

장기간 이노제 투여에 따른 organic anion transporter 1(OAT1)발현의 변화  
 오윤규<sup>1</sup>, 나기영<sup>1</sup>, 주권옥<sup>2</sup>, 엄재호<sup>3</sup>, 김근호<sup>4</sup>, 김연수<sup>1</sup>, 안규리<sup>1</sup>, 한진석<sup>1</sup>, 김성권<sup>1</sup>, 이정상<sup>1</sup>  
 서울의대 내과학교실<sup>1</sup>, 가천의대 내과학교실<sup>2</sup>, 충북의대 내과학교실<sup>3</sup>, 한림의대 내과학교실<sup>4</sup>

Loop이나 thiazide 이노제는 근위세관의 유기 음이온 운반체계 (organic anion transport system)를 통하여 분비된 후 그 작용 부위인 신장의 헨리괴리관 상행각과 원위곡세관의 내강에 충분한 농도가 도달해야 한다. 최근 쥐 신장으로부터 여러 약물에 특이적으로 결합하는 organic anion transporter 1 (OAT1)가 클로닝되었고, 이제까지 주로 전기생리학적 방법에 의해 이노제와 OAT1의 연관성을 시사하였으나, 생체 실험을 통해 OAT1의 단백 분자 수준에서 확인하지는 않았다. 이에 연구자들은 장기간 이노제 투여에 따른 OAT1의 발현 변화를 확인하고자, Sprague-Dawley rat에서 osmotic minipump를 이용하여 furosemide(12 mg/day)와 hydrochlorothiazide(HCTZ)(3.75 mg/day)를 각각 7일간 지속적 피하 주입한 후 신 피질의 OAT1의 발현을 반정량적 immunoblotting으로 분석하였다.

부형약(vehicle)을 투여한 대조군에 비하여, furosemide 혹은 HCTZ를 투여한 군에서 모두 요량(furosemide:  $95 \pm 8$  vs.  $14 \pm 2$  ml/day,  $p < 0.01$ ; HCTZ:  $34 \pm 4$  vs.  $13 \pm 1$  ml/day,  $p < 0.01$ )과 요 소듐 배설(furosemide:  $10.5 \pm 1.8$  vs.  $2.5 \pm 0.2$  mmol/day,  $p < 0.01$ ; HCTZ:  $7.5 \pm 0.9$  vs.  $3.3 \pm 0.6$  mmol/day,  $p < 0.05$ )이 증가하였고, 요 삼투질농도(furosemide:  $455 \pm 23$  vs.  $1,554 \pm 114$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O,  $p < 0.01$ ; HCTZ:  $1,738 \pm 32$  vs.  $952 \pm 36$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O,  $p < 0.01$ )는 감소하였다. Furosemide 투여 후 OAT1 단백질 발현은 대조군에 비하여 증가하였고 ( $271 \pm 35$  vs.  $100 \pm 15\%$ ,  $p < 0.05$ ), HCTZ 투여군에서도 OAT1 단백질 발현이 대조군에 비하여 증가하였다 ( $181 \pm 25$  vs.  $100 \pm 7\%$ ,  $p < 0.01$ ). 한편, 동시에 신 피질에서 측정된 Na-K-ATPase  $\alpha 1$  subunit 단백질 발현은 furosemide 투여 ( $113 \pm 14$  vs.  $100 \pm 8\%$ ,  $p > 0.05$ ) 혹은 HCTZ 투여 ( $105 \pm 4$  vs.  $100 \pm 4\%$ ,  $p > 0.05$ )에 따른 차이가 없었다.

이상에서 furosemide 혹은 HCTZ 투여에 의해 신장에서 OAT1 단백질 발현이 증가함을 관찰함으로써 furosemide 및 HCTZ가 근위 세관의 OAT1을 매개로 분비된다는 사실을 생체내 단백질 수준에서 확인하였다. 향후 그 조절 기전에 관한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

만성신부전 환자에서 Fenofibrate에 의한 횡문근융해증

박기현, 이상주, 장윤경, 양종오, 이강욱, 신영태, 충남의대 내과학교실

Fenofibrate는 fibric acid 계열의 지질강하제로서 혈장 triglyceride와 혈장 LDL-cholesterol을 감소시키고 혈장 HDL-cholesterol을 증가시킨다. Fenofibrate의 부작용으로는 오심, 복통, 담석, 근염, 횡문근융해증이 알려져 있다. Fenofibrate 단독으로는 횡문근융해증이 잘 나타나지 않고 대개는 HMG-CoA reductase inhibitor와 같이 투여할 때 잘 나타난다고 알려져 있다. Fenofibrate는 99%가 혈장 단백질에 결합되어 있고 반감기는 20시간이며 주로 소변으로 배설된다. Fenofibrate가 횡문근융해증을 일으키는 기전은 명확하지 않고 신부전을 가진 환자에서 고용량을 사용시 횡문근융해증이 초래된 예가 드물게 보고되었다.

증례 1 : 35세의 남자환자로서 20년전 제1형 당뇨병, 97년에 고혈압, 99년 12월에 만성신부전으로 진단을 받고 외래 추적 관찰중으로 triglyceride/total cholesterol 918/262mg/dL으로 상승하여 fenofibrate 200mg/day를 투여받았고 10일후부터 요통, 근육통, 복통을 호소하였고 혈중 CPK 8,028IU/L, BUN/Creatinine 34/5.4mg/dL, 나트륨/칼륨 140/5.5mEq/L이었다. Fenofibrate투여를 중지하고 증상이 호전되었고 CPK는 서서히 감소되어 2주후 정상화 되었다.

증례 2 : 27세의 남자환자로서 1990년에 Henoch-Schonlein 자반증, 1998년에 고혈압, 2000.6월에 만성신부전으로 진단을 받고서 2000.7.5일부터 복막투석을 받고 있으며 triglyceride/total cholesterol 661/190mg/dL으로 상승하여 fenofibrate 200mg/day를 투여받았고 10일 후부터 근육통을 호소하였고 혈중 CPK 12,051IU/L, myoglobin 3,000이상(ng/ml), BUN/Creatinine 100/11.2mg/dL, 나트륨/칼륨 142/3.2mEq/L이었고 whole body bone scan상 특징적인 횡문근 방사능섭취 증가가 있었다. Fenofibrate투여를 중지한지 3일후부터 증상이 호전되었고 CPK는 서서히 감소되어 2주후 정상화되었다.