

진행성 신질환의 병인 : 세포인자들의 역할

경희대학교 의과대학 내과학교실

임 천 규

신경화증은 정상 조직이 섬유아세포와 콜라겐 등의 기질로 치환되는 것으로서 신기능 즉, 여과와 분비, 재흡수 기능들이 소실되게 된다. 이와 같은 신경화증은 사구체신염 등의 초기 손상으로 시작되어 이차적인 기전들에 의해 가속화된다. 그 기전들로는 보상성 신비대와 고혈압, 특히 사구체 모세혈관 고혈압, 거대분자들에 대한 사구체 투과능의 증가 즉, 단백뇨, 그리고 세포인자들과 성장인자들의 생산증가 및 지질 이상 등이 있다.

본란에서는 사구체신염의 손상과 특히 진행에 관련된 세포인자들과 성장인자들에 대하여 요약하고, 사구체신염 환자들에서의 이들의 발현 및 분비와, 세뇨관 간질 부위의 병태생리를 서술한 뒤 이론적 치료에 대해 알아보려고 하였다.

신손상에서의 세포인자 및 성장인자들의 역할

사구체신염들을 비롯한 많은 신질환들은 점진적으로 신경화증으로 진행되어 말기 신질환에 이른다. 면역복합체 침착에 의한 사구체신염들에서는 사구체세포들과 침윤된 단핵구 등의 염증 세포들, 그리고 혈청 보체와 세포인자 등의 용해성 인자들에 의해 사구체 및 신손상이 일어남이, 많은 연구들에 의해 밝혀져 왔다. 이 손상 기전은 초기 손상 뿐만 아니라 사구체경화증 및 간질 섬유화증의 병태 생리에도 기여하게 된다.

일반적으로 사구체세포들은, 메산지움세포를 예로 들면, 면역학적 또는 혈관 및 독성 등의 손상 자극을 받으면, 이에 반응하여 세포 증식이 일어나고, 세포외 기질 단백질의 생산이 증가되며, 침윤된 염증세포들과 상호작용을 하고, 생물학적으로 활성화된 물질을 분비하게 된다. 사구체신염 환자들의 조직 병변에서 단핵구들의 침윤이 관찰된다. 단핵구는 보체나 Fc receptor, 또는 화학주성인자들에 의해 국소 병변 부

위에 침윤되어, 항원을 소개하고 세포인자나 활성화 산소기 등의 매개인자들을 분비하며, 사구체세포들을 증식시키고 기질 단백질의 생산을 증가시킴으로써 염증 및 경화증의 기전에서 중요한 역할을 함이 알려져 있다^{1, 2)}.

신손상을 매개하는 염증 물질들과 혈관활성 물질들, 성장인자들과 기질 및 그 분해효소들은 Table 1 과 같다. 본란에서는 이중 세포인자들과 성장인자들, 화학주성인자들에 관해 설명하고자 한다.

1. T 세포와 세포인자들

T 세포는 그 기능상 두 형으로 나뉘는데, 제 1형 T 세포(Th1)는 interleukin(IL)-2와 interferon(IFN) γ 를 분비함으로써 세포 매개성 염증 반응과 탐식 세포 기능을 강화하여 증식성 또는 진행성 사구체신염을 일으키는데 기여한다고 한다³⁾. 그에 반해 제 2형 T 세포(Th2)는 IL-4와 IL-5, IL-10, IL-13을 분비하여 항체 생산을 유도하며 대식세포 기능을 억제하여 전신적인 자가면역을 일으키는데 참여한다고 한다.

Table 1. 신손상의 세포성장인자들

염증 분자들
보체 C5a, C5b-9
염증 세포인자(IL-1, TNF α , IL-6, IFN γ , MIF)
화학주성인자(MCP-1, IL-8, RANTES)
Osteopontin
Tissue factor
혈관활성 물질
혈관 수축제(AgII, endothelin-1, TX)
혈관 이완제(Nitric oxide, prostaglandins)
성장인자
증식(PDGF, bFGF, IGF-1)
기질 합성(TGF β)
세포외 기질/단백분해효소

2. 단핵구 유래 세포인자들

단핵구에서 분비되는 세포인자들은 tumor necrosis factor(TNF) α 와 IL-1, IL-6 등이 대표적으로서 TNF α 는 사구체세포의 수축과 증식을 유도하며 단핵구와 림프구의 침윤을 직접 또는 화학주성인자들을 분비하여 유도한다. 또한 프로스타글란딘과 nitric oxide, 접착분자 ICAM-1 등을 분비하여 염증 반응을 일으킨다. IL-1도 TNF α 와 같이 화학주성과 사구체세포 증식에 관여한다. IL-6는 IL-2 생산을 유도하며 사구체세포 특히 메산지움세포의 증식을 일으킨다.

3. 성장인자들

사구체신염의 진행에 관여하는 주된 성장인자들은 platelet derived growth factor(PDGF)와 transforming growth factor(TGF) β , basic fibroblast growth factor(bFGF), epidermal growth factor(EGF) 및 connective tissue growth factor(CTGF) 등이다. PDGF는 주된 사구체세포 증식의 성장인자이며 기질 축적에도 관여하고 화학주성 작용도 있다. TGF β 는 기질 단백질 및 그 접착분자 integrin들의 생산을 증가시켜 손상 조직의 치유 또는 섬유화를 유도함이 주된 기능이며, 면역 억제 및 항염증 작용도 있다. bFGF는 세포증식과 화학주성, 혈관 생성을 매개한다. EGF는 상피세포의 증식에 깊이 관여한다. CTGF는 섬유아세포와 메산지움세포, 상피세포 등에서 분비되어, 기질인 제 1형 콜라젠과 fibronectin, 접착분자 $\alpha 5$ integrin 등의 발현을 증가시켜 세포의 기질 생산과 축적에 관여함이 알려지고 있다. 이러한 작용은 TGF β 의 자극으로 CTGF가 상향조절된 후 일어남이 밝혀져 있다. 또한 CTGF는 섬유아세포의 화학주성과 증식에 관여한다. 이로써 CTGF가 사구체경화증과 간질 섬유화증을 일으키는 데 중요한 역할을 함이 최근 강조되고 있다⁴⁾.

4. 화학주성인자들

단핵구와 중성구 등의 백혈구들을 조직 병소로 잡아당기는 화학주성 세포인자(chemoattractant cytokine) 또는 화학주성인자(chemokine)들과 그 수용체들의 중요성이 최근 강조되고 있다. 특히 monocyte chemotactic peptide(MCP)-1은 C-C 화학주성인자에 속하며 메산지움세포와 혈관내피세포, 세뇨관세포,

단핵구 등에서 분비되고 IL-1과 TNF α , IFN γ 및 면역복합체 등에 의해 자극된다. 이는 단핵구의 화학주성과 활성화를 일으키며, 메산지움세포에 의한 화학주성 효과의 주된 인자로 밝혀져 있다. MCP-1과 RANTES(Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted)의 발현은 간질세포 침윤 및 섬유화증과 관계가 있음이 보고되었다.

사구체신염에서 화학주성인자들을 중심으로 하는 염증 및 진행에 관한 이론들이 다음과 같이 정리되고 있다⁵⁾. 사구체신염 초기단계에서 손상으로 인한 사구체세포들의 활성화로 화학주성인자들을 비롯하여 IL-1, TNF α 등의 염증 매개인자들이 분비되고, selectin과 integrin 등의 접착분자 발현이 증가됨으로써 단핵구와 T 세포, 중성구들의 침윤과 접착이 일어난다. 둘째의 증폭단계에서는 이 매개인자들이 세뇨관과 그 주위 모세혈관으로 쏟아져 내려가 세뇨관세포와 간질세포들의 활성화를 유도하고 이로부터 분비된 화학주성인자들에 의해 단핵구 침윤이 간질 부위에 일어난다. 마지막 진행단계에서는 허부 세뇨 간질 부위로 염증과 섬유화가 확장되어 간다는 이론이다.

5. 기타 인자들

그 밖의 많은 인자들 중 endothelin(ET)-1과 angiotensin II(AII)이 특히 신손상 및 진행에 중요한 역할을 한다. ET-1은 신혈관 수축을 일으키기 잘 알려져 있으며, 메산지움세포와 간질섬유아세포의 증식 및 기질 생산에 관여함이 보고되어 있다. 또한 여러 가지 염증 세포인자들의 발현을 유도하는 중심 세포인자의 역할을 한다. 이로써 혈관과 사구체 비대 및 경화증을 일으키기 알려져 있다. AII는 혈액학적으로 사구체 모세혈관 고혈압을 일으키며 메산지움세포를 수축시키고 사구체 초여과 상수를 감소시키기 잘 알려져 있다. 또한 AII는 기질 단백질 생산을 직접 증가시키는 성장인자이며, PDGF와 TGF β , IL-6 등의 세포인자와 성장인자들을 유도하여 증식과 비대 및 나아가서 경화증을 일으키는 신질환의 진행에 있어서 중요한 인자이다.

사구체신염 환자들에서의 세포인자들의 발현 및 분비

사구체신염 환자들의 신조직이나 혈장 및 소변에서

의 이들 세포인자들의 발현 및 분비가 관찰 보고되어 왔다. IL-1과 TNF α 는 IgA 신증과 급속 진행형 사구체신염 환자들의 사구체세포들에서 그 발현이 관찰되었다. TNF α 가 국소성 분절성 사구체경화증과 막성 신증 환자들의 혈장과 소변에서도 분비가 증가되었다. 또한 IL-2와 그 수용체가 IgA 신증 환자들의 말초혈액 단핵세포들에서 생산이 증가되었다. IL-4와 IL-10은 낭창성 신염 또는 IgA 신증에서 증가되었다. 특히 IL-6는 이들 증식성 사구체신염 환자들의 사구체와 소변에서 발현 및 분비가 증가되므로 세포 증식 및 예후의 표식자라는 주장도 있다⁶⁾. IFN γ 는 반월상 사구체신염과 IgA 신증에서 증가되었다.

성장인자 PDGF는 낭창성 신염 또는 IgA 신증에서 증가되었는데 IgA 신증에서 매산지체에 발현이 증가되어 있어서 그 발현이 관찰되지 않은 막성 신증과 대비가 된다. TGF β 는 반월상 사구체신염과 국소성 분절성 사구체경화증에서 증가되었으며, 특히 IgA 신증 환자들에서는 말초혈액 단핵세포들과 그중 CD 4(+) 세포들 및 사구체에서 그 발현이 증가되어 IgA의 생산 및 신조직의 병변과 관계가 깊을 것으로 알려져 있다.

화학주성인자 MCP-1은 낭창성 신염과 반월상 사구체신염, IgA 신증에서 그 발현 및 분비가 증가되었다. MCP-1과 RANTES는 막성 신증 환자들의 세뇨관 상피세포에서 단백뇨에 의해 그 발현이 증가되었다⁷⁾. IL-8은 IgA 신증과 ANCA 관련 사구체신염 환자들에서 보고되었다. 한편 낭창성 신염과 IgA 신증, 국소성 사구체경화증 환자들의 소변에서 ET-1의 분비가 증가되었다.

신질환의 '진행에서의 세뇨관 간질 부위의 병태생리

앞의 세포인자들과 화학주성인자들의 역할이 세뇨관 간질 부위의 병태생리에서 중요하다는 사실은 최근 잘 알려져 있다. Fig. 1에서 처럼 먼저 사구체로부터 내려온 단핵구들에 의해 분비된 세포인자들과 요단백의 원위 세뇨관세포들에 의한 재흡수가 세뇨관 세포들을 활성화시킨다. 즉, 항원 소개로 T 세포 활성화가 일어나며 transcription factor인 NFkB의 활성화와 염증 유전자들의 발현 증가가 일어난다. 예를 들면, 알부민과 transferrin-iron에 의해 원위 세뇨관

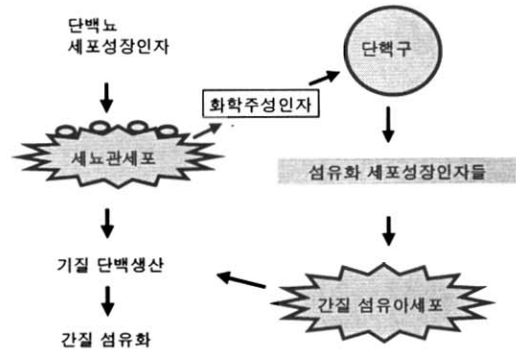


Fig. 1. 간질 섬유화증.

세포들에서 MCP-1과 ET-1의 발현이 증가됨이 관찰되었다. 또한 단백뇨는 원위 세뇨관세포들에서 단핵구 화학주성 효과를 가진 osteopontin의 발현을 증가시키는데, 이 발현은 대식세포와 MHC II(+) 세포의 간질내 침윤과 나아가서 간질 섬유화증과 관계가 있음이 관찰되었다⁸⁾. 이로써 단핵구들의 간질 부위로의 침윤이 일어나고, 그로부터 분비되는 섬유화에 관여하는 세포인자와 성장인자들에 의해 간질 섬유아세포로부터 기질 단백 생산이 증가되어 섬유화가 완성되게 된다(Fig. 1).

이론적 치료

따라서 신질환의 진행에 중요한 세포인자들과 화학주성인자들에 대한 특정한 치료가 근본 치료가 됨은 당연하다. 이론적으로 이들의 생산을 유전자 치료로 차단하든지 세포내 신호 전달계를 차단함이 바람직한 치료가 될 것이다. 또한 세포인자들, AII나 ET-1에 대한 길항제나 수용체 차단제가 근본 치료가 될 것이다^{9, 10)}. 일례로 막성 신증의 동물 모델인 Heymann 신염에서 ET 수용체 길항제나 ACE 억제제를 사용하면 혈압과 요 단백, 혈청 크레아티닌, 사구체경화증 및 세뇨관 간질 병변이 모두 개선되었는데, 특히 두 약제들로 병합 치료하면 그 효과가 더 우수함이 보고되었다¹⁰⁾. 현재의 임상에서는 ACE 억제제나 세포인자들을 부분적으로 억제할 수 있는 약제들을 사용함이 바람직하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Schena FP, Gesualdo L, Grandaliano G, Montinaro V: Progression of renal damage in human glomerulonephritides: Is there sleight of hand in winning the game? *Kidney Int* 52:1439-1457, 1997
- 2) Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51:2-15, 1997
- 3) Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG: Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int* 55:1198-1216, 1999
- 4) Ito Y, Aten J, Bende RJ, Oemar BS, Rabelink TJ, Weening JJ, Glodschmeding RG: Expression of connective growth factor in human renal fibrosis. *Kidney Int* 53:853-861, 1998
- 5) Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D: Chemokines, chemokine receptors and renal disease: From basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 11:152-176, 2000
- 6) Ranieri E, Gesualdo L, Petrarulo F, Schena FP: Urinary IL-6/EGF ratio: A useful prognostic marker for the progression of renal damage in IgA nephropathy. *Kidney Int* 50:1990-2001, 1996
- 7) Mezzano SA, Droguett A, Burgos E, Ardiles LG, Aros CA, Caorsi I, Egido J: Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 57:147-158, 2000
- 8) Abbate M, Zola C, Corna D, Capitanio M, Bertani T, Remuzzi G: In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 9:1213-1224, 1998
- 9) Zoja C, Abbate M, Corna D, Capitanio M, Donadelli R, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A, Remuzzi G: Pharmacologic control of angiotensin II ameliorates renal disease while reducing renal TGF- β in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 31:453-463, 1998
- 10) Benigni A, Corna D, Maffi R, Benedetti G, Zola C, Remuzzi G: Renoprotective effect of contemporary blocking of angiotensin II and endothelin-1 in rats with membranous nephropathy. *Kidney Int* 54:353-359, 1998