만성 사구체 신염 환자에 대한 Rebamipide (Mucosta Tablets)의 초기 II 상 임상시험

서울대학교 의과대학 내과학교실

진호준, 오윤규, 정윤철, 임춘수, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상

= Abstract =

The Phase II Clinical study of Rebamipide(Mucosta Tablet) on Chronic Glomerulonephritis Patients

H.J.Chin, Y.K.Oh, Y.C.Jung, C.S.Lim, C.Ahn, J.S.Han, S.K.Kim, J.S.Lee

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Background : Activated oxygen species, such as superoxide anion and hydroxyl anion, may be generated in immune-mediated glomerulonephritis and give rise to proteinuria. The proteinuria is thought not only to be a result of glomerular damage but also to lead glomerulonephritis to progressive damage. Rebamipide is known as an antiulcer drug and acts as an oxygen radical scavenger or an antioxidant. So, we examine whether rebamipide could reduce the proteinuria in 19 glomerulonephritis patients.

Methods : We administered rebamipide 300mg a day via oral route for 12 weeks to the pathologically diagnosed glomerulonephritis patients with proteinuria more than 1g per day—8 membranous nephritis, 7 membranoproliferative glomerulonephritis(2 primary MPGN, 4 hepatitis B virus-associated glomerulonephritis, 1 Henoch-Scholein nephritis), 2 IgA nephritis, 1 Alport's syndrome, and 1 minimal change renal lesion. We excluded the patients with severe renal dysfunction(creatinine clearance < 30ml/min or serum creatinine > 1.4mg/dl). We evaluated drug side effects and laboratory tests including amount of daily urine protein, malonaldehyde(MDA) as a indicator of activity of oxygen radicals, creatinine clearance, and other blood chemistries every 4 weeks for 12 weeks.

We compared the amount of proteinuria and MDA at 12th week to those at initiation for determining the effect of rebamipide on glomerulonephritis. We defined improvement of proteinuria as decreased amount of proteinuria over 50%, slight improvement as decreased amount of proteinuria from 25% to 50%, no change as decreased amount of proteinuria less than 25% or increased less than 25%, and deterioration as increased

책임저자 : 김성권교수

연락처 : Tel : 02)760-2214

Fax : 02)760-9669, 02)741-4876

amount of proteinuria over 25%. Before medication, there were 7 patients with nephrotic syndrome, among whom two patients recovered from nephrotic syndrome after 12 weeks medication, and any patient did not progress to nephrotic syndrome during medication.

Results : There were 2(11.8%) improvement(in 1 primary MPGN and 1 hepatitis B virus associated MPGN), 5(29.4%) slight improvement(in 3 MNs, 1 IgA nephritis, and 1 Alport's syndrome), 6(35.3%) no change, and 4(23.5%) deterioration of proteinuria among 17 patients whose amount of proteinuria could be evaluated. MDA concentration was decreased over 50% in 3 patients and from 25% to 50% in 6 patients and increased over 25% in 3 patients. We could not find any different laboratory findings among improved, slightly improved, no changed, and deteriorated patients($p>0.05$, repeated measured ANOVA and Friedman test). We could not find any side effect related to medication of rebamipide.

In conclusion : Rebamipide might be safely used as a drug in trying to reduce amount of proteinuria or MDA in chronic nephritis. But it is requested more patients for verifying certain usefulness of rebamipide as a treatment modality in chronic nephritis

KEY WORDS : Rebamipide · Chronic glomerulonephritis · Oxygen radical · Proteinuria

서 론

대부분의 사구체 신염은 사구체 항원에 대한 항체 혹은 형성된 면역 복합체의 사구체 침착에 의한 면역 학적인 원인으로 발생한다고 알려져 있으며¹⁾ 면역 복합체는 중성 백혈구와 단핵구 등 염증 세포를 자극하여 다양한 효소와 활성 산소를 방출하게 한다¹⁾. 활성 산소에는 superoxide 음이온, 과산화수소, hydroxyl 이온 등이 있으며 정상적으로 생체내에서 생성되는 것은 catalase 혹은 superoxide dismutase 등에 의하여 제거되나 병적으로 다량 생성되는 경우 지질의 산화, 염증 반응 유발, 암의 발생, 백내장과 동맥 경화 등에 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 사구체 신염에서의 활성 산소는 사구체 세포에 대한 독성과 모세 혈관 투과성을 증가시켜 단백뇨를 유발하고 사구체 기저막 손상, 혈액학적 이상 초래, 내인성 단백 분해 효소의 활성화 등에 의하여 신장의 이상을 유발한다고 알려져 있으며²⁾ 동물 실험 결과 활성 산소를 제거하는 superoxide dismutase 또는 hydroxyl 이온을 제거하는 dimethyl sulfoxide 등으로 사구체 신염 동물 모

델에서 단백뇨의 발생을 감소시킬 수 있음이 보고되었다^{1,3)}. 단백뇨는 사구체 질환에서 신손상의 결과로만 인식되었으나 중맥과 세뇨관세포에 영향을 미쳐 신사구체와 간질의 손상을 증가시킴으로써 신손상의 진행에 관여하리라는 보고가 증가하고 있어^{4~6)} 단백뇨를 감소시킬 수 있는 약제가 사구체 신염의 치료제로서 주목받고 있다⁴⁾.

항염증제로 개발된 레바미피드{2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2-(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid}는 여러 인자로 부터 위점막을 보호할 뿐만 아니라 위점막의 superoxide dismutase의 활성도를 유지하고⁷⁾ 호중구의 활성 산소 발생을 억제하며⁸⁾ 당뇨병 신염 동물 모델의 중맥 세포 배양에서 fibronectin, TGF- β 과 지질 산화를 억제한다고⁹⁾ 알려져 있다. 연구자들은 레바미피드의 이러한 superoxide 이온의 생성 억제 작용과 hydroxyl 이온의 소거 작용^{7~9)}에 주목하여 만성 사구체 신염에 대한 레바미피드의 요단백 감소 효과에 대한 임상 시험을 실시하여 만성 사구체 신염의 치료제로서 레바미피드의 역할을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

서울대학교 의과대학병원에서 신생검에 의해 만성 사구체신염으로 확진되고, 1일 단백뇨의 양이 1.0g 이상인 만 20세에서 만 70세 사이의 남녀 환자 19명을 대상으로 동의서를 받은 후 시행하였다. 혈청 크레아티닌치가 1.4mg/dl 이상이거나 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 환자는 본연구 대상에서 제외하였다. 발병으로부터 시험 시작에 이르기까지의 평균기간은 67.3개월(3~180개월, 범위)이었고 12개월에서 60개월 사이가 7명으로 가장 많았으며(41.2%) 8번 증례의 경우는 발병시기를 정확히 추정할 수 없었다(Table 1). 환자들의 기저질환은 만성신병증이 8례, B형간염 바이러스와 연관된 사구체신염이 4례, 만성식성 사구체신염이 2례, IgA 신증이 2례, Henoch-Schonlein 신염이 1례, Alport 증후군이 1례, 미세 변화 신병증이 1례이었다(Table 1). 이중 B형간염 바이러스와 연관된 사구체신염 4례와 Henoch-Schonlein 신염이 조직학적으로는 만성식성 사구체신염 형태를 보여 만성식성 사구체신염이 모두 7례였다(Table 1). 2번 증례는 미세 변화 신병증으로 128개월전 진단후 7개월간 스테로이드 치료로 관해가 이루어 졌으나 관해 16개월후 다시 재발하여 스테로이드와 cyclophosphamide로 관해없이 63개월간 유지 치료한 환자이었다. 레바미피드 치료시에는 갑상선 기능 저하증으로 갑상선 호르몬만을 투여받고 있었고 그외의 약물은 투여 받지 않고 있었으며 치료 시작전(0주) 일일 요단백은 1173mg이었다. 환자들은 시험기간 이전까지 평균 2.2가지(0~5가지)의 약물을 복용하고 있었으며 1번 증례는 진단 후 어떠한 약물도 투여받지 않았다. 2례(1, 14번 증례)를 제외한 전환자에서 항혈소판제제(persantin, aspirin 또는 rhonal)중 하나를 복용하고 있었으며 스테로이드는 만성신증 환자 2례(10, 11번 증례)와 미세 변화 신병증 1례(2번 증례)에서 복용하였고 cyclophos-

phamide는 1례의 미세 변화 신병증환자(2번 증례)와 1례의 만성신증 환자(15번 증례)에서 투여 받았었고 B형간염 바이러스와 연관된 사구체신염 환자 4명 중 3명(6, 9, 13번 증례)은 α -Interferon을 투여 받았었다. 6례(2, 8, 11, 14, 18, 19번 증례)에서는 단백뇨의 감량을 목적으로 안지오텐신 전환 효소 억제제(enalapril 또는 captopril)를 투여 받고 있었으며 그외 17번 증례는 고혈압으로 atenolol, nifedipin, prazosin을 투여받고 있었고, 2번 증례는 갑상선 기능저하증으로 synthroid를 투여 중이었으며, 10번 증례는 고콜레스테롤혈증으로 lovastatin을 투여받고 있었다.

2. 방법

1) 관찰 항목

모든 환자들은 4주간의 관찰기를 가진 후 레바미피드 100mg을 1일 3회, 12주간 투여하였다. 레바미피드 투여 시점을 0주로 하였을때, 관찰기인 -4주와 -2주, 투여기인 0주, 4주, 8주, 12주에 각각 활력징후, 일반혈액검사(WBC, differential count, RBC, hemoglobin, hematocrit, platelet), 일반화학검사(BUN, creatinine, sodium, potassium, chloride, triglyceride), 간기능검사(cholesterol, total bilirubin, albumin, alkaline phosphatase, ALT, AST), 요검사, 24시간소변 총단백량, 크레아티닌 청소율, 활성 산소 등을 측정하였다. 요검사에서 광학현미경으로 관찰된 적혈구와 백혈구수는 6등급으로 분류하였다(1 : <1/400배율, 2 : 1~4/400배율, 3 : 5~9/400배율, 4 : 10~29/400배율, 5 : >30-반시야/400배율, 6 : 반시야 이상/400배율). 각 시기마다 약물에 의한 부작용을 함께 평가하였다.

2) 24시간 소변 총단백의 정량

검체에 침전 색소 시약인 T.C.A(trichloroacetic acid)-Ponceau 시약을 가한 다음 원침한다. 침전물에 sodium hydroxide(8mg/ml)를 가하여 용해 시

Table 1. The profile of patients

증례	성별	연령	진단명*	진단까지 기간(개월)	단백뇨(mg/day)				부작용	개선도 (%)*	요단백/요크레아티 닌의 변화(%)*	판 정
					0주	4주	8주	12주				
1	F	60	MPGN	3	1854	1482	1010	844	none	54.5	37.5	Improved
2	F	37	MC	128	1173	1364	1420	1920	none	-63.7	-49.4	Deteriorated
3	M	31	HBGN(MPGN)	24	2236	6577	4821	5112	none	-128.6	nc	Deteriorated
4	F	44	IgA	12	1753	2709	1634	1115	none	36.4	47.0	Sl. *improved
5	F	44	MN	6	nc	1360	1996	944	none	nc	29.1	nc
6	M	61	HBGN(MPGN)	36	4627	4479	5316	6197	none	-33.9	11.0	Deteriorated
7	F	46	IgA	120	1375	824	1398	1202	none	12.6	-11.2	Unchanged
8	F	41	Alport	nc	3689	3875	4740	2440	none	33.9	50.2	Sl. improved
9	M	45	HBGN(MPGN)	60	4070	2753	4865	3447	none	15.3	nc	Unchanged
10	M	44	MN	42	5664	7030	4853	5576	none	1.6	32.9	Unchanged
11	M	43	MN	50	5749	3402	3126	3550	none	38.3	9.6	Sl. improved
12	F	20	MN	84	3604	8344	4870	3703	none	-2.7	12.9	Unchanged
13	M	56	HBGN(MPGN)	168	6347	3123	2441	2745	none	56.8	nc	Improved
14	F	45	MN	36	3282	761	2596	1694	none	48.4	26.1	Sl. improved
15	M	65	MN	44	1422	1033	593	868	none	39.0	63.3	Sl. improved
16	M	40	MN	180	1822	2600	nc	1394	none	23.5	48.8	Inchanged
17	M	56	MPGN	3	1898	2310	2257	2466	none	-29.9	-68.7	Deteriorated
18	F	38	HSN(MPGN)	108	1772	1540	1987	nc	none	nc	-61.6	nc
19	F	55	MN	108	3028	4380	2780	3243	none	-6.8	34.0	Unchanged

* : MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis, MC : minimal change renal lesion, HBGN : hepatitis B virus associated glomerulonephritis, IgA : IgA nephropathy, MN : membranous nephropathy, HSN : Henoch-scholein nephropathy, MDA : malonaldehyde, nc : not checked, Sl. : slightly, 개선도(%) : [(0주 검사 결과값-12주 검사 결과값)*100]/(0주 검사 결과값)

킨다음 560nm에서 spectro-photometer로 비색하여 24시간 소변 총단백을 정량하였다¹⁰⁾.

3) 활성 산소의 측정

환자들의 혈청은 측정할 때까지 영하 70°C에서 보관하였고 측정시 10 μ l 와 1/12N 농도의 황산 4ml, 10%의 phosphotungstic acid 0.5ml를 혼합하여 5분간 실온에 방치한후 3000rpm에서 5분간 원심한후 얻은 침전물에 다시 1/12N 농도의 황산 2ml, 10%의 phosphotungstic acid 0.3ml를 혼합하여 다시 3000rpm에서 5분간 원심하였다. 침전물에 tetra-ethoxypropane과 증류수를 섞어 부유시킨 다음 0.05M의 수산화 나트륨에 용해시킨 1%의 thio-barbituric acid 1ml와 glacial acetic acid 1ml, 10mM의 제2 염화 철 1ml를 혼합하여 50분간 중탕(93°C)하였다. 수도물에 식힌후 n-부탄올 5ml를 혼합하여 흔들어 섞은 다음 0.5ml의 황화 암모늄을 혼합하였다. 이를 3000rpm에서 5분간 원심하여 상층의 용액을 분리고 533nm에서 흡광도를 측정하였다.

4) 병용 약제의 허용과 금지

환자들은 시험기간 동안 면역억제제, 항혈소판제, 항혈액응고제, 비스테로이드성 소염진통제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 비타민제제 등은 병용하지 않았으며, 시험기간 이전에 이들 약제를 복용하고 있었던 환자들은 관찰기 직전까지 약물을 중단하였다. 시험참가 이전 12주 또는 그 이상의 과거부터 사용된 스테로이드의 병용은 허용하였다.

3. 평가 방법

일차적으로 요단백 개선도를 평가하였으며 이차적으로 신기능 개선과 활성 산소 역가의 변화를 계산하였다. 요단백개선도는 단백뇨 감소율($D\% = [1 - (12\text{주 } 24\text{시간소변 총단백} / 0\text{주 } 24\text{시간소변 총단백})] \times 100$)을 계산하고, $D \geq 50\%$ 를 개선, $50\% > D > 25\%$

를 약간 개선, $25\% \geq D > -25\%$ 를 불변, $D \leq -25\%$ 를 악화로 평가하였다. 부차적으로 무작위 소변에서 측정된 요단백-요크레아티닌의 비를 계산하여 일일 요단백 개선도 평가와 동일한 방법으로 평가하였으며 상기 결과와 비교하였다.

신기능 개선도를 평가하기 위하여 요단백 개선도 평가와 동일한 방법으로 크레아티닌 청소율을 평가하였는데 다만 0주와 12주의 청소율이 모두 80ml/min 이상인 경우는 불변으로 평가하였다.

활성 산소 역가의 변화는 각 시기의 MDA 농도를 비교하여 추정하였으며 요단백 개선도 평가와 동일한 방법으로 평가하였다.

요적혈구의 변화는 광학 현미경상 관찰되는 적혈구의 수를 등급화하여 비교하였으며 1등급과 2등급사이의 변화는 동일한 것으로 판단하였고 그외의 등급 변화를 의미 있는 것으로 판단하였다.

각각의 임상검사치에 대하여 0주, 4주, 8주와 12주 검사결과를 연속 변수에 대하여는 repeated measured ANOVA를 이용하였고 비연속 변수는 Friedman 검정으로 약물 사용에 따른 차이를 검정하였고 요단백개선이 있거나 약간 개선된 환자와 불변이거나 악화된 환자들의 검사 소견을 repeated measured ANOVA로 비교하였고 각 추적 시기마다의 검사 결과도 Mann-Whitney test와 Kruskal-Wallis test로 비교하였다.

혈청 콜레스테롤, 중성 지방, 단백질, 알부민, 크레아티닌 및 크레아티닌 청소율의 변화 정도와 단백뇨의 개선 정도 사이의 관련성을 Linear Regression test로 살펴 보았으며 일일 요단백과 <요단백-요크레아티닌>비의 상관 관계도 Linear Regression test로 검증하였다. 요단백개선이 있거나 약간 개선된 환자와 불변이거나 악화된 환자에서 혈청 콜레스테롤, 중성 지방, 단백질, 알부민, 크레아티닌 및 크레아티닌 청소율의 변화 정도의 차이를 Mann-Whitney test로 비교하였다.

결 과

1. 대상환자

초기의 21례중 관찰기 도중 요단백량이 일일 1g을 초과하지 않은 1례와 중도에 자의로 탈락한 1례를 제외한 19례를 대상 환자로 하였으며 이들은 남자가 9명(47.4%) 여자가 10명(52.6%)이었고, 평균연령은 45.8세(20~65세, 범위)이었다. 10세에서 29세까지의 환자는 1명(5.3%), 30에서 49세의 환자는 12명(63.2%), 50세에서 69세의 환자는 6명(31.6%)이었다.

2. 약물 투여에 따른 임상 검사치의 변화

0주의 크레아티닌 청소율이 30ml/min에서 50ml/min인 환자는 1례(5.3%), 50ml/min에서 80ml/min인 환자는 8례(42.1%), 80ml/min이상인 환자는

9례(47.4%)이었고 1례에서는 측정되지 않았다. 이들중 0주와 12주의 크레아틴 청소율이 80ml/min 이상인 환자 6례와 측정되지 않은 3례를 제외한 나머지 환자들 중 9번 증례에서 청소율이 93.9% 증가되었으며 16번 증례는 33.9% 증가되어 신기능의 호전을 보였다. 25% 이상 청소율이 감소한 환자는 3례(1, 4, 15번 증례)이었고 불변인 환자는 5례(6, 8, 7, 14, 19번 증례)에서 관찰되었다(Fig. 1).

0주에 시행한 요검사상 모든 환자에서 400배의 광학 현미경 시야에서 1~4개 이상의 적혈구가 관찰되었고 이중 2등급이 6례, 3등급이 1례, 4등급이 6례, 5등급이 1례, 6등급이 4례에서 관찰 되었으며 1례에서 시행되지 않았다. 0주와 12주의 요적혈구의 변화에서 0주와 12주의 결과가 없는 1례를 제외한 나머지 증례에서 감소한 환자가 6례 있었으며 불변인 환자가 7례, 증가한 환자가 5례에서 관찰되었다.

0주에 시행된 16례의 MDA 농도의 분포는 평균 1.49nmol/ml(범위: 8.46nmol/ml - 4.47nmol/ml)

Fig. 1. The changes of creatinine clearance.

Fig. 2. The changes of concentration of MDA.

Fig. 3. The changes of amomt of proteinuria.

이었다. 12주의 MDA농도가 0주에 비하여 50% 이상 감소한 환자는 3례(11, 12, 13번 증례), 25%에서 50% 감소한 환자는 6례(2, 5, 7, 9, 10, 15번 증례), 불변인 환자는 3례(14, 16, 18번 증례), 25% 이상 증가한 환자는 3례(6, 17, 19번 증례)에서 관찰

되었고 4례의 환자에서는 0주와 12주의 MDA농도가 측정되지 않았다(Fig. 2).

요단백-요크레아티닌 비, 혈청 콜레스테롤, 중성 지방, 단백질, 알부민, 크레아티닌, 크레아티닌 청소율의 0주와 12주 측정값 차이의 백분율을 요단백 개선

Fig. 4. The relation of urinary protein a day to the ratio of urinary protein and urine creatinine at zero time.

도와 동일한 방법으로 표시하였을 때 전체 환자에서 중성 지방을 제외한 나머지 검사값들은 모두 감소하였다.

약물 투여후 각 시기마다 측정된 검사 결과 변화의 유의성을 관찰하기 위하여 시행한 Repeated measured ANOVA 검증과 Friedman 검증에서 각종 검사의 0주, 4주, 8주, 12주 결과는 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

3. 요단백 개선도

0주에 측정된 24시간 요단백이 1000mg~2000mg인 환자가 8례(42.1%)로 가장 많았고 2000mg~3500mg인 환자는 3례(42.1%), 3500mg이상의 신증후군을 보인 환자는 3례의 B형 간염 바이러스와 연관된 사구체신염, 3례의 막성신병 증후군과 1례의 Alport 증후군 환자에서 관찰되었고

(6, 8, 9, 10, 11, 12, 13번 증례) 1례에서는 측정되지 않았다(5번 증례)(Table 1). 신증후군이었던 7례중 2례에서 신증후군 미만으로 단백뇨가 감소하였고(9, 13번 증례) 신증후군으로 진행한 환자는 없었다.

0주와 12주에서 모두 24시간 소변 총단백을 측정 한 17례중 레바미피드 투여 직전인 0주와 투여 12주째의 일일 단백뇨량을 비교하여 계산한 결과, 요단백이 개선된 환자는 2례(11.8%), 약간 개선된 환자가 5례(29.4%), 변화가 없는 환자가 6례(35.3%), 악화된 환자는 4례(23.5%) 있었다(Fig. 3). 단백뇨의 변화 정도는 개선된 환자 2명에서 각각 54.5%와 56.7% 감소되었고 약간 개선된 5명에서 평균 39.2%(범위 : 33.9%~48.4%) 감소되었으며 불변인 환자 중 2례에서 각각 2.7%, 6.8%의 단백뇨 증가가 있었고 4례에서는 평균 14.9%(범위 : 8.3%~23.5%)의 단백뇨 감소가 있었다. 악화된 4례는 평균 64.

4%(범위 : 29.9%~128.6%)의 단백뇨 증가가 있었고 전체 환자에서는 6.0%의 단백뇨의 감소가 관찰되었다.

4. 요단백-요크레아티닌비

0주에 측정된 환자들의 요단백-요크레아티닌비와 요단백은 서로 상관성이 높았으며($R=0.715$, $p=0.001$)(Fig. 4) 이러한 관계는 4주($R=0.664$, $p=0.002$), 8주($R=0.613$, $p=0.009$), 12주($R=0.794$, $p<0.001$)의 측정값에서도 유지되었다. 0주와 12주의 요단백-요크레아티닌비가 모두 측정된 16명의 환자에서 요단백-요크레아티닌비의 개선이 2례, 약간 개선이 7례, 불변이 4례, 악화가 3례 있었다. 이를 일일 요단백 개선도와 비교하면 유사한 결과(Chisquare-test, $p<0.05$)를 보이는데 일일 요단백 개선되거나 약간 개선된 환자중(6/7례) 요단백-요크레아티닌비가 개선되거나 약간 개선된 환자는 5례이었고 1례는 불변이었으며 일일 요단백이 불변인 환자중(5/6례) 2례에서 요단백-요크레아티닌비가 불변이었고 3례에서는 개선되거나 약간 개선되었으며 일일 요단백이 악화된 환자중(3/4례) 1례는 요단백-요크레아티닌비가 불변이었고 2례에서 악화되었다.

Table 2. The changes of proteinuria according to pathologic diagnosis

Pathologic findings	Result[case(%)]*		
	0	1	2
Membranous nephritis	4(57.1)	3(42.9)	0
Membranoproliferative GN*	1(16.7)	2(33.2)	3(50)
IgA nephritis	1(50)	1(50)	0
Alport's syndrome	0	1(100)	0
Minimal change lesion	0	0	1(100)

*GN : glomerulonephritis

result : 0—no change, 1—sl. improved or improved, 2—deteriorated

5. 요단백 개선에 따른 임상상

요단백이 개선된 1번 증례는 막증식성 사구체신염으로 질병의 유병 기간이 3개월이었으며 시험 시작 때까지 사구체 신질환과 관련된 약물을 투여받지 않았으며 13번 증례의 경우 B형간염 바이러스와 연관된 막증식성 사구체신염으로 질병의 유병 기간이 168개월이었고 dipyridamole과 α -Interferon을 투여받았었다. 128.6%의 단백뇨 증가가 있었던 환자는 3번 증례로 B형간염 바이러스와 연관된 막증식성 사구체신염 환자이었고 진단된 지 24개월이 지난 환자이었으며 항혈소판 약제를 복용하고 있었다(Table 1). 약간 개선을 보인 5례는 막성신증이 3례(11, 14, 15번 증례), IgA 신증이 1례(4번 증례), Alport 증후군이 1례(8번 증례)이었다(Table 2).

단백뇨의 변화가 개선이거나 약간 개선인 환자 7명과 불변인 환자 6명 및 악화된 환자 4명의 검사 결과를 비교하였을 때 연령, 성별, 질병 종류의 차이는 없었고($p>0.05$) 0주의 검사 결과와 진단까지 기간의 차이도 없었다($p>0.05$). 0주, 4주, 8주, 12주의 검사 결과에 대한 repeated measured ANOVA와 Friedman검증에서도 단백뇨 변화 정도 이외의 검사 수치에서 차이는 없었다($p>0.05$). 단백뇨의 개선 정도는 약간 개선이거나 개선된 환자에서 평균 1548.6mg(범위 : 554mg~3602mg) 감소하였고 불변인 환자에서는 623mg의 감소에서 206mg의 증가를 보였고 악화된 환자에서는 평균 1440.3mg(범위 : 568mg~2876mg)의 단백뇨 증가를 보였다. 전체적으로는 평균 358mg의 단백뇨 감소를 관찰할 수 있었고 최고 3602mg의 감소와 2876mg의 단백뇨 증가가 있었다. 또한 혈청 콜레스테롤, 중성 지방, 단백질, 알부민, 크레아티닌, 크레아티닌 청소율의 0주와 12주의 값의 차이의 백분율을 요단백 개선도와 동일한 방법으로 표시하였을 때 요단백이 개선되거나 약간 개선된 환자 7례와 불변인 환자 6례 및 악화된 4례의 환자군 사이에 의미 있는 차이는 보이지 않았다($p>0.05$, Kruskal-Wallis test).

6. 부작용

시험기간 중 본 약제와 관련하여 부작용은 한 증례에서도 관찰되지 않았다.

고 찰

활성 산소는 몇가지 단계를 거쳐 형성되는데 산소 분자가 환원되어 superoxide이온이 되며 다시 2개의 전자를 받아들이거나 superoxide이온이 dimutation 되면 과산화 수소를 거쳐 활성이 아주 강한 hydroxyl 이온으로 전환된다. 이와 같은 산소 대사물을 총칭하여 활성 산소로 지칭하며 조직내에서 생성되는 소량의 활성 산소는 superoxide dismutase 등에 의하여 비활성화 된다^{1,12)}. 이러한 활성산소는 비정상적으로 염증반응, 동맥경화, 백내장, 암의 발생 등에서 중요한 역할을 하며 또한 면역학적 반응이 주요한 원인인 사구체 신염에서 중성구나 대식구 등에서 분비되어 사구체 염증 매개체로서 신기능 저하의 중요한 원인으로 제시되고 있다¹⁾. 사구체 손상에 기여하는 활성 산소는 사구체내 침윤하는 중성구와 사구체내의 중맥 세포, 사구체 상피 세포 등에서 유리될 수 있다²⁾. 중성구가 사구체 신염의 원인 인자인 면역 복합체, 활성 보체, 또는 여러 자극 물질 등에 의하여 활성화되면 독성이 강한 활성 산소를 유리하게 된다^{1,2,12)}. 중성구내의 myeloperoxide-hydrogen peroxide-halide 체계에 의하여 독성이 강한 대부분의 활성 산소가 생성되며¹³⁾ 중맥 세포에 대한 세포 독성과¹⁴⁾ 내피 세포 탈락, 중맥 세포의 괴사, 사구체내 혈소판 응집 등의 신조직 변화를 초래하여¹⁵⁾ 사구체 모세혈관의 투과도를 증가 시킴으로써 단백뇨를 유발할 수 있다²⁾. 또한 활성 산소는 신조직의 형태학적 변화 없이 직접적인 사구체 기저막 손상과 단백분해 효소의 활성화 등을 통하여 단백뇨를 유발할 수도 있다¹⁶⁾. 중성구 등의 침윤 세포 이외에도 사구체내 세포인 중맥 세포와 상피 세포 등도 면역 복합체, 활성 보체 및 다양한 화학 물질의 자극에 반응하여 활성 산소를 유리하여 사구체 신염에서

염증 반응을 증가시킨다²⁾. 이와같이 단백뇨는 사구체 신염의 결과로서 발생되나 최근의 연구에 의하면 사구체 병변의 진행에 관여하는 병태생리적 원인 인자로서 단백뇨 역할이 주목받고 있다^{4~6,18~20)}. 이러한 가설을 뒷받침하는 임상적 증거로 만성신증 환자에서 신증후군인 환자가 신증후군이 아닌 환자들보다 예후가 좋지 않았고⁵⁾ 만성식성 사구체 신염 환자에서도 진단시 단백뇨가 많을수록 신기능의 악화가 많았으며⁶⁾ IgA 신증인 경우 하루 1g이상의 단백뇨가 있는 환자에서 예후가 좋지 않았다¹⁸⁾는 보고 등이 있다. 실험적으로는 신장을 부분 절제한 쥐에서 저단백식을 하거나¹⁹⁾ 안지오텐신 전환 효소 억제제를 투여하는 경우 단백뇨가 감소하고 사구체와 간질의 신병변이 대조군에 비하여 경미하다는 보고 등이 있다²⁰⁾. 단백질에 의한 신손상의 기전으로는 저밀도지단백, 초저밀도지단백 등의 단백질에 의하여 탐식구를 유인하는 fibronectin, PDGF(platelet derived growth factor), MCP-1 등과 같은 화학 물질이 증가하고, 지단백 등이 메산지움 세포내에서 산화되어 메산지움 세포에 독성을 나타내거나 신세뇨관의 대사 장애와 직접적인 세포 독성을 유발하는 사실이 알려져 있다⁴⁾. 그러므로 사구체 신염의 치료중 단백뇨를 감소시키기 위하여 저단백식이, 혈압 조절, 안지오텐신 전환 효소 억제제 등의 치료는 비특이적인 치료 방법이나 중요한 사구체 신염 치료요법의 일환으로 인정되고 있다⁴⁾. 활성 산소 억제제에 의한 단백뇨 감소 효과 대한 보고로는 Cationic bovine γ -globulin으로 유발된 사구체 신염 동물 실험에서 과산화 수소를 분해하는 catalase, superoxide 이온을 분해하는 superoxide dismutase와 hydroxyl 이온을 처리하는 dimethyl sulfoxide를 주입한 결과 dimethyl sulfoxide로 전처치한 경우 Cationic bovine γ -globulin으로 유발된 사구체 신염의 조직학적 손상과 단백뇨를 일부 억제할 수 있다는 보고가 있으며³⁾ 신독성이 있는 혈청을 쥐에게 주입하여 신염을 발생시킨 쥐에게 superoxide dismutase를 주입하여 MDA발생과 단백뇨의 감소를 관찰한 보고가 있다¹⁾.

레바미피드는 분자량이 370.79인 퀴놀론계 약물로

써 에탄올 또는 산에 의하여 유발되는 위장 점막 손상을 억제한다고 알려져 있다. 이러한 약리 작용의 기전으로 위장 점막에서 프로스타글란딘의 형성을 증가시키고¹¹⁾ 위궤양에 중요한 원인 인자로 알려진 *Helicobacter pylori*에 의한 점막 손상을 억제하며⁸⁾ 활성화된 중성구에서 발생하는 활성 산소의 분비를 억제하는 작용⁷⁾ 등이 보고되고 있다. 그러므로 활성 산소의 분비를 억제하는 레바미피드를 사구체 신염의 치료제로서 이용하려는 시도가 진행되고 있다. 하 등⁹⁾ 산화 작용이 중요한 원인 기전으로 알려진 당뇨병성 신병변에 미치는 레바미피드의 역할을 보고하였는데 레바미피드 투여후 당뇨병성 신병변의 동물 실험 모델에서 요증 알부민 배설의 감소와 조직에서 산화 지질 농도의 감소, TGF- β 1의 감소 및 fibronectin의 mRNA의 감소를 관찰하였다.

본 연구에서는 다양한 만성 신염 환자에서 레바미피드를 투여한 후 단백뇨의 변화를 관찰하였고 이차적으로 활성 산소의 활성도를 측정하기 위하여 지질 산화의 대사물인 malonaldehyde를 측정하였으며 신기능과 요적혈구의 변화도 관찰하였다. 19례의 대상 환자 중 평가 가능한 17례에서 레바미피드 투여 직전인 0주와 투여 12주째의 단백뇨량을 비교한 결과, 요단백 개선이 있는 환자는 2례(11.8%), 약간 개선된 환자 5례(29.4%), 변화 없는 환자 6례(35.3%), 악화된 환자 4례(23.5%)를 관찰하였다. 7례의 막성신염 환자중 3례에서 약간 개선이 있었으며 악화된 환자는 없었고 6례의 막중식성 신염환자중 특발성 막중식성 환자 1례와 B형 간염 바이러스와 연관된 환자 1례에서 개선이 있었고 B형 간염 바이러스와 연관된 나머지 3례에서는 악화되었다. 나머지 환자들 중 IgA 신증 1례와 Alport 증후군 1례에서 약간 개선되는 결과를 관찰하였다. 초기 신증후군이었던 7례중 2례가 신증후군 미만으로 단백뇨가 감소하였으며 치료 종결 시점에서 새로운 신증후군 환자의 발생은 없었다. 일일 단백뇨는 요수집 방법 혹은 신기능의 변화에 따라 측정값이 변화할 수 있으므로 본연구에서는 무작위시간에 측정된 요단백-요크레아티닌비를 구하여 일일

요단백과의 상관성을 비교함으로써 24시간 소변의 수집, 측정과 신기능 변화에 따른 단백뇨의 변화 여부를 검증하였다. 일일 요단백과 요단백-요크레아티닌비는 높은 상관성이 있었으며 일일 요단백으로 판정한 단백뇨의 개선도와 요단백-요크레아티닌비로서 판정한 단백뇨의 개선도 사이에도 관련성이 높아 본 연구의 단백뇨 개선 효과가 신기능의 변화 혹은 단백뇨의 수집, 측정 오류에 따른 이차적 효과가 아님을 알 수 있었다. 본 연구와 유사한 연구인 일본의 성 마리안나 대학의 연구결과에 따르면 연구대상 환자 15례 중 레바미피드 투여 12주와 24주에서 약간 개선 이상이 각각 36%와 57%로 본 연구의 41.2%와 유사한 결과를 보였다. 활성 산소에 의한 조직의 산화 손상은 지질의 산화된 정도로 예측이 가능하므로¹⁷⁾ 본 연구에서는 산화 지질의 농도를 레바미피드 투여 전과 4, 8, 12주에서 혈청 malonaldehyde 농도를 측정하였으며, 평가 가능하였던 15례중 0주에 비하여 50% 이상 감소한 환자 3례(20%), 25%에서 50% 감소한 환자 6례(40%), 불변인 환자 3례(20%), 25% 이상 증가한 환자 3례(20%)를 관찰할 수 있었다.

결론적으로 레바미피드의 12주 사용으로 17례의 사구체 신염의 환자중에서 7례에서 약간 개선 이상의 단백뇨 개선을 관찰하였고 약물 사용에 따른 부작용이 없어 비교적 안전하게 사구체 신염의 단백뇨를 개선시키는 치료제로 이용될 수 있는 가능성이 시사되었다. 본 시험에서는 대상 증례가 적어 단백뇨의 개선을 이룬 환자들의 임상적, 생화학적 특징이 무엇이었는지 알 수 없었으나 증례의 수가 증가된다면 레바미피드에 반응하는 사구체 신염의 임상적 특징을 고찰할 수 있으리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

대부분의 사구체 신염은 면역학적인 원인으로 발생되며 형성된 면역 복합체는 중성 백혈구, 단핵구, 중맥세포, 및 사구체 외피세포 등을 자극하여 활성 산소

를 유리시켜 사구체 손상과 단백뇨를 유발할 수 있다. 단백뇨는 사구체 손상의 결과인 동시에 사구체 병변의 진행을 가속화 시키는 악화 인자로도 작용함이 보고되고 있어 단백뇨의 감소가 사구체 신염 치료 방법으로 주목받고 있으며 활성 산소를 억제하는 약물도 사구체 신염에서의 단백뇨 감소 효과가 있다는 실험 결과가 보고되고 있다.

항산화제인 레바미피드는 중성구의 활성 산소 유리를 억제하는 역할이 작용 기전의 하나로 보고되고 있어 본 연구에서는 레바미피드의 superoxide 이온의 생성 억제 작용과 hydroxyl 이온의 소거 작용에 주목하여 일차적으로 만성 사구체 신염에 대한 레바미피드의 요단백 감소 효과를 관찰하고 이차적으로 활성 산소의 활성도를 나타내는 malonaldehyde(MDA) 농도 변화와 크레아티닌 청소율의 변화에 관한 임상 시험을 실시하여 만성 사구체 신염의 치료제로서 레바미피드의 역할을 규명하고자 하였다.

방법 및 대상:

신조직 검사로 사구체 신염이 증명되고 하루 1g 이상의 단백뇨가 있으며 혈청 크레아티닌이 1.4mg/dl 미만이고 크레아티닌 청소율이 30ml/min 이상인 19명의 만성 사구체 신염 환자를 대상으로 12주동안 레바미피드 300mg을 하루에 3회 분복시켰다. 약물 투여 직전(0주)과 투여후 4주마다 부작용과 24시간 단백뇨 양, MDA, 크레아티닌 청소율 등을 포함한 화학검사를 시행하였고 단백뇨의 개선 정도는 0주와 12주의 24시간 단백뇨를 비교하여 50% 이상 감소한 경우 개선, 25%에서 50% 감소한 경우 약간 개선, 25% 미만으로 감소하거나 25% 미만으로 증가한 경우 불변, 25% 이상 증가한 경우 악화로 판정하였다.

결 과:

판정가능한 17례 환자 중 단백 2(11.8%)례에서 개선, 5(29.4%)례에서 약간 개선, 6(35.3%)례에서 불변, 4(23.5%)에서 악화되었다.

12주의 MDA 농도가 0주에 비하여 50% 이상 감소한 환자는 3례, 25%에서 50% 감소한 환자는 6례, 불변인 환자는 3례, 25% 이상 증가한 환자는 3례에

서 관찰되었고 4례의 환자에서는 0주와 12주의 MDA 농도가 측정되지 않았다. 0주와 12주의 크레아티닌 청소율이 80ml/min 이상인 환자 6례와 측정되지 않은 3례를 제외한 나머지 환자들 중 2례에서 신기능의 호전을 보였으며 25% 이상 청소율이 감소한 환자는 3례이었고 불변인 환자는 5례에서 관찰되었다. 관찰 기간중 레바미피드와 연관된 부작용은 한례에서도 관찰되지 않았다.

결 론:

레바미피드의 12주 사용으로 17례의 사구체 신염의 환자중에서 7례에서 약간 개선 이상의 단백뇨 개선을 관찰하였고 약물 사용에 따른 부작용이 없어 비교적 안전하게 사구체 신염의 단백뇨를 개선시키는 치료제로 이용될 수 있는 가능성이 시사되었다.

중심 단어:

레바미피드, 만성 사구체 신염, 활성 산소, 요단백

참 고 문 헌

1. Adachi T, Fukuta M, Ito Y, Hirano K, Sugiura M, Sugiura K : *Effect of superoxide dismutase on glomerular nephritis*, *Biochem Pharm* 35 (2):341-345, 1996
2. Johnson RJ, Lovett D, Lehre RI, Couser WG, Klebanoff SG : *Role of oxidants and proteases in glomerular injury*, *KI* 45:352-359, 1994
3. Rahman MA, Emancipator SS, Sedor JR : *Hydroxyl radical scavengers ameliorate proteinuria in rat immune complex glomerulonephritis*, *J Lab Clin Med* 112:619-626, 1988
4. Burton C, Harris KPG : *The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure*, *Am J Kid dis* 27(6):765-775, 1996
5. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG : *The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis*, *Clin Nephrol* 10:213-218, 1978

6. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams G, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J : Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis : Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis, *Am J Med* 74 : 175-192, 1983
7. Ogino K, Hobara T, Ishiyama H, Yamasaki K, Kobayashi H, Izumi Y, Oka S : Antiulcer mechanism of action of rebamipide, a novel antiulcer compound, on diethyldithiocarbamate-induced antral gastric ulcers in rats, *European J Pharm* 212 : 9-13, 1992
8. Suzuki M, Miura S, Kai A, Suzuki H, Fukumura D, Suematsu M, Tsuchiya M : Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates *Helicobacter pylori* induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidants, *Gut* 35 : 1375-1378, 1994
9. Ha HJ, Lee SH, Kim H : Effects of rebamipide in a model of experimental diabetes and on the synthesis of transforming growth factor- β and fibronectin, and lipid peroxidation induced by high glucose in cultured mesangial cells, *J Pharm Exp Therap*, 281 : 1457-1462, 1997
10. Pesce MA, Strande CS : A new micromethod for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine, *Clin Chem* 19(11) : 1265-1267, 1973
11. Yamasaki K, Kanbe T, Chijiwa T, Ishiyama H, and Morita S : Gastric mucosal protection by OPC-12759, a novel antiulcer compound, in the rat, *European J Pharm* 142 : 23-29, 1987
12. Shah SV : Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease, *KI* 35 : 1093-1106, 1989
13. Klebanoff SJ : Oxygen metabolites form phagocyte, in *Inflammation : Basic Principles and Clinical Correlates*, edited by Gallin JJ, Goldstein IM, Snyderman R, New York, Raven Press Ltd. 1992, pp541-588
14. Varani J, Taylor CG, Riser B, Shumaker DK, Yeh K-Y, Dame M, Gibbs DF, Todd RF III, Dumler F, Bromberg J, Killen PD : Mesangial cell killing by leukocyte : role of leukocyte oxidants and proteolytic enzymes. *KI* 35 : 1169-1177, 1992
15. Stratta P, Canavese C, Mazzucco G, Monga G, Novara R, Vono P, Gatullo D, Bedino S, Testore G, Congin R, Ferrero T : Mesangiolysis and endothelial lesions due to peroxidative damage in rabbits, *Nephron* 51 : 250-256, 1989
16. Shah SV, Baricos WH, Basci A : Degradation of human glomerular basement membrane by stimulated neutrophil, *J Clin Invest* 79 : 25-31, 1987
17. Halliwell B, Gutteridge JM, and Cross CE : Free radicals, antioxidants and human diseases: Where are we now? *J Lab Clin Med* 119 : 598-620, 1992
18. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, Fellin G, Ferrario F, Barbiano di Belgioioso G, Imbasciati E, Ragni A, Bertoli S, Fogazzi G, Duca G : Prognostic indications in idiopathic IgA mesangialnephropathy, *QJ Med* 228 : 363-378, 1986
19. El-Nahas AM, Paraskevskou H, Zoob S, Rees AJ, Evans DJ : Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats, *Clin Sci* 65 : 399-406, 1983
20. Anderson S, Renneke HG, Brenner BM : Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat, *J Clin Invest* 77 : 1993-2000, 1986