

# 신장질환에서 Angiotensinsin converting enzyme inhibitor 및 angiotensin II AT1 receptor antagonist

충남대학교 의과대학 내과학교실

이 강 욱

Angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin II AT1  
receptor antagonist in progressive renal disease

Kang Wook Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University

신장의 질환을 일으킨 원인이 서로 달라도 말기 신부전증으로 진행할 경우 나타나는 신장내 조직형태학적 변화는 사구체를 포함하는 간질조직의 섬유화와 조직내 단핵구-거대세포들의 침윤이 공통 병변이다. 따라서 이러한 신장조직의 변화를 매개하는 어떠한 공통 매카니즘이 있을 것으로 추정되고 있다. 신장질환이 진행되어 감에 따라서 일부 신원(nephron)은 파괴되고 잔여 신원은 여러 보상기전에 의하여 비후된다<sup>1)</sup>. 이때 어느 한도 이상의 신원이 손실되면 개개의 신사구체당 혈류량의 증가와 동반된 신사구체내 모세혈관압의 증가, 사구체의 비후, 간질조직의 섬유화로 신장질환을 일으킨 원인이 사라져도 계속적으로 신장조직손상은 진행된다. 따라서 신장질환 환자에서 말기신부전증에 이르지 않도록 이러한 신장조직 손상 진행 매카니즘의 차단은 대단히 중요하다.

## Renin-angiotensin system과 신장질환의 진행

최근 신장조직손상의 진행 매카니즘을 이해하고자 많은 연구들이 진행되고 있는데 사구체 모세혈관압력의 증가를 매개하는 중요한 요소중의 하나로 renin-angiotensin system (RAS) 의 작용이 지적되고 있다. 이러한 신장조직손상의 진행속도는 고혈압이 동반된 경우 더욱 빠르다고 알려져 있는데 이뇨제나, 혈관확장제, 베타차단제 등 항고혈압약제를 사용해서 비슷한 정도로 혈압을 조절해도 RAS 억제 매카니즘에 의한 고혈압 치료제의 신장보호 효과가 더욱 뛰어난 것으로 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 특히 전신적인 고혈압이 없더라도 신장질환에서

사구체내 모세혈관압력이 증가된 경우가 많은데 RAS 억제제는 신사구체 출수동맥 (efferent arteriole) 이완작용에 의하여 신사구체내 압력상승을 차단하기 때문에 신장조직손상 보호효과를 나타낸다고 한다. 또한 angiotensin II (A II) 는 신장내에서 이러한 혈류역동학적인 작용 이외에도 신사구체나 간질조직의 염증성 변화에 따른 세포외간극물질 (extracellular matrix, ECM) 증가를 매개한다고 알려져 있으며 A II 의 이러한 작용은 AT1 수용체를 통하여 나타나는데 (Table 1) 이러한 AII 의 작용 억제제가 신장조직 손상의 진행을 차단 또는 지연시킬 수 있을 것이라는 가설하에 angiotensin II AT1 수용체 길항제 (angiotensin II AT1 receptor antagonist, AT1 RA) 와 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) 를 이용한 많은 연구들이 진행되고 있다. 당뇨병성 또는 비당뇨병성 각 신장질환들에서 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) 에 의한 RAS 의 억제는 여러 전향적인 연구들에서 단순한 혈압 강하효과에 의한 장점 이상의 효과가 입증되고 있다. 그러나 이러한 두가지 RAS 억제제는 서로 작용 단계가 다르기 때문에 신장질환의 병태생리에 미치는 효과가 서로 다를 수 있을 것으로 추정된다<sup>2, 4)</sup>.

## 혈류역동학적 (hemodynamic)측면에서의 Angiotensin II 수용체 차단제의 작용

현재까지 ACEI 와 AT1 RA 는 만성적인 신장조직손상 모델에서 신장손상 진행을 억제시키는 작용이 있다

**Table 1. AT1 and AT2-mediated angiotensin II effects in the kidney**

**AT1 mediated effect**

Vasoconstriction of the renal vessels, essentially afferent and efferent glomerular arterioles with decrease of the cortical blood flow  
 Contraction of mesangial cells with decrease of  $K_f$  and GFR  
 Stimulation of the  $Na^+/H^+$  exchanger in the proximal tubule  
 Inhibition of renin secretion  
 Trophic effect : Cell hypertrophy, hyperplasia(mesangial cells and proximal tubule cells), and increase of the synthesis of extracellular matrix components  
 Development of fetal kidney

**AT2 mediated effects**

Cell differentiation in the fetal kidney  
 Inhibition of cell proliferation  
 Apoptosis  
 Control of the natriuretic response to perfusion pressure  
 Trophic effects

Ardaillou R, *J Am Soc Nephrol* 10:S30-39, 1999

는 연구들이 보고되면서 AII 의 이러한 병태생리적 매카니즘에서의 중요성을 다시 한번 확인하고 있다. 고혈압이 동반된 진행성 신장질환 모델에서의 AT1 RA 작용은 losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan 등 여러 종류의 경구용 제제들을 이용한 실험에서 매우 긍정적으로 신기능 보호효과를 보이는 것으로 보고 되고 있다. Lafayette 등<sup>5)</sup>이 경구용 AT1 RA 제재인 losartan 이 5/6 부분신절제 모델에서 신장조직손상의 진행 억제작용에 대한 가능성을 최초로 보고한 이래 Mackenzie 등<sup>6)</sup>은 5/6 부분신절제 모델에서 현저한 단백뇨 감소와 혈압조절작용 그리고 사구체경화증의 빈도를 AT1 RA 치료군에서 현저하게 감소시킬 수 있었다고 보고하였다. 이 연구에 의하면 사구체 모세혈관압이 치료 받지 않은 대조군보다 AT1 RA 치료군에서 의미 있게 낮아서 이러한 모델에서 사구체경화증의 진행에 매카니즘에 AII 가 매우 중요한 역할을 담당하고 있음을 입증하였다. 또한 고혈압과 함께 자발적으로 사구체경화증이 동반되는 백서모델인 Fawn Hooded 백서에서도 irbesartan 은 역시 단백뇨 감소, 혈압조절 및 사구체모세혈관압 감소등 유사한 결과를 나타냈다.

ACEI 와 AT1RA 는 작용 매카니즘에서 광범위하게는 모두 RAS 를 억제하지만 RAS 억제의 단계가 서로 다르기 때문에 치료효과는 서로 유사하게 보일지라도 신장보호 효과가 나타나는 매카니즘은 서로 다를 수 있

다. 즉 ACEI 는 A II 를 낮추지만 renin 은 상승시킨다. 또한 kinin 의 활성도를 증가시키게 된다. 그러나 AT1 RA 는 혈중 A II 와 renin 치를 증가시키지만 kinin 계 활성도에는 영향을 미치지 않는다. 따라서 ACEI 의 신장보호효과는 kinin 계의 작용에 침입을 가능성도 배제할 수 없으며 AT1 RA 의 작용은 이러한 수용체길항제에 의하여 차단이 안된 AT2 수용체의 작용에 기인되었을 가능성도 있다. Bradykinin(BK) 은 사구체 출수세동맥(efferent arteriole) 을 이완시키기 때문에 이러한 작용은 신사구체내 모세혈관압력을 감소시켜 사구체경화를 억제하는 매카니즘에 기여할 수도 있다. Noda 등<sup>7)</sup>의 연구에 의하면 5/6 부분 신절제모델에서 ACEI 과 AT1 RA 는 유사한 정도의 혈압강하효과와 단백뇨 억제효과를 보였지만 AT1 RA 가 사구체경화증, 간질조직 섬유화, TGF- $\beta$  유전자발현 측면에서 보다 우수한 신기능 보호효과를 보이고 있음을 관찰하였는데 그 이유로는 첫째, ACEI 에 의한 ACE 즉 kininase II 의 억제는 BK 의 누적을 초래한다. 이 BK 는 메산지움세포 증식을 초래하고 이러한 세포증식은 사구체경화증과 밀접한 관계가 있다. 또한 BK 는 TGF- $\beta$  의 중요한 전사조절 인자인 AP-1 을 활성화시킨다. 따라서 이러한 BK 의 작용은 ACEI 의 신장보호효과를 둔화시킬 가능성이 있다. 둘째, AII 는 ACEI 이외의 경로를 통하여서도 생성되기도 하는데 AT1 RA 는 수용체단계에서 완벽하게 ATII 의

작용을 차단하기 때문에 이러한 경로와는 관계가 없다. 그러나 ACEI 사용한 경우 ACEI 를 통하지 않는 부경로에 의한 AII 의 생성은 차단할 수 없기 때문에 이러한 결과를 나타낼 가능성이 있다. 셋째, ACEI 는 또한 ligand 생성을 억제함으로써 AT1 및 AT2 수용체의 활성화를 억제하지만 AT1 RA 는 AT 2 수용체에 거의 영향을 주지 않는다. AT2 수용체의 활성화는 세포증식 억제효과를 보이기 때문에 AT1 RA 를 사용할 경우 선택적으로 AT1 수용체를 억제하고 신장내에서 간접적으로 AT2 수용체를 활성화시켜 신장조직 손상기전으로부터 신장을 보호하는 효과를 보일 것으로 보고하였다.

### Angiotensin II 수용체 차단제의 비혈류역동학적 (non-hemodynamic) 효과

혈관수축 작용등 혈류역동학적 작용 이외에 AII 는 여러가지 전신 고혈압이 동반되지 않은 다른 신장질환 모델에서도 AT1 RA 의 역할은 수동적 Heymann 신염 모델(Heymann nephritis), streptozotocin 에 의한 당뇨병성 신증 모델<sup>8)</sup>에서도 매우 유용한 것으로 보고 되고 있다. 이는 AII 의 비혈류역동학적인 신장조직손상 매개체로서의 역할들을 입증하고 있는데 여러종류의 MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, interferon gamma, clusterin, osteopontin 등 cytokine, TGF- $\beta$ , PDGF, FGF 등 성장인자 및 endothelin, NO 등 hemodynamic modulator들이 직, 간접적으로 RAS 활성화와 관계가 있는 것으로 보고<sup>9)</sup>되고 있다. Wolf 등<sup>10)</sup>은 당뇨병성 신증에서 AII 는 혈류역동학적인 작용 이외에도 원위세뇨관에서 Na, bicarbonate, 수분 재흡수 작용, 포도당 재흡수 촉진작용 등 transport 에 미치는 영향, 암모니아 생성 및 gluconeogenesis 에 대한 작용등 대사에 대한 효과, 단핵구 또는 거대세포 침윤 자극작용, 세포증식 및 세포비대 촉진작용, 섬유조직등 ECM 축적의 증가작용 등이 당뇨병성 신증 발생을 매개하는 중요 매카니즘으로 설명하였다. Kontogiannis 등<sup>11)</sup> 및 Heller<sup>12)</sup>등은 허혈성 신조직 손상 모델에서 losartan 의 사용으로 사구체여과율 회복을 촉진시켜 AT1 수용체의 활성화가 이러한 모델에서 신기능 조절에 중요한 역할을 담당하고 있다고 보고했다. 또한 Klahr 등<sup>13)</sup>은 요로 폐쇄에 의한 신조직손상 모델에서도 ACEI 및 AT1 RA 가 TGF- $\beta$  및 collagen IV 유전자 발현을 억제하고 세뇨관간질조직 섬유화를 억제하여 이러한 신조직손상 모델에서도 A II 가 매우 중

요한 역할을 담당하고 있음을 확인하였다. 이외에도 신장이식 후 장기간 사이클로스포린 투여에 의하여 발생되는 간질조직섬유화 현상도 ACEI 또는 AT1 RA 투여로 어느 정도 차단되기 때문에 AT II 의 중요성을 입증하였다<sup>14)</sup>. 정상혈압인 사람에서 Burnier 등<sup>15)</sup>의 연구에 의하면 losartan 및 irbesartan 등 AT1 RA 는 신장의 혈류를 약간 증가시키거나 거의 영향이 없었으며 사구체여과율에도 변화가 없었다. 이중 losartan 은 특이하게 요산 배출율을 증가시키는 경향이 있었다. 또한 신장이식수술 후 신수여자에서 간혹 적혈구증다증(erythrocytosis)이 관찰되는데 기존의 ACEI 처럼 AT1 RA 도 이러한 적혈구증다증 억제작용이 있다는 보고<sup>16)</sup>가 있다.

### ACEI 의 제한점

ACEI 는 RAS 에 특이적인 작용만을 담당하지는 않으며 BK 과 같은 다른 작은 단백질들의 분해에도 관여하고 있으며 이러한 BK등의 상승은 ACEI 와 관련된 기침 증상과 밀접한 관계가 있다고 한다. 또한 ACE 는 angiotensin I(A I) 을 활성형인 A II 로 전환하는 주 경로이기는 하지만 ACE 를 통하지 않는 다른 경로를 통하여 AII 가 형성되기도 한다. 예를 들어 심장에서 심장 kinase 는 angiotensin II 형성에 관여하고 ACEI 에 의하여 영향을 받지 않는다고 한다. 더구나 ACEI 치료로 A I 이나 AT1 수용체가 많아지게 되어 ACE 를 통하지 않는 AII 생성의 부경로가 더욱 활성화 될 것으로 추정된다. 그러나 이러한 부경로를 통한 A I 에서 A II 로의 전환이 임상적으로 차지하는 중요성에 대하여는 아직 확실하지는 않다<sup>2, 4)</sup>. AT1 RA 는 이러한 ACEI 에 비하여 angiotensin II 의 주된 수용체인 AT1 수용체 자체를 차단하기 때문에 angiotensin II 의 작용을 이론적으로는 보다 특이적으로 차단할 수 있다.

### AT1 RA 의 제한점

신장질환에 있어서 AT1 RA 의 전향적인 대규모 clinical trial 에 대한 보고는 아직 나와 있지 않으며 임상적인 효과도 아직은 완전하게 입증되어있지 않다. RAS 차단에 대한 측면에서 AT1 RA 및 ACEI 의 임상적인 효과는 서로 상용할 것으로 생각된다. 그러나 다음 몇가지 이유로 서로간에 차이점이 있을 것으로 생각된다. 첫째로 동물실험에서 ACEI 의 혈류역동학적인 작용은 BK에 의한 사구체 출수세동맥 확장작용에 영향을 받

을 것으로 생각된다. 이로서 사구체내압이 감소하고 단백질 배설이 감소할 것으로 생각된다. 동물모델에서 AT1 RA 는 사구체경화증의 진행을 억제하는 효과는 ACEI 와 비슷하지만 단백뇨 감소효과는 명확하지 않다는 보고<sup>17)</sup>가 있고 인체 질환에서 Gansevoort 등<sup>18)</sup>은 AT1 RA 치료로 GFR 의 변화는 없었지만 단백뇨 감소가 있다고 보고하였다. 최근 심부전증이 있는 환자들에서 captopril 과 losartan 의 비교 연구<sup>19)</sup>에서 환자의 생존율에 있어서 AT1 RA 의 우수성을 입증한바 있다. ACEI 치료에 의한 신장보호효과는 단백뇨 감소효과가 GFR 의 감소정도와 어느 정도 비례하지만 혈류역동학적인 역할에 의한 것인지 또는 비혈류역동학적인 매카니즘에 의한 것인지 분명하지는 않다. ACEI 치료에 의한 BK 의 상승은 ECM 을 분해하는 metalloproteinase의 활성을 증가시키는 중요한 역할을 담당할 가능성도 있다. Angiotensin II 의 작용은 AT1 수용체를 통한 작용 이외에도 AT2 수용체를 통하여 나타나는데 AT2 수용체에 의한 작용은 현재 명확하게 알려져 있지 않지만 교감신경계의 활성도를 감소시켜 혈압을 낮추는 역할이 있다고 한다. 그러나 건강인에서 신장내 AT2 수용체의 유전자 발현은 매우 낮다고 한다. 신장내에서 AT2 수용체를 통한 작용은 소디움배출 저하 작용이 있다. AT1 RA 의 국소적인 작용은 angiotensin II 수용체들의 분포에 의하여 좌우되는데 이러한 수용체들의 분포는 개체간에 그리고 장기간에 많은 차이를 보인다고 한다. 일부 환자들에서는 ACEI 의 최고 용량으로 얻을 수 있는 혈압강하 효과를 AT1 RA 로는 충분하지 않은 경우가 있기 때문에 AT1 RA 제제가 ACEI 의 작용을 완벽하게 대체할 수는 없을 것으로 생각된다. 두가지 제제의 동시 사용은 좀더 RAS 를 완벽하게 차단할 수 있기 때문에 신장보호효과나 혈압강하 측면에서 이론적으로는 상승효과가 있을 것으로 생각되지만 동물실험에서 아직은 확실한 보고가 없는 실정이다.

#### 유전적 요인과 RAS 활성화와의 관계

RAS 의 활성화에 관계하는 요인들은 신장질환의 진행과 밀접한 관계가 있을 것으로 추정되고 있는데 몇몇 연구들에서는 angiotensinogen 과 ACE 유전자들의 유전자다형성 (polymorphism)의 역할에 대하여 보고<sup>20, 21)</sup>하고 있다. 특히 Yoshida 등<sup>22)</sup>은 ACE 유전자의 다형성이 ACEI 치료효과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 보고

하였다. Tiret 등<sup>23)</sup>은 ACE 및 angiotensin II AT1 수용체의 유전자다형성이 심근경색증에 상승적인 위험인자로 작용할 가능성을 시사한 바 있지만 지금까지 대부분의 RAS 요소들의 유전자다형성에 대한 연구들은 후향적인 연구들로 결과가 모두 일치하지는 않고 있다.

#### 요 약

AT1 RA 및 ACEI 는 고혈압치료제로서의 효과<sup>24)</sup> 이외에도 신조직 손상의 진행 매카니즘 억제에 많은 기여를 할 것으로 생각되나 RAS 억제 단계가 서로 다르기 때문에 AT1 RA 와 ACEI 가 완전하게 임상적인 측면에서 일치하지는 않을 것으로 생각된다. 앞으로 RAS 와 신장질환과의 관계에 보다 많은 연구들이 요망되며 신장질환에서 두가지 제제에 의한 상승효과에 대하여는 좀더 많은 연구가 필요한 것으로 생각된다. 또한 AT1 RA 제제들이 임상적으로 사용되기 시작한지 불과 수년 밖에 되지 않기 때문에 앞으로 전향적인 임상연구 결과들이 주목된다.

#### REFERENCES

- 1) Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76:612-619, 1985
- 2) McLaughlin K, Jardine AG: Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor (AT1) antagonists: either or both for primary renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 14:25-28, 1999
- 3) Morsing P: Candesartan: A new-generation angiotensin II AT1 receptor blocker: Pharmacology, renal function and renoprotection *J Am Soc Nephrol* 10: S248-254, 1999
- 4) Ardaillou R: Angiotensin II receptors *J Am Soc Nephrol* 10:S30-39, 1999
- 5) Lafayette RA, Meyer C, Park SK, Meyer TW: Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass *J Clin Invest* 90:766-771, 1992
- 6) Mackenzie HS, Ots M, Ziai F, Lee KW, Kato S, Brenner BM: Angiotensin receptor antagonists in experimental models of chronic renal failure *Kidney Int* 52: suppl S140-143, 1997
- 7) Noda S, Fukuda R, Matsuo T, Ohta M, Nagano H, Imura Y, Nishikawa K, Shibouta Y: Effect of candesartan cilexetil (TCV-116) and enalapril in 5/6

- nephrectomized rats *Kidney Int* 52: Suppl S 136-139, 1997
- 8) Kato S, Luyckx VA, Lee KW, Troy JL, Brenner BM, Mackenzie HS: *Inhibition of renin-angiotensin system suppresses expression of cytokines and growth factors in streptozotocin-treated diabetic rats* *J Am Soc Nephrol* 8:640A, 1997
  - 9) Lee KW, Nadeau K, Troy J, Tilney N, Brenner BM, Mackenzie HS: *Cytokine and growth factor expression in the remnant kidneys of 5/6 nephrectomized Munich-Wistar rats* *J Am Soc Nephrol* 7:1858, 1996
  - 10) Wolf G, Ziyadeh FN: *The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: Emphasis on nonhemodynamic mechanisms* *Am J Kidney Dis* 29: 153-163, 1997
  - 11) Kontogiannis J, Burns KD: *Role of AT1 angiotensin II receptors in renal ischemic injury* *Am J Physiol* 274:F79-90, 1998
  - 12) Heller J, Kramer HJ, Cervenka L, Hellorova S: *Losartan protects the rat kidney from ischemic injury* *Kidney Int Supp* 55:S113-114, 1996
  - 13) Klahr S, Ishidoya S, Morrissey J: *Role of angiotensin II in the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy* *Am J Kidney Dis* 26:141-146, 1995
  - 14) Burdmann EA, Andoh TF, Nast CC, Evan A, Connors BA, Coffman TM, Lindsley J, Bennett WM: *Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril* *Am J Physiol* 269:F491-499, 1995
  - 15) Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR: *Renal effect of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects* *Kidney Int* 49:1787-1790, 1996
  - 16) Klassen RJ, van Gelder T, Richen Vos J, Deinum J, Man int Veld AJ, Weimer W: *Losartan, an angiotensin II receptor antagonist, reduces hematocrits in kidney transplant recipients with posttransplant erythrocytosis* *Transplantation* 15:64(5):780-782, 1997
  - 17) Kon V, Fogo A, Ichikawa I: *Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilatation during angiotensin II converting enzyme inhibition* *Kidney Int* 44:545-550, 1993
  - 18) Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE: *Effect of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease* *J Hypertension* 12:S37-42, 1994
  - 19) Pitt B, Segal R, Martinez FA: *Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE)* *Lancet* 349:747-752, 1997
  - 20) Pei Y, Scholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D: *Association of angiotensin gene T235 variant progression of immunoglobulin A nephropathy in caucasian patients* *J Clin Invest* 100:814-820, 1997
  - 21) Marre M, Bernadet P, Gallois Y: *Relationship between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications* *Diabetes* 43:384-388, 1994
  - 22) Yoshida H, Mitarami T, Kawamura T: *Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy* *J Clin Invest* 96:2162-2169, 1995
  - 23) Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O: *Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism on risk of myocardial infarction* *Lancet* 344:910-913, 1994
  - 24) Burnier M, Brunner HR: *Comparative antihypertensive effects of angiotensin II receptor antagonists* *J Am Soc Nephrol Suppl* 12:S278-82, 1999