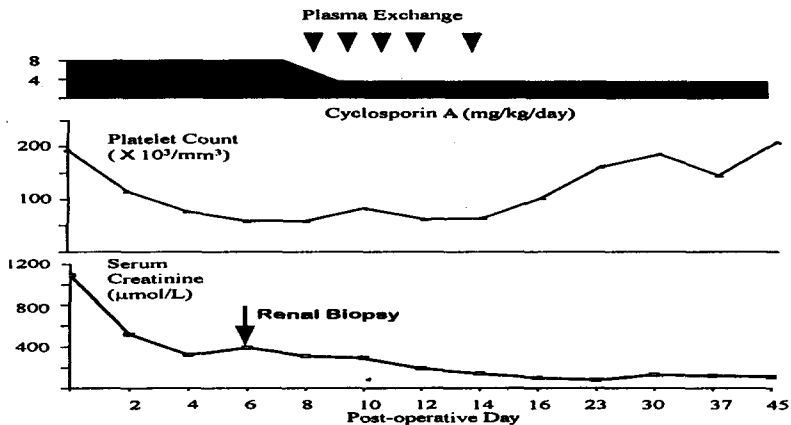


Fig. 1. Serum Creatinine Concentration and Platelet Counts in a Recipient.

Cyclosporin A(CyA)와 관련된 혈전성 미세혈관 병증(용혈성 요독증후군)

CyA에 의한 용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome : HUS)은 골수이식과 실질장기(solid organ) 이식환자에서 주로 발생하나¹⁻³⁾ Behcet 증후군과 같은 장기이식 외의 경우에도 보고되고 있다⁴⁾. 신이식환자에서는 Leithner 등⁵⁾이 1982년 재발성 용혈성 요독 증후군을, Van Buren 등⁶⁾이 1985년 신발생 용혈성 요독 증후군을 이식 후 CyA를 사용 중인 환자에서 처음으로 보고하였다.

신이식 후 발생하는 용혈성 요독 증후군은 유전성 및 특발성 용혈성 요독 증후군(inherited and idiopathic HUS)이 이식신에서 재발된 경우, 신발생 용혈성 요독 증후군(De Novo HUS) 및 CyA, FK 506, OKT3 등과 관련된 신발생 용혈성 요독 증후군으로 나눌 수 있다⁷⁾(Table 1). 미세혈관 용혈성빈혈, 혈소판 감소증 및 급성 신부전 등의 전형적인 용혈성 요독 증후군의 모든 임상양상을 다 보이지는 않지만 신조직검사상 CyA와 관련된 혈전성 미세혈관병증을 보이는 빈도는 약 2.9% 내지 14%에 이른다^{8, 9)}.

병인 : CyA에 의한 용혈성 요독증후군은 CyA에 의한 혈관 내피 세포의 직접적인 손상이 중요한 원인으로 작용하고¹⁰⁾ 또한 CyA에 의한 혈소판 응집의 증가도 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)으로 생기는 용혈성 요독 증후군의 요인으로 생각된다¹¹⁾. 또한 혈관 확장제인 prostaglandin과 nitric oxide의 감소와 혈관수축제인 endothelin과 thromboxane의 증가도 관계 있을 것으로 생각된다^{12, 13)}.

위험인자 : 이식 후 발생하는 용혈성 요독 증후군의 위험인자는 재이식(retransplant)환자, 심박동 정지 상태의 공여자(non-heart beating donor)로부터의 신이식, HLA 항체 고반응자(high levels of anti-HLA antibodies), 고도의 HLA-DR 부적합, 원인신질환이 요독성 용혈 증후군이나 Alport 증후군인 환자로 이식 후의 용혈성 요독 증후군의 예방을 위해서는 위험인자의 중복을 피하는 것이 권유되고 있다¹³⁾(Table 2).

임상양상 및 감별진단 : CyA에 의한 용혈성 요독 증후군은 CyA의 혈중 농도가 높은 이식후 첫 수주

Table 1. Posttransplant Hemolytic Uremic Syndrome(HUS)

Recurrence of Inherited HUS
Recurrence of Idiopathic HUS
De Novo HUS after Renal Transplant
De Novo HUS associated with Cyclosporin A(FK506), or OK T3 Treatment

Table 2. High Risk Factors for Posttransplant HUS

Retransplantation
Non-heart Beating Donors, Shock Damaged Kidney
High Levels of anti-HLA Antibodies
HUS as Original Disease

일 동안에 발생하는 것으로 알려져 있으며¹²⁾ 이 시기에 급격히 진행되는 요독증은 급성 거부반응과 임상적으로 감별이 중요하다. 이식 후 첫 수주 동안 수일 혹은 수주에 걸쳐 급격히 진행되는 미세혈관 용혈성 빈혈, 혈소판 감소, 급성 신부전, 단백뇨가 있으면서 발열과 이식신의 동통이 없고 특히 중추신경증세가 있을 때 용혈성 요독 증후군을 의심해야 한다. 그러나 신장 외의 증세가 심하지 않을 때 급성거부반응과 요독성 용혈 증후군의 감별이 쉽지 않아 세심한 관찰을 요한다. 병리조직학적 소견상 사구체 모세혈관 및 세동맥내의 혈전, 내피세포의 종창과 기저막으로부터 내피세포의 분리와 함께 모세혈관과 세동맥의 혈관벽 비후와 전자현미경에서 섬유소양 침착(deposition of fibrin-like material)에 의해 사구체 모세혈관벽의 내피하 확장(subendothelial widening)이 특징적으로¹⁴⁾ 이와 같은 조직소견은 급성 혈관성거부반응(acute vascular rejection) 및 악성 고혈압과 유사하여 감별이 필요하다. 그러나 용혈성 요독 증후군에서는 급성 혈관성거부반응에서 특징적으로 볼 수 있는 이식신의 거의 모든 혈관에서 보이는 심한 맥관염(endovasculitic lesion)의 소견이 보이지 않는 것이 감별진단에 도움이 된다¹⁵⁾.

치료 및 예후 : 이식 후 생기는 용혈성 요독증후군을 조기에 진단 한 뒤 CyA의 용량을 감량하거나 중지하는 것이^{6, 16, 17)} 치료 중 가장 중요하지만 CyA의 감량이나 중지로 이 증후군이 항상 회복되는 것은 아니며 또한 CyA 를 중지하면 급성거부반응을 일으킬 수 있는 위험이 있다. 이 경우 Mycophenolate mo-

Table 3. Poor Prognostic Factors of Posttransplant HUS

Prolonged oliguria or anuria
Severe hypertension
CNS involvement
Extensive glomerular and/or arteriolar lesions on renal biopsy

fetil과 스테로이드로 면역억제 요법을 전환하거나 CyA를 FK506으로 대체하는 것이 고려될 수 있으나 FK506자체도 혈전성 미세혈관 병증을 유발하므로 주의를 요한다^{13, 18)}. 혈장교환술은 혈소판 응집인자들과 large vWF multimer를 제거할 수 있고 prostaglandin I₂ 자극인자(stimulating factors)과 정상 혈장의 항산화 등(antioxidant potential)을 회복 시킬 수 있으므로 효과가 있을 것으로 생각된다. 혈장교환술로 이식후 생긴 용혈성 요독 증후군을 성공적으로 치료한 보고들이 있지만¹⁹⁾ 아직 성공적인 관리화 임상시험(controlled study)은 없는 상태이고 혈장교환술을 치료 경과 중 어느 시점까지 해야할지도 확립된 바가 없다. 그의 IgG의 투여²⁰⁾, 스테로이드, 비장절제술, 항응고요법 및 prostaglandin I₂의 투여가 고려될 수 있다. 이와 같은 여러가지 치료에 반응하지 않는 경우 이식신을 적출하면 빠른 혈액학적 호전을 볼 수도 있다¹²⁾. 여러가지 치료에도 불구하고 이식후 생긴 용혈성 요독 증후군의 예후는 불량하여 대부분의 환자는 이식신의 기능을 소실하게 된다¹⁴⁾. 나쁜 예후를 시사하는 소견으로는 장기간의 핏뇨나 무뇨, 심한 고혈압, 중추신경장애, 신조직검사상 심한 사구체 및 세동맥병변 등을 들 수 있다¹²⁾(Table 3).

참 고 문 헌

- 1) Powles RL, Clink HM, Spence D, Morgenstern G, Watson JG, Selby PJ, Woods M, Barrett A, Jameson B, Sloane J, Lawler SD, Kay HE, Lawson D, McElwain TJ, Alexander P: Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet* 1:327-329, 1980
- 2) Butkus DE, Herrera GA, Raju SS: Successful renal transplantation after cyclosporine-associated hemolytic-uremic syndrome following bilateral lung transplantation. *Transplantation* 54:159-162, 1992
- 3) Atkinson K, Biggs JC, Hayes J, Ralston M, Dodds AJ, Concannon AJ, Naidoo D: Cyclosporin A associated nephrotoxicity in the first 100 days after allogeneic bone marrow transplantation: Three distinct syndromes. *Br J Haematol* 54: 59-67, 1983
- 4) Beaufils H, de Groc F, Gubler MC, Wechsler B, Le Hoang P, Baumelou A, Chomette G, Jacobs C: Hemolytic uremic syndrome in patients with Behcet's disease treated with cyclosporin A: Report of 2 cases. *Clin Nephrol* 34:157-162, 1990
- 5) Leithner C, Sinzinger H, Pohanka E, Schwarz M, Kretschmer G, Syre G: Recurrence of hemolytic uremic syndrome triggered by cyclosporin A after renal transplantation. *Lancet* 1:1470, 1982
- 6) Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM, Maddox AM, Verani R, Kahan BD: De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *Surgery* 98:54-62, 1985
- 7) Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL: The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 9(6):1126-1133, 1998
- 8) Young BA, Marsh CL, Alpers CE, Davis CL: Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome following kidney and kidney-pancreas transplantation. *Am J Kidney Dis* 28:561-571, 1996
- 9) Zarifian A, Meleg-Smith S, O'donovan R, Tesi RJ, Batuman V: Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 55:2457-2466, 1999
- 10) Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 30:964-974, 1986
- 11) Grace AA, Barradas MA, Mikhailidis DP, Jeremy JY, Moorhead JF, Sweny P, Dandona P: Cyclosporine A enhances platelet aggregation. *Kidney Int* 32:889-895, 1987
- 12) Agarwal A, Mauer SM, Matas AJ, Nath KA: Recurrent hemolytic uremic syndrome in an adult renal allograft recipient: Current concepts and management. *J Am Soc Nephrol* 6:1160-1169, 1995
- 13) Grupp C, Schmidt F, Braun F, Lorf T, Ringe B, Muller GA: Haemolytic uremic syndrome(HUS) during treatment with cyclosporin A after renal transplantation-is tacrolimus the answer? *Nephrol Dial Transplant* 13:1629-1631, 1998
- 14) Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic uremic

- syndrome. *Kidney Int* 48:2-19, 1995
- 15) Remuzzi G, Bertani T: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 13:261- 272, 1989
 - 16) Walfe JA, McCann RL, Sanfilippo F: Cyclosporine-associated microangiopathy in renal transplantation: A severe but potentially reversible form of early graft injury. *Transplantation* 41:541-544, 1986
 - 17) Verpooten GA, Paulus GJ, Roels F, De Broe ME: De novo occurrence of hemolytic-uremic syndrome in a cyclosporine-treated renal allograft patient. *Transplant Proc* 19:2943-2945, 1987
 - 18) Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, Gonzalez JM, Suki WN: FK506-associated thrombotic microangiopathy: Report of two cases and review of the literature. *Transplantation* 67:539-544, 1999
 - 19) Dzik WH, Georgi BA, Khettry U, Jenkins RL: Cyclosporine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura following liver transplantation-successful treatment with plasma exchange. *Transplantation* 44: 570-572, 1987
 - 20) Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lager DJ: Transplant-associated thrombotic microangiopathy: the role of IgG administration as initial therapy. *Am J Kidney Dis* 23:444-450, 1994