

## Statin in Peritoneal Dialysis

연세대학교 의과대학 신장내과

한 승 혁

Statin은 HMG-CoA reductase를 억제함으로써 혈중 콜레스테롤을 낮추는 고지혈증 치료제로 널리 사용되어 왔다. 이미 신장 질환이 없는 심혈관질환 환자에서 statin의 치료효과는 입증된 바 있다. Statin은 이런 콜레스테롤 강하효과 외에도, RhoA, Rac1, Ras 단백질과 같은 isoprenoid 대사물의 합성을 억제 함으로써 항산화 및 항염증 작용을 나타내고, 혈관 보호 작용이 있어 여러방면에 효과를 기대 할 수 있다. 이러한 효과로 인해 statin은 궁극적으로 심혈관 질환의 발병을 낮추고 합병증을 예방할 수 있는 약제로 각광받고 있다.

하지만, 만성 신장 질환에서 statin 치료가 과연 신장 질환이 없는 일반환자와 동일 할 것 인가에 대해서는 아직 정립된 바는 없다. 위에서 언급한 효과들은 대부분 신장 질환이 없는 환자들에게서 연구가 많이 되어 왔고, 투석을 받는 말기신부전 환자들에게서 시행된 연구는 드물다. Statin이 심혈관 질환을 줄이는 효과는 대개 항염증 및 항산화 작용을 통한 혈관 보호작용에서 기인할 수 있으며, 이제까지 이러한 효과를 말기신부전 환자에서 보고한 것은 Ichihara 등이 혈액투석을 받고 있는 제 2형 당뇨병 환자 22명에게서, 그리고, 본 연구진이 비당뇨성복막 환자 128명을 대상으로 연구 등, 2편뿐이어서 일반 환자들을 대상으로 한 연구 결과처럼 statin의 효과를 확대해석 하기에는 무리가 있을지 모른다. 더구나 본 연구진의 한 연구 결과에서는 혈관 기능의 지표인 flow-mediated dilatation (FMD) 및 brachial artery pulse wave velocity (baPWV)의 호전 정도가 일반 환자에 비해 미약하여 statin으로 혈관 기능 부전을 호전 시킬 수 있는 다른 여러 원인들이 신부전 환자들에게서 존재함을 시사한다.

말기 신부전 환자들에게서 인슐린 저항성은 흔히 관찰되며, 심혈관 질환을 예측할 수 있는 지표이다. 말기 신부전 환자들에게서 인슐린 저항성 역시 여러 요인에 의해 유발 될 수 있고 그 중 inflammation과 oxidative stress는 말초 조직에서 인슐린 저항성을 악화시키는 중요한 인자들이다. 특히 복막 환자들은 복강을 통한 지속적인 포도당 흡수가 metabolic derangement를 초래 할 수 있고, 이것이 인슐린 저항성을 악화 시킬 수 있다. Statin의 항염증, 항산화 작용을 고려할 때, statin을 사용함으로써 인슐린 저항성을 개선 효과를 기대할 수 있으나, 아직까지 말기 신부전 환자에게서 이를 호전 시켰다는 보고는 없다. 본 연구진은 복막투석 환자 70명을 대상으로 statin군과 사용하지 않은 두 군으로 나누어 6개월 뒤 인슐린 저항성을 평가하였으나, 인슐린 저항성 개선 효과는 관찰 할 수 없었다. 더구나 이 연구에서는 비록 염증 지표인 high sensitive C-reactive protein (hsCRP) 수치는 감소하였으나, 말기 신부전에서 대부분 상승되어 있는 adiponectin, leptin, 및 resistin과 같은 adipokine 수치에 statin의 영향은 없었던 것으로 나타났다. 이는 비록 statin이 염증을 줄여주는 효과는 있지만, 이것이 인슐린 저항성을 극복할 수 있을 정도로 충분하지는 않다는 것을 의미한다.

신장 질환이 없는 환자들에게서 statin 치료는 심혈관 질환의 발생을 준다는 것은 잘 알려져 있다. 특히 최근에 발표된 JUPITER 연구에서는 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만, hsCRP 2.0 mg/L 이상인 건강한 성인들에게서 statin을 투여하여 50% 정도 낮추었을 때, 심혈관 질환의 발병을 감소시켜 주었음을 보여줘, statin의 'The lower, the better'라는 명제를 입증하였다. 아쉽지만 statin 치료가 말기 신부전 환자들에서도 사망률을 줄이고, 심혈관 질환을 감소 시키지는 않는 듯하다. 2005년 발표된 4D 연구는 제2형 당뇨병로 혈액 투석을 받고 있는 1255명의 환자를 대상으로 시행된 전향적 이중맹검 무작위 배정 연구로, 이 연구에서는 statin 치료군에서위약군에 비해, 심혈관 질환으로 인한 사망 및 전체 사망률을 줄이지 못했다. 또한 2009년 발표된 AURORA 연구는 혈액 투석치료를 받고 있는 당뇨 및 비당뇨 환자 2776명을 대상으로 한 전향적 이중맹검 무작위 배정 연구였으나, 이 연구에서도 statin 치료군에서위약군에 비해 심혈관 질환 및 전체 사망률을 감소시켜주지 못하여, statin 치료가 이미 신장 질환이 진행된 환자에서 효과가 있음을 입증하지는 못했다. 이러한 연구들은 모두 혈액 투석 환자들에게서 시행된 연구들이다. 현재까지 복막 투석 환자만을 대상으로 statin을 투여하여 사망률을 관찰 한 연구는 두 가지 후향적 관찰 연구들뿐이고, 이 두 연구에서는 모두 statin의

사용이 전체 사망률 감소에 연관이 있음을 보여 주었다. 최근 발표된 SHARP 연구는 전향적 무작위 이중 맹검 연구로 투석을 받고 있는 3023명의 환자 중 혈액투석 환자 2444명, 복막 투석 환자 579명을 포함하고 있었다. 이들을 따로 분석한 결과에서는 종전의 결과와 마찬가지로 전체 투석 환자에게서 심혈관 질환의 발병을 의미 있게 낮추진 못했다. 흥미로운 점은 복막 환자만을 따로 분석하였을 때는 통계적으로 의미는 없으나 약 30% 정도 심혈관 질환의 위험도를 감소시켜 주는 경향을 보이는 것으로 나타났다.

결론적으로, 복막투석 환자들에게서도 statin을 사용하면 항염증 효과는 있으며, 일부 혈관 기능이 호전될 수 있으나 인슐린 저항성 개선 효과는 뚜렷하지 않았다. 더구나 일반 신장 질환이 없는 환자를 대상으로 한 연구 결과와는 달리 아직까지 심혈관 질환의 발병이나 사망률을 의미있게 호전 시킨다는 대규모 연구 결과는 아직까지 없다. 이는 비록 statin은 'pleiotropic' 효과를 보이지만, 말기 신부전에서 나타나는 여러 가지병인이 다양하고 복잡하여 statin으로 이를 충분히 억제하기에는 부족할 수 있음을 시사한다. 따라서 말기 신부전의 이러한 병인을 고려하여 'multidisciplinary' approach를 통한 치료적 접근이 이루어져야 하겠다.