

## 만성콩팥병 환자에서 AST-120이 혈관내피세포 기능부전에 미치는 영향 및 기전

이화여자대학교 의과대학 신장내과

김소이 · 송경희 · 유민아 · 류동열 · 김승정 · 최규복 · 신길자 · 윤건일 · 강덕희

### The Effects of AST-120 on Endothelial Dysfunction in CKD Patients

Kim Soi, Song Kyung-Hui, Yu Mina, Ryu Dong-Ryeol, Kim Seung-Jung  
Choi Kyu Bok, Shin Gil-Ja, Yoon Kyeon-Il and Kang Duk-Hee

Ewha Womans University College of Medicine, Department of Internal Medicine

심혈관계 합병증은 만성콩팥병 환자의 유병률 및 사망률의 가장 중요한 원인이지만, 정확한 발생 및 악화 기전에 관해서는 이견이 있는 상태이다. 혈관내피세포 기능부전 (endothelial cell dysfunction, 이하 ED)은 심혈관계 합병증 발생의 가장 초기 단계로 산화질소 합성 (nitric oxide, NO)의 감소 및 활성 산소종 (reactive oxygen species, ROS)의 증가 등이 관여할 것으로 예측된다. Indoxyl sulfate (IS)는 식이 단백질에서 유래된 indole의 대사 과정에서 만들어지는 요독물질로 신기능 악화와 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 하지만, IS 자체가 이들 환자에서 증가된 심혈관계 합병증의 발생, 특히 ED에 미치는 영향에 관해서는 아직 연구된 바 없다. 본 연구에서는 31명의 만성콩팥병 환자 (M:F 22:9, 평균 연령 55.5세, eGFR by modified MDRD 22.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)에서 3개월간의 AST-120 (KremezinR) 복용후 ED의 변화를 측정하였다. ED은 환자의 상완동맥 혈류를 doppler 초음파로 측정하여 flow-mediated endothelium-dependent dilatation (FMD)과 peak reaction time (PRT), nitroglycerin 투여후의 endothelium-independent dilatation (EID)와 PRT를 측정하였다. 또한, IS에 의한 ED의 발생기전을 연구하고자 일차 분리된 human umbilical vein endothelial cell (HUVEC)을 IS에 노출시켜 eNOS 활성화를 western blotting으로, NO 및 ROS 합성에 미치는 영향을 FACScan 분석으로, cell senescence를 SA  $\beta$ -gal 염색으로 각각 평가하였다.

1. SA-120 복용후 BUN, creatinine, eGFR 및 혈중지질 농도에 유의있는 변화는 없었다.
2. SA-120 복용후 FMD는 유의있게 증가되었으나 ( $3.2 \pm 1.7$  vs.  $3.9 \pm 1.8\%$ ,  $p=0.008$ ), PRT-FMD에는 유의있는 변화가 없었다.
3. EID는 SA-120 치료 전후 변화가 없었으나, PRT-EID는 유의있게 감소되었다 ( $4.8 \pm 0.6$  vs.  $4.5 \pm 0.7$ 분,  $p=0.016$ ).
4. AST 치료 전후의 FMD 변화값과 eGFR 변화값 사이에는 유의있는 양의 상관관계가 관찰되었다 ( $r=0.371$ ,  $p=0.044$ ). AST-120 치료후 FMD가 10% 이상 증가된 환자군에서 기저 FMD가 감소되거나 변화가 없었던 환자에 비해 기저 hsCRP 농도가 낮았고 ( $0.19$  vs.  $0.43$  g/dL,  $p=0.035$ ), 당뇨병 환자 비율 ( $45$  vs.  $88\%$ ,  $p=0.026$ )이 적었다.
5. HUVEC을 IS ( $25-125 \mu\text{M}$ )로 자극한 경우 eNOS phosphorylation의 감소와 함께 NO 합성이 감소되었다. 또한, IS는 HUVEC에서 ROS 유리와 cell senescence를 증가시켰다.

연구 결과 IS는 혈관내피세포의 NO 합성의 감소와 senescence를 증가시켰다. 만성 콩팥병 환자 관찰된 AST-120에 의한 혈관내피 기능 호전이 개개인의 환자에서 신기능의 변화에 기인한 것인지 아니면 IS의 감소에 의한 직접적인 효과인지의 여부에 관해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**Key Words :** 혈관 내피세포 기능부전, 만성콩팥병, AST-120

Endothelial dysfunction, Chronic kidney disease, AST-120