

시클로포스파미드에 의한 수분저류와 신장 수분통로 AQP1 발현 변화

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 한양대학교 서울병원 인공신장실²

박준성¹ · 박미라² · 김근호¹

The Role of AQP1 in Cyclophosphamide-Induced Water Retention

Joon-Sung Park¹, Mi Ra Park², Gheun-Ho Kim¹

Department of Internal Medicine Hanyang University College of Medicine¹,
Center for Renal Replacement² Hanyang University Medical Center

목적: 시클로포스파미드 (Cyclophosphamide)는 임상적으로 매우 유용한 약물이지만, 암과 자가면역질환에서 고용량이 투여될 경우 저나트륨혈증 부작용이 나타날 수 있다. 이러한 저나트륨혈증은 신장의 수분저류에 의해 발생하고, 이제까지 집합관의 aquaporin-2 (AQP2) 수분통로가 수분 평형에 중요하게 작용하는 것으로 알려져 왔다. 연구자들은 AQP2 수분통로 외에 근위세관과 헨레고리관 박하행각에 분포하는 aquaporin-1 (AQP1) 수분통로가 시클로포스파미드에 의한 수분저류 기전에 작용할 수 있다는 가설을 검증하고자 하였다.

방법: 동물실험을 위하여 체중 240-260 g인 웅성 Sprague-Dawley rat에게 시클로포스파미드를 1회 복강 내 주사하였다. 1차 실험에서 시클로포스파미드 투여용량을 0, 12, 24, 48, 96 mg/kg BW로 각각 달리하여 각 군에 3마리씩 주사 후 3일간 관찰하였다. 1차 실험에서는 시클로포스파미드 100 mg/kg BW를 투여한 실험군 (n=6)과 주사용 생리식염수 0.3 mL/100 g BW를 복강 내 주사한 대조군 (n=6)으로 구분하여 6일간 관찰하였다. 실험기간 동안 요량과 요 오스몰농도를 측정하였고, 종료할 때 혈장 전해질과 오스몰농도를 측정하였으며, 신장을 적출하여 Western blot analysis 및 quantitative PCR을 시행하였다.

결과: 1차 실험 결과 신장에서 AQP1 수분통로 단백질 발현이 대조군 (100±18%)에 비해 시클로포스파미드 12 mg/kg BW 투여군 (136±53%)과 24 mg/kg BW 투여군 (244±38%)에서 유의한 변화가 없었으나, 48 mg/kg BW 투여군 (614±194%, p<0.005) 및 96 mg/kg BW 투여군 (460±46%, p<0.05)에서 유의하게 증가하였다. AQP2 단백질 발현은 시클로포스파미드 고용량 투여군에서 증가하는 경향이었지만 통계적 유의하지 않았다. 2차 실험 결과 시클로포스파미드 투여 후 요량이 유의하게 감소하였고, 대조군에 비해 요 오스몰농도가 유의하게 증가하였으며 (637±81 vs. 1,146±175 mOsm/kg H₂O, p<0.05), 혈장 나트륨 농도 역시 대조군에 비해 실험군에서 유의하게 낮았다 (146±1 vs. 143±1 mEq/L, p<0.05). 피질에서 AQP1 단백질 발현은 대조군과 실험군에서 각각 100±23%, 136±20%로서 시클로포스파미드 투여에 의해 AQP1 수분통로 단백질 발현이 증가하는 경향이었던 통계적으로 유의하지 않았다. AQP2 역시 피질 (100±22% vs. 157±18%)과 수질 (100±24% vs. 107±14%)에서 모두 시클로포스파미드 투여에 의해 단백질 발현이 증가하는 경향이었던 통계적으로 유의하지 않았다. AQP1 mRNA 발현은 피질 (100±21% vs. 75±11%)과 수질 (100±17% vs. 83±6%)에서 모두 대조군에 비해 실험군에서 감소하는 경향이었던 유의하지 않았고, AQP2 mRNA 발현 역시 피질 (100±13 vs. 81±14%)과 수질 (100±16% vs. 62±9%)에서 모두 대조군에 비해 실험군에서 감소하는 경향이었던 유의하지 않았다. 한편, V2R mRNA 발현은 피질 (100±13 vs. 96±33%)에서 두 군 사이에 차이가 없었으나, 수질에서는 대조군 (100±10%)에 비해 시클로포스파미드 실험군 (58±10%)에서 유의하게 낮았다 (p<0.05).

결론: 시클로포스파미드에 의한 신장의 수분저류 기전에서 근위세관 및 헨레고리관 박하행각에 분포하는 AQP1수분통로가 작용할 가능성이 있어 보인다. 그 분명한 역할과 세포 내 기전에 대하여 추후 연구가 필요하다.

Key Words: Cyclophosphamide, Water retention
시클로포스파미드, 수분저류