

Oxidation Stress in PD Patients

울산대학교 의과대학 내과학교실

이 종 수

심혈관 질환이 말기 신부전증 환자의 가장 흔한 사망 원인임은 주지의 사실이다. 말기 신부전증 환자의 심혈관 질환에 의한 사망률은 일반인구의 약 30배 정도이며, 연령, 성별, 당뇨병의 유무를 보정한 후에도 사망률은 일반 인구에 비해 10-20배 높은 것으로 알려져 있다¹⁾. 여러 연구들에서 신기능이 감소함에 따라 심혈관 합병증의 빈도는 증가하여, 투석을 시작할 무렵에는 이미 상당수의 환자에서 심혈관 질환에 이환되어 있는 것으로 보고하였다^{1), 2)}.

말기 신부전증 환자의 심혈관 질환의 유병률 연구들에서 고혈압이나 고지질혈증, 비만 등과 같은 일반 인구에서의 전형적인 위험 인자들은 말기 신부전증 환자에서 심혈관계 질환발병과의 관련성이 덜한 것으로 관찰되었으며^{3), 4)}, 만성 신부전증과 관련되어 나타날 수 있는 염증반응, 산화성 스트레스 (oxidative stress) 및 영양결핍상태 등과 같은 “비전형적 위험인자”들이 이들 환자에서의 심혈관계 질환 발병과 관련성이 있을 것으로 제안되고 있다^{5), 6)}.

만성 신부전증 환자의 혈장이나 조직에서 지질, 단백질, 탄수화물의 최종산화물의 농도 증가와 함께 항산화제가 감소된 소견은 만성 신부전증 환자의 산화성 스트레스 환경을 나타내는 것이다⁷⁾. 특히 말기 신부전증 환자에서 심혈관 질환이 있는 환자에서 질환이 없는 환자에서보다 산화성 스트레스가 더 심한 소견이 관찰되어⁸⁾, 산화성 스트레스는 심혈관 질환 발병에 중요한 역할을 할 것으로 추론되고 있다.

본 고에서는 투석환자에서의 산화성 스트레스의 중요성 특히 심혈관 질환에 미치는 영향 및 다른 비전형적 심혈관 질환 위험 인자들과의 관련성에 대해 논의하고자 한다.

산화성 스트레스에 의한 조직 손상

산소는 생명활동에 있어서 에너지 대사와 호흡에

필수적인 요소이지만 또한 조직 손상과 관련되어 노화, 관절염, 암의 발생, 퇴행성 질환 등의 발병과 관련이 있는 것으로 알려져 있다⁹⁾. Reactive oxygen species (ROS)는 주로 호흡한 산소가 에너지를 만들고 물로 환원되는 과정에서 나타나는 중간 물질로서 산소보다 수천배의 산화력이 높은 과산화 상태로 존재하는 과산화 수소 (H_2O_2), hypochlorous acid (HOCl) 등이며, superoxide (O_2^-), hydroxyl radical (OH), 일산화 질소 (nitric oxide, NO)와 같은 산소 유리기 (free radical)는 비공유 전자를 가진 물질로 주변의 원자나 분자로부터 전자를 공유하려는, 화학반응의 활성이 강한 매우 불안정한 물질이고, 이러한 물질들은 산화 반응을 연쇄적으로 전파시켜 체내에서 조직 손상을 일으킬 수 있다.

대기중의 산소 (O_2)에는 2개의 비공유 전자가 평행한 쌍을 이루고 있어 활성화 되지 않으면 유기 분자들과 화학반응을 일으키기 어려운 구조로 되어 있다 (Fig. 1). 산소가 물로 환원되는 과정에서 첫 번째 단계로 1개의 전자를 받는 환원 반응 (monovalent reduction)을 통하여 superoxide (O_2^-)가 형성되고, 연속되는 1가 환원 (monovalent reduction)에 의해 과산화 수소 (hydrogen peroxide, H_2O_2), hydroxyl radical (OH)을 거쳐 최종적인 물이 형성되는데 이 과정에서 총 4개의 전자의 이동이 나타난다 (Fig. 2). 이러한 반응은 주로 미토콘드리아에서 일어나는데

Triplet Oxygen (ground state)	$\cdot O-O \cdot$	O_2
Singlet Oxygen	$O=O:$	
Superoxide	$\cdot O-O:$	O_2^-
Perhydroxyl Radical	$\cdot O-O:H$	HO_2
Hydrogen Peroxide	$H:O-O:H$	H_2O_2
Hydroxyl Radical	$H:O \cdot$	OH
Hydroxyl Ion	$H:O:$	OH
Water	$H:O:H$	H_2O

Fig. 1. Nomenclature of the various forms of oxygen.

cytochrome oxidase가 산소로 4개의 전자를 전달하는 기능을 하며, 전자를 정교하게 동시에 전달하여 거의 중간 단계를 거치지 않음으로써 활성 산소 중간 물질의 생성을 제한한다. 그럼에도 불구하고 이러한 반응의 1-2%는 중간단계를 거치게 되어 적은 양의 산소 유리기 (free radical)를 형성하게 된다¹⁰⁾. 지속적으로 생성되는 산소 유리기에 의한 조직 손상을 극소화하기 위해 체내에는 세포내 구획화 (cellular com-

partmentalization)라는 효율적인 방어 기전이 있다. 즉 세포내 소기관인 미토콘드리아, lysosome, peroxisome 및 세포질에서 각각 만들어진 활성 산소는 동일 소기관 내에 존재하는 효소계 및 비효소계 항산화계에 의해 제거되도록 되어 있다 (Table 1).

식세포 (phagocyte)는 병원체에 대한 방어를 목적으로 산소를 이용하여 산화제 (oxidants)를 생성한다. 이러한 식세포의 respiratory burst는 4개의 효소 (NADPH oxidase, superoxidase dismutase, nitric oxide synthase, myeloperoxidase)를 이용하여 각각 O_2^- (superoxide anion), H_2O_2 (hydrogen peroxide), NO (일산화 질소, nitric oxide), HOCl (hypochlorous acid)와 같은 산화제를 만들어 체내로 침입한 병원체를 파괴한다.

이러한 식세포로부터 유래한 산화제는 조직손상을 일으킬 수도 있는데, 최근의 연구들에서 myeloperoxidase에 의해 촉매되는 염소화 산화 반응 (chlorinating oxidative reaction)들의 중요성이 부각되고 있다. 죽상경화 조직에서 활성화된 myeloperoxidase가 거품세포 (foam cell)와 함께 존재하는 것이 확인되었고¹¹⁾, myeloperoxidase에 의해 생성되는 산화제

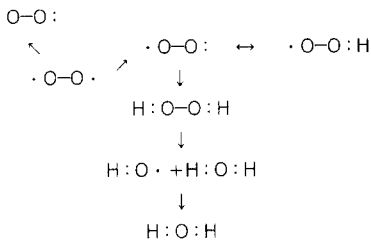


Fig. 2. Process of O_2 reduction and formation of H_2O ; Activation states of oxygen. Non-activated oxygen is a biradical. From this triplet state it can be activated by either reversing the spin on one of the unpaired electrons to form singlet state or by reduction.

Table 1. Endogenous Antioxidants

Agent	Comments
Enzymatic antioxidants	
Cytochrome oxidase system	Detoxifies 95-99% of O_2 in cell
Superoxide dismutase (SOD)	Detoxifies superoxide anion
Catalase	Detoxifies hydrogen peroxide
Glutathione peroxidase	Detoxifies hydrogen peroxide
Peroxidase	Detoxifies hydrogen peroxide
Nonenzymatic antioxidants	
Lipid soluble antioxidants	
α -Tocopherol	Vitamin E
β -Carotene	Vitamin A precursor
Water soluble antioxidants	
Glutathione	
Ascorbic acid	Vitamin C
Urate	Scavenges O_2 , OH
Cysteine	Scavenges O_2 , OH
Albumin	Scavenges LOOH, HOCl
Bilirubin	Scavenges O_2 , OH
Ceruloplasmin	Possible mechanism similar to SOD
Transferrin	Binds circulation iron
Lactoferrin	Binds circulation iron
Ferritin	Binds tissue iron

인 HOCl의 최종 반응산물들이 죽상경화 병변과, 산화 저밀도 지단백 (oxidized LDL)에서 발견되어¹²⁾, 식세포의 활성화 및 산화성 스트레스와 죽상경화증의 발병과의 관계를 나타내는 소견으로 제안되었다.

산화성 스트레스는 산화제의 생성이 항산화 능력을 초과하는 조건에서 일어나게 되는데, 산화제들은 단백질, 지질, 탄수화물 DNA와 같은 중요한 분자들을 산화시켜 조직 손상을 야기한다.

말기 신부전증 환자에서의 산화성 스트레스

1. 산화성 스트레스의 생화학적 지표

만성 신부전증 환자, 특히 유지 투석을 받고 있는 환자들은 만성 염증 상태로 존재하는 것으로 알려져 있다¹³⁻¹⁵⁾. 이러한 만성 염증 상태는 염증세포의 반복적인 자극을 일으켜 식세포의 생성물인 활성 산소의 체내 축적을 초래한다¹⁶⁾. 주로 대식세포의 myeloperoxidase에 의해 형성되는 활성 산소가 산화성 스트레스를 초래하는 것으로 보고되고 있다¹⁷⁾. 알부민은 체내에서 중요한 항산화제로 알려져 있는데¹⁸⁾ 만성 신부전증에서 흔히 동반되는 저 알부민혈증은 이들 환자에서 산화성 스트레스를 초래 할 수 있는 요인으로 생각되고 있다. 이러한 요인들에 의해 산화의 부하가 증가된 요독증의 환경에서 체내 지질, 단백질, 탄수화물 등의 산화가 일어남으로써 여러 합병증들이 초래될 수 있다. 체내에서 산화 반응의 중간 산물은 매우 불안정하고 체내 반감기가 짧아 확인하기 어렵기 때문에, 어떤 질환에서 산화반응이 질병의 진행에 미치는 영향을 정확히 알기 어렵다. 이러한 한계는 안정된 최종 산화물을 확인함으로써 해결될 수 있는데, 환자의 혈장과 같이 쉽게 접근할 수 있는 표본에서 특정 산화 반응의 최종 산화물의 농도를 측정함으로써 산화성 손상이 특정 질환에 미치는 영향을 추론할 수 있다¹⁹⁾. Table 2에는 산화과정을 거쳐 생성된 최종 물질들을 나열한 것으로 이러한 화합물들은 산화성 스트레스의 생화학적 지표로 이용되고 있다.

혈액투석을 받고 있는 말기 신부전증 환자에서 산소 유리기에 의한 지질, 아포 지단백 및 지단백의 산화가 여러 연구들에서 확인되었는데^{20, 21)}, 특히 산화 저밀도 지단백은 죽상경화증 발병과 관계가 있다.

산화반응으로 변형된 혈장 단백질과 아미노산은 생체 내 산화성 스트레스의 유용한 생화학적 지표인데, 혈

장 단백질은 반감기가 길고, 생화학적 반응이 좀더 명확하게 알려져 있기 때문에, 혈장 지질 보다 좀더 특이적인 산화반응의 결과를 추론 할 수 있다. 예를 들면 아미노산 중 tyrosine기의 산화는 산화제에 따라 3-chlorotyrosine이나 3-nitrotyrosine 혹은 dityrosine을 생성할 수 있는데, 각각 다른 산화제인 HOCl, NO, OH에 의해 최종 산화물이 결정된다. 혈액투석 환자의 혈장에서 정상 대조군에 비해 3-nitrotyrosine이나 dityrosine의 농도는 차이가 없었으나, 3-tyrosine의 농도가 증가된 소견이 관찰되었는데¹⁷⁾, 3-chlorotyrosine은 특이적으로 myeloperoxidase의 촉매에 의해 생성되는 물질이다. 이러한 소견은 요독증 환자의 산화성 스트레스에서 대식세포의 역할을 시사하는 것이다. Witko-Sarsat 등은 tyrosine과 같은 아미노산의 산화에 의해 단백질의 교차 결합과 분절이 일어나 advanced oxidized protein products (AOPP)가 형성되고 이것은 염증반응을 매개하는 등 요독으로 작용할 수 있을 것으로 제안하였다²²⁾.

2. 산화 저밀도 지단백과 심혈관 질환

Table 2. In vivo Oxidative Stress Biomarkers Useful in Evaluating Uremia

Lipids
Malondialdehyde and other aldehydes
Lipid hydroperoxides
Oxidized low-density lipoprotein (LDL)
Advanced lipoxidation end products (ALE)
Arachidonic acid derivatives
F ₂ isoprostanes
Isolevuglandins
Carbohydrates
Reactive aldehydes
Advanced glycosylation end products (AGE)
Amino acids
Cysteine/cystine
Homocysteine/homocystine
Isoaspartate-3-chlorotyrosine
Dityrosine
3 nitrotyrosine
Proteins
Thiol oxidation
Carbonyl formation
Advanced oxidation protein products (AOPP)
DNA
8 hydroxy 2' deoxyguanine

지단백의 산화는 죽상경화증 발병의 시작에 중요한 단계임이 근래의 연구에서 확인되었다²³⁾. 산소 유리기는 심근의 수축기능 장애를 초래하는 것으로 보고되었고²⁴⁾, 또한 ROS는 세포 신호전달, 유전자 전사, 세포분열, 아포프토시스 및 혈관 수축에 관여하는 것으로 밝혀지게 되었다²⁵⁾. 따라서 산화성 스트레스는 죽상 경화증의 발생과 진행, 심근 기능 부전 및 혈관 변형과 비후를 초래할 것으로 생각되고 있다.

죽상경화증의 초기 병변은 혈관 내피세포의 손상으로 시작되는데 이는 혈장 지질과 염증 세포들의 혈관벽 내막하 공간으로의 접근을 허용하게 된다. 염증세포들에 의해 생성된 ROS는 저밀도 지단백 (LDL)을 산화시키고²⁶⁾, 산화 저밀도 지단백은 단핵구-대식세포에 탐식된다. 세포내에 많은 양의 산화 저밀도 지단백이 쌓이게 되면 대식세포는 거품세포 (foam cell)로 변하게 되는데, 이것은 죽종 (atheroma)의 중요한 구성 요소이다 (Fig. 3)²⁷⁾. 거품세포 형성 외에도, 산화 저밀도 지단백은 죽상경화증을 진행시키는데 다른 중요한 역할들을 하는 것으로 알려져 있다. 산화 저밀도 지단백은 주위 혈관 내피세포를 손상시켜 endothelin의 발현을 높이고²⁸⁾, 일산화 질소 (NO)의 발현을 낮추며²⁹⁾, 부착물질 (adhesion molecule)의 발현을 높여 혈소판과 단핵구의 혈관벽 부착을 촉진시킨다 (Fig. 3)³⁰⁾. 또한 산화 저밀도 지단백은 혈관 내피세포의 아포프토시스를 일으키고³¹⁾, 혈관 평활근 세포의 이동과 증식을 유도한다³²⁾. 실험 동물에서 비타민 E와 같은 항산화제가 내피세포 기능 부전과 죽상경화증의 진행을 예방하는 소견이 관찰되었는데³³⁾, 이는 죽상경화증의 발병과 산화성 스트레스의 관련성을 시사하는 소견이라 하겠다.

3. “carbonyl stress”와 “thiol stress”

탄수화물, 지질 및 아미노산의 산화반응으로 활성 알데하이드 (reactive aldehyde)가 형성 될 수 있는데³⁴⁾ 생화학적으로 carbonyl (C=O)기를 확인함으로써 알데하이드의 축적 정도를 측정 할 수 있다. 활성 알데하이드는 만성 신부전증 환자의 혈장에서 정상 대조군에 비해 10배 정도 높은 소견들이 관찰되었다³⁵⁾. 탄수화물의 산화에 의해 생성된 활성 알데하이드는 lysine기와 같은 단백질의 amine기와 비가역적 반응을 일으켜 advanced glycosylation endproducts (AGEs)를 생성함으로써 여러 합병증들을 초래할 수 있다.

AGEs는 죽상경화증과 같은 혈관 질환발병에 관여하는데, AGEs는 특히 수용체 (RAGE)와의 작용으로 부착물질의 발현을 증가시키고, 순환 단핵구의 혈관벽 부착을 촉진시킴으로써 죽상경화증을 야기한다^{34, 36)}.

Malondialdehyde와 같은 지질의 산화에 의해 형성된 반응성 알데하이드는 단백질의 amine기와 반응을 일으켜 advanced lipoxidation end products (ALEs)를 생성한다³⁷⁾. 만성 신부전증 환자의 죽상경화증 병변을 면역화학적으로 관찰하여, ALEs와 AGEs를 확인하였고³⁸⁾, 혈장에서 ALEs와 AGEs의 농도는 상관관계가 있는 것이 관찰되었다³⁷⁾.

이러한 소견은 만성 신부전증에서 ALEs와 AGEs 생성은 같은 기전에 의해 일어나게 되고, 과도하게 축적된 활성 carbonyl기에 의한 현상, 즉 만성 신부전증은 “carbonyl stress” 상태로 표현 될 수 있다³⁷⁾.

말기 신부전증에서 β 2-microglobulin에 의한 유전분증 (amyloidosis)이 초래되는 병태생리적 기전은 확실치 않지만, β 2-microglobulin의 생화학적 변형이 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 반응성 알데하이드에 의해 AGEs로 변형된 β 2-microglobulin은 유전분의 축적을 일으키고³⁹⁾ 또한 단핵구의 AGEs 수용체 (RAGE)와 결합하여, 단핵구의 활성화를 유도한다⁴⁰⁾. 단핵구의 침윤은 β 2-microglobulin 유전분증에서 조직 파괴에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다.

“thiol”은 유기 황화합물의 일종으로 SH기를 가지고 있으며, 가역적으로 disulfide 화합물을 형성하고, 단백질의 SH/SS (disulfide)의 균형상태에 의해 세포내와 세포외에서 환원상태를 유지하는데 필수적 역할을 한다⁴¹⁾. Disulfide의 결합의 형성과 분해는 주위환경의 산화-환원 상태와 관계가 있고, 여러 효소의 활성과 물질이동 과정에 관여하므로, thiol의 산화는 단백질의 구조와 기능에 중요한 영향을 미친다⁴¹⁾. 체내에는 혈장 단백질과 관련된 thiol기 외에 aminothiolo로 알려진 분자량이 작은 sulfur기를 가지는 아미노산인 homocysteine, cysteine, cysteinylglycine, glutathione 등이 존재한다. 이러한 thiol은 세포내와 세포외액의 항산화 방어계에 중요한 역할을 하는데⁴²⁾, 특히 혈장을 포함한 세포외액에는 superoxide dimutase, catalase, glutathione과 같은 항산화제들이 거의 없기 때문에 세포외액의 환원상태를 유지하는데 중요한 기능을 한다⁴³⁾. Soriani 등은 혈장 단백질과 관련된 free

thiol이 유리기와 myeloperoxidase에 의해 생성된 산화제를 청소하는데 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다⁴⁴⁾. 말기 신부전증 환자들에서는 산화성 부하의 증가로 산화-환원 thiol의 혈장 농도 비가 정상 대조군에 비해 높은 것으로 관찰되었다⁴⁵⁾. 이러한 소견은 thiol의 산화의 증가와 함께 환원 thiol의 감소로 인한 것이며 요독 혈장의 산화-환원 상태를 반영한 것이다.

체의 연구에서 산화 cysteine은 혈관 평활근 세포를 활성화 시켜 superoxide와 같은 활성 산소의 합성을 증가시키고, 궁극적으로 혈관벽 손상을 일으키는 등, 본래의 혈관 독성이 강화되는 소견이 관찰되었다⁴⁶⁾. 이러한 소견을 토대로 말기 신부전증 환자에서 축적된 산화 thiol은 요독으로 작용하는 일종의 “thiol stress”를 초래하여 혈관을 포함한 여러 장기의 손상을 일으킬 수 있을 것으로 가정할 수 있다.

4. 산화성 스트레스와 염증상태 및 영양결핍과의 관계

염증상태는 죽상경화증의 발병과 관계가 있는 것으로 알려져 있다⁴⁷⁾. 염증 상태는 말기 신부전증 환자에서 흔히 관찰 될 수 있는 특징이며, 30-50%의 만성 신부전증 환자들에서 활성화된 염증 반응을 나타내는 혈청학적 소견을 관찰 할 수 있다⁴⁸⁾. 여러 급성기 반응 단백질 (acute phase response protein)들 중 C-reactive protein (CRP)가 심혈관 질환의 발병을 예측하는 위험인자로 가장 많이 알려져 있고⁴⁹⁾, 만성 신부전증 환자에서도 증가된 혈장 CRP는 심혈관 질환 사망률의 증가와 관계가 있다는 결과의 최근의 일련의 연구들이 있었다⁵⁰⁾.

만성 신부전증 환자에서는 호중구 (neutrophil)가 반복된 자극에 미리 감각된 상태에 있어 활성 산소와 cytokine 합성이 증가되어 있는 것을 보고하였다⁵¹⁾. 또한 산화성 부하 증가로 인하여 축적된 AGEs는 고유 수용체인 RAGE에 작용하여 단백질에 의한 interleukin-6 (IL-6)의 합성을 증가시키고, 간접적으로 간에서 CRP 형성을 증가시켜 염증 상태를 일으키는 것으로 알려져 있다⁵⁰⁾. 이러한 소견들로 만성 신부전증에서 산화성 스트레스와 염증상태는 관련이 있으며, 심혈관계 질환 발병에 상승적으로 작용할 수 있을 것으로 추론할 수 있다. Nguyen-Khoa 등은 혈액투석 환자에서 혈장 CRP 농도와 지질 과산화물의 생화학적 지표 중 하나인 thiobarbituric acid reaction sub-

stance (TBARS)가 양의 상관 관계를 나타내고, 혈장 α -tocopherol의 농도와는 음의 상관관계를 나타내는 소견을 관찰하였다⁵²⁾. 이러한 소견은 염증의 생화학적 지표와 산화성 스트레스의 생화학적 지표 사이에 중요한 병태생리적 관련성이 있음을 나타내는 것인데, 향후의 연구 결과들이 만성 신부전증에서 염증과 산화성 스트레스의 관련성에 대해 보다 명확한 결론을 얻을 것으로 생각된다.

다양한 항산화 효소의 작용으로 세포내는 고도의 환원상태로 유지되지만, 세포외액에서는 항산화제가 매우 낮은 농도로 존재한다⁴³⁾. 혈장에서 가장 중요한 항산화제는 thiol기인데 알부민 분자에 대부분 위치하고 있다. Thiol기의 혈장 농도는 500 μ mole/L 정도이며, HOCl 및 다른 산화제를 청소한다⁵³⁾. Ascorbate도 중요한 세포외액 항산화제 이지만 thiol기에 의한 알부민의 항산화 작용은 양적으로 ascorbate의 10배 이상이다⁵⁴⁾. Thiol에 의한 항산화작용 외에 알부민은 여러 산화제에 의해 선택적으로 산화되어 지단백이나 혈관벽의 산화 손상을 방지하는 “suicide scavenger”로 기능한다^{43, 53)}. 말기 신부전증 환자의 저알부민 혈증과 심혈관 질환 사망률과 상관관계가 여러 단면적 연구들에서 관찰되었는데⁵⁵⁻⁵⁷⁾, 이러한 소견들을 근거로 저알부민 혈증과 산화성 스트레스의 병태생리적 관련성과 심혈관 질환의 발병의 상관관계를 추론 할 수 있다. Stenvinkel 등은 영양상태가 나쁜 환자에서 산화성 스트레스가 더 증가되어 있는 소견을 관찰하였는데⁵⁸⁾, 영양결핍과 함께 저알부민 혈증이 있는 환자에서 thiol기의 감소로 인한 혈장 항산화 기능의 감소로 산화성 스트레스가 증가하고 이로 인하여 심혈관 질환 발병이 야기되는 것으로 생각할 수 있다.

산화성 스트레스에 의한 혈관 손상의 가설은 증가된 염증반응과 저알부민 혈증은 산화성 스트레스를 증가 시킴으로써, 심혈관 질환 발병위험에 상승적으로 작용 할 수 있다는 것이다. 염증반응은 식세포에 의한 산화제의 생성을 증가시키고, 저알부민 혈증에 의한 항산화능의 감소는 산화성 스트레스의 부하를 증가시킬 수 있다. 말기 신부전증에서 관찰된 영양결핍과 심혈관 질환의 발병의 관계, 그리고 증가된 염증상태와 심혈관 질환의 발병의 관계는 산화성 스트레스에 의한 하나의 현상으로 설명될 수 있는데, 향후의 연구 결과들을 주목해야 할 것이다.

복막투석 환자에서의 산화성 스트레스

유지투석을 받고 있는 환자들의 산화성 스트레스에 대한 연구들은 대부분 혈액투석 환자들을 대상으로 한 것이었다. 투석막의 생체 부적합성으로 중성구의 활성화에 의한 산화제의 생성이 혈액투석 환자에서 증가된 산화성 스트레스의 원인으로 생각되고 있다⁸⁾.

유지 복막투석 환자에서도 산화성 스트레스의 부하가 증가되어 있는 소견들이 보고되었다^{59, 61)}. 본 교실에서 시행한 연구에서도 복막 투석 환자에서 정상 대조군에 비해 산화성 스트레스의 생화학적 지표인 혈장 MDA 농도가 증가된 소견을 관찰 할 수 있었다⁶²⁾.

혈액투석 환자와 복막투석 환자의 산화성 스트레스 정도를 직접 비교한 연구는 거의 없는 실정이다. 투석 방법의 차이가 산화성 스트레스에 미치는 영향을 고려할 때 복막투석은 혈액투석에 비해 생체 적합성 면에서 유리한 점이 있을 것으로 생각할 수 있다. 그러나 Cianciaruso 등⁶³⁾에 의한 혈액투석 환자와 복막투석 환자의 영양상태를 비교한 단면적 연구에서 복막투석 환자에서 영양결핍상태의 빈도가 높은 것으로 관찰되었으며, 따라서 항산화제의 감소로 복막투석 환자에서 혈액투석 환자에 비해 상대적으로 산화성 스트레스가 클 것으로 생각 될 수 있다. Ceballos-Picot 등⁶⁰⁾의 연구에서 혈액투석 환자의 혈장 glutathione peroxidase와 reductase의 활성도가 복막투석 환자에 비해 낮은 것으로 관찰되어 혈액투석 환자의 산화성 스트레스 부하가 더 심한 것으로 해석되었다. 그러나 Ross 등⁶¹⁾의 연구에서는 혈액과 적혈구 glutathione 농도로 해석한 산화성 스트레스의 부하에서 혈액투석 군과 복막투석군의 차이가 없는 것이 관찰되었다.

동일한 위험인자를 가진 구성원의 양군을 보다 적합한 생화학적 지표로 비교한 향후의 연구의 결과가

투석방법에 의한 산화성 스트레스 부하의 차이에 대한 결론을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

치료적 시도

말기 신부전증에서 산화성 스트레스가 심혈관 질환의 발병에 영향을 미칠 수 있을 것이라는 가설하에 강력한 지용성 항산화제인 α -tocopherol의 투여 효과에 대한 임상적 시도들이 있어 왔다.

여러 임상적 연구들에서 말기 신부전증 환자에게 α -tocopherol을 이용한 치료로 지단백의 산화와 같은 생화학적 지표의 호전과 혈관 병변의 진행의 방지 등과 같은 효과를 보고하고 있다⁶⁴⁻⁶⁷⁾ (Table 3). SPACE (Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in End-Stage Renal Disease) 연구⁶⁸⁾는 무작위 이중 맹검 위약투여 대조 연구로 고용량의 α -tocopherol 투여가 이미 심혈관 질환에 이환 되어 있는 혈액투석 환자에서 심혈관 질환의 예후와 2차적 예방에 미치는 영향에 대한 것이었다. 6개 투석센터에서 40-75세의 196명의 환자를 α -tocopherol 800 IU를 투여한 군 (97명)과 위약 투여군 (99명)으로 구분하여 평균 519일간 추적 관찰 하였는데, 새로운 심근 경색증의 발병 등과 같은 심혈관 질환의 이환율은 투약군에서 유의하게 작았지만, 심혈관 질환에 의한 사망률을 포함한 총 환자의 사망률에 있어서는 유의한 차이가 없었다.

말기 신부전증에서 산화성 스트레스의 완화를 위한 항산화제 투여는 향후 적절한 표준용량의 결정 및 치료효과를 감시할 수 있는 보다 적합한 생화학적 지표의 선택 등과 같은 문제들의 표준화를 위한 연구들이 필요하리라 생각된다.

Table 3. Summary of Recent Studies Directed at Correcting Oxidative Stress in ESRD Patients

Study	n	Modality	Dose	Oxidation stress marker	Outcome
Maccarone et al. ⁶⁴⁾	13	HD	300 mg im qd	Membrane peroxidation	↓
Islam et al. ⁶⁵⁾	17/16	PD/HD	800 IU po qd	LDL susceptibility to oxidation	↓
Mune et al. ⁶⁶⁾	50	HD	Hemodialyzer	LDL-MDA	↓
				Oxidized LDL	↓
				Aortic calcification	↓
Miyazaki et al. ⁶⁷⁾	12	HD	Hemodialyzer	Oxidized LDL	↓

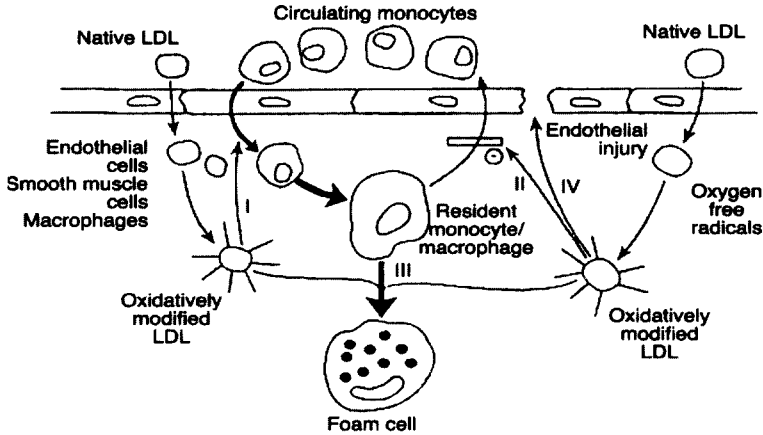


Fig. 3. Potential mechanism for the role of oxidatively-modified low-density lipoprotein (LDL) in atherogenesis.

맺 음 말

심혈관 질환에 의한 사망률은 말기 신부전증 환자에서 여전히 높은 상태이며, 발병원인은 다양하다. 산화성 스트레스를 양적으로 측정하고, 치료 효과를 판정할 수 있는 표준이 되는 생화학적 지표가 없는 실정이지만, 말기 신부전증 환자에서 증가된 산화성 스트레스의 여러 증거들이 관찰되고 있다. 산화성 스트레스로 인한 지단백의 산화, homocystein이나 cysteine과 같은 thiol의 산화, 활성 알데하이드의 과도한 생성과 중요한 혈장 항산화제의 부족이 죽상경화증의 발병의 기전으로 작용할 수 있을 것으로 추론되고 있다. 특히 말기 신부전증에서 죽상경화증의 발병과 관련성이 있는 것으로 알려진 염증상태와 영양결핍은 산화성 스트레스를 일으키는 원인으로 생각되고 있어 상호 병태생리적 관련성이 제기되고 있다.

SPACE 연구 결과의 일부는 매우 고무적이며, 말기 신부전증 환자에서의 항산화제 치료의 결과를 보다 명확히 판단할 수 있는 향후의 연구들이 현재 추론되고 있는 산화성 스트레스의 역할과 다른 위험인자들과의 상호 관련성을 좀더 확실히 규명할 수 있고 그 결과로 심혈관 질환의 사망률을 개선시킬 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 2):112-119, 1998
- 2) Baigent C, Burbury K, Wheeler D: Premature cardiovascular disease in chronic renal failure in chronic renal failure. *Lancet* 356:147-152, 2000
- 3) Fleischmann EH, Bower JD, Salauheeden AK: Risk factor paradox in hemodialysis: Better nutrition as a partial explanation. *ASAIO J* 47:74-81, 2001
- 4) Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E: Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: Is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia. *Am J Kidney Dis* 38 (Suppl 1):S4-S7, 2001
- 5) Becker BN, Himmerfarb J, Henrich WL, Hakim RM: Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: A hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factor. *J Am Soc Nephrol* 8: 475-486, 1997
- 6) Cheung AK, Sarnak JM, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS, The Hemodialysis (HEMO) Study: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58:353-362, 2000
- 7) Yeun JY, Kaysen GA: C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis.

- sis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **9**: 621-630, 2000
- 8) Loughrey CM: Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee PT, Trimble ER: Oxidative stress in haemodialysis. *QJM* **87**:679-683, 1994
 - 9) Marx JL: Oxygen free radicals linked to many diseases. *Science* **235**:529-531, 1985
 - 10) Papa S, Skulachev VP: Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis, and aging. *Mol Cell Biochem* **174**:305-319, 1997
 - 11) Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW: Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* **94**:437-444, 1994
 - 12) Hazen SL, Heinecke JW: 3-chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest* **99**:2075-2081, 1997
 - 13) Owen WF, Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **54**:627-636, 1998
 - 14) Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr R, Hakim RM: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* **55**:1945-1951, 1999
 - 15) Kim SB, Yang WS, Park JS: Role of hypoalbuminemia in the genesis of cardiovascular disease in dialysis patients. *Perit Dial Int* **19**:S144-S149, 1999
 - 16) Ward RA: Phagocytic cell function as an index of biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* **9**: 46-56, 1994
 - 17) Himmelfarb J, McMenamin EM, Loseto G, Heinecke JW: Myeloperoxidase-catalyzed 3-chlorotyrosine formation in dialysis patients. *Free Radic Biol Med* **31**:1163-1169, 2001
 - 18) Soriani M, Pietraforte D, Minetti M: Antioxidant potential of anaerobic human plasma: Role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. *Archi Biochem Biophys* **312**:180-188, 1994
 - 19) Pryor WA: Oxidative stress status: OSS, BOSS, and "Wild Bill" Donovan. *Free Radic Biol Med* **27**:1135-1136, 1999
 - 20) Salmon RG, Kaur K, Podrez E, Hoff JF, Krushinsky AV, Sayer LM: HNE-derived 2-phenylpyrroles are generated during oxidation of LDL, are more prevalent in blood plasma from patients with renal disease or atherosclerosis, and are present in atherosclerotic plaques. *Chem Res Toxicol* **13**: 557-564, 2000
 - 21) Ziouzenkova O, Asatryan L, Akaml M, Tetta C, Wratten ML, Loseto-wich Gena, Jurgens Gunther, Heinecke J, Sevanian A: Oxidative cross-linking of ApoB100 and hemoglobin results in low density lipoprotein modification in blood. *J Bio Chem* **274**:18916-18924, 1999
 - 22) Witko-Sart V, Gausson V, Descamps-Latscha B: Are advanced oxidation protein products potential uremic toxin? *Kidney Int* **63**:S11-S14, 2003
 - 23) Westhuyzen J: The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update. *Ann Clin Lab Sci* **27**:1-10, 1997
 - 24) Rigatto C, Singal PK: Oxidative stress in uremia: impact on cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dialysis* **12**:91-96, 1999
 - 25) Allen RF, Tresini M: Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med* **28**:463-499, 2000
 - 26) Heinecke JW: Pathways for oxidation of low density lipoprotein by myeloperoxidase: tyrosyl radical, reactive aldehydes, hypochlorous acid and molecular chlorine. *Biofactors* **6**:145-155, 1997
 - 27) Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr: Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* **337**:408-416, 1997
 - 28) Achmad TH, Winterscheidt A, Lindenmann C, Rao GS: Oxidized low density lipoprotein acts on endothelial cells in culture to enhance endothelin secretion and monocyte migration. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **19**:153-159, 1997
 - 29) Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Campagnola M, Pastorino AM, Lo Cascio V, Sawamura T: The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *J Biol Chem* **276**:13750-13755, 2001
 - 30) Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB, Pastorino AM, Lo Cascio V: Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med* **22**:117-127, 1997
 - 31) Benoist H, Salvayre R, Negre-Salvayre A: Oxidized LDL-induced apoptosis. *Subcell Biochem* **36**:123-150, 2002

- 32) Shen CM, Mao SJ, Huang GS, Yang PC, Chu RM: Stimulation of smooth muscle cell proliferation by ox-LDL and acetyl LDL-induced macrophage-derived foam cells. *Life Sci* **70**:443-452, 2001
- 33) Jessup W, Rankin SM, De Whalley CV, Houlton JR, Scott J, Leake DS: Alpha-tocopherol consumption during low-density-lipoprotein oxidation. *Biochem J* **265**:399-405, 1990
- 34) Uchida K: Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* **28**:1685-1696, 2000
- 35) Himmelfarb J, McMonagle E, McMennamin E: Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* **58**:2571-2578, 2000
- 36) Sakata N, Imanaga Y, Meng J: Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* **142**:67-77, 1999
- 37) Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW: Alterations in non-enzymatic biochemistry in uremia: Origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* **55**:389-399, 1999
- 38) Miyata T, Asahi K, Inagi R, Suzuki D, Horie K, Tatsumi K, Kurokawa K: Generation of protein carbonyls by glycooxidation and lipoxidation reactions with autooxidation products of ascorbic acid and polyunsaturated fatty acid. *FEBS Lett* **437**:24-28, 1998
- 39) Odani H, Oyama R, Titani K: Purification and complete amino acid sequence of novel beta2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* **168**:1223-1229, 1990
- 40) Miyata T, Hori O, Zhang J: The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a central mediator of the interaction of AGE-beta2 microglobulin with human mononuclear phagocytes via an oxidant-sensitive pathway. *J Clin Invest* **98**:1088-1094, 1996
- 41) Deneke SM: Thiol-based antioxidants. *Curr Top Cell Regul* **36**:151-180, 2000
- 42) Ueland PM, Mansoor MA, Guttormsen ABL: Reduced oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other amino thiols in plasma comprise the redox thiol status-A possible element of the extracellular antioxidant defense system. *J Nutr* **126**:1281S-1284S, 1996
- 43) Halliwell B, Gutteridge JMC: The oxidants of human extra cellular fluids. *Arch Biochem Biophys* **280**:1-8, 1990
- 44) Soriani M, Pietraforte D, Minetti M: Antioxidant potential of anaerobic human plasma: Role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. *Arch Biochem Biophys* **312**:180-188, 1994
- 45) Himmelfarb J, McMennamin E, McMonagle E: Plasma aminothiols oxidation in chronic renal failure. *Kidney Int* **61**:705-716, 2002
- 46) Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A: The role of sulfur containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* **262**:10098-10103, 1987
- 47) Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**:115-126, 1999
- 48) Stenvinkel P: Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* **10**:53-61, 2001
- 49) Largand WK, Visser CA, Hermens WT: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon? *Circulation* **100**:96-102, 1999
- 50) Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* **59**:407-414, 2001
- 51) Ward RA, McLeish KR: Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* **5**:1697-1702, 1995
- 52) Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Pascal De Bandt J, Kebede M, Salama L, Lambrey G, Witko-Sarsat V, Druke TB, Lacour B, Thevenin M: Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* **16**:335-340, 2001
- 53) Halliwell B: Commentary: Albumin-An important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* **37**:569-571, 1988
- 54) Hu ML, Louie S, Cross CE: Antioxidant protectin against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* **121**:257-262, 1993
- 55) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* **51**:1899-1911, 1999
- 56) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* **7**:728-736, 1996
- 57) Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly mea-

- sured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990
- 58) Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, Diczfalusy U: A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure: Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:2594-2600, 1998
- 59) Bonnefont-Rousselot D, Jaudon MC, Issad B: Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12:1399-1405, 1997
- 60) Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, Nguyen AT, Thevenin M, Jaudon MC, Zingraff J, Verger C, Jungers P, Descamps-Lastscha B: Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 21:845-853, 1996
- 61) Ross EA, Koo LC, Moberly JB: Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30:489-494, 1997
- 62) Kim SB, Yang SW, Min WK, Lee SK, Park JS: Reduced oxidative stress in hypoalbuminemic CAPD patients. *Perit Dialy Int* 20:290-294, 2000
- 63) Cianciaruso B, Brunor G, Kopple JD: Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 26:475-486, 1995
- 64) Maccarrone M, Taccone-Gallucci M, Meloni C: Activation of 5-lipoxygenase and related cell membrane lipoperoxidation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10:1991-1996, 1999
- 65) Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S: Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis* 15:217-224, 2000
- 66) Mune M, Yukawa S, Kishino M, Otani H, Kimura K, Hishikawa O, Takahashi T, Kodama N, Saika Y, Yamada Y: Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int Suppl* 71:S126-S129, 1999
- 67) Miyazaki H, Hatsuoka H, Table H, Usui M, Ueda S, Okuda S Imaizumi T: Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: Effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 101:1002-1006, 2000
- 68) Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE); Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 356:1213-1218, 2000