

어린 백서에서 연령이 실험적 사구체경화증에 미치는 영향

한혜원, 박영서, 하일수*, 정해일*, 최 용*

울산대학교 의과대학 소아과학 교실, 서울대학교 의과대학 소아과학 교실*

노화는 신 섬유화의 중요한 인자로 알려져 있으며 TGF- β 1의 발현과 연관이 있음이 알려져 있다. 한편 TGF- β 1은 organogenesis에 중요한 역할을 하며 태생기에 높이 발현된다. 그런데 어린 연령에서 연령 차이가 신장의 섬유화나 TGF- β 1의 발현에 미치는 영향은 밝혀져 있지 않다. 본 연구는 어린 연령에서 연령의 차이가 정상 신장 및 손상에 의한 사구체경화증에 미치는 영향을 알아보기 위해 계획되었다. 5 주령, 12 주령 암컷 Balb/C 백서를 사용하였다. Adriamycin (2mg/100 gm 체중)을 1회 미정맥으로 주사하여 사구체경화증을 유발하였다. 대조군은 동량의 식염수를 주사하였다. 주사후 10일에 생존율과 단백 배설량을 측정하고 희생시켰다. 신 조직을 PAS 염색하고 사구체경화의 정도를 계수화 하였다. 요와 신피질 조건배지에서 ELISA 법으로 TGF- β 1을 정량하고 피질 RNA에서 RT-PCR로 TGF- β 1, fibronectin, decorin, fibromodulin의 발현을 정량하였다. 정상 신장에서 연령간에 단백뇨, TGF- β 1, fibronectin 발현도와 PAS score는 차이가 없었다. 사구체경화증을 유발했을 때, 생존율, 단백뇨, PAS score, TGF- β 1의 발현은 5주령에 비해 12 주령 백서에서 유의하게 높았다 ($P < 0.05$). Decorin과 fibromodulin 발현도는 두 그룹에 차이가 없었다. 결론적으로 어린 연령에서도 실험적 사구체경화증의 발생은 연령에 따라 증가되며, 이는 손상 후 TGF- β 1 발현도와 연관되나 기저 TGF- β 1 발현도나 small proteoglycan의 발현과는 무관한 것으로 생각된다.

단백뇨와 고혈압이 동반된 IgA 신증 환자에서 losartan과 amlodipine이 단백뇨와 요 TGF- β 농도에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환 연구소

박형천, 최소래, 구영석, 최훈영, 윤도식, 윤수영, 윤현진, 강이화, 강신욱, 최규현, 하성규, 이호영, 한 대석

다양한 진행성 사구체 신질환에서 세포외 기질의 과도한 축적과 신조직의 섬유화가 관찰되며, 이러한 섬유화 기전에 angiotensin II(AII)에 의해 조절되는 TGF- β 1의 과잉 발현이 관련되어 있다고 알려져 있다. 최근 AII 수용체 길항제인 losartan은 AII의 작용억제와 TGF- β 1의 발현 억제를 통해 신조직의 섬유화와 단백뇨를 유의하게 감소시키고, 고혈압성 신질환에서 calcium channel blocker인 amlodipine에 비해 유의한 단백뇨 감소 효과를 나타냈다. 그러나 IgA 신증에서 losartan과 amlodipine의 단백뇨 감소 효과에 대한 비교 연구는 드물며, 신장내 TGF- β 1 생성 정도를 간접적으로 측정할 수 있는 지표로 알려져 있는 요중 TGF- β 1의 농도에 대한 영향은 아직까지 보고된 바가 없다. 이에 본 연구자들은 1gm 이상의 단백뇨와 고혈압이 동반된 IgA 신증 환자 36명을 대상으로 losartan 50 mg (n=20)과 amlodipine 10mg (n=16)을 12주 동안 투여하여 환자들의 신기능과 단백뇨 변화, 그리고 혈청 및 요중 TGF- β 1 농도 변화를 ELISA 방법으로 측정하였다.

1. 24시간 단백뇨는 losartan 치료군에서 치료전 2.3 ± 1.5 g/day에서 12주 치료후 1.2 ± 1.4 g/day로 유의하게 감소하였고(치료전보다 54.4% 감소, $p < 0.01$), amlodipine 치료군에서는 치료전 2.1 ± 0.7 g/day에서 12주 치료후 2.2 ± 1.6 g/day으로 약간 증가하였다. 단백질 섭취량의 지표인 nPNA는 양군 모두 치료기간 동안 유의한 변화가 없었다(losartan군: 치료전 1.3 ± 0.3 g/kg/day, 12주에 1.2 ± 0.3 g/kg/day, amlodipine군: 치료전 1.2 ± 0.3 g/kg/day, 12주에 1.2 ± 0.2 g/kg/day).
2. 12주간의 약물치료 후 양군에서 모두 유의한 혈압 하강 효과가 관찰되었고(losartan군: 치료전 MAP: 103 ± 10 mmHg, 12주 후 MAP: 89 ± 9 mmHg, amlodipine군: 치료전 MAP: 102 ± 10 mmHg, 12주 후 MAP: 91 ± 6 mmHg, $p < 0.05$), 양군간의 혈압 하강 정도는 차이가 없었다.
3. IgA 신증 환자의 요중 TGF- β 1 농도는 건강한 대조군에 비해 유의하게 높았으며, 요중 TGF- β 1 농도는 losartan 치료전 37.4 ± 36.4 pg/mg creatinine에서 12주 치료후 22.1 ± 13.5 pg/mg creatinine로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 그러나 amlodipine 치료군에서는 치료전후 요중 TGF- β 1 농도의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 혈청 TGF- β 1 농도는 정상 대조군과 IgA 신증 환자 사이에 유의한 차이가 없었고, 약물치료 전후에도 의미있는 차이가 없었다.
4. 양 치료군 모두 치료 전후 혈액생화학적 지표의 의미 있는 변화를 보이지 않았고, 혈청 크레아티닌과 크레아티닌 청소율도 유의한 변화를 보이지 않았다.

이상의 결과로 12주간의 losartan과 amlodipine 치료는 고혈압과 단백뇨가 동반된 IgA 신증 환자에서 유의한 혈압 하강작용을 나타냈다. Losartan은 크레아티닌 청소율의 변동없이 유의한 단백뇨 감소 효과와 요중 TGF- β 1 농도를 감소시켰으나 amlodipine 치료는 유의한 단백뇨 감소나 요중 TGF- β 1 농도를 감소시키는 효과를 보이지 않았으며, 이러한 약물 효과의 차이는 IgA 신증 환자의 치료에 중요할 것으로 사료된다.