

흰쥐의 만성 복막투석 모델에서 Icodextrin 이 advanced glycosylation end-products (AGEs) 형성과 복막 섬유화에 미치는 영향

경복의대 내과, 생화학과\*, 영남의대 병리학과\*\*

김용렬, 김준홍, 김찬덕, 조동규, 김인산\*, 김용진\*\*

포도당 복막투석 용액을 장기간 사용시 AGEs가 생성되고, 생성된 AGEs의 복막내침착은 복막의 구조와 기능에 손상을 줄 수 있다. 한편 Glucose polymer 용액인 Icodextrin은 포도당 투석액보다 AGEs 형성을 줄일 수 있을 것으로 in vitro 실험 성적에서 보고된 바 있으나 생체에서는 아직 규명된 바 없다. 이에 연구자들은 Icodextrin이 AGEs 형성과 복막 섬유화에 미치는 영향을 알아 보고자 본 연구를 시행하였다. 흰쥐(SD, male, 200-250 gm) 29마리를 세 군으로 나누어 1군(n=9)은 투석을 하지 않았고, 2군(n=8)은 4주간 2.5% Diancal 용액으로, 3군(n=12)은 4주간 7.5% Icodextrin 용액으로 복막투석 후 도살하였다. 복막투석을 시행한 2, 3군은 4주간 하루 2회 복막투석액 교환(1회 주입량 25ml)을 실시하였으며, 8, 10, 12일째 투석액에 lipopolysaccharide (5ug/ml)를 주입하여 복막염을 유발시켰다. 투석시작 직전과 7일, 28일째에 복막평형검사(PET: 2.5% Diancal 25 ml 주입 2시간 후 배액)를 실시하였고 실험동물들을 도살 후 얻은 복막 조직에서 형태계측학적 분석을 실시하였으며 anti-AGE, anti-TGF  $\beta$  monoclonal antibody 및 anti- $\beta$ ig-h3(TGF- $\beta$  inducible gene-h3) polyclonal antibody를 이용하여 면역조직 화학염색을 실시하였다.

결과: D/D<sub>0</sub> (D/D<sub>0</sub> ratio for glucose at two hours)는 28일째 2군이 0.20 ± 0.06, 3군이 0.21 ± 0.02로 두군간 차이가 없었고, 배액량도 28일째 2군이 21.6 ± 4.3ml, 3군이 23.3 ± 2.1ml로 두군간 차이가 없었다. 면역조직화학적으로 AGEs는 중피세포하의 교원섬유질에서 나타났으며 섬유화로 복막이 비후된 2군에서 강하게 염색되었고 3군에서는 미약하였으며 1군에서는 음성이었다. TGF  $\beta$  및  $\beta$ ig-h3 또한 2군에서 강하게 염색되었고 3군에서는 미약하였으며 1군에서는 음성이었다. 간표면에서의 복막두께는 1군이 4.0 ± 0.9 $\mu$ m, 2군이 6.6 ± 1.5 $\mu$ m, 3군이 6.0 ± 2.2 $\mu$ m로 2군과 3군이 1군에 비하여 비후되어 있었으나 (p<0.05) 2군과 3군사이에는 차이가 없었다. 복벽에서의 복막두께는 1군이 11.8 ± 3.7 $\mu$ m, 2군이 24.6 ± 10.0 $\mu$ m, 3군이 16.5 ± 6.5 $\mu$ m로 2군은 1군보다 비후되어 있었고(p<0.005) 3군은 2군에 비하여 얇아져 있었으나(p<0.05) 1군과 3군사이의 유의한 차이는 없었다(p=0.07).

결론: Icodextrin은 포도당 투석액에 비하여 복막에서의 AGEs 생성을 줄여 복막섬유화를 감소시키며, AGEs에 의한 복막의 섬유화는 TGF  $\beta$ 의 활성화도와 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다.

복막 손상의 원인으로서는 cyanate의 역할

문교철<sup>1</sup>, 권진경<sup>2</sup>, 박관규<sup>3</sup>, 박성배<sup>4</sup>, 김현철<sup>4</sup>, 박춘식<sup>1</sup>

계명대학교 의과대학 생화학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>3</sup>, 내과학교실<sup>4</sup> 및 해인 내과 의원<sup>2</sup>

복막 투석 환자에서 복막 손상의 원인이 고농도의 포도당액을 비롯한 각종 물질을 함유한 복막 투석액에 장기간 노출됨으로써 일어나는 것으로 이해되고 있다. 이러한 복막은 혈중에서 제거되는 요소에 계속 노출되며, 요소는 체내에서 자연적으로 cyanate로 전환되고 cyanate는 단백질을 비롯한 각종 생체 활성 물질을 carbamylation 시킬 수 있다. 따라서 복막도 cyanate에 의해 carbamylation되어 손상을 받을 수 있을 것이다. 본 실험은 cyanate가 복막 손상의 원인이 될 수 있는지를 알아보기 위하여 수행하였으며, 흰쥐에게 cyanate 1ml를 2일에 한번씩 9일 동안 총 5회 복강 주사하였다. 광학 현미경 하에서의 흰쥐의 벽측 복막은 림프구와 형질 세포의 경한 침윤 및 섬유모세포의 증식이 관찰되었다. 장측 복막에는 경한 림프구의 침윤이 있었다. 이러한 결과로 보아 요소에서 전환되는 cyanate는 복막에 만성 염증을 유발할 수 있으며 복막 손상 원인의 하나로 생각된다.