

복막 손상 인자로서 시안산의 역할

계명대학교 의과대학 생화학교실, 내과학교실*

문교철 · 여미영 · 김상표 · 곽춘식 · 김현철*

고농도의 포도당액을 비롯한 각종 물질을 함유한 복막 투석액에 장기간 복막이 노출되면 복막 손상이 초래되는 것으로 알려져 있다. 이러한 복막은 복막 투석 기간중에 요소(urea)를 함유하는 복막 투석액에 노출되어 진다. 수용액 중에서 요소는 부분적으로 그리고 자연적으로 분해되어 암모니아와 탄산염 및 시안산으로 전환된다. 시안산은 아미노산, 펩티드 및 단백질의 아미노 말단을 비롯한 양전하를 가진 기들과 비가역적 반응을 하여 carbamylation이라는 반응을 하게된다. 말기신부전 환자의 체내에는 다량의 요소가 존재하며 이에 따라 요소에서 전환된 시안산이 고농도로 존재하여 단백질을 carbamylation 시키는 것으로 알려져 있다. 복막은 복막 투석 동안에 요소 및 요소의 반응 산물인 시안산에 노출된다. 시안산은 복막에 손상을 줄 수 있으며 이러한 변화는 형태학적 변화로 나타날 수 있을 것이다. 이러한 사실을 확인하기 위하여 일상적으로 사용되는 복막 투석액인 포도당액보다 복막에 손상을 거의 주지 않는 것으로 알려진 중탄산소다 40mM액에 시안산을 환자의 혈중 농도의 약 10배 농도인 $1.5\mu\text{M}$ 이 되도록 녹인 후 Sprague-Dawley종의 흰쥐에 매일 1회 1mL씩 12주간 복강 주사하고, hematoxylin & eosin 염색을 시행한 후 광학 현미경하에서 검색하였으며, Masson's trichrome 염색을 하여 교원질의 합성 정도를 분석하였다. 그리고 교원질 합성을 자극하는 것으로 알려진 TGF- β 에 대한 면역조직화학 염색을 실시하여 시안산에 의한 교원질 합성의 기전을 파악하고자 하였다. 또한 시안산의 농도를 $1.5\mu\text{M}$ 에서 7.5mM 까지 증가시키며 즉, 환자 혈중 농도의 10, 50, 500, 5,000배 및 50,000배까지 증가시키며 8주동안 주사하여 농도에 의해 복막 손상 정도를 파악하였으며, 7.5mM 을 2, 4, 8, 12, 16, 20주까지 주사하여 시안산 투여 기간에 의한 복막의 변화를 관찰하였다. $1.5\mu\text{M}$

을 12주간 투여하였을 경우 시안산 투여 군의 벽측 복막은 7마리중 7마리 모두에서 섬유아세포들의 증가가 관찰되었으며 교원질의 침윤을 동반하였다. 7마리중 6마리에서는 단핵세포의 침윤을 보였고 5마리에서는 혈관의 울혈을 보였다. 또한 7마리 모두에서 중피세포의 원형 변형 및 탈락을 보였고, 중피하 부위(submesothelial spaces)의 확장을 보였다. 복측 복막은 7마리중 3마리 모두에서 섬유아세포의 증식과 더불어 교원질의 침윤을 보였다. 그러나 시안산 투여 군 및 대조 군은 염증 정도를 나타내는 각종 검사에 모두 유의한 변화를 보이지 않았다. 교원질에 대한 염색 결과 대조군은 평평한 중피세포들이 단일 층을 이루고 있었으며 약간의 섬유아세포가 관찰되었으나 시안산 투여 군은 중피세포들이 부분적으로 탈락되어 있었고 중피하 섬유질 층이 증가되어 있었으며 다수의 섬유아세포가 중피하 부위에서 관찰되었다. TGF- β 에 대한 면역조직화학 염색 결과 대조군에서는 중피세포들과 중피하 섬유아세포에서 미약한 양성반응을 보였으나 시안산 투여 군은 중피하 교원질층에서 TGF- β 에 대해 양성을 나타내는 다수의 섬유아세포들이 관찰되었다. 또한 시안산의 농도를 증가시켜 보았을 때 시안산의 농도가 진할수록 교원질이 증가됨을 관찰하였고, 같은 농도에서는 시안산을 주사하는 기간이 길어질수록 교원질이 많이 증가되었다. 비록 여러 연구자들의 보고에 의하면 포도당이 복막 손상의 가장 중요한 원인의 하나이지만, 본 연구 결과로 볼 때 시안산은 복막에 만성 염증을 유발하는 하나의 요소가 된다고 생각되며, 또한 시안산은 섬유아 세포에서 TGF- β 의 생성 증가를 유도하여 교원질 합성을 증가시키는 것으로 생각된다. 따라서 시안산은 복막 투석 환자에서도 복막 손상 인자중 하나일 것으로 생각된다.