

**말기신부전(ESRD) 환자에서 보이는 단핵구 chemokine 수용체 CCR2의 발현을 변화  
울산의대 내과학 교실: 장재원, 한기훈, 서장원, 양원석, 김순배, 박수길, 이상구, 박정식**

관상동맥질환(CAD)은 말기신부전 환자의 주된 사망원인이며 요독증은 죽상동맥경화증을 가속화시키는 것으로 알려져 있다. 죽상동맥경화증 발생 초기부터 보이는 혈관 벽의 단핵구 침윤은, 동맥벽의 monocyte chemokine protein-1 (MCP-1)과 이의 수용체인 단핵구 표면의 CCR2와의 상호작용으로 조절된다. 죽상동맥경화증의 발생과 단핵구 침윤에 MCP-1과 CCR2가 연루되었음은 동물 실험을 통해 증명되었으며 이들의 유전자 조작은 죽상동맥경화증의 발생을 감소시켰다. 이에 저자들은 말기신부전 환자의 죽상동맥경화증 발생에 미치는 CCR2/MCP-1의 역할을 알아보려 하였다. 단핵구는 관상동맥질환이 있는 혈액투석 환자, 관상동맥질환이 없는 혈액투석 환자 그리고 정상군에서 채취하였으며, 단핵구의 CCR2 발현율은 flow cytometry를 이용해 측정하였다.

	CAD(+) (n=9)	CAD(-) (n=10)	Control (n=18)
Age (years)	67 ± 7**	51 ± 9	53 ± 8
Sex (M:F)	5 : 4	0 : 10*	7 : 11
LDL (mg/dl)	128 ± 33	94 ± 33*	122 ± 29
high sensitivity-CRP (mg/dl)	0.40 (0.08-0.77)**	0.11 (0.04-0.83)	0.07 (0.04-0.73)
Albumin (g/dl)	3.6 ± 0.3**	3.7 ± 0.3**	4.3 ± 0.2
CCR2 (% of control)	61% (40%-84%)**	83% (41%-150%)	100%

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  (Compared with that of control group)

이상의 결과로, 요독증 자체는 혈액 내 단핵구의 CCR2 발현율에 영향을 주지 않는 것으로 생각되며, 관상동맥질환이 있는 혈액투석 환자의 경우는 오히려 단핵구의 CCR2 발현율이 감소하였음을 알 수 있었다. 따라서 말기신부전 환자의 죽상동맥경화증 발생은 CCR2/MCP-1보다는 아직 알려지지 않은 다른 기전을 통해 일어나는 것으로 판단된다.

**Ifosfamide(IFO)에 의한 근위세관 신독성과 미토콘드리아 기능 이상과의 관련성**

김정수\*, 강희경, 하일수, 정해일, 최용

청주성모병원 소아과\*, 서울대학교 어린이병원 소아과

IFO는 고형암 치료에 쓰이는 중요한 항암제이지만 부작용인 근위세관 독성이 문제가 되고 있다. 본 연구에서는 IFO의 신독성 기전 중 미토콘드리아 기능 장애의 역할을 알아보려 하였다.

배양된 사람 근위세관 세포(HK-2)에 IFO와 그 체내 대사산물 중 chloroacetaldehyde (CAA)와 4-hydroperoxy-ifosfamide(4-OOH-IFO)를 첨가하여 세포독성을 관찰하고, 근위세관세포에 발현하는  $\text{Na}^+$ -Pi cotransporter(NPT-2)와  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase mRNA 발현변화를 측정하였으며 이때 미토콘드리아 기능 이상을 확인하여 다음의 결과를 얻었다.

IFO 자체는 세포독성이 없었고, CAA 및 4-OOH-IFO는 시간과 농도에 비례하는 독성을 보였다. CAA 또는 4-OOH-IFO를 첨가한 세포에서  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase mRNA 발현은 시간 및 농도에 비례하여 감소하였으며 세포의 cytochrome C oxidase 염색정도도 같은 변화를 보였지만, NPT-2 발현은 변화가 없거나 혹은 증가하였다. 모든 검체에서 미토콘드리아 DNA의 큰 결손 혹은 DNA laddering 양상은 관찰되지 않았다.

이 결과는 IFO의 독성 대사산물이 미토콘드리아 기능 장애를 초래하여 일차적으로 에너지 의존적인  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase의 발현을 저하시켜 근위세관 독성이 발생함을 시사한다.