

Distant Organ Crosstalk in AKI

을지의과대학교 신장내과

이 소 영

급성 신손상은 그 사망률이 30-80%로 높은 것으로 알려져 있고 다장기 부전을 초래하며 지난 40년 동안의 투석 요법 등의 발전에도 불구하고 사망률의 감소가 없는 매우 복합적인 질환이다. 특히 급성 신손상에 다장기 손상이 동반되는 경우에 그 사망률이 80%로 증가하는 것으로 알려져 있고 대개의 사망의 원인은 신부전 자체보다 이에 동반된 호흡 부전이나 심부전, 감염등에 기인하는 것으로 알려져 왔으나 최근의 보고에서는 급성 신손상 자체에 의해 사망률이 증가하며 Cr level의 0.5 mg/dL 상승이 사망의 위험도를 6배 이상 증가한다고 보고되고 있어 신기능 감소 자체가 사망과 직접적인 관련이 있음이 알려지고 있다.

최근 급성 신손상에 동반되는 폐손상, 심기능 저하, 뇌손상 그리고 간손상등 다장기 손상의 발생 양상 및 이에 관여하는 인자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

본 연제는 급성 신손상에 동반된 각 장기 손상의 양상 및 장기간 상호 작용의 기전에 대해 그 동안의 연구 결과를 종합하여 정리해보고자 한다.

kidney-lung crosstalk

1999년도에 Kramer 등이 처음 rat을 이용한 신허혈 동물모델에서 신장에 허혈/재관류 손상을 유발하였을 때 폐에도 혈관 투과도 증가로 인한 폐부종이 발생하며, macrophage의 침착이 관찰되고 macrophage의 작용을 차단하는 CNI1493을 투여 하면 증가된 폐의 혈관 투과도가 감소한다고 보고하여 신장-폐 상호 소통의 가능성을 제시하였다.

그 후 Rabb 등이 한측 신허혈, 양측 신허혈, 양측 신절체 동물 모델을 만들어 양측 신허혈을 유발한 동물에서 폐포 세포의 Na transporter인 epithelial Na channel (eNaC), aquaporin 수분 channel의 유전자 발현이 감소하며 이로 인해 폐의 수분 제거가 감소함을 보고하였다. 이로써 과거에 신기능 손상으로 인한 전신 부종에 수반하는 폐부종의 개념이 신장 허혈이 직접적으로 폐 조직의 수분 제거와 관련된 유전자 발현의 변화를 초래하는 신장-폐 소통의 개념으로 바뀌게 되었다. 그 후 허혈성 신 손상 후 발생하는 폐손상의 기전에 대한 다양한 연구가 진행되었고, 최근에 Grigoryev등이 신허혈/재관류 손상후의 폐조직내 유전자 발현에 대해 연구 하였는데, 신손상의 표지자중 하나로 알려져 있는 NGAL, IL-18과 관련된 유전자가 폐에서도 발현되며 이러한 유전자 발현 정도는 신손상의 정도와 연관이 있음을 보여 유전자 수준에서의 변화를 입증하였다.

신허혈 손상이 폐손상을 유발함은 물론 급성 폐손상/폐기능 부전 환자에서 급성 신손상이 동반됨도 임상에서 흔히 관찰되는 소견이다. 최근 여기에 대한 많은 연구가 이루어졌는데, 2000년도 NEJM에 ARDSNet group이 보고한 바에 의하면 lung-protective mode의 ventilator (low tidal volume, high PEEP)를 사용한 group이 사망률이 낮고 신손상의 기간이 짧다고 하였고, high tidal volume mechanical ventilation은 신경호르몬 변화를 유발하여 renin-angiotensin system activation, sympathetic tone을 증가시키고 혈액학적 변화를 유발하여 신혈류를 감소시킬 뿐만 아니라, 염증 반응, 신세뇨관 세포의 세포 사멸과 관련된다고 보고하여 신장과 폐의 밀접한 상호 작용에 대해 알려지고 있다.

kidney-heart crosstalk

심부전은 만성 신부전 환자의 가장 흔한 사망의 원인일 뿐 아니라 급성 신손상 환자에서도 가장 흔한 사망 원인의 하나이다.

2003년 Kelly 등이 허혈 신 손상을 유발한 동물 모델에서 염증성 사이토카인인 IL-1과 TNF-alpha가 심장내에서 발현이 증가하며 이로 인해 leukocyte 활성화의 marker인 myeloperoxidase 활성화도가 심근에서 증가함을 보고하였다. 이러한 염증

물질의 심근내 증가는 심장 초음파 상에서 좌심실 확장된 소견으로 관찰되었고, 수축 이완 후 좌심실 지름의 증가로 나타나 심장 기능의 감소와도 일치하는 소견을 보였다. 또한 심근 세포의 apoptosis가 증가하는 소견이 관찰되었고 이러한 apoptosis는 anti-TNF 치료에 의해 호전됨을 보여주었다. 이러한 연구는 신장 허혈 손상 후 발생하는 다양한 양상의 심장 변화를 보여주는 것으로 흔히 임상에서 발생하는 급성 신손상 환자의 심부전의 발생 기전에 대한 설명을 가능하게 해주었다.

kidney-brain crosstalk

의식 저하, 의식 소실, 경련 등은 급성 신손상 환자에서 흔히 관찰되는 증상 중 하나로 급성 신손상 환자에 이러한 의식 저하가 동반되면 응급 투석의 적응증이 된다.

uremic toxin이라고 하는 guanidine 화합 물질 (guanidine, guanidino-succinic acid, methylguanidine)이 요독성 뇌증 (uremic encephalopathy)을 유발하는 것으로 알려져 있고, blood-brain barrier의 이상, 뇌부종과 수분 전달의 이상이 요독성 뇌증에 관여한다고 알려져 왔으나 그 기전에 대해서 명확하게 알려지지 않은 바가 있다.

Liu 등이 급성 신손상에 동반되는 폐, 심장 손상과 같이 뇌에서도 염증성 반응이 일어나는 지를 관찰하였는데, 동물 모델에서 60분 신허혈/재관류를 유발하였을 때 뇌 조직, 특히 hippocampus에 brain macrophage인 microglial cell이 침착하며 신경 세포의 pycnosis가 일어남을 관찰하였다. 이 밖에도 brain tissue에 keratinocyte-derived chemoattractant (KC), G-CSF, MCP-1 등의 염증성 사이토카인의 증가가 관찰되어 brain에도 신허혈 재관류시 염증성 반응이 일어남이 보고된 바 있다. 또한 이 연구에서 간의 허혈/재관류 손상이 brain에 염증성 변화를 유발하는 지를 관찰하였는데, 신경 세포의 pycnosis와 염증성 물질의 증가가 간허혈 손상시에는 관찰되지 않아 급성 신손상이 간손상과는 구별되는 방법으로 뇌에 영향을 미침을 보고한 바 있다.

kidney-liver crosstalk

신장과 간은 체내 항상성을 유지하는 데 있어 가장 중요한 조절 기관으로 두 기관 모두 독성 물질의 체내 배출과 관련되며 가장 중요한 대사 기관이다. 급성 신손상은 간효소 (alanin aminotransferase)의 증가 및 간 조직에도 변화를 초래함이 알려진 바 있고 또한 간의 허혈/재관류 손상이 신장 조직의 변화를 유발함도 보고된 바 있다. 급성 신손상시 kidney에서 IL-6 생성이 증가하고 이는 간의 Kupffer cell에서 IL-10 생성을 자극한다. 또한 신허혈/재관류에 의해 kupffer cell에서의 TNF -alpha 생성의 증가가 보고된 바 있다.

또한 반응성 산소종이 간 손상에 중요한 역할을 하는데, 신허혈 손상시 항산화 물질인 superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione (GSH) level이 간에서 감소함이 보고되어 이를 통한 상호 소통의 가능성도 제시되고 있다.

이 밖에도 최근 간허혈/재관류 손상이 신장 기능의 감소를 초래함도 보고된 바 있으며 이때 내피 세포손상이 동반되는데 내피 세포의 장벽 기능을 강화하는 Sphingosine-1-phosphate를 투여하면 발생하는 내피 세포 손상과 신장 손상을 완화할 수 있음도 직접 관찰 한 바 있어 각 장기 들이 다양한 방법과 기전으로 서로 영향을 미침을 확인할 수 있었다.

이러한 보고들을 통해 급성 신손상이 여러 가지 인자들, 즉 면역 체계, 염증 반응, 외부 환경과의 균형, 염증성 매개체를 통한 타장기와의 상호 작용 등이 복잡하게 얽혀있는 현상임을 확인할 수 있었다. 또한 이러한 타장기의 손상이 국소적 염증 반응이 전신적으로 확장된 일련의 동반 현상 (epi-phenomenon)이라기 보다는 유전자 수준에서의 변화이며, 또한 각 장기 마다 다양한 매개체를 통한 다양한 양상으로 서로 관련됨을 확인할 수 있었다.

임상에서 타장기의 손상을 동반한 급성 신손상 환자는 ICU setting하에서 흔히 관찰되고 있다. 이러한 환자의 사망률을 낮추기 위해 다각도의 관점에서 장기 보호를 위한 고려, 즉, 적절한 수분 상태 유지, 신기능 보호까지 고려하는 기계 호흡기의 사용, 국소적 염증의 전신으로의 진행을 차단하기 위한 효과적 사이토카인의 제거, 그리고 이러한 모든 과정에 관여하는 면역 세포의 기능 조절 등이 앞으로 급성 신손상의 사망률을 줄이기 위한 연구 개발에 고려되어야 할 것으로 생각된다.