

신기능 보호약물들

한림대학교 의과대학 내과학교실

김 형 직

서 론

신질환은 신원(nephron)이 기능적 손상을 받게 되면 손상 후 남은 일부 신원에서는 hyperfiltration 등의 보상이 일어나고, 이 과정의 결과로 사구체 경화 등의 진행이 가속화된다는 glomerular hyperfiltration theory가 중심적 기전으로 이해되고 있다. 단백뇨는 신 간질과 세뇨관 손상을 일으키는 주요 인자이고 이밖에 유전적 소인, 지질이상, oxygen radical, 혈소판, 프로스타글란딘, nitric oxide, endothelin 등이 신질환 진행에 관여하는 인자로 알려지게 되면서 단백뇨 및 사구체 고혈압을 줄이기 위해 저단백 식이와 혈압조절 등이 신기능 보호의 주된 방법으로 알려져 있다. 따라서 신기능 보호의 방법은 다각적으로 접근함으로써 신손상의 진행을 최대한 억제하는 치료방침을 세워야 하지만 본고에서는 약물요법만을 언급하고자 한다.

1. Renal disease progression 의 기전

신기능 소실을 진행하는 요소는 아래와 같이 요약된다. 따라서 신기능 보호를 위해서는 아래와 같은 위험인자를 최대한 없애주고 해결하는 방법이 고려되어야 한다.

Hypertension
Proteinuria
Excess angiotensin II
Hyperglycemia
Increase protein intake
Increased NaCl intake
Increase fluid intake
Hyperlipidemia
Cigarette smoking
Increase plasma homocysteine
Increased endogenous insulin (increased C-peptide)

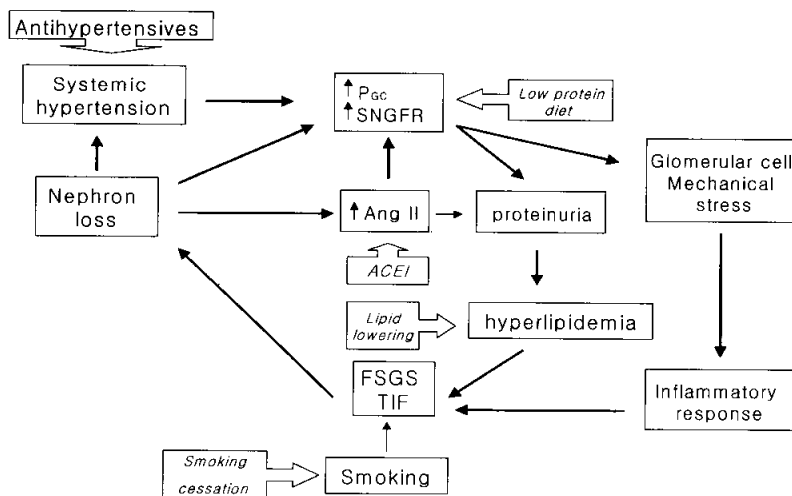


Figure 1. Proposed mechanism resulting in a common pathway of progressive nephron loss in chronic renal disease (Taal MW et al. Current opinion in nephrology and hypertension 2001, 10:523-31).

Nonsteroidal anti-inflammatory agents
Hyperphosphatemia
Anemia
Excess aldosterone
Potassium depletion
Increase levels of procoagulants
Gender : male

2. Renoprotective drugs

1) Control blood pressure

오랫동안 신질환의 진행을 늦출 수 있는 가장 중요한 치료 방법으로 여겨져 왔으며 1994년 MDRD study 결과에서 이를 확인함으로써 그 중요성이 증명되었다.

2) Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE I) therapy

ACE I은 angiotensin I에서 angiotensin II로 전환하는 ACE를 억제하여 혈장내 angiotensin II와 aldosterone을 감소시키고, 레닌의 분비를 증가시키며, kininase II를 억제하여 조직내 bradykinin 양을 증가시킴으로서 PGE₂와 PGE₂의 합성을 증가시키고 혈압을 강하시킨다. 혈장의 레닌 활성도가 낮은 고혈압 환자에서도 효과가 있으나, 레닌 활성도가 높은 환자에서 더욱 효과적이다. 또한 ACE I은 전신혈압의 저하와는 무관하게 사구체고혈압을 개선시킨다는 것이 많은 동물실험의 결과에서 나타나고 있다. 이것은 ACE I가 angiotensin II의 생산을 억제하는 것에 의해 신사구체의 수입, 수출, 세동맥 모두를 확장시키지만 수출 세동맥 쪽을 보다 강하게 확장시키는 작용이 있기 때문에 사구체 고혈압의 교정과 함께 사구체로의 혈류량도 증가시키는 양호한 결과를 가지게 되는 것이다. 대사면에 있어서 angiotensin II는 TGF- β , PDGF 등 성장인자의 생산을 자극하는 것에 의해 간염세포의 과잉증식이나 사구체 경화를 초래하지만 ACE I가 이러한 것들을 억제한다는 것도 밝혀져 있다. 이와 같이 ACE I은 고혈압이 동반된 신질환에 있어 renal hemodynamics 나 대사의 양면으로부터 좋은 영향을 초래할 수 있다. 실제로 AIPRI study등의 대규모 임상연구에 있어서도 당뇨병 신병증을 포함하는 신질환에 대해 ACE I가 신보호작용을 가지고 있다는 것이 인정되었고 미국의 제 6차 고혈압 합동위원회(JNC-VI)에서는 단백뇨를 보이는 당뇨병합형 고혈압증의 최우선 선택 약물

로서 ACE I를 사용할 것을 권고하고 있다. 그렇지만 ACE I는 신기능이 떨어져 있다고 해서 금기약물은 아니나 이미 신기능 장애가 진행된 예 (serum Cr>2.5 mg/dL)에서는 급격한 신기능의 저하나 혈청 K⁺의 상승이 나타날 수 있기 때문에 주의해야 한다. 또한 ACE I의 부작용인 마른 기침 내지는 혈관부종 등이 나타나서 투여지속을 하지 못하게 되는 경우가 나타날 수 있다.

3) Angiotensin II receptor blockers (ARB) therapy

ARB는 ACE I와 유사한 항단백 및 항고혈압의 효과가 있다. 그러나 ARB는 angiotensin II 수용체에 매우 특이적인 길항제이고 kininase II를 억제하는 기능이 없어 bradykinin의 축적에 따른 부작용인 마른 기침, 혈관부종, 고칼륨혈증 등이 발생하지 않는다. 동물실험을 통하여 ACE I와 유사하게 antifibrinogenic effect와 anti-inflammatory effect가 있음이 보고된 바 있다. ACE I에 부작용이 있는 환자 (고칼륨혈증, 마른기침, 혈관부종, hypersensitivity)에게는 ARB가 우선적으로 추천된다.

4) Combination of ACE inhibitor and ARB therapy

ACE I과 ARB를 단독으로 사용하는 것보다는 병합요법이 항고혈압 및 신기능 보호 면에서 이론적으로 더 효과적일 수 있다. 즉 ACE I은 angiotensin I에서 angiotensin II의 전환을 억제할 때 non-ACE I sensitive enzyme인 myocardial chymase 등에 의해 angiotensin II로의 전환을 불완전하게 차단하게 되므로 그 다음단계인 angiotensin type 1 (AT1)과 AT2의 수용체와 작용하는 단계에서 차단하는 ARB를 같이 사용함으로써 혈압강화에 더 좋은 효과를 기대할 수 있기 때문이다. 또한 ARB는 bradykinin을 분해하지 않기 때문에 bradykinin에 의한 혈압강화에 중요한 효과도 기대할 수 있다.

5) Calcium channel blockers (CCB)

CCB는 nifedipine, amlodipine, felodipine, nicardipine과 같은 dihydropyridine(DHP)계와 verapamil, diltiazem으로 대표되는 non-dihydropyridine (non-DHP) 계로 나눌 수 있다. 이중 non-DHP이 신보호 기능이 있다. 이 약물들은 단백뇨를 감소시키고 type II 당뇨병에 있어서 glomerular barrier size selectivity를 개선시키고 단독 사용시보다 ACE I와 함께 사용하였을 때 단백뇨 감소

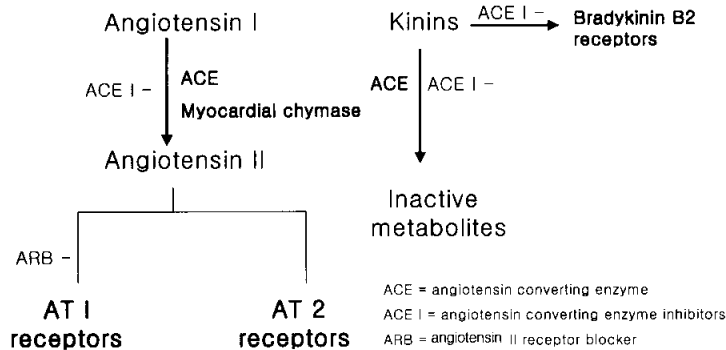


Figure 2. Comparison of the action of ACE I and ARB

에 더 효과가 있는 것으로 되어 있다. DHP 계의 CCB의 효과는 확실치 않으며 오히려 REIN study에서는 다른 항고혈압제 약물보다 더 많은 단백질와 더 빠른 GFR의 감소를 보였다. 또한 고혈압이 있는 흑인을 대상으로 한 연구에서도 유사한 결과를 보였다. 그러므로 DHP계의 CCB는 사용이 권장되지 않는다.

6) Lipid lowering agents

혈청 지질을 저하시킴으로서 당뇨와 비당뇨성 신질환의 진행을 늦출 수 있다. MDRD study는 HDL cholesterol의 감소를 신질환 진행에 독립적인 위험인자로 보고하였고 콜레스테롤 이나 triglyceride 고혈증은 당뇨성 사구체 경화증의 진행에 관여한다고 보고되고 있다. 또한 ARIC study에서는 HDL cholesterol이 낮고 triglyceride가 높아지는 경우는 혈청 크레아티닌 증가에 중요한 위험인자로 보고하고 있다. 따라서 혈청지질을 낮추는 것이 신질환 진행을 예방할 수 있을 것으로 생각할 수 있다. 혈청 지질 조절에 대한 기준은 아직 없으나 statin계 약물을 사용하여 협심증 치료 기준인 LDL cholesterol을 100 mg/dL (평균 70 mg/dL) 이하로 유지함으로써 신질환 진행의 저지에 효과를 보고 있다. 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitor는 chemokine MCP-1을 포함하는 inflammatory pathway transcription factor인 NF-κB activation을 차단함으로써 항염효과를 나타내므로 염증성 사구체 신염의 발생이 저하되어 신보호 효과를 기대할 수 있다.

7) Others

(1) control homocystein level

high dose folic acid therapy : 5~10 mg/d
supplementation with vitamine B₆ and B₁₂

(2) control hyperinsulinemia

체중 감소와 운동이 우선적으로 권장되며 C-peptide가 높은 환자에게는 rosiglitazone, metformin을 사용할 수 있다.

(3) correction anemia: Dialysis Outcomes Quality Index (DOQI) guideline에 의하면 혈색소를 11~12 gm/dL로 유지하는 것이 권장되고 erythropoietin 사용이 도움이 될 수 있다. 빈혈의 교정은 당뇨환자보다 비당뇨환자에서 신보호의 효과가 강하다.

(4) antioxidants

vitamine C를 약 200 mg사용하는 것이 좋으며 고용량을 사용할 경우 조직내에 calcium oxalate가 과다하게 축적될 수 있으므로 권장되지 않는다. vitamine E도 도움이 될 수 있다.

(5) control hyperphosphatemia

Dietary phosphorous restriction and phosphate binders

(6) low dose aspirin therapy

아스피린은 신 질환의 진행을 촉진시킬 수 있는 procoagulant의 효과를 경감시킬 수 있으므로 사용된다.

용량은 81 mg/d (baby aspirin or one fourth of an adult aspirin) 이 권장된다.

(7) estrogen replacement therapy

여자가 남자보다 신질환 진행이 늦은 것에 대한 설명으로 에스트로겐의 영향이 고려되며 따라서 에스트로겐 사용이 권장된다. 그러나 에스트로겐은 염분 저류, 고혈압 악화, 혈청 지질 증가 등을 야기할 수 있으므로 사용시 주의를 요한다.

8) Experimental treatments

angiotensin II 외에도 endothelin-I, natriuretic peptide 등도 신질환 진행에 관여하는 것으로 알려져 있으며 실제로 이러한 펩타이드의 작용을 억제하는 치료 방법이 시도되고 있다.

(1) endothelin receptor antagonists

동물실험을 통하여 endothelin gene expression이나 endothelin-1이 신질환의 진행을 촉진하고 human endothelin-1 promotor나 human endothelin -2 유전자가 혈압의 상승 없이도 신병변을 유도하는 것이 보고되면서 endothelin receptor에 대한 길항제를 사용하는 경우 ACE I와 유사하게 신기능을 유지하고 조직의 손상을 약화시킴으로서 신기능 보호약물로서의 기능을 예상하고 있다.

(2) neutral endopeptidase and vasopeptidase inhibitors

사구체, 근위세뇨관 및 집합관의 수용체를 통하여 혈관 확장효과를 갖는 natriuretic peptide는 신장에서 neutral endopeptidase에 의해 빠르게 분해되어 과다하게 배출되는 것이 조절되는데 이때 이효소의 inhibitor를 사용하는 경우 ACE I와 유사한 혈압강화와 단백뇨 감소를 기대할 수 있으며 여러 소규모의 연구에서 ACE I 단독사용 때보다 병용하는 경우 신기능 보호효과가 상승되는 결과를 얻고 있다.

(3) leptin antagonist

지방세포에서 주로 생산되는 펩타이드인 leptin은 신장에서 배출되는데 신부전 환자에서 혈청 leptin이 높고 leptin 자체도 수용체와 반응하여 신기능을 변화시키는

것으로 보고되고 있다. 아직 leptin 길항제에 대한 연구는 많지 않으나 하나의 신기능 보호약물로서 연구되고 있다.

(4) glycosaminoglycan supplementation

단백뇨의 배출을 저하시킴으로서 신기능 보호효과가 있다.

결 론

신기능 보호약물 단독으로만 신기능을 보호하기에는 한계가 있으므로 환자의 장기 치료 과정 중 그 효과를 극대화하기 위해서는 comprehensive strategy가 필요하다(표 1). 또한 치료 과정 중 혈압, 단백뇨, GFR에 대한 계속적인 추적 관찰이 병행되어야 하며 이 기준에 따라 약물의 증감이 고려될 때 (표 2) 환자의 신기능 보호는 가능하다.

Table 1. A comprehensive strategy for achieving renoprotection in non-diabetic chronic renal disease

1. Dietary protein restriction
2. ACE I therapy (or ARB if not tolerated due to side-effects)
3. Antihypertensive therapy to reach blood pressure goal
4. smoking cessation
5. Lipid-lowering therapy
6. Consider combination ACE I and ARB therapy

Table 2. Therapeutic goals for renoprotection

1. Blood pressure < 125/75 mmHg (proteinuria >1 g/day)
or < 130/80 mmHg (proteinuria < 1 g/day)
2. Proteinuria < 1g/day
3. Decline in GFR < 1 ml/min/month

REFERENCES

- 1) Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 357:1601-8, 2001
- 2) Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, et al. Renoprotection: One or many therapy. *Kid Int* 59:1211-26, 2001
- 3) Parvin H, Hovind P, Rossing K, et al. Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Current opinion in nephrology and hypertension*

- 10:515-22, 2001
- 4) Taal MW, Brenner BM. *Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? Current opinion in nephrology and hypertension* 11:377-81, 2002
 - 5) Taal MW, Brenner BM. *Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. Current opinion in nephrology and hypertension* 10:523-31, 2001
 - 6) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. *Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. Lancet* 354:359-64, 1999
 - 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med* 345:861-69, 2001
 - 8) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. *Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med* 345:861-9, 2001
 - 9) Parving HH, Lehnert H, Bronckner-Mortensen J, et al. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type-2 diabetes. N Engl J Med* 345:870-8, 2001
 - 10) Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med* 135:83-87, 2001
 - 11) Mann JFE, Gerstein HC, Pogore J, et al. *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HHOPE randomized trial. Ann Intern Med* 134:629-36, 2001
 - 12) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. *Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Lancet* 352:1252-6, 1998
 - 13) Hebert L. *Renoprotective therapy: how good can it get? Kidney Int* 57:343-4, 2002
 - 14) Weber M. *Emerging treatments for hypertension: potential role for vasopeptidase inhibition. Am J Hypertens* 12:139S-147S, 1999
 - 15) Intengan HD, Schiffrin EL. *Vasopeptidase inhibition has potent effects on blood pressure and resistance arteries in strokes-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertension* 35:1221-5, 2000