

NSAID-associated Nephrotoxicity : Renal Effects of Cyclooxygenase-2-inhibitors

인제대학교 의과대학 내과학교실

김 영 훈

Cyclooxygenase (이하 COX; prostaglandin G_2/H_2 synthase)는 아라키도닉산을 prostaglandin (PGH_2)으로 대사 시키는 효소이다. PGH_2 는 생물학적 활동력이 있는 여러 종류의 프로스타글란딘 즉, PGE_2 , PGI_2 , PGD_2 , $PGF_{1\alpha}$, thromboxane A_2 로 대사 된다. 이런 프로스타글란딘은 염증, 발열, 위장관 점막 기능, 혈소판 응집, 신장 기능 등 여러 생물학적 과정을 조절한다. John Vanes¹⁾가 cyclooxygenase가 아스피린의 표적임을 보고한 이래 COX가 표적인 수많은 비스테로이드성 소염진통제 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, 이하 NSAID)가 개발되어 현재 해열제, 진통제, 항염증제로 널리 처방되고 있다. NSAID는 아라키도닉산과 경쟁하여 COX에 결합함으로써 프로스타글란딘 합성을 억제한다. 그러므로 NSAID는 항염증효과 등의 치료 효과를 갖는 동시에 신 기능을 포함한 다른 프로스타글란딘의 영향을 받는 여러 과정에 변화를 가져올 수 있다.

Cyclooxygenase는 두 개의 isoform이 있다. 1988년 Dewitt와 Smith²⁾가 어린양의 seminal vesicle에서 COX-1을 분리하여 명명하였고 Xie 등³⁾이 두 번째 avian COX를 확인하여 Kujubu 등⁴⁾이 COX-2를 분리하였다. COX-1은 위점막과 신장의 혈관 평활근 세포와 집합관에 분포하고 COX-2는 신장의 macula densa와 근처 피질의 두꺼운 상행고리각, 그리고 수질의 간질세포에 분포한다. 기존의 전통적인 NSAID는 COX-1과 COX-2 모두를 비선택적으로 억제한다. 처음에 COX-2는 정상세포에서는 발견되지 않고 염증세포에서만 발견되었기 때문에 COX-2가 NSAID 치료효과의 주 표적이라 생각하였고 반면 원하지 않는 위장관과 신장의 부작용은 COX-1에 의한 것으로 생각하게 되었다. 이러한 논리는 부분적으로만 옳은 생각이지만 부작용이 없는 순수한 치료제로써 COX-2 선택적 저해제가 빨리 개발되는 계기가 되었고 현재

COX-2 선택적 저해제가 널리 사용되고 있다. 기존의 NSAID에 비해 COX-2 저해제는 위장관 궤양은 현저히 감소 시켰으나⁶⁾, 신장에 대한 효과는 점점 더 증가하는 추세로 이는 COX-2가 신장의 기능을 조절하는데 매우 중요함을 시사한다^{7,8)}. 그러므로 COX-2 저해제와 전통적인 NSAID의 신장에 대한 영향 (이점과 위험)을 이해하는 것은 매우 중요할 것으로 생각된다.

Role of Cyclooxygenase-2 in the Kidney

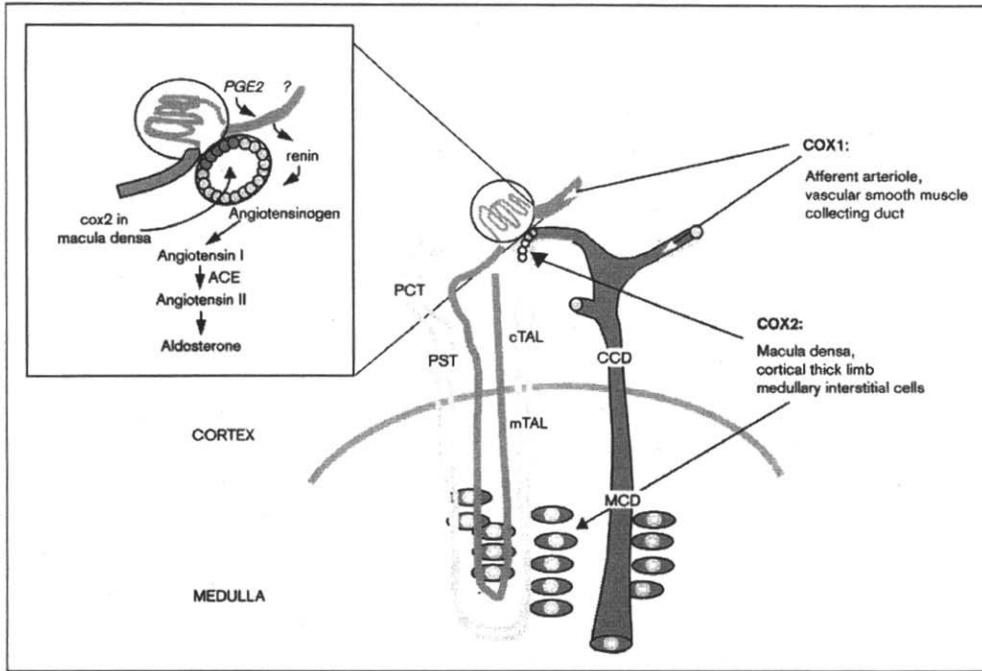
1. Intrarenal localization

COX-2는 macula densa와 근처 피질 두꺼운 상행고리각에 존재한다 (Fig. 1)⁹⁻¹¹⁾. Macula densa는 사구체여과율과 renin 분비를 조절하는 중요한 부위이므로 NSAID나 COX-2 저해제는 저레닌혈증성 저알도스테론혈증이나 사구체여과율 감소를 초래할 수 있다. 또한 COX-2는 수질의 간질세포에 분포하여 신장의 혈류량을 조절하는데 기여한다¹¹⁾.

NSAID와 COX-2 저해제가 정상 상태에서 신장기능에 미치는 영향은 미미하지만 생리적 스트레스 상황 (탈수, 카테콜아민증가, 엔지오텐신 증가, 바조프레신 증가)에서는 프로스타글란딘이 증가하여 보상작용을 하고 있기 때문에 NSAID나 COX-2 저해제는 신기능을 급격히 악화시킬 수 있다¹⁰⁾.

2. Cyclooxygenase-2 and the macula densa signal

COX-2가 macula densa에 풍부히 분포함은 앞에서 강조하였다. 예를 들어 NaCl 전달이 감소하면 수입 세동맥에서 감지하여 직경을 증가시켜 여과율을 유지한다. Videomicroscopy 연구는 COX-2 억제제가 수입 세동맥의 직경을 감소시킴을 직접적으로 보여



준다¹²⁾.

염분 결핍이나 탈수, 이뇨제 사용 시 macula densa의 COX-2 mRNA가 증가하며^{10, 11)} Bartter 증후군 환자에서 COX-2 농도가 높게 관찰된다⁹⁾. 초기 당뇨병성 신증의 과여과 상태에서도 macula densa의 COX-2 발현이 증가하며¹³⁾ 울혈성 심부전¹⁴⁾과 신장동맥협착증에서도 발현이 증가한다. 이상은 COX-2가 레닌의 생산과 분비에 중요한 역할을 담당하는 것을 증명하며 COX-2 저해제는 신동맥 협착증이나 염분 부족 후 레닌 증가를 방해 할 것으로 생각된다.

3. cyclooxygenase-2 expression in the renal medulla

수질은 신장의 프로스타글란딘 생산의 주요 부위이다. COX-1이 수질의 집합관에 분포하는 반면 COX-2는 수질의 간질세포에 분포하며 vasa rectae의 내피 세포에도 발현한다¹¹⁾. NaCl이나 만니톨로 유도된 고삼투압 상태는 직접적으로 수질간질세포의 COX-2를 증가시킨다¹⁵⁾. 수질의 COX-2 발현은 탈수 후 유의하게 증가하는데 이러한 COX-2의 삼투성 유도는 탈수 후 고삼투 상태에서 수질의 간질 세포가 생존하는데 중요한 역할을 한다¹⁶⁾. 정상 상태에서는 삼투농도를

갑작스럽게 증가시켜도 100%의 세포가 생존하는 반면 COX-2 저해제 투여 시에는 50%만 생존한다¹⁵⁾. 이는 NSAID 관련 신수질 손상의 중요한 병인이 된다.

COX-2로 유도된 수질의 프로스타글란딘은 수질의 혈액 공급, 염분 배설, 전신 혈압유지에 중요하다. 직접적으로 vasa rectae를 확장시키며 엔지오텐신과 엔도셀린에 의한 혈관수축에 반대한다¹⁶⁾. 수질의 프로스타글란딘은 혈관의 tone 뿐 아니라 상피세포의 용질과 수분 재흡수를 조절한다¹⁷⁾. COX-2로 유도된 PGE₂의 염분 흡수에 대한 삼투성 저해 효과가 상실되면 염분 저류가 초래된다. 이상을 종합하면 수질의 COX-2 저해는 염분 저류, 고혈압 뿐 아니라 수질의 혈류량을 악화시켜 수질 간질 세포와 그 외 다른 세포의 손상을 초래 할 수 있다.

4. Vascular and inflammatory effects

COX-1과 COX-2 모두 염증반응을 유도하고 끝내는데 중요한 역할을 함은 주지의 사실이다. COX-2는 자극 받은 대식세포에서 풍부히 발현되는 것을 볼 수 있다¹⁸⁾. 혈소판 응집과 혈관 기능에 대해서는 COX-1과 COX-2 사이에 중요한 차이가 있다. 아스피린이나 NSAID와 달리 COX-2 저해제는 혈소판 응집을 방

해하지 못한다. 또한 COX-2는 Thromboxane A₂ 생성에는 관여하지 않고 prostacycline 생성에 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 그러므로 COX-2 저해제의 혈전 환자에서 사용은 매우 위험스러운 한편 수술 전에 사용은 가능하기도하다. 한편 COX-2 저해제는 종양의 혈관생성을 방해하는 것으로 알려져 있다²⁰⁾.

5. Expression of cyclooxygenase-2 in renal injury and inflammation

Cyclooxygenase 대사물이 사구체와 세뇨관 간질 질환의 기능적 구조적 변화를 가져온다는 것은 잘 알려진 사실이다. 5/6 신장 제거 후 남은 신장의 COX-2 mRNA가 증가하는 것이 보고되었고²¹⁾ COX-2 저해제가 신실질이 감소된 쥐에서 단백뇨 감소와 사구체 경화증을 방해했다는 보고도 있다²¹⁾. 또한 COX-2 저해제가 당뇨와 고혈압이 유도된 쥐에서 TGF-β, PAI-1 등 매개물질을 감소시켰다고 한다²³⁾. 그러나 이러한 효과가 염증 반응에 대한 효과인지 아니면 신

장의 혈류역동학적인 효과인지는 더 많은 연구가 필요하겠다.

Role of Cyclooxygenase-2 in NSAID related Renal Syndromes

NSAID 사용에 의한 신장의 증후군은 대략 네 가지로 대별할 수 있다. 신기능 장애, 염분 저류와 부종, 고혈압, 고칼륨혈증, 유두 괴사이다.

1. Acute renal failure

NSAID와 COX-2 저해제 모두 위험인자를 갖는 환자에서 사구체여과율을 감소시킨다²⁴⁾ (Table 1). NSAID 관련 신기능 장애는 특히 수분 감소, 신기능 장애 상태, 울혈성 심부전, 당뇨병, 고령 등의 경우 발생율이 높다. COX-2 저해제 rofecoxib의 경우 염분 제한 식이를 한 고령 환자에서 사구체여과율 감소가 15% 보고되었다. COX-2 저해제에 의한 급성신부전

Table 1. Summary of Studies on Renal Function and COX-2 Selective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Men

Citation	NSAID/coxib	Patient population	GFR	Electrolytes	Urinary prostaglandins
Rossat, et al.[81]	Celecoxib vs naproxen vs placebo	Young men, sodium restricted	No change in GFR with naproxen; slight transient fall in GFR with celecoxib	Decreased sodium and potassium excretion caused by celecoxib and naproxen	Not measured
Catella-Lawson, et al.[56]	Rofecoxib vs indomethacin	Elderly sodium-loaded subjects	No change in GFR with rofecoxib; slight decrease with indomethacin	Decreased sodium excretion with either indomethacin or rofecoxib	Marked decrease in urinary prostaglandin excretion with either rofecoxib or indomethacin
Whelton, et al.[83]	Celecoxib vs naproxen	Elderly sodium-replete subjects	No change in GFR with celecoxib; slight decrease with naproxen	Decreased sodium and potassium excretion with celecoxib and naproxen	Marked decrease in urinary prostaglandin excretion with either celecoxib or naproxen
Wwan, et al.[82]	Celecoxib vs indomethacin	Elderly sodium-restricted subjects	Mild decrease in GFR on rofecoxib (~10-15%)	Decreased sodium and potassium excretion after a single high dose of rofecoxib or indomethacin	Not measured
Perazella, et al.[84]	Celecoxib and rofecoxib	Elderly patients with multiple risk factors including CHF, renal insufficiency and diabetes	Two cases of acute renal failure with celecoxib and one with rofecoxib	Hyperkalemia, edema and CHF	Not measured

Abbreviations: CHF, congestive heart failure; GFR, glomerular filtration rate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs. ^aUrinary prostaglandins primarily reflect renal prostaglandin synthesis

3예가 보고된 바 있어 COX-2 저해제는 NSAID와 비슷한 정도로 신 기능 저하를 일으킬 것으로 생각된다.

2. Sodium retention, edema, hypertension

COX-2 저해제도 NSAID처럼 염분 저류가 발생한다²⁴⁾. 여러 기전이 가능한데 사구체여과율 감소로 인한 배설 감소, 직접적인 염분 재흡수 증가, 수질의 간질세포 COX-2 작용 등으로 정리 할 수 있다. 신장 수질의 혈류량 감소는 염분 배설을 감소시켜서 부종과 고혈압을 발생시킨다.

3. Hyperkalemia

고칼륨혈증의 원인은 레닌-알도스테론 저하에 있다. 사구체여과율 감소와 레닌 분비 억제로 칼륨 배설이 감소한다. COX-2가 macula densa에 분포함은 앞서 강조하였다⁹⁻¹¹⁾. 최근 염분 제한 식이가 COX-2 저해제 사용 시 칼륨배설을 감소시켰다는 보고가 있다²⁵⁾.

4. Papillary necrosis

유두 괴사는 진통제에 의한 신병증 (analgesic nephropathy)처럼 NSAID를 오랫동안 사용하였을 경우 발생하는 신장의 구조적, 기능적 변화이다. 진통제 신병증의 초기 표적은 수질 세포로 알려져 있어 COX-2가 수질 세포 생존에 필수적이므로 COX-2 저해제의 장기간 사용은 유두괴사나 진통제 신병증을 유발할 수 있을 것으로 생각된다¹⁶⁾.

5. Renal development and dysgenesis

임신 3기에 NSAID를 복용한 산모의 아기에서 신장 불형성과 양수부족이 보고된 바 있다^{26,27)}. COX-2 유전자 이상을 가진 생쥐와 COX-2 저해제를 투여한 생쥐 모두 위와 비슷한 신장 불형성을 보였다. 또한 COX-1 knock out 생쥐나 COX-1 저해제 투여 생쥐 모두 신장 발달에 이상을 보이지 않았기 때문에 COX-2의 신장형성에 대한 역할이 예상되었다²⁸⁾. 한편 COX-2 저해제의 하나인 nimesulide를 복용한 산모에서 신장 불형성이 보고되기도 하였다²⁹⁾. 그러나 형성 중인 신장의 COX-2 분포에 대해 부분적으로밖에 알려져 있지 않고 COX-2 knock out 생쥐와 대조군 사이에 PGE₂, 6-keto PGF_{1α}, thromboxane B₂ 합성에 차이가 없다고 알려져³⁰⁾ COX-2 유도 프로스타글란딘의 사구체형성에 대해서는 더 많은 연구가

필요할 것으로 생각된다.

맺 는 말

신장에는 COX-1과 COX-2가 풍부하게 분포한다. COX-1이 주로 혈관의 평활근 세포와 집합관에 작용하는 반면 COX-2는 macula densa와 근처의 피질 상행고리각 세포, 수질의 간질 세포에 분포한다. NSAID의 신장에 대한 효과는 오히려 COX-2 억제에 의한 것으로 생각되며 여전히 COX-1의 신장에 대한 역할은 의문으로 남아 있다. 신장에서의 COX-1과 COX-2의 상호관계가 규명되어야 하고 또한 COX-1 선택적 저해제의 신장에 대한 효과가 고려되어야 할 것으로 생각된다. COX-2 저해제는 위장관 보호 효과를 제외한 신장에 대한 효과는 기존의 NSAIDs와 같은 주의가 필요할 것으로 생각되며 특히 생리적 스트레스 상황 즉, 탈수, 고혈압, 울혈성 심부전, 고령 등에서는 각별한 주의가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Vane J: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin like drugs. *Nature* 231:232-235, 1971
- 2) De Witt D, Smith W: Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep seminal vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 1412-1416, 1988
- 3) Xie W, Chipman Jg, Robertson DL, et al: Expression of a mitogen-reponsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci* 88:2692-2696, 1991
- 4) Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC: TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 266:12866-12872, 1991
- 5) Siverstein FE, G Faich, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eison G, Agarwal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study; A randomized controlled trial. Celecoxib longterm Arthritis Safty Study. *JAMA* 284:1247-1255, 2000

- 6) Wallace JL, Mchnight W, Reuter BK, Vergnoll N: NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 119:706-714, 2000
- 7) Breyer MD, Hao C, Qi Z: Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 7:393-400, 2001
- 8) Breyer MD, Harris RC: Cyclooxygenase and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:89-98, 2001
- 9) Komhoff M, Jeck ND, Seyberth HW, Grone HJ, Nusing RM, Breyer MD: Cyclooxygenase-2 expression is associated with the renal macula densa of patients with Bartter-like syndrome. *Kidney Int* 58:2420-2424, 2000
- 10) Yang T, Singh H, Pham H, Sun D, Smart D, Schnermann JB, Briggs JP: Regulation of cyclooxygenase expression in the kidney by direct salt intake. *Am J Physiol* 274:F481-489, 1998
- 11) Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD: Cyclooxygenase-2 is associated with macula densa of rat kidney and increase with salt restriction. *J Clin Invest* 94:2504-2510, 1994
- 12) Ichihara A, Imic JD, Inscho EW, Navar LG: Cyclooxygenase-2 participates in tubular flow-dependent afferent arteriole tone: interaction with neuronal NOS. *Am J Physiol* 275:F976-983, 1998
- 13) Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, Schutzer WE, Reed JF, Madler SD, Anderson S: Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. *J Clin Invest* 107:889-898, 2001
- 14) Abassi Z, Brodsky S, Gealekmann O, Rubinstein I, Hoffman A, Winaver J: Intrarenal expression and distribution of cyclooxygenase isoforms in rats with experimental heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F43-53
- 15) Hao CM, Yull F, Blackwell T, Komhoff M, Davis LS, Breyer MD: Dehydration activates an NF kappa B driven, COX-2 dependent survival mechanism in renal medullary cells. *J Clin Invest* 106:973-982, 2000
- 16) Hao CM, Komhoff M, Guan, Redha R, Breyer MD: Selective targeting of cyclooxygenase-2 reveals its role in renal medullary interstitial cell survival. *Am J Physiol* 277:F352-359, 1999
- 17) Bryer MD, Bryer RM: Prostaglandin E receptors in the kidney. *Am J Physiol* 279:F12-23, 2000
- 18) Crofford L, Wilder R, Ristimaki A: Cyclooxygenase -1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues: effects of interleukin-1, phobol ester and corticosteroids. *J Clin Invest* 93:1095-1101, 1994
- 19) Clarke RJ, Myo G, Price P: Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled release aspirin. *N Engl J Med* 325:1137-1141, 1991
- 20) Jones MK, Wang H, Peskar BM: Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanism and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 5:1418-1423, 1999
- 21) Scmitz PG, Krupa SM, Lane PH: Acquired essential fatty acid depletion in the remnant kidney: amelioration with U-63557A. *Kidney Int* 46:1184-1191, 1994
- 22) Wang JL Cheng HF, Shappell S, Harris RC: A selective cyclooxygenase-2 inhibitor decreases proteinuria and retards progressive renal injury in rats. *Kidney Int* 57:2334-2342, 2000
- 23) Cheng HF, Wang CJ, Moekel GW, Harris RC: Cyclooxygenase-2 inhibitor blocks expression of mediators of renal injury in a model of diabetes and hypertension. *Kidney Int* 62:929-939, 2002
- 24) Brater DC: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 107:65s-70s, 1999
- 25) Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Beuchel KL, Lambrecht LJ, Pinto MB, Dilzer SC, Obrda O, Sundblad KJ, Brater DC, Yao SL: Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 133:1-9, 2000
- 26) Veersema D, de Jong PA, van Wijck JA: Indomethacin and the fetal renal nonfunction syndrome. *EUR J Obstet Gynecol Reprod Biol* 16:113-121, 1983
- 27) Voyer LE, Drut R, Mendez JH: Fetal renal maldevelopment with oligohydramnios following maternal use of piroxicam. *Pediatr Nephrol* 8:592-594, 1994
- 28) Komhoff M, Wang JL, Cheng HF, Breyer MD: Cyclooxygenase -2 selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development. *Kidney Int* 57:414-422, 2000
- 29) Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG: Neonatal end stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclooxygenase type 2 inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 354:1625, 1999
- 30) Norwood V: Progressive dysplasia in cyclooxygenase-2 (COX-2) deficient mice is not due to renal prostanoid deficiency (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:408A, 1999