

결절성 경화증으로 인한 말기신부전 환자에게 신장이식 후 Sirolimus의 사용으로 성공적인 이식신 관리와 결절성 경화증의 진행을 억제한 1예

김원목기념 봉생병원 신장내과

이강훈 · 김한새 · 윤성한 · 이진호 · 오준석 · 김성민 · 신용훈 · 김중경

Using Sirolimus for Posttransplant Management and Reduction of Tuberous Sclerosis Complex Progression in a Patient with End Stage Renal Disease Caused by Tuberous Sclerosis Complex

Kang Hun Lee, M.D., Han Sae Kim, M.D., Sung Han Yun, M.D., Jin Ho Lee, M.D., Joon Seok Oh, M.D., Seung Min Kim, M.D., Yong Hun Sin, M.D. and Joong Kyung Kim, M.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital, Busan, Korea

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a neurocutaneous disease characterized by the formation of hamartomas in multiple organs. TSC can show lesions including facial angiofibroma, shagreen patch on the skin, cortical tuber, subependymal nodule, astrocytoma in the brain, cardiac rhabdomyoma, and renal angiomyolipoma. In particular, renal angiomyolipoma may be a cause of end-stage renal disease (ESRD). On the other hand, sirolimus has regulatory effects on cellular growth and proliferation via its inhibitory effect on a protein, mammalian target of rapamycin. We report on a case of an 18-year-old male who underwent renal transplantation due to ESRD induced by TSC. Sirolimus played a role in successful treatment of TSC and effective immunosuppression for transplantation.

Key Words: Tuberous sclerosis complex, Kidney transplantation, Sirolimus

중심 단어: 결절성 경화증, 신장이식, 시로리무스

서 론

결절성 경화증은 안면의 피부병변, 경련, 지능저하 등의 특징적인 증상이 있고 심장, 신장, 뇌, 폐, 피부, 망막 등에 종양성 병변을 일으키는 상염색체 우성으로 유전되는 질환이다(1). 결절성 경화증 환자의 절반 이상에서 신장병변을 동반하는데 그 중 혈관근지방종이 가장 흔히 발병하며 신낭종과 신세포암이 발생할 수 있다(2). 신낭종이 있을 때 대부분의 환자는 무증상으로 정상 신기능을 유지하나 심한 경우에는 유아기나 소아기에 발병하여 20대 초반에 신부전으로 진행한다(1,2). 드물게 TSC1 (hamartin) 또는 TSC2 (tuberin) 유전자와 연속선상에 있는 배선 유전자의 돌연변이(contiguous germline mutation)로 인해 결절성 경화증 환자에서 상염색체 우성 다낭성 표현형을 보이기도 하며, 이러한 경우 조기에 말기신부전 등으로 진행하여 예후가 좋지 않다(3,4). 최근까지 국내에서 결절성 경화증 환자의 신장, 폐, 망막 등의 병변에 대한 다양한 보고가 이루어

환이다(1). 결절성 경화증 환자의 절반 이상에서 신장병변을 동반하는데 그 중 혈관근지방종이 가장 흔히 발병하며 신낭종과 신세포암이 발생할 수 있다(2). 신낭종이 있을 때 대부분의 환자는 무증상으로 정상 신기능을 유지하나 심한 경우에는 유아기나 소아기에 발병하여 20대 초반에 신부전으로 진행한다(1,2). 드물게 TSC1 (hamartin) 또는 TSC2 (tuberin) 유전자와 연속선상에 있는 배선 유전자의 돌연변이(contiguous germline mutation)로 인해 결절성 경화증 환자에서 상염색체 우성 다낭성 표현형을 보이기도 하며, 이러한 경우 조기에 말기신부전 등으로 진행하여 예후가 좋지 않다(3,4). 최근까지 국내에서 결절성 경화증 환자의 신장, 폐, 망막 등의 병변에 대한 다양한 보고가 이루어

Received October 6, 2014

Revised November 24, 2014

Accepted December 5, 2014

Corresponding author: Joon Seok Oh

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital, 401 Jungang-daero, Dong-gu, Busan 601-723, Korea

Tel: 82-51-664-4224, Fax: 82-51-664-4229

E-mail: j-seok@hanmail.net

어 지고 있으나(5-7) 말기신부전으로 진행하여 신장이식을 시행한 예는 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 결절성 경화증으로 말기신부전에 이른 환자에서 양측 다낭신절제 후 신장이식을 시행하고 sirolimus를 사용하여 30개월째 성공적인 이식신 관리 및 결절성 경화증의 진행을 억제한 1예를 경험하였는바 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 18세 남자

주 소: 타 병원에서 말기신부전으로 진단받고 신대체요법을 받기 위해 본원에 내원하였다.

과거력: 환자는 생후 12개월에 전신 경련으로 타 병원 방문하여 검사 시행하고 결절성 경화증을 진단받았다. 16세에 자발적인 기흉이 발생하여 tube thoracotomy 시행 후 호전되었던 병력이 있었다. 17세에 육안적 혈뇨가 있어서 타 병원 방문하여 결절성 경화증으로 인한 혈관근지방종 및 신낭종으로 진단받았고 보존치료를 받아왔다.

가족력: 아버지가 고혈압으로 항고혈압제를 투여 중인 것 외에는 신경학적 이상이나 피부병변은 없었다.

사회력: 흡연력, 음주력은 없었고 지능 감소는 없이 대학 합격 후 진학 예정이었다.

진찰소견 및 검사소견: 내원 시 신체검사에서 키 185 cm, 몸무게 59.3 kg였으며 최근 2개월간 5.2 kg의 체중 감소가 있었다. 생체 징후는 혈압 115/72 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 16회/분, 체온은 36.6°C이었다. 의식은 명료하였고,

만성 병색을 보였으며, 피부는 건조하고 따뜻하였으나 안면부에 혈관섬유종(angiofibroma), 배부에 상어 피부양 반점(shagreen patch), 좌측 중수지에 손톱섬유종(ungual fibroma)이 관찰되었고(Fig. 1), 복부에 결절성 종괴가 촉진되었다. 복부 전산화 단층촬영 소견상 다양한 크기의 낭성 조직이 다발성으로 보이며 그 사이에 국소적인 지방조직이 있는 비대해진 양측 신장이 관찰되었고 이로 인해 소장은 중심화(centralization)되는 소견이 보였다(Fig. 2). 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서는 양측의 측뇌실에 다발성 결절(subependymal nodule)이 보였

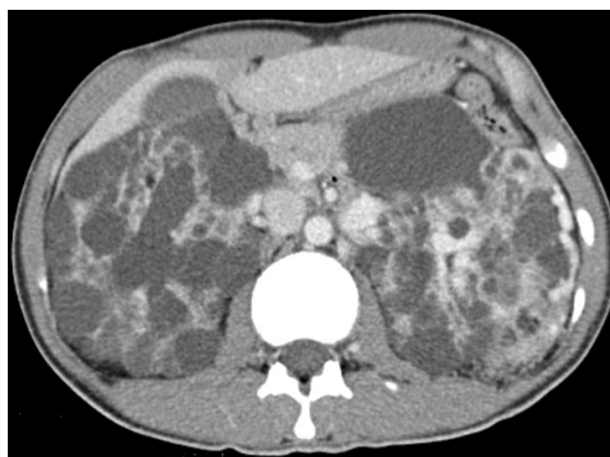


Fig. 2. Contrast enhanced abdominal computed tomography (CT) image. Abdominal CT scan shows huge, well-margined masses composed of both fat and soft tissue density in both kidneys.

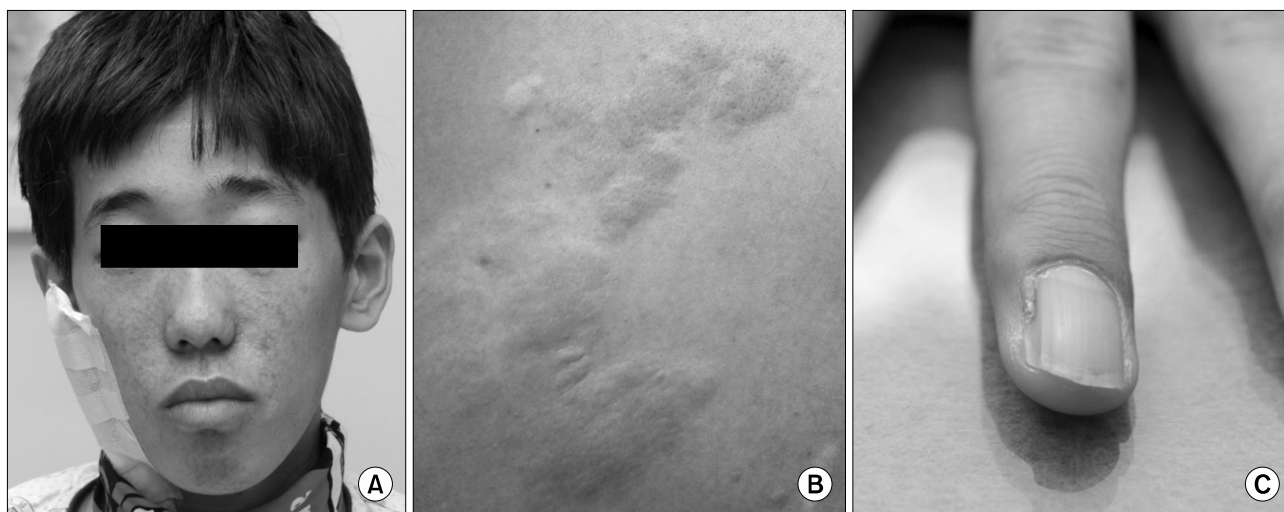


Fig. 1. (A) Facial angiofibromas. Multiple erythematous papules with telangiectasia were located on his nose and cheeks on physical examination. (B) Shagreen patch on the left back. Flesh-colored soft plaques were seen on the left back. (C) Ungual fibroma on left third finger. Fibrous growth arising from nail bed was noted in patient's left third finger.

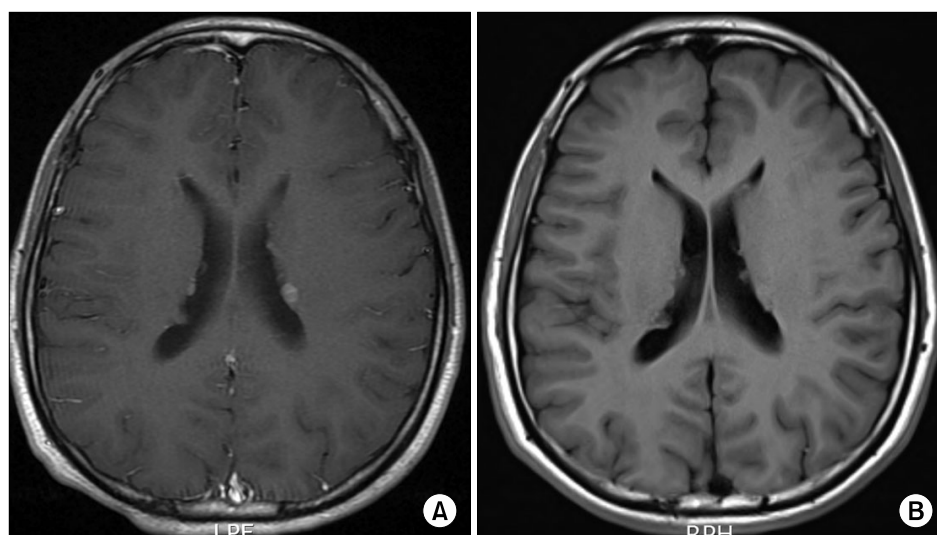


Fig. 3. (A, B) Subependymal nodules. Brain magnetic resonance imaging show multiple nodules (subependymal nodules) in walls of both lateral ventricle.

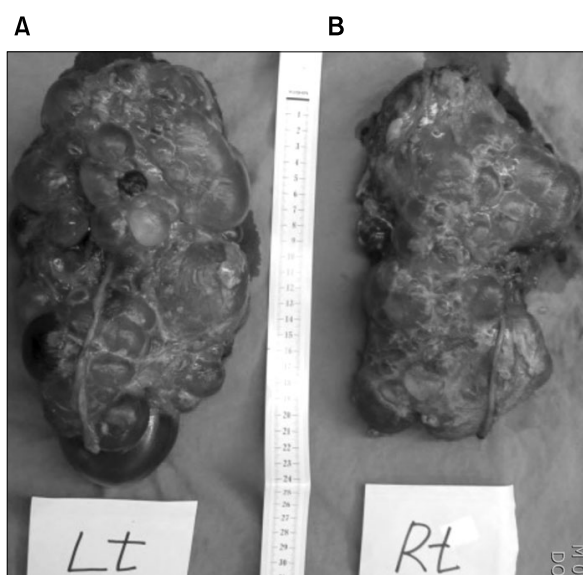


Fig. 4. (A, B) Gross specimen of both kidneys. Removed both kidneys were enlarged with multiple cysts and fatty tissue between the cysts.

다(Fig. 3A). 말초혈액검사에서 백혈구 $4,800/\text{mm}^3$, 혈색소 9.8 g/dL , 혈소판 $154,000/\text{mm}^3$ 이었고, 혈액화학검사에서 알부민 4.4 g/dL , 총 빌리루빈 0.6 mg/dL , aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase는 각각 8, 8 IU/L, alkaline phosphatase는 246 IU/L 이었다. 크레아티닌은 7.6 mg/dL 이었고 혈액요소질소는 99.8 mg/dL 이었으며, 부갑상선 호르몬은 514 pg/mL 이었고 혈액응고검사는 정상이었다.

치료 및 임상경과: 환자는 입원 다음날에 이중관 삽입 후에 혈액투석 치료를 시작하였다. 어머니가 신장을 공여하

기로 하였고 환자와는 human leukocyte antigen 불일치 2개였으며 환자의 panel reactive antibody는 0%이었다. 신장이식은 양측 신장을 절제하고 시행하였다. 절제된 신장은 좌측 $23 \times 13 \times 10 \text{ cm}$, 우측 $23 \times 13 \times 10 \text{ cm}$ 의 크기이며 무게는 좌측 1.2 kg, 우측 1.3 kg이었다(Fig. 4). 병리학적으로 양측 모두 상염색체우성 다낭성신증(autosomal dominant polycystic kidney disease) 및 혈관근지방종(angiomylipoma)으로 진단되었고 이것들이 말기신부전의 원인으로 사료되었다. 신장이식 수술 후 즉시 이노되었고 이식 후 2일 차에 이식편 주위 혈종이 발견되고 하루 소변 120 cc 로 감소하였으나 추가적인 수술이나 투석은 시행하지 않고 경과 관찰하였다. 이후 소변량 늘어나고 혈청 크레아티닌의 점진적인 감소를 보여 이식 후 12일차 이후로는 정상적인 혈청 크레아티닌을 보였다. 유지 면역억제제는 이식 초기에 tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), steroid를 사용하였고 이식 후 5개월 차에 sirolimus를 추가하고 저용량 tacrolimus를 사용하였으며 이식 후 6개월 이후로 tacrolimus는 사용하지 않았다. 이식 후 24개월에 뇌 MRI로 뇌병변을 추적 관찰하였고 이식 전에 비하여 subependymal nodule은 동등 또는 감소소견을 보였고 간질발작 등의 신경학적인 이상은 보이지 않아서 이에 대한 투약은 필요치 않았다(Fig. 3B). 이식 후 32개월이 지난 현재 환자는 면역억제제로 sirolimus, MMF, steroid를 사용하고 정상 이식신 기능을 유지하고 있다. 한편 얼굴의 혈관섬유종과 배부의 상어 피부양 반점은 완전히 사라지지 않았으나 일상생활에서 불편함은 없을 정도로 감소하였다. 결절성 경화증의 추가적인 증상 발생 및 진행은 발견되지 않고 경과 관찰 중이다.

고 찰

결절성 경화증은 간질, 정신 박약 및 피지 선종을 특징으로 하고 태생학적으로 외배엽에서 유래한 뇌, 피부, 망막과 중배엽에서 유래한 신장, 심장, 폐 등에서 과오종을 동반하는 비교적 희귀한 피부 증후군이다(1). 결절성 경화증은 1862년 von Recklinghausen이 처음 기술하였고 1880년 Bourneville에 의해 대뇌피질에 경화성 용기를 관찰하고 tuberous sclerosis라고 명명하였으며, 주로 상염색체 우성유전에 의해 발생하나 자연 돌연변이에 의해서도 발생할 수 있는 병변이다(8). 최근 분자생물학과 유전학의 발전으로 TSC1 (hamartin)과 TSC2 (tuberin) 유전자에 돌연변이가 확인되었고, 해당 단백질의 기능과 발병과정이 밝혀지고 있다(9). TSC1 및 TSC2는 신장, 피부, 뇌, 폐, 췌장 등을 포함하는 다수의 장기에 있는 세포에서 발현되며, 이들 유전자에서 이형접합성의 손실(loss of heterozygosity)이 발생하여 세포증식의 결과 이들 장기에서 다발성 종양을 일으킨다(1). 결절성 경화증 환자에서 신장병변은 약 57.5%에서 발병하며, 그 중에 혈관근지방종이 85.4%로 가장 흔히 발생하고, 신낭종이 44.8%, 신세포암이 4.2%로 발생할 수 있으며 호산성 과립세포종, 육종, 사구체경화증도 보고된 바 있다(2). 신장을 침범한 결절성 경화증은 중추신경계 증상 다음으로 흔하지만 결절성 경화증에 의한 사망의 가장 흔한 원인이다(10). 말기신부전에 이르는 결절성 경화증 환자에서 신대체요법으로 투석 치료가 일반적이었지만 1970년대 중반부터 양측 신장절제술 또는 편측 신장절제술과 동시에 신장이식을 시행한 다양한 보고들이 있었다(11,12). 이때 양측 신장절제술을 시행하지 않는 경우에 절제하지 않은 쪽 신장의 신세포암으로의 이행을 관찰해야 하는 번거로움이 따랐다(12). 최근에는 유지 면역억제제로 sirolimus를 사용할 수 있게 되면서 양측 신장절제술을 시행하지 않은 경우에도 결절성 경화증의 진행을 억제하고 이식신 관리를 효율적으로 시행한 보고들이 있다(13,14). 한편, mammalian target of rapamycin (mTOR)를 통한 세포 내의 신호전달은 phosphoinositid 3-kinase/Akt signaling pathway에서 TSC1, TSC2의 하위 단계에 위치해 있다(15). TSC1, TSC2의 유전자 변이로 인해 세포가 증식하는 것을 mTOR inhibitor인 sirolimus나 everolimus가 억제할 수 있으므로 결절성 경화증 환자에서 mTOR inhibitor는 우선적으로 사용이 고려되었다(16). 결절성 경화증 환자에서 sirolimus를 1년 동안 투여했을 때 53% 정도의 신장의 혈관근지방종의 감소 효과가 있었으나 중단하게 되면 86%에서 다시 커진다는 보고가 있었다. 병발된 질환

중에 호흡기 기능의 개선은 없었지만 기억력의 향상도 있었다(17,18). 얼굴의 혈관섬유종은 미용상으로 삶의 질의 개선 차원으로 중요하게 생각되는데 sirolimus 사용 9개월 경과시점부터 현저한 개선을 보았다는 보고도 있다(19). 본 증례는 결절성 경화증으로 말기신부전에 이르는 환자에게서 공간 확보 및 차후의 종양 변성을 고려하여 양측 다낭신 절제를 시행하였고 sirolimus를 이식신 관리를 위한 면역억제제로서의 사용과 동시에 결절성 경화증의 진행을 억제하기 위한 치료제로서의 목적을 가지고 사용한 예라고 할 수 있겠다. Sirolimus를 24개월간 사용 중에 약물로 인한 고지혈증, 단백뇨 등의 부작용은 없었고 약물 순응도도 양호하였다. 이식 후에는 간질발작의 재발이나 인지기능 장애의 증상은 없었으며 학업 성취도도 양호한 편이나 brain image를 통한 뇌막실밑 결절(subependymal nodule) 감시 및 기타 뇌병변에 대한 주기적인 추적 감시는 필요하리라 사료된다. 본 증례에서 얼굴의 혈관섬유종과 상어 피부양 반점의 현저한 개선은 없으나 환자가 이로 인한 불편함은 없는 편이며 일상생활로 복귀가 가능하다는 점에 대한 만족은 큰 편이다. 결절성 경화증으로 말기신부전에 이르는 투석 치료 중인 환자들에게 sirolimus를 투여하는 것은 면역학적으로 취약한 환자에서 약물 부작용의 우려와 함께 부담스러운 일이다. 이러한 이들에게 신장이식과 sirolimus 투여를 우선적으로 고려함으로써 삶의 질 향상과 결절성 경화증에 대한 근본적인 치료적 접근을 가능하게 하는 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

REFERENCES

- 1) Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
- 2) Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;70:1777-82.
- 3) Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease: a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994;8:328-32.
- 4) Lim CC, Tan H, Thangaraju S, Lai AH, Foo MW. End-stage renal disease in tuberous sclerosis complex-polycystic kidney disease contiguous gene syndrome: epidemiology, clinical manifestations and implications for transplantation. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1869-70.
- 5) Koh CY, Cho YS, Kim HJ, Kim JW, Jun DH. Angiomyolipoma

- rupture and spontaneous pneumothorax in tuberous sclerosis patients: a case report. *J Korean Soc Emerg Med* 2012;23:734-7. (고찬영, 조영순, 김호중, 김재우, 전덕호. 결절성경화증 환자에게 동반된 혈관근지방종 파열과 자발성 기흉 1례. *대한응급의학회지* 2012;23:734-7.)
- 6) Park SH, Son JW, Park CK, Park MJ, Yoo JH, Kang HM. A case of pulmonary lymphangioleiomyomatosis associated with tuberous sclerosis and renal angiomyolipoma. *Korean J Med* 2011;81:775-9. (박소희, 손주웅, 박철기, 박명재, 유지홍, 강홍모. 신장을 침범한 결절성 경화증에서 발생한 폐의 임파관평활근종증 1예. *대한내과학회지* 2011;81:775-9.)
- 7) Lee KH, Lee N, Lee CK, Hong SM, Seong GJ, Kim CY. Retinal nerve fiber layer defect associated with astrocytic hamartoma in a patient with tuberous sclerosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1282-6. (이가현, 이나은, 이창규, 홍사민, 성공재, 김찬윤. 결절성경화증환자에서 발생한 성상세포과오종과 연관된 시신경섬유 결손. *대한안과학회지* 2013;54:1282-6.)
- 8) Gómez MR. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 1995;17 Suppl:55-7.
- 9) Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet* 2000;107:97-114.
- 10) Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:792-6.
- 11) Feldman S, Libertino JA, Dowd JB. Hamartoma and renal transplant implications. *J Urol* 1975;114:460-2.
- 12) Balligand JL, Pirson Y, Squifflet JP, Cosyns JP, Alexandre GP, van Ypersele de Strihou C. Outcome of patients with tuberous sclerosis after renal transplantation. *Transplantation* 1990;49:515-8.
- 13) Rosado C, García-Cosmes P, Fraile P, Vázquez-Sánchez F. Tuberous sclerosis associated with polycystic kidney disease: effects of rapamycin after renal transplantation. *Case Rep Transplant* 2013;2013:397087.
- 14) Tarasewicz A, Debska-Slizień A, Konopa J, Zdrojewski Z, Rutkowski B. Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. *Transplant Proc* 2009;41:3677-82.
- 15) Wulschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471-84.
- 16) Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex. *Curr Neuroparmacol* 2012;10:404-15.
- 17) Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-51.
- 18) Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, Cox JA, McCartney DL, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:200-3.
- 19) Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, Kistler AD, French LE, Wüthrich RP, et al. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2008;159:473-5.