

복막 투석액의 조성이 인간 복막 중피세포 (human peritoneal mesothelial cell) 증식 및 세포 독성에 미치는 영향

이화여자 대학교 의과대학 내과학교실

강 덕 희

복막투석은 합성된 반투막을 경계로 환자의 혈액과 투석액이 접하게되는 혈액 투석과는 달리 투석액이 직접 복막과 접촉하게 되어 복막은 “living dialysis membrane”으로 작용한다. 성공적인 복막투석을 위해서는 형태적, 기능적으로 건강한 복막의 유지가 필수불가결한 조건이지만 임상에서 보편적으로 사용되고 있는 포도당, 유산염과 삼투질 농도가 증가되어 있는 낮은 pH의 투석액은 환자의 복막에 지속적인 time-dependent damage를 주게된다. 복강내의 가장 주된 세포인 중피 세포(human peritoneal mesothelial cell, 이하 MC)는 permeability barrier로 작용하고, 각종 감염에 대한 first-line defense로서의 역할 뿐 아니라 복막 윤활제와 각종 cytokine을 분비한다. 결국 CAPD는 지속적인 복막의 손상과 재생이 반복되는 과정으로 생각할 수 있으며 만일 재생이 완전하지 않을 경우 MC은 투석막으로서의 역할과 염증에 대한 방어 기능을 점차적으로 소실하게 된다. 본 연구에서는 정상인과 말기 신부전증 환자에서 복막의 가장 주된 세포인 MC을 분리, 배양하여 복막 투석액의 조성이 MC의 활성화도 및 증식에 미치는 영향에 관해 조사하고 이러한 효과가 투석액의 어떠한 성분에 기인하는 지의 여부를 포도당 농도, 삼투질 농도 및 pH 등의 조성을 변화시킨 실험용 투석액(experimental dialysate)을 사용하여 살펴보고자 하였다.

MC은 Stylianou 등의 방법으로 망(omentum) 조직으로 부터 분리, 계대 배양하여 1-4회의 세포를 실험대상으로 하였다. 투석액의 포도당 농도에 따른 세포증식 억제 여부를 관찰하기 위하여 96 well 배양 용기에 1×10^4 개로 분주하여 confluency에 이룬 MC을 serum restricted media에 48시간 노출시켜 증식을 제한한 후 통용되는 1.5%, 2.5% 및 4.5%의 투석액(Dianeal^R, Baxter)과 포도당 농도를 1.5%로 고정하고 1.0 mM sodium bicarbonate를 사용하여 pH를 6.4, 7.4 및 8.4로 변화시킨 용액과 20% mannitol로 삼투질 농도를 변화시킨 experimental dialysates, 그리고 복막 투석 환자에서 배액된 투석액에 각각 15분, 30분, 60분, 120분, 240분, 360분 동안 노출시켜 ³H-thymidine uptake, 단백질 합성 및 LDH 유리 정도를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 투석액의 포도당 농도에 관계없이 15분 노출후 ³H-thymidine uptake에 의한 세포 증식이 의의 있게 감소되고 단백질 합성도 감소되었다. 투석액 노출 1시간까지는 포도당 농도가 높을수록 ³H-thymidine uptake가 의의 있게 감소되었으나, 2시

간 후부터는 포도당 농도에 따라 의의 있는 차이는 없었다.

2. 투석액의 포도당 농도를 1.5%로 고정하고 pH를 6.4, 7.4로 증가시킨 투석액에 노출시킨 경우 2시간까지 ^3H -thymidine uptake의 의의 있는 감소는 발견되지 않았으나 pH 8.4의 투석액의 경우 노출 15분부터 1.5% 투석액에 비해 세포 증식은 의의 있게 억제되었다.
3. 삼투질 농도를 600mOsm/Kg.H₂O, 900mOsm/Kg.H₂O로 증가시킨 투석액의 경우 1.5% 투석액 투여 군에 비해 ^3H -thymidine uptake는 의의 있게 감소되었으나 노출 4시간 이후에는 의의 있는 차이가 없었다.
4. 배액된 투석액은 노출 15분후 부터 시간이 경과함에 따라 의의 있는 세포 증식을 유발시켰다.
5. 각각의 투석액은 노출 2시간 이후부터 MC의 LDH 유리를 대조군에 비해 의의 있게 증가시켰으나 포도당 농도, pH 및 삼투질 농도에 따른 차이는 없었다.
6. 정상인과 말기 신부전증 환자에서 분리한 MC의 성장 양식, 성장 속도 및 전자현미경적 소견에 의의 있는 차이는 없었다.

이상의 결과로 통용되고 있는 복막 투석액은 MC의 증식을 억제하는 작용이 있으며 이는 이들 용액의 낮은 pH 및 고포도당 농도와 가장 연관이 있을 것으로 생각된다. 비록 세포 증식 억제 효과가 투석액의 세포독성(cytotoxicity)에 기인하는 것은 아니지만 비생리적인 투석액에 반복적으로 노출되는 것은 복막의 세포 손상에 대한 재생 능력을 감소시키고 국소 면역의 이상을 초래하게 될 것이다. 하지만 배액된 투석액이 오히려 세포증식을 일으키는 것은 투석액이 복강내에서 저류 되는 동안의 조성 변화가 투석액의 MC에 대한 독성을 감소시킬 가능성을 시사하는 것으로, 생체내 조건과 보다 유사한 실험 환경의 설정과 cytokine 등의 합성을 포함한 MC의 기능 변화에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.