

복막의 기능 유지를 위한 전략

경북대학교 의과대학 내과학교실

박 선 희

Strategies for preservation of peritoneal integrity

Sun-Hee Park

Division of Nephrology and Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital

복막투석의 합병증인 복막염의 예방 및 치료의 발달로 복막염에 의한 복막투석의 기술실패율은 감소되고 있다^{1, 2)}. 그러나 복막투석에서 투석막으로 사용하는 복막은, 복막염과 더불어 생체부적합한 투석액에 반복적으로 노출되면 복막섬유화가 진행되면서 여과기능을 상실하게 된다. 따라서 투석막으로 사용하는 복막을 잘 보존하기 위하여 복막의 손상기전에 대한 연구와 함께, 이를 근거로 복막손상을 줄일 수 있는 새로운 투석액 등이 도입되고 있다. 이에 저자는 복막 손상의 기전을 살펴보고, 복막손상을 방지하기 위해 시도되고 있는 방법에 대해 알아보하고자 한다.

복막투석에 따른 복막의 변화

포도당 함유 투석액으로 투석을 하면 복막중피세포가 소실되고, 복막의 두께가 비후된다. 또한 신생혈관이 형성되고, 당뇨병성 혈관변화와 비슷한 혈관의 변화가 초래된다³⁾. 이러한 조직에서의 변화와 함께, 복막투석에 따른 복막의 변화를 알아보기 위하여 투석배액의 배양이나 복막조직의 세포 표현형의 변화를 관찰한 결과, 투석배액의 중피세포의 특성이 상피에서 간엽세포로 변하는 것 (Epithelial-mesenchymal transition, 이하 EMT)을 확인하였다. 이후 연구에서도 EMT가 복막섬유화의 주된 기전으로 제시되고 있다⁴⁾. 또한 전통적인 섬유화 인자로 알려진 TGF- β 1를 과발현시키면 EMT가 일어나며⁵⁾, 복막염이나, 복막투석액 인자 (낮은 pH, 포도당 분해산물 (Glucose degradation products, 이하 GDPs), 후기당화산물 (Advanced glycation end products, 이하 AGEs))에 의해 TGF- β 가 증가된다.

1. GDPs에 의한 EMT

도 등은 복막투석 환자를 12개월간 전향적으로 추적하여 low GDPs 투석액을 사용하는 환자에서, 투석배액 배양 시 복막중피세포의 비상피양으로의 EMT가 적게 일어남을 보고하였다⁶⁾. 또한 오 등은 (unpublished, 2007 대한신장학회) 복막투석 동물모델을 이용하여 low GDPs 투석액으로 투석시 복막신생혈관의 형성이 감소되며 EMT 표지자 단백질의 발현이 감소함을 보고하였다.

2. AGEs와 EMT

Vriese 등은 요독증과 복막투석이 AGEs의 형성과 관련되며 AGE 수용체 (RAGE)의 차단으로 EMT를 억제할 수 있음을 보고하였고⁷⁾, Schwenger 등은 GDP에 의한 복막손상은 RAGE를 통해서 일어난다고 보고하였다⁸⁾.

<AGE 형성 억제>

Aminoguanidine은 GDP scavenger로 AGEs 형성을 억제하며⁹⁾ inducible NO synthase를 억제하고 성장인자를 감소시킴으로서 혈관 증식을 억제한다. *In vitro* 및 동물실험에서 투석액에 Aminoguanidine을 첨가하면 AGEs 형성이 감소되고 신생혈관형성 및 섬유화가 억제되며, 투과성이 향상되었다⁹⁻¹¹⁾. 그 외 새로운 AGE 형성억제제 또는 차단제로 pimagedine, alagebrium, pyridoxamine 등이 있으나 복막투석에서의 효과는 아직 연구 중이다.

3. EMT와 복막기능

복막투석에 따라, EMT가 진행되고, 복막섬유화와 신생혈관이 형성된다. Aroeira 등은 환자의 투석배액을 배양하여 상피양 중피세포보다 비상피양 중피세포에서 **Vascular endothelial growth factor (VEGF)** 합성이 증가되며, 비상피양 중피세포가 배양된 환자의 복막기능이 고투과도임을 보고하였다. 또 고투과도를 보인 환자의 복막조직에서도 VEGF발현이 증가되었다. 즉, EMT를 보인 복막중피세포가 VEGF의 주된 생성원이며 이것이 고투과도와 관련되었다¹²⁾.

4. EMT의 역전환

복막섬유화의 기전인 EMT를 차단하거나, EMT를 역전환할 수 있다면 지속적인 복막손상을 막을 수 있을 것이다. EMT를 역전환시킬 수 있는 인자로 제시되는 것은 **Bone morphogenic protein-7 (BMP-7)**¹³⁾, **Hepatocyte growth factor (HGF)**¹⁴⁾, **Rapamycin**¹⁵⁾ 등이 알려져 있다.

복막투석액

일반적인 포도당 복막투석액은 고농도의 포도당 및 GDPs, pH (5.2-5.5), lactate, 높은 삼투압 농도 (364-485 mOsm/L) 등으로 생체부적합하며, 보다 생체적합한 새로운 복막투석액을 사용하여 복막의 손상을 줄이고자 시도되고 있다.

1) 산과 lactate buffer로 인한 복막손상 방지 전략: Neutral pH and new buffer solution

산성의 투석액은 복막의 투과도를 증가시키고 백혈구의 탐식능 (Phagocytosis)을 떨어뜨리며 산화성 스트레스를 증가시킨다^{16, 17)}. 따라서 낮은 pH를 교정하고자 lactate buffer에서 lactate/bicarbonate 또는 bicarbonate buffer를 이용한 투석액이 사용되고 있으며 pyruvate 또한 새로운 buffer로 제시되었다¹⁸⁾. Lactate/bicarbonate 또는 bicarbonate buffer 투석액은 주입 통증의 감소 효과와 함께, 용질 투과도와 복막의 방어기능을 호전시킨다. 또 만성신부전 환자의 대사성 산증을 호전시킬 수 있다¹⁹⁻²¹⁾.

2. 포도당에 의한 복막손상 방지 전략: Non glucose osmotic agent

고농도의 포도당을 대체한 투석액으로 Icodextrin 투석액, 아미노산 투석액, Carnitine 투석액 등이 있다. Icodextrin은 포도당 중합체를 삼투성 물질로 이용하여 GDPs와 AGEs에 의한 복막의 손상을 줄일 수 있다. 또 교질삼투를 일으키므로 복막의 투과성이 증가된 환자에서 유리하며, 총체수분량을 감소시키고, 복막의 청소력과 소듐 제거를 증가시킨다^{22, 23)}. 또한 후향적 분석이라는 단점이 있으나 icodextrin 사용군에서 사망률과 복막투석 탈락율이 감소되었다²⁴⁾. 아미노산 투석액 역시 포도당을 사용하지 않으므로 GDPs에 의한 복막손상을 줄일 수 있으며 단백질 섭취 부족으로 영양상태가 나쁜 환자에서 영양상태가 호전되는 효과가 있다²⁵⁾.

3. 포도당분해산물에 의한 복막손상 방지 전략: Low GDPs 투석액의 사용

1) GDPs에 의한 복막손상의 기전

GDPs는 복막중피세포의 증식과 활성 (viability)을 감소시키고 **Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)**, **IL-6** 등을 증가시켜 염증반응을 일으키며 AGEs 수용체의 발현을 조절하며 VEGF를 증가시킨다²⁶⁻²⁹⁾. 또 백혈구의 respiratory burst를 감소시켜 숙주 방어기전을 감소시킨다³⁰⁾.

<GDP에 의한 apoptosis>

Amore 등은 methylglyoxal과 formaldehyde에 의해 복막중피세포의 apoptosis가 일어나며, 일반 투석액보다 3 chamber bag으로 된 low GDPs 투석액에서 apoptosis가 감소함을 보고하였다³¹⁾.

2) Low GDPs 투석액의 임상성적

Low GDPs 투석액을 이용한 전향적인 임상연구의 결과를 살펴보면 공통적으로 CA125가 증가하고 hyaluronic acid가 감소됨을 알 수 있다. 또 보고에 따라, 주입 통증의 감소, 한외여과의 증가, 또는 잔여 신기능의 보존 등의 장점이 있다^{21, 32)}. 그

러나 사용한 투석액의 종류, pH 또는 buffer 등에 따라 약간의 차이가 있다. 또한 low GDPs 투석액 사용 후 환자의 생존율과 기술 생존율을 살펴본 대규모의 전향적인 임상연구에 의하면 low GDPs 투석액 사용군에서 환자의 생존율과 기술 생존율이 더 높았다³³⁾.

산화성 스트레스와 복막의 변화

복막중피세포에서 포도당에 의한 세포외기질 증가에 산화성 스트레스가 관여하며³⁴⁾, 복막투석 동물실험에서 포도당 투석액은 산화성 스트레스를 증가시켜 복막의 기능과 형태의 변화를 일으킨다³⁵⁾. 따라서 N-acetylcystein이나 Ang II 수용체 차단제를 포함한 투석액이 투석에 의한 복막의 형태와 기능의 변화에 도움이 될 것이다³⁵⁾.

그 외 산화성 스트레스를 감소시키기 위해 투석액에 투여하는 것으로 L-2-oxothiazolidine, prothiols, pyruvate 등이 있다³⁶⁻³⁸⁾.

복막염의 치료 및 예방

1. 그람 음성 복막염의 특징

1991년부터 1998년까지 복막염의 원인 균주의 변화를 분석한 연구에 의하면 그람 양성 복막염은 지속적으로 감소하고 있으나, 그람 음성 복막염의 빈도는 크게 달라지지 않았다³⁹⁾. 그람 음성 복막염은 보고에 따라 다양하나 전체 복막염의 약 15-20%를 차지하여, 그람 양성에 비해 입원율, 도관제거율 및 재발율이 높은 것으로 알려져 있다⁴⁰⁾. 특히 *pseudomonas*에 의한 그람 음성 복막염은 최근 복막염의 병력이 있는 경우에 잘 발생하였으며 출구감염이 동반된 경우 예후가 나쁘고, *E. coli*에 의한 복막염에 비해 항생제에 대한 1차 반응율이 낮았다^{41, 42)}. 그람 음성 복막염의 예방을 위해 gentamycin의 예방적 사용이 효과가 있었다⁴³⁾.

2. 배양 음성 복막염의 특징

배양 음성 복막염의 빈도는 배양 방법이나 보고에 따라 다양하여 18-25%에 이르며 최근 1개월내 복막염이나 항생제를 사용한 경우 배양 음성이 많았다. 또 나이가 많거나 복통이 심한 환자의 경우, 치료 반응이 낮고 재발율이 높았다^{44, 45)}. 배양 음성을 줄이기 위해 50 mL 투석액을 이용하여 원심분리에 의한 배양방법이 추천되며, 항생제에 반응이 나쁜 배양 음성 복막염의 경우 조기에 도관 제거를 고려하여야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) 박성원, 이현철, 박자용, 최지영, 현승혜, 서정주, 배호상, 김찬덕, 박선희, 김용림: 지속성 외래 복막투석 환자 및 기술 성공률- 단일기관의 10년 성적. 대한신장학회지 24(suppl 1):S98, 2005
- 2) Schaubel DE, Blake PG, Fenton SS: Trends in CAPD technique failure: Canada, 1981-1997. *Perit Dial Int* 21:365-71, 2001
- 3) Williams JD, Craig KJ, von Ruhland C, Topley N, Williams GT; Biopsy Registry Study Group. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 88:S43-9, 2003
- 4) Selgas R, Bajo A, Jimenez-Heffernan JA, Sanchez-Tomero JA, Del Peso G, Aguilera A, Lopez-Cabrera M: Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell--its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 21(Suppl 2):ii2-7, 2006
- 5) Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, WestMays JA, Kelly MM: Transient overexpression of TGF- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 16:425-36, 2005
- 6) Do JY, Kim YL, Park JW, Cho KH, Kim TW, Yoon KW, Kim CD, Park SH, Han JH, Song IH: The effect of low glucose degradation product dialysis solution on epithelial-to-mesenchymal transition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 25(Suppl 3):S22-5, 2005
- 7) De Vriese AS, Tilton RG, Mortier S, Lameire NH: Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 21:2549-55, 2006
- 8) Schwenger V, Morath C, Salava A, Amann K, Seregin Y, Deppisch R, Ritz E, Bierhaus A, Nawroth PP, Zeier M: Damage to the peritoneal membrane by glucose degradation products is mediated by the receptor for advanced

- glycation end-products. J Am Soc Nephrol* 17:199-207, 2006
- 9) Zareie M, Tangelder GJ, ter Wee PM, Hekking LH, van Lambalgen AA, Keuning ED, Schadee-Eestermans IL, Schalkwijk CG, Beelen RH, van den Born J: *Beneficial effects of aminoguanidine on peritoneal microcirculation and tissue remodelling in a rat model of PD. Nephrol Dial Transplant* 20:278-392, 2005
 - 10) Lamb EJ, Cattell WR, Dawney AB: *In vitro formation of advanced glycation end products in peritoneal dialysis fluid. Kidney Int* 47:1768-74, 1995
 - 11) Lee EA, Oh JH, Lee HA, Kim SI, Park EW, Park KB, Park MS: *Structural and functional alterations of the peritoneum after prolonged exposure to dialysis solutions: role of aminoguanidine. Perit Dial Int* 21:245-53, 2001
 - 12) Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Perez-Lozano ML, Cirugeda A, Bajo MA, del Peso G, Sanchez-Tomero JA, Jimenez-Heffernan JA, Lopez-Cabrera M: *Mesenchymal conversion of mesothelial cells as a mechanism responsible for high solute transport rate in peritoneal dialysis: role of vascular endothelial growth factor. Am J Kidney Dis* 46:938-48, 2005
 - 13) Vargha R, Endemann M, Kratochwill K, Riesenhuber A, Wick N, Krachler AM, Malaga-Dieguez L, Aufricht C: *Ex vivo reversal of in vivo transdifferentiation in mesothelial cells grown from peritoneal dialysate effluents. Nephrol Dial Transplant* 21:2943-7, 2006
 - 14) Matsuo K, Maeda Y, Naiki Y, Matsuoka T, Tamai Y, Yonekawa S, Sakaguchi M, Iwamoto I, Hasegawa H, Matsumoto K, Nakamura T, Kanamaru A: *Possible effects of hepatocyte growth factor for the prevention of peritoneal fibrosis. Nephron Exp Nephrol* 99:e87-94, 2005
 - 15) Aguilera A, Aroeira LS, Ramirez-Huesca M, Perez-Lozano ML, Cirugeda A, Bajo MA, Del Peso G, Valenzuela-Fernandez A, Sanchez-Tomero JA, Lopez-Cabrera M, Selgas R: *Effects of rapamycin on the epithelial-to-mesenchymal transition of human peritoneal mesothelial cells. Int J Artif Organs* 28:164-9, 2005
 - 16) Liberek T, Topley N, Jorres A, Petersen MM, Coles GA, Gahl GM, Williams JD: *Peritoneal dialysis fluid inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst activation is related to the lowering of intracellular pH. Nephron* 65:260-5, 1993
 - 17) Yamaji Y, Nakazato Y, Oshima N, Hayashi M, Saruta T: *Oxidative stress induced by iron released from transferrin in low pH peritoneal dialysis solution. Nephrol Dial Transplant* 19:2592-7, 2004
 - 18) Zhou FQ: *Advantages of pyruvate over lactate in peritoneal dialysis solutions. Acta Pharmacol Sin* 22:385-92, 2001
 - 19) Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB, Wrege U, Grontoft KC, Larsson R, Berglund J, Tranaeus AP, Faict D: *Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. Kidney Int* :53:1061-7, 1998
 - 20) Mortier S, De Vriese AS, McLoughlin RM, Topley N, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Lameire NH: *Effects of conventional and new peritoneal dialysis fluids on leukocyte recruitment in the rat peritoneal membrane. J Am Soc Nephrol* 14:1296-306, 2003
 - 21) Tranaeus A: *A long-term study of a bicarbonate/lactatebased peritoneal dialysis solution-clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. Perit Dial Int* 20:516-23, 2000
 - 22) Finkelstein F, Healy H, Abu-Alfa A, Ahmad S, Brown F, Gehr T, Nash K, Sorkin M, Mujais S: *Superiority of icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. J Am Soc Nephrol* 16:546-54, 2005
 - 23) Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, Bosselmann HP, Heimburger O, Simonsen O, Davenport A, Tranaeus A, Divino Filho JC: *Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. J Am Soc Nephrol* 14:2338-44, 2003
 - 24) Kuriyama R, Tranaeus A, Ikegami T: *Icodextrin reduces mortality and the drop-out rate in Japanese peritoneal dialysis patients. Adv Perit Dial* 22:108-10, 2006
 - 25) Park MS, Choi SR, Song YS, Yoon SY, Lee SY, Han DS: *New insight of amino acid-based dialysis solutions. Kidney Int Suppl* 70:S110-4, 2006
 - 26) Witowski J, Wisniewska J, Korybalska K, Bender TO, Breborowicz A, Gahl GM, Frei U, PasslickDeetjen J, Jorres A: *Prolonged exposure to glucose degradation products impairs viability and function of human peritoneal mesothelial cells. J Am Soc Nephrol* 12:2434-41, 2001
 - 27) Welten AG, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Meijer S, van den Born J, Beelen RJ: *Single exposure of mesothelial cells to glucose degradation products (GDPs) yields early advanced glycation end-products (AGEs) and a proinflammatory response. Perit Dial Int* 23:213-21, 2003
 - 28) Lai KN, Leung JC, Chan LY, Li FF, Tang SC, Lam MF, Tse KC, Yip TP, Chan TM, Wieslander A, Vlassara H: *Differential expression of receptors for advanced glycation end-products in peritoneal mesothelial cells exposed to glucose degradation products. Clin Exp Immunol* 138:466-75, 2004
 - 29) Inagi R, Miyata T, Yamamoto T, Suzuki D, Urakami K, Saito A, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K: *Glucose*

- degradation product methylglyoxal enhances the production of vascular endothelial growth factor in peritoneal cells: role in the functional and morphological alterations of peritoneal membranes in peritoneal dialysis. FEBS Lett 463: 260-4, 1999*
- 30) Jonasson P, Braide M: *Acute in vivo toxicity of heat-sterilized glucose peritoneal dialysis fluids to rat peritoneal macrophages. Perit Dial Int 18:376-81, 1998*
 - 31) Amore A, Cappelli G, Cirina P, Conti G, Gambaruto C, Silvestro L, Coppo R: *Glucose degradation products increase apoptosis of human mesothelial cells. Nephrol Dial Transplant 18:677-88, 2003*
 - 32) Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J: *Euro Balance Trial Group. The EuroBalance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. Kidney Int 66:408-18, 2004*
 - 33) Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Ahn C, Kim MJ, Shin SK: *Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). Perit Dial Int 25:248-55, 2005*
 - 34) Lee HB, Yu MR, Song JS, Ha H: *Reactive oxygen species amplify protein kinase C signaling in high glucose-induced fibronectin expression by human peritoneal mesothelial cells. Kidney Int 65:1170-9, 2004*
 - 35) Noh H, Kim JS, Han KH, Lee GT, Song JS, Chung SH, Jeon JS, Ha H, Lee HB: *Oxidative stress during peritoneal dialysis: implications in functional and structural changes in the membrane. Kidney Int 69:2022-8, 2006*
 - 36) Breborowicz A, Breborowicz M, Oreopoulos DG: *Glucose-induced changes in the phenotype of human peritoneal mesothelial cells: effect of L-2-oxothiazolidine carboxylic acid. Am J Nephrol 23:471-6, 2003*
 - 37) Tager M, Domrose U, Landgraf G, Weidhase R, Neumann KH: *Prothiols in peritoneal dialysis: cytoprotective and anti-inflammatory properties [abstract]. J Am Soc Nephrol 16:110A, 2005*
 - 38) Shostak A, Gotloib L, Kushnier R, Wajsbrot V: *Protective effect of pyruvate upon cultured mesothelial cells exposed to 2 mM hydrogen peroxide. Nephron 84:362-6, 2000*
 - 39) Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, Alfa M, Ariano R, Fine A, Harding G: *Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998. Am J Kidney Dis 36:1009-13, 2000*
 - 40) Troidle L, Gorban-Brennan N, Kliger A, Finkelstein F: *Differing outcomes of gram-positive and gramnegative peritonitis. Am J Kidney Dis 32:623-8, 1998*
 - 41) Szeto CC, Chow KM, Leung CB, Wong TY, Wu AK, Wang AY, Lui SF, Li PK: *Clinical course of peritonitis due to Pseudomonas species complicating peritoneal dialysis: a review of 104 cases. Kidney Int 59:2309-15, 2001*
 - 42) Szeto CC, Chow VC, Chow KM, Lai RW, Chung KY, Leung CB, Kwan BC, Li PK: *Enterobacteriaceae peritonitis complicating peritoneal dialysis: a review of 210 consecutive cases. Kidney Int 69:1245-52, 2006*
 - 43) Bernardini J, Bender F, Florio T, Sloand J, Palmmontalbano L, Fried L, Piraino B: *Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol 16: 539-45, 2005*
 - 44) Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK: *The clinical course of culture-negative peritonitis complicating peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 42:567-74, 2003*
 - 45) Chen KH, Chang CT, Weng SM, Yu CC, Fang JT, Huang JY, Yang CW, Hung CC: *Culture-negative peritonitis: a fifteen-year review. Ren Fail 29:177-81, 2007*