

저용량 Cyclosporine-A와 Diltiazem 병합요법에 의한 신증후군의 관해

김성은, 정연순, 임학

고신대학교 의과대학 내과학교실

Remission of Nephrotic Syndrome by the Combination of Low-dose Cyclosporine-A with Diltiazem

Sung-Eun Kim, Yeon-Soon Jung, Hark Rim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : Cyclosporine-A (CsA) has been widely used as a treatment of nephrotic syndrome especially in patients with steroid-resistance or steroid-dependence. However, it can be nephrotoxic and its cost might also be a point to be considered. Diltiazem (DZ), one of calcium channel blockers, may have a potential benefit of renoprotection, which decreases acute tubular necrosis of renal transplants. DZ can also be used for reducing CsA dose because it slows down the metabolism of CsA by inhibition of cytochrome P-450 hepatic enzyme. In these points of view, low-dose CsA with DZ combination could be considered as an alternative to nephrotic syndrome treatment. However, such a kind of trial was hardly found so far. The purpose of this study was to evaluate the therapeutic effect of low-dose CsA with DZ in patients with steroid-resistant or steroid-dependent nephrotic syndrome.

Methods : Low-dose of CsA (mean 1.7 ± 0.5 mg/kg) and 90 mg of DZ were administered simultaneously to 15 patients of steroid-resistant or steroid-dependent nephrotic syndrome for 6 months with no alteration of dose. Blood pressure, body weight and random urine protein, 24-hour urine protein, serum creatinine, albumin, total cholesterol, and trough level of CsA were analyzed.

Results : The random urine protein tended to decrease by CsA treatment. Twenty-four hour urine protein excretion decreased significantly at 6th months of treatment (from $7,211 \pm 5,374$ mg to $1,094 \pm 1,688$ mg, $n=7$, $p=0.018$). Complete remission was achieved in 10 patients and partial remission in 5 patients. Changes in serum albumin, total cholesterol, hemoglobin, body weight and blood pressure were statistically not significant.

Conclusion : Low-dose CsA combined with DZ may be an effective in patients with steroid-resistant or steroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words : nephrotic syndrome, remission, low-dose cyclosporine-A, diltiazem

서론

신증후군의 치료에 있어 스테로이드는 현재도 치료의 기본이 되는 선택약제이며, 널리 이용되고 있다. 하지만, 스테로이드 치료 후 이를 감량하거나 중단할 경우 재발률이 성인의 경우 25%, 소아의 경우 39-55%에 이르고 있어¹⁾ 큰 문제점으로 지적되어 왔다. 또한 이러한 스테로이드 의존형 신증후군(steroid dependent nephrotic syndrome)이나 빈발재발자(frequent relapser)는 스테로이

드의 과량 및 장기 투여로 인한 여러 가지 부작용을 경험하게 되며, 이는 때로 신증후군 자체보다 더 심각한 결과를 초래하기도 한다.

1986년 Meyrier 등²⁾이 스테로이드 치료에 저항하는 신증후군 환자 6명을 대상으로 하루 5 mg/kg의 cyclosporine-A(CsA)를 투여하여 완전 또는 부분관해를 유도하였다고 처음 보고한 이래 여러 연구자들의 다양한 보고들이 축적되었다.^{3,4)} 그러나 CsA는 사구체에 영향을 미쳐 여러 형태의 사구체 신독성을 야기하며, CsA의 장기간 사용에 따른 비용적 측면 또한 고려의 대상이 되므로 저용량을 사용하는 경향이 있다.⁵⁾

1986년 Pochet 등⁶⁾으로 인해 칼슘길항제의 일종인 diltiazem(DZ)과 CsA 사이에 약물상호작용(drug-interaction)

교신저자 : 임 학

주소 : 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지

고신대학교 의과대학 내과학교실

TEL : 051-990-6108

FAX : 051-990-3048

E-mail : rimhark@hanmail.net

이 있음이 알려지게 되었으며, 이후 이는 DZ이 간의 P-450 cytochrome 효소계를 억제하여 CsA의 혈중 농도를 상승시키는 것으로 밝혀지게 되었다.⁷⁾ 이러한 현상을 이용하여 신이식 환자에서 CsA와 DZ을 병합 투여 할 경우, 적은 양의 CsA를 투여하여도 원하는 목표값의 CsA 혈중 농도를 확보할 수 있다. 또한 DZ으로 신보호 효과를 기대할 수 있는데, 한 연구에서는 신이식 전 DZ을 처치할 경우 이식 후 급성세뇨관괴사의 발생을 감소시킨다고 보고하면서 이를 DZ의 신보호 효과로 설명하였다.⁸⁾

이러한 관점들, 즉 신보호 효과와 경제적 이점 모두를 위해 일부 이식 센터들에서 CsA와 DZ을 병합 사용하고 있다. 나아가 신증후군의 치료에도 저용량 CsA와 DZ의 병합 사용을 도입해 볼 수 있겠으나, 실제 연구는 국내외를 막론하고 찾아보기 어려운 실정이다. 이에 저자는 저용량 CsA와 DZ의 병합 사용이 스테로이드 의존형 및 스테로이드 저항형 신증후군의 치료에 어떠한 효과를 보이는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2002년 8월부터 2005년 12월까지 고신대학교 복음병원에서 6개월 이상 추적관찰 중인 신증후군 환자 가운데 스테로이드 저항성 또는 스테로이드 의존성을 보이는 15명을 연구대상으로 하였다. 스테로이드 저항형은 prednisolone(PD)을 하루 1.0 mg/kg으로 4주간 투여하여도 치료 효과가 없는 경우로, 그리고 스테로이드 의존형은 PD의 투여 중지 후 2주 이내에 단백뇨가 재발하는 경우로 정의하였다.

위 대상 환자에게 CsA(싸이폴렌, 중근당)를 하루 100 mg 또는 200 mg(117 ± 36 mg 즉 1.7 ± 0.5 mg/kg)을 6개월 간 용량 변화 없이 경구 투약하였다. 이와 동시에 DZ 서방정 90 mg(딜테란정, 근화제약)을 함께 투약하였다.

CsA 투약 시점, 12명의 환자가 PD를 복약 중이었다. PD의 용량은 CsA으로 인한 관해가 개시될 때까지 변경하지 않았으며, 관해 개시 후 매 2주마다 평균 5 mg을 감량하였다. 기타 일부 환자에서 사용 중이던 전환효소억제제, 안지오텐신수용체 차단제 및 스타틴 등의 약제용량은 전 관찰기간 동안 변경하지 않았다.

환자들의 혈압, 키, 체중 등 기초 정보를 기록하였으며, CsA 투여 개시 시점, 제 2개월 및 제 6개월에 체중과 혈압, 일회뇨의 요단백을 검사하였다. 또한 CsA 개시 시점

및 제 6개월에 24시간 요단백 정량검사, 말초혈액 혈색소, 혈청 크레아티닌을 측정하였으며, CsA 투여 개시 시점과 제 2개월에 24시간 요단백 정량검사, 말초혈액 혈색소, 혈청 크레아티닌, 알부민 및 총콜레스테롤을 측정하였다. 제 2개월에 CsA 최저 혈중농도를 측정하였다.

CsA 투여 후 일회뇨 요단백이 2회 이상 음성이거나 24시간 요단백이 150 mg미만일 경우를 완전관해로 정의하였으며, 단백뇨의 감소가 이 기준에 미치지 못하는 혈청 알부민의 증가, 콜레스테롤의 감소 등 임상적 호전을 보이는 경우 부분관해로 정의하였다.

연구 시작과 종료 시점인 제 6개월의 각 지표들의 평균은 paired t-test로, 24시간 요단백은 Wilcoxon 부호순위검정으로 비교하였다. 연구 시작, 제 2개월 및 제 6개월의 체중, 혈압의 변화는 repeated measures ANOVA로 비교하였다. 각 통계량은 유의수준(0.05)으로 하였다.

결 과

환자 15명 중 남자는 9명, 여자는 6명이었다. 이들의 평균 나이는 43 ± 16 세였다. 총 11예에서 최소 연구시점 6개월 이전에 신생검을 시행하였고, 4예는 환자의 사양으로 신생검을 시행하지 못한 상태였다. 신생검을 시행한 11예 중 미세변화형 신증후군(MCNS)이 5명으로 가장 많았으며, 막성사구체신염(MGN)과 초점성분절성사구체경과증(FSGS)이 각 2명, 그리고 막증식성 사구체신염(MPGN)과 IgA신증(IgA nephropathy)이 각 1명씩이었다(Table 1).

환자들은 최소 6개월 이전부터 스테로이드를 복용하였거나 복용 중이었으며, 이들 중 스테로이드 의존형 신증후군은 9명, 스테로이드 저항형 신증후군은 6명이었다. 스테로이드 저항형 환자 6명 중 3명은 신생검을 시행하지 못했으며, 2명은 MGN, 1명은 IgA신증이었다. MCNS 환자 5명은 모두 SDNS이었다(Table 1).

CsA투여 개시 시점, 제 2개월 및 제 6개월의 일회뇨의 반정량 요단백을 검사하였다. CsA투여 개시 시점의 요단백 4+, 3+ 및 2+가 각 8명, 4명, 3명이었다. 제 2개월의 요단백 4+, 3+, 2+, 1+ 및 음성이 각 3명, 2명, 1명, 2명 및 7명으로 변화하였다. 제 6개월에 요단백 3+, 2+, 1+ 및 음성은 각 1명, 2명, 2명, 10명을 보여 전체적인 감소 추세를 보였다(Fig. 1).

24시간 요단백은 환자들의 비협조 또는 신뢰할 수 없

Table 1. CsA dose, CsA trough level and CsA therapy outcomes of nephrotic syndrome patients

Patient	Biopsy	CsA dose	CsA trough level	Steroid responsiveness before CsA therapy	Remission after CsA therapy
1	MPGN	1.3	52	SDNS	Complete
2	ND	1.3	125	SRNS	Partial
3	ND	1.5	62	SRNS	Partial
4	ND	1.6	143	SRNS	Complete
5	MCNS	1.4	89	SDNS	Complete
6	MCNS	1.6	54	SDNS	Complete
7	MCNS	2.0	72	SDNS	Partial
8	MCNS	1.4	73	SDNS	Complete
9	FSGS	1.9	137	SDNS	Complete
10	IgAN4	1.1	95	SRNS	Complete
11	MGN	1.5	92	SRNS	Partial
12	MCNS	1.5	37	SDNS	Complete
13	MGN	2.7	95	SRNS	Partial
14	ND	1.4	53	SDNS	Complete
15	FSGS	2.8	208	SDNS	Complete
		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	SDNS 9; SRNS 6	Complete remission 10; Partial remission 5
		1.7 $\pm$ 0.5 mg/kg	92.5 $\pm$ 45.1 ng/mL		

CsA, cyclosporine-A; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MCNS, minimal change nephrotic syndrome; FSGS, focal-segmental glomerulonephritis; IgAN4, IgA nephropathy WHO category 4; MGN, membranous glomerulonephritis; ND, not done; SDNS, steroid-dependent nephrotic syndrome; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome

Table 2. Changes of major chemistry indices, hemoglobin, body weight and blood pressure

	Month 0	Month 6	n	p
24h urine protein (mg)	7,211 $\pm$ 5,374	1,094 $\pm$ 1,688	7	0.018
Creatinine (mg/dL)	0.91 $\pm$ 0.28	0.88 $\pm$ 0.28	15	NS
Albumin (g/dL)	2.90 $\pm$ 0.81	3.73 $\pm$ 0.64	15	0.003
Hemoglobin (g/dL)	13.9 $\pm$ 1.9	13.6 $\pm$ 1.7	15	NS
Cholesterol-total (mg/dL)	373 $\pm$ 165	242 $\pm$ 45	15	0.001

	Month 0	Month 2	Month 6	n	p
Body weight (Kg)	70.6 $\pm$ 12.5	69.3 $\pm$ 12.5	68.8 $\pm$ 12.6	15	NS
Systole (mmHg)	121 $\pm$ 21.0	127 $\pm$ 19.0	127 $\pm$ 16.0	15	NS
Diastole (mmHg)	77 $\pm$ 16.0	78 $\pm$ 11.0	82 $\pm$ 13.0	15	NS
MAP (mmHg)	92 $\pm$ 18.0	94 $\pm$ 13.0	97 $\pm$ 14.0	15	NS

MAP, mean arterial pressure; Month 0, month 2 and month 6 represent the day commencing cyclosporine-A treatment, the 2nd month and the 6th month of cyclosporine-A treatment respectively.

는 검체 등의 이유로 7명만을 채택, 비교하였다. CsA투여 개시 및 제 6개월의 24시간 요단백은 각각 $7,211 \pm 5,374$ mg 및 $1,094 \pm 1,688$ mg($n=7$, $p=0.018$)으로 의미 있는 감소를 보였다. 총 15명 중 10명에서 완전관해를, 그리고 5명에서 부분관해를 보였다(Table 1, 2; Fig. 2).

CsA 투여 후 제 2개월에 검사한 CsA 혈중 최저농도는

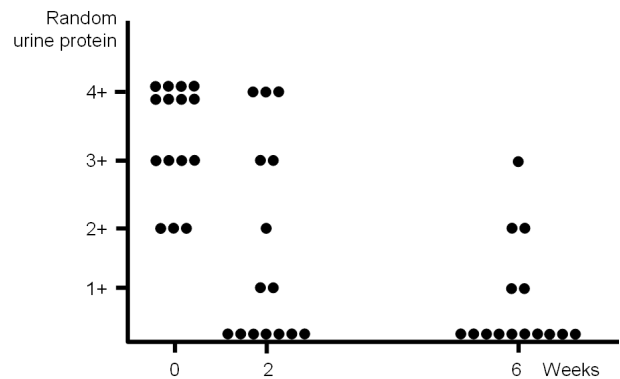


Fig. 1. Changes of random urine protein. Each number in solid circle represent individual patient number.

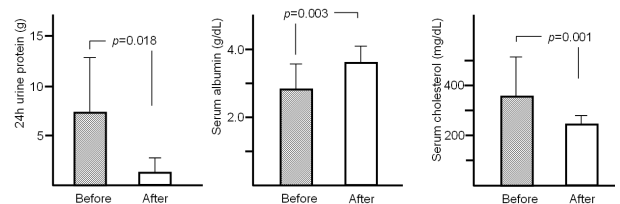


Fig. 2. Changes of 24-hour urine protein, serum albumin and serum cholesterol level before and after 6 months of cyclosporine-A treatment.

평균 92.5 ± 45.1 ng/mL이었다(Table 1). CsA투여 개시 및 제 6개월의 24시간 혈청 알부민은 각각 2.90 ± 0.81 및 3.73 ± 0.64 g/dL($n=15$, $p=0.003$), 그리고 총콜레스테롤은 각각 373 ± 165 mg/dL, 242 ± 45 mg/dL($n=15$, $p=0.001$)로 의미 있는 감소를 보였다. 이와 함께 측정된 혈청 크레아티닌과 혈색소 값은 의미 있는 변화를 보이지 않았다. CsA투여 개시, 제 2개월 및 제 6개월의 체중, 혈압 또한 유사한 값을 보였다(Table 2, Fig. 2).

고 찰

신증후군의 치료에 있어 스테로이드는 치료의 근간일 뿐만 아니라, 신증후군의 일차적 선택약으로 널리 이용되고 있다. 그러나 완전관해가 일어난 후 스테로이드를 감량하거나 중단할 경우, 재발률이 성인의 경우 25%, 소아의 경우 39-55%에 이르고 있어¹⁾ 큰 문제점으로 지적되어 왔다. 또한 이러한 스테로이드 의존형 신증후군이나 빈발재발자 또는 스테로이드 저항형 환자들은 스테로이드의 장기 투여로 인한 여러 가지 부작용을 경험하게 된다. 이러한 스테로이드 치료의 문제점으로 인해 cyclophosphamide, chlorambucil 등의 면역억제제가 도입

되었으나 이들 또한 관해율이 스테로이드보다 우월하지 않을 뿐 아니라 출혈성 방광염, 백혈구 감소증, 악성종양의 발생 등 심각한 부작용으로 인해 새로운 약제가 요구되어 왔다.

1986년 Meyrier 등²⁾이 스테로이드 치료에 저항하는 신증후군 환자 6명을 대상으로 하루 5 mg/kg의 CsA를 투여하여 완전 또는 부분관해를 유도하였다고 처음 보고한 이래 여러 연구자들의 다양한 보고들이 축적되었다.^{3,4)} 그러나 CsA는 사구체의 수입성 세동맥을 수축시키고⁹⁾ 세동맥의 경화를 유발하며,¹⁰⁾ 세뇨관의 급성 및 만성 손상을 일으켜 장기간 사용 시 비가역적인 신손상을 유발할 수 있다고 알려져 있다. 또한 CsA의 장기간의 사용에 따른 비용적 측면 또한 고려의 대상이다.⁵⁾ 1986년 Pochet 등⁶⁾이 칼슘길항제의 일종인 DZ과 CsA사이에 약물상호작용(drug-interaction)이 있음을 처음 보고하였고, 1987년 Wagner 등⁸⁾은 무작위 대조군 연구에서 신이식 전 DZ을 처치할 경우 이식 후 급성세뇨관괴사의 발생을 감소시킨다고 보고하면서 이를 DZ의 신보호 효과로 설명하였다. 또한 1990년 Brockmüller 등⁷⁾은 DZ이 간의 P-450 cytochrome 효소계를 억제하여 cyclosporine의 대사를 지연시키며, 이로 인해 CsA의 혈중 농도가 상승한다고 설명하였다. 1994년 Smith 등⁵⁾은 신이식 환자에서 CsA와 DZ을 병합 투여 할 경우, 약물상호반응에 의한 CsA 혈중 농도의 상승으로 인해 적은 양의 CsA를 투여하여도 원하는 목표값의 CsA 혈중 농도를 확보할 수 있으며, 나아가 연 평균 1,520달러를 절약한다고 주장하였다.

이러한 관점들, 즉 신보호 효과와 경제적 이점 모두를 위해 일부 이식 센터들에서 CsA와 DZ을 병합 사용하고 있다. 나아가 신증후군의 치료에도 저용량 CsA와 DZ의 병합 사용을 도입해 볼 수 있겠으나, 실제 연구는 국내외를 막론하고 찾아보기 어려운 실정이다. 이에 저자는 저용량 CsA와 DZ을 병합 사용이 스테로이드 의존형 및 스테로이드 저항형 신증후군의 치료에 어떠한 효과를 보이는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다. 신이식 환자들에게 투여하는 CsA의 용량은 이식 후 기간에 따라 CsA의 용량 및 권장 혈중농도가 표준화되어 있어 이미 널리 이용되고 있다. 한편 신증후군 치료를 위한 CsA의 용량은 대개 5.0 mg/kg/day를 권장하고 있으며,^{3,4)} 관해 유도 후 3.0 mg/kg/day로 감량하기도 한다. 한편 이들을 위한 표준 CsA 혈중 농도는 확립되어 있지 않은 듯하며, 최근 일부 연구에 따르면 1일 2회 복약 시 100-150 ng/mL, 1일 1회 복약 시 50-100 ng/mL을 목표로 하고 있다.¹¹⁾ 또한,

저용량 CsA를 이용한 신증후군의 치료 시 적합한 약물 농도역시 확립되어 있지 않다. 2005년 Nakahata 등¹²⁾은 신증후군 환자에게 1일 1회 저용량 CsA(2.0 mg/kg)를 투여하여 평균 42.7 ± 29.9 ng/mL의 혈중농도를 유지하였고, 이로써 신증후군의 관해를 이루었다고 보고하였다. 본 연구에서는 CsA을 1일 2회 투여하였으며, 투여 후 제 2개월에 검사한 CsA 혈중 최저농도는 평균 92.5 ± 45.1 ng/mL였다. 이는 5.0 mg/kg/day을 1일 2회 투여 시 목표로 하는 CsA 최저 농도 100-150 ng/mL에 근접하는 값이며, 1회 투여의 목표 값인 50-100 ng/mL의 상위부에 해당한다. 즉, 일반적인 권장량의 1/3에 불과한 용량(1.7 Vs 5.0 mg/kg/day)으로 치료 농도에 도달 할 수 있음을 보여주고 있으며, 이러한 현상은 함께 투여한 DZ에 의한 약물상호반응에 기인할 것으로 생각된다.

신증후군은 중증 단백뇨, 저알부민혈증, 고지질혈증 및 부종을 보이는 증상 복합체이다. 따라서 본 연구의 가장 중심이 되는 지표는 24시간 요단백의 양이라 할 수 있다. 하지만 본 연구에서는 24시간 요단백 채뇨의 부정확성 및 환자들의 비협조등으로 인해 대상 환자 15명 중 8명의 검체는 기각하고 7명의 24시간 요단백 정량검사만을 분석하게 되었으며, 여기에서 단백뇨의 의미 있는 감소를 관찰하였다. 한편 나머지 8명의 검체가 포함되었다면 결과가 달라질 가능성도 상정해 볼 수 있다. 하지만 이들 8명중 6명은 제 6개월 시점의 일회뇨의 요단백이 음성이었으며, 2명은 단지 1+를 보였던 점으로 미루어, 이는 결과에 큰 영향을 미치지 못할 것으로 추정할 수 있다. 하지만 24시간 요단백을 7명만 분석한 것은 여전히 본 연구의 약점이라 하겠다.

우리나라에서는 1992년 강종명 등¹³⁾의 다기관 공동연구에서 스테로이드 의존형, 저항형 및 빈발재발을 보이는 미세변화형 신증후군 환자에게 5 mg/kg/day의 CsA를 4주간(비반응군에게는 2주 추가) 투여 후 관해율을 관찰하였다. 이 연구에서 저자들은 완전관해 73%(14/19), 부분관해 11%(2/19)를 얻었다고 보고하였다. 이는 본 연구의 완전관해율(10/15 : 67%)과 유사해 보인다. 만일 강종명 등의 성적이 본 연구 성적보다 우월하다면, 이는 강종명 등의 연구에서는 대상자가 미세변화형 신증후군만으로 한정되었기 때문일 것으로 추정된다. 신증후군의 치료 및 질환의 호전과 함께 알부민의 상승과 총콜레스테롤의 저하가 일어나는데, 본 연구에서도 이와 뚜렷이 일치하는 결과를 보이고 있다.

CsA는 혈관 저항을 증가시키며 나아가 신혈류량의 감

소, 사구체여과율의 감소 등 신독성을 야기하며 혈압 상승, 단백뇨의 발현 등 만성 신기능 장애의 원인이 되기도 한다. 이를 예방하거나 조기에 발견하기 위해 CsA의 혈중 농도 감시와 신기능 검사가 필요하며, CsA를 사용하는 도중 혈청 크레아티닌이 30%이상 증가 시 CsA의 용량을 감소시킬 것이 권장되고 있다.¹⁴⁾ 본 연구에서 치료 개시 시점의 혈청 크레아티닌은 평균 0.91 ± 0.28 mg/dL로 정상이었으며, 제 6개월 시점에도 평균 0.88 ± 0.28 mg/dL로서 큰 변화가 없어 CsA 투여로 인한 현저한 신독성의 증거는 관찰할 수 없었다. 또한 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균 동맥압에서도 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 하지만 병용 투여한 DZ이 발생 가능한 CsA 신독성을 저지하였거나, CsA로 인해 유발된 혈압 상승효과를 상쇄하였을 가능성 또한 고려해 보아야 할 것이다. 관찰 기간 중의 체중의 변화는 미미하였는데, 이는 부종 소실로 인한 일시적인 체중 감소 후 연이은 체중의 원상회복, 그리고 CsA의 치료 반응 시점이 각 환자마다 다르다는 점 등으로 설명이 가능할 것이다.

결 론

스테로이드 저항성 또는 스테로이드 의존성을 보이는 신증후군 환자에게 있어 저용량 CsA와 diltiazem의 병용 투여는 효과적이며, 전통적인 CsA 치료에 비해 경제적인 치료법으로 추정된다. 앞으로 보다 많은 대상자에 의한 대조군 연구 등이 필요할 것으로 보이며, 24시간 요단백 정량검사가 전 예에서 이루어지지 않은 점은 본 연구의 보완되어야 할 부분이라 하겠다.

참고문헌

- 1) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int.* 29(6):1215-23, 1986
- 2) Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamine-Meyrier MC: Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. *Br Med J (Clin Res Ed).* 22:789-92, 1986
- 3) Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P: Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 8(12):1326-32, 1993
- 4) Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM: Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol.* 8(4):401-3, 1994
- 5) Smith CL, Hampton EM, Pederson JA, Pennington LR, Bourne DW: Clinical and medicoeconomic impact of the cyclosporine-diltiazem interaction in renal transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 14(4):471-81, 1994
- 6) Pochet JM, Pirson Y. Cyclosporin-diltiazem interaction. *Lancet.* 26;1(8487):979, 1986
- 7) Brockmüller J, Neumayer HH, Wagner K, Weber W, Heinemeyer G, Kewitz H, Roots I: Pharmacokinetic interaction between cyclosporin and diltiazem. *Eur J Clin Pharmacol.* 38(3):237-42, 1990
- 8) Wagner K, Albrecht S, Neumayer HH: Prevention of posttransplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist diltiazem: a prospective randomized study. *Am J Nephrol.* 7(4):287-91, 1987
- 9) Chapman JR, Griffiths D, Harding NG, Morris PJ: Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months' treatment. *Lancet.* 19; 1(8421):128-30, 1985
- 10) Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, Coplon NS: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int.* 33(2):590-600, 1988
- 11) Rasche FM, Keller F, Kunze G, Boesler B, Czock D: Single daily dose of cyclosporine in patients with primary glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 67(5):285-92, 2007
- 12) Nakahata T, Tanaka H, Tsugawa K, Kudo M, Suzuki K, Ito E, Waga S: C1-C2 point monitoring of low-dose cyclosporin a given as a single daily dose in children with steroid-dependent relapsing nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 64(4):258-63, 2005
- 13) 강종명, 김성권, 이호영, 이정상, 김명재: 성인 미세변화신증후군에서의 Cyclosporine의 치료 효과 - Multicenter Study in Korea. *대한신장학회지.* 제11권 제4호:359-69, 1992
- 14) Mihatsch MJ, Antonovych T, Bohman SO, Habib R, Helmchen U, Noel LH, Olsen S, Sibley RK, Kemény E, Feutren G: Cyclosporin A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol.* 41(1):23-32, 1994