투석 관련 아밀로이드증

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

장 윤 식

투석 관련 아밀로이드 증(dialysis-related amyloidosis, DRA)은 장기간 투석을 받고있는 환자에게서 흔히 발생할 수 있는 질환이다. 1975년 Warren 등이 만성 혈액투석을 받고 있는 환자에서 수근관 증후군(carpal tunnel syndrome, CTS)의 발생율이 높은 것을 처음 보고한 후[1], 1980년 이 CTS가 아밀로이드의 침착에 의한 것임이 밝혀졌고, 1985년 Gejyo 등은 이 아밀로이드의 주성분이 β2-microglobulin (β2m)인 것을 증명하였다[2].

혈액투석 환자의 경우 투석 시작후 5년 까지는 발병이 없고, 12년후에 약 50%, 20년후에는 거의 100%에서 발병하는 것으로 보아 투석 기간과 밀접한 관계를 갖고 있음을 알 수 있다[3]. 지속적 외래 복막투석 환자에서의 DRA의 발생 빈도는 아직 장기간 관찰된 예가 적어서 확실치 않으나 β2m의 제거율이 복막투석에서도 불충분 하므로 혈액투석 환자에서와 비슷한 위험성이 있을 것으로 보고 있다.

임 상 상

주된 아밀로이드인 β2m이 교원질에 친화성을 보이므로 관절, 활액막, 골 조직에 β2m이 침착되어 CTS, 골 낭종, 척추 관절 병증(spondyloarthopathy),병리 골절,관절의 종창성 동통 등이 나타난다[4]. 그러나 이러한 증상들이 8년 이상 혈액투석을 받아온 모든 환자에서 나타나는 것은 아니다. 50세 이후에 투석을 시작한 환자와 생체 부적합성(bioincompatible) 투석막을 사용한 환자에서 높은 발생 빈도를 보인다.

CTS는 DRA에서 가장 흔하게 나타나는 임상 형태이다. 증상의 특징은 야간이나 투석중에 주로 나타나는 손의 동통, 무지구 쇠약감(thenar weakness),감각소실 등이며, 흔히 양측성이다. 심한 경우에는 손의 구축(contracture)과 위축이 올 수 있는데 이러한 상태를 'amyloid hand'라고도 한다. 그러나 혈액투석을 받고있는 환자의 CTS의 모든 예가 아밀로이드에 의한 것은 아니고, 요독성 단일 신경 병증(uremic mononeuropathy)이나 허혈성 변화 혹은 다른 원인에 의한 직접적인 물리적 압박 등에 의한 증상과 감별하여야 한다. 견갑 상완골 관절 주위염(scapulohumeral periarthritis)은 장기 투석환자가 견갑 동통(shoulder pain)을 호소할 때 의심할 수 있다. 이때 다른 원인에 의한 점액낭 염(bursitis)이나 회선건판(rotator cuff)의 파열 등과 감별이 필요하다. 아밀로이드는 활액막 조직과 견봉하 점액낭(subacromial bursa)에 침착된다. 삼출성 관절 병증(effusive arthropathy)은 자주 CTS와 관련되어 나타나며 주로 슬 관절과 견갑에서 양측성 으로 나타난다. 척추 관절 병증은 척추의 경부에 아밀로이드가 침착되어 신경근병증(radiculopathy)이나 마미 증후군(cauda equina syndrome)을 보인다[5]. 낭종성 골 질환은 장골의 원위부에 주로 발생하는데, 이때에는 만성 신부전 환자에서 나타날 수 있는 이차성 부갑상선 기능 항진증의 'brown tumor'와 감별을 요한다. 낭종내에 아밀로이드가 함유되어 있으며, 시간이 지나면서 커져서 병리 골절을 일으킬 수 있다.

일반적인 아밀로이드 증에서 나타나는 전신 증상은 DRA에서는 매우 드물지만, 장 폐색, β2m 신 결석, 심근 기능 부전 등이 보고되고 있다[6, 7].

병 인

β2m은 100개의 아미노산 으로 구성된 11,800 dalton의 폴리펩티드(polypeptide)이다. HLA class I 항원 복합체의 아단위(subunit)이며 모든 유핵 세포에 표현되고, HLA와 관련없는 형태로 발견되기도 한다. 하루에 50-200mg의 β2m이 생성되며, 정상 혈청 농도는 0.5-2mg/L이다. 세포 표면에서 유리된 β2m은 주로 단량체(monomer)의 형태로 순환하며 혈

장 단백과 결합하지 않는다. 비교적 적은 분자량 때문에 순환하는 β2m의 95%는 사구체에서 자유롭게 여과되고, 근위부 신세뇨관에서 전량 재흡수 되어 대사된다. 그러므로 β2m의 혈청 농도는 혈청 크레아티닌의 농도와 거의 비례하여 증가한다. 혈액투석을 받고 있는 만성 신부전 환자의 혈청 β2m의 농도는 30-50mg/L이다. β2m의 제거율은 표준 cuprophane 투석막에서는 매우 적으며, 투과성이 높은 고 유량(high-flux) 투석막에서도 400-600mg/주이고, 복막투석에서는 300mg/주 정도이다[8]. 그러므로 1500mg/주 정도의 β2m 생성율에는 크게 못미쳐 결국 체내에 계속하여 누적되게 된다[3]. 고 유량 투석막으로 최대한 투석을 하여도 β2m의 혈청농도를 20mg/L 이하로 낮출 수는 없다고 한다[9].

β2m의 혈청 농도의 지속적인 증가가 단순히 불충분한 제거율이 때문만은 아니고 혈액투석 자체가 β2m의 생성을 증가 시킬 수 있다. β2m은 tumor necrosis factor(TNF), interleukin-2 (IL-2), interferon (INF)-α 혹은 INF-γ같은 cytokines에 의해 합성과 분비가 조절된다[10]. β2m에 대한 IL-1의 직접적 효과는 아직 논란의 여지가 있으나, IL-1에 의한 INF나 IL-2의 증가에 따른 이차적 효과로 설명할 수 있다[11]. 혈액투석을 하는 동안 혈액과 투석막과의 접촉에 의해 혈액 세포들은 IL-1, TNF, reactive oxygen species, prostaglandin 등을 분비하고, 보체체계도 활성화 된다. 활성화된 보체계는 monokine mRNA 생산을 유도한다. 이와 같이 투석막과 혈액의 접촉으로 인한 cytokines의 활성화에 기인한 β2m의 증가는 생체 부적합성 투석막인 cuprophane에서 가장 심하다[12]. 이 cytokines는 β2m의 생성 증가 효과 외에 직접 파골 세포(osteoclast)에 작용하여 골 흡수(bone resorption)를 증가시키고 collagenase를 활성화시켜 β2m이 골관절 조직에 침착되기 쉽게하는 작용도 있다[13]. 투석막의 생체 적합성의 중요성은 저 유량(low-flux)의 생체 적합성 투석막과 생체 부적합성 투석막을 비교 사용한 전향적 연구에서 혈청 β2m의 농도 증가율이 생체 부적합성 투석막에서 유의하게 높은 결과를 보여준 Hakim 등의 보고[14]에서도 알 수 있다.

cytokines를 통하지 않은 생체부적합성 투석막에의한 β2m의 직접적 생성효과는 논란의 여지가 있다. Jahn 등은 cuprophane 투석막과 림프구를 직접 배양한 시험관내 및 생체내 실험에서 β2m의 합성이 증가되었다고[15] 보고하였으나, Campistol 등은 cuprophane과 polyacrylonitrile(PAN) 투석막을 말초 혈액 단핵구와 배양한 시험관내 실험에서 β2m의 합성이 억제되었다고 보고하였다[16].

투석막 이외에 투석 완충액으로 사용되는 초산염[17]이나, 오염된 물을 통한 endotoxin 등[18]도 cytokines를 활성화 시키는 요인이 된다.

다른 아밀로이드 증과는 달리 DRA에서는 조직에 침착되는 물질의 생화학적 특성이 고유의 β2m과 매우 유사하다. 그러나 고유의 β2m의 단순한 조직침착 만으로 DRA의 병인을 전부 설명할 수는 없다. β2m에서 유래하는 변형된 폴리펩티드가 병소 조직에서 발견되었는데, 이 변형된 β2m이 아밀로이드 증을 더 유발시킬 수 있다는 주장이 있다. Ogawa 등은 17번째의 asparagine이 aspartic acid로 탈아민(deamination)되어 분자량이 적고, 산성의 등전정을 갖는 치환된 새로운(novel) β2m을 보고하였고[19], Miyata 등은 아밀로이드 원섬유(fibril)내의 β2m이 advanced glycation end products(AGE)로 변화된 것을 증명하였다[20]. 이 AGE β2m은 3-deoxyglucose의 활성도에 의해 결정되는데 만성 신부전이나 혈액투석 환자에서는 3-deoxyglucose가 이미 증가되어 있어서 AGE β2m이 쉽게 생성될 수 있다[21]. 아밀로이드 침착은 대체로 세포 침윤을 동반하지 않는 것으로 알려져 있는데 β2m 아밀로이드의 원섬유는 흔히 대식세포에 의해 둘러 쌓인 형태를 보인다. 이는 AGE β2m이 단핵구에대해 화학주성(chemotaxis)을 갖고 있기 때문이며, 이 결과 단핵구에서 분비된 cytokines에 의한 염증성 반응이 일어난다[22]. 그러나 이미 침착된 고유 β2m이 이차적으로 당화(glycosylation)되었을 가능성도 배제할 수는 없다.

다른 아밀로이드 증에서와 같이 다른 단백질이 함께 침착되는 경우가 DRA에서도 관찰되었다. 세포외 기질(extracellular matrix)의 정상 성분인 heparan sulfate가 β2m과 함께 침착된 보고[23]가 있는데 그 의의는 아직 모른다. serum amyloid-P(SAP)도 DRA의 조직에서 발견되는데,아밀로이드 성분의 5-15%를 차지한다[24].

진 단

DRA는 병력과 전형적인 임상상, 방사선학적 소견, 활액막 생검, 관절액에서의 아밀로이드의 증명 등으로 진단할 수 있다.

조직에서 Congo red 염색을 하여 전형적인 녹색의 이중 굴절 물질(apple-green birefringent material)의 존재를 확인하고, 면역 조직 화학 염색법(immunohistochemical staining)으로 이 아밀로이드가 β2m인 것을 증명할 수 있다.

β2m의 혈청 농도는 DRA 발생 이전부터 증가되어 있으므로 진단적 가치가 없다. 그러나 β2m의 혈청 농도가 10mg/L 이하인 경우는 보고된 적이 없다.

견관절의 초음파 검사로서 회선 건판의 두께를 측정하고 상완 이두근 장두(long head of biceps)의 비후된 활액막을 확인할 수 있다[25].

다른 아밀로이드 증에서와 같은 복부 피하지방(36%)과 직장 점막하 조직(43%)에서도 아밀로이드의 침착을 증명할[26] 수 있으나 진단적 가치는 적다.

앞으로 DRA를 비침습적으로 조기에 진단하기 위한 방법으로 ^{125}I-β2m이나 ^{121}I-SAP를 이용한 scintigraphy가 제안되고 있다[27].

치 료

DRA의 주된 병인이 장기간의 β2m의 혈청 농도의 증가와 투석막의 생체 부적합성에 기인하므로, 고유량의 생체 적합성 투석막인 PAN을 사용하여 β2m의 제거율을 증가 시키고 생성을 억제시켜 β2m의 연중 양성 균형(annual positive balance)을 50% 감소시켰고, 장기간의 사용으로 CTS의 발생율을 낮추었다고 Chanard 등이 보고하였다[28]. AN 69 투석막을 사용하여 골낭종의 새로운 발생을 감소시키는 경향을 보였다는 보고도 있다[29]. 고 유량의 생체 적합성 투석막은 β2m의 제거율의 증대 및 cytokines의 활성화의 최소화 이외에 투석막이 β2m과 직접 결합하는 작용도 있다. 그러므로 고위험군에서는 이런 종류의 투석막의 사용이 추천되고 있다.

DRA가 발생하기 전, 특히 투석 시작후 8년이 경과되기 전에 신이식을 시행하는 것이 가장좋은 예방법이다. 이식후 β2m의 혈청농도가 정상화되고, 더 이상의 진행을 막을 수 있다[30]. 이미 증상이 나타난 환자에서도 신이식을 함으로써 골 동통이 성공적으로 소실되었는데 이는 아마도 당류 코티코이드의 사용과도 관계가 있을 것이다. 그러나 신이식을 하여도 골낭종의 크기는 감소하지 않고, 낭종내의 β2m도 10년이 지난후 에도 검출되었다[30].

대증요법 으로는 당류 코티코이드와 비스테로이드성 항염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs)가 사용된다.

그외 견갑 동통이 심할 때는 오훼 견봉 인대(coracoacromial ligament)의 내시경하 절제술을 시행하고[31], 고관절의 동통이 심할 때는 대퇴골 경부(femoral neck) 낭종의 소파술(curettage)을 시행한 후 골이식을 한다[32]. 경우에 따라서는 관절 대치술(joint replacement)을 시행하기도 한다.

참 고 문 헌

1) Warren DJ, Otieno LS : *Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. Postgrad Med J 51:450-452, 1975*
2) Geyjo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa YM, Arakawa M, Kunitono T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K : *A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β2-microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 129:701-706, 1985*
3) Koch KM : *Dialysis-related amyloidosis. Kidney Int 41:1416-1429, 1992*
4) Noel LH, Zingraff J, Bardin T, Atienza C, Kuntz D, Drueke T : *Tissue distribution of dialysis amyloidosis. Clin Nephrol 27:175-178, 1987*
5) Marcelli C, Perennou D, Cyteval C, Leray H, Lamarque JL, Mion C, Simon L : *Amyloidosis-related cauda equina compression in long-term hemodialysis patients. Three case reports. Spine 21:381-385, 1996*
6) Linke RP, Bommer J, Ritz E, Waldherr R, Eulitz M : *Amyloid kidney stones of uremic patients consist of β2-microglobulin fragments. Biochem Biophys Res Commun 112:665-671, 1986*
7) Ogawa H, Saito A, Hirabayashi N, Hara K : *Amyloid deposition in systemic organs in long term hemodialysis patients. Clin Nephrol 28: 199-204, 1987*
8) Karlsson FA, Groth T, Sege K, Wibell L,

Peterson PA : *Turnover in human of beta 2-microglobulin : The constant chain of HLA antigens. Eur J Clin Invest* **10**:293-300, 1980

9) Canaud B, Assounga A, Kerr P, Angar R, Mion C : *Failure of daily hemofiltration programme using highly permeable membrane to β2-microglobulin concentration to normal in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant* **7**:924-930, 1992

10) Ramadori G, Mitsch A, Rieder H, Meyer Zum Buschenfelde KH : *Alpha- and gamma-interferon but not interleukin-1 modulate synthesis and secretion of β2-microglobulin by hepatocytes. Eur J Clin Invest* **18**:343-351, 1988

11) Dinarello CA, Mier JW : *Current concept : Lymphokines. N Engl J Med* **317**:940-945, 1987

12) Floege J, Bartsch A, Schulze M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC : *Clearence and synthesis rates of β2-microglobulin in hemodialyzed patients and normals. J Lab Clin Med* **118**:153-165, 1991

13) Moe SM, Barrett SA, Sprague SM : *β2-microglobulin stimulates osteoclastic mediated bone mineral dissolution from neonatal mouse calvariae. Calc Reg Hor Bone Metab* **11**:302-306, 1992

14) Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker III TF : *The effect of membrane biocompatibility on plasma β2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol* **7**:472-478, 1996

15) Jahn B, Deppisch R, Hansch GM, Ritz E : *Enhanced synthesis of β2-microglobulin mRNA in lymphocytes after contact with cuprophane R in vitro and in vivo(abstract). J Am Soc Nephrol* **1**:362, 1990

16) Campistol JM, Molina R, Rodriguez R, Munoz-Gomez J, Revert L : *Dialysis membrane inhibit synthesis and release of β2-microglobulin in lymphocyte culture. Nephron* **59**:691-692, 1991

17) Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, Shaldon S : *Enhancement of in vitro human interleukin-1 production of sodium acetate. Lancet* **1**:14-16, 1987

18) Lonnemann G, Bingel M, Floege G, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA : *Detection of endotoxin-like interleukin-1 inducing activity during in vitro dialysis. Kidney Int* **33**:29-35, 1988

19) Ogawa H, Saito A, Oda O, Nakajima M, Chung TG : *Detection of novel β2-microglobulin in the serum of hemodialysis patients and its amyloidogenic predisposition. Clin Nephrol* **30**:158-163, 1988

20) Miyata T, Oda O, Inagi R, Ida Y, Araki N, Yamada N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita T : *β2-microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. J Clin Invest* **92**:1243-1252, 1993

21) Niwa T, Katsuzaki T, Momoi T, Miyazaki T, Ogawa H, Saito A, Miyazaki S, Maeda K, Tatemichi N, Takei Y : *Modification of β2m with advanced glycation end products as observed in dialysis-related amyloidosis by 3-DG accumulating in uremic serum. Kidney Int* **49**:861-867, 1996

22) Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, Maeda K, Seo H : *Involvement of β2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. J Clin Invest* **93**:521-528, 1994

23) Aruga E, Ozasa H, Teraoka S, Ota K : *Macromolecules that are colocalized with deposits of β2-microglobulin in hemodialysis-associated amyloidosis. Lab Invest* **69**:223-230, 1993

24) Pepys MB : *Amyloidosis : Some recent developments. Q J Med* **67**:283-298, 1988

25) Cardinal E, Buckwalter KA, Braunstein EM, Raymond-Tremblay D, Benson MD : *Amyloidosis of the shoulder in patients on chronic hemodialysis : Sonographic findings. Am J Roentgenol* **166**:153-156, 1996

26) Ikegaya N, Kobayashi S, Hishida A, Kaneko E, Furuhashi M, Maruyama M : *Colonic dilatation due to dialysis-related amyloidosis. Am J Kidney Dis* **25**:807-809, 1995

27) Zingraff J, Caillat-Vigneron N, Urena P, Gagne ER, Bererhi L, Moretti JL, Bardin T, Drueke TB : *Plasma kinetics of I-labelled amyloid P component in β2m amyloidosis. Nephrol Dial Transplant* **10**:223-229, 1995

28) Chanard J : *Prevention of dialysis-related amyloidosis using the polyacrylnitrile AN69 membrane. Contrib Nephrol* **112**:137-144, 1995

29) Brunner FP, Brynger H, Ehrich JHH, Fassbinder W, Geerlings W, Rizzoni G, Selwood NH, Tufveson G, Wing AJ : *Case control study on dialysis arthropathy : The influence of two different dialysis membranes. Data from the EDTA registry. Nephrol Dial Transplant* **5**:432-436, 1990

30) Bardin T, Lebail-Darne JL, Zingraff J, Laredo JD, Voisin MC, Kreish H, Kuntz D : *Dialysis arthropathy : Outcome after renal transplantation.*

Am J Med 99:243-248, 1995

31) Okutsu I, Ninomiya S, Takatori Y, Hamanaka I, Takemura T, Otsubu K, Otsubu O : *Endoscopic management of shoulder pain in long-term hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 6: 117-119, 1990*

32) Naito M, Ogata K, Shiota E, Oyama M : *Amyloid bone cysts of the femoral neck. Impending fractures treated by curettage and bone grafting. J Bone Joint Surg Br 76:922-925, 1994*