

난치성 원발성 막성신염 및 초점분절성사구체경화증 환자에서 mycophenolate mofetil의 치료효과

계명대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 신장연구소

장미현¹ · 황은아¹ · 여상목¹ · 곽충환¹ · 한승엽¹ · 박성배¹ · 김현철¹ · 최미선²

Efficacy of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Refractory Membranous Nephropathy and Focal Segmental Glomerulosclerosis

Mihyun Jang, M.D.¹, Eunah Hwang, M.D.¹, Sangmok Yeou, M.D.¹,
Choonghwan Kwak, M.D.¹, Seungyeup Han, M.D.¹,
Sungbae Park, M.D.¹, Hyunchul Kim, M.D.¹, and Misun Choe, M.D.²

Department of Internal Medicine¹ and Pathology²,
Keimyung University School of Medicine, Kidney Institute

Purpose: This study was planned to determine the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) as a rescue treatment in patients with membranous nephropathy (MN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) who were not responsive to standard therapy with steroid and immunosuppressive regimen.

Methods: We planned a prospective, non-randomized study from Oct. 2002 to Aug. 2009, including biopsy-proven MN or FSGS patients in Keimyung university Dongsan hospital. MMF was initiated at 0.5–0.75 g twice daily, and advanced as appropriate or as tolerated to 0.75–1 g twice daily.

Results: 14 cases with MN and 5 cases with FSGS was enrolled. The mean age of patients was 51.7±12.3 years, and mean treatment duration was 14.4±6.5 months. Five patients (26.4%) went into complete remission and the seven (36.8%) into partial remission. The mean value of 24hr total urine protein over the follow-up 6 months' period declined significantly from 7.6±6.2 g in pre-treatment, to 4.1±3.2 g in 3 months, and 3.1±2.1 g in 6 months (p=0.011). The mean 24hr total urine protein decreased from 7.5±6.3 g in pre-MMF to 1.9±1.8 g in post-MMF (p=0.001). The mean serum albumin rose from 3.2±0.8 g/dL in pre-MMF to 3.9±0.5 g/dL in post-MMF (p=0.001). There were no significant changes in mean value for WBC, hemoglobin, serum creatinine, and total cholesterol. Side effects of MMF were infrequent and generally mild.

Conclusion: MMF appears effective in 63% of patients with MN and FSGS who are resistant to other forms of treatment. Studies with more cases and multicenter controlled trials are required to establish the role and standards of MMF in these disorders.

Key Words: Mycophenolate mofetil, Membranous nephropathy, Focal segmental glomerulosclerosis

접수: 2010년 8월 26일, 수정: 2010년 9월 15일

승인: 2010년 9월 30일

책임저자: 김현철 대구광역시 중구 달성로 216

계명대학교 동산병원 신장내과

Tel: 053)250-7913, Fax: 053)254-8168

E-mail: np@dsmc.or.kr

서 론

성인의 원발성 사구체신염 가운데 가장 흔한 두 질환인 막성

신염과 초점분절성사구체경화증에서 신증후군이 지속될 경우 예후가 불량하여 말기신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다^{1, 2)}. 따라서 이들 환자에서 단백뇨의 관해를 유도하기 위해 그 동안 표준적인 치료로서 스테로이드 및 세포독성약제가 사용되어 약 50-80%에서 효과적이었다는 보고가 있어왔다¹⁻⁶⁾. 그러나 이들 약제들은 심각한 부작용이 있어 유지요법으로 장기 사용시 임상에서 많은 문제점을 야기하였다¹⁻⁶⁾. 최근 calcineurin 억제제인 cyclosporin A가 만성신염 및 초점분절성사구체경화증 환자에 사용되어 상당 수 환자에서 지속적 관해를 이룰 수 있음이 알려져 있으나 만성 신독성으로 인해 장기간 사용할 수 없는 제한점이 있다^{1, 5, 6)}. 1990년 중반부터 장기이식의 면역억제제로 임상에 도입된 mycophenolate mofetil (MMF)은 cyclosporin A에 비해 신독성이 없어 장기간 사용할 수 있는 장점이 있다^{7, 8)}. 그 동안 MMF가 루푸스신염 및 각종 원발성 사구체신염의 치료로 사용되어 상당한 효과가 있음이 보고되고 있으나 사구체질환의 종류에 따른 치료 반응률, 치료기간, 용량에 따라 보고자마다 그 성적에 차이가 있었다⁷⁻¹²⁾.

저자들은 계명대 동산병원 내과에서 신생검으로 진단된 원발성 만성신염 및 초점분절성사구체경화증 환자 가운데서 스테로이드 및 면역억제제 치료에 반응이 없거나 이들 약제의 부작용으로 인해 더 이상 치료를 계속할 수 없는 환자를 대상으로 MMF의 치료효과와 안정성에 대한 성적을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 치료 방법

2002년 10월부터 2008년 12월까지 계명대 동산병원에 신증후군으로 입원하여 신생검을 통해 원발성 만성신염 및 초점분절성사구체경화증으로 진단된 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자 중 스테로이드 및 면역억제 치료에 반응하지 않거나 약제의 부작용으로 더 이상 치료를 계속할 수 없는 경우, 또는 각종 합병증으로 일차 치료로 스테로이드나 면역억제제를 사용할 수 없는 경우 MMF를 사용하였으며, 적어도 6개월 이상 치료를 지속하였던 환자를 대상으로 하였다. 임상적으로 이차성 사구체 질환, 혈청학적으로 루푸스 신염이나 B 형 혹은 C 형 간염등이 동반된 경우는 제외하였으며, MMF를 투여 받을 당시 신기능은 제한을 두지 않았다.

MMF는 1일 0.5-0.75 g, 2회 투여하기 시작하여 나중에는 0.75-1.0 g, 2회로 증량하였다. 모든 환자는 전향적으로 매월 1번씩 외래 방문하여 매 방문할 때 마다 말초혈액검사, 요

검사, 생화학 검사를 하였고, 3개월 간격으로 24시간 뇨수집을 통한 요단백 배설량, 크레아티닌 청소율을 측정하였다. 또한 MMF 치료 6개월이 되어서도 단백뇨가 기저치의 50% 이하로 감소하지 않거나 감내하기 어려운 부작용 발생시 MMF 치료를 중단하였다.

2. 정의

신증후군은 1일 요단백 배설량이 3.5 g 이상, 혈청 알부민치가 3.0 g/dL 이하로 하였고, 치료에 대한 반응은 완전관해는 1일 요단백 배설량이 0.3 g 미만으로, 부분적 관해는 1일 요단백 배설량이 3 g 미만, 0.3 g 이상이거나 치료전의 1일 요단백 배설량의 50% 이상 감소된 경우로 하였다. 치료의 불응은 MMF 치료에도 불구하고 신증후군 범위의 단백뇨가 지속되거나 신기능이 악화되는 경우로 정의 하였다. MMF 치료의 부작용 중 빈혈은 혈청 헤모글로빈 수치가 10 g/dL 미만, 백혈구 감소증은 백혈구 수치가 4,000/mL 미만으로 정의하였다.

3. 통계 처리

모든 자료는 연속변수는 평균±표준편차로, 비 연속변수는 비율로 나타내었고 통계 처리는 SPSS 17.0 (윈도우용)을 이용하였다. 각 군의 평균치 비교는 비모수 검증인 Wilcoxon signed rank test를, 비 연속변수의 비교는 교차분석을 통한 Fisher의 정확한 검증을 사용하였고 p<0.05일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 일반적 특성

총 19명의 환자가 MMF 치료를 받았다. 이들의 평균 나이는 51.7±12.3세 (22-69세) 였으며 남녀비는 2:1로 남자가 많았다. 이중 원발성 만성신염 환자가 14명 (73.7%), 초점분절성사구체경화증 환자가 5명 (26.3%) 이었다. 평균 MMF의 용량은 1.8±0.3 g/일 (1.0-2.0 g) 이었으며, 평균 치료기간은 14.4±6.5개월 (6.3-27.3개월) 이었다 (Table 1). 이들 환자들에게서 MMF를 사용하게 된 적응증으로는 이전 치료에 반응이 없거나, 약제의 부작용으로 인한 경우가 각각 7명 (36.8%) 이었고, 위궤양 및 위장관 증상, 혈전증 등으로 치료 약제를 사용할 수 없어 보존적 요법을 하다가 MMF를 초치료로 사용한

경우가 5명 (26.4%) 이었다.

2. MMF의 효과

치료로 MMF를 6개월 이상 사용한 환자들의 임상 결과이다. 완전관해를 보인 환자가 5명 (26.4%)였으며 부분적 관해 7명 (36.8%), 치료에 불응한 환자는 7명 (36.8%)으로 12명 (63.2%)의 환자에서 완전 및 부분적 관해가 있었다 (Table 2). 완전관해를 보인 5명 중 막성신염 환자가 4명 (80%), 초점분절성사구체경화증 환자가 1명 (20%) 이었고 7명의 부분적 관해 중 막성신염 환자가 6명 (85.7%), 초점분절성사구체경화증 환자가 1명 (14.3%) 있었다. 또한 MMF를 초치료제로 사용한 5명 중에서는 완전관해가 1명 (20%), 부분적 관해가 2명 (40%)이었다. MMF를 투여한 6개월 동안 전체 환자들의 1일 요단백 배설량은 치료 시작시 평균 7.6 ± 6.2 g에서 3개월에 4.1 ± 3.2 g, 6개월에 3.1 ± 2.1 g로 치료기간이 경과함에 따라 점진적으로 유의하게 감소하였다 ($p=0.011$, Fig. 1). 또한 평균 14.4 ± 6.5 개월의 MMF치료 기간에 따른 개개 환자의 1일 요단백 배설량의 변화는 Fig. 2와 같다. MMF치료 3개월에 완전관해 혹은 부분적 관해를 보인 환자가 7명 (36.8%), 6개월에 효과를 보인 환자가 2명 (10.5%), 12개월에 반응을 보인 환자도 3명 (15.8%) 있었다. 이들의 누적 완전 및 부분적 관

해율은 3개월째 36.8%, 6개월째 47.4%, 12개월째 63.2%였다.

평균 14.4 ± 6.5 개월의 MMF 기간 동안 치료전과 치료 종결 시점에서의 1일 요단백 배설량, 혈청 알부민치, 신기능의 변화는 Table 3과 같다. 1일 요단백 배설량은 치료 전 7.5 ± 6.3 g에서 치료 후 1.9 ± 1.8 g으로 유의하게 감소하였고 ($p=0.001$), 혈청 알부민치는 치료 전 3.2 ± 0.8 g/dL에서 치료 후 3.9 ± 0.5 g/dL로 유의하게 증가하였다. 혈청 크레아티닌은 치료 전 1.3 ± 0.4 mg/dL에서 치료 후 1.2 ± 0.3 mg/dL로 유의한 변화가 없었고, 혈액학 및 생화학 검사치의 변화에서는 헤모글로빈, 백혈구수치 및 혈소판 수치, 기타 생화학 검사치 모두에 있어 MMF 치료 전후에 유의한 차이가 없었다.

MMF 치료를 받았던 19명 개개 환자의 MMF 사용에 따른 임상 효과를 요약한 것은 Table 4와 같다. 19명의 환자 중 15명 (78.9%)에서 신증후군 범위의 단백뇨가 있었고 (평균 7.6 ± 6.2 g/day), 5명 (26.3%)에서는 치료 전 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dL 이상의 신기능 부전이 있었으나 치료 6개월 후에는 2명 (10.5%)으로 그 수가 감소하였다. 19명 중 14명

Table 1. Baseline Demographic Characteristics

No. of patients	19
Age, yrs (range)	51.7 ± 12.3 (22–69)
Male:Female	12:7
Diagnosis	
MN (%)	14 (73.7)
FSGS (%)	5 (26.3)
Time from biopsy start MMF, mos (range)	32.2 ± 63.1 (1.0–255.8)
MMF dosage, g/day (range)	1.8 ± 0.3 (1.0–2.0)
Duration of treatment, mos (range)	14.4 ± 6.5 (6.3–27.3)

Abbreviations: FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy; MMF, mycophenolate mofetil; mos, months; No, number; yrs, years.

Table 2. Clinical Outcomes of MMF Treatment

Outcome	No. of patients (%)
Complete remission	5 (26.4)
Partial remission	7 (36.8)
Treatment failure	7 (36.8)

Abbreviation: No, number.

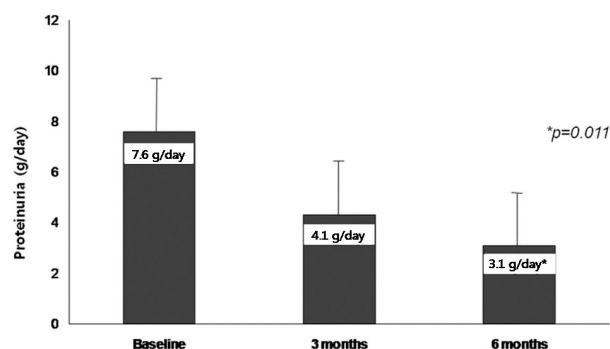


Fig. 1. Response of proteinuria during 6 months' treatment with MMF.

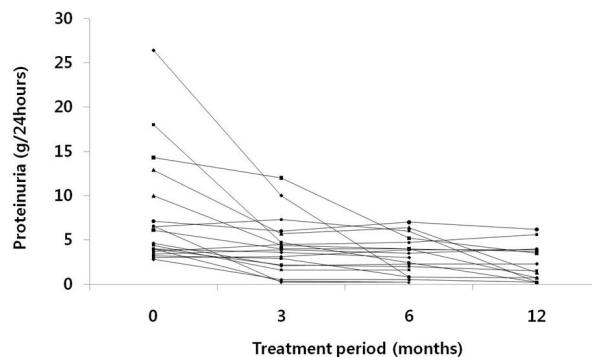


Fig. 2. 24-hour urine protein in 19 patients treated with MMF.

(73.7%)에서 MMF 치료 전 스테로이드를 투여 받았으며, 14명 중 cyclophosphamide를 함께 사용한 환자가 3명, cyclosporine A를 함께 사용한 경우가 2명, cyclophosphamide, cyclosporine A 모두 사용했던 환자가 1명 있었다. 이들 환자 모두 이전 치료에 실패하였거나 부작용으로 기존 약제를 지속할 수 없어 MMF 치료를 시작하였다. MMF 치료 시작 당시 4명 (21.1%)의 환자에서 소량의 스테로이드를 함께 복용하고 있었고 MMF 치료를 하면서 점차 용량을 줄여 모든 환자에서 2달 내에 중단하였다. 또한 19명 가운데 7명 (36.8%)에서 안지오텐신 전환효소 억제제나 수용체 길항제를 함께 복용하고 있었다.

MMF 치료에 반응을 보였던 12명의 환자와 치료반응이 없었던 7명의 환자의 치료 시작 시 각종 임상 특성 및 검사실 소

견을 비교한 결과는 Table 5와 같다. 두 군간의 나이 및 성별

Table 5. Comparison between Responder and Non-responder

Parameters	Pre-MMF	Post-MMF	p
Age, yrs	51.8±12.2	49.3±12.4	NS
No. of male (%)	6 (50.0)	6 (85.7)	NS
Laboratory finding			
Proteinuria (g/day)	9.1±7.1	4.5±1.7	NS
Serum albumin (g/dL)	3.2±0.8	3.3±0.7	NS
Total cholesterol (mg/dL)	307±143	321±55	NS
Serum creatinine (mg/dL)	1.3±0.4	1.2±0.2	NS

*tested by Wilcoxon signed rank test.

Abbreviations: Hb, hemoglobin; NS, non significant; WBC, white blood cell; S, serum.

Table 3. Changes of Laboratory Data before and after MMF Treatment

	Pre-MMF	Post-MMF	p*
Proteinuria (g/day)	7.5±6.3	1.9±1.8	0.001
Serum albumin (g/dL)	3.2±0.8	3.9±0.5	0.001
Serum cholesterol (mg/dL)	311±120	244±107	NS
Serum creatinine (mg/dL)	1.3±0.4	1.2±0.3	NS
Creatinine clearance (mL/min)	60.5±34.2	68.5±20.1	NS
Hb (g/dL)	13.0±2.3	13.3±2.2	NS
WBC count (×10 ³ /U)	7.55±2.02	6.51±2.52	NS
Platelet count (×10 ³ /U)	321.9±92.7	284.3±72.6	NS
S-AST (U/L)	27.5±7.2	25.4±7.5	NS
S-ALT (U/L)	30.1±28.3	23.2±10.9	NS

*tested by Wilcoxon signed rank test.

Abbreviations: Hb, hemoglobin; NS, non significant; WBC, white blood cell; S, serum.

Table 4. MMF Effect on Proteinuria, Serum Creatinine and Creatinine Clearance

Patient No.	Age (y)	Sex	Dx.	Biopsy to MMF (Mo)	Urine protein (g/24 Hr)				S-albumin (mg/dL)		S-creatinine (mg/dL)		CCr (mg/dL)		Prior Treatment	Month of Therapy	ACE/ARB
					Baseline	3 Mo	6 Mo	12 Mo	Baseline	6 Mo	Baseline	6 Mo	Baseline	6 Mo			
1	22	F	MN	1.0	6.6	0.2	0.2		2.8	4.6	0.6	0.9	74.7	94.4	PDN	6.3	No
2	58	F	MN	14.8	18.0	4.7	2.4	0.2	2.5	2.4	1.5	1.0	33.1	43.2	PDN/CYM	26.9	No
3	66	M	MN	42.7	10.0	4.4	4.0	0.7	2.9	3.6	1.1	1.1	56.0	59.0	PDN	13.5	No
4	42	F	MN	6.6	4.4	1.6	1.6		3.6	4.4	0.7	0.8	95.3	100.3	PDN	6.0	No
5	54	F	MN	3.9	14.3	12.0	5.2	3.5	2.4	3.5	1.7	1.4	35.6	29.9	conservative	23.6	No
6	58	F	MN	256	3.4	3.9	3.5	4.0	4.0	4.0	1.2	1.3	85.3	45.4	PDN/CYM	12.9	Yes
7	53	M	MN	5.1	6.5	7.3	6.0	0.2	2.2	3.3	1.2	1.1	58.9	69.3	conservative	27.3	Yes
8	62	M	MN	3.2	6.1	4.0	4.0	3.7	3.2	3.3	1.0	1.0	83.4	78.0	conservative	12.5	Yes
9	65	M	MN	0.3	4.0	3.6	3.0		2.4	2.3	1.1	1.2	101.0	79.8	conservative	8.0	No
10	43	M	MN	4.7	4.0	0.3	0.2		4.4	4.2	1.4	1.2	41.7	69.2	PDN/CYM	6.8	No
11	53	F	MN	25.0	3.2	2.9	0.8		3.9	4.3	1.4	1.1	47.3	54.9	PDN/CyA	13.9	Yes
12	60	F	MN	6.7	12.9	5.7	6.4	1.3	2.4	3.1	1.7	1.0	13.5	27.6	PDN	15.8	Yes
13	51	M	MN	5.3	7.1	6.0	7.0	6.2	2.4	3.1	0.9	0.7	70.3	135.8	PDN	12.9	No
14	56	M	MN	118	4.0	2.2	2.0	4.5	4.3	4.3	1.2	0.8	96.0	114.8	conservative	12.5	No
15	45	M	FSGS	95.3	3.0	3.1	3.9	3.9	4.0	3.9	1.3	1.2	84.2	62.5	PDN/cyA/CYM	6.2	No
16	27	M	FSGS	8.4	3.7	4.5	4.7	5.6	3.5	3.8	1.0	1.1	90.5	82.3	PDN/CyA	12.0	No
17	55	M	FSGS	13.2	26.4	10.0	0.8	0.7	2.4	3.8	2.3	1.1	29.1	41.7	PDN	15.2	Yes
18	42	M	FSGS	1.5	4.6	2.1	2.3	2.4	4.0	4.5	1.5	1.7	60.5	51.1	PDN	12.4	Yes
19	69	M	FSGS	3.5	2.8	0.5	0.5	0.2	3.8	4.2	1.5	1.5	70.7	57.4	PDN	12.9	No
Mean±SD				32.3±63.1	7.6±6.2	4.1±3.2	3.1±2.1	2.4±2.1	3.2±0.8	3.7±0.7	1.3±0.4	1.1±0.2	64.6±25.7	68.2±28.4		13.6±6.3	

Abbreviations: ACE/ARB, angiotension II converting enzyme inhibitor/receptor blocker; CCr, creatinine clearance; CyA, cyclosporine A; CYM, cyclophosphamide; Dx, diagnosis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy; MMF, mycophenolate mofetil; PDN, prednisolone.

Table 6. Changes of Laboratory Data: MN and FSGS

	MN (n=14)		FSGS (n=5)	
	Pre	Post	Pre	Post
Proteinuria (g/day)	7.4±4.7	1.8±1.7*	7.7±1.05	2.4±2.3
Serum albumin (d/dL)	3.1±0.8	4.0±0.5*	3.5±0.7	4.1±0.4
Serum cholesterol (mg/dL)	302±132	250±123	338±85	227±46*
Serum creatinine (mg/dL)	1.2±0.3	1.1±0.1	1.5±0.5	1.4±0.5
Creatinine clearance (mL/min)	63.7±27.1	74.5±26.8	67.4±23.5	64.5±10.9

*p<0.05, Pre Vs Post.

Abbreviations: FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy.

은 차이가 없었으며, 그 외 치료전의 1일 요단백 배설량, 혈청 알부민치, 총 콜레스테롤, 혈청 크레아티닌 또한 두 군간 차이가 없었다.

원인 신질환에 따른 MMF의 반응 차이를 비교한 것은 Table 6과 같다. 막성신염 환자가 14명 (73.7%), 초점분절성사구체경화증이 5명 (26.3%)이었다. 막성신염 환자의 4명 (28.6%)에서 단백뇨의 완전관해와 6명 (42.9%)에서 부분적 관해를 보였다. 반면 초점분절성사구체경화증 환자의 경우 각각 1명 (20%)의 완전관해와 부분적 관해를 보였다. 1일 요단백 배설량은 막성신염의 경우 MMF 치료 전후로 7.4±4.7 g에서 1.8±1.7 g로 유의하게 감소하였으나, 초점분절성사구체경화증의 경우는 MMF 치료 전후로 각각 7.7±10.5 g와 2.4±2.3 g로 요단백 배설량이 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다. 혈청 알부민치는 막성신염의 경우 MMF 치료 전 3.1±0.8 g/dL에서 치료 후 4.0±0.5 g/dL로 유의하게 증가하였으나, 초점분절성사구체경화증의 경우는 치료 전후 유의한 차이가 없었다. 그러나 혈청 총 콜레스테롤치는 MMF 치료 전후로 막성신염의 경우는 유의한 차이를 보이지 않았으나 초점분절성사구체경화증의 경우 치료 전 338±85 mg/dL에서 치료 후 227±46 mg/dL로 유의하게 감소하였다. 혈청 크레아티닌치는 치료 전후 양군 모두에서 유의한 차이가 없었고, 크레아티닌 청소율은 막성신염에서는 치료 전 63.7±27.1 mL/min에서 치료 후 74.5±26.8 mL/min로 증가 하는 경향을 보였으나, 초점분절성사구체경화증의 경우는 치료 전 67.4±23.5 mL/min에서 치료 후 64.5±10.9 mL/min로 오히려 감소하는 경향을 보였다.

3. MMF 치료의 합병증

MMF 치료 중 발생한 합병증은 Table 7과 같다. 빈혈이나 백혈구 감소증 같은 골수 기능 저하가 4례 (21.1%)으로 가장 많았으며 오심, 구토 등의 위장관 증세를 보인 경우가 2례

Table 7. Complications during Study Periods

Bone marrow depression (%)	4 (21.1)
Leukocytopenia	1 (5.3)
Anemia	3 (15.8)
Nausea/Vomiting (%)	2 (10.5)
Upper respiratory tract infection (%)	1 (5.3)

Note: 1 patient can have more than 1 complication.

(10.5%) 있었다. 그 외 상기도 감염이 1례 (5.3%)에서 나타났으나 부작용은 대부분 일과성이었으며 이로 인해 사망하거나 입원 치료를 필요로 한 경우는 한례도 없었다.

고찰

새로이 개발된 면역억제제로서 장기이식 환자에서 현재 널리 사용되고 있는 MMF는 최근 막성신염, 초점분절성사구체경화증, 미세변화신증, 루푸스신염 같은 사구체 질환의 치료로 사용되어 매우 효과적이라는 고무적인 보고가 있다⁵⁻¹²⁾. 그러나 그 사용은 대개 초치료에 실패한 환자를 대상으로 하였다는 제한점이 있고, 아직까지 치료 방법 즉, 그 용량이나 사용 기간, 동반 사용 약물 등이 모두 달라 그 기준이 부족한 실정이다. 특히 국내에서는 아직도 원발성 사구체질환을 대상으로 MMF를 사용한 치료 성적의 보고가 매우 드물다. 원발성 사구체신염의 치료로써 외국의 MMF 사용성적을 살펴보면 Segarra 등¹³⁾은 98명의 원발성 사구체신염 환자를 대상으로 1년간 MMF를 사용하여 53명 (54%)의 환자에서 단백뇨의 완전관해 혹은 부분적 관해를 얻었고, 1일 요단백 배설량도 5.6±3.2 g에서 2.5±1.0 g로 유의하게 감소하였음을 보고하였다. 또한 Choi 등¹⁴⁾은 46명의 원발성 사구체 신염환자를 대상으로 MMF를 사용하여 7명 (15.6%)의 환자에서 완전관해를, 17명 (37.8%)의 환자에서 부분적 관해를 얻었음을 보고하였다. Sahin 등¹⁵⁾도 43명의 원발성 사구체신염 환자에서 MMF를 사용하여 37명의 환자

에서 완전관해 혹은 부분적 관해를 얻었으며 1일 뇨단백 배설량도 3.3 ± 2.6 g에서 0.87 ± 1.1 g로 유의하게 감소함을 보고하여 원발성 사구체 신염에 MMF 치료가 비교적 효과적임을 알 수 있다.

이러한 원발성 사구체신염 중 저자들의 연구대상 이었던 막성신염과 초점분절성사구체경화증을 대상으로 한 MMF 사용성적을 살펴 보면 앞서 언급한 Segarra 등¹³⁾의 43명의 막성신염과 초점분절성사구체경화증 환자 가운데 53.5%의 환자에서 완전 혹은 부분적 관해를 보였고, Choi 등¹⁴⁾은 35명의 막성신염과 초점분절성사구체경화증 환자에서 MMF를 사용하여 60.7%의 환자에서 완전 혹은 부분적 관해를 얻었다고 보고하였다. 또한 Nayagam 등¹⁶⁾은 54명의 원발성 막성신염과 초점분절성사구체경화증 환자를 대상으로 MMF치료와 기존의 표준적인 치료인 스테로이드 및 세포독성약제를 사용한 성적을 서로 비교한 예비조사연구에서 MMF를 초치료로 사용한 군에서 68%에서, 그리고 스테로이드 및 세포독성약제를 사용한 군은 73%에서 단백뇨의 관해가 있었음을 보고하면서 MMF가 초치료제로서도 기존의 표준적 치료만큼 효과적임을 보고하였다. 19명의 막성신염 및 초점분절성사구체경화증 환자를 대상으로 MMF를 6개월 이상 사용한 저자들의 연구에서는 63.2%에서 단백뇨의 완전, 또는 부분적 관해를 얻어 앞선 연구와 비슷한 결과를 보였다.

원인 신질환에 따른 MMF의 효과에 대한 보고를 살펴보면 막성신염의 경우에는 신기능의 저하 없이 50% 이상의 환자에서 단백뇨를 줄여 임상적 개선을 보이는 것으로 보고되어 있으며¹²⁻¹⁷⁾, Miller 등¹⁷⁾은 스테로이드나 cyclosporine, cyclophosphamide 등의 치료에 반응이 없거나 재발된 막성신염 환자 16명을 대상으로 MMF를 사용하여 50%의 환자에서 단백뇨의 감소를 보였음을 보고하였다. 또한 Sahin 등¹⁵⁾은 막성신염의 경우에서 MMF를 사용하였을 때 8명의 환자 모두에서 완전관해 및 부분적 관해를 보임을 보고하였고, Choi 등¹⁴⁾도 23명의 막성신염 환자에게 MMF를 사용하여 50% 이상의 환자에서 단백뇨가 감소하였음을 보고 하였다. 저자들의 경우 14명의 막성신염 환자에서 MMF를 사용하여 71.4%의 환자에서 완전관해 혹은 부분적 관해를 보여 다른 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 그러나 초점분절성사구체경화증의 경우에는 MMF를 사용하였을 경우 그 반응률이 막성신염보다는 나쁜 것으로 보고된 연구들이 있다. 앞서 언급한 Sahin 등¹⁵⁾은 막성신염의 경우는 MMF를 사용한 8명 환자 모두 완전관해나 부분적 관해를 보인 반면, 초점분절성사구체경화증의 경우 4명중 2명 (50%)의 환자에서만 단백뇨의 감소를 경험하였음을 보고하였다. Cattran 등¹⁸⁾도 18명의 초점분절성사구체경화증 환자에서 MMF를 6개

월간 사용한 연구에서는 완전관해는 단 한 명도 없었고, 22.2%의 환자에서 부분적 관해를 얻었음을 보고하였다. 본 연구에서는 MMF 치료시 막성신염의 경우 치료 반응률이 71.4%으로 높았으나 초점분절성사구체경화증에서는 치료 반응률이 40%으로 막성신염보다 다소 못하였다. 그러나 저자들의 경우 MMF를 사용한 초점분절성사구체경화증 환자들은 대부분 초치료에 실패한 경우로 MMF에 대한 관해율은 낮지만 스테로이드의 장기사용으로 인한 각종 합병증을 예방할 수 있다는 긍정적인 면이 있을 뿐만 아니라 완전관해는 아니지만 부분적 관해를 유도할 수 있음은 확실하다. 최근 초점분절성사구체경화증 환자에서 단백뇨의 부분적 관해도 신기능의 진행을 억제 혹은 완화할 수 있다는 고무적인 보고가 있어^{14, 18-20)} MMF 치료는 이들 환자의 치료로서 긍정적인 면이 많다. Cattran 등¹⁸⁾도 18명의 초점분절성사구체경화증 환자에서 완전관해는 한 명도 없었으나 44%의 환자에서 단백뇨의 감소를 관찰할 수 있었음을 보고하였고 본 연구에서도 초점분절성사구체경화증의 경우 MMF치료 6개월 동안은 완전관해는 한 명도 없었으나 40%에서 단백뇨의 부분적 관해가 있었다.

사구체 신염의 치료에 있어 MMF 치료의 적절한 용량이나 치료 기간에 있어서는 아직도 명확히 제시되어 있지 않다. 용량 면에 있어서는 Wu 등²¹⁾의 이식 후 재발한 사구체 신염에서 MMF를 3 g/day로 사용한 연구를 제외하면 대부분의 연구에서 MMF를 1.5-2.0 g/day를 사용하고 있다¹³⁻¹⁸⁾. 또한 치료 기간은 대부분 3-6개월을 기준으로 하고 있으나^{15-18, 22)}, 1-2개월 간의 단기간의 성적부터^{14, 23, 24)}, 36-39개월까지의 장기 연구도 있다^{7, 25)}. 본 연구도 적어도 6개월 이상 MMF를 사용한 경우만을 대상환자에 포함 시켰으며 평균 MMF 치료 기간은 14.4 ± 6.5 개월 (최단 6.3개월, 최장 27.3개월)이었다. MMF치료에 반응이 없는데도 6개월 이상 장기로 사용한 환자에게서 관해율을 더욱더 높일 수 있다는 증거는 확실하지 않으나, Nayagam 등¹⁶⁾은 6개월까지 아무런 반응이 없는 경우 치료 실패의 가능성이 높으나 6개월 후에야 반응을 보이는 경우 1년 이상까지도 사용하는 것을 권장하고 있다^{14, 16, 17)}. 저자들의 경우 6개월 이후에 관해를 보인 환자가 2명 (10.5%), 12개월에 관해를 보인 환자도 4명 (21.1%)이 있어 MMF를 1년 이상까지도 사용할 수 있다는 근거를 제시하고 있으나 아직까지 적절한 사용기간에 있어서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

MMF 치료의 부작용으로는 설사나 오심 등의 소화기계통 부작용이 주된 것으로 알려져 있는데^{9, 10, 13, 26)} Segarra 등¹³⁾은 기존 치료에 저항하는 원발성 사구체 신염의 치료로서 MMF를

사용하였을 때 44.8%의 환자에서 부작용을 경험하였고, 그 중 설사가 25.5%로 가장 많았으며, 단순포진이나 대상포진 같은 바이러스 감염증이 각각 1례씩 있었음을 보고하였다. 그러나 위장관 증상은 대부분 일과성이었으며 MMF를 감량하거나 중단함으로써 호전됨을 보고하였다. Amanda 등¹⁰⁾은 막성신염 환자에서 MMF와 cyclophosphamide를 사용한 결과를 서로 비교하면서 MMF를 사용한 환자의 75%에서 부작용이 있었으며 설사의 빈도가 25%로 cyclophosphamide를 사용한 환자들에 비해 높음을 보고하였다. 본 연구의 경우는 7례 (36.8%)의 합병증이 관찰되어 그 빈도는 다른 연구에 비해 비교적 적었으며 빈혈이나 백혈구 감소증 같은 골수기능 저하가 4명 (21.1%)으로 가장 많았다. 또한 본 연구에서도 합병증은 대부분 일과성이었으며 이로 인한 입원이나 사망은 한 명도 없었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째 전향적인 연구이긴 하지만 관찰 대상환자가 적고, 둘째 일부 환자에서만 스테로이드 또는 안지오텐신 전환효소 억제제나 수용체 차단제를 병용하고 있어 그 치료의 적응 기준이 일정하지 않았다는 점등이다. 향후 국내의 사구체질환에 대한 보다 정확한 MMF의 효과와 치료 방법의 결정을 위해서는 보다 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 다기관 공동연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 성인 사구체신염의 가장 흔한 원인인 막성신염과 초점분절성사구체경화증의 치료법은 아직도 확립되어 있지 않다. 최근 이들 질환의 치료로 근간을 이루는 스테로이드나 세포독성약제 치료에 저항하거나, 이들 약제의 부작용이 있을 경우 그 치료로 mycophenolate mofetil (MMF)이 대안으로 대두되고 있다. 그러나 MMF 치료에 대한 연구들은 신질환의 종류, 투여기간, 추적기간 등에 따라 많은 차이가 있다. 저자들은 초치료에 실패한 난치성 막성신염과 초점분절성사구체경화증 환자를 대상으로 MMF 치료의 효과를 알아보고자 하였다.

방 법: 2002년 10월부터 2009년 8월까지 신생검으로 원발성 막성신염과 초점분절성사구체경화증을 진단받은 환자 중 MMF를 적어도 6개월 이상 투여 받은 성인환자를 대상으로 MMF 투여 후 단백뇨 배설량, 신기능의 변화 및 부작용을 조사하였다.

결 과: 대상환자는 19명이었고 이중 원발성 막성신염 환자가 14명 (73.7%), 초점분절성사구체경화증 환자가 5명 (26.3%)이었다. 이들의 평균나이는 51.7±12세 였으며 남녀비는 2.1:1이었다. MMF의 적응증으로 이전 치료에 반응이 없거나 약제의

부작용으로 인한 경우가 각각 7명 (36.8%) 이었고 MMF를 초치료로 사용한 경우가 5명 (26.4%) 있었다. 평균 MMF의 사용량은 1.8±0.3 g/일 (1.0-2.0 g) 이었으며 치료기간은 평균 14.4±6.5개월 (6.3-27.3)이었다. MMF 치료 후 완전 관해가 5명 (26.4%)이었으며 부분적 관해 7명 (36.8%), 치료에 불응한 환자는 7명 (36.8%)으로 12명 (63.2%)의 환자에서 완전 및 부분적 관해가 있었다. MMF를 6개월 동안 사용하는 기간 중 1일 뇨단백 배설량은 치료 시작시 평균 7.6±6.2 g에서 3개월째 4.1±3.2 g, 6개월째 3.1±2.1 g로 시간이 경과함에 따라 점진적으로 유의하게 감소하였다 (p=0.011). MMF의 평균 14.4±6.5개월간의 치료 전후 1일 뇨단백 배설량은 7.5±6.3 g에서 1.9±1.8 g으로 유의하게 감소하였으며 (p=0.001) 혈청 알부민치는 3.2±0.8 g/dL에서 3.9±0.5 g/dL로 유의하게 증가하였다 (p=0.001). 그 외 백혈구, 혈액색소, 혈소판 수와 신기능의 유의한 변화는 없었다. 원인질환에 따라서는 막성신염의 경우 (n=14) 1일 뇨단백 배설량이 7.4±4.7 g에서 1.8±1.7 g로 유의하게 감소하였고, 혈청 알부민치는 3.1±0.8 g/dL에서 4.0±0.5 g/dL로 유의하게 증가하였다. 그러나 초점분절성사구체경화증의 경우 (n=5) 1일 뇨단백 배설량은 7.7±10.5 g에서 2.4±2.3 g으로 감소하였고 혈청 알부민치 또한 3.5±0.7 g/dL에서 4.1±0.4 g/dL로 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다. MMF치료의 부작용으로는 골수억제 작용이 주된 것 이었으며 대개 일과성 이었다.

결 론: 난치성 막성신염과 초점분절성사구체경화증 환자에서 MMF 투여로 약 60%의 환자에서 완전 혹은 부분적 관해를 보였다. 단백뇨의 관해율은 막성신염이 71.4%, 초점분절성사구체경화증이 40%로 막성신염에서 높은 경향을 보였다. MMF의 치료 효과를 보다 정확히 알기 위해서는 앞으로 보다 많은 환자를 대상으로 잘 대조된 다기관의 공동연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G: Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 44:385-401, 2004
- 2) Lee JE, Hwang YH, Kim SG, Lee SG, Kim HL, Oh YK, Kim YS, Ahn CR, Han JS, Kim SG, Lee JS: The clinical manifestation and outcome of adult patients with FSGS in Korea. *Korean J Nephrol* 21:546-552, 2002
- 3) Appel GB: glomerulonephritis. in Cecil textbook of medicine. 22nded. edited by goldman L, Ausiello D,

- Bennett JC, Cecil RL. Philadelphia: WB saunders, 2004, p726
- 4) Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V: Secondary glomerular disease. in Brenner & Rector's the kidney. 7th ed Brenner B, Levine SA, eds. Philadelphia: Elsevier Press, 2004, p1381–1482
- 5) Branten AJ, Wetzels JF: Short- and long-term efficacy of oral cyclophosphamide and steroids in patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. Study group. *Clin Nephrol* 56:1–9, 2001
- 6) du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF: Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 46:1012–1029, 2005
- 7) Sepe V, Libetta C, Giuliano MG, Adamo G, Dal Canton A: Mycophenolate mofetil in primary glomerulopathies. *Kidney Int* 73:154–162, 2008
- 8) Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 31:213–217, 1998
- 9) Tasanarong A, Thitiarchakul S: Mycophenolate mofetil treatment in primary glomerular disease: one-year follow-up in steroid dependent and resistant nephrotic syndrome. *J Med Assoc Thai* 89(Suppl 2):S218–S227, 2006
- 10) Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF: Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 50:248–256, 2007
- 11) Kilberd B, MacDonald A: Mycophenolate and glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 31:364–365, 1998
- 12) Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr: Follow-up on mycophenolate treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 31:898–899, 1998(letter)
- 13) Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, Pons S, Praga M, Garcia EI, Alonso JC, Gascó JM, Pou L, Piera L: Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis—a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 22:1351–1360, 2007
- 14) Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61:1098–1114, 2002
- 15) Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H: Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies. *Nephrology(Carlton)* 12:285–288, 2007
- 16) Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rath M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V, Jha V: Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 23:1926–1930, 2008
- 17) Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 36:250–256, 2000
- 18) Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W: Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 62:405–411, 2004
- 19) Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G: Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 35:1155–1165, 2000
- 20) Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J kidney Dis* 23:773–783, 1994
- 21) Wu J, Jaar BG, Briggs WA, Choi MJ, Kraus ES, Racusen LC, Atta MG, Samaniego MD: High-dose mycophenolate mofetil in the treatment of posttransplant glomerular disease in the allograft: a case series. *Nephron Clin Pract* 98:c61–c66, 2004
- 22) Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J: Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:914–919, 2005
- 23) Gellermann J, Querfeld U: Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 19:101–104, 2004
- 24) Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17:2011–2013, 2002
- 25) Polenakovic M, Grcevska L, Dzikova S: Mycophenolate mofetil treatment of idiopathic stages III–IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18:1233–1234, 2003
- 26) Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, Tse KC, Chan KW, Lai KN, Tang CS: Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology(Carlton)* 12:576–581, 2007