

의학 석사학위 논문

비당뇨병성 신병증 환자에서
안지오텐신 전환 효소 억제제 단독 및
안지오텐신 수용체 길항제 병합 치료의
단백뇨 감소 효과 비교

아주대학교 대학원

의학과

박인휘

비당뇨병성 신병증 환자에서
안지오텐신 전환 효소 억제제 단독 및
안지오텐신 수용체 길항제 병합 치료의
단백뇨 감소 효과 비교

지도교수 김 홍 수

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

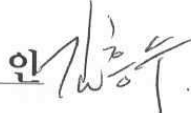
2005년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

박 인 휘

박인휘의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 김 홍 수 인 

심사위원 배 기 수 인 

심사위원 전 기 홍 인 

아 주 대 학 교 대 학 원

2004년 12월 22일

비당뇨병성 신병증 환자에서 안지오텐신 전환 효소 억제제 단독 및 안지오텐신 수용체 길항제 병합 치료의 단백뇨 감소 효과 비교

배경 및 목적 : 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 길항제는 서로 다른 수준에서 레닌-안지오텐신계를 억제하여 각각 만성 신질환의 진행을 억제하는데 도움을 준다는 여러 보고가 있어왔다. 따라서, 이 둘의 병합 사용은 상호 추가적인 효과로 신장을 보호할 것이라고 기대가 되나, 이에 관해서는 많은 이견들이 있어 이에 관해 연구하고자 하였다.

연구대상 및 방법 : 1998년 6월부터 2002년 12월까지 아주대학교병원에 내원하여 신조직검사를 시행받고 비당뇨성 신병증이 진단된 266명의 환자 중 24주 이상 관찰 가능하고 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제를 각각 사용하거나 병합사용한 83명을 대상으로 사용된 약제에 따라 각각 세군으로 나누어 24주간 단백뇨와, 혈중 크레아티닌 변화량을 조사하였다.

결과 : 사용약제들에 따른 부작용으로 마른기침은 ACEI(angiotensin-converting-enzyme inhibitor) 사용자 10명과 병합사용자4명이 호소하였으며, 기립성 저혈압은 ACEI 사용자 1명과 ARB (angiotensin-II receptor blocker) 사용자 1명, 병합사용자 2명이 발생하였고, 혈관부종은 ARB 사용자 1명, 병합사용자 1명이 발생하였다. 안지오텐신 전환 효소 억제제를 사용한 군, 안지오텐신 수용체 길항제를 사용한 군 그리고 이 둘을 병합사용한 군에서 단백뇨는 사용전을 100%라고 했을 때 각각 처음의 52.6%, 76.7%, 52.2% 수준으로 감소하는 소견을 보였으나 세군간 유의한 차이는 없었으며, 혈중 크레아티닌은 각각 1.3 ± 0.6 mg/dl, 1.3 ± 0.5 mg/dl, 1.3 ± 0.3 mg/dl에서 투약 3개월후의 혈중 크레아티닌 수치는 각각 1.3 ± 0.7 mg/dl, 1.3 ± 0.6 mg/dl, 1.3 ± 0.4 mg/dl 이었으며 투약 6개월후 각각 1.4 ± 0.8 mg/dl, 1.3 ± 0.6 mg/dl,

1.4±0.4 mg/dl로 다소 상승하는 경향이 있었으나 각군간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

결론 : 본 연구에서는 ACE와 ARB 그리고 이 두 가지 약제를 병합사용함으로써 고칼륨혈증이나, 신기능 감소의 부작용 없이 단백뇨를 모두에서 감량시킬 수 있음을 보여주었으나 세 군간의 단백뇨 감량의 차이는 관찰할 수 없어 신질환의 진행을 일으키는데 RAS(Renin-Angiotensin System)뿐만 아니라 RAS외에 다른 요소들에 대한 지속적인 연구가 필요하다고 생각되었다.

핵심어 : 비당뇨병성 신병증, 안지오텐신 전환 효소 억제제,
안지오텐신 수용체 길항제

차 례

국문요약	i
차례	iii
그림 차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
A. 대상환자	3
B. 혈액검사 및 단백뇨량의 측정	3
C. 투약부작용의 관찰	4
D. 자료의 분석	4
III. 결과	5
IV. 고찰	9
V. 결론	12
참고문헌	13
영문요약	16

그림 차례

Fig. 1. Trial profile	5
Fig. 2. Percentage of proteinuria by treatment group	7
Fig. 3. Mean serum creatinine concentration by treatment group	8

표 차례

Table 1. Patients characteristics 6

I. 서론

안지오텐신 전환효소억제제(angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACEI)와 안지오텐신 수용체 길항제(angiotensin-II receptor blocker, ARB)가 당뇨병성 신병증과 비당뇨병성 신병증, 그리고 만성신부전에 따른 신기능 저하를 억제할 수 있다는 사실은 여러 실험과 임상보고에서 증명되었다(Lewis 등, 1983; GISEN, 1997). 이것은 신병증에 의한 신기능 저하에 레닌안지오텐신계(Renin-angiotensin system, RAS)가 중요한 역할을 하고 있기 때문이다. 그러나, ACEI나 ARB도 완벽하게 신부전에 이은 말기신부전으로의 진행을 막지 못하고 있다. 이는 지속적으로 ACEI를 사용하게 되면 혈장 Angiotensin I의 농도가 증가하게 되어 ACEI의 작용을 벗어나 angiotensin II가 생성되거나(Mosser 등, 1990; Juillerat 등, 1990; Gradsboll 등, 1990; Van den Meiracker 등, 1992), cardiac chymase 등 다른 효소 경로를 통해서도 angiotensin II가 생성되어 작용할 수 있음이 보고되고 있기 때문이며(Okunishi 등, 1984; Douglas 등, 1987), ARB를 지속적으로 사용하게 되면 angiotensin II의 혈중 농도가 상승하게 되고 이것이 다른 수용체에 어떠한 영향을 미칠지에 대해서는 확실히 알려진 바가 없지만 증가된 angiotensin II가 ARB와 경쟁하여 작용을 감소하게 될 것으로 생각되고 있기 때문이다(Mosser 등, 1990; Juillerat 등, 1990; Gradsboll 등, 1990; Van den Meiracker 등, 1992; Okunishi 등, 1984; Douglas 등, 1987). 그러나, ACEI와 ARB가 서로 다른 수준에서 레닌안지오텐신계를 억제하기 때문에 이론적으로는 ACEI와 ARB를 함께 사용하는 경우에 각기 약물의 단점을 최소화 시키며, 조직에서 angiotensin II의 작용을 보다 완벽하게 차단하여 상승효과를 보일 수 있을 것으로 예상되나 아직 확실하지는 않다. 이는 병합 투여시 단독 투여보다 항단백뇨 효과가 더 증가하지는 않았고 단백뇨량의 변화 및 신사구체 경화의 진행 정도는 항고혈압 효과 정도만 관련이 있었다고 보고한 예(Mai 등, 1998)가 있는 반면, 병합치료가 고칼륨혈증 등의 부작용 없이 안전하게 신병증의 진행을 막는다는 보고가 있기 때문이다(Naouki 등, 2003). 그러나, 이에 대한 임상 연구는 부족한 실정이며 장기간에

결친 효과는 검증되지 못한 상태이다. 이에 저자들은 단백뇨를 동반한 비당뇨병성 만성 신질환자에서 이들 약물을 단독 사용하는 경우와 병합 사용하는 경우 24주 이상 경과시 어떤 변화가 있는지 알아 보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

A. 대상환자

대상기준은 1998년 6월에서 2002년 12월까지 아주대학교병원 신장내과에 방문한 비당뇨병환자로, 연령은 18세 이상에서 65세 미만인 환자 중 신조직검사를 시행받은 환자를 대상으로 병력을 직접 청취하여 무작위로 채집된 소변의 단백량과 크레아티닌의 비를 계산하여 150mg/day이상 이며, 과거력상 3개월이상 단백뇨가 있었고, 요로감염이나 분명한 심부전이 없으며, ACEI와 ARB에 대한 알레르기 과거력이 없고, 스테로이드나 비 스테로이드성 항염증제, 면역억제제를 추적기간 내 사용한 적이 없는 환자들이었으며, 제외기준은 ACEI나 ARB를 추적기간동안 전혀 사용하지 않았거나, 6개월 미만으로 추적기간이 짧았거나, 추적기간내 말기신부전으로 신대체요법이 시행된 환자나, 암환자, 신성 고혈압환자, 만성 폐질환환자, 임신 중인 환자나 모유 수유하는 환자, 그리고 알코올 중독자 이었다. 이러한 환자들을 ACEI 단독투여군, ARB 단독투여군, 그리고 이 두 가지를 병합사용한 병합투여군으로 나누어 세군으로 구분하여 살펴보았다.

B. 혈액검사 및 단백뇨량의 측정

혈액검사는 신조직검사를 위해 내원하여 시행된 것부터 시작하여 혈청 크레아티닌 수치와 혈청 포타시움 수치를 중심으로 매달 추적 관찰하며 시행되었으며, 단백뇨량의 측정은 무작위로 채취한 소변에서 크레아티닌과 단백량의 비를 계산하여 24시간 단백뇨량을 유추하거나 24시간 소변 검사에서 모은 총량으로 측정하였다.

C. 투약 부작용의 관찰

각 군에서 투약으로 인해 나타나는 부작용으로 마른기침, 수축기 혈압이 90mmHg미만인 저혈압, 현기증 소견을 보였던 기록을 조사하였고 저혈압의 경우 다른 항고혈압제 투여의 영향으로 생각되는 경우는 부작용으로 포함시키지 않았고 혈중 칼륨 농도의 변화를 조사하여 6.0mEq/L를 기준으로 이보다 높게 될 때 부작용으로 판단하였다.

D. 자료의 분석

환자를 투약방법에 따라 세군으로 나누어 혈압, 혈액검사, 단백뇨를 경과시간에 따라 비교하였고, 통계 처리는 SPSS 10.0 통계프로그램을 사용하였으며 모든 연속 변수는 평균±표준편차로 표시하였으며 범주변수는 빈도로 표시하였고 세군간의 비교를 위해 ANOVA와 사후검정(Scheffe)와 연령과 성별을 보정하기 위해 ANCOVA(Analysis of covarianc)사용하였으며, 진단당시 단백뇨 배설량 1g을 기준으로 범주화 하여 치료효과에 대해 비모수적방법인 카이제곱 검정을 실시 하였다. 모든 자료의 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 인 경우로 정의 하였다.

III. 결 과

1998년 6월에서 2002년 12월까지 아주대학교병원 신장내과에 방문한 비당뇨병환자로, 신조직검사를 시행 받은 환자 266명중 추적관찰 기간 중 투석치료가 필요한 7명, 6개월 이상 추적관찰 되지 못한 68명, 면역억제제가 투여된 88명과 추적기간 중 ACEI나 ARB를 사용하지 못할 정도로 저혈압, 혈관부종 및 마른기침이 심하여 추적관찰을 중단한 20명이 대상에서 제외되어 83명이 연구 대상이 되었으며 이중 ACEI를 복용한 환자는 48명, ARB를 복용한 환자는 21명, 그리고 ACEI와 ARB를 병합하여 복용한 환자는 14명이었다(Fig. 1.). 사용약제들에 따른 부작용으로 마른기침은 ACEI 사용자 10명과 병합사용자 4명이 호소하였으며, 기립성 저혈압은 ACEI 사용자 1명과 ARB 사용자 1명, 병합사용자 2명이 발생하였고, 혈관부종은 ARB 사용자 1명, 병합사용자 1명이 발생하였다(Fig. 1.)

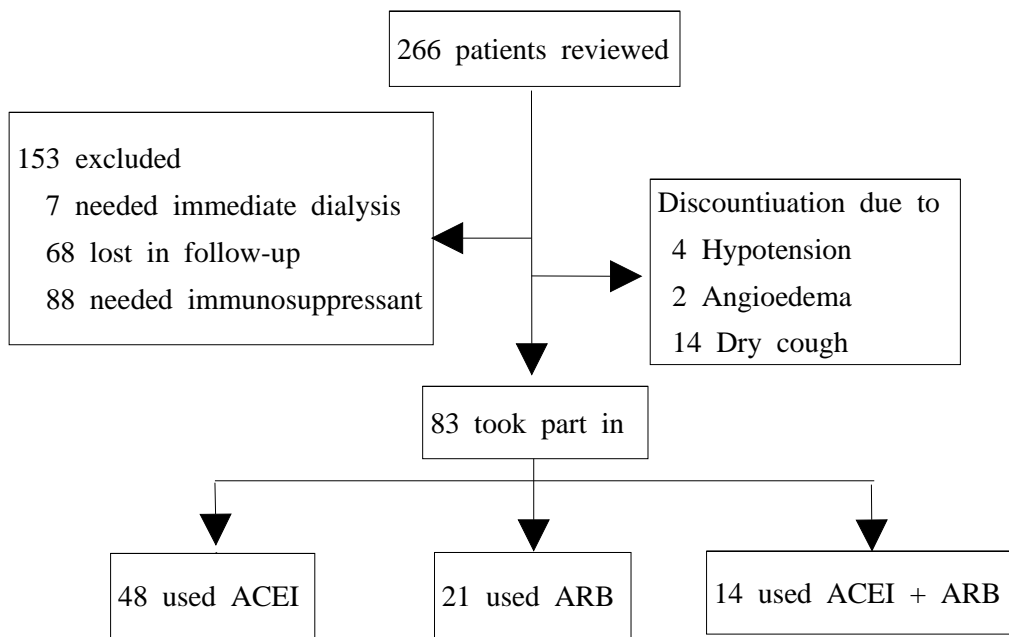


Fig. 1. Trial profile

Abbreviations are: ACEI, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker

ACEI 투여군의 평균연령은 31.9±12.4세로 ARB투여군과 병합투여군에 비해 의미 있게 높았으나(p=0.036), 각 군의 남녀 성비, 기저질환, 수축기 및 이완기 혈압과 혈중 콜레스테롤, 혈중 포타시움, 공복시 혈당 및 헤모그로빈수치는 차이를 보이지 않았다. 신기능을 평가하기 위해 측정된 혈청 크레아티닌 수치는 각각 1.3±0.6 mg/dl, 1.2±0.5 mg/dl, 1.3±0.3 mg/dl, 사구체 여과율은 각각 81.3±30.6 mL/min, 75.8±29.2 mL/min, 72.6±27.0 mL/min 이었으며 단백뇨는 각각 1.9±1.4 g/day, 2.9±2.3 g/day, 2.3±2.2 g/day로 세군간의 차이는 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Patients characteristics

	ACEI (n=48)	ARB (n=21)	ACEI+ARB (n=14)
Age(years, mean(SD))	31.9(12.4)*	41.0(14.9)	35.8(9.1)
Sex(M/F)	25/23	12/9	7/7
IgA(n)	27	4	10
MGN(n)	2	3	0
MPGN(n)	5	3	1
FSGN(n)	4	1	0
MCD(n)	0	0	1
Unknown(n)	10	10	2
Serum creatininen(mg/dl, mean(SD))	1.3(0.6)	1.2(0.5)	1.3(0.3)
Calculated GFR(mL/min)	81.3(30.6)	75.8(29.2)	72.6(27.0)
Urinary protein excretion(g/day, mean(SD))	1.9(1.4)	2.9(2.3)	2.3(2.2)
Systolic(mmHg, mean(SD))	134.5(23.6)	136.2(17.1)	138.2(16.1)
Diastolic(mmHg, mean(SD))	83.4(14.8)	86.6(10.1)	90.8(14.0)
Hypertension on past history taking(n)	10	5	4
Serum cholesterol(mg/dL, mean(SD))	202.9(47.8)	224.5(73.4)	234.4(90.1)
Serum potassium(mEq/L, mean (SD))	4.2(0.4)	4.2(0.5)	4.0(0.3)
Fasting blood glucose(mg/dL, mean(SD))	97.0(19.6)	102.6(12.0)	98.3(6.5)
Hemoglobin(g/dL, mean(SD))	13.2(2.0)	13.4(1.4)	13.4(2.8)

*. There were significant differences between ACEI group and ARB group(p=0.36)

Abbreviations are: n, the number of patient; SD, standard deviation; GFR, glomerular filtration rate; IgA, Immunoglobulin A nephropathy; MGN, Membranous glomerulonephritis; MPGN, Membranoproliferative glomerulonephritis; FSGN, Focal segmental glomerulonephritis; MCD, Minimal change disease; ACEI, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker.

각 군에서 단백뇨는 6개월간 투약 후 각각 1.0 ± 1.0 g/day, 2.2 ± 2.4 g/day, 1.2 ± 1.0 g/day로 모두 감소하였으며 이는 처음 단백뇨량을 100%라고 하였을 때 투여 후 각각 52.6%, 76.7%, 52.2% 정도의 수준으로 단백뇨가 검출되는 소견을 보였으나 각 군간의 감소 정도는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

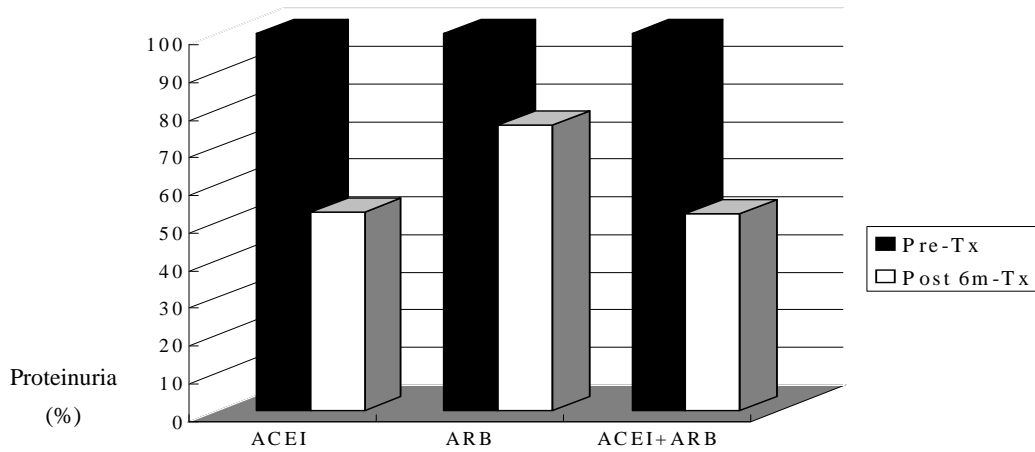


Fig. 2. Percentage of proteinuria by treatment group

Amount of proteinuria decreased to 52.6% in ACEI group, 76.7% in ARB group and 52.5% in combination group of initial amount at 6 month after starting each drug.

Abbreviations are: ACEI, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker, Pre-Tx, Pre-treatment; Post 6m-Tx, At 6 month after treatment.

이 결과에 대한 나이와 성별이 단백뇨에 미치는 영향을 고려하여 ANCOVA(Analysis of covariance)를 사용하여 연령과 성별을 공변화(Covariate)하였으나 여기서도 각군간에 통계학적 차이는 보이지 않았다.

또한, 처음 진단시 단백뇨가 1g이상인 사람들은 선별하여 6개월간의 치료후 단백뇨가 1g이하로 감소된 사람과 1g초과로 유지되는 사람으로 범주화한 후 카이제곱 검정을 실시하였으나 세군간의 통계학적 차이는 보이지 않았다.

각 군에서 투약 3개월 후의 혈중 크레아티닌 수치는 각각 1.3 ± 0.7 mg/dl,

1.3±0.6 mg/dl, 1.4±0.6 mg/dl 로 세군모두에서 상승소견을 보였으며 투약 6개월후 각각 1.4±0.8 mg/dl, 1.3±0.6 mg/dl, 1.4±0.4 mg/dl로 ARB를 사용한 군 외에 다소 상승하는 경향이 있었으나 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 3).

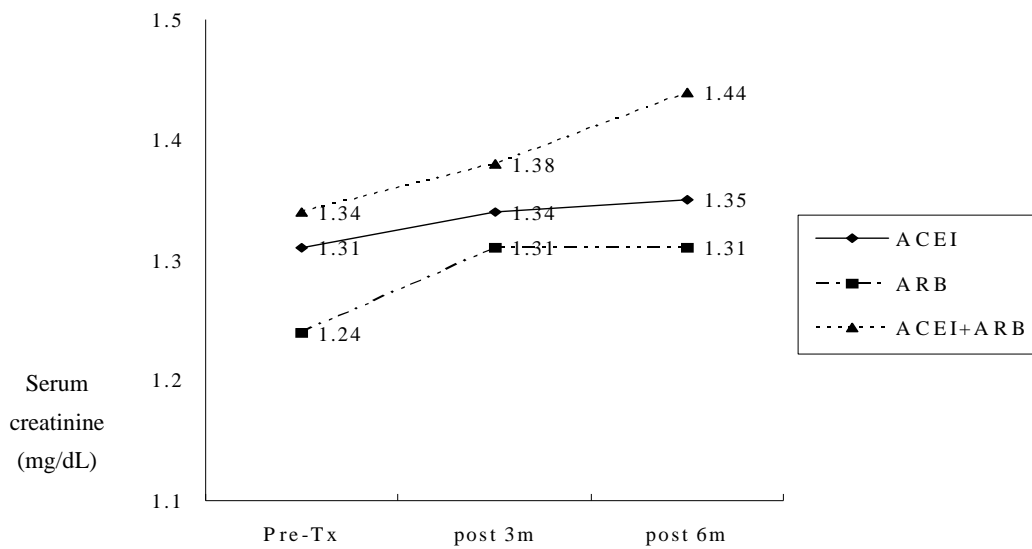


Fig. 3. Mean serum creatinine concentration by treatment group

Abbreviations are: ACEI, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker, Pre-Tx, Pre-treatment; Post 3m, At 3 month after treatment, Post 6m, At 6 month after treatment.

IV. 고 찰

본 연구에서 단백뇨가 있는 비당뇨성 신질환 환자들에게 각각 ACEI와 ARB, 그리고 이 두가지를 병합한 치료를 시행하였을 때 모두에서 단백뇨가 감소하나 세군간의 차이는 보이지 않았다. 단백뇨는 신기능감소에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔으며, 다양한 신질환에서 단백뇨를 감량했을 때 신기능과 생존율이 향상된다 (Juillerat 등, 1990; Van den Meiracker 등, 1992; Douglas 등, 1987; Keilani 등, 1999). 따라서, 단백뇨를 감량시킨 상기치료들은 단백뇨가 있는 신질환자들에게 반드시 요구되는 치료라고 할 수 있다. 그러나, 본 연구에서는 처음 연구대상자로 선정되었던 266명의 환자 중에 68명이나 6개월 이상 진료를 받지 않고 자의로 진료를 중단하였는데, 이는 단백뇨가 때론 특이 증상을 일으키지 않기 때문에 환자들이 단백뇨의 심각성을 이해하지 못했기 때문이라고 생각되며, 환자들에게 단백뇨에 관한 이해를 더욱 적극적으로 교육시킬 필요성이 있다고 생각된다. 장기적인 ACEI치료는 angiotensin I을 축적시키고 이는 angiotensin II 수용체를 자극한다. 이렇게 자극된 angiotensin II 수용체는 혈관수축, 염 저류, 염증, 섬유화와 교감신경계를 흥분시키는 나쁜 영향을 조장한다(Goodfriend 등, 1996). ARB를 지속적으로 사용하게 되면 angiotensin II의 혈중 농도가 상승하게 되고 이것이 다른 수용체에 어떠한 영향을 미칠지에 대해서는 확실히 알려진 바가 없으나 증가된 angiotensin II가 ARB와 경쟁하여 작용을 감소하게 될 것으로 생각되고 있다. 이와 같이 ACEI와 ARB가 서로 다른 수준에서 레닌안지오텐신계를 억제하기 때문에 이론적으로는 ACEI와 ARB를 함께 사용하는 경우에 각기 약물의 단점을 최소화 시키며, 조직에서 angiotensin II의 작용을 보다 완벽하게 차단하여 상승효과를 보일 수 있을 것으로 예상된다. 이러한 ACEI와 ARB의 신보호기전은 혈압강화와 더불어 신섬유화를 조장하는 Transforming growth factor- β (TGF- β)의 생산을 억제하고 효과를 약화시키기 때문에 가능하다고 알려지고 있다(Iekuni 등, 1996). 즉, ACEI와 ARB는 단백뇨 감소 효과 및 신기능 보호 효과가 있는 것으로 확립되어 있는데 이는 전신 혈압 감소 효과와 Bradykinin의 혈관 확장 효과에 의한 사구체내 압력감소등의 혈역동학적 요

인 외에, 신조직에서 사구체내 세포의 기질 단백 축적으로 인한 사구체 경화에 중요한 역할을 하는 TGF- β 등에 의한 사구체 세포외 기질의 증식 억제 효과에 의한 것으로 설명되고 있다(Iekuni 등, 1996). 본 연구에서는 ACEI와 ARB를 각각 또는 병합 투여했을 때 어떠한 잇점이 있는지, 또한 주의하여야 할 부작용에는 어떠한 것이 있는지 찾아보고 병합 투여시 주의해야 할 점을 확인하고자 했는데 먼저 세균 모두에서 혈중 크레아티닌의 약간의 상승을 관찰할 수 있었다. ACEI는 Bradykinin 증가로 인한 efferent arteriole의 확장에 의해 초기 사구체 여과율 감소가 있는 것으로 알려진 바 있으며, ARB에 의한 사구체 여과율 감소의 이유는 확실하지 않으나, Bradykinin 이외의 다른 기전에 의한 것으로 생각되며 이에 관해서는 지속적인 연구가 더욱 필요하다((Iekuni 등, 1996; Lee 등, 1999). 실험전 병합사용시 보다 심한 사구체 여과율의 감소가 염려 되었으나, 추적관찰 중 혈중 크레아티닌 수치가 이전 수준으로 회복되어 일시적인 것으로 생각되었다. 단백뇨량의 변화에 관해 살펴보면 ACEI와 ARB 그리고 이 두가지를 병합하여 사용한 세균 모두에서 단백뇨량의 감소를 보였으며, 세균의 차이는 없어 병합 투여시 단백뇨 감소에 미치는 상승 작용은 뚜렷하게 관찰할 수 없었다. 그러나, 많은 연구들에서 상승효과가 있는 것으로 보고되었으며, 이는 더 완전하게 RAS를 차단하기 때문이라고 해석되어왔다(Maarten 등, 2002). 그러나 병합 투여군에서 상승작용을 보이지 않았다는 보고들도 있는데(Mai 등, 1987), ACEI는 신사구체내 압력을 감소시킴으로써 사구체내 비선택적 pore 수를 감소시키고 혈중 지질을 감소시키는 효과에 의해 단백뇨를 감소시키고 신보호 효과를 가지나 ARB는 이러한 효과가 적으며 이러한 차이는 ACEI와 Bradykinin 수용체 길항제를 같이 투여한 경우 ACEI의 항단백뇨 효과가 감소하는 것으로 미루어 ACEI에 의한 Bradykinin 상승 효과가 단백뇨감소에 영향을 미칠 것이라고 설명하고, ARB는 혈중 또는 조직중의 Bradykinin에 미치는 영향이 적으므로 단백뇨 감량에 미치는 효과가 작기 때문으로 생각된다(GISEN, 1987). 그러나, 많은 연구들의 추적 관찰 기간이 짧고, 대상수도 적으며, 인간에서의 신질환은 천천히 진행되며 본 연구에 포함된 신질환이 단일 질환이 아니라는 점들이 제한점으로 병합 사용시의 단백뇨 감소 효과에 대해서는 더욱 많은 연구가 필요하리라고 생각된다. 다음으로 사

용약제들에 따른 부작용으로 마른 기침은 ACEI 사용자 10명과 병합사용자 4명이 보였으며 기립성 저혈압은 ACEI 사용자 1명과 ARB 사용자 1명, 병합사용자 2명이 발생하였고, 혈관부종은 ARB 사용자중 1명, 병합사용자중 1명이 발생하였다. 그러나, 여러 연구에서 병합 투여시 보다 유의한 혈압 감소가 있었다고 보고한 바 있다 (Michel 등, 1995). 또한, 병합 투여시 고칼륨혈증의 빈도가 높은 경향을 보이는 보고들(Lee 등, 1999)이 있으므로 혈중 포타시움치 변동에 대해 많은 관심을 기울여야하나 본 연구에서는 연구 기간 동안 약물을 중지할 정도의 예는 없었다. 그러나, 본 연구에서는 추적 관찰 기간이 길지 않았고 대상 환자의 질병이 단일화되지 못하였으며 병합 투여한 환자의 표본수가 적은것과 단백질과 포타시움 섭취량을 일정하게 통제되지 못한 제한점이 있다.

현재까지 신보호를 위해 가장 요구되는 것은 혈압의 정상화와 단백뇨의 감량이며 ACEI 나 ARB의 단일 약제로 이를 이루지 못할 때 병합요법을 시행하는 것은 합리적인 생각이다(Maarten 등, 2002). 신질환이 있는 환자에서 이 두 가지를 병합하여 사용하는 경우 cardiac chymase등 다른 효소 경로를 통해 생성된 Angiotensin II의 작용을 막을 수 있고 Angiotensin II에 의한 TGF- β 의 활성화로 인한 신사구체와 기질 내에 섬유화가 진행되는 것을 철저히 차단할 수 있으므로 신손상의 진행 속도를 완화하는 효과가 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 이러한 병합 투여의 상승효과를 관찰할 수 없었고, 이 두 가지의 병합요법이 신질환의 진행을 완전히 차단할 수 없으므로 RAS가 중요한 역할을 하겠으나, 이외 다른 기전들도 신질환의 진행에 기여하고 있음을 알 수 있었다. 이는 단백뇨 환자들의 사구체 기저막의 변형, 즉 족세포의 감소 등의 거시적인 변형이 이들 약제의 효과를 제한하는 것으로 알려져 있으며(Rajiv 등, 2002), 혈청의 레닌 활성도가 감소되어 있는데도 불구하고 알도스테론의 변화가 없는 경우가 알려져 레닌이 관여되지 않는 알도스테론 분비 자극 기전이 있음을 보여주고 있다(Pratt 등, 1982).

V. 결 론

본 연구에서는 ACEI와 ARB 그리고 이 두가지 약제를 병합사용함으로써 고칼륨혈증이나, 신기능감소의 부작용 없이 단백뇨를 모두에서 감량시킬 수 있음을 보여주었으며, 더 완전하게 RAS를 차단함으로써 신장을 보호하려는ACEI와 ARB의 병합요법의 이유는 매우 타당하나, 각각 세균간의 단백뇨감량의 차이는 관찰할 수 없어, 신질환의 진행을 일으키는데 RAS외에 다른 요소들이 있음을 시사하므로 향후 이에 대한 대규모의 장기적인 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Douglas JG. Angiotensin receptor subtypes of the kidney cortex. *Am J Physiol* 253:F1-F7, 1987
2. GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Befrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349:1857-1863, 1997
3. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 334:1649-1654, 1996
4. Gradsboll N, Nielsen M, Giese J, Leth A, Lonborg-Jensen H. Diurnal monitoring of blood pressure and rennin-angiotensin system in hypertensive patients on long-term angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 8:733-740, 1990
5. Iekuni I. Will angiotensin II receptor antagonist be renoprotective in humans? *Kidney International* 50:684-692, 1996
6. Juillerat L, Nussberger J, Menard J, Mooser V, Chritern Y, Waeber B, Graf P, Brunner HR. Determinant of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 16:564-572, 1990
7. Keilani T, Danesh FR, Schlueter WA, Molteni A, Battle D. A subdepressor dose of ramipril lowers urinary protein excretion without increasing plasma potassium. *Am J Kidney Dis* 33:450-457, 1999
8. Lee A, Hebert M, Falkenhain N, Stanley N, Jr Fernando G, O'Doriso. Combination ACE Inhibitor and Angiotensin II Receptor Antagonist Therapy in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol* 19:1-6, 1999

9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993
10. Maarten W, Taal and Barry M. Brenner. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:377-381, 2002
11. Mai O, Harald S. Mackenzie, Julia L. Troy, Helmut G. Rennke and Barry M. Brenner. Effects of combination therapy with Enalapril and losartan on the Rate of Progression of Renal injury in Rats with 5/6 Renal Mass Ablation. *J Am Soc Nephrol* 9:224-230, 1998
12. Michel A, Gilles C, Thanh-Tam G, Dalia MG, Joel M. Additive effects of combined Angiotensin-Converting Enzyme inhibition and Angiotensin II Antagonism on Blood Pressure and Renin Release in Sodium-Depleted Normotensives. *Circulation* 92:825-834, 1995
13. Mosser V, Nussberger J, Jilerat L, Burnier M, Waeber B, Bidiville J, Pauly N, Brunner HR. Reactive hyperreninemia is a major determinant of plasma angiotensin II during ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 15:276-282, 1990
14. Naoyuki N, Ashio Y, Hiroyuki M, Masyuki T, Tsuguo K, Terukuni I. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease(COOPERATE): A randomized controlled trial. *Lancet* 361:117-124, 2003
15. Okunishi H, Healy B, Stewart RW, BUmpus FM, Husain A. Angiotensin II-generation enzyme in the vascular wall. *J Hypertens* 1084:2:277-284, 1984
16. Pratt J. Role of angiotensin II in potassium-mediated stimulation of aldosterone secretion in the dog. *J Clin Invest* 70:667-672, 1982

17. Rajiv A, Senthuran S, Stephen R, Kumar S. Add-On Angiotensin II Receptor Blockade Lowers Urinary Transforming Growth Factor- β levels. *Am J kidney dis* 39:486-492, 2002

18. Van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ, Admiraal PJJ, Ritsema Van Eck HJ, Boomsma F, Derkx FHM, Schalekamp MADH. Partial escape of angiotensin converting enzyme inhibition during prolonged ACE inhibitor treatment : Dose itexit and dose it affect the antihypertensive response? *J Hypertens* 10:803-812, 1992

– ABSTRACT –

**Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and
Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal
Disease on Effect of Reducing Proteinuria**

In Whee Park

Department of Medical Science
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Associate Professor Heung-Soo Kim)

Background : The fact that angiotensin-converting enzyme inhibitors(ACEI) and angiotensin receptor blockers(ARB) antagonize the renin-angiotensin system at different levels suggests that these agents, already confirmed by clinical benefit in retarding the progression of chronic renal disease, may have additive effects that result in even greater renoprotection when used in combination. But many studies have failed to distinguish clearly between the additive intrinsic renoprotective effect. So we aimed to assess the efficacy and safety of combined treatment of ACEI and ARB, and monotherapy of each drug in patients with non-diabetic renal disease.

Methods : 266 patients who have non-diabetic renal disease confirmed by renal biopsy in Ajou university hospital retrospectively reviewed. After reviewing, 83 patients who were followed up for 24 weeks more and prescribed ACEI only, ARB

only, or a combination of both drugs are selected. The 83 patients were classified into 3 subgroups based on the kind of the drugs prescribed. We evaluated the changes of serum creatinine, the amount of proteinuria, the development of hyperkalemia and hypotension in the subgroups.

Results : Dry cough was recorded in 10 patients of ACEI group and 4 patients of combination group. Orthostatic hypotension was recorded in 1 patient of ACEI group, 1 patient of ARB group, and 1 patient of combination group. Angioedema was recorded in 1 patient of ARB group and 1 patient of combination group. In ACEI group, ARB group, and combination group, amount of proteinuria decreased to 52.6%, 76.7% and 52.5% of initial amount at 24 week after starting each drug. There were no statistical significance among these groups. Each initial mean serum creatinine concentration of groups (1.30.6 mg/dl, 1.30.5 mg/dl , 1.30.3 mg/dl) statistically didn't increase significantly at 24 week after starting each drug (1.40.8 mg/dl, 1.30.6 mg/dl , 1.40.4 mg/dl).

Conclusions : Combination treatment safely retards progression of non-diabetic renal disease compared with monotherapy. However we failed to distinguish clearly the additive intrinsic renoprotective effect. Another intervention aimed at non-renin angiotensin system pathogenesis is needed to completely halt the progression of renal disease.

Key words : non-diabetic renal disease, angiotensin-II receptor blocker,
angiotensin-converting-enzyme inhibitor .