혈액투석 환자들에서 hypoxia inducible factor-1 (HIF-1a)의 임상적 의미

가천의과학대학교 내과학교실[1], 을지의과대학교 내과학교실[2],
한림대학교 의과대학 내과학교실[3], 서울대학교 의과대학 내과학교실[4]

양재석[1] · 황영환[2] · 김성균[3] · 김세중[1] · 정진룡[1] · 김예경[1] · 이현희[1] · 주권욱[4] · 정우경[1]

Clinical Significance of Hypoxia Inducible factor-1 in Hemodialysis Patients

Jaeseok Yang[1], Young-Hwan Hwang[2], Seong Kyun Kim[3], Sejoong Kim[1], Zhen Lon Zheng[1]
Ye-Kyung Kim[1], Hyun Hee Lee[1], Kwon Wook Joo[4] and Woo Kyung Chung[1],

Department of Internal Medicine[1], Gachon University of Medicine and Science
Department of Internal Medicine[2], Eulji University
Department of Internal Medicine[3], Hallym University College of Medicine
Department of Internal Medicine[4], Seoul National University College of Medicine

배 경 : 혈액투석 과정에서 저산소증에 드물지 않게 노출될 수 있고, 그 결과 혈액투석 환자들의 허혈성 질환들이 악화될 수 있다. 저산소증에 대한 적응 과정의 핵심 물질은 hypoxia inducible factor- 1a (HIF- 1a)인데, 혈액투석 중 HIF- 1a의 발현 수준이 혈액투석 환자들의 저산소증 노출 정도를 반영할 수 있다. 또한, HIF- 1a의 유전자 단일염기다형성 (Single nucleotide polymorphism, SNP)이 혈액투석 환자들의 저산소증에 대한 적응력이나 허혈성 질환들의 발병에 영향을 미칠 수 있다.

방 법 : 인천 길병원, 서울 을지병원, 한림대 성심병원과 서울대학병원에서 유지 혈액투석치료를 받고 있는 환자들을 대상으로 말초혈액 림프구의 HIF- 1a 단백질 발현 수준을 측정하고자 하였고, rs11549465 (P582S C>T in exon 12) 및 rs2057482 (C>T in 3 UTR)의 두 SNP를 SNaPshot 방법으로 조사하였다. HIF- 1a의 단백질 수준 또는 SNP가 혈액투석 환자들의 빈혈, EPO 요구량, 허혈성 심질환을 비롯한 허혈성 혈관 질환들, 투석 중 근육통이나 저혈압 및 암의 발생에 미치는 영향을 분석하였다.

결 과 : 4개 병원에서 총 376명의 유지 혈액투석 환자들이 등록되었는데, 평균 연령은 57.0 (±14.8)세였고, 남녀 비는 1:1, 평균 투석 기간은 52.4 (±52.5)개월이었다. rs11549465와 rs2057482 모두 Hardy- Weinberg equilibrium을 만족하였고, T allele frequency는 각각 5.1%와 19.5%였다. Multiple logistic regression 분석 결과, rs11549465의 CC genotype에서 반복되는 투석 중 저혈압의 빈도가 높은 경향을 보였고 (p=0.060, OR=8.407), rs2057482에서 T allele이 있는 경우 허혈성 심질환이나 반복되는 투석 중 저혈압의 빈도가 높은 경향을 보였다 (p=0.073, OR=1.716; p=0.118, OR=1.993). C/T (rs11549465/rs2057482) haplotype이 있는 경우 허혈성 심질환이나 반복되는 투석 중 저혈압의 빈도가 높았다 (p=0.051, OR=1.774; 0.038, OR=2.444). 그러나, 혈색소 수치나 암 등의 발생에는 유의한 관련성이 없었다. 한편, 말초혈액 단핵구에서 HIF- 1a 단백질 발현을 immunoblot 방법으로 측정하였을 때, 그 발현 수준이 매우 낮거나 분해 속도가 빨라 의미 있게 검출되지 못하였다.

결 론 : 저산소증에 대한 적응 반응에서 중요한 역할을 담당하는 HIF- 1a의 유전자 다형성은 혈액투석 환자들의 반복적인 투석 중 저혈압과 허혈성 심질환 발생과 관련성이 있다.

Key Words : HIF- 1a, 혈액투석, 단일염기다형성
HIF- 1a, Hemodialysis, SNP