

고요산혈증과 신혈관 리모델링 : 신장 질환의 진행에 미치는 영향을 중심으로

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

강 덕 희

배 경 : 고요산혈증은 고혈압 및 진행성 신장 질환에서 흔히 합병되는 소견으로 신기능 저하나 조직의 저산소 상태를 반영하는 'marker'로 간주되어왔다. 최근 연구자들이 정상 백서에서 요산 분해 억제제인 oxonic acid (OA, 2-3%)를 투여하여 경도의 고요산혈증을 유도한 경우 고혈압, 신장의 수입세동맥 병변 (afferent arteriopathy), 신손상 등이 발생함을 보고한 이래 요산 자체가 혈관 병변 이나 신장 질환 악화의 위험인자가 될 가능성에 대한 관심이 증가되고 있다. 신장 혈관의 변화는 신장 질환이 악화되는 중요한 기전 중의 하나이므로 본 연구에서는 고요산혈증이 신질환의 진행에 미치는 영향을 신혈관의 변화를 중심으로 조사하였다.

방 법 : 5/6 remnant kidney (RK) 모델로 진행성 신부전을 유도하고 2% OA (N=6), 2% OA+allo-purinol (N=6)를 6주간 투여하면서 신기능, 혈압 및 신병리 소견을 대조군 RK 백서 (N=6)와 비교하였다 (In-vivo 실험). 또한, 혈관 평활근 세포를 분리, 배양하여 요산이 혈관 리모델링에 미치는 영향과 기전을 조사하였다 (In-vitro 실험).

결 과 : RK 백서에서는 2주에 혈중 요산 농도가 2.7 mg/dL로 증가되었다가 6주에는 1.4 mg/dL로 감소된 반면, RK+OA 백서에서는 요산이 6주까지도 증가되어 있었다 (3.2 mg/dL). RK+OA 군에서 혈압, 단백뇨, 크레아티닌 농도가 RK군에 비하여 유의하게 증가되었고 사구체 경화 (24.2 2.5 vs. 17.5 3.4 %, $p<0.05$)와 세뇨관 섬유화 (1.89 0.45 vs. 1.52 0.47, $p<0.05$)의 정도도 OA 군에서 증가되어 있었다. OA 투여군에서는 사구체 이전의 혈관 (preglomerular blood vessel)에 혈관 평활근 증식, 혈관벽 비후 등의 소견이 관찰되었고 이는 혈압의 상승에 의한 2차적인 소견은 아니었다. Allopurinol 투여는 혈중 요산 농도를 낮춤과 동시에 OA에 의해 유도된 혈관과 신장 병변을 유의하게 호전시켰다. OA 투여군에서는 흥미롭게도 cyclooxygenase-2 (COX-2)와 renin의 발현이 증가되어 있었고 (면역화학염색), 혈관벽에도 유의하게 de novo COX-2 발현이 관찰되었다. 생체의 실험에서 요산은 혈관 평활근 세포의 증식과 COX-2의 발현을 유도하였고 세포 증식은 COX-2 억제제 및 thromboxane-2 수용체 억제제에 의하여 유의하게 억제되었다.

결 론 : 고요산혈증은 진행성 신질환 동물 모델에서 혈압을 상승시키고 COX-2에 의하여 매개되는 혈관 병변을 통하여 신장 질환의 악화를 유도하는 것으로 사료된다. 따라서 고요산혈증은 신질환 존재의 'marker'인 동시에 요산 자체가 독립적으로 혈관 리모델링과 신기능 악화에 관여할 가능성이 있다. 만성 신부전 환자에서 가장 흔하게 동반되는 합병증의 중의 하나인 고요산혈증을 얼마나 적극적으로 또 어떠한 방법으로 치료해야 할 지에 관하여서는 전향적인 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.