

다낭신 치료약제 개발의 최신 동향

을지의대 을지병원 내과*, 서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교 장기이식연구소, 암연구소†

황영환·안규리†

Recent Progress in Therapeutics for Polycystic Kidney Diseases

Young-Hwan Hwang*, Curie Ahn†

Department of Internal Medicine*, Eulji General Hospital, Eulji University, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine†, College of Medicine, Seoul National University; Transplantation Research Institute Seoul National University; Cancer Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea

요 약

다낭신은 약 1000명 당 1명 꼴로 발병하는 가장 흔한 유전성 신장질환으로, 우리나라 투석 환자의 약 2.5%를 차지한다. 1985년 이후 원인 유전자로 PKD1과 PKD2가 발견되었으나, 고혈압과 합병증에 대한 보존적 치료 이외에 질병 특이적 치료가 어려웠다.

그러나, 낭종 상피세포의 증식과 낭종액의 분비의 기전이 하나 둘 밝혀짐에 따라서 이를 목표로 한 여러 후보 약물들이 세포 배양과 동물 모델 수준에서 시도되고 있다.

주로 장기 이식과 관상동맥 스텐트에 이용되던 mTOR 억제제 (예. rapamycin)가 Han:SPRD-cy rat 모델 등에서 낭종의 성장을 억제하고 신기능 악화를 예방한다고 보고되었다. 현재 이들 연구 결과를 토대로 미국과 유럽에서 파일럿 임상 시험이 계획되어 진행 중이다. 한편, cyclin-dependent kinases (CDKs)를 주로 억제하는 protein kinase inhibitor인 roscovitine은 두가지 동물 모델에서 낭종 성장을 억제하는 효과가 보고되었다. 특히 5주 치료보다 짧은 3주 치료만으로도 비슷한 낭종 억제 효과를 얻을 수 있어서 장기간의 치료가 요구되는 다낭신 치료에서 관심 가질 결과이다.

정상 신장 세뇨관 상피세포와 달리 다낭신의 낭종 상피세포에서 cAMP가 증가되어 있음이 잘 알려져 있다. cAMP를 생성하는 adenylyl cyclase에 작용하는 vasopressin 효과를 차단하는 V2R 길항제 (예. tolvaptan)가 동물 모델에서 낭종의 성장을 억제함이 보고되었다. 현재 Mayo 클리닉을 중심으로 임상 시험이 시작되었다. 이 밖에도 낭종액의 분비를 억제하는 효과가 있다고 알려진 somatostatin 유도체를 이용한 임상 시험이 다낭신과 특히 간낭종의 치료를 목표로 진행 중이다.

최근 임상 시험이 추진되는 배경에는, 신기능의 악화에 앞서서 낭종의 성장이 선행하기 때문에 신장의 크기와 낭종의 성장 속도를 효능 평가 (신기능의 보존 효과)의 surrogate marker로 이용할 수 있다는 대규모 연구 결과가 있다.

현재도 장기간의 치료에 따른 부작용이 거의 없고, 투여가 용이한 약물을 찾기 위한 노력이 실험실에서 세포주와 동물 모델을 대상으로 계속되고 있다.

개 요

다낭신은 약 1000명 당 1명 꼴로 발병하는 가장 흔한 유전성 신장질환으로, 우리나라 투석 환자의 약 2.5%를 차지한다. 1985년 이후 원인 유전자로 PKD1과 PKD2가 발견되었으나, 고혈압과 합병증에 대한 보존적 치료 이외에 질병 특이적 치료가 어렵다.

지금까지 가장 보편적으로 하는 치료가 혈압조절이다. 고혈압은 다낭신 환자의 약 73-80%에서 동반되고, 고혈압이 있는 경우

신부전으로의 진행이 빠르고, LVH를 비롯한 여러가지 심혈관 질환의 위험이 높아지기 때문에 적극적으로 조절할 필요가 있다. 다낭신 환자에서 레닌-안지오텐신계가 활성화 되어 있고, ACE 차단제와 ARB가 단백뇨와 심혈관 질환 발생을 줄인다고 알려져 있지만, 신기능 악화를 늦춘다는 연구 결과는 아직까지 없다. 예를 들면, ACE 억제제의 신기능 보호 효과를 평가하고자 하였던 한 연구에서 7년간의 추적 결과 신기능의 차이를 확인할 수 없었다¹⁾. NIH와 PKD재단의 후원을 받아서 ACE억제제와 ARB의 병용 요법의 효능을 증명하기 위한 다기관 임상시험 (HALT PKD)이 진행 중이므로 추후 결과를 기다려야겠다 (NCT00283686). 이 외에도 저단백식이, 스타틴, 탁솔, 스테로이드, caspase 억제제 등이 일부 시도되었으나 큰 효과를 거두지 못한 상태였다²⁾.

따라서, 현재 최선의 치료 원칙은 1) 고혈압의 적극적 조절, 2) 신부전 진행에 따른 보존적 치료, 3) 통증, 낭종 감염, 뇌동맥류, 혈뇨 등의 동반될 수 있는 여러 전신 합병증을 조기에 진단하고 치료하는 것으로 요약할 수 있다.

다낭신의 유전양식은 상염색체우성이지만, 표현형의 발현양상은 열성을 띠고 있어서 일찍부터 Two-hit 가설이 제기되었다. 따라서 somatic mutation이 있는 세포에 PKD 유전자를 넣어주는 유전자 치료를 고려하기도 했으나, PKD1을 과발현시킨 경우 오히려 낭종형성을 유도했다는 연구 결과가 있어서 실현 가능성은 희박하다³⁾. 그러나, 최근 mTOR 억제제, cAMP 억제 약물들, protein kinase 억제 약물들 중 일부가 낭종 성장을 억제하고, 신기능을 보존하는 효과가 있음이 동물 모델에서 증명되면서 임상 적용이 시도되고 있다. 그 배경에는 1) 낭종 형성의 공통 기전에 대한 연구와 2) 임상 시험 결과에 이용 가능한 surrogate marker의 평가 방법 확립이 자리하고 있다.

본 소고에서는 최근에 여러 동물모델에서 효과가 밝혀진 뒤, 임상 시험 중이거나, 기대되는 새로운 후보 약물들을 소개하고자 한다. 마지막으로 신장과 간의 낭종을 줄이기 위한 경화요법과 간동맥색전술에 대해서 언급하겠다.

낭종 성장을 억제하기 위한 약물치료

1. mTOR 억제제

Rapamycin(sirosimus)는 이스터섬의 토양에 사는 미생물에서 발견된 macrolide계 약물로서 세포내에서 FKBP와 결합한 뒤 mTOR를 억제한다. mTOR는 여러가지 사이토카인과 성장인자로부터 시작된 세포내 신호를 매개하는 가장 중요한 물질이고, 세포 증식에 관련된 여러가지 신호기전을 조절한다고 알려져 있다. Rapamycin은 신장 이식과 심장 이식 분야에서 면역억제제로 이용되고 있으며, 약물 용출 스텐트와 일부 악성 종양의 치료에 시도되고 있다. Tao 등과 Wahl 등은 각각 Han:SPRD-cy rat 모델에서 rapamycin을 투여하였을 때 낭종 상피세포의 증식을 억제하여 낭종 성장을 줄이고, 신기능의 악화를 방지함을 보고하였다^{4,5)}. 이후 mTOR가 polycystin 1 단백질의 C-terminal 및 tuberlin 단백질과 상호작용하고, 다낭신에서 낭종상피세포의 mTOR 발현이 증가한다는 연구 결과가 나오면서, polycystin 단백질의 돌연변이가 비정상적인 mTOR 활성화를 유도하리라 추정하고 있다⁶⁾. mTOR 억제제는 장기이식 분야에서 널리 이용되면서 안전성과 부작용에 대한 경험이 풍부하다는 장점이 있다. 또한, 다낭신 환자 중 신장이식을 받은 뒤 Calcineurin 억제제를 투여받은 환자에 비해서 rapamycin으로 면역억제를 받은 환자의 다낭신 크기가 줄어들었다 (-4.8% vs. -0.6%)는 관찰 결과가 있어서 상대적으로 진행된 후기에도 효과가 있으리라 기대할 수 있다. 이미 미국 (NCT00286156)과 이태리 (NCT00491517), 스위스 (NCT00346918)에서, 신기능이 정상인 군 또는 신부전인 환자군을 대상으로, 이식에서 사용되는 통상 용량과 저용량의 효과를 비교하는 임상 시험이 진행 중이며, 또다른 mTOR 억제제인 everolimus 역시 유럽에서 다기관 임상시험이 계획 중이다 (NCT00414440).

2. Roscovitine

Roscovitine은 cyclin-dependent kinases (CDKs)를 선택적으로 억제하는 약물이다. Bukanov 등은 jck mouse와 cpk mouse의 두가지 다낭신 동물모델에서 roscovitine을 생후 26일째부터 5주간 투여하였을 때의 효과를 보고하였다⁷⁾. Roscovitine 50 mg/kg와 150 mg/kg의 두가지 용량 모두 낭종 성장을 억제하는 효과가 있었으며, 50 mg/kg 용량에서 BUN이 감소하였고, 150 mg/kg 용량에서는 정상화되었다. 특히 5주 치료보다 짧은 3주 치료 (초기 3주만 또는 격주로 3주)만으로도 비슷한 낭종 억제 효과를 얻을 수 있어서 장기간의 치료가 요구되는 다낭신 치료에서 관심 가질 결과이다. Roscovitine은 CDK2 및 CDK2,

CDK9을 억제하였으며, cyclin D1의 인산화를 정상화시키고, ERK 활성화를 차단하여 cyclin D2, D3레벨을 낮추었다. Roscovitine은 현재 항암제로서 1상과 2상 임상 연구 중이고, 저용량에서는 비교적 안전하지만, 고용량에서는 전해질 이상과 신부전을 유발한다고 보고되고 있어서 주의를 요한다⁸⁾. 그러나, 세포주기를 차단하는 약물이 다낭신에 효과가 있다는 점을 최초로 보여주었다는 점과 단기간의 치료로 장기간의 효과를 기대할 수 있다는 측면에 의의를 둘 수 있다.

3. 바소프레신 수용체 억제제 (V2R antagonist)

여러 연구에서 cAMP는 낭종액 분비와 세포 증식을 유도하여 낭종 형성에 기여한다고 밝혀져 있다. 한편, 다낭신에서 낭종의 기원이 주로 집합관의 상피세포로 생각하고 있다. 집합관에 있는 주세포의 adenylyl cyclase를 활성화하는 대표적인 호르몬이 바소프레신과 카테콜아민이다. 주세포의 basolateral membrane에 위치한 V2R가 바소프레신과 결합하면 cAMP 증가, PKA 활성화, 세포내 Ca 유리를 유발한다⁹⁾. 최근 V2R에 특이적으로 결합하여 길항작용을 나타내는 약물이 개발되어 다낭신 동물모델인 pck rat (ARPKD model), pcy mouse (nephrophthisis model), Pkd^{tm1Som} mouse (ADPKD model)에서 낭종 성장을 억제하고 신기능 악화를 방지하는데 효과가 있음이 보고되었다¹⁰⁻¹²⁾. 이를 바탕으로 정상 신기능의 다낭신 환자를 대상으로 tolvaptan의 약력학/약동학 연구가 시행되었으며, 2007년 1월부터 정상 신기능의 초기 다낭신 환자를 대상으로 3상 임상시험이 시작되었다 (NCT0042894). 평가의 지표는 MRI로 측정하는 신장 부피의 변화로 하였고, 미국의 13개 병원이 참여하여 총 1,500명의 환자를 목표로 하고 있다¹³⁾.

4. Somatostatin

Somatostatin은 췌장의 D 세포, 장관, 신경계 및 갑상선에서 분비되는 호르몬으로 5가지 종류의 수용체 (sst1-sst5)가 알려져 있으며, 신장 조직에는 sst2가 발현된다. Sst2가 활성화되면, adenylyl cyclase가 억제되고, phosphatase와 phospholipase C가 자극된다. 임상적으로는 성장 호르몬을 억제하기 때문에 multiple endocrine tumor 장기간 약물 치료에 주로 이용되고 있으며, 부작용으로는 담석과 수양성 설사가 알려져 있으나 대개 가역적이다.

Ruggenti 등은 somatostatin이 상어의 직장샘에서 chloride 분비를 억제하고 이는 주로 cAMP 억제에 기인한다는 연구결과와, 뇌하수체 선종에 성장 호르몬 분비를 억제할 목적으로 2년간 somatostatin analogue를 투여한 다낭신 환자의 신장 기능과 신장 낭종의 크기 변화가 없었던 사례를 근거로 14명의 환자를 대상으로 6개월간 octreotide (Sandostatin-LAR[®] Depot (Novartis) 40 mg IM every 4 weeks)를 이용한 randomized, placebo-controlled, cross-over trial을 시행하였다¹⁴⁾. 대상 환자의 평균 연령은 44.5세였고, 평균 GFR은 57 mL/min/1.73m², 평균 신장 부피는 2435±966 mL, 낭종 부피는 1631±838 mL였다. 6개월간의 치료기간 중 담석과 수양성 설사가 각 한례씩 발생하였다. 신장 부피가 위약군에서 162±114 mL 증가한 데 비해서, 치료군에서 71±107 mL 증가하였다. GFR의 변화는 차이가 없었다. 현재 같은 연구진이 총 66명을 대상으로 3년간 치료 계획의 연구를 진행 중이다 (NCT00309283).

한편 동물모델에서 octreotide가 cAMP를 32-39% 줄이고, 간낭종 부피를 감소시키는 연구결과를 토대로¹⁵⁾, 미국의 Mayo 클리닉에서는 간 부피가 4 L 이상이거나 간낭종에 의한 합병증이 나타났지만, 수술적 치료가 불가능한 중증의 간낭종 환자를 대상으로 같은 약물의 효과를 비교 시험하는 임상 시험을 시작하였다 (NCT00426153).

새로운 효과 평가 지표 개발

1. CRISP 연구

낭종 성장에 따른 신장 크기의 증가는 상염색체우성 다낭신의 가장 중요한 임상 특징이다. 다낭신에서 신장 기능과 신장 크기는 서로 밀접한 상관관계가 있다. 신장 크기 및 낭종의 부피 변화를 MRI로 3년간 추적 관찰한 CRISP (Consortium of Radiologic Imaging Study of PKD) 연구 결과, 각각 204±246 mL (5.27±3.92%/년), 218±263 mL (12.2±14.1%/년)가 증가하였다. 특히 초기에 신장 부피가 1,500 mL 이상이었던 환자군의 경우 GFR이 -4.33±8.07 mL/분/년의 속도로 유의하게 감소하

여, 신장이 커질수록 (또는 낭종이 성장할수록) 신부전 위험이 높음을 반영하는 결과이다¹⁶⁾. 또 하나 주목할 점은 PKD1과 PKD2를 비교하였을 때 PKD1 환자군의 신장 크기가 더 컸지만, 낭종 성장속도는 차이가 없었고 (PKD1 5.68%/년; PKD2 4.82%/년, p=0.24), PKD1에서 낭종의 숫자가 더 많았다. PKD1의 임상 경과가 PKD2에 비해서 심한 것은 낭종 성장이 빠르기 때문이 아니라 낭종 발생이 조기에 시작되기 때문이라고 설명할 수 있다¹⁷⁾.

다낭신 환자에서 신장 크기는 지속적으로 증가하지만, 신기능은 약 40-50대까지 정상을 유지하는 경우가 흔하다. 낭종이 산발적으로 발생하여 성장하지만, 정상 실질이 보상하기 때문이라고 추측한다. 그러나, GFR이 50 mL/min 이하로 감소한 이후에는 매년 5-6 mL/min의 속도로 감소하며, 일단 고질소혈증이 발생한 이후에는 5-13년 사이 (평균 8년)에 말기신부전에 도달하는 것이 일반적이다. 따라서, 신기능의 변화 (말기신부전의 발생 또는 혈청 크레아티닌의 2배 증가 등)로 치료의 효과를 평가하기에는 연구 기간과 비용 면에서 적합하지 않을 뿐 아니라, 이미 신장 실질의 섬유화와 구조 변화가 진행된 상태에서는 낭종 성장 기전을 타깃으로 하는 약물 치료의 효과를 적절히 평가할 수 없다는 제한점이 있었다. 따라서 CRISP 연구 결과는 MRI 또는 CT로 측정된 신장/낭종 부피의 변화가 GFR을 대신하여 치료 효과를 평가하는 surrogate marker로 신뢰할 수 있음을 시사한다¹⁸⁾.

낭종을 줄이기 위한 비약물 치료

신장과 간의 낭종이 이미 어느 정도 성장하여 커져 있는 경우, 물리적 압박 때문에 만성 통증을 유발할 뿐 아니라, 낭종 출혈, 낭종 감염 등의 합병증 위험도 높아지고, 신기능 악화에도 영향을 미친다. 이 경우 원인이 되는 낭종을 제거하거나 감압하기 위한 시도를 할 수 있다. 그러나, 단순 낭종과 달리 다수의 낭종을 치료해야 효과를 얻을 수 있다는 기술적 제한 때문에 주가 되는 1-2개의 낭종에 도관을 삽입하여 배액하고 에탄올 등으로 경화하는 방법을 시도하거나, 다수의 낭종의 경우 수술적 개창술 또는 이식을 고려해야 했다. 이들 방법은 효과 면에서 재발이 적지 않을 뿐 아니라, 수술의 경우 합병증과 사망률 역시 무시할 수 없어서 임상에 널리 이용하기 어렵다. 특히 간낭종이 복강을 채울 정도로 커지는 경우 통증과 영양 실조, 대정맥 또는 간정맥 압박으로 복수와 부종, 간문맥 고혈압을 유발하기도 하여 문제가 되는 데도, 현실적으로 마땅한 치료방법이 없는 상황이다.

그러나, 최근 도관을 삽입하지 않고 다수의 낭종을 경화시킬 수 있는 치료 방법이 가능하고, 간낭종의 경우 간암을 치료하는 방법 중의 하나인 간동맥 색전술을 이용하여 효과를 기대할 수 있다.

1. 낭종 경화 요법

Histoacryl (일명 “글루”, NBCA)은 일종의 순간 접착제로, 주사바늘로 낭종액을 제거한 뒤, 1 mL의 리피오들과 섞어서 주입하면 된다. 도관을 삽입하지 않아도 되기 때문에 한 번 시술에 여러 개 (보통 5-6개까지)의 낭종에 적용할 수 있으므로, 다낭신 치료에 적용하기 좋다 (Table 1).

신장의 낭종에 주로 적용이 되는데, 이 때 환자의 선택이 중요하다. 다음의 세가지 사항을 고려해야 한다.

1) 낭종의 크기: 일반적으로 5-6 cm까지는 “글루”로 가능한 반면, 그 이상의 크기에서는 도관을 넣고 에탄올을 반복 주입해야 하는 경우가 대부분이다.

2) 환자의 연령: 40대 후반-50대 초반에 낭종의 성장과 함께 신부전 진행 가능성 높기 때문에 예방적으로 큰 낭종을 다수 반복해서 제거하면 신기능 악화를 막을 수 있다고 생각한다. 그러나, 아직 이를 입증하는 연구 결과는 부족한 상태이다. 6개월의 단기 관찰 결과에서 시술 전후의 차이는 없었다¹⁹⁾. 그러나, 시술 후 단기간 (6개월) 혈압이 약 5 mmHg 감소하는 효과가 있었다. 수술 또는 경피적 감압법을 이용한 외국 보고에서는 서로 상반된 결과들이 혼재되어 있다²⁰⁻²²⁾.

Table 1. 도관 삽입/알코올 경화요법과 글루를 이용한 경화요법의 비교

| | 도관삽입과 알코올 경화요법 | 주사바늘삽입과 글루 경화요법 |
|------------------|--------------------------|-------------------|
| 낭종 크기 | 직경 >6-7 cm | 직경 < 5-6cm |
| 한번에 치료 가능한 낭종 개수 | 1-2개 | 양쪽으로 각각 4-5개까지 |
| 부작용 | 통증, 발열, 술 취한 증상; 감염 (드물) | 거의 없음 |
| 입원 기간 | 7-10일 | 2-3일 또는 낮병동 이용 가능 |

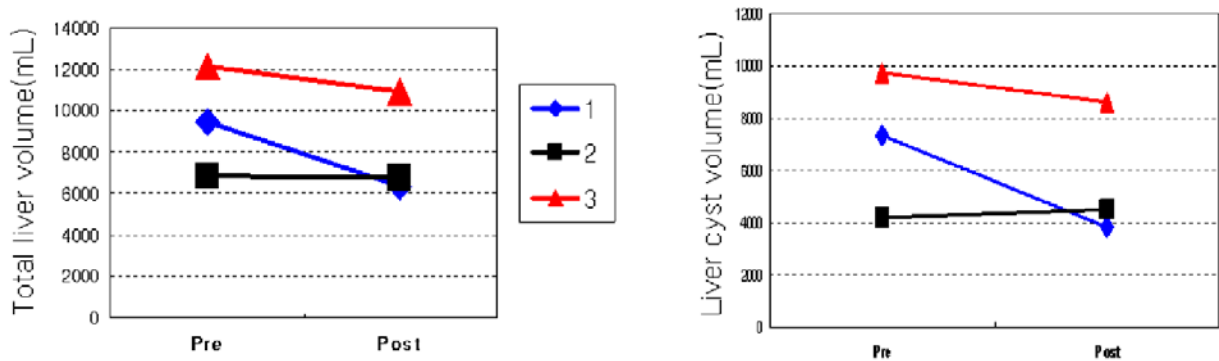


Fig. 1. 중증 간낭종 환자에서 간동맥 색전술의 1년후 효과²⁷⁾

현재 증상이 없더라도 낭종이 성장하면서 증상을 일으킬 가능성이 높다면 젊은 연령에 미리 하는 것이 안전하고, 효율적이다 (5 cm까지는 글루로 한번에 여러 개 치료 가능하고 입원도 짧기 때문에 비용도 적게 든다).

3) 낭종의 위치: 신우부에 인접한 낭종 (Parapelvic cyst)는 낭종의 성장에 따라서 신우요관 이행부위를 눌러서 신기능 악화를 유발할 가능성 있기 때문에 조기에 치료 고려한다.

2. 간동맥 색전술

간낭종은 다낭신 (ADPKD)의 약 80%에서 동반된다. 대부분 증상이 없어 치료를 요하지 않으나, 간비대와 낭종 성장에 따른 복부 불편감과 소화장애, 호흡곤란 등으로 증상을 일으킬 수 있으며 드물지 않게 낭종 감염이나 출혈이 발생하기도 한다. 특히 50세 이상의 여성, 3회 이상 임신한 경우에 간낭종에 의한 합병증 위험이 높아진다²³⁾. 이러한 중증 간낭종에 의한 합병증을 해소하고자 경피적 배액술 및 경화요법, 개창술, 간부분 절제술, 간이식 등이 시도되었으나 높은 재발율과 시술에 따른 위험 때문에 보편적으로 시도되지 못하고 있는 실정이다²⁴⁾. 2004년 일본의 Ubara 등이 중증 간낭종 환자에서 간경동맥 색전술의 효과와 안정성을 보고한 바 있다²⁵⁾. 간암과 유사하게 간낭종은 주로 간동맥으로 혈관 공급을 받기 때문에 간낭종이 많이 분포하는 부위에 공급하는 간동맥을 선택적으로 백금코일로 막으면 간낭종의 성장을 차단할 수 있다. 서울대병원에서 중증 간낭종 환자 3명을 대상으로 시행한 뒤 1년 후 평가한 결과 3례 중 2례에서 간전체 부피 (33%; 10%), 간낭종의 부피 (47.7%; 11.4%)와 선택적으로 색전술한 부위의 간부피 (35.7%; 25.1%)가 감소하였다 (Fig. 1). 시술에 따르는 합병증으로는 색전술 후 발열 및 상복부 통증이 모든 사례에서 발생하였고, 그 외에도 일시적인 간수치 상승 및 복수의 증가, 오심, 구토 등이 있었다. Ubara 그룹이 30명의 환자에서 시술한 임상 경험을 발표한 논문 결과와 비교할 때, 시술 후 부작용, 특히 통증과 발열이 적지 않았다²⁶⁾. 그러나, 수술적 치료가 어려운 중증의 간낭종 환자에서 적극적으로 고려해 볼 수 있는 치료방법임은 분명하고, 전신 상태가 비교적 양호한 시기에 시술을 하는 것이 바람직하다고 본다.

결 론

최근 다낭신의 발병기전과 낭종 성장에 관여하는 여러 인자들이 밝혀짐에 따라서 이들을 타깃으로 하는 여러가지 약물들이 세포주와 동물모델을 대상으로 연구 되고 있다. 이중 몇몇 약물들은 임상 시험이 시작되고 있어서 향후 3-5년 이내에 결과를 기대할 수 있다. 장기간 투여에 따른 부작용이 적고, 발병 초기와 후기 각각에서 효과를 나타낼 수 있는 새로운 약물을 찾아내는 노력을 위해서는 발병 기전에 대한 연구와 함께 약물 효과를 평가할 수 있는 적절한 실험 모델의 확립이 필요하다. 또한 약물 치료 이외에도 시도할 수 있는 중재적 시술의 효과가 보고되고 있으며, 적절한 환자와 시술 시기의 선택이 중요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

- Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Ecker T, Tison L. Cardiac and renal

- effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 13:1733-1739, 2002
- 2) Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): is there light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 21:1752-1757, 2006
 - 3) Pritchard L, Sloane-Stanley JA, Sharpe JA, Aspinwall R, Lu W, Buckle V, Strmecki L, Walker D, Ward CJ, Alpers CE, Zhou J, Wood WG, Harris PC. A human PKD1 transgene generates functional polycystin-1 in mice and is associated with a cystic phenotype. *Human molecular genetics* 9:2617-2627, 2000
 - 4) Tao YM, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16:46-51, 2005
 - 5) Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 21:598-604, 2006
 - 6) Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, Flask CA, Novick AC, Goldfarb DA, Kramer-Zucker A, Walz G., Piontek KB, Germino GG, Weimbs T. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:5466-5471, 2006
 - 7) Bukanov NO, Smith LA, Klinger KW, Ledbetter SR, Ibraghimov-Beskrovnaya O. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 444:949-952, 2006
 - 8) Kuehn EW, Walz G. Prime time for polycystic kidney disease: does one shot of roscovitine bring the cure? *Nephrol Dial Transplant* 22:2133-2135, 2007
 - 9) Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney international* 68:2405-2418, 2005
 - 10) Gattone VH, 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nature medicine* 9:1323-1326, 2003
 - 11) Torres VE, Wang X., Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH, 2nd Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature medicine* 10:363-364, 2004
 - 12) Wang X, Gattone V, 2nd, Harris, PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 16:846-851, 2005
 - 13) Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 18:1399-1407, 2007
 - 14) Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Iordache B, Remuzzi G, Epstein FH. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney International* 68: 206-216, 2005
 - 15) Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE, Harris PC, Larusso NF. Octreotide Inhibits Hepatic Cystogenesis in a Rodent Model of Polycystic Liver Disease by Reducing Cholangiocyte Adenosine 3',5'-Cyclic Monophosphate. *Gastroenterology* 132:1104-1116, 2007
 - 16) Grantham JJ, Torres VE, Chapman, AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, Jr., Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP. Volume progression in polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 354:2122-2130, 2006
 - 17) Harris PC, Bae KT, Rossetti S, Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Guay-Woodford LM, King BF, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Consugar M, Klahr S, Bennett WM, Meyers CM, Zhang Q, Thompson PA, Zhu F, Miller JP. cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17:3013-3019, 2006
 - 18) Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:148-157, 2006
 - 19) Lee JG, Ahn C, Yoon S-C, Park JH, Song EK, Hwang YH, Hwang DY, Park JH, Lee SH, Kim SJ, Kim Y, Han JS, Kim S, Lee JS, and SH., K. Sclerotherapy of Renal Cysts in Korean ADPKD Patients. *Korean J Nephrol* 21:629-635, 2002.
 - 20) Bennett WM, Elzinga L, Golper TA, Barry JM. Reduction of cyst volume for symptomatic management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 137:620-622, 1987
 - 21) Higashihara E, Nutahara K, Minowada S, Homma Y, Aso Y. Percutaneous reduction of cyst volume of polycystic kidney disease: effects on renal function. *J Urol* 147:1482-1484, 1992
 - 22) Garcia Garcia M, Bru C, Campistol JM, Torras A, Ponz E, Revert L. Effect of reduction of cystic volume by percutaneous cystic puncture on the renal function in polycystic kidney disease. *Nephron* 56:459, 1990

- 23) Hwang DY, Ahn C, Lee JG, Lee EJ, Cho JT, Hwang YH, Eo HS, Chae HJ, Kim SJ, Kim Y, Han JS, Kim S, Lee JS, Kim SH. Hepatic Complications in ADPKD. In, *20th Annual Spring Conference of Korean Society of Nephrology*, Seoul, Korea: 2000. Pp. S306
- 24) Chauveau D, Fakhouri F, Grunfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 11:1767-1775, 2000
- 25) Ubara Y, Takei R, Hoshino J, Tagami T, Sawa N, Yokota M, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K. Intravascular embolization therapy in a patient with an enlarged polycystic liver. *Am J Kidney Dis* 43:733-738, 2004
- 26) Takei R, Ubara Y, Hoshino J, Higa Y, Suwabe T, Sogawa Y, Nomura K, Nakanishi S, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 49:744-752, 2007
- 27) 박혜인조, 김치원, 노한, 오국환, 김연수, 안규리, 이정상, 윤영호, 정진욱, 황영환: 상염색체우성 다낭신에 합병한 중증 간낭종의 간경동맥 색전술 치료. *대한신장학회 춘계학술대회* 2007