

## 추정 사구체 여과율에 의한 만성 신부전 분류에 대한 고찰

아주대학교 의과대학 신장내과학교실

문은준 · 신규태

### A Commentary on the Staging of CKD Based on eGFR

Eun Joon Moon, M.D. and Gyu-Tae Shin, M.D.

Department of Nephrology, Ajou University school of Medicine, Suwon, Korea

#### 서 론

최근 투석이나 신장 이식 같은 신대체 요법을 필요로 하는 말기 신부전 환자의 급속한 증가로 chronic kidney disease (CKD)의 조기 발견 및 치료에 대한 관심이 전 세계적으로 증가하고 있다<sup>1)</sup>. CKD의 진행은 신대체 요법을 필요로 할 뿐만 아니라 CKD 자체가 여러 질환 특히 심혈관계 질환의 중요한 위험 인자인 것으로 알려져 있다<sup>2, 3)</sup>. 이러한 CKD는 초기에 적절히 관리하고 치료하면 신기능의 악화 혹은 말기 신부전으로의 진행을 완화시킬 수 있고<sup>4)</sup> 이런 이유로 CKD의 조기 발견이 중요하다 할 수 있다. 2002년 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)에서는 신손상 (kidney damage) 여부와 추정 사구체 여과율 (estimated glomerular filtration rate, 이하 eGFR)을 기준으로 CKD stage를 분류하고 이에 따른 치료 방침을 제시하였다<sup>5)</sup>. 또한 K/DOQI는 성인에서의 eGFR 계산을 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식<sup>6)</sup>과 Cockcroft-Gault (CG) 공식<sup>7)</sup> 특히 MDRD공식을 사용하도록 제시하였다. 혈청 크레아티닌은 오랜 기간 동안 신기능에 대한 선별검사로 이용되었으나 나이, 성별, 인종에 따르는 크레아티닌 생성의 차이로 신기능 평가 한계점이 있으며<sup>8)</sup> 실제 이러한 여러 변수를 감안하여 산출된 MDRD 공식이나 CG 공식이 혈청 크레아티닌 보다 더욱 정확히 GFR을 추정하는 것으로 알려져 있다. MDRD 공식은 미국의 Modification of Diet in Renal Disease 연구 즉, 만성

신질환 환자에서 단백질 섭취의 제한과 신부전 진행의 관련성에 관한 연구에서 도출되었으며, 이 연구에서 나온 여러 공식 중 특히 다음과 같이 간략한 형태의 abbreviated MDRD 공식이 널리 이용되고 있다:  $eGFR (ml/min/1.73m^2) = 186 \times (Pcr)^{-1.154} \times (age)^{-0.203} \times [0.742 \text{ if female, } 1.21 \text{ if African-American}]^6)$ . 그러나 MDRD 공식이 GFR을 추정하는데 다른 공식에 비해 더 정확한 것은 사실이나 MDRD 연구가 주로 백인 환자만을 대상으로 하였고, 만성 신질환이 있는 환자만을 포함하였으며, 당뇨병 환자는 제외하는 등으로 인해 이 공식을 일반화된 GFR 추정 공식으로 사용하는 데는 분명히 한계점이 있다<sup>9)</sup>. 또한 이러한 공식으로 계산된 eGFR에 의하여 K/DOQI는 CKD stage를 분류하였는바 이에 대한 많은 논란도 제기되고 있으며<sup>10)</sup>, 이에 대하여 논의하면 다음과 같다. 우선 K/DOQI CKD stage에 따르면 CKD stage 1-2는 eGFR과 혈뇨, 단백뇨 등의 신손상 소견이 포함되어 있으나 stage 3-5는 신손상의 유무와 상관없이 eGFR만으로 CKD 환자로 분류가 된다 (Table 1)<sup>4)</sup>. 하지만 MDRD공식은 평균 GFR이 40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>인 만성 신질환 환자를 대상으로 도출된 것으로 eGFR이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이상에서는 공식의 역할이 증명되지 않아<sup>11)</sup> CKD stage 1과 2를 분류하는 것은 임상적 의미가 불분명하다고 할 수 있다<sup>10)</sup>. 더욱이 K/DOQI CKD stage에서는 eGFR이 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이상인 군을 정상군으로 분류하는데 이러한 군은 젊은 남자 등의 소수에 불과하기에 이 기준으로 정상군을 분류하는 데는 한계점이 있다<sup>2)</sup>. 또한 앞에서 언급했듯이 CKD stage 3-5는 단백뇨 등의 신손상의 증거가 없어도 eGFR만으로 CKD로 분류 되는데 그 중 특히 CKD stage 3에 대하여는 많은 문제점들이 제기 되고 있다<sup>10)</sup>. CKD stage 3는 미국의 CKD stage 1-4 빈도에 대한 Coresh 등<sup>13)</sup>의 연구에서 전체 대상의 50%라는 가장 높은 빈도를 보이는 가장

접수 : 2009년 12월 8일, 승인 : 2009년 12월 21일  
 책임저자 : 신규태 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지  
 아주대학교 의과대학 신장내과  
 Tel : 031)219-5133, Fax : 031)219-5137  
 E-mail : gtshin@ajou.ac.kr

**Table 1. Stages of Chronic Kidney Disease**

Stage	Description	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89
3	Moderate ↓ GFR	30-59
4	Severe ↓ GFR	15-29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or GFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> for ≥3 months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies. Abbreviation : GFR, glomerular filtration rate

중요한 CKD stage 이며, 여자 대 남자의 비가 1.46:1로 여자가 많은 특징을 보인다<sup>14)</sup>. 하지만 말기 신부전으로 지속적인 신대체 요법이 필요한 경우는 남자의 비가 더 높게 나타나는 모순이 있으며<sup>15)</sup> 이러한 점과 여자에서 MDRD 공식을 이용한 eGFR이 실제 GFR보다 낮게 계산된다는 연구 결과<sup>16)</sup>는 여자의 경우 K/DOQI CKD stage 분류에서 실제로 신질환이 없는 데도 CKD로 분류될 확률이 더욱 높을 수 있음을 시사해준다고 할 수 있겠다. 또한 Wetzels 등<sup>12)</sup>이 abbreviated MDRD 공식을 이용하여 신질환이나 심혈관계 질환이 없는 건강한 인구집단을 대상으로 한 연구에서 CKD stage가 3 이상인 군 즉 eGFR이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 사람이 50-54세는 여자 약 10%, 남자 약 5%, 65-69세는 여자 약 25%, 남자 약 15%, 85세 이상의 경우 여자 44%, 남자 42%가 해당되어 나이 증가에 따라 CKD stage 3 이상의 비율이 급속히 증가함을 보여주어 나이가 많을 수록 신질환이 없는데도 불구하고 CKD로 분류될 확률이 높아짐을 알 수 있다. 또한 CKD로 분류된 군은 eGFR이 감소함에 따라 사망률 혹은 심혈관 질환의 유병율이 증가한다고 하였으나<sup>2)</sup> 이는 주로 비교적 젊은 층에 해당되는 것으로 보인다. 실제 O'Hare 등<sup>17)</sup>의 연구에서 eGFR이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이상인 군과 비교하였을 때 eGFR 50-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>인 군은 65세 이상에서는 사망률에 차이가 없었을 뿐만 아니라, 3-6개월 기간 내의 재검에서 동일한 eGFR군으로 나온 대상에 대한 분석에서는 eGFR 50-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>인 군은 45세 이상에서, eGFR 40-49 ml/min/1.73m<sup>2</sup>인 군은 75세 이상에서 사망률의 차이가 없었는데 이는 eGFR이 가지는 임상적 의미가 나이의 증가에 따라 희박해지는 것을 시사하는 결과라고 할 수 있다. 또한 동일한 eGFR을 가진 집단에서도 단백뇨의 유무가 말기 신부전으로의 진행 여부를 예측하는데 매우 중요한 인자임을 여러 연구 결과에서 알 수 있는데, Ishani 등<sup>1)</sup>이 심혈관계 질환의 위험이 있는 대상을 25년 추적 관찰한 MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention

Trial) 연구에서는 모든 eGFR의 범위에서 단백뇨가 있는 군은 단백뇨 정도에 따라 4.2-18.7%에서 말기 신부전으로 진행하였고, 단백뇨가 없는 군은 1.4%만이 말기 신부전으로 진행하였으며, eGFR이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 군은 5.6%에서 말기 신부전으로 진행하였는데 이 중 단백뇨가 2+ 이상 있는 군에서는 무려 40.9%가 말기 신부전으로 진행된 것으로 나타났다. 이러한 여러 연구 결과를 종합해보면 나이의 증가에 따르는 eGFR의 감소로 인한 CKD 특히 CKD stage 3는 별 임상적 의미가 없을 가능성이 높으며, CKD stage 3 기준에 단백뇨 등의 신손상의 소견을 추가하는 것이 이러한 문제점을 보완할 수 있는 방법임을 알 수 있다. 또한 고령자에 대하여는 eGFR 공식이 수정되거나 혹은 CKD stage 분류를 따로 하여야 할 필요가 있다고 하겠다. 앞에서 언급한 바와 같이 MDRD 공식이 주로 백인을 대상으로 한 연구에서 도출되었고 흑인에 대한 보정 상수는 있으나 이외의 타 인종, 특히 아시아 인종에 대하여는 공식의 정확도가 잘 검증이 되어 있지 않아 최근 국내를 비롯해 여러 나라에서 이에 대한 연구가 활발히 진행 되고 있다. 예를 들어 Ma 등<sup>18)</sup>은 중국인을 대상으로 새로운 수정 공식을 제안하였고, Imai 등<sup>19)</sup>은 일본인을 대상으로 새로운 공식을 제안하였다. 물론 이런 각 인종에 대한 연구가 GFR 측정 방법이나 연구 대상의 차이 등으로 인해 의미 있는 결과를 도출하지 못했다는 비판도 있으나<sup>20)</sup> 이러한 연구가 eGFR의 정확도를 높이기 위하여 반드시 필요한 것이라는 데는 이론의 여지가 없다. 그러나 앞에서 논의한 K/DOQI CKD stage의 여러 문제점은 인종에 따르는 eGFR의 오차에서 비롯된 것이 아니므로 인종 별로 MDRD 공식을 수정한다고 해결될 문제가 아니라고 할 수 있다. K/DOQI의 MDRD 공식을 이용한 CKD stage 분류가 도입됨에 따라 CKD에 대한 사회적 인식이 높아지고 또한 CKD 치료에 대한 순응도가 높아진 것도 사실이나, 반면 임상적으로는 아무 의미가 없이 다수의 대상들이 CKD 환자, 특히 CKD stage 3 같은 중증의 환자로 잘못 분류될 수 있는 부정적 측면이 있음

도 사실이다. 이러한 잘못된 분류는 개인과 가족에게 불필요한 불안과 근심을 조성할 뿐 아니라, 이에 수반되는 검사 혹은 치료에 의한 사회적 의료 비용의 증가를 동반시키며, 나아가 과잉 진료 논란을 불러 일으킴으로써 의료인 특히 신장내과 의사에 대한 사회적 신뢰도를 떨어뜨릴 수 있다는 점을 알고 있어야 하겠다. 결론적으로 현재의 K/DOQI의 CKD stage 분류는 아직 이것이 가지는 임상적 의미에 대하여 불분명한 점이 많아 향후 지속적인 연구를 통하여 개선이 이루어져야 할 것이며, 이러한 점을 K/DOQI CKD stage 분류 기준으로 진단을 내릴 때 분명히 인식하고 있어야 하겠다.

### 기억해야 할 요점

1. K/DOQI의 CKD stage는 연구가 완료된 CKD 진단의 gold standard가 아니며 여러 개선이 필요한 것으로 보인다.
2. K/DOQI CKD stage가 갖는 임상적 의미에 대하여는 향후 많은 연구가 필요하다.
3. 당뇨병 등의 신손상이 없으나 eGFR 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이어서 CKD stage 3로 분류되는 것은 K/DOQI CKD stage의 가장 큰 오류로 보인다.
4. K/DOQI CKD stage에서는 나이가 많아 질 수록 CKD 환자로 잘못 분류될 가능성이 높다.
5. K/DOQI CKD stage의 문제점 해결을 위하여 CKD stage 분류 기준 자체나 고령자에 대한 eGFR 공식을 수정하여야 할 것으로 보인다.

### 참 고 문 헌

- 1) Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, Neaton JD: Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 17:1444-1452, 2006
- 2) Sarnak MJ, Levey AS: Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 35(Suppl 1):S117-S131, 2000
- 3) 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* 351:1296-1305, 2004
- 4) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137-147, 2003
- 5) Goolsby MJ: National kidney foundation guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract* 14:238-242, 2002
- 6) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 130:461-470, 1999
- 7) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
- 8) Kissmeyer L, Kong C, Cohen J, Unwin RJ, Woolfson RG, Neild GH: Community nephrology: Audit of screening for renal insufficiency in a high risk population. *Nephrol Dial Transplant* 14:2150-2155, 1999
- 9) Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H: Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 44:84-93, 2004
- 10) Glassock RJ, Winearls C: Screening for CKD with eGFR: Doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1563-1568, 2008
- 11) Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 354:2473-2483, 2006
- 12) Wetzels JF, Kiemeny LA, Swinkels DW, Willems HL, den Heijer M: Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in caucasians: The nijmegen biomedical study. *Kidney Int* 72:632-637, 2007
- 13) Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease in the united states. *JAMA* 298:2038-2047, 2007
- 14) Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult us population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 41:1-12, 2003
- 15) Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Xue J, Fan Q, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Zhang R, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F,

- Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L: Excerpts from the united states renal data system 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 51(Suppl 1):S1-S320, 2008
- 16) Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and cockcroft-gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16: 763-773, 2005
- 17) O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, Steinman MA, Borzecki A, Walter LC: Mortality risk stratification in chronic kidney disease: One size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 17:846-853, 2006
- 18) Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, Huang SM, Wang LN, Huang W, Wang M, Xu GB, Wang HY: Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17:2937-2944, 2006
- 19) Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S: Modification of the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 50:927-937, 2007
- 20) Rule AD, Teo BW: GFR estimation in Japan and China: What accounts for the difference? *Am J Kidney Dis* 53:932-935, 2009