지속적 단백뇨를 가지는 만성 콩팥병 환자에서 valsartan 투여 후 요 중 angiotensinogen (AGT) 배설량의 변화

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

장 혜 련 · 김 윤 구

Urinary Angiotensinogen Excretion During Valsartan Treatment in Chronic Kidney Disease Patients with Persistent Proteinuria

Hye Ryoun Jang and Yoon-Goo Kim

Division of Nephrology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

연구 개요: 만성 콩팥병의 원인 질환은 다양하지만, 지속적인 현성 단백뇨 (overt proteinuria)와 고혈압은 신기능의 감소를 유발 또는 촉진하여 만성 콩팥병을 진행시키는 강력한 위험 인자이다. 신기능의 악화를 지연시키고 말기신부전의 발생을 감소시키기 위해 단백뇨를 줄이는 것이 매우 중요하며, 이를 위해 가장 널리 쓰이고 있는 유용한 약제가 renin-angiotensin system (RAS) 억제제인 angiotensin-receptor blocker (ARB)와 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) 이다. 그러나, ARB와 ACEI에 의한 단백뇨 감소 효과는 환자마다 다르게 나타나는데, 이를 예측할 수 있는 지표가 있다면 약제의 종류와 용량 조절을 포함한 치료 계획 수립과 예후 예측 등에 있어 큰 도움이 될 것이다. 기존의 연구 결과에 따르면RAS 억제제 투여 시 약제 반응의 다양성은 여러 가지 요인에 기인하지만, 신장 내 RAS 활성도의 차이에 직접적인 영향을 받을 가능성이 높을 것으로 예상된다. Angiotensinogen (AGT)는 renin의 유일한 기질이고 RAS의 주요 작용을 나타내는 최종 산물인 angiotensin II와 양성 되먹임 기전을 보인다. Angiotensin II는 반감기가 짧고 불안정하여 요에서 직접 측정하기 어려운 반면, AGT는 요에서 ELISA를 이용하여 안정적으로 측정할 수 있어서 요 AGT로 신장 내 RAS 활성도를 가늠할 수 있다고 보고되었다. 이에 본 연구팀은 1 gm 이상의 지속적인 단백뇨를 보이는 만성 콩팥병 환자들에서 24주간의 valsartan 치료 전후 단백뇨량과 요 AGT 배설량을 측정하여 1) 기저 AGT 요 배설량과 만성 콩팥병의 임상 지표간의 상관성을 검토하고 2) 치료 전후 AGT 요 배설량의 변화를 평가하며 3) valsartan의 단백뇨 감소 효과와 기저 AGT 요 배설량 사이의 관계를 규명하고자 한다. 이를 통해 궁극적으로는 현성 단백뇨를 보이는 만성 콩팥병 환자에서 요 AGT의 진단적 의미와 예후 인자로서의 가능성을 알아보고자 한다.

진행 및 계획: 2008년 10월부터 2009년 5월에 걸쳐 총 14개 센터에서 IRB 승인을 받았으며, 2009년 3월 최초 피험자 등록 이후 2011년 5월 말까지 350명의 피험자가 모집되었다.

혈장 및 요 AGT의 측정을 위해 sandwich ELISA 방법을 자체적으로 확립하여 AGT의 안정적인 측정을 검증하였다. 전체 피험자들의 검체를 이용한 본 실험을 시작하기에 앞서, 4개 병원에서 검체 수집이 완료된 97명의 환자들로부터 얻은 혈장 및 요 검체에서 AGT를 측정하는 예비 실험을 시행하였다.

중간 결과: Valsartan 투여 전 요 단백/크레아티닌 비 (uP/Cr, mean±S.E.M)는 1.9±0.11 mg/mg이었다. Valsartan 투여 6개월 후에 uP/Cr이 23명에서는 100% 이상 감소하였고, 21명에서는 50-100%, 22명에서는 50% 미만으로 단백뇨가 감소하였으나, 31명에서는 uP/Cr이 오히려 증가하였다. 6개월 후의 단백뇨 변화량에 따른 군 별로 valsartan 투여 전의 요 AGT/Cr 기저값을 분석하였을 때에, uP/Cr이 100% 이상 감소한 군에서는 요 AGT/Cr 기저값 (μg/g, mean±S.E.M)이 94.3±15.85, uP/Cr이 50-100% 감소한 군에서는요 AGT/Cr 기저값이 65.1±11.52, uP/Cr이 50% 미만으로 감소한 군에서는 요 AGT/Cr 기저값이 45.6±11.47, uP/Cr이 증가한 군에서는 요 AGT/Cr 기저값이 29.2±4.61 μg/g이었다. 이는 신장 내 RAS 활성화 정도를 반영하는 요 AGT 기저 배설량이 많을수록 valsartan 투여 후 단백뇨가 많이 감소함을 시사한다.