

장기간 복막투석이 복막의 형태적 및 기능적인 변화에 미치는 영향

동국대학교 의과대학 내과학교실

이 정 호

말기 신부전 환자는 국내에서도 매년 10% 이상 증가하고 있으며, 이들 대부분은 유지 투석으로 혈액투석과 복막투석 중의 하나를 선택하게 된다. 최근 초기 신대체 요법으로서의 복막투석은 혈액투석에 비해 많은 장점이 있다고 보고되고 있으며^{1,2)} 이로 인해 복막투석에 대한 관심이 더욱 증가하고 있는 실정이다. 하지만 생체 부적합한 투석액에 장기간 반복적으로 노출되는 경우 투석막으로서의 복막은 형태적으로나 기능적으로 심각한 변화를 초래하게 된다³⁻⁵⁾.

대표적인 복막의 형태적인 변화는 중피세포의 탈락, 신생혈관의 증식, 섬유모세포 활성화와 복막의 섬유화가 있으며, 기능적인 변화로는 점진적인 투과성 증가와 한외여과부전의 빈도 증가를 들 수 있다. 이러한 한외여과부전은 복막투석을 장기간 시행하는 환자에서 더 이상 복막투석을 지속할 수 없게 하는 중대한 원인 중 하나이다⁶⁾. 복막투석을 성공적으로 장기간 시행하기 위해서는 투석막으로서의 복막의 기능을 오랫동안 보존하는 것이 중요하다.

복막투석을 장기간 유지할 경우 여러 가지 문제점들이 나타나게 되며 이에 관여하는 요인으로는 동반된 질환, 복막염의 발생빈도, 영양상태, 투석의 적절도, 기술적 실패 등을 들 수 있다. 특히 임상에서 사용하고 있는 생체 부적합한 투석액 즉, 고농도 포도당(1.36-3.86 gm/dL), 높은 삼투압(364-485 mOsm/L), 낮은 pH(5.2-5.5) 등은 복막의 손상 및 많은 문제점을 초래하고 있는 실정이다.

형태적인 변화

1. 복막 내 후기당화산물 생성

단백질이나 다른 생물학적 화합물(biologic compound)에 존재하는 아미노군과 당이 반응하게 되면 Schiff 염기, Amadori 생성물, 3-deoxyglucosone 등

이 형성되고, 다시 여러 단계의 반응을 통해 보다 안정된 형태의 초기 당화산물이 생성된다⁷⁾. 일단 이렇게 시작된 반응은 당이 존재하지 않을지라도 계속적으로 진행되어 수 주일이 경과되면 비가역적인 형태의 후기당화산물이 형성된다⁸⁾. 최종산물인 후기당화산물은 내피세포 수용체, 평활근세포 수용체, 섬유아세포 수용체 및 혈관간세포 수용체와 같은 여러 수용체들과 결합하여 혈관누출, 응혈세포 증식과 기질축적 증가 등을 초래한다⁹⁾. 후기당화산물이 복막 내 축적되면 제4형 콜라겐, proteoglycan, laminin 등의 통합(integration)을 방해하여 혈관투과도를 증가시키는 것으로 Tsilbary 등¹⁰⁾은 보고하고 있으며, Rippe 등¹¹⁾은 후기당화산물이 기저막의 콜라겐 등을 변형시키고 이로 인해 확산저항이 감소되어 복막투과도가 증가한다고 하였으며, 이 등¹²⁾도 투석기간에 따라 증가하는 복강 내 후기당화산물 침착이 복막투과도와 연관이 있다고 하였다.

후기당화산물로 인한 복막의 손상을 줄이기 위해서 환자 입장에서는 수분섭취의 적절한 제한으로 고농도 투석액 사용을 피하는 것, 당뇨환자의 경우 혈당을 엄격하게 조절하는 것¹³⁾ 등을 들 수 있으며, 투석액 생산과정에서 열소독을 filtration법으로 대체하는 것¹⁴⁾, 투석액 내 당분해 산물의 농도를 낮추는 것¹⁴⁾, 포도당 대체물질로 포도당 중합체 용액인 icodextrin을 사용하는 것 등^{12, 15, 16)}의 방법으로 후기당화산물 생성인자 또는 조건을 없애는 방법을 시행할 수 있겠지만 대부분 효과가 미약하거나 경제적 문제로 현실적인 대안으로는 부족한 실정이다. 이에 다른 대안으로 OPB-9195, aminoguanidine 및 항산화제 등의 약제를 사용하여 후기당화산물 형성을 억제하는 방법이 연구되고 있다. 특히 이 등¹²⁾은 Icodextrin이 포도당 투석액보다 후기당화산물 생성을 줄일 수 있다고 했으며, 김 등¹⁷⁾은 복강 내 aminoguanidine 투여로 복막의 후기

당화산물의 발현이 현저하게 감소됨을 보고하였다.

2. 복막의 섬유화

합성된 반투막을 경계로 혈액이 투석액과 접하게 되는 혈액투석과 달리 복막투석은 투석액이 직접 복막에 접촉하게 된다. 이때 복막의 중피세포는 단순히 생물학적 투과장벽으로서의 역할 뿐만 아니라 다양한 대사기능을 지닌다^{3, 4)}. 따라서 복막투석의 효율성은 투석막으로써 복막의 장기적인 보존여부에 의해 결정된다. 생체 부적합한 투석액의 장기간 노출 또는 복막염 발생 시 복강 내에서 분비되는 여러 염증성 매개물과 cytokine에 의해 중피세포의 탈락, 중피세포 재생기전의 손상, 섬유아세포의 활성화로 인하여 복막섬유화가 초래된다. 이러한 변화는 복막의 중피 뿐만 아니라 중피하 간질 조직에도 나타나게 되어 복막의 용질수송에 영향을 미친다. 투석을 장기간 시행할 경우 저분자 용질에 대한 복막의 투과도가 증가하는 것을 볼 수 있는데 이는 투석액과 조직사이의 포도당 삼투압 차이를 신속하게 줄여 삼투압에 의한 한외여과를 현저히 감소시킨다. 따라서 복막섬유화를 감소시키거나 예방하는 것이 중요한 과제로 대두되고 있다.

복막손상의 최종경로인 복막섬유화를 막기 위한 여러 방법들이 시도되고 있다. 복막휴식이 한 가지 방법으로 알려져 있으나 한외여과부전의 종류, 휴식기간 및 휴식기간 중의 혈액투석으로의 전환 등에 대한 논란이 있는 상태이다⁶⁾. 약물요법으로는 복막의 산화적 손상을 막기 위하여 항산화제나 그 전구물질 또는 섬유화 억제제를 복막투석액에 첨가하고자 하는 시도들이 있고, 산소 유통기와 투석액 내의 cytokine 농도를 감소시키기 위한 다양한 방법들이 시도되고 있다^{18, 21)}. 특히 이 등²²⁾은 항섬유화 제제인 Pirfenidone 투여로 복막의 섬유화를 효과적으로 예방, 억제하고 복막의 과투과도를 향상시키는 효과가 있다고 보고하였다.

기능적인 변화 : 한외여과부전

복막투석을 장기간 유지하는 경우 복막염이나 한외여과부전으로 인한 기술적 실패가 가장 큰 문제점 중의 하나로 지적되어 왔고 이를 극복하여 기술적 생존율을 높이려는 연구가 활발히 진행되고 있다^{6, 23-25)}. 특히 한외여과부전 없이 장기 복막투석을 유지하기 위해서는 복막기능을 잘 보존하는 것이 중요하며, 이

를 위해 복막기능의 변화에 영향을 미치는 요인들을 가능한 줄여주는 것이 중요하다. 현재까지 알려진 복막기능의 변화에 미치는 요인들로는 복막투석의 기간, 복막염 발생 빈도 및 중증도, 고농도 포도당 투석액의 사용 등이 있다. Davies 등²⁶⁾은 지속성 외래 복막투석을 장기간 유지할 경우 복막기능의 변화, 즉 용질이동의 증가가 나타나는데 이러한 변화는 복막투석을 시작한지 3년까지는 시작 당시에 비해 큰 변화가 없으나 3년 이후부터 현저한 변화를 보인다고 하며, 이러한 복막기능의 변화로 인해 한외여과능도 감소한다고 하였다. 복막기능의 변화와 한외여과능의 감소는 한외여과부전을 초래하며, 복막투석을 6년 이상 장기간 유지할 경우 제1형 한외여과부전은 30% 정도에서 나타난다고 한다. Krediet 등²⁷⁾은 포도당 같은 저분자량 물질의 복막투과도는 대부분 복막의 조직학적 구조에 의한 크기 의존적 장벽이 아니라 복막 혈관 표면적에 의해 결정된다고 보고하였다. 장간 (splanchnic) 혈류 속도를 70%까지 줄인 동물실험 결과 실제 용질의 이동에 큰 영향이 없다는 보고²⁸⁾는 장간 혈류 속도보다도 복막 내 관류 모세혈관의 수가 더 중요하게 작용할 것으로 생각된다.

혈관내피세포 성장인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF)는 혈관투과도 인자라고도 하며, 대표적인 내피세포분열 유발인자이며 신생혈관 촉진인자로 알려져 있어²⁹⁾ 혈관의 수적증가 뿐만 아니라 투과도에 관여하는 중요한 인자이다^{30, 31)}. 이미 당뇨병으로 인한 증식성 망막증 진행에 VEGF가 중요한 요인으로 보고 된 바 있으며³²⁾, 유사 기전을 관찰할 수 있는 복막투석 환자의 복강 내 변화에 VEGF가 어떤 영향을 주는지에 대한 연구에서 Zweers 등³³⁾은 장기간 복막투석으로 인해 복강 내에서 VEGF가 만들어지며, Combet 등³⁰⁾은 장기간 투석이 nitric oxide synthase (NOS) 활성도를 높이고 VEGF가 증가되는 양상을 보고하였으며, 결국 이러한 결과로서 신생혈관의 증가로 복막투과도 증가를 초래한다고 하였다. 이 등¹⁷⁾도 고농도 포도당 투석액을 사용한 동물 실험에서 복막 내 혈관벽과 중피세포층에 VEGF 축적의 증가를 보고한 바 있다.

복막투석에서 이루어지는 한외여과는 투석액과 혈액사이의 삼투농도 차이에 의한 수분이동을 말하며, 한외여과부전의 주된 원인은 복막 유효면적의 증가로 인한 삼투압차의 급격한 소실과 복강 내에서 혈장으

로의 수분 재흡수가 증가되는 경우이다. 최근에 밝혀진 중요한 기전으로는 복막세포를 통한 수분이동의 장애가 한외여과부전에 기여한다는 것이다. 수분통로(Aquaporin, AQP)는 수분을 선택적으로 통과시키는 세포막 단백질로 세포 내 수분균형의 항상성을 유지하는 중요한 역할을 한다. 직혈구에서 AQP-1이 처음 발견된 이후³⁴⁾ 여러 장기에서 여러 아형들이 추가로 발견되었고^{35, 36)} 복막의 경우 AQP-1, AQP-3, AQP-4가 중피세포와 모세혈관벽에 분포하며^{37, 38)} 이 중 AQP-1이 주된 아형으로 알려져 있다. 고농도 용액을 이용한 경우 복막을 통한 수분의 한외여과의 50%가 ultrasmall pore를 통하여 이동하는 것으로 밝혀져 있고³⁹⁾, AQP-1은 복막 모세혈관의 내피세포에 주로 분포하는 ultrasmall pore에 해당하는 것으로 생각되며, 이는 AQP-1 knockout mice에서 삼투압에 의한 수분이동이 소실된 실험보고에 의해 확인할 수 있다. Lai 등⁴⁰⁾은 *in vitro* 실험에서 포도당에 노출되는 경우 AQP-1, AQP-3의 발현이 증가된다고 보고하였으며 Jenq⁴¹⁾와 Ota⁴²⁾ 등은 높은 오스몰 농도 자체의 영향으로 수분통로의 발현이 증가된다고 하였다. 이 등⁴³⁾은 같은 오스몰 농도의 삼투질 포도당과 만니톨이 함유된 투석액을 이용한 동물실험에서 포도당 자체에 의한 영향보다는 삼투질 농도가 수분통로 발현에 기여한다고 보고하였다. 수분통로 역시 단백질로서 장기간 포도당에 노출될 경우 이상 중합반응이 예상된다. 실제로 수분통로 발현의 차이가 없음에도 한외여과부전이 있는 환자에서 수분통로 단백질의 당화작용으로 그 기능이 저하되었을 것으로 예상하고 있다⁴⁴⁾.

요 약

장기간 복막투석은 신생혈관 형성, 복막섬유화 및 후기당화산물 생성 등으로 인한 복막투과 증가를 초래하며, 이는 복막투석 기간이 증가함에 따라 심해진다. 복막염의 예방과 보다 나은 생체적합한 투석액 개발이 요구된다.

참 고 문 헌

1) Collins AJ, Weinhandl E, Snyder JJ, Chen SC, Gilbertson D: Comparison and survival of hemodialysis and peritoneal dialysis in the elderly.

Semin Dial 15:98-102, 2002

2) Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M: Comparison of hemostatic disturbance between patients on CAPD and patient on hemodialysis. *Perit Dial Int* 21:158-165, 2001

3) Dobbie JW: The role of peritoneal biopsy in clinical and experimental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13(Suppl):S23-S26, 1993

4) Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA: Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma, and blood vessels in uremia and CAPD patients. In Nolph KD (ed): *Perit Dial*, 3rd ed. Kluwer Academic Publishers, Boston, p3, 1989

5) Frazier-Zessen MR, Kovacs EJ: Abdominal wall thickness as a means of assessing peritoneal fibrosis in mice. *J Immunol Methods* 162:115-121, 1993

6) Selgas R, Bajo MA, Castro MJ, Sanchez-Tomero JA, Cirugeda A: Managing ultrafiltration failure by peritoneal resting. *Perit Dial Int* 20:595-597, 2000

7) Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318:1315-1320, 1988

8) Booth AA, Khalifah RG, Todd P, Hudson BG: In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). Novel inhibition of post-Amadori glycation pathway. *J Biol Chem* 272:5430-5437, 1997

9) Vlassara H: Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycation end products. *J Lab Clin Med* 124:19-30, 1994

10) Tsilibary EC, Charonis AS, Reger LA, Wohlhuter RM, Furcht LT: The effect of nonenzymatic glycosylation on the binding of the main noncollagenous NC1 domain to type IV collagen. *J Biol Chem* 263:4303-4308, 1988

11) Rippe B: Pathophysiological description of the ultrastructural changes of the peritoneal membrane during long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 59:213-220, 1991

12) Lee JH, Reddy DK, Saran R, Moore HL, Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R: Advanced glycosylation end-products in diabetic rats on peritoneal dialysis using various solutions. *Perit Dial Int* 20:643-51, 2000

13) Traverso N, Odetti P, Pronzato MA, Marinari UM, Cottalasso D: Intensive insulin treatment reduces the accumulation of oxidation and glycation end-products in diabetic rat collagen. *Aging* 9:432-433, 1997

- 14) Wieslander A, Deppisch R, Svensson E, Forsback G : In vitro biocompatibility of a heat sterilized, low toxic and less acidic fluid for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* **15**:158-164, 1995
- 15) Dawnay A, Millar D : Glycation and advanced end-product formation with icodextrin and dextrose. *Perit Dial Int* **17**:52-58, 1997
- 16) Garosi G, Gaggiotti E, Monaci G, Brardi S, Di Paolo N : Biocompatibility of a peritoneal dialysis solution with amino acids : Histological evaluation in the rabbit. *Perit Dial Int* **18**:610-619, 1998
- 17) 김용석, 김승기, 이원재, 이창화, 김용섭, 이정호 : 복막 내 후기당화산물 및 혈관 내피세포 성장인자의 발현이 복막투과도에 미치는 영향. (Abstract) *대한신장학회지* **21**:S130, 2002
- 18) Breborowicz A, Patrikarea A, Martis L, Oreopoulos DG : L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate and N-acetylcysteine as precursors of intracellular glutathione in human peritoneal mesothelial cells. *Blood Purif* **14**:1-7, 1996
- 19) Breborowicz A, Wieczorowska K, Martis L, Oreopoulos DG : Glycosaminoglycan chondroitin sulfate prevents loss of ultrafiltration during peritoneal dialysis in rats. *Nephron* **67**:346-350, 1994
- 20) Wieczorowska K, Breborowicz A, Martis L, Oreopoulos DG : Protective effect of hyaluronic acid against peritoneal injury. *Perit Dial Int* **15**:81-83, 1995
- 21) Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG : Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine : a comparative study in the rat. *Fertil Steril* **40**:369-372, 1983
- 22) 이창화, 김용석, 이정호 : 만성 복막투석 동물모델에서 복막 섬유화에 대한 Pirfenidone의 억제 효과. *대한신장학회지* **22**:374-381, 2003
- 23) Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkatt J, Coles G, et al. : Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* **20**(Suppl 4):S5-S21, 2000
- 24) Tzamaloukas AI : Avoiding the use of hypertonic dextrose dialysate in peritoneal dialysis. *Seminars in Dialysis* **13**:156-159, 2000
- 25) Rippe B, Simonsen O, Heimburger O, Chritensson A, Stelin G, Haraldsson B, et al. : Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* **59**:348-357, 2001
- 26) Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI : What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* **54**:2207-2217, 1998
- 27) Krediet RT, Zemel D, Imholz ALT, Struijk DG : Impact of surface area and permeability on solute clearances. *Perit Dial Int* **14**(suppl 3):S70-S77, 1994
- 28) Greene JA Jr, Lapco L, Shostak A, Welch PG, Lee RE, Maher JF : Splanchnic volume, not flow rate, determines peritoneal permeability. *ASAIO Trans* **35**:583-587, 1985
- 29) Ferrara N, Davis-Smyth T : The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* **18**:4-25, 1997
- 30) Combet S, Miyata T, Moulin P, Pouthier D, Goffin E, Devuyt O : Vascular proliferation and endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposure to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* **11**:717-728, 2000
- 31) Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, Brett J, Wang F, Familletti PC, Pan YC, Olander JV, Connolly DT, Stern D : Vascular permeability factor : a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med* **172**:1535-1545, 1990
- 32) Tanaka Y, Katoh S, Hori S, Minura M, Yamashita H : Vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Lancet* **349**:1520, 1997
- 33) Zweers MM, Struijk MM, Smit W, Krediet RT : Vascular endothelial growth factor in peritoneal dialysis : A longitudinal follow-up. *J Lab Clin Med* **137**:125-132, 2000
- 34) Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agre P : Identification, purification, and characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* **263**(15):634-634, 1988
- 35) Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Agre P : Distribution of the aquaporin CHIP in secretory and resorptive epithelia and capillary endothelia. *Proc Natl Acad Sci* **90**:7275-7279, 1993
- 36) King LS, Nielsen S, Agre P, Brown RH : Decreased pulmonary vascular permeability in aquaporin-1-null humans. *Proc Natl Acad Sci* **99**:1059-1063, 2002
- 37) Carlsson O, Zakaria ER, Rippe B : In vivo inhibition of transcellular water channels (aquaporin-chip) during acute peritoneal dialysis in rats. *Am J Physiol* **271**:2254-2262, 1996
- 38) Devuyt O, Nielsen S, Cosyns JP, Smith BL, Agre P, Squifflet JP, Pouthier D, Goffin E : Aquaporin-1 and endothelial nitric oxide synthase expression in the capillary endothelium of human peritoneum. *Am J Physiol* **275**:234-242, 1988
- 39) Pannekeet MM, Krediet RT : The contribution of

- the transcellular pores to the total ultrafiltration coefficient (UFC) of the peritoneal membrane in stable CAPD. *Perit Dial Int* **16**(S2):S8, 1996
- 40) Kar Neng Lai, Fu Keung Li, Hao Yui, Sydney Tang, Anita W.L. Tsang, Daniel T.M. Chan, et al.: Expression of aquaporin-1 in human peritoneal mesothelial cells and its upregulation by glucose in vitro. *J Am Soc Nephrol* **12**:1036-1045, 2001
- 41) Jenq W, Cooper DR, Bittle P, Ramirez G: Aquaporin-1 expression in proximal tubule epithelial cells of human kidney is regulated by hyperosmolarity and contrast agents. *Biochem Biophys Res Commun* **256**:240-248, 1999
- 42) Tomoko Ota, Michio Kuwahara, Shuling Fan, Yoshio Terada, Takashi Akiba, Sei Sasaki, Fumiaki Marumo: Expression of aquaporin-1 in the peritoneal tissue: localization and regulation by hyperosmolality. *Perit Dial Int* **22**(3):307-315, 2002
- 43) Lee JH, Lee JY, Tak WT, Park SJ, Kim MN: Expression of aquaporin-1 (AQP-1) in peritoneal membrane is regulated by osmotic stimuli and corticosteroids in rat model of peritoneal dialysis (PD). (Abstract) *Perit Dial Int* **25**:S3, 2005
- 44) Goffin E, Combet S, Jamar F, Cosyns JP, Devuyst O: Expression of aquaporin-1 in a long-term peritoneal dialysis patient with impaired transcellular water transport. *Am J Kidney Dis* **33**:383-388, 1999