

말기 신부전에서 시안산의 영향

계명대학교 신장연구소

문교철 · 장은주 · 곽춘식 · 한승엽 · 김현철

Cyanate in End-Stage Renal Disease

Kyo Cheol Mun, M.D., Eun Ju Chang, Ph.D.,
Chun Sik Kwak, Ph.D., Seung Yup Han, M.D., Hyun Chul Kim, M.D.

*Dong San Kidney Institute,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : During advanced renal failure, particularly in patients with end-stage renal disease (ESRD), proteins are carbamylated as a result of a reaction with cyanate. Some or all of the cyanate is derived from urea. In aqueous solution there is partial and spontaneous decomposition of urea to ammonia, carbonate and cyanate. Cyanate then subsequently reacts irreversibly with the N-terminal groups of amino acids, peptides and many proteins by a process known as carbamylation. Under physiological pH and body temperature conditions 0.8% of the molar concentration of urea is spontaneously converted to cyanate at equilibrium. An extensively studied carbamylated protein is hemoglobin. In chronic renal failure and ESRD proteins are known to be easily carbamylated as a result of reactions with cyanate due to high levels of cyanate concentration in the plasma. According to previous studies, cyanate is known to carbamylate erythropoietin, and carbamylated erythropoietin is less biologically active than is normal erythropoietin. And cyanate can induce hemolysis via direct contact with erythrocytes. Thus, cyanate is considered as one of the factors for anemia in patients with ESRD. In peritoneum, cyanate can induce chronic inflammation and fibrosis via TGF- β expression. In osteoblast, cyanate appears to play a role as a trigger for apoptosis by activating proapoptotic signals, thus contributes renal osteodystrophy. In neutrophils, cyanate can activate the neutrophils, thus considered to contribute tissue damages. According to these results, cyanate form urea must be viewed as a strong uremic toxin, rather than a surrogate. Targeting dialysis doses specifically to cyanate and urea concentrations may be more important than previously considered.

Key Words : Cyanate, End-stage renal disease, Urea

서론

말기 신부전환자의 체내에 축적되어 각종 대사에 영향을 미치는 요독 물질로는 물, 나트륨, 칼륨, 수소이온, 무기인산, $\beta 2$ -microglobulin, 단백질과 아미노산의 분해산물인 요소, 구아니딘, 페놀, 유기산 및 중간 대사산물들이 지목되어져 왔다[1]. 이 가운데 요소는 말기 신부전 환자의 혈액 내에 약 50 mM의 고농도로 존재하며 체내에서 자연발생적으로 시안산(cyanate)과 암모니아로 전환된다[2-4]. 수용액 중에서 요소는 부분적으로 그리고 자연적으로 분해되어 암모니아와 탄산염 및 시안산으로 전환된다[2-4]. 체내, 즉 생리적 pH와 37°C에서 요소는 물 농도로 0.8%가 자연적으로 시안산으로 전환되어 요소와 평형 상태를 이루게 된다[2-4]. 생성된 시안산은 친전자성을 띠기 때문에 아미노산, 펩티드 및 단백질의 아미노 말단을 비롯한 양전하를 가진 기체들과 비가역적 반응을 하여 카르바모일화(carbamoylation)이라는 반응을 하게 된다[1,5-7]. 이러한 카르바모일화에 대한 연구, 특히 카르바모일화된 단백질에 대한 연구가 가장 많이 이루어진 분야가 카르바모일화된 혈색소(carbamoylated hemoglobin)에 대한 연구이다[6,8,9]. 시안산은 이러한 카르바모일화 반응을 통해 단백질의 구조와 기능을 변화시켜 환자의 체내에서 단백질 및 생리적 활성화 물질을 불활성화를 초래할 뿐만 아니라, 활성산소종을 생산하는 동시에 각종 사이토카인과 성장인자의 생산을 증가시켜 광범위한 세포 반응과 조직 손상을 유발하는 것으로 밝혀지고 있다[10]. 이에 시안산에 대한 몇 가지 연구 결과를 살펴보고자 한다.

결과 및 고찰

1. 시안산과 빈혈

말기 신부전 환자에서 빈혈은 흔히 동반되는 합병증의 하나이며 그 원인으로는 적혈구생성인자의 결핍, 골수 자체의 문제, 적혈구 생존시간의 감소, 활성산소에 의한 적혈구손상 등을 들 수 있다[11-13].

Mun과 Golper[14] 및 Park 등[15]은 적혈구생성인자도 단백질이므로 시안산에 의해 구조변화가 일어나 생리적 활성을 소실할 수 있다는 가정 하에 적혈구생성인자를 37°C에서 6시간 동안 시안산과 반응시킨 후 Sprague-Dawley종의 흰쥐에게 피하 주사 후 적혈구 수, hemoglobin 치, hematocrit 치 및 백혈구 치를 측정하였다. 대조군은 중탄산나트륨을 주사하거나, 시안산을 단독 주사하거나, 적혈구생성인자를 시안산과 반응없이 주사하였다. 실험군에서는 적혈구생성인자를 시안산과 반응시킨 후 주사하였다. 그 결과 중탄산나트륨을 주사하거나, 시안산을 단독 주사한 군에서는 적혈구 수, hemoglobin 및 hematocrit 치가 변화가 없었고, 적혈구생성인자를 주사한 군은 적혈구 수, hemoglobin 및 hematocrit 치가 증가하였으나, 시안산과 배양한 적혈구생성인자를 주사한 군은 중탄산나트륨을 주사한 군이나 시안산 단독 주사 군과 차이가 없이 그 수치들이 감소하였다. 적혈구생성인자의 변화를 측정하기 위해 시안산의 농도를 증가시키거나 반응 시간을 증가시킨 후 적혈구생성인자의 카르바모일화된 정도를 trinitrobenzenesulphonic acid 반응[7]을 사용하여 측정하면, trinitrobenzenesulphonic acid 반응물이 증가되어 시안산에 의해 적혈구생성인자가 카르바모일화 됨을 알 수 있다. 따라서 Mun과 Golper[14] 및 Park 등[15]은 시안산이 적혈구생성인자에 대한 억제 효과를 나타내며 따라서 고농도의 요소가 존재하는 조건에서는 요독으로부터 전환된 시안산에 의해 적혈구생성인자의 활성이 억제되는 것으로 추론하였다.

Mun 등[16]은 시안산을 순수 분리한 적혈구와 반응을 시켰을 때 용혈이 증가됨을 증명하였다. 이는 시안산이 다른 매개체 없이 직접적으로 적혈구막에 작용하여 적혈구막의 단백질을 변형시켜 용혈을 유발함을 나타내는 것으로 추론되었다.

이러한 연구결과 시안산은 말기 신부전 환자에서 빈혈의 원인 중 하나로 생각된다.

2. 말기 신부전과 중성구

최혜정 등[17]에 의하면 말기 신부전 환자의 중

성구에서는 유전자 표현 저하 및 조효소의 양적 감소 등에 기인된 superoxide dismutase의 활성 저하가 있으며, 이로 인한 superoxide 음이온의 증가는 중성구에 산화적 손상의 증가를 초래된다고 하였다. 그리고 superoxide dismutase의 활성 저하와 catalase의 활성 증가는 과산화수소의 양적 감소를 초래하여 myeloperoxidase로부터 전환되는 차아염소산의 양적 감소를 초래한다고 하였다. 즉, 말기 신부전 환자의 중성구에서는 유전자 표현 및 조효소의 변화에 기인된 활성산소대사 효소의 변화로 활성산소의 대사 이상이 초래되며 이로 인해 감염에 대항하는 중성구의 기능 장애가 초래되고 있는 것으로 생각되고 있다.

Mun 등[18]은 중성구를 분리한 후 중성구 활성화 물질인 N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine을 가하면서 조직의 생존 여부를 propidium iodide 반응으로 관찰하였을 때 중성구가 모세혈관을 지나 조직 쪽으로 이동하면서 조직 세포의 손상이 증가되는 것을 볼 수 있었다. 즉, 중성구를 활성화 시켰을 때 조직손상이 증가됨을 증명할 수 있었다. 최근의 연구 결과에 의하면 중성구를 분리한 후 시안산을 투여하고 현미경으로 관찰하면 활성화되는 것을 알 수 있는데, 시안산을 투여하면 대조군에 비해 중성구가 약 4배의 활성 증가를 나타내었다. 따라서 신부전 환자에서는 시안산이 중성구를 활성화시키고 활성화된 중성구는 조직 손상을 유발함으로써 신부전 환자에서 각종 합병증이 초래되는 것으로 생각된다.

3. 시안산과 복막투석

장기간 복막투석을 하는 말기 신부전 환자의 치료로는 복막투석, 혈액투석, 신장이식 등의 치료법이 사용되고 있다. 복막투석 환자에서 복막투석 치료의 중단은 복막염 등의 여러 가지 원인에 의해 일어나며, 장기간 복막투석을 하면 환자의 복막에서는 복막 중피세포들의 탈락, 중피하 부위의 비후화, 중피하 부위 모세혈관 허부막의 비후화, 섬유소의 침착 및 복막의 섬유화가 일어나는 것으로 알려져 있다[19]. 이러한 변화의 원인은 자세히 알려져 있지 않으나,

각종 다양한 요인들이 제시되고 있다. 복막투석액은 포도당과 젖산을 함유한 액으로 산성이면서 고농도인 것이 그 원인의 하나로 제시되고 있으며[19-21], 또한 복막투석액에 함유된 생체 비적합 플라스틱 분해 산물의 작용 결과라는 설도 제기되고 있다[19-21].

Mun 등[22]은 시안산을 이용한 복막 실험에서 시안산은 복막의 단백질을 카르바모일화시킬 수 있을 것이며 이는 형태학적 변화로 이어진다는 것을 증명하였다. 이를 위해 Mun 등[22]은 생리적 농도의 약 10배에 해당하는 시안산 1 mL을 Sprague-Dawley종의 흰쥐에 매일 1 회씩 12 주간 복강내 주사하였으며, 시안산의 농도를 증가시키면서 혹은 시안산의 투여 시기를 증가시키면서 복강내 주사하였다. 실험 결과 시안산 투여군의 벽측 복막은 섬유아세포들의 증가가 관찰되었으며 교원질의 침윤이 동반되었고, 단핵세포의 침윤, 혈관의 울혈, 중피세포의 원형 변형 및 탈락을 보였고, 중피하 부위의 확장을 보였다. 또한 교원질에 대한 염색 결과 대조군은 평평한 중피세포들이 단일 층을 이루고 있었으며 약간의 섬유아세포가 관찰되었으나 시안산 투여군은 중피세포들이 부분적으로 탈락되어 있었고 중피하 섬유질 층이 증가되어 있었으며 다수의 섬유아세포가 중피하 부위에서 관찰되었다. Transforming growth factor- β (TGF- β)에 대한 면역조직화학 염색 결과 대조군에서는 중피세포들과 중피하 섬유아세포에서 미약한 양성반응을 보였으나 시안산 투여군은 중피하 교원질층에서 TGF- β 에 대해 양성을 나타내는 다수의 섬유아세포들이 관찰되었다. 또한 시안산의 농도를 증가시켜 보았을 때 시안산의 농도가 진할수록 교원질이 증가됨이 관찰되었고, 같은 농도에서는 시안산을 주사하는 기간이 길어질수록 교원질이 많이 증가되었다. 즉, 시안산을 투여한 군은 복막에 초기 혹은 중기의 진행된 만성 염증 소견을 나타내었으며, 대조군에 비해 교원질의 합성이 증가되었고 다수의 섬유아세포의 증식과 더불어 섬유아세포에서 TGF- β 의 양적 증가가 관찰되었다. 또한 시안산의 농도가 증가할수록, 시안산의 투여 시기가 길어질수록 교원질 합성과 섬유아세포의 증식이 증가하였다. 이는 장기간 복막 투석을 하는 환자에서

복막 소견[19]과 유사하다. 비록 여러 연구자들의 보고에 의하면 포도당이 복막 손상의 가장 중요한 원인의 하나이지만[19-21], 이 연구 결과로 볼 때 시안산은 복막에 만성염증을 유발하는 하나의 요소가 된다고 생각되며, 또한 시안산은 섬유아세포에서 TGF- β 의 생성 증가를 유도하여 교원질 합성을 증가시키는 물질로 생각된다.

4. 조골세포와 시안산

신성 골이영양증(renal osteodystrophy)은 말기 신부전 환자에서 흔히 동반되는 골격계 합병증으로 섬유성골염, 골연화증, 골다공증 및 골경화증 등 다양한 골질환이 포함된다. 신성 골이영양증의 병인으로는 고인산혈증 및 저칼슘혈증으로 인한 부갑상선 호르몬의 과다 생성, 비타민 D 대사장애가 주로 거론되어 왔으나[23] 이들 호르몬 이상만으로는 신부전 환자에서 동반되는 다양한 형태의 골질환들을 설명할 수 없는 부분이 지적되어 왔는데[24], 특히 요독증에 의한 조골세포의 기능 이상이나 수적 감소가 신성 골이영양증의 원인으로 지목된 바 있다[25]. 조골세포는 골기질의 생산과 무기질화에 관여하는 세포로써 여러 단계의 분화과정을 거쳐 활성화되며 부갑상선호르몬, 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor, IGF), 골형성단백(bone morphogenetic proteins), 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor), TGF- β 등 다양한 사이토카인의 영향을 받아 골형성에 관여하는 것으로 알려져 있다[26]. 따라서 요독증 상태에서는 이들 사이토카인의 생성 및 기능 장애가 조골세포의 수적 감소 또는 기능 이상을 초래하며 이것이 신성 골이영양증을 유발하는 하나의 인자로 작용할 것으로 추측되고 있다[27]. 조골세포에 대한 시안산의 영향을 평가한 최근의 연구[28]에 의하면, 조골세포인 ROS 17/2.8 세포에 시안산을 첨가한 후 세포독성을 3-(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolin bromide (MTT)법으로 측정한 결과, 시안산의 농도에 비례하여 세포독성이 유의하게 증가함이 밝혀졌다. 시안산에 의한 ROS 17/2.8 세포의 형태학적인 변화를 관찰한 결과, 시안산을 처리하

였을 때 세포는 배양플라스크에 부착되지 않은 부유 상태로 존재하며, 단층을 형성하지 못하였다. 시안산에 의한 ROS 17/2.8 세포의 세포자멸사 관련 인자의 발현을 조사한 결과, 시안산의 농도에 따라 DNA 단편화가 증가하였으며 시안산의 처리에 의해 세포자멸사의 주범인 caspase-3과 caspase-8의 발현이 증가하였고, caspase-3의 활성 증가를 확인하였다. Caspase-3의 기질인 retinoblastoma (Rb)와 poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP)는 시안산의 처리에 의해 절단되는 양이 증가하였으며, cytochrome c의 발현도 증가하였다. 세포자멸사를 억제하는 전사인자인 nuclear factor- κ B(NF- κ B)의 발현은 시안산의 농도에 비례하여 감소하였다. 이러한 연구결과에 따라, 시안산이 조골세포 내에 caspase cascade를 통한 세포자멸사를 유도하는 것으로 추론하였으며[28], 말기 신부전 환자에서는 체내 증가된 시안산이 조골세포의 세포자멸사를 유발하여 신성 골이영양증과 같은 골질환을 초래할 수 있을 것으로 추론하였다.

5. 아밀로이드와 시안산

아밀로이드는 독일 병리학자 피르호가 인체의 여러 조직 내에서 발견하여 명명한 물질로, 주로 병리형태학 분야에서 사용되어 온 용어이다[29]. 아밀로이드는 각종 질환에서 발견되는 세포외단백(extracellular protein)으로 congo red에 염색되며 전자현미경으로 보면 직경 6-10 nm, 길이 100-500 nm의 분지가 없는 가늘고 긴 섬유(micro-fibril)의 집적(accumulation)이며 β -sheet 구조를 가진다[29]. 아밀로이드증이란 아밀로이드가 신체의 일부 또는 전신의 조직에 침착한 경우이며 노화, 암, 염증 등에 의해서 과잉 생산과 같은 생체 변화와 단백질 변이에 의해서 정상적인 기능을 가진 단백질에 입체 구조 변형이 일어나 미세섬유에 중합되어 침착되는 질병을 통칭한다[30]. 아밀로이드증에는 여러 종류가 있으며 그 원인은 명확하지 않으나 투석 아밀로이드증은 장기간의 혈액투석 환자에서 유발되는데 99개의 아미노산으로 구성되며 immunoglobulin과 비슷한 구조를 가진 β_2 -

microglobulin이 아밀로이드원섬유(amyloid fibril) 형성의 주요 요소이다[29,30]. 이는 장기간의 투석 환자에서 β_2 -microglobulin이 신장에서 제거되지 않고 뼈, 관절을 중심으로 체내에 아밀로이드 원섬유로써 침착되어 장애를 일으킨 것을 말한다[30]. 현재까지 β_2 -microglobulin이 아밀로이드원섬유 형성에 어떤 요소가 관여하는 지는 알려져 있지 않다. 그러나 시안산이 음전하를 가지고 있어 β -microglobulin의 구조를 변화시켜 아밀로이드원섬유 형성에 관여하리라는 추정할 수 있으며, 향후 이에 대한 연구가 이루어지리라 생각된다.

6. 시안산과 백내장

시안산이 말기신부전 환자의 체내에서 증가하기 때문에 말기신부전 환자에서 연구가 주로 이루어져 왔다. 그러나 일반적인 질병에서도 체내의 요소 생성이 축적되어 질병을 유발할 수 있다는 보고가 있는데 대표적인 예가 백내장에 대한 연구이다. 백내장이 초래되는 원인으로는 osmotic stress, 단백질 응집, 산화적 손상 등이 있다[31]. 특히 최근에는 수정체내의 시안산이 단백질 중 6-phosphogluconate dehydrogenase를 카르바모일화시켜 백내장 형성에 관여할 것이라는 보고[32])가 있으며, 문교철과 이세엽[34]은 백내장 환자의 수정체 단백질의 카르바모일화 정도를 측정하여 보았을 때 34%에서 100%까지로 평균 $76.1 \pm 20.6\%$ 라고 하여 백내장이 수정체내의 단백질의 카르바모일화로 유발될 수 있음을 시사하였다. 따라서 향후 말기신부전 뿐만 아니라 각종 성인 질환에서 시안산에 대한 연구가 활발히 이루어지리라 생각된다.

결 론

말기 신부전 환자의 체내에는 다량의 요소가 존재하며 이에 따라 요소에서 전환된 시안산이 고농도로 존재하여 단백질을 카르바모일화 시키는 것으로 알려져 있다. 시안산에 의해 변형되는 단백질에는 대부분의 인체 단백질이 포함되며 이에 따라 시안산은 적혈구생성인자의 활성을 저하시키고 용혈을 유발

하며, 중성구를 활성화시켜 조직손상을 유발하는 것으로 생각된다. 또한 시안산은 복막에 만성염증을 유발하여 투석 환자의 복막손상도 유발하는 것으로 생각된다. 또한 조골세포에서 세포자멸사를 유발하여 신성 골이양증의 원인으로 작용하는 것으로 생각된다. 따라서 현재까지의 연구결과 시안산은 말기 신부전 환자에서 각종 합병증을 유발하는 원인물질로 생각되며 적극적인 제거가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

말기 신부전 환자의 체내에 축적되어 각종 대사에 영향을 미치는 요독 물질로는 단백질과 아미노산의 분해산물인 요소, 구아니딘, 페놀, 유기산 및 중간대사산물들이 지목되어져 왔다. 이 가운데 요소는 말기 신부전 환자의 혈액 내에 고농도로 존재하며 체내에서 자연발생적으로 시안산과 암모니아로 전환된다. 시안산은 친전자성을 띠기 때문에, 아미노산, 펩티드 및 각종 단백질 등의 아미노 말단과 카르바모일화라는 반응을 하며, 카르바모일화 반응을 통해 시안산은 체내 단백질의 불활성화를 초래하여, 단백질의 구조와 기능을 변화시킨다. 따라서 시안산은 말기 신부전 환자에서 여러 가지 영향을 주는 것으로 생각된다. 즉, 시안산은 적혈구생성인자의 활성을 저하시키고 용혈을 유발하는 것으로 생각된다. 그리고 조직손상에 대한 시안산의 영향을 알아보기 위해, 중성구 활성화 물질 투여하였을 때 조직 손상이 발생하였으며, 말기신부전 환자의 중성구에서는 활성화산소의 생성이 증가되어 있으며, 시안산을 투여하면 중성구가 활성화되어 있다. 또한 시안산을 복강 주사하였을 때 쥐에서 TGF- β 를 통한 collagen합성 증가와 만성염증을 유발되었으며, 조골세포에 시안산을 첨가하였을 때 세포자멸사가 일어났으며 골이양증의 원인의 하나로 생각된다. 따라서 현재까지의 연구결과 시안산은 말기 신부전 환자에서 각종 합병증을 유발하는 원인 물질로 적극적인 제거가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Bailey JL, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. In: Brenner BM, editor. *Brenner & Rector's The kidney*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004,p.2139-64.
2. Hagel P, Gerding JJ, Fiegggen W, Bloemendal H. Cyanate formation in solutions of urea. I. Calculation of cyanate concentrations at different temperature and pH. *Biochim Biophys Acta* 1971;**28**:366-73.
3. Marier JR, Rose D. Determination of cyanate, a study of its accumulation in aqueous solutions of urea. *Anal Biochem* 1964;**7**:304-14.
4. Roxborough HE, Millar CA, McEneny J, Young IS. Carbamylation inhibits the ferroxidase activity of caeruloplasmin. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;**214**:1073-8.
5. Stark GR. Modification of proteins with cyanate. In: Hirs CHW, editor. *Methods in Enzymology*. New York: Academic Press; 1967,p.590-4.
6. Fluckiger R, Harmon W, Meier W, Gabbay KH. Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Engl J Med* 1981;**304**:823-7.
7. Kraus LM, Jones MR, Kraus AP Jr. Essential carbamoyl-amino acids formed in vivo in patients with end-stage renal disease managed by continuous ambulatory peritoneal dialysis: isolation, identification, and quantitation. *J Lab Clin Med* 1998;**131**:425-31.
8. Stark GR. On the reversible reaction with sulfhydryl groups and the determination of the NH₂-terminal cysteine and cystine in proteins. *J Biol Chem* 1964;**239**:1411-4.
9. Balion CM, Draisey TF, Thibert RJ. Carbamylated hemoglobin and carbamylated plasma protein in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1998;**53**:488-95.
10. Kraus LM, Kraus AP Jr. The search for the uremic toxin: the case for carbamylation of amino acids and proteins. *Wien Klin Wochenschr* 1998;**110**:521-30.
11. Remuzzi G, Rossi EC. Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner BM, editor. *Brenner & Rector's The kidney*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004,p.2165-88.
12. Trznadel K, Pawlicki L, Kedziora J, Luciak, M, Blaszczyk J, Buczynski AAD. Superoxide anion generation, erythrocytes superoxide dismutase activity, and lipid peroxidation during hemoperfusion and hemodialysis in chronic uremic patients. *Free Radic Biol Med* 1989;**6**:393-7.
13. Toborek M, Wasik T, Drozd M, Klin M, Magner-Wrobel K, Kopieczna-Grzebieniak E. Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism* 1992;**41**:1229-32.
14. Mun KC, Golper TA. Impaired biological activity of erythropoietin by cyanate carbamylation. *Blood Purif* 2000;**18**:13-7.
15. Park KD, Mun KC, Chang EJ, Park SB, Kim HC. Inhibition of erythropoietin activity by cyanate. *Scand J Urol Nephrol* 2004;**38**:69-72.
16. Mun KC, Kim HC, Kwak CS. Cyanate as a hemolytic factor. *Ren Fail* 2000;**22**:809-14.
17. 최혜정, 권진경, 문교철, 장은주, 박춘식, 한승엽 외. 말기 신부전 환자의 중성구에서 활성 산소 대사. *대한신장학회지* 2004;**23**:429-38.
18. Mun KC, Delano FA, Tran ED, Schmid-Schonbein GW. Microvascular cell death in spontaneously hypertensive rats during experimental inflammation. *Microcirculation* 2002;**9**:397-405.
19. Park MS. Factors increasing severity of peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Renal Replace Ther* 1998;**5**:185-93.
20. Krediet RT. Advances in peritoneal dialysis: towards improved efficacy and safety. *Blood Purif* 1998;**16**:1-14.
21. Krediet RT. Prevention and treatment of peritoneal dialysis membrane failure. *Adv Renal Replace Ther* 1998;**5**:212-7.
22. Mun KC, Yeo MY, Kim SP, Kim HC, Kwak CS. Chronic peritoneal inflammation by cyanate in rats. *Perit Dial Int* 2000;**20**:699-702.

23. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;**333**:166-75.
24. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995;**26**:836-44.
25. Stim J, Shaykh M, Anwar F, Ansari A, Arruda JAL, Dunea G. Factors determining hemoglobin carbamylation in renal failure. *Kidney Int* 1995;**48**:1605-10.
26. Marcus R. Normal and abnormal bone remodeling in man. *Ann Rev Med* 1987;**38**:129-41.
27. Lian JB, Stein GS, Canalis E, Gehron Robey P, Boskey AL. Bone formation: osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins, and the mineralization process. In: Favous MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, p.14-29.
28. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;**333**:166-75.
29. 황은아. 시안산에 의한 조골세포의 자멸사. 계명대학교 박사학위논문 2004,p.1-35.
30. Murray RK. Plasma proteins and immunoglobulins. In: Murray RK, Granner DK, editors. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th ed. New York: Lange Medical Books; 2003,p.580-97.
31. Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison's Online. Featuring the Complete Contents of Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed.
32. Chylack LT, Jr. Surgical anatomy, pathogenesis and classification of cataracts. In: Steinert RF, editors. *Cataract Surgery*. Philadelphia: Saunders;1995,p. 3-9.
33. 문교철, 이세엽. 시안산이 수정체 단백질의 Carbamylation과 Catalase 활성에 미치는 영향. *대한안과학회지* 1999;**40**:369-75.