□심포지움□

신질환 진행의 예방과 치료

한양대학교 의과대학 내과학교실

박 찬 현

신장은 비가역적인 손상을 받으면 신질환의 원인이 소멸된 뒤에도 신손상은 계속되어 신기능 저하가 계속 진행되어 말기 신부전으로 이행 된다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다.

결국 신부전의 진행은 시간 경과에 따라 지속적으로 일어난다는 사실을 알 수 있다.

그럼에도 일반적인 신부전 악화의 진행 속도는 원인 질환이나 환자에 따라 다르고 동일 원인 질환에서도 환자마다 진행 속도가 각기 다를 수 있다.

지속적인 신기능 장애의 진행 기전은 다양하지만 신손상을 일으킨 원초적인 원인과 관계없이 만성 신질환에서는 공통적인 요인들이 신손상을 촉진시켜서 신기능 장애가 진행 되는 것으로 추정하고 있다.

동물 및 임상 연구 결과 신경화에 영향을 미치는 요인들에는 전신성 및 사구체 고혈압, 단백 및 인 식이, 단백뇨, 고지혈증, 그리고 여러 성장 인자와 cytokines 등이 있다. 신부전 진행을 조절하는 데에는 이런 요인들의 영향을 최소화 시키는 것으로 되어 있으나 이들의 효과 판정에 대한 전향적인 임상 연구가 계속 진행되고 있다.

항고혈압 치료

신장과 고혈압은 밀접한 상관 관계가 있으며 신부전환자의 90%에서 고혈압이 있다. 신장은 특발성 고혈압의 발생 기전에 중추적인 역할을 하고 있는 것으로 밝혀져 있다. 뿐만 아니라 고혈압은 신손상을 악화시키는 주요 원인으로 말기 신부전 환자의 고혈압은 당뇨병, 만성 사구체 신염과 더불어 3대 중요 원인 질환이다.

이와 같이 콩팥 손상으로 발생하는 고혈압과 유발된 고혈압에 의한 신손상이라는 악순환을 차단하기 위해서는 신질환 환자 관리에서 고혈압의 치료는 가장 중요하다.

사구체 경화증의 병태 기전은 사구체 초여과와 사구체 내 모세혈관압의 증가에 의한 것으로 알려져 있다. 고혈압에 의한 신병변은 사구체 구심성 세동맥이 적절하게 수축되지 않음으로써 전신적 고혈압이 그대로 사구체 내로 전달되어 신혈류량 및 사구체 내의 압력이 증가함으로써 일어난다. 또한 사구체 병변이 있는 경우에는 사구체 모세혈관의 자가조절 기능이 더욱 취약해 짐에 기인한다. 이 밖에도 고혈압과 당뇨, 고단백식이, 신장 실질의 감소에 대한 적응기전 등이 사구체 내의 모세혈관압을 증가시켜 사구체 경화증을 일으키게 된다.

신질환의 진행을 저지하기 위한 몇가지 혈압조절 목표가 제시되고 있다. 미국 National High Blood Pressure Education Program Working Group은 혈압을 140/90mmHg 미만으로 조절을 권하고 특히 신기능 장애가 있는 경우에는 130/85mmHg 이하로 조절하는 것이 바람직 하다고 한다. 그러나 심혈관계 질환을 합병하는 경우에는 확장기 혈압을 80-85mmHg 이하로 되지 않도록 주의를 요한다. MDRD(Modification of Diet in Renal Disease) study group은 단백뇨의 정도에 따라 혈압 조절을 권고한다. 즉 단백뇨가 1g/일 이상일 경우에는 평균 혈압이 92mmHg 미만 또는 혈압이 125/75mmHg 미만으로 조절하고, 단백뇨가 0.25-1.0g/일인 경우에는 평균 혈압이 98mmHg 미만 또는 혈압이 130/80mmHg 미만으로 조절할 것을 권고한다. 한편 혈압은 변동이 심해서 수시혈압만으로는 합당한 혈압의 평가가 어려워서 24시간 활동혈압과 가정혈압에 의한 관리 목표를 설정 하기도 한다. 즉 24시간 활동혈압으로는 40세 미만이 100-125/55-75mmHg, 40-59세는 100-135/60-80 mmHg, 60세 이상일 때에는 105-140/60- 85mmHg로 조절하는 것을 권유한다. 가정혈압으로는 40세 미만이 100-125/50-80mmHg, 40-59세는 100-140/55-85mmHg, 60세 이상일 때에는 110-150/60-90

mmHg으로 조절하는 것을 권하고 있다. 이와 같은 혈압조절 목표들은 과거의 기준보다 낮게 설정되어 있는데 그 결과에 있어서도 120/80mmHg 미만이 130/90mmHg 또는 140/85mmHg를 목표로 한 경우 보다 좋다는 보고가 있다.

혈압을 낮게 엄격히 조절 함으로써 심혈관계의 위험성을 나타내는 J-curve의 출현을 증가 시킬 수 있으나 신 질환 환자를 대상으로 한 연구 보고에서는 관계가 없었다는 보고가 있다. 미국 국립 보건원의 Workshop 결과 보고에서의 권고 기준은 비당뇨병성 신부전 환자 에서의 고혈압은 130/80-85mmHg를 유지해야 한다. 단백뇨가 1gm/day 이상이면 뇌 혈관 질환 동반 이외에는 평균 혈압이 92(125/75)mmHg가 되게 조절 해야 한다는 것이다. 안지오텐신 전환 효소제는 신부전과 단백뇨가 3gm/day 이상인 경우에는 우선적으로 사용할 수 있다.

당뇨병성 신증시에는 단백뇨가 있으면 고혈압 존재 여부에 관계없이 그리고 혈압이 130/85mmHg 이상인 경우에도 ACE-I를 우선적으로 사용해야 한다.

당뇨병성 신증에서 고혈압의 조절은 신손상을 예방할 수 있는데 안지오텐신 전환 효소 억제제의 신손상 보호 효과가 재래식 항고혈압제 보다 낫다. 이러한 ACE-I 효과는 사구체 혈압의 조절에 의한 것으로 당뇨병 환자 뿐만 아니라 비당뇨병성 신 질환 환자에서도 도움이 되는것 같다.

이와 같이 신손상의 병태에 여러 항고혈압제가 각각 다른 기전으로 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각되며 그 효과를 고찰해 보는 것은 신손상 예방과 치료에 효과적인 방법의 정립에 도움이 될 것이다.

1. 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE-I)

ACE-I가 신기능 유지에 유익함을 나타낸 최초의 신질환은 Scleroderma Renal Crisis이고, ACE-I의 신보호 효과는 인슐린의존형 당뇨병에서 가장 잘 나타난다. ACE-I의 작용 기전은 단일 신원 사구체 여과율(SNGFR)과 사구체 혈류량(QA)의 변화 없이 사구체내 압력(PGC)을 정상화 시킴으로써 혈역학적인 이상을 교정하여 사구체 손상을 방지하는 역할을 한다.

이러한 ACE-I의 작용은 안지오텐신 II(Ang II)의 원심성세동맥 수축 작용을 차단하여 사구체 내 압력을 개선시킨 결과이다.

이와 같은 혈역학적 기전 이외에도 ACE-I는 Ang II에 의한 메산지움 세포의 수축을 방지하여 size selectivity를 개선하여 non-selective big pore를 줄임으로써 단백뇨를 감소시킬 수 있다는 주장도 있다.

성장 인자나 cytokines 등은 메산지움 세포를 자극하거나 표현 형질을 변화시켜 세포외기질을 과다생산하게 하고 분해를 억제함으로써 신손상을 일으키는 것으로 알려져 있다.

Nakamura 등은 enalapril을 streptozotocin 당뇨쥐에 투여하여 사구체내 TGF-β의 증가는 억제되지 않았으나 메산지움 기질구성 성분의 증가가 억제되어 신손상이 예방됨을 보고 하였다. ACE-I의 단백뇨 감소 효과는 염분 섭취량이 적을 수록 효과가 좋고 수주일 이상 경과된 뒤에 효과가 나타난다. 그러나 신보호 효과는 강압 효과와 달리 용량에 관한 연구는 없다. 이밖에도 ACE-I의 유용성을 입증하는 기전들이 있다.

ACE-I는 Bradykinin의 분해를 억제하여 기침을 일으키고, 알도스테론 억제 작용으로 고칼륨 혈증을 일으키며, 양측성 신동맥 협착이 있는 경우에는 급성 신부전을 일으킬 수 있음에 유의 하여야 한다.

Cattran 등은 ACE-I가 혈압 조절 효과에 관계없이 심한 IgA신병증 에서도 유익함을 보고하였다. Praga 등은 ACE-I의 신보호 효과는 신경화 및 신간질 섬유화가 서서히 진행하는 질환에서 뚜렷한 반면에 면역학적인 활성이 활발히 진행하고 있는 신병증에는 효과가 적을 수도 있음을 보고 하였다.

인슐린 의존형 당뇨병성 신증 연구에서 baseline 혈청 Cr치가 낮을 수록 doubling의 위험성이 감소됨을 나타내어 조기 치료의 중요성을 시사 하였고, 유의한 신기능 부전이 있는 환자에서도 효과가 있는 것으로 미루어 보아 다른 원인에 의한 신질환 에서도 ACE-I의 치료 효과 전망을 밝게 한다. Renin Angiotensin system(RAS)의 활성은 유전자형, 성별, 나이, 종족 등의 요인에 따라 영향을 받는다. ACE gene의 DD, Angiotensin gene M235T, Angiotensin II type 1 receptor gene(AT1 AII66C) 유전자형이 RAS의 활성도에 관계있다. IgA 신병증 환자중 ACE gene의 DD 유전자형이 다른 유전자형에 비해 ACE-I 치료 효과가 뚜렷하게 단백뇨가 감소된다.

고혈압이 있는 인슐린 의존형과 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 적절한 혈압의 조절은 당뇨병성 신증의 진행을 억제하고 단백뇨를 감소시킨다는 사실이 보고 된바 있다.

혈압이 정상인 인슐린 의존형 당뇨병과 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서도 ACE-I를 투여하여 미세알부민뇨를 감소 시키고 당뇨병성 신증으로의 진행을 억제할 수 있으리라고 생각되고 있다.

2. 칼슘 길항제

칼슘 길항제는 ACE-I와 반대로 주로 구심성 세동맥을 확장시켜 사구체 여과율을 증가 시키고 사구체내 압력을 증가 시키는 작용이 있다.

칼슘 길항제는 허혈성 신손상시 신 세포 손상 감소시킨다는 보고와 기타 기전으로 미루어보아 콩팥 기능을 보호할 것으로 보인다.

칼슘길항제의 신 혈역학(renal hemodynamics)에 미치는 영향은 건강인, 고혈압 환자, 만성 신부전 환자에 관한 대부분의 연구에서 칼슘 길항제 치료 동안에도 칼슘 항상성의 효율적인 조절로 신혈류와 사구체 여과의 자동조절이 잘 유지된다.

정상적으로는 세동맥 평활근 수축에 의한 자동조절이 이루어지게 되는데 이때 칼슘길항제는 신혈관 저항을 떨어뜨리므로써 전신혈압의 저하에 따라 여과율을 떨어뜨리게된다. 또한 칼슘길항제는 수입세동맥을 선택적으로 이완시키기 때문에 신혈류양이 많아지고 한외여과율을 증가시키긴 하지만 전신혈압 강하로 인한 영향을 충분히 상쇄하지 않을 수도 있다. 그럼에도 칼슘길항제는 수출세동맥의 저항성에는 영향을 미치지 않으므로써 사구체여과율을 유지하는것으로 보인다.

이외에도 칼슘길항제의 신보호효과와 항단백뇨 효과는 여러 미묘한 기전들의 작동으로 이루어지는 것으로 생각되고 있다.

Nifedipine은 당뇨병성신증에서 단백뇨에 대한 효과가 없거나 오히려 해롭기 조차 하다는 보고가 있는 반면에 Felodipine과 verapamil은 뇨단백을 감소시킨다는 보고가 있다.

Nifedipine 같은 dihydropyridine은 원심성 세동맥 확장 효과가 없으나 Diltiazem와 Verapamil 같은 칼슘 길항제는 원심성 세동맥을 약간 확장시키는 작용이 있다. Nicardipine은 비당뇨병성 만성신부전 환자에서 항단백뇨 효과가 없었고 Nitrendipine과 amlodipine은 뇨단백을 감소시켰다는 보고가 있다. Weidmann 등의 분석에 따르면 당뇨병 환자에서 ACE-I와 non-dihydropyridine 칼슘 길항제는 단백뇨를 감소 시켰으나 Nifedipine은 단백뇨를 감소시키지 못하였다.

칼슘 길항제의 Cytoprotective effects는 첫째, 혈관 수축을 방해하여 혈류를 증가시켜 손상된 조직에 산소공급을 한다(Cyclosporin-induced vasoconstriction, renal artery stenosis, contrast-media nephropathy). 둘째, ischemic, physical, chemical 손상에 의한 plasma membrane으로 칼슘의 유입은 apoptotic cell death or necrosis 같은 조직 손상을 증대시키는 것으로 생각되고 있다(ARF, ATN, renal drug toxicity).

칼슘 길항제는 전신혈압을 감소시키고 선택적으로 pre-glomerular 저항을 이완시켜 손상된 신원의 관류를 개선 시키는 작용을 한다. 더욱이 칼슘 길항제는 손상된 세포에서 과도한 Ca^{++}의 internalization을 방지 할 수도 있으므로써 세포 소실을 증폭시키는 악순환의 고리를 차단할 수 있다. 그러나 이러한 칼슘 길항제에 잘 반응하지 않는 많은 다른 유형의 칼슘 통로가 있다는 많은 증거가 있어 칼슘 통로에 broader spectrum 활성을 갖는 새로운 제제 개발을 요한다.

신질환의 신장보호 효과에 있어서 ACE-I가 칼슘 길항제보다 우수하다는 설득력있는 증거는 없다. 전향적인 장기연구결과 항단백뇨효과에서는 ACE-I가좋다고 하지만 신기능부전의 진행을 줄이는면에서는 ACE-I와 칼슘길항제간에 차이가 없음을 나타냈다. 동물실험에서도 칼슘길항제가 사구체내압을 감소시키지는 않으나 ACE-I보다는 항사구체비대 효과가 크게나타나기 때문에 이들간의 효과 비교는 비슷하였다. 그러나 칼슘길항제와 ACE-I의 병합사용은 항단백뇨에 부가적인 효과를 나타낸다.

3. Angiotensin II receptor blocker (AT1R blocker)

Angiotensin II의 작용을 완전히 차단하지 못하는 ACE-I와 달리 AT1R blocker는 AT1-dependent Ang II의 작용을 완벽하게 차단할 수 있다. 또한 AT1R blocker는 Renin과 Ang II를 증가시키지만 강압효과는 유지된다. ACE-I 처럼 신보호 효과에 관한 자료는 많지 않으나 AT1R blocker는 사구체

혈역학 효과가 ACE-I 보다는 적어서 신 보호 효과가 떨어질 수는 있으나 ACE-I 경우처럼 사용 초기에 GFR이 감소되지 않을 수도 있다는 보고가 있다. 당뇨쥐에 투여시 사구체 기저막의 size-selectivity 개선 결과 단백뇨와 사구체 경화가 현저히 감소 된다는 보고가 있다.

고지혈증의 치료

단백뇨는 신질환 환자에서 고지혈증의 주요 원인이므로 우선 단백뇨를 줄이려는 노력을 경주 하여야 한다. 이 밖에도 식이요법 및 지질저하제를 사용하는 것이 도움이 될 수 있다.

신장병 환자의 식사는 일반적으로 단백, 나트륨, 칼륨, 수분을 제한하기 때문에 필요한 열량을 위해 탄수화물을 다량 섭취하게 되어 중성지방을 증가 시키게 되는 것이 보통이다.

따라서 총열량의 30-40%를 탄수화물로, 50%를 지방으로 하고, 불포화 지방산/포화 지방산의 비율을 증가 시키도록 하는 음식 섭취로 혈청 중성지질을 낮추어야 한다. 그러나 실제 이와같은 고지방 섭취 처방을 꺼리는 경우가 많다.

혈청 Carnitine이 감소되는 경우에는 L-Carnitine 1.0g/day을 경구 복용함으로써 중성지방을 감소 시킬 수도 있다. 혈청 중성지방의 30% 감소와 HDL-Cholesteral의 증가는 불포화/포화 지방산 비율이 3:0 이상되게 섭취함으로써 가능하다. 이때 omega-6-fatty acid가 풍부한 식물성 기름(Safflower seedoil)이나 콩 단백(Soybean protein)을 위주로 한 채식이 효과적이다.

고지혈증의 식이요법은 매우 어렵다. 저단백식이를 해야하기 때문에 필요한 열량을 섭취하기 위해서는 지방과 탄수화물 식사양을 늘리게 되어 고지혈증 교정을 힘들게 한다. 이런 제약에도 불구하고 American Heart Association Step I diet에 따라 고콜레스테롤 혈증이 있는 경우에 지방섭취는 총열량의 30% 이하로, 총일일 콜레스테롤 섭취는 300mg 이하로, 그리고 포화 지방 섭취는 총열량의 10% 이하가 되도록 한다.

식이요법 만으로는 고지혈증을 바로잡기에는 한계가 있으므로 장기 효과는 밝혀져 있지는 않지만 HMG-CoA reductase inhibitor가 LDL, HDL, VLDL에 대한 유익한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

메산지움세포에는 LDL과 VLDL수용체가 있어 LDL에 노출시에는 메산지움이 증식된다. 메산지움 세포는 reactive oxygen molecule을 생산하는 능력이 있어 LDL을 산화시켜서 산화된 LDL은 직접 메산지움 세포를 손상시킬뿐만 아니라 nitric oxide같은 혈관확장제를 감소시키고 Thromboxane A2 같은 혈관수축제의 생성을 증가시킨다. 이 결과 전신적 또는 사구체 고혈압을 일으키는데 관여하게 된다.

Diamond는 말초단핵구가 손상된 사구체 내피 세포를 통해 메산지움에 도달하면 콜레스테롤을 섭취하여 foam cell이 되어 메산지움 증식과 기질을 확장시켜 사구체 경화가 일어나게 함을 보고 하였다.

HMG-CoA reductase inhibitor는 메산지움세포 증식을 감소시키는 작용을 한다.

단백뇨와 고콜레스테롤 혈증 환자의 단기연구에서 ACE-I와 HMG-CoA reductase inhibitor 병합사용은 신기능소실율을 더욱 감소시킨다. Omega-3-fatty acid는 혈청중성지방을 감소시키고 IgA신병증과 신이식환자에서 신기능부전 진행을 완화시킨다는 보고가 있다.

Moorhead는 anti-macrophage 항체 투여로 사구체 macrophage가 줄고, 단백뇨가 감소되면서 사구체 조직 변화가 지연됨을 보고 하였다.

Linoleic acid는 PGE1 증가시키고 leukotriene 생성 감소시켜 잔존신(remnant kidney)의 비대를 억제하고 경화를 감소시킨다. Mitogen-induced 메산지움 증식은 monocyte chemotactic protein(MCP-1)을 생성하고 HMG-CoA reductase 억제제는 메산지움 세포 MCP-1 mRNA를 감소시킨다.

인과 인결합제

인 제한 식이가 신손상을 감소시키는 기전은 아직 분명하지 않지만 4가지 기전의 가능성이 거론되고 있다. 첫째, 인제한은 잔여 신원에서의 과관류를 감소시키는 작용, 둘째, 인부족상태에 이를 정도의 심한 인제한은 백혈구의 기능 장애로 인한 염증 반응의 장애, 셋째, 칼슘-인 crystal의 신장내 침착 억제, 네째, 만성 신부전에서 신원 과대사(nephron hypermetabolism)를 최소화 시킨다.

신부전의 진행을 지연시키고 2차성 부갑상선 기능 항진증을 예방하거나 최소화 시키는데 최적의 인 level에 관한 자료는 없으나 최소한 아침 공복시 혈청 인 level이 정상의 lower limit 이상은 유지 되어야 한다. 음식에 포함된 단백량과 인 간에는 대략적인 상관 관계가 있으므로 저단백식은 인 섭취량 감소를 용이하게 한다.

GFR이 25ml/min 이하인 경우 0.55-0.60mg/kg/day 단백 섭취는 5-10mg/kg/day까지 인 섭취를 감소시킬 수 있다. 그러나 GFR이 15ml/min 이하인 경우에는 이정도로는 정상 인 level를 유지할 수 없기 때문에 인 결합제를 사용해야 한다. GFR이 25-70ml/min이거나 GFR이 이것보다는 좋아도 신기능 소실이 진행되는 경우에는 5-10mg/kg/day의 인이 0.55-0.60gm/kg/day 단백식이로 충당될 수 있을 것이다. 혈청 인치가 정상을 넘지 않으면 인결합제 투여는 불필요하다.

Amino acid와 Ketoacid formulation은 인을 함유하지 않기 때문에 0.28gm/kg/day 단백과 이들을 같이 섭취시에는 4-6mg/kg/day 정도로 인 섭취량을 감소시킬 수 있다.

항혈소판제제

활성화된 혈소판은 메산지움 세포에서 platelet activating factor(PAF)를 분비하여 단백의 사구체 투과성을 증대시키고, PDGF와 TGF-β를 분비하여 메산지움 세포를 증식시키고, 메산지움 기질 생성을 증가 시킨다. 또한 thromboxane A2(TxA2)를 분비시켜 intraglomerular thrombosis 일으키고 메산지움 세포에서 기저막성분의 발현을 증가시키는 작용이 있다.

이러한 실험 결과들은 항응고제, TxA2합성 억제제, 항혈소판제제에 의한 신질환 진행을 지연 시키는 치료 전략을 세우는데 필요한 근거를 제공한다.

Purkerson 등은 선택적인 TxA2 합성 억제제인 OKY 1581가 사구체 모세혈관의 투과성에 영향을 미칠 수 있음을 보고 하였고, FCE 22178은 renal mass가 감소된 쥐에서 TxA2 억제시키고 PGI2 합성 증대시켜서 신질환 진행을 지연시킨다는 사실을 보고하였다.

한편 TxA2 receptor antagonist 인GR 32191 또는 low dose aspirin은 단백뇨와 신경화 보호 효과가 없어서 혈소판 또는 신장 세포에서 유래되는 TxA2의 생물학적 활성의 억제는 신질환 진행을 예방하지 못함을 나타냈다.

그러나 혈소판 활성과 응집의 억제가 신경화에 도움이 안된다고 배제할 수는 없다. 따라서 선택적으로 TxA2 생물학적 활성을 억제하는 약보다는 혈소판 반응의 wide spectrum을 억제하는 약제가 효과적일 가능성이 있다. 최근 TxA2 형성과 관계없이 platelet-fibrinogen binding을 방해하는 Ticlopidine은 혈압강하, 단백뇨 감소 그리고 신경화 방지 효과를 보였다. 이러한 결과가 항혈소판 또는 항고혈압 작용에 의한 것인지, 병합 효과 인지하는 의문이 제기 되고 있다.

임상적으로 신질환 진행에 대한 항응고제와 항혈소판제의 효과에 대한 연구 보고에서 Kincaid-Smith는 cyclophosphamide, sodium warfarin, dipyridamole 치료가 막증식성 사구체 신염환자의 예후를 개선시킴을 보고 하였으나 multicenter canadian study에서는 효과가 없었음을 보고하였다. 한편 Donadio 등의 type 1 MPGN 환자를 대상으로한 dipyridamole(225mg/d)과 aspirin(975mg/d) 치료결과 GFR이 잘 유지됨을 관찰 하고 이러한 효과는 혈소판 억제와 TxA2와 PGs의 신생성을 억제한 결과로 해석하였다. 그러나 다량의 aspirin을 사용한 결과 TxA2 합성 억제가 긍정적인 효과를 보였을 수 있으나 이론적으로는 혈관확장 역활하는 PGs의 억제도 동시에 일어나 신기능에 해롭게 작용할 수도 있다는 점에서 해석에 어려움이 있다.

이와 같은 현재까지의 임상 연구 결과는 논란의 여지가 있어 항응고제와 항혈소판제의 효과에 대한 결론을 내리기 어렵다. 최근 RGD sequence(arginyl-glycyl-aspartic acid)를 포함하고 있는 합성 peptides는 in vitro에서 혈소판과 fibronectin의 결합을 억제하고 혈소판 응집을 억제하는 작용이 있고, in vitro 에서 항혈전 효과가 있음이 알려져 흥미있는 가능성을 제기하고 있다.

저단백식이

저단백식이는 대부분의 실험적 또는 사람의 신질환의 진행경과를 늦추는 중요한 역할을 한다. 실험 동물에서 사구체 과여과와 사구체 비대가 회복되고,

TGF-β와 PDGF 감소같은 비혈역학적인 효과를 나타낸다.

최근 MDRD study에서는 advanced stage의 신질환에서는 저 단백식이의 이점이 없었다. 그러나 moderate 신부전에서는 진행을 지연 시킴을 보고 하였다. 이는 저 단백식이의 감수성 정도가 질병의 시기에 따라 다름을 시사한다.

GFR>70ml/min 이상인 만성 신질환에서는 신기능이 계속적으로 감소하는 소견을 보이는 경우에 저 단백식이를 권고하게 된다. Jacobson 등은 GFR 25-55ml/min인 경우에는 0.8 protein/kg/day, 그리고 GFR 13-25ml/min에는 0.6gm protein/kg/ day을 권고 하고 있다.

뇨단백이 있을 경우에는 뇨단백 1g당 high biologic value 단백 1g을 추가로 공급해야 한다. Amino acid 또는 Keto acid formulation 식이에는 몇 가지 장점이 있다. 첫째, alpha-amino group이 없기 때문에 독성 질소 혼합물 생성이 적다. 둘째, 인 또는 칼륨을 포함하고 있지않다. 셋째, 혈장과 근육 amino acid 농도가 정상화 된다. 넷째, 이러한 semisynthetic 식이는 신부전 진행 지연에 더욱 효과적일 수도 있다.

Low Dietary L-arginine : Noble 등의 연구에 따르면 조직 손상과 재생에서의 L-arginine 대사의 의의 때문에 저 단백식이에 있어서 적은 L-arginine 함유가 핵심 요소일 수 있음을 보고하였다. 이들은 low L-arginine식이의 몇 가지 긍정적 효과를 주장하였다.

첫째는 NO(Nitric oxide)배출의 감소에 따른 조직 손상 감소, 즉 Cytokine과 기질 단백 감소 효과, 둘째는 polyamine 합성 감소로 메산지움 세포 증식과 사구체 비대 억제 효과, 셋째는 L-proline 생합성 감소에 의한 collagen 합성 장애로 collagen 침착 감소, 넷째는 NO, polyamine, 또는 L-arginine이 직접적으로 면역 매개 질환에서 cytokines을 induction 할 가능성이다.

반대로 high L-arginine 섭취는 Subtotal nephrectomy에서는 사구체내 압력 감소시켜 방어 효과가 있고, Salt-sensitive Dahl/Rapp rats에서는 NO 생성 장애로 인한 고혈압으로 생겨 사구체가 손상되는 것을 호전시키고, cyclosporin toxicity에서는 NO 감소로 인한 pre-glomerular 혈관 수축을 호전시키고, 양측성 요로 폐쇄 에서는 L-arginine이 NO 배출 증가시켜 GFR과 RPF를 유지시킨다. 위와 같이 L-arginine제 투여 효과는 NO 합성 증가에 의한 사구체 압력의 감소와 밀접한 관계가 있다. 반면에 L-arginine대사의 복잡성은 NO가 면역학적 또는 대사장애 신질환의 초기에는 L-arginine이 사구체 과여과를 일으킬 수 있어 신손상을 더 악화시킬 수 있다. 또한 iNOS(inducible NOS)가 신질환의 한 부분으로 활성화 된다면 L- arginine은 더 심한 조직 손상을 일으킬 수도 있다.

신장은 L-arginine 생합성의 주된 장소이므로 L-arginine섭취량 조절이 신질환 진행에 영향을 주지 않을 수 있다. 그렇지만 L-arginine대사가 활성화된 때에는 L-arginine섭취가 필수적이다. 즉 질병 상태에서는 L-arginine turnover가 증가되어 amino acid 섭취가 중요하게 됨을 의미한다.

따라서 상처 치유같은 생리적 상태에서는 L-arginine섭취 증가가 재생 과정에 도움이 될 수도 있다. 그러나 사구체 신염 같은 만성 섬유화 질환에서는 L-arginine섭취가 질환의 진행에 관여할 수도 있다. 위의 가설이 사실이라면 L-arginine/NO pathway 차단은 매력적인 치료목표가 될 수 있을 것이다.

Nitric oxide(NO)는 L-arginine으로부터 Nitric oxide synthetase(NOS)에 의해 생성되는 것으로 메산지움 세포증식을 억제하고 oxygen radical scavenger로써 방어적인 역할을 할 수 있다. Type II NOS인 inducible NOS(iNOS)는 γ-IFN, IL-1, TNF에 의해 iNOS induction이 되고 TGF-β, IL-4, IL-10에 의해 억제되는 특성을 갖고 있다. 사구체 신염에서 NO 억제는 신독성 신염의 초기에 단백뇨와 모세혈관 압력을 악화시키는 반면에 Spontaneous autoimmune disease에서는 호전시키는 결과가 보고가 된 바있다.

Cytokine과 L-arginine 대사는 서로 연관되어 있어서 L-arginine으로부터 NO, polyamines, L-proline이 생성될 때 TGF-β와 PDGF에 의해 조절될 가능성이 있다. 이와 같은 L-arginine/NO-pathway는 세포내 미생물에 대한 숙주 방어와 면역학적인 조직 손상에서 중요한 역할을 한다.

L-arginine analogue인 NG-monomethyl-L-arginine(L-NMMA)은 NO 합성 억제제로 anti-thymocyte serum-induced 사구체 신염(ATS-GN)

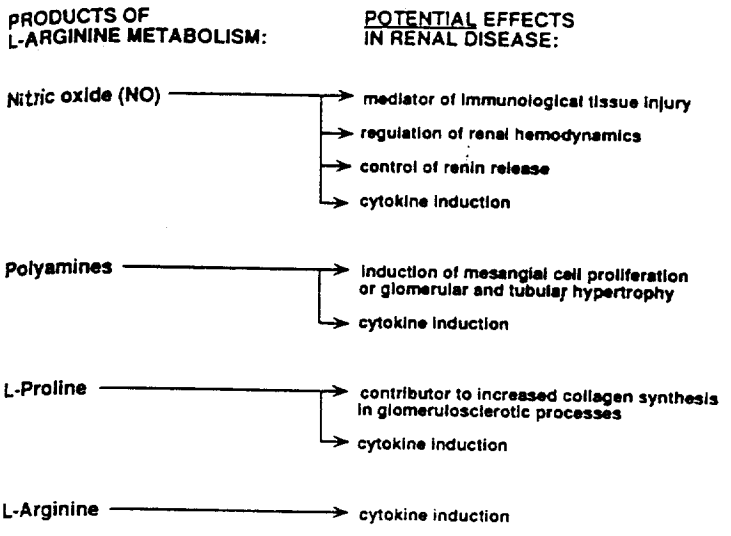


Fig. 1. Potential mechanisms by which activated L-arginine metabolism may influence processes of renal injury and repair.

실험에서 ATS 주기전에 투여하면 mesangial cell lysis가 90% 방지되고 세포외 기질 축적이 감소됨을 보고 하였다.

Aminoguanidine은 선택적인 iNOS 억제제로 당뇨쥐에서 NO 합성 감소시켜 혈관성 누출을 방지한다. Digluoromethylornithine은 polyamine 합성을 조절하는 ornithine aminotransferase(OAT) 억제제로 당뇨쥐에서 세포 비대를 방지한다. Polyamine 합성이 메산지움 세포 증식과 비대가 있는 만성 진행성 신질환에서 활성화 되는지는 연구되어야 할 사항이다(Fig. 1).

Growth factors와 cytokines

과거에는 사구체 또는 간질성 질환의 경과가 전신성 고혈압, 사구체내 고혈압, 단백식이, 고지혈증, 국소화된 응고 등에 의해 결정되는 것으로 알려져 왔다. 그러나 최근 연구에서 사구체 경화가 사구체 비대없이 그리고 모세혈관 내압 증가 없이도 일어날 수 있음이 밝혀졌다. 또한 혈역학적 그리고 대사성 변화도 humoral factor에 의한 기질 축적 증가를 일으켜 신경화증이 이루어짐을 알게 되었다. 이와 같이 cytokines은 신질환 진행에 관여하는 필수 요인으로써 anticytokines 치료가 신질환을 보호하는데 중요한 역할을 할 수도 있을 것으로 생각되고 있다.

Growth factors 또는 cytokines이 유익한 효과가 있기도 하지만 유익한 cytokine 또는 해로운 cytokine으로 양분할 수는 없다. 같은 cytokine이라도 그 자체나 수용체의 up-down regulation 시기에 따라 유익 하거나 해롭게 작용할 수 있기 때문이다.

IGF-1은 신기능이 정상인 동물이나 사람에서 사구체 여과율과 신혈류량을 증가시키지만 만성 신기능 부전상태 경우에는 GFR에 관계가 없다. 즉 renal mass가 감소된 상황에서는 남아있는 신원의 기능이 최대한 기능 하도록 자극 되어있고, GH receptor 발현감소 또는 IGF 결합단백의 변화에 의해 GFR에 영향이 없을 가능성이 있다. 더욱이 과도한 IGF-1은 사구체 경화 과정에 관여 할 수도 있다. 그럼에도 transgenic mice에서 GH 발현 mice는 메산지움 증식과 신경화를 일으키지만 IGF-1 발현 mice는 그렇지 않다는 보고가 있다.

cAMP analogues 또는 adenylate cyclase agonist는 메산지움 세포 증식을 억제한다. 따라서 in vitro와 동물에서 adenylate cyclase를 활성화 시키는 PG analogue가 효과적임이 보고되었다. 또한 혈소판 응집을 감소시키는 제제도 cAMP를 증가시킴으로 증식성 사구체 신염 환자에서 효과적일 수도 있을 것이다.

Okuda 등은 사구체 신염 실험쥐에서 TGF-β 항체는 사구체 기질의 팽창을 완화 시키고 또한 저단백식이도 같은 효과를 나타낸다는 보고를 한 바 있다.

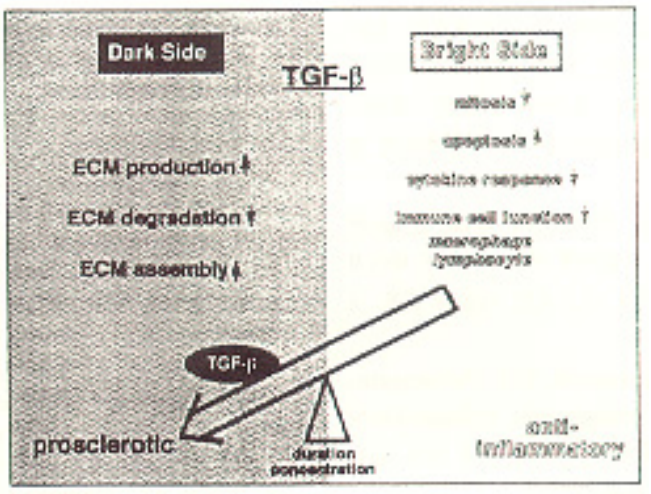


Fig. 2. The dark side of TGF-β. TGF-β induces accumulation of extracellular matrix(ECM) via stimulating production of matrix proteins, decreasing the activity of ECM-degrading proteinases and facilitatung ECM assembly.

TGF-β가 사구체 경화에 주요 조절인자로 인식되고 있으나 많은 자료에도 불구하고 지속적이고 국소적인 TGF-β의 발현이 비가역적인 신경화를 일으키는지는 아직 확실하지 않다. TGF-β가 사구체에서 세포외기질 생성을 자극하지만 한편으로는 mitogenesis, cytokine response 및 침윤세포의 억제와 메산지움 세포의 apoptosis를 통하여 항염 성질도 갖고 있다. 효과적인 치료제로써의 개발을 위해서는 TGF-β의 항염 작용이 prosclerotic 작용을 극복하는 농도와 시기에 관한 측면에서의 연구가 이루어져야 할 것이다.

TNF-alpha와 IL-1은 급성 조직 손상, 혈관투과성 변화, 염증세포침윤과 관계가 있어서 TNF-alpha와 IL-1 receptor 길항작용은 anti-GBM GN의 조직 손상을 보호한다.

TGF-β와 PDGF는 신질환 진행에서 섬유증식성 변화의 중요한 매개체이다. TGF-β는 세포외기질 생성시 가장 중요한 조절 단백이다. Anti-TGF-β항체 또는 Decorin(TGF-β-binding proteoglycan)의 투여는 anti-thymocyte serum-induced GN에서 과도한 세포외기질 침착을 방지한다. PDGF는 메산지움 세포 증식과 관계있어 anti-PDGF항체 투여는 증식을 감소시킨다.

Heparin은 basic fibroblast growth factor(bFGF)와 platelet derived growth factor(PDGF)같은 cytokine의 생물학적 활성을 차단하여 메산지움 세포증식, 기질합성, 그리고 신기능 부전 진행을 억지하는 작용이 있다. 그러나 heparin은 이러한 cytokine에 미치는 작용 이외에 다른 작용도 있으므로 신질환 진행 억지 효과가 주로 cytokine 차단에 의한 것이라고만은 할 수 없다. 이와 같은 현상은 PDGF-receptor 차단제인 Trapidil도 마찬가지이다.

특이적이고 선택적인 anti-cytokine치료는 아직 초보 단계이다. 동물 실험에서 PDGF와 TGF-β에 대한 중화항체의 단기적인 유익성을 나타냈으나 이들 연구에 특별한 치료 없이도 자연 관해가 일어났다. 따라서 장기적인 효용성은 아직 밝혀지고 있지 않다.

실제로 TGF-β는 염증을 억제하는 작용도 있으므로 이의 차단은 해로울 수도 있다. 이와 같은 여러 cytokines의 다양하고 많은 작용들이 있어 한 cytokine이 차단되면 다른 cytokine에 의해 그 작용이 대체 되는 결과를 일으킬 수 있다(Fig. 2).

예를 들어 IL-6는 mesangial cell의 autocrine growth factor로써 단핵구의 강한 활성자이고 세포독성 T 세포의 분화를 돕는다. 자가 면역 mice에서 IL-6 항체는 이들 mice의 사구체 신염에 영향을 미치지 않았다. 반대로 어떤 상황하에서는 IL-6가 사구체 염증을 감소시키기 조차한다. 최근에는 in vivo에서 IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)의 치료 효과에 관한 보고가 있었다. 실험적 anti-GBM 신염과 신독성 신염에서 IL-1ra 치료는 사구체 기질에 neut-

rophil 유입을 감소시키고 단백뇨를 감소시켰다. Monocyte/macrophage 유입은 완전 차단되고 세뇨관 위축과 간질 섬유화 방지 효과가 있었다. 후에는 ICAM-1 발현의 up regulation을 거의 완벽하게 방지 하였다.

비가역적인 interstitial fibrosis의 final stage전에, 즉 기질합성기 또는 도입기에 치료가 시작 되어져야 한다. 이러한 실험적치료 시도에는 다음과 같은 것이있다.

1. endogenous collagenase의 자극 : Polyunsaturated lecithin에 의한 endogenous collagenase의 자극은 간질 기질의 침착이 이미 심한때에 특히 유용한 것으로 간섬유화에서 시도 되었다.

2. prolyl hydroxylase의 억제 : Collagen과 결합하여 Proline을 수산화시키는 효소인 prolyl hydroxylase의 억제제인 HOE 077이 인체에서 시험 되고 있다. mithramycin이 사람의 폐 fibroblast에 의한 collagen type I 생성을 억제하는데 효과적일 것으로 보고되고 있다.

3. fibroblast 증식과 세포외기질 합성 inducing factor의 neutralization : 에 의한 방법으로 TGF-β에 대한 항혈청과 decorin을 이용한 사구체 반흔(scarring)을 방지하는 것이다. 또한 PDGF에 대한 항체는 angioplasty 후 neointimal smooth muscle의 증식을 억제하는데 사용되고 있다.

4. fibroblast 활성화 억제 : 논란의 여지는 있으나 fibroblast 활성화를 억제하는 방법으로 IFN-gamma와 retinoic acid에 의한 hepatic pericyte를 억제함으로써 세포외기질의 원천을 차단하는 것이다.

참 고 문 헌

1) Anderson S, Levey AS : *Hypertension and progressive renal disease. In : Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. ed. The principles and practice of nephrology. 2nd ed. p632-640, St., 1995*
2) Jacobson HR, Striker GE : *Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 25:103, 1995*
3) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD : *The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 329:1456-1462, 1993*
4) Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M : *Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. Br Med J 304:339-343, 1992*
5) Liou H, Huang T, Campese VM : *Effect of long-term therapy with captopril on proteinuria and renal function in patients with non-insulin-dependent diabetes and with non-diabetic renal diseases. Nephron 69:41-48, 1995*
6) kopple JD : *Current therapy in nephrology and hypertension. pp297-306, 1995*
7) klahr S, et al. : *The effects of dietary protein reatriction and blooe-pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 330:877-884, 1994*
8) Wardle EN : *Neutralizing inflammatory cytokines in Nephritis. Nephron 69:223-227, 1995*
9) Floege J, Grone HJ : *Progression of renal failure : what is the role of cytokine. Nephrol Dial Transplant 10:1575-1586, 1995*
10) Ortiz A, Egide J : *Is there a role for specific anti-TNF strategies in glomerular disease? Neph Dial Transplant 10:309-311, 1995*
11) Kitamura M, Suto TS : *TGF-beta and glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 12:669-679, 1997*
12) O'Shea M etal : *Insulin-like Growth Factor I and the kidney. seminar in Nephrology 13(1): pp96-108, 1993*
13) Abboud HE : *Growth factors in glomrulonehritis. Kidney Int 43:252-267, 1993*
14) Navis G, et al. : *I/D polymorphism the angiotensin converting enzyme gene. Nephrol Dial Transplant 12:1097-1100, 1997*
15) Abboud HE : *Growth factors and diabetic nephropathy : A overview. Kidney Int vol 52, suppl 60, pps3-s6, 1977*
16) Cravenn PA, et al. : *Nitric Oxide in diabetic nephropathy. Kidney. Int vol 52. suppl 60, pps46-s53, 1997*
17) Corr Mw, et al. : *Monocyte chemoattractant protein 1 acts asT-lymphocyte chemoattractant. Proc Natt Acad Sci USA. 91:3652-3656, 1994*
18) Friedman SL : *the cellular basis of hepatic fibrosis. N Engl J Med 328:1828-1835, 1993*
19) Cameron JS : *Proteinuria and progression in human golmerular disease. Am J Nephrol 10 (supple 1):81-87, 1990*
20) D'Amico G : *The clinical role of proteinuria. Am J kidney Dis 17:48-52, 1991*
21) Strutz F, Muller GA : *On the progression of chronic renal disease. Nephron(69):371-379, 1995*

22) Klahr S, Schreiner G, Inhikawa I : *The progression of renal disease. N Engl J Med. 318:1657-1666, 1988*
23) Keane WF, Brenner BM, Parving H : *progression of renal disease. Kidney Int Supp 45:S1-S180, 1994*
24) Dworkin LD : *Progression of chronic renal failure In : Greenberg A(ed) Primer on Kidney Diseases. Academic Press, California. pp276-293, 1994*
25) National High Blood Pressure Education Program, et al. : *Arch Intern Med 151:1280, 1991*
26) Peterson JC, et al. : *Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. Ann Intern Med 123:754, 1995*
27) Klag MJ, et al. : *Bood pressure and renal diseasein men. N Engl J Med 334:13, 1996*
28) Orth SR, Nobiling R, Bonisch S, Ritz E : *Inhibitory effect of calcium channel blockers on human mesangial cell grwoth : evidence for actions independent of L-type Ca2+ channels. Kidney Int 49:868-879, 1996*
29) Zanchi A, Brunner HR, Waeber B, Burnier M : *Renal hemodynamic and protective effects of calcium antagonists in hypertension. J Hypertens 13:1363-1375, 1995*
30) Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M et al. : *Long-term comparison between captopril and nifedi pine in the progressionof renal insufficiency. Kidney Int 42:452-458, 1992*
31) Weidmann P, Schneider M, Bohlen L : *Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy : an updated meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 10(Suppl 9): 39-45, 1995*
32) Ponticelli C, Passerini P : *Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. Kidney Int 46:595, 1994*
33) Mimran A, Ribstein J : *Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the progression of renal diseases. Am J Hypertension 7:73S-81S, 1994*
34) Mene P : *Calium channel blockers; what they can and what they can't do? Nephrol Dial Transplant, 12:25-28, 1997*
35) Matsukasa T et al. : *Angiotensin in progressive renal diseases; Theory and Practice. J Am Soc Nephrol, 7:2025-2043, 1996*
36) Zoja C et al : *Antiplatelet Agents; Effects on the propressive renal disease. Am J Kidney Disease, Vol 17, No 5, suppl 1, pp98-102, 1991*
37) Klahr S : *prevention of progression of nephropathy. Nephrol Dial Transplant, 12(supp2):63-66, 1997*
38) Ketteler M et al. : *cytokines and L-arginine in renal injury and repair. Am J physiol, 267: F197-207, 1994*
39) Cattell V : *Nitric oxide-Potential mediator in glomerulo-nephritis? Nephrol Dial Transplant, 10:759-774, 1995*
40) Kopple JD, Massry SG : *Nutritional management of renal disease. pp479-532, 1997*