

다발성낭포콩팥질병의 임상실험실적 및 유전학적특징

김락성, 전대영, 리은향

위대한 령도자 김정일 동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《현시기 의학과과학기술을 발전시키는데서 중요한것은 보건사업에서 철박하게 나서고있는 과학기술적문제를 푸는데 힘을 집중하는것입니다.》(《김정일선집》 증보판 제11권 81페이지)

다발성낭포콩팥질병은 양쪽콩팥에 낭포의 형성과 그것에 동반되는 콩팥종대, 진행성의 콩팥기능장애를 일으키며 이와 함께 간, 취장, 지주막과 같은 장기에도 낭포가 나타나는것을 특징으로 하는 유전성질병이다.

유전성다발성낭포콩팥질병은 보통염색체우성다발성낭포콩팥질병(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: ADPKD)과 보통염색체열성다발성낭포콩팥질병(Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease : ARPKD)으로 나눈다.[3, 6, 8, 9]

ADPKD는 유전성질병중에서 제일 빈도가 높는데 리병률은 500~1 000 : 1이며 ARPKD의 리병률은 10 000~40 000 : 1로서 낮다. 이 병을 앓고있는 환자들은 대다수 소아시기부터 콩팥낭포와 간섬유화로 장애를 받다가 나중에는 말기콩팥부전으로 사망한다. 때문에 내과영역에서 발견된 만성콩팥질병(CKD: chronic kidney disease)으로서 문제로 되는 다발성낭포콩팥질병의 대다수는 ADPKD이다.[2, 4, 9, 12]

ADPKD는 서로 다른 2개의 유전자인 *PKD-1*과 *PKD-2*의 갑작변이에 의하여 발생한다.[1, 5] ADPKD의 표현형들은 매우 비슷하지만 *PKD-2*갑작변이에 의한 ADPKD는 고혈압과 콩팥부전이 오는 경한 질병으로서 진단상 나이가 들었을 때에야 확진할수 있으며 *PKD-1*갑작변이에 의한 ADPKD는 발병이 빠르고 중하게 경과하는 질병이다. ADPKD때 콩팥부전으로 이행하는 경과형태는 다양하게 나타난다.[7, 10, 11]

ADPKD에서 *PKD-1* 혹은 *PKD-2*유전자장애는 후대가 부모로부터 50%의 확률로 이어받지만 같은 유전자장애가 있다고 해도 반드시 모두 콩팥부전으로 이행하지는 않는다.[2, 3, 9, 12]

ADPKD는 사구체여과율(GFR)이 정상인 환자들에게서 병경과중에 초기부터 허리아픔, 고혈압, 오줌농축기능장애, 단백오줌, 피오줌 등이 나타난다.[7, 10, 11]

ADPKD환자들에 대한 진단은 가족기왕력조사와 복부초음파검사가 기본으로 되고있다.[9, 12]

우리는 다발성낭포콩팥질병의 임상실험실적특징과 다발성낭포콩팥질병의 유전학적특징을 밝히기 위한 연구를 하였다.

대상과 방법

1) 연구대상

김일성종합대학 평양의학대학병원에 래원한 다발성낭포콩팥환자 60명과 환자의 13가

계수(가계성원 149명중 건강인 93명, 환자 56명)를 연구조로, 만성사구체콩팥염환자 79명을 대조조로 하여 검사지표들을 비교분석하였다.

2) 연구방법

ADPKD로 진단된 환자들에 대하여 가계도를 작성하고 가계성원들에 대하여 복부초음파검사를 진행하였으며 콩팥부전전단계($S-cr \leq 1.9$ 이하)와 콩팥부전단계(1기 : $S-cr \geq 2.0$, 2기 : $S-cr \geq 5.0$, 3기 : $S-cr \geq 10.0$)로 나누어 연구조와 대조조에 대하여 24h오줌량, 혈압, 말초피적혈구수, 혈청전해질과의 호상관계를 비교분석하였으며 환자의 13가계수에 대하여 유전형식을 결정하고 8명 환자들의 가계에 대하여 염색체검사를 진행하였다.

사람염색체검사를 위한 염색체표본은 선행방법[5]에 따라 만들었다.

제작한 염색체표본에 대한 분석은 다음과 같은 방법으로 하였다.

먼저 현미경 100배의 시야에서 분산이 좋고 깨끗한 중기핵판을 찾고 1 000~1 500배의 시야에서 염색체의 수와 형태를 관찰한 다음 CCD사진기로 화상을 촬영하여 컴퓨터에 입력시키고 핵형분석프로그램 《명암 1.0》으로 염색체를 크기별로 배열하였다.

염색체의 수와 크기를 정상염색체표본과 비교하여 이상염색체의 군과 이상형태를 판정하였다.

가계도작성과 분석 발단자의 병력서를 작성하고 발단자를 중심으로 그 윗세대와 아래세대를 조사하였으며 만일 발단자의 나이가 60살이상이면 아래로 2세대를 조사하고 발단자의 나이가 20살미만이면 그우로 2세대를 조사하였다.

가계도작성원칙에 따라 최소 3세대를 조사하였다.

작성된 가계도를 통하여 직접 질병의 우열관계를 밝혔으며 최대확대법을 리용하여 우성유전과 열성유전을 구분하였다.

최대확대법에 의한 분리비(P)와 표준편차는 선행연구의 계산식[1]대로, 연구결과에 대한 자료처리는 통계분석프로그램 SPSS 12.0을 리용하여 진행하였다.

결과 및 분석

콩팥장애의 진행정도에 따르는 혈압의 변화 다발성낭포콩팥질환과 혈압간의 관계를 밝히기 위하여 연구조(54명)와 대조조(79명)에서 콩팥장애의 진행정도에 따르는 혈압의 변화를 비교분석하였다.(표 1)

표 1. 콩팥장애의 진행정도에 따르는 혈압(mmHg)의 변화

구분		콩팥부전전단계		콩팥부전단계					
				1기		2기		3기	
		례수	평균값	례수	평균값	례수	평균값	례수	평균값
수축기혈압	대조조	19	130.3±4.9	13	165.4±10.5	25	164.7±4.9	22	165.5±6.4
	연구조	19	143.4±5.7	21	155.0±5.8	9	175.6±7.5	5	178.0±10.7
확장기혈압	대조조	19	83.4±2.7	13	100.8±6.7	25	102.6±3.6	22	104.1±4.6
	연구조	19	92.4*±3.1	21	96.7±3.2	9	107.8±4.0	5	104.0±2.4

* $p < 0.05$

표 1에서 보는바와 같이 콩팥부전전단계에서는 확장기혈압이 연구조에서 대조조에 비하여

유의하게 높았고 수축기혈압은 연구조에서 대조조에 비하여 다소 높은 경향성은 있으나 유의한 차이는 없었으며 콩팥부전단계에서는 수축기혈압과 확장기혈압이 연구조와 대조조에서 유의한 차이가 인정되지 않았다.

오줌량의 변화 다발성낭포콩팥환자들에게서 오줌량의 변화특징을 밝히기 위하여 하루 오줌량을 측정하여 콩팥장애의 진행 정도에 따르는 오줌량의 변화를 비교분석하였다.(표 2)

표 2. 콩팥기능장애 정도에 따르는 하루오줌량(L)의 변화

구분	콩팥부전전단계		콩팥부전단계					
			1기		2기		3기	
	례수	평균값	례수	평균값	례수	평균값	례수	평균값
대조조(79명)	19	1.2±0.04	13	1.13±0.15	25	1.03±0.09	22	0.73±0.06
연구조(48명)	19	1.7*±0.04	17	1.6*±0.04	7	1.41*±0.02	5	1.14*±0.16

* $p<0.05$

표 2에서 보는바와 같이 콩팥부전전단계와 만성콩팥부전의 모든 병기에서 연구조의 오줌량이 대조조에 비하여 뚜렷하게 많았다.($p<0.05$)

말초피적혈구수의 변화 다발성낭포콩팥환자들에게서 콩팥장애때 조혈기능억제와의 관계를 밝히기 위하여 콩팥장애의 진행 정도에 따르는 말초피적혈구수의 변화를 비교분석하였다.(표 3)

표 3. 콩팥기능장애 정도에 따르는 말초피적혈구수(μL)의 변화

구분	콩팥부전전단계		콩팥부전단계					
			1기		2기		3기	
	례수	평균값	례수	평균값	례수	평균값	례수	평균값
대조조(79명)	19	380.1±10.0	13	286.2±11.8	25	246.8±11.9	22	220.3±11.1
연구조(54명)	19	398.2±8.7	21	331.7*±14.3	9	282.4±10.5	5	269.0*±15.2

* $p<0.05$

표 3에서 보는바와 같이 콩팥부전전단계에서는 말초피적혈구수가 연구조에서 높은 경향성은 있으나 유의한 차이는 없었으며 콩팥부전단계에서는 연구조에서 대조조에 비하여 1기와 3기에서 유의하게 높았고 2기에서는 높은 경향성을 나타내었으나 유의한 차이는 없었다.

가계도분석에 의한 다발성낭포콩팥질환의 유전형식에 따르는 가계수 다발성낭포콩팥환자들의 가계도를 작성하고 보통염색체우성유전(AD), 보통염색체열성유전(AR), X염색체우성유전(XD), X염색체열성유전(XR)의 유전형식을 분석하였다.(표 4)

표 4에서 보는바와 같이 유전형식에 따르는 다발성낭포콩팥질환의 가계는 모두 보통염색체우성유전(AD)형식을 나타냈으며 그외의 유전형식들을 나타내지 않았다.

최대확대법에 의한 다발성낭포콩팥의 유전적분리비 가계도상에서 유전형식을 조사한데 이어 관찰한 다발성낭포콩팥질환의 유전형식을 객관적으로 확정하기 위하여 최대확대법을 리용한 유전적분리비를 계산하였다.(표 5)

표 5에서 보는바와 같이 계산된 유전적분리비는 0.47로서 이론적분리비(0.5)와 유의한 차이가 없었다.

표 4. 유전형식에 따르는 다발성낭포
콩팥질병의 가계수

유전형식	AD	AR	XD	XR
가계수	13	0	0	0
비율/%	100.0	0.0	0.0	0.0

표 5. 최대확대법에 의한 다발성낭포
콩팥질병의 유전적분리비

ΣNs	ΣSNs	ΣR	$\Sigma SNs/(1-q^2)$	p	χ^2
67	91	56	118.83	0.47	0.064 6

세대에 따르는 발병나이 ADPKD가계에서 세대에 따라 다발성낭포콩팥의 발병나이를 분석하기 위하여 발병나이가 정확히 기입되지 않았거나 알기 어려운 환자(례를 들어 사망한 환자)들은 제외하고 발병나이가 정확히 확인된 환자들을 대상으로 평가하였다.(표 6)

표 6에서 보는바와 같이 ADPKD가계에서 II대의 발병나이는 I대의 발병나이에 비하여 유의하게 작았으며 III대의 발병나이는 I 및 II대의 발병나이에 비하여 유의하게 작았다. 이것은 ADPKD가 세대를 경과하면서 표현축진현상이 있다는것을 보여준다.

가계조사에 의한 다발성낭포콩팥질병의 조기발견효과
가계조사에 의하여 ADPKD로 진단된 발단자들의 자식 또는 형제들중에서 자각증상이 없는 16살이하의 어린이들을 대상으로 초음파검사와 염색체검사를 진행하여 새롭게 발견된 환자들의 비율을 평가하였다.

표 6. ADPKD가계에서 세대별발병나이

세대별	례수/명	나이/살
I	14	41.4±2.1
II	31	31.8 ^{△△} ±1.7
III	9	17.4 ^{**} ±2.6

* $p < 0.01$ (I, II대와 비교),

^{△△} $p < 0.01$ (I, III대와 비교)

표 7. 가계조사에 의한 다발성낭포콩팥질병의 조기발견률

가계수	검사방법	자각증상이 없는 례			조기발견률 /%
		모두	검사음성	검사양성	
13	초음파	21	18	3	14.3
8	염색체	5	4	1	20.0

표 7에서 보는바와 같이 발단자들의 형제나 자식들에서 자각증상이 없는 16살전의 어린이들에서 다발성낭포콩팥으로 조기발견된 비율은 초음파진단에 의하여서는 14.3%, 염색체검사에 의하여서는 20.0%였다.

맺 는 말

1) 다발성낭포콩팥질병의 림상적특징을 보면 사구체콩팥질병환자들에 비하여 오줌량이 상대적으로 많고($p < 0.05$) 빈혈이 심하지 않으며 혈청Na와 혈청K가 유의성있게 낮았다.($p < 0.05$)

2) 다발성낭포콩팥질병의 유전학적특징을 보면 대상한 다발성낭포콩팥환자들의 100%가 보통염색체우성유전형식을 취하였다. 다발성낭포콩팥질병은 세대를 경과하면서 표현축진현상이 있었다.

참 고 문 헌

- [1] 김영진 등; 유전의학, 고등교육도서출판사, 98~102, 주체91(2002).
- [2] C. Gascue et al.; *Pediatr. Nephrol.*, **26**, 1181, 2011.
- [3] J. G. Jared; *The New England Journal of Medicine*, **359**, 1477, 2008.
- [4] J. Feehally et al.; *Comprehensive Clinical Nephrology* **4**, Elsevier, 529~557, 2010.
- [5] P. Jennie; *Introduction to Cell and Tissue Culture*, Plenum Press, 165, 2002.
- [6] S. J. Leuenroth et al.; *Nephrol. Dial. Transplant.*, **25**, 2187, 2010.
- [7] N. Perico et al.; *J. Am. Soc. Nephrol.*, **21**, 1031, 2010.
- [8] C. Ponticelli; *Nephrol. Dial. Transplant.*, **25**, 3809, 2010.
- [9] W. E. Sweeney; *Pediatr. Nephrol.*, **26**, 675, 2011.
- [10] E. B. William; *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **76**, 2, 97, 2009.
- [11] E. T. Vicente; *Brenner and Rectors the Kidney*, Elsevier, 1428~1142, 2007.
- [12] 石川英二夫; 診断と治療, **98**, 4, 617, 2010.

주체104(2015)년 9월 5일 원고접수

Clinical Laboratory and Genetic Characters of Polycystic Kidney Disease

Kim Rak Song, Jon Tae Yong and Ri Un Hyang

We performed pedigree analysis on the patients with polycystic kidney disease(PKD) diagnosed by abdominal ultrasound and did the ultrasound test on their family members. And we evaluated the changes in some clinical laboratory findings such as blood pressure, 24-hour urine volume, peripheral RBC count in various degrees of renal dysfunction. Then genetic pattern of PKD patients and occurrence age by generations in ADPKD were investigated. In summary, ADPKD patients had more 24-hour urine volume and fewer anemias than those of chronic glomerulonephritis and the incidence of its genotype increased as generation.

Key word: polycystic kidney disease