허혈성 급성 신부전에서 성장촉진 인자

고려대학교 의과대학 내과학교실

조 원 용

서 론

급성 신부전은 여러 가지 임상 상황에서 발생할 수 있는 질환군으로 대부분의 경우에서 입원을 필요로 하는 중증의 임상양상을 나타내게 되며, 더욱이 여러 가지 원인으로 입원 치료를 하고 있는 상황에서 급성 신부전이 병발하게 되면 치료 비용의 증가 뿐 아니라 원내 사망률을 현저히 높이게 된다. 특히 중환자실 등에서 발생하는 급성 신부전의 사망률은 58%에 이를 정도로 심각한 상태를 초래한다[1, 2]. 물론 급성 신부전 자체가 생명을 위협할 정도의 심각한 상황은 아니지만 급성 신부전을 초래한 원인 질환이 생명을 위협하고, 사망에 까지 이르게 할 수 있다. 폐혈증에 병발한 급성 신부전의 경우에는 사망률이 74.5%에 이르지만 비폐혈증에 병발한 경우에는 45.2%에 불과하여 급성 신부전 그자체 보다는 급성 신부전을 초래한 기저질환이 사망률에 심각한 영향을 미친다는 것을 알 수 있다[3]. 그러나 여러 가지 형태의 중환자(critically ill patients)에서 급성 신부전이 병발하게 되면 환자의 치료에 더 큰 어려움이 가해지며, 수액투여, 여러 가지 약물의 대사변화, 혈역학적 지수의 변화, 심혈관계 불안정성, 전해질 불균형 등이 초래됨으로써 치료의 제약이 커지게 되는 것이 사실이며, 역으로 여러 가지 중한 질병 상태가 급성 신부전의 치유에 부정적인 역할을 하게 된다[1, 4].

급성 신부전의 치유를 빨리하여 유병기간을 짧게 하는 것은 특히 한계 상황에 있는 중환자들에게는 필수적이라 할 수 있다. 지금까지의 급성 신부전의 치료의 주안점은 신 대치요법으로, 기왕에 소실된 신기능을 어느 정도 보충해 주어서 신기능 소실이 환자의 상태에 나쁜 영향을 미치는 것을 최소한으로 하려는데 있다. 그러나 요즈음의 경향은 급성 신부전이 발생하는 기전과 회복되는 과정을 연구하여 발생을 차단하고 회복을 촉진하는데 관심이 집중되고 있다. 최근 분자생물학적 기법이 도입되어 발전되면서 급성 신부전의 병태 생리적기전에 관여 하는 여러 가지 물질 또는 현상에 대한 이해가 깊어짐에 따라 이러한 연구가 어느 정도 성과를 얻고 있다. 특히 여러 가지 성장인자의 관여에 대한 이해는 향후 급성 신부전의 치료 방향을 제시하고 있다고 할 수 있다[5, 6].

급성 신부전의 발생

신장은 여러 가지 독소나 허혈에 민감하게 반응하는 구조를 가지고 있으며 특히 근위세뇨관의 직부는 허혈성 손상에 의해 기능 소실 및 세포의 이상이 쉽게 초래될 수 있다. 이로인해 급성 신부전이 발생할 수 있으며 급성 신부전이 발생하는 기전에 대하여는 hemodynamic/hydraulic paradigm과 cell injury paradigm으로 나누어서 생각할수 있다. 전자의 경우는 허혈성 손상이나 여러 가지 신독성 물질에 의해서 신기능의 소실이 발생할 때 세뇨관 세포기능의 손상과 함께 여러 가지 neurohumeral factor의 변화가 일어나서 사구체 여과율의 감소를 일으킨다는 것이며, cell injury paradigm의 경우에는 여러 가지 원인에 의한 세뇨관 기능의 저하가 급성 신부전의 주된 병태생리로 근위세뇨관에서의 재흡수 기능 저하는 macula densa 부위의 유량을 증가시키고, 세뇨관 사구체 되먹임(tubuloglomerular feedback)이 증강되어 사구체 여과율이 감소된다는 것으로 이런 상태에서 급성 신부전의 치료 목표는 세뇨관 기능의 회복에 두어야 한다. 허혈성 급성 신부전에서 세뇨관 기능의 저하는 특히 근위세뇨관의 세포 손상에 기인하는 것으로 ATP 생산의 저하 및 세포질내 ATP 농도의 감소, 세포내 칼슘농도의 증가, 세포 골격계(cytoskeleton)의 변화, 자유 이온기(free radical)생산, 단백 생산의 저하 및 인지질 분해 효소 등 여러 가지 세포내 효소의 활성화

등에 기인한다. 허혈성 급성 신부전에서는 실제적으로 미만성의 괴사가 일어나는 경우는 드물고 일부 세포는 죽은채 탈락되고, 일부 세포는 생명력이 있는 채로 기능 저하만을 보이거나 기저막에서 탈락되는 경우가 많으며, 이는 급성 신부전 환자의 뇨중에서 관찰되는 뇨상피세포가 일부에서 생명력을 유지하고 있는 것으로 반영된다. 세뇨관 세포의 기능 저하는 여러 가지 기전에 의하나 특히 세포골격계(cytoskeleton)의 소실 및 이에 따른 세포 극성(polarity)의 변화가 주된 기전으로 이로 인해 세뇨관 세포의 재흡수능은 현저히 감소된다[4, 6, 7].

각종 유전자의 발현 및 세포재생에서의 역할

세포가 불리한 상황에 노출되면 여러 가지 분자 생물학적 반응을 보이게 되며, 이를 스트레스 반응이라고 한다(Fig. 1). 허혈 등에 의한 자극시에 세포에서는 여러 가지 유전물질의 생산이 증가하는 반응을 보이는데 이를 즉각 반응 유전자(immediate early gene)이라 하고, c-fos, c-jun과 같은 전사요소(transcription factor), MCP 1, IL-10과 같은 작은 분자의 chemokine 등 다양하며, 100가지 이상의 물질들의 생산이 증가 된다고 알려져 있다[8]. 이들 중 일부는 세포증식을 억제하며, 일부는 세포증식을 촉진하는 방향으로 작용하게 되며, 특히 성장촉진 인자의 발현이 우세해지는 경우에는 생산된 세포자체에 작용하거나(autocrine), 주위의 세포 또는 인접한 세포(juxtacrine, paracrine)에 작용하여 세포의 증식 또는 치유(healing)를 촉진하게 된다[9].

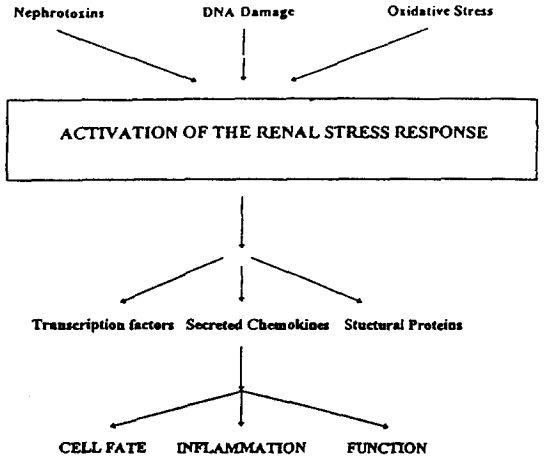


Fig. 1. 스트레스에 대한 신장세포 반응.

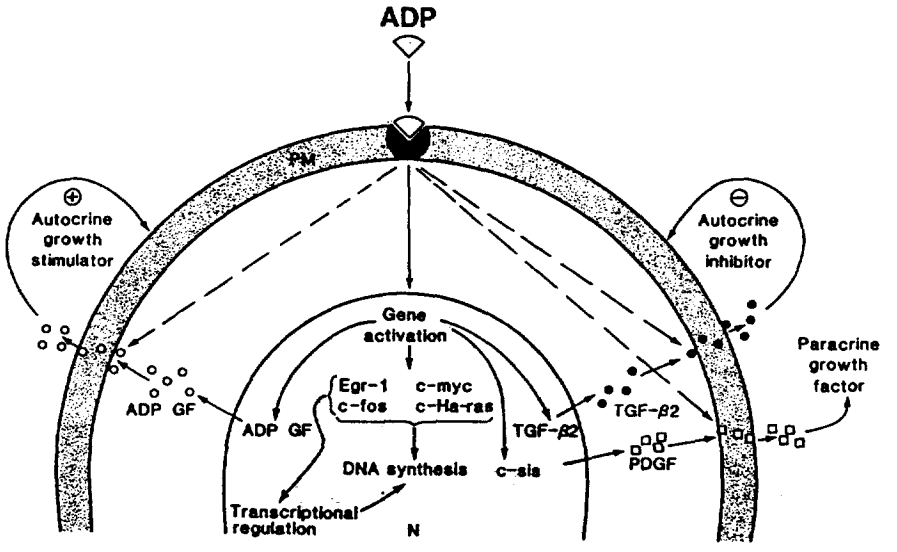
정상 상태에서 신장세포는 세포분열기 Go 단계에 있지만 stress를 받아서 즉각 반응물질이 생산되면 DNA 생산이 증가 되면서 G_1 단계로 이행되게 된다. 허혈성 자극이 가해진후 24시간 이내에 신상피세포의 DNA 상승은 최고로 증가하며, 동시에 PCNA(proliferating cell nuclear antigen)의 발현이 증가하여 활발한 세포분열이 일어나고 있는 것을 반영한다.

전사인자(transcriptional factor)로 알려져 있는 c-fos, c-myc, Egr-1, NGF 1-B 등이 이와 같은 반응에 관여하며, 전사억제 인자인 kid 1과 같은 물질은 오히려 감소하는 경향을 보인다. 그외에도 heat shock protein, clusterin, superoxide dismutase와 같이 조직 손상을 억제하는 단백 유전자의 생산 역시 증가하여 허혈 직후에는 이미 손상된 세포의 재생을 촉진하는 작용과 함께 또다른 손상을 최소한으로 하려는 반응이 세포내에서 일어나고 있는 것을 반영한다. c-fos, Egr 1 등의 전사인자는 주로 thick ascending limb에서 생산이 증가된다는 점에서 특이하며, 이들과 함께 KC나 JE의 발현도 이 부위에서 증가하여, 인접한 근위세뇨관의 S_3 분절에 어떤 영향을 주고 있지 않은가 추정되나 그 정확한 역할은 추후 더 규명되어야 할 것이다[10].

EGF(epidermal grouth factor)는 신장에서 생산되는 대표적인 성장 촉진 인자로써 정상 신장의 원위세뇨관 부위에서 발현이 되고 있으며, 근위세뇨관에 대해 세포분열을 증가시키는 작용을 한다고 알려져 있다. 허혈성 손상후에 신장에서의 ECF 생산에 필요한 mRNA의 발현이 감소하며, EGF의 생산 역시 감소된다.

반면 EGF receptor의 숫자가 증가하는 점은 특이하다. HB-EGF(heparin binding EGF)는 22 KDa의 당단백으로 평활근세포 등에 강력한 세포분열을 자극하는 물질로 허혈성 손상후에 신장내에 생산이 증가되며, EGF receptor에 결합하여 작용한다. 허혈성 손상 후에는 그 외에도 HGF(hepatocyte growth factor), IGF 1 등의 성장촉진 인자들의 생산이 허혈 후 6-12시간 이내에 증가되어 손상받은 상피세포의 재생에 어떤 역할을 하고 있는 것으로 추정되고 있다[10, 11].

apoptosis는 세포괴사와 달리 능동적으로 조절되는



Growth-regulatory events in BSC-1 cells follwoing exposure to adenosine diphosphate (*ADP*). The adenine nucleotide binds to the plasma membrane (*PM*) and subsequently acts in the nucleus (*N*) to stimulate the expression of genes that encode growth-stimulatory and -inhibitory factors, as well as transcriptional regulators. ADP also stimulates rapid release (*broken line*) of growth factors (*GF*) such as platelet-derived GF (PDGF)-B chain-like protein, transforming GF (TGF)-β, and a novel autocrine growth stimulator

Fig. 2. 허혈시 증가된 *ADP*에 의해 촉발된 유전자의 작용모델.

세포의 죽음이며, 허혈성 손상후에 일정세포는 apoptosis에 의해 소실되는 것으로 알려져 있으며, 허혈성 손상후 일정한 시간이 지나면 apoptosis를 막아주는 bcl-2 유전자의 감소를 볼 수 있고, clusterin과 같은 물질의 발현이 증가한다[12, 13].

신손상 후에 발현되는 여러 가지 분자 생물학적 물질의 역할은 이와 같이 다양하며, 지금까지의 연구결과를 종합하여 다음과 같은 몇 개의 유형으로 정리될 수 있다.

1) 신 손상후에 남아있는 생명력 있는 세포가 autocrine, paracrine 혹은 juxtacrine 작용으로 세포주기에 변화를 일으켜서 세포의 분화 및 재생에 관여한다.

2) 이들의 작용기전 및 재생 방법들은 신장 발생단계의 초기 과정과 흡사하다.

3) 신 손상후 나타나는 여러 가지 유전물질 및 단백질의 발현은 신재생에 필요한 물질 이외에도 일부는 신기능 소실을 억제하고 최소한으로 하려는 방어기전으로 작용하기도 하며, 일부 물질은 신장에 염증반응을 유도하여 신손상을 심화시키는 방향으로 작용하기도 한다.

치료적 목적으로의 응용(therapeutic potential)

신 손상후에 여러 가지 성장 촉진 물질들의 신장내 발현이 증가되고, 이들이 세포 재생에 긍정적으로 작용할 수 있다는 사실로 인해 여러 가지 형태의 성장촉진 물질들을 치료적 목적으로 사용하려는 시도가 있다. 성장촉진 물질들이 급성 신부전에 유용한 작용을 하는 기전은 전술한 바와 같이 세포 분열을 촉진하여 이미 죽은 세포를 대치해 주는 효과가 있는 것 이외에도 치명적으로 손상 받은 세포의 치유(repair)에도 효과가 있으며, bcl-2 gene 과의 상호작용을 통해서 apoptosis를 억제하며, 세포 보호 물질인 HSP의 생산을 증가시켜 세포 골격계를 보존하며, 단백 및 지질의 생산을 촉진하고 glycolysis 등을 촉진시켜 ATP 생산을 증가 시키는 등의 작용을 한다고 한다. 그외에도 세포와 세포 사이의 결합이나 세포와 세포의 기질

사이의 결합을 재정립 시킴으로써 정상적인 세포의 극성을 회복시키는 작용이 있는 것으로 알려져 있다[14].

1. EGF(Epidermal growth factor)

EGF 및 EGF receptor는 정상적으로 thick ascending limb of Henle 및 원위세뇨관에 발현되는 성장촉진 인자로 허혈성 손상후에는 ECF의 발현이 감소하며, 뇨중 배설도 일시적으로 없어진다. 그러나 ECF receptor는 손상 받은 부위에 발현이 증가한다. 급성 신부전 모델에 성장촉진 인자를 투여함으로써 치료 효과가 있는 것은 Hume 등[14]에 의해 처음 보고되었으며, 투여된 EGF는 증가된 ECF receptor에 작용하여 신상피세포의 분열 및 재생을 촉진하고 E cadherin 생산을 증가시켜 세포 세포간의 상호작용을 촉진시키기도 한다[15]. 허혈후 EGF 투여시 병리소견에 큰 호전이 없는 것으로 보아 EGF 투여가 신허혈에 의한 손상을 방지하기 보다는 재생 및 치유과정을 촉진하는 것으로 생각된다.

ECF 투여에 따른 실제적 문제는 급성 신부전의 치료 효과를 보일 정도의 용량에서 어느정도 고 칼슘 혈증을 보인다는 것으로[17] 급성 신부전에서 흔히 발생하는 고인산혈증과 함께 이러한 부작용은 전이성 석화화의 위험이 있다.

2. IGF-1(Insuline like growth factor 1)

IGF-1은 70개의 아미노산으로 구성된 폴리 펩티드로 신장에서 생산되며, 그 receptor가 근위세뇨관에서 발현되어, 신장에서 어떤 작용을 하고 있는 것으로 추측된다. 특히 급성 신부전후 6시간 이내에 손상이 가장 심한 부위에 IGF-1 mRNA 및 단백의 발현이 증가하는 것이 보고 되고 있다[13]. 치료목적으로 IGF-1의 사용은 여러 가지 실험동물 모델에서 보고되고 있으며, 임상적 급성 신부전에서 적용한 연구등도 보고된바 있다[18, 19]. 실험적으로는 IGF-1의 투여가 급성 신부전의 회복에 의미있는 영향을 주고 있는 것이 밝혀지었으나 직접적인 임상 연구에서 통계적으로 유의한 호전을 보여주지는 않고 있다. 단지 IGF-1을 투여한 경우 신기능의 호전되는 경향을 보이고, 특히 ARF가 발생할 위험이 높은 군에게 IGF-1을 투여하는 경우 수술후 신기능의 감소경향이 방지되는 것을 보고하고 있다. 허혈 등에 의한 신손상시 IGF-1의 작용은 세뇨관 상피세포에 대한 성장 촉진 인자로 세포분열을 촉진하여 세뇨관의 재생작용을 도와주는 것 이외에도 정상 신장이나 신기능이 감소된 경우에 IGF-1을 투여면 신혈류(Renal Blood Flow)와 사구체 여과율을 증가 시키는 효과와 함께 IGF-1이 단백생산을 증가시키는 등의 anabolic effect가 있는 것으로 보고되고 있다.

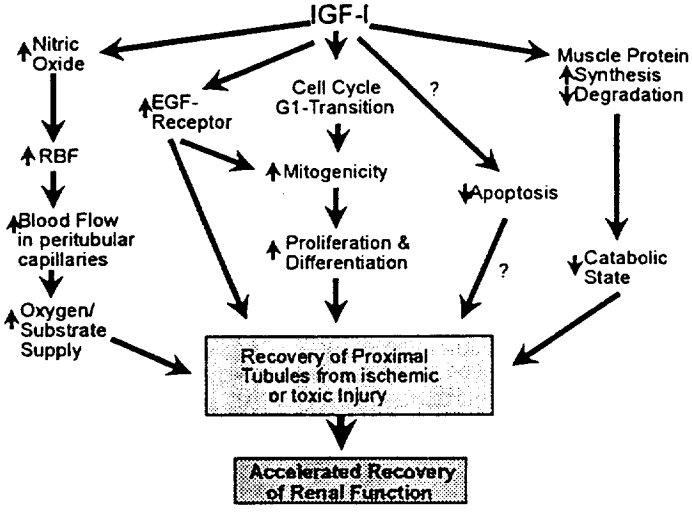


*Fig. 3. IGF-1*의 작용.

3. HGF(Hepatocyte growth factor)

HGF는 정상 신장에서는 주로 간질세포에서 발현되며, receptor인 c-met는 근위세뇨관에서 발견된다. 신장의 발생 과정중 세뇨관 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고 Scatter factor로도 불리운다. 급성 신손상후 12시간 이내에 신장내 발현은 15배이상 증가하여 신손상후 회복 또는 재생과정에 paracrine 효과로 관여하고 있을 것을 추측할 수 있다. 여러 가지 실험적 연구[18]에서 HGF의 투여가 신기능의 회복 및 신세뇨관 형성을 빨리 해 주는 것을 보고하였다.

HGF가 신세뇨관의 발생과정에서 필수적인 요소로서 신세뇨관의 정상적인 구조 형성 및 세포외 기질과의 관계 형성에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 보아 신세뇨관의 손상후 회복에 어떤 역할을 하고 있을 것으로 추측할 수 있으나 아직까지 그 정확한 작용 기전 및 효과는 알려져 있지 않다.

요약 및 결론

여러 가지 원인에 의한 신 손상후 회복과정에 다양한 물질들이 관여하며, 특히 여러 종류의 성장촉진 인자들이 작용하여 손상된 세뇨관 세포의 재생을 촉진하수 있다는 것이 보고되고 있다.

성장 촉진 인자중 특히 EGF, IGF-1, HGF 등은 실험적 혹은 임상적 급성 신부전에 투여하는 시도가 있어 왔으나 효과에 대한 확실한 증거는 없다. 이는 실험모델과 임상적 급성 신부전 사이의 차이점 및 효과 검증 방법의 차이 등에 기인하는 것으로 생각된다. 향후 이들 약물에 대한 많은 연구가 있어야 할 것이며, 투여 방법 및 투여후의 효과 검증들에 대한 재고가 있어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1) DuBose TD, Jr., Warnock DG, Mehta RL, Bonvontre JV, Hammerman MR, Molitoris BA, Paller MS, Siegel NJ, Scherbensk J, Striker GE: *Acute Renal Failure in the 21st century: Recommendation for management and outcomes assessment, Amer J Kid Disease 29:793, 1997*
2) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM: *Acute renal failure in intensive care units: Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a Prosepective, multicenter study. Crit Care Med 24:192, 1996*
3) Neveu H, Kleinknecht DJ, Brivet F, Loirat P, Landais P: *Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis: Results of a prospective multicenter study. Nephrol Dial Transplant 11:293, 1996*
4) Alkhunaizi AM, Schrier RW: *Management of acute renal failure: New perspectives. Amer J Kid Disease 28:315, 1996*
5) Thadhani R, Pasgual M, Bonventre JV: *Medical Progress-Acute Renal Failure, N Engl J Med 334:1448, 1996*
6) Bonventre JV: *Mechanisms of ischemic acute renal failure. Kid Int 43:1160, 1993*
7) Goligorsky MS: *Acute renal failure, New concepts and therapeutic strategie. Contemporary issues in nephrology 30, 1995*
8) Safirstein R: *Renal stress response and acute renal failure. Adv renal replacement therapy 4(suppl):38, 1997*
9) Toback FG: *Regeneration after acute tubular necrosis. Kidney Int. 41:226, 1992*
10) Safirstein R, Bonventre JV: *Molecular response to ischemic and nephrotoxic acute renal failure, In Molecular Nephrology, eds Schlöndorf D, Bonventre JV, Marcel Dekker Inc, pp839, 1995*
11) Hammerman MR, Miller SB: *Therapeutic use of growth factor in renal failure. Kidney Int 5:1, 1994*
12) Schumer M, Colombel MC, Sawczuk IS: *Morphologic, biochemical and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia. Am J Pathol 140:831, 1992*
13) Gobe G, Fung LCT, Buttyan R: *Hallmarks and consequences of apoptosis and necrosis in the kidney, in Acute renal failure, eds Goligorsky MS, Stain JH. Contemporary issues in Nephrology 30. Churchill Livingstone, pp143, 1995*
14) Harris RC: *Growth factors and cytokines in acute renal failure. Adv renal replacement therapy, 4(suppl):43, 1997*
15) Humes HD, Cieslinski DA, Coimbra TM: *Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. J Clin Invest 84:1757, 1989*
16) Sorschjer SM, Green MR, Feramisco JR: *Enhanced E-cadherin expression in epidermal growth*

factor receptor expressing cells. Biochem Biophys Res Commun 206:518, 1995

17) Tashijan AH, Voelkel EF, Lloyd W, Derynck R, Winkler ME, Levine L : *Actions of growth factors on plasma calcium. J clin Invest 78:1405, 1996*

18) Miller SB, Martin DR, Kissane J, Hammerman MR : *Insulin-like growth factor I accelerates recovery from ischemic acute tubular necrosis in the rat. Proc Natl Acad Sci USA 89:11876, 1992*

19) Franklin SC, Moulton M, Sicard GA, Hammerman MR, Miller SB : *Insuline-like growth tactor I preserves renal function postoperatively, Am J Physiology 272:F257, 1997*

20) Miller SB, Martin DR, Kissane J, Hammerman MR : *Hepatocyte growth factor accelerates recovery from acute ischemic renal injury in rats. Am J Physiol 266:F129, 1994*