

## 복막투석에서 복막 기능부전과 관련된 인자들

동아대학교 의과대학 내과학교실

김 성 은

복막투석으로 인한 복막의 변화는 형태학적으로 중피세포탈락, 복막 섬유화, 혈관변화 및 혈관신생 등으로 요약되며, 기능적으로는 한외여과부전과 용질이동의 변화가 특징적이다.

이러한 형태 및 기능적 변화의 원인은 요독증 자체와 복막투석의 영향으로 대별할 수 있고, 후자의 경우 복막염과 투석액의 생체부적합성이 문제가 된다. 여기서는 투석액의 포도당을 제외한 나머지 요인들에 관하여 살펴보고자 한다.

### 요 독 증

만성 요독증 쥐 모델에서 복막 섬유화와 혈관신생이 관찰된 바 있고, 이는 기능적으로 작은 용질의 투과성 증가와 일치한다고 보고되었다. 또한 투석 전 신부전 환자에서도 이미 혈관변화와 섬유화가 존재한다고 보고된 바 있다. 요독증은 전신적인 만성 염증 상태이므로 복막에서도 역시 변화를 초래할 수 있겠으나 아직 잘 연구되어 있지 않다. 아래에서 언급할 reactive carbonyl compounds (RCO)는 투석 전 환자에서 이미 증가되어 있으므로 복막 변화에 기여할 가능성이 있다.

### 투석액 pH와 lactate

이들 요인에 관한 연구는 세포배양 실험이 주류인데, 대식세포나 중성구의 탐식능 및 세포살해능이 lactate를 포함한 낮은 pH 배양에서 심각한 지장이 있음에는 일치하지만, lactate는 존재하면서 pH를 교정한 경우에는 보고자에 따라 일치된 결과를 보이지 않는다.

낮은 pH의 투석액을 실제 환자에 주입하더라도 급격히 pH가 증가되므로 실제 독성이 크지 않을 것으로 생각되기도 하지만, 체내에서 투석액 pH가 생리적

인 수준으로 증가되는데 보통 120분 가량이 걸리는데, 중성구나 대식세포를 한 시간만 낮은 pH에 노출시키더라도 기능을 회복하는데는 상당한 지연이 있는 점으로 보아 pH가 실제 투석 상황에서도 복막 변화에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수는 없다.

한편, Lactate은 포도당의 세포내 sorbitol 축적을 통한 세포독성에 관여하는 것으로 보이며, 사람 중피세포에 lactate와 포도당을 동시에 투여시 TGF-β와 MCP-1 합성이 포도당 단독에 의한 것보다 더 증가하였다는 보고가 있어 역시 복막 기능 변화의 중요한 요인으로 여겨진다.

### 투석액 삼투압

삼투압의 영향 역시 주로 세포실험으로 연구되었는데 포도당을 mannitol로 대체하여도 세포 성장이나, 중피세포간 결합, TGF-β, MCP-1, tPA, MMP-9 등과 같은 물질 생산 이상이 모두 사라지는 않는 것으로 보아 삼투압 자체가 복막세포에 일정부분 영향을 미치는 것으로 보인다.

더욱이 사람 중피세포 배양실험에서 포도당과 같은 농도의 mannitol은 포도당보다는 낮은 정도였지만, aldose reductase, TGF-β1, MCP-1의 mRNA와 단백질 발현을 증가시켰다. 따라서 포도당은 polyol 경로 뿐 아니라 삼투압을 통해서도 중피세포 기능에 영향을 미치는 것으로 보인다.

### 투석액내 포도당 분해산물 (GDP)

GDP는 투석액 제조과정에서 멸균과정 중 발생되며, AGE 형성을 자극하는 RCO이다. 현재까지 알려진 GDP는 aldehyde에 속하는 formaldehyde, 5-OH methylfuraldehyde, acetaldehyde, 2-furaldehyde 등과, dicarbonyl compound에 속하는 glyoxal, methy-

glyoxal, 3-deoxyglucosone, 3,4-dideoxyglucosone 등이 있다.

GDP는 직접적으로 세포 생존 및 증식 또는 유전자 발현 등에 영향을 주거나, 간접적으로 carbonyl 또는 산화성 스트레스, 후기 당화산물 형성을 통해 영향을 나타낸다.

투석 동물 모델에서 분리한 대식세포 등의 세포 증식, TNF- $\alpha$  분비기능에 영향을 미치는 것이 보고되었고, 중성구의 자멸사를 촉진하는 등 방어기전을 교란할 가능성이 있다.

복막 중피세포에 대한 영향으로는 사람 복막중피세포를 36시간 동안 GDP 혼합액에 노출시켰을 때 24시간 노출과에서 나타나지 않던 세포 생존능, 세포 증식능, IL-1 자극에 의한 IL-6 발현, fibronectin 생산, 기질 부착능 등의 감소가 보고된 바 있어 노출기간이 특별히 중요할 것으로 보인다. 그러나 3,4-dideoxyglucosone와 methylglyoxal은 단독으로 짧은 시간 작용시키더라도 VCAM-1, IL-6, IL-8 생산을 증가시켰으며, 특히 3,4-dideoxyglucosone은 일반 투석액에 존재하는 정도의 농도에서도 세포 증식을 억제하기도 하여 현재 가장 생리활성이 강한 복막투석 관련 GDP인 것으로 여겨진다.

### 후기 당화산물 (AGE/ALE)

Advanced glycation end product (AGE)는 포도당, GDP와 같은 RCO가 단백질의 아미노기와 비효소적인 반응을 할 때 형성된다. Advanced lipoxidation end product (ALE)는 지방에서 이런 반응이 일어날 때 발생하는 물질이다. AGE와 ALE는 복막 혈관에서 VEGF 발현 부위와 일치하여 발견되며, 복막투석 기간에 따라 증가하면서 혈관신생 및 섬유화에 관여한다. 지속적으로 낮은 GDP 농도의 투석액을 사용하면 혈액내 AGE가 감소하므로, 낮은 GDP 투석액을 사용하는 것이 가장 중요하나, 투석액에 포함되어 있지 않은 ALE가 투석기간에 따라 증가하는 것으로 보아, 후기 당화산물 생성에는 요독증 자체도 역할을 할 것으로 추측된다.

### 복막염

복막염 빈도와 복막 경화 사이에는 유의한 상관관

계가 있다고 보고된 바 있다. 복막염을 흔히 일으키는 세포들은 사람 중피세포의 IL-1 생산을 증가시키며, IL-1을 사람 중피세포에 투여하면 collagen, fibronectin, PAI-1 등의 합성이 증가한다.

### 분자생물학적인 요인들

다른 조직들에서와 마찬가지로 복막에서도 섬유화와 혈관신생에는 TGF- $\beta$ 1, NO, PAI-1, MMP 및 근섬유아세포, epithelial-mesenchymal transdifferentiation (EMT) 등이 관련되어 있으며, 여러 세포들의 상태와 이들 물질들 상호간의 균형이 섬유화를 지속시키느냐 완화시키느냐를 결정하는 것으로 보인다. 특히 여러 자극에 의한 NOS 활성 증가 및 NO 과다생산이 VEGF, AGE 등의 과정을 거쳐 혈관신생과 유효 복막표면적 증가를 초래하고 결국 한외여과부전 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. NO는 또한 복막 혈관내피세포의 aquaporin-1 단백 nitrosylation 변성을 일으켜 혈관 투과성에 직접적인 영향을 주기도 하는 것으로 보인다.

### 임상적 요인들

환자들을 대상으로 84개월간 관찰한 Davies의 연구에서는 용질이동 증가와 한외여과부전 감소가 역의 상관관계를 보였으나, 용질이동 증가 정도로 한외여과부전의 정도를 예측할 수 없었고, 특히 60개월 이후에는 한외여과부전의 악화 폭이 매우 커서 용질이동 증가폭을 크게 벗어났다. 이러한 한외여과부전은 투석 시작 당시 및 첫 일 년 이내의 인자들로 예측될 수 있었는데, 첫 일년간 포도당 노출 정도가 가장 중요한 예측 인자였고, 투석 시작 당시의 복막 투과성, 잔여 신기능 상실 등도 예측 인자로 보고되었다.

### 맺는 말

이상에서 살펴 본 여러 요인들은 복막의 형태학적 변화와 기능 부전에 복합적으로 영향을 미치고 있어서 각 요인들의 독립적인 역할을 평가하기는 사실상 어렵다. 새로 개발되는 투석액들은 이들 중 몇몇 요인들을 동시에 개선하여 더 높은 수준의 치료를 환자에게 제공할 수 있게 해 주었으나, 아직도 많은 연구와

개발을 통해 더 생체적합성이 뛰어난 투석액이 개발되어져야 하겠다. 이와 더불어 아직까지 복막 투석으로 완전히 해결할 수 없는 요독증 자체의 영향과 기전에 관한 연구나 잔여신기능을 보호하려는 노력 역시 경주되어야 하겠다.

### 참 고 문 헌

- 1) Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT: Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* **13**:470-479, 2002
- 2) Miyata T, Devuyst O, Kurokawa K, Van Ypersele De Strihou C: Toward better dialysis compatibility: Advances in the biochemistry and pathophysiology of the peritoneal membranes. *Kidney Int* **51**:375-386, 2002
- 3) Witowski J, Jorres A, Korybalska K, Ksiazek K, Wisniewska-Elnur J, Bender TO, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A: Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: Do they harm? *Kidney Int* **63**(s84):s148-s151, 2003
- 4) Williams JD, Craig KJ, Topley N, Williams GT: Peritoneal dialysis: Changes to the structure of the peritoneal membrane and potential for biocompatible solutions. *Kidney Int* **63**(s84):s158-s161, 2003
- 5) Heimbürger O, Mujais S: Buffer transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int* **64**(s88):s37-s42, 2003
- 6) Williams JD, Craig KJ, von Ruhland C, Topley N, Williams GT, for the Biopsy Registry Study Group: The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int* **64**(s88):s43-s49, 2003
- 7) Holmes CJ, Faict D: Peritoneal dialysis solution biocompatibility: Definitions and evaluation strategies. *Kidney Int* **64**(s88):s50-s56, 2003
- 8) Hoff CM: In vitro biocompatibility performance of Physioneal. *Kidney Int* **64**(s88):s57-s74, 2003
- 9) Vardhan A, Zweers MM, Gokal R, Krediet RT: A solutions portfolio approach in peritoneal dialysis. *Kidney Int* **64**(s88):s114-s123, 2003
- 10) Davies SJ: Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* **66**:2437-2445, 2004