



고 강 지

고려대학교 의과대학 구로병원 신장내과

## Update on the evaluation and management of chronic kidney disease

Gang-Jee Ko, MD, PhD

Division of nephrology, Department of Internal Medicine, Korea University School of Medicine, Guro Hospital

Chronic kidney disease (CKD) is highly implicated in increasing the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease. Early detection of CKD is essential to retard the progression of renal dysfunction. Multidimensional approaches with diet and medication should be utilized to build up an effective treatment strategy. Metabolic derangements accompanied with renal dysfunction such as anemia and CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD) should be managed carefully to ensure improved survival of patients with CKD. Newly developed therapeutic approaches have been tried to stabilize numerous complications in CKD

**Key Words:** Chronic kidney disease, evaluation, management

### 서론

만성콩팥병 (chronic kidney disease) 은 지속적이고 비 가역적인 신기능 이상이나 검사소견의 이상이 3개월 이상 지속되는 경우로 정의된다 (표 1).<sup>1</sup> 이전까지는 만성신부전 (chronic renal failure) 이나 말기신장병 (End stage renal disease) 등으로 혼재된 명칭으로 불려 임상 의사들 간의 혼동을 초래하였으나 2002년 미국 신장병협회 (National kidney foundation: NKF) 에서 사구체여과율에 따른 만성콩팥병의 단계를 정의하면서 넓은 범위의 정의 안에서 신기능 및 검사 이상에 따른 5단계의 분류로 질환의 정도를 파악할 수 있도록 하였다 (표 2).<sup>1</sup> 만성콩팥병이 동반되는 경우 초기라 하더라도 심혈관계 합병증 및 사망률의 위험도를 2배 이상까지 증가시킨다는 여러 보고가 있어 조기에 진

단하고 적절하게 조절하는 것이 요구된다.<sup>2-4</sup>

### 본론

#### 1. 진단

만성콩팥병의 진단은 혈장 크레아티닌 수치 및 소변 검사의 혈뇨나 단백뇨의 유무, 신장조직검사, 영상학적인 검사로 이루어진다. 이 중 크레아티닌 수치가 가장 임상적으로 많이 이용되는 방법이며, 이를 이용하여 계산된 예측 사구체 여과율 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) 로 만성콩팥병의 단계를 예측하는데 사용할 수 있다. Cockcroft-Gault 공식에 따른 계산이 사용되다가 체중 정도에 따른 오차가 크다는 것 등의 여러 단점이 지적되면서, 2006년 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 연구에서 24시간 뇨검사를 통한 실측 사구체여과율과 크레아티닌의 변수를 이용하여, 새로운 예측 사구체 여과율 공식을 도출하여 이후 임상 및 연구에 표준방법으로 활용되었다.<sup>5</sup> 그렇지만 공식이 도출된 대상자들이 3단계 이상의 중등도 콩팥병에 노출되어 있었기 때문에<sup>6</sup> 1,2단계에 놓인 환자의 경우 실제 신장 기능보다 낮게 나오는 경우가 다수 발생하여 이후 새로운 공식 (CKD-EPI)이 도출되었다.<sup>7</sup> 크레아티닌의 경우 근육세포에서 분비되기 때문에 근육량에 따

Gang Jee Ko

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Korea University Guro Hospital, Korea University College of  
Medicine,

#148, Gurodongro, Gurogu, Seoul, 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3039,

Fax: +82-2-2626-1798,

E-mail: lovesba@korea.ac.kr

**Table 1.** Definition of chronic kidney disease

1. Kidney damage for $\geq 3$ months, as defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR, manifested by either
- Pathological abnormalities; or
- Markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine, or abnormalities in imaging tests
2. GFR $< 60$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> for $\geq 3$ months, with or without kidney damage
Abbreviation: GFR; glomerulo-filtration rate

**Table 2.** Stages of chronic kidney disease

Stage	Descriptions	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or $\uparrow$ GFR	$\geq 90$
2	Kidney damage with mild $\downarrow$ GFR	60-89
3	Moderate $\downarrow$ GFR	30-59
4	Severe $\downarrow$ GFR	15-29
5	Kidney failure	$< 15$ (or dialysis)

Abbreviation: GFR; glomerulo-filtration rate

른 오차가 생기며 신기능이 50%이상으로 감소되기 전 수치가 정상범위에 있을 수 있다는 문제점이 지속적으로 제기되었다. 이러한 문제를 대체하기 위해 개발된 것이 Cystatin C라는 물질이다. 이는 모든 유핵세포에서 분비되기 때문에 근육량에 따른 오차가 적고 시약반응을 통한 검사법을 이용하는 경우 크레아티닌 보다 빠른 검사 결과를 얻을 수 있으면서, 신기능 변화에 보다 민감하게 반응할 수 있다는 장점이 있을 것으로 기대되어졌고<sup>8</sup> 일부 연구에서 신기능의 악화를 예측하는데 크레아티닌 보다 다소 우월한 결과를 보인다는 연구가 있었으나<sup>9</sup> 그 우월성 정도가 연구에 따라 다양하고, 검사 비용 및 사용자의 인지도에 따른 편이성 및 체내 cystatin C가 종양, 천식, 갑상선 질환과 같은 다른 질환력에 영향을 받을 수 있다는 보고<sup>10-12</sup> 등을 고려할 때 크레아티닌에 비해 우월 정도가 현격한 차이를 보이지 않아 주로 크레아티닌과 병합하여 사용되고 있다<sup>13</sup>.

크레아티닌 외에 만성콩팥병의 조기 진단시 염두에 두어야 할 검사는 소변검사이다. 그 중 미세 단백뇨의 검출은 신장 손상의 초기 단계부터 진단할 수 있고, 신장기능의 악화를 막기 위한 치료를 조기부터 진행할 수 있는 기회를 제공하여, 신기능의 악화를 지연시키는 효과를 거둘 수 있다는 점에서 중요하다고 하겠다.<sup>14</sup> 고령의 일반 환자군에서도 미세단백뇨의 비율은 2-20%까지 다양하게 보고되며<sup>15</sup> 고혈압이나 당뇨와 같은 질환이 동반되는 경우 연구에 따라 다양하나 60%이상을 보이는 경우도 흔하다<sup>16</sup>. 따라서 고령의 환자에서 특히 만성콩팥병의 원인으로 꼽히는 당뇨, 고혈

압, 신독성 약제를 사용하여야 하는 경우 크레아티닌을 포함한 미세단백뇨 검사를 정기적으로 시행하여 신기능 감소를 조기에 진단하도록 노력하는 것이 필요하다.

또한 만성콩팥병 환자에서 신장기능의 악화 정도를 검사하고 진단하는 것 외에 동반되는 여러 합병증의 발현을 확인하는 검사를 시행하는 것이 필요하다. 빈혈의 경우 만성콩팥병 3단계 특히 후반부터 발생할 수 있다고 되어 있으며, 기타 칼륨, 인, 칼슘, 부갑상선 호르몬 등의 검사 이상도 식이조절에 따라 3단계 후반부터 4단계 이후 발생할 수 있으므로 이에 대한 주기적인 추적관찰이 필요하다. 그 외에도 수분 균형의 문제에 따른 고혈압 조절 장애 등에 따라 심기능의 악화가 동반되는 경우가 많으므로 그에 대한 추적관찰 및 혈관 석회화, 영양지표 등에 대한 검사도 주기적으로 필요하다.

## 2. 치료의 최신지견

만성콩팥병의 치료는 두 가지로 분류된다. 첫째는 만성콩팥병의 악화를 지연하기 위한 치료이고, 다른 하나는 만성콩팥병의 합병증을 조절하기 위한 치료이다.

### 1) 신기능 악화의 지연

만성콩팥병에서 발생한 신손상은, 남은 정상 신조직에 과부하를 초래하여 지속적인 신손상의 진행으로 이어지며, 40세 이후 노화에 따른 신기능의 감소가 유발된다. 따라서 치료의 목적은 신기능을 손상 전으로 회복시키는 것 보다

는, 급격한 악화를 막고 진행을 최대한 지연하는데 주 목적을 둔다. 이를 위해서 원인 질환의 관리, 혈당의 적절한 조절, 이상적 혈압 유지, 신독성 약물 사용의 제한 등에 중점을 두어 치료한다. 또한 식이에서의 염분 제한 (5g/d)<sup>17</sup> 과 단백뇨 정도에 따른 저단백 식이 (0.6-0.8g/kg/day)의 도입이 요구된다.<sup>18</sup> 적절한 식이의 조절은 혈압조절, 단백뇨 조절 효과 증대 및 각종 대사장애 정도를 개선하는 효과를 가지기 때문에 꾸준한 영양관리 교육이 필요하다. 반면에 식이의 제한은 만성 콩팥병 환자에서 요독증과 동반질환, 많은 약제 복용으로 인한 절대 칼로리 섭취의 감소로 이어질 수도 있고, 이는 영양 결핍과 이로 인한 합병증의 발생으로 이어져 심혈관계 질환 발생을 및 사망률을 오히려 높일 수 있기 때문에 적절한 칼로리 섭취에 대한 교육 및 영양상태의 면밀한 추적관찰이 요구된다.<sup>18</sup> 최근 인기를 얻고 있는 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 나 Mediterranean diet를 만성콩팥병 환자에 활용하는 것에 대해서도 일부 긍정적인 보고가 있었으나, 권장 신장식이에 비해 높은 칼륨과 인의 함유량을 감안하여 이러한 지표에 대해 모니터링하면서 시행하는 것이 필요하겠다.<sup>19</sup>

## 2) 만성콩팥병의 합병증 조절

### (1) 빈혈조절

만성콩팥병 환자에서 빈혈은 가장 흔한 합병증이며 전신 쇠약감 악화, 조직의 산소 공급저하로 인한 장기기능 악화와 심장부담의 증가로 이어질 수 있어 적절한 조절이 반드시 요구된다.<sup>20</sup> 만성콩팥병에 병발하는 빈혈의 원인은 가장 먼저 콩팥 실질에서의 조혈호르몬 (Erythropoietin)의 생성이 감소되기 때문에 이를 보충하는 요법이 권고되며 국내 보험소견으로도 크레아티닌 2.0mg/dL 이상을 보이는 환자에서 혈색소가 10.0g/dL 이하로 감소되는 경우 조혈호르몬을 보험수가로 투여할 수 있다. 하지만 호르몬의 투여는 주사제를 피하 혹은 정주로 투여하여야 하기 때문에 환자들의 불편이 지속되고 있어 최근에는 경구제제로 조절하려는 노력이 진행중에 있다. Hypoxia-Inducible Factor(HIF-1) Prolyl Hydroxylase Inhibitors가 그 중 하나로 이는 HIF의 분해를 억제하여 조혈호르몬의 합성을 증가시키는 기전을 가지고 있으며 현재 4가지 종류의 약제가 개발되어 3상 시험중에 있다.<sup>21</sup>

### (2) 고인산혈증과 부갑상선항진증 조절을 포함한 골절 예방 및 혈관석회화 조절

만성콩팥병에서 인과 부갑상선 호르몬의 증가가 뼈기능 악화와 혈관 석회화와 유기적으로 연관이 되어 만성콩팥병 환자의 잦은 골절과 젊은 연령에서의 고도의 동맥경화증 및 심혈관계 질환 유병율을 보는 것이 밝혀졌고, 이에 대해 2009년 세계신장학회 (International Society of Nephrology)에서는 만성콩팥병 환자 관리에 관련된 여러 가이드라인 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline) 중 미네랄 조절 장애, 뼈질환과 혈관석회화가 한 가지 질병군에 속하고 있다고 하여 만성콩팥병-미네랄뼈질환 (CKD-MBD)라는 명칭을 제정하였다.<sup>22</sup> 따라서 만성콩팥병 환자의 혈관 석회화 관련 뇌-심혈관계 질환을 조절하기 위해서는 혈중 인의 조절과, 부갑상선 농도 조절 그리고 뼈의 파괴정도와 형성에 균형을 맞추고, 혈관 석회화를 유발하거나 저해하는 물질이 신기능 감소와 함께 변화되는 것을 적절히 조절해야 한다. 이를 효과적으로 이루기 위해서 첫째로 인조절을 위해서는 식이로 체내에 유입되는 인을 적절히 제한하면서 섭취한 인을 체외로 배출하는 인결합제를 사용하게 되는데 기존의 칼슘을 이용한 인결합제의 경우 칼슘농도 상승으로 인한 혈관 석회화를 촉진시킨다고 밝혀져 칼슘을 포함하지 않은 인결합제의 활용을 늘여야 한다<sup>23</sup>는 것이 대두되고 있으나 아직 국내 보험기준에는 많은 제한이 있는 현실이다. 둘째로는 부갑상선 농도 조절을 위해 적절한 비타민 D 수용체를 사용하면서도 고칼슘혈증을 예방하기 위해 투석시 칼슘농도를 낮추는 방법을 권장하고 있는데 최근 비타민 D 수용체 사용 자체에 따른 혈관 석회화 진행도 보고되고 있어 적절한 농도 유지가 필수적이다.<sup>24</sup> 그 외에도 칼슘유사제 (Calcimimetics)를 사용한 부갑상선 항진증 조절의 방법이 최근 사용되면서 혈관석회화 및 심혈관계 질환 사망률을 낮추는데 기여하는 것으로 알려져 있으며,<sup>25</sup> 위장증상 개선과 약제 순응도 개선을 위해 1주 1회 정주하는 약제도 곧 상용화될 것으로 기대된다.<sup>26</sup> 만성콩팥병 환자의 골절 예방을 예측하기 위한 골밀도 검사의 효용성은 크지 않은 것으로 여겨졌으나, 최근 가이드라인에서는 이를 시행하는 것이 도움이 된다고 하여<sup>23</sup> Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)와 함께 골절 위험도를 적극적으로 예측하고 치료하는 것이 권고되며,<sup>27</sup> 치료약제에는 제한이 많으나 선택적 에스트로겐 수용체, bisphosphonate, Teriparatide, Denosumab등이 사용가능하나 뼈의 합성과 저해정도 및 부작용에 대한 면밀한 관찰이

요구된다. 혈관석회화 유발과 관련된 물질들은 특히 투석을 통해 제거되지 않고 축적되는 문제가 있어 Hemodiafiltration 및 high-flux dialyser를 이용하여 제거율을 높이려는 노력이 이루어지고 있다.<sup>28,29</sup> 혈관 석회화 저해와 관련한 후보물질 중 가장 많은 연구가 이루어진 것은 Matrix Gla protein (MGP)으로 vitamin K2에 의하여 활성화되어야 하기 때문에 warfarin의 주의 깊은 사용이 요구되며,<sup>30</sup> 영양결핍으로 인한 vitamin K의 결핍을 예방하여 혈관 석회화와 뇌-심혈관계 질환에 따른 사망률을 줄이려는 노력이 이루어지고 있다.<sup>31-33</sup>

## 결론

만성콩팥병의 유병율은 지속적으로 증가되고 있으며 이에 따른 뇌-심혈관계의 유병율 및 사망률 위험율의 증가가 초래된다. 미세단백뇨 및 사구체여과율 계산공식을 활용하여 신기능의 감소를 조기에 진단하고 그에 따른 식이와 투약의 조절을 통해 신기능의 감소를 최대한 지연하도록 노력하는 한편, 동반되는 합병증에 대해서 철저히 관리하는 것이 필요하다.

## References

1. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
2. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033-2039.
3. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969-975.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
5. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-254.
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-884.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
8. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am J Nephrol* 2007;27:197-205.
9. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-226.
10. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:132-139.
11. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-1947.
12. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83-95.
13. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932-943.
14. Cerasola G, Cottone S, Mule G. The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor. *J Hypertens* 2010;28:2357-2369.
15. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-1782.
16. Bohm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007;25:2317-2324.
17. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2096-2103.
18. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:77-85.
19. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients* 2017;9.
20. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471-530.
21. Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors

- for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:157-168.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG, KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;S1-130.
  23. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26-36.
  24. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674-684.
  25. Investigators ET, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-2494.
  26. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:156-164.
  27. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:646-653.
  28. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487-497.
  29. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients-A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One* 2017;12:e0169024.
  30. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:835-844.
  31. Holden RM, Booth SL, Day AG, Clase CM, Zimmerman D, Moist L, et al. Inhibiting the progression of arterial calcification with vitamin K in HemoDialysis patients (iPACK-HD) trial: rationale and study design for a randomized trial of vitamin K in patients with end stage kidney disease. *Can J Kidney Health Dis* 2015;2:17.
  32. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, Beulens JW, Dalmeijer GW, Westerhuis R, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;82:605-610.
  33. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:186-195.