



Pharmacotherapy Today

신기능 평가와 해석

저자 박효정
삼성서울병원 약제부
약학정보원 학술위원

개요

신장은 체내 노폐물을 제거하고, 체내 수분과 전해질, 무기질, 산염기 균형을 조절하며, 조절기능과 호르몬 생성에 관여하는 역할을 한다. 많은 약물들이 신장으로 배설되므로 신기능을 평가하고 신기능에 따라 약용량과 용법 조절이 필요한 약물을 파악하여 약 처방을 검토하는 것은 약사의 약 처방 감사 시 가장 중요한 항목 중 하나이다.

환자의 안전하고 효과적인 약물치료를 위해 약사가 환자의 임상 상태와 약 투약 이력을 평가하여 약물치료 계획을 세우며 모니터링하여 약물의 용량과 용법을 설정하는 것은 치료목표를 성취하고 약물 관련 부작용을 최소화하는 데 필수적이다.

본 기고에서는 신기능 검사 항목과 수치, 사구체여과율 평가와 해석을 이해하며, 급성과 만성 신장병을 살펴봄으로써 신장 장애 시 약물 조정의 기초 내용을 습득하여 임상 현장에서 환자의 약 처방 검토에 활용하고자 한다.

키워드

크레아티닌, 사구체여과율, 약 처방 검토

서론

신장은 길이 약 12 cm, 무게 약 150 g으로 척추 양쪽, 복강 뒤에 하나씩 있으며, 바깥 부분인 신장 겉질과 안쪽 부분인 신장속질로 이루어져 있다. 신장은 대동맥 가지인 신장동맥에서 혈액을 공급받고, 모세혈관 뭉치인 사구체로 혈액이 흐른다. 사구체는 모두 신장겉질에 있다.

신장은 체내 수분과 전해질, 무기질의 균형을 유지하며, 레닌을 분비하여 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 통해 혈압을 조절하고, 사구체에서 혈액을 여과하여 체내 노폐물을 제거한다. 세뇨관에서 체내 필요한 물질을 선택적으로 흡수 또는 분비하여 체내 항상성 유지에 매우 중요한 역할을 한다. 또한 에리트로포이에틴을 생성하여 골수에서 적혈구 생성을 촉진하며, 비활성 비타민D를 활성형으로 전환하여 소장에서 칼슘과 인의 흡수를 촉진하여 건강한 뼈를 성장하고 유지한다. 이와 같이 중요한 역할을 하는 신장 기능의 감소는 다양한 질환을 일으켜 환자의 이환율과 사망률 증가에 밀접한 관련이 있다.

매년 3월 둘째 주 목요일은 ‘세계 신장의 날’로 정하여 신장의 중요성을 상기하고 있으며, 전 세계 인구의 약 11%가 만성신장병 환자로 추정하고 있다. 2023년 3월 8일, 질병관리청 만성질환예방과의 보도 자료에 따르면, 2021년 기준, 19세 이상 우리나라 성인 만성신장병의 유병률은 8.4%이며 연령이 높을수록 유병률이 높아져 70세 이상에서는 26.5%로 증가하였다. 최근 10년간 만성신장병 진료환자 수 및 진료비 모두 두 배 이상 증가하였으며, 진료비는 1인당으로 계산하면 연간 849만원 수준이었다.

신장 질환을 예방하기 위해서는 정기적 검진을 바탕으로 당뇨병, 고혈압, 비만과 같은 고위험질환 관리, 싱겁게 먹기 등의 건강한 생활습관의 실천이 필요하다. 신장 질환 초기에는 신체 증상이 거의 없어 신장 기능이 현저히 떨어진 뒤에 질병이 발견되는 경우가 많기 때문에 정기적인 검사가 매우 중요하다.

대부분의 신장 질환은 임상 경과 악화로 진행되는 동안 무증상인 경우가 많아 추정사구체여과율 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)이 15 mL/min/1.73 m² 미만인 만성신장병 말기 (stage 5)에도 가려움증, 근육통, 요통, 손발 부종 등 비특이적인 증상만 나타나는 경우가 많다. 따라서 신기능의 이상 유무와 정도를 평가할 수 있는 검사를 이해하고 적절히 활용하는 것은 환자의 임상 상태를 평가하고, 약 처방 감사와 약물 조정을 위해 매우 중요하다.

1. 신기능 검사 항목과 수치의 이해

1) 혈중요소질소, Blood Urea Nitrogen (BUN)

요소는 단백질의 주요 최종분해 산물로서 간에서 요소회로에 의해 생성되어 신장으로 배출된다. 정상범위는 6~20mg/dL이다.

BUN은 신장 기능 저하 이외, 심부전, 탈수, 심근경색, 폐쇄성 요로병증, 조직파괴, 고단백 섭취, 신장 혈류감소, 신실질 손상, 신후성 질환 등에서도 증가하고, 중증 간질환, 임신, 영양불량, 신증후군, 저단백식이 시에는 감소하므로 결과 해석에 주의해야 한다.

정상적인 혈청의 혈중요소질소 대비 크레아티닌(BUN:Cr) 비율은 10:1~20:1 사이를 유지한다. 신부전이 진행되거나, 신장후성 폐색(postrenal obstruction), 신장전성 질소혈증(prerenal azotemia) 경우 혈액 중의 BUN, 크레아티닌, 요산이 축적되어 이들 농도가 모두 증가하므로 대개의 신부전에서는 정상과 비슷한 비율을 보이게 된다.

2) 크레아티닌, Serum Creatinine (SCr)

크레아티닌은 BUN보다 신장 질환에 더 특이적이고 예민한 검사로 신장 기능 평가를 위한 기초검사이다. 정상범위는 0.4~1.4 mg/dL이다. 정상범위는 기관이나 검사방법, 연령 등에 따라 차이가 있으므로 검사를 시행한 의료기관마다 약간의 차이가 있을 수 있다. 크레아티닌은 근육이 에너지를 만들어 내는 과정에서 생성되는 크레아틴의 대사 산물이다. 크레아티닌은 생성 속도가 비교적 일정하며 혈장 단백질과 결합하지 않아 사구체에서 자유롭게 여과되고 신세뇨관에서 거의 재흡수되지 않은 체 소변으로 배설된다. BUN과는 달리 신장 이외 장기나 임상 상태의 영향이 적고 신사구체로 여과되어 세뇨관에서 재흡수되지 않고 근위 세뇨관에서 극히 일부만 소변으로 분비, 체외로 배설되어 GFR 측정법으로 흔히 사용된다.

크레아티닌은 신기능 장애, 폐쇄성요로병증, 신장의 세균감염, 약물이나 독소에 의한 세뇨관 괴사, 전립선 질환, 쇼크, 심부전, 당뇨병 등으로 인해 증가한다. 혈청 크레아티닌 농도는 신장의 배설 기능과 관련이 있기 때문에 신혈류량과 사구체여과율이 감소할 경우에 증가한다.

근육 손상 시 일시적으로 증가할 수도 있고 요붕증, 근 위축, 임신 동안에는 낮게 유지된다. 보통 크레아티닌의 감소는 임상적 의의가 없다.

크레아티닌은 오후 3시에서 7시 사이에 최고 농도를 유지하며, 근육량에 비례하여 수치가 높을 수 있어 남성에서 여성보다 약간 높은 수치가 나타나고, 식사나 운동으로 인한 영향은 적으나, 육식을 지속적으로 많이 한 경우에는 크레아티닌 농도가 높게 측정될 수 있다.

크레아티닌은 근육량에 따라 생성 정도가 달라지고 성별, 인종, 연령, 식이 등 다양한 요인이 혈청 크레아티닌 농도에 영향을 미치므로 나이, 성별, 인종, 근육량, 음식, 약물, 운동, 질병에 따라 검사 수치가 영향을 받는 한계가 있다.

3) 단백뇨, Urine Protein

단백뇨는 소변에 단백질이 섞여 나오는 것이다. 분자 크기가 큰 단백질은 신장 사구체로 여과되는 경우가 거의 없고, 여과되어도 재흡수되므로 요단백이 나타날 경우 신장사구체와 요로계 이상을 확인해야 한다. 요 시험지봉 검사(dipstick test)로 요단백 여부를 쉽게 확인할 수 있으며, 질병이 없는 정상인의 경우 스트레스, 임신, 발열, 외상, 과도한 육류 섭취로 생리적 단백뇨가 발생하기도 하고, 장기간 서있거나 격렬한 운동을 할 경우도 간헐적으로 발생할 수 있다.

단백뇨는 신장 손상의 초기 지표로 사용되므로, 단백뇨의 양이 늘어날수록 만성신장병이 진행할 가능성이 커지므로 단백뇨를 추적 관찰해야 한다. 단백뇨 양이 많으면 소변에 거품이 많이 보이는 것 이외에 다른 증상이 없어 단백뇨가 있는지 모르는 경우가 많아 단백뇨 검사를 통해 발견되는 경우가 많으며 단백뇨는 심혈관질환과 사망의 위험인자로 알려져 있다.

단백뇨는 소변의 크레아티닌 배설을 고려하여 요 단백뇨/크레아티닌 비(Albumin-to-creatinine ratio, ACR) 또는 요단백/크레아티닌 비 (Protein to creatinine ratio, PCR)로 보고한다. 요 시험지봉 검사는 단백질 중 알부민만 검출되는 검사이다. 알부민뇨가 단백뇨보다 신장 질환의 예후와 더 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다.

요 시험지봉 검사는 신장병 유무의 선별검사로 사용될 수 있으나 비알부민뇨 단백질 검출 시 정확하지 않고 민감도와 특이도가 낮아 양성으로 검사가 나올 경우 반드시 정량검사로 확인한다. 소변은 아침 첫 소변이 가장 적절하지만, 여의치 않을 경우 소변 수집 시간과 무관하게 검사를 시행할 수 있다.

표 1. 단백뇨 검사 결과 해석

	정상-경도 증가	중증도 증가	고도 증가
Albumin to creatinine ratio (ACR, mg/g)	< 30	30 ~ 300	> 300
Protein to creatinine ratio (PCR, mg/g)	< 150	150 ~ 500	> 500
Dipstick test	음성-약양성 (trace, ±)	약양성 (trace, ±) ~1+	> 1+

4) 혈뇨

혈뇨는 만성신장병이나 비뇨기계 질환의 공통적인 발현 양상이다. 성인에서 적절하게 채집된 요 시험지 봉 검사에서 3회 중 2회 이상 잠혈이 양성인 경우 임상적으로 의미 있는 혈뇨로 평가한다. 혈뇨는 요로감염, 신장요로기계 결석이나 종양, 전립선비대증, 신장 혈관 기형 등을 감별 진단해야 한다. 50세 이상, 흡연력, 육안적 혈뇨 유무에 따라 조영 CT나 방광경 검사를 통해 해부학적 병변을 평가한다.

5) Cystatin-C

Cystatin-C는 전신의 핵이 있는 세포에서 항상 일정한 속도로 생성되는 13kDa의 저분자 단백질이다. 중합 혹은 복합체를 형성하지 않고 세포 밖으로 단량체 형태로 분비되며, 반감기가 20분으로 단시간에 신사구체로부터 여과 후 거의 대부분이 신근위세뇨관에서 세뇨관 세포로 완전 재흡수되어 분해되므로 사구체 여과율만이 혈액 중 Cystatin-C 농도에 영향을 미친다고 알려져 있다. 건강한 상태에서는 Cystatin-C의 생성과 이화의 평형이 유지되어 혈청 농도는 일정하지만, 신사구체여과기능(GFR, Glomerular Filtration Rate)이 저하되면 그 정도에 따라 혈청 농도가 상승한다. Cystatin-C 혈청 농도는 GFR이 약 70L/day 이하부터 상승이 시작되며, 그 이외의 생리, 병태 변화에 따라 전혀 변동을 보이지 않는다.

성별, 나이, 근육량이나 식이에 영향을 받는 크레아티닌 보다 사구체여과율을 더 정확하게 반영하는 것으로 알려져 있어 근육량이 많은 젊은 환자에서 크레아티닌이 높게 측정되는 경우나 근육량이 적은 노인에서 초기에 신장 기능 장애를 확인할 때 유용하게 사용될 수 있으며, 간경변, 고도 비만, 영양불량 환자에서 크레아티닌을 이용한 추정 사구체여과율에 보완하여 사용될 수 있다. 스테로이드를 복용하는 경우 Cystatin-C 생성이 감소하며, 갑상선 항진증에서는 Cystatin-C 농도가 상승하며 비만과 흡연, 체내 염증이 있을 경우 영향을 받으므로 해석에 주의해야 한다.

Cystatin-C는 사구체 기저막의 변화를 민감하게 반영하지만, 근육량이나 운동 부하 등의 신장전성 변화의 영향을 받지 않아 일정한 농도로 유지되기 때문에 GFR 평가 인자로의 요건을 충족시켜, 신기능 장애의 조기발견에 임상적으로 유용하다. 또한 혈중 Cystatin-C가 크레아티닌보다 신장 기능 감소 시 빠르게 변화하는 장점도 있다.

2. 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR) 평가와 해석

신기능 확인을 위해 혈청 크레아티닌만 측정하여 평가하는 것보다, 사구체여과율을 함께 평가하는 것이 보다 정확하여, 신장 질환의 조기 진단이 가능하므로 신장 기능은 혈청 크레아티닌 단독이 아닌 사구체여과율로 평가한다. 사구체여과율은 전반적인 신기능 평가에 사용하는 가장 좋은 단일 지표로 급성신손상 및 만성신장병의 진단, 단계 분류 및 예후 예측 등에 사용된다.

정상 성인은 약 200만 개의 사구체의 신원(nephron)으로 체액 약 120~180 L/day를 초여과한다. GFR은 신장이 1분 동안에 깨끗하게 걸러주는 혈액의 양으로, 정상범위는 120~180 L/day(90~125mL/min)이다.

GFR은 신장의 모든 신원의 여과율을 합한 것으로 30세 이후 사구체여과율이 일 년에 1 mL/min 정도씩 감소한다. 사구체를 거쳐 초여과된 노는 요세관에서 재흡수와 분비 과정을 거쳐 하루에 1-2 L 정도의 소변을 생성한다.

GFR은 혈장의 유속이므로 직접 측정할 수 없으므로 GFR 측정 방법은 외인성 물질을 체내 투여하여 간접적으로 측정하거나, 체내에서 생성되는 내인성 물질을 이용하여 추정하는 방법을 사용한다.

GFR 측정에 이용되는 외인성 물질은 inulin, iohexol, radioactive material 등이 있으며, GFR 측정의 최적 표준(gold standard)방법이다. 그러나 외인성 물질을 이용한 GFR 측정은 환자에게 외인성 물질을 주입해야 하고, 혈액이나 소변 검체 채취를 여러 번 시행해야 하며, 실험실에서 분석하는 과정이 복잡하여 임상에 적용하는데 큰 한계가 있다.

내인성 물질을 이용하여 GFR을 추정하는 방법은 환자에게 외인성 물질을 주사하는 과정 없이 환자의

혈액 검체만으로 신기능을 평가할 수 있는 큰 장점이 있어 임상 현장에서 주로 사용된다.

사구체여과율 계산의 표준 측정법은 혈청 크레아티닌을 이용한다. 18세 미만 소아청소년 환자는 성장을 고려하여 신기능은 혈청 크레아티닌과 혈청 크레아티닌을 측정한 때의 키를 이용한 소아 사구체여과율 추정 계산식으로 평가한다.

사구체여과율 추정 계산식은 안정상태에서 실제 측정한 사구체여과율과 혈청 크레아티닌 농도, 인구학적 변수와 임상적 변수들의 회귀분석으로 만들어졌다.

정확한 신장 기능의 평가는 환자 치료와 연구, 공중보건에 매우 중요하다. 신장 기능 예측을 위한 많은 계산식들이 다양한 환자군을 대상으로 고안되어 임상에 적용되고 있으나 아직까지 각 개인 환자에 따라 매우 정확한 계산식은 없다.

임상에서 주로 사용되는 사구체여과율 추정 계산식은 Cockcroft-Gault 계산식, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 계산식과 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 계산식이다. MDRD 계산식과 CKD-EPI 계산식은 모두 크레아티닌 측정값, 연령, 성별, 인종 등 4개의 변수를 이용하여 사구체여과율을 계산한다.

1) Cockcroft-Gault 계산식

약사에게 가장 익숙한 Cockcroft-Gault 계산식은 1976년에 발표되었다. 18~92세 249명의 백인 남성을 대상으로 한 소규모 연구를 통해 고안되어 신장애 시 약물의 용량조절에 주로 이용되지만, 만성 신기능 평가에는 보편적으로 사용되지 않는다.

Cockcroft-Gault 계산식을 통한 GFR 추정의 한계는 연구 당시 신기능이 약간 저하된 환자를 대상으로 하였으며, 이 계산식은 크레아티닌의 배설속도를 측정하지만 사구체여과율을 직접 측정하지 않아, 크레아티닌이 사구체여과를 통해 제거된 후 세뇨관에서 분비되므로 사구체여과율이 과대 측정될 수 있고, 근육량이 적은 노인 환자에서는 GFR이 과소 평가될 수 있으며, 연구 당시 크레아티닌 측정방법이 표준화되어 있지 않아, 크레아티닌 측정방법이 표준화된 현재의 시점에는 사구체여과율이 과소 평가될 수 있다. 최근 신약은 신장애에 따른 약물 용량용법조절이 eGFR로 제시되는 경우가 있어 신장애 약물의 약용량 조절 시

약사는 약물이 추정 사구체여과율로 약용량을 조절하는 지, Cockcroft-Gault 계산식으로 산출된 크레아티닌의 배설속도로 조절하는 지 확인하여 약용량을 조절하는 것이 필요하다.

2) MDRD 계산식

MDRD 계산식은 1999년에 개발되었으며 National Kidney Disease Education Program과 영국 보건부에서 추천하는 사구체여과율 추정 계산식으로 추정값이 60 mL/min/1.73 m² 이상일 경우 정확도가 다소 감소한다.

3) CKD-EPI 계산식

CKD-EPI 계산식은 2009년에 개발되었으며 MDRD 연구 계산식보다 편차가 적고 추정값이 60 mL/min/1.73 m² 이상일 경우에도 정확도가 개선되었다. 많은 연구에서 CKD-EPI 계산식이 MDRD 연구 계산식보다 정확도가 우수하고, 사구체여과율 전체 범위에서 수치 보고가 쉬워 일차적으로 CKD-EPI 계산식으로 사구체여과율 추정값으로 신장 기능을 평가하도록 권고한다.

CKD-EPI 계산식이 MDRD 계산식에 비하여 bias가 작았는데, 특히 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 이상인 군에서 그 차이가 두드러진 이유는 MDRD 계산식은 연구 대상자 모두 모두 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 만성신장병 환자만을 대상으로 사구체여과율 추정 계산식을 개발하였으나, CKD-EPI 계산식 개발 시, 대상 연구 집단에 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 이상의 정상인이 약 27%가량 포함되어 있기 때문에 보다 정확한 사구체여과율 추정이 가능한 것으로 생각된다. 추정 사구체여과율은 계산식 개발에 포함된 연구 대상자의 특성을 반영하기 때문에 주로 서양인을 대상으로 개발된 MDRD 계산식 및 CKD-EPI 계산식을 한국인에 적합하게 변형하고자 하는 시도들이 있었으나, 변형된 계산식이 기존 계산식과 유의한 차이가 없다는 연구 보고들을 바탕으로 한국인에게서 혈중 크레아티닌 농도를 이용하여 사구체여과율을 계산할 때 MDRD 계산식 또는 CKD-EPI 계산식을 적용하고 있다.

4) CKD-EPI_{cr-cys}

시스타틴 C를 이용한 사구체여과율 계산법(CKD-EPI_{cr-cys})은 연령, 성별, 인종 등을 변수로 포함하여 혈청 크레아티닌을 이용한 계산법에 비해 크레아티닌과 근육량 변수의 중요도가 감소하여, 근육량이 적은 노인이나 만성질환자, 근육량이 많은 젊은이에서 신기능 장애를 진단할 때 효과적으로 사용할 수 있다.

표 2. 사구체여과율 추정 계산식

공식명(고안 연도)	사구체여과율 단위	계산식
Cockcroft-Gault (1976)	mL/min	$(140 - \text{age}) \times (\text{weight in kilograms}) / (72 \times \text{SCr})$ [x 0.85 if female]
Modification of Diet in Renal Disease (2009)	mL/min/1.73m ²	$175 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.21 \text{ if African American})$
CKD-EPIcr (2009)		$141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018 \text{ [if female]} \times 1.159 \text{ [if Black]}$ $\kappa = 0.7 \text{ for females, } 0.9 \text{ for males}$
CKD-EPIcys (2012)		$133 \times \min(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{Scys}/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{age}} \times 0.932 \text{ [if female]}$
CKD-EPIcr (2021)		$142 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{age}} \times 1.012 \text{ [if female]}$ $\kappa = 0.7 \text{ for females, } 0.9 \text{ for males}$
CKD-EPIcr-cys (2021)		$135 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-0.544} \times \min(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.323} \times \max(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.778} \times 0.9961^{\text{age}} \times 0.963 \text{ [if female]}$ $\alpha = -0.329 \text{ for females, } -0.411 \text{ for males; } \kappa = 0.7 \text{ for females, } 0.9 \text{ for males}$
Schwartz (18세 미만의 소아)		$K \times \text{Height(cm)} / \text{Serum Cr}$ K factor : Low-birth-weight infants < 2year - 0.33 (재태기간 35주 미만) Full term infants < 2year - 0.45 (Low birth를 제외한 정상 만삭아) Children 2 ≤ ~ < 13year - 0.55 Females 13 ≤ ~ < 18year - 0.55 males 13 ≤ ~ < 18year - 0.7

min = the minimum of SCr/κ or 1; max = the maximum of SCr/κ or 1; SCr = serum creatinine (mg/dL); Scys = serum cystatin C (mg/L)

5) 24시간 뇨 측정

24시간동안 뇨를 모아 크레아티닌의 함량을 측정하여 신장 기능을 평가하는 방법으로 환자 상태에 가장 정확한 신기능 평가를 제공할 수 있으나, 사구체에 영향을 미치는 치료나 시술을 시행 중인 경우 적용이 어렵고, 24시간 동안 뇨를 모아야 하는 어려움이 있어 임상에서 보편적으로 적용하기 어렵다.

채식주의자나, 체내 근육이 적거나, 사지 일부를 절단한 환자의 경우나, 투석 시기를 결정할 때 24시간 뇨 측정으로 신기능을 평가할 수 있다. 특히 근육 손실이 매우 심한 환자에서는 혈청 크레아티닌으로 사구체여과율을 예측할 경우 과대로 산출될 수 있으므로 24시간 뇨 측정을 통한 사구체여과율 측정을 고려해야 한다.

6) Augmented renal clearance (ACR)

신장 기능이 정상적인 생리적 현상에서 예상되는 것보다 훨씬 증가된 상태의 병리적 현상으로 사구체여과율이 130mL/min/1.73 m² 이상인 상태이다. ACR의 발생원인은 잘 알려져 있지 않으나, 중환자에서 주로 관찰되어, 중병에 대한 신체 반응의 결과이거나 수액소생요법과 승압제 사용으로 심박출량 증가로 인한 신장 순환의 증가가 원인으로 생각되어진다.

3. 급성 신장병과 만성 신장병

1) 급성 신장병

급성 신장병은 48시간 내 혈청 크레아티닌이 0.3 mg/dL 이상 상승, 혈청 크레아티닌이 기저치 또는 이전 일주일 내 값보다 1.5배 이상 상승, 또는 6시간 동안 요량 0.5 ml/kg/h 미만인 경우로 정의한다.

급성 신장병의 정의는 2004년 Acute Dialysis Quality Initiative에서 risk, injury, failure, loss and end-stage renal disease (RIFLE) 진단 기준에서 처음 발표되었으나, 이후 일부 보고에서 RIFLE 진단 기준의 민감도가 낮다는 주장이 있어 2007년 Acute Kidney Injury Network (AKIN)에서 RIFLE 진단 기준을 수정한 새로운 진단 기준을 제시하였다. 현재까지 RIFLE과 AKIN 진단 기준 중, 급성 신손상 진단과 사망률 예측에 더 우월한 것이 없는 것으로 평가되고 있다. 그러나 RIFLE과 AKIN 진단 기준에서 급성 신손상을 정의와 분류 기준에서 약간의 차이가 있어 2012년 Kidney Disease Improvement Global Outcome (KDIGO)에서 이 두 진단 기준을 결합하여 새로운 임상진료지침을 발표하였다.(표 3)

표 3. 급성 신장병 분류

	RIFLE Classification		AKIN Criteria		KDIGO Staging		요량(공통)
	Classification	Scr 또는 GFR	Stage	Scr	Stage	Scr	
R	Risk of renal dysfunction	기저치로부터 Scr의 1.5배이상 상승 또는 GFR의 25% 이상 상승	1	기저치로부터 Scr의 0.3mg/dL 이상 상승 또는 1.5-2배 상승	1	기저치로부터 48시간 내 Scr의 0.3 mg/dL 이상 상승 또는 7일 내 1.5-1.9배 상승	6시간 이상 <0.5 mL/kg/h
I	Injury to kidney	기저치로부터 Scr의 2배 이상 상승 또는 GFR의 50% 이상 상승	2	기저치로부터 Scr의 2-3배 상승	2	기저치로부터 7일 내 Scr의 2-2.9배 상승	12시간 이상 <0.5 mL/kg/h
F	Failure of kidney function	기저치로부터 Scr의 3배 이상 상승, 또는 Scr이 4.0mg/dL 이상(급성으로 0.5 mg/dL이상), 또는 GFR의 75% 이상 상승	3	기저치로부터 Scr의 3배 이상 상승, 또는 Scr이 4.0 mg/dL 이상(급성으로 0.5 mg/dL 이상 상승한 경우에만 해당), 또는 신대체 요법의 개시	3	기저치로부터 7일 내 Scr의 3배 이상 상승, 또는 Scr이 4.0 mg/dL 이상(동시에 기저치로부터 48시간 내 Scr의 0.3mg/dL 이상 상승 또는 7일 내 1.5배 이상 상승한 경우로 한함) 또는 신대체 요법의 개시	24시간동안 <0.3 mL/kg/h 또는 12시간 동안 무뇨
L	Loss of kidney function	신기능 소실이 4주 이상					
E	End-stage kidney disease	신기능 소실이 3개월 이상					

AKIN = Acute Kidney Injury Network; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RIFILE = risk, injury, failure, loss, end-stage (stages of AKI)

급성 신손상은 예방과 조기 진단으로 치료가 가능한 질환이며, 적절한 치료를 통한 급성 신손상의 조기 회복은 환자의 생존율을 향상시킨다.

2) 만성 신장병

National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)에서는 만성 신장병을 GFR과는 무관하게, 3개월 이상 지속되는 신장 구조와 기능의 이상으로 분류한다. 2012년 발표된 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 임상 진료 지침에서는 만성 신장병(Chronic kidney disease, CKD)을 신장 손상 여부와 상관없이, 병리학적 이상이나 신장 이상 검사결과 또는 GFR 60 mL/minute/1.73 m²이 3개월 이상 지속되는 경우로 정의한다.(그림1)

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min per 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow: moderately increased risk; orange: high risk; red, very high risk.

그림 1. 만성 신장병 분류(KDIGO)

(출처: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease)

표 4. 만성 신손상 분류 (출처: 대한신장학회)

단계	정상 혹은 1 단계
사구체여과율	분당 90ml이상
특징	신장 기능은 정상임. 이 경우 혈뇨, 단백뇨 등 소변검사 이상이 없을 경우 정상임. 하지만 혈뇨, 단백뇨 등 초기 신장손상의 증거가 있는 경우에는 사구체여과율이 정상이라도 만성신장질환 1단계에 해당될 수 있음
증상	무증상
자료	혈뇨, 단백뇨 여부를 체크하고, 이상이 있을 때는 원인을 찾아서 교정
단계	2 단계
사구체여과율	분당 60ml이상 ~ 90ml이하
특징	신장기능이 감소하기 시작
증상	무증상 BUN, 크레아티닌 등 혈액 검사수치 이상이 나타남
자료	혈압조절 원인들 치료
단계	3 단계
사구체여과율	분당 30ml이상 ~ 59ml이하
특징	신기능이 더욱 감소
증상	피로, 식욕감소, 가려움증이 더욱 악화
자료	혈압 조절, 신장기능 악화를 늦추기 위한치료
단계	4 단계
사구체여과율	분당 15ml이상 ~ 29ml이하
특징	생명유지에 필요한 신장의 기능을 겨우 유지
증상	피로, 식욕감소, 가려움증이 더욱 악화
자료	투석 준비, 이식 가능성에 대해서도 준비
단계	5 단계
사구체여과율	분당 15ml미만
특징	신장기능이 심각하게 손상되어 투석이나 이식없이 생명유지하기 어려움
증상	수면 장애, 호르몬곤란, 가려움, 구토
자료	투석 또는 이식을 시행받아야 함

4. 신장애와 약물조정

사구체여과율 30 mL/min/1.73 m² 미만인 환자는 신장내과 전문의 진료를 권고하며, 만성신장병으로 빠른 진행을 보일 수 있는 요인이 있는 환자 즉, 지속적인 단백뇨, 현미경 혈뇨와 신장 기능 저하, 육안으로 혈뇨가 관찰되거나, 산염기 대사와 전해질 이상, 급격한 사구체여과율 감소가 있을 경우도 신장내과 전문의 진료가 필요하다.

신장 기능의 변화는 약물의 약동학과 약력학을 변경시킬 수 있으므로 이에 따른 약용량용법을 조절해야 한다. Drug information, Drug Prescribing in Renal Failure, Martindale 등의 참고문헌을 이용하되 아래 순서로 접근하여 약 처방을 검토한다.

- 1단계, 환자의 인구학적 정보, 병력, 임상검사 결과를 확인한다.
- 2단계, 환자 신기능을 적절한 계산식을 이용하여 평가한다.
- 3단계, 현재 복용 중인 약물을 검토하여 신장 기능 저하 시 영향을 받는 약물을 확인한다.
- 4단계, 신기능 감소에 따른 약동학적 영향, 약물의 신배설 등을 고려하여 환자별 약물치료계획을 설정한다.
- 5단계, 계획된 약물의 용량, 용법 적용 후, 약물의 효과, 부작용, 약물 농도 확인 등을 통해 약물치료계획의 적절성을 확인한다.
- 6단계, 환자 상태변화와 약물 효과와 안정성을 바탕으로 약물치료계획을 조정한다.

Cockcroft-Gault 계산식을 통한 크레아티닌의 배설속도의 단위는 mL/min이나 MDRD 계산식이나 CKD-EPI 계산식으로 산출된 추정 사구체여과율 단위는 mL/min/1.73 m²로, 환자의 체표면적을 1.73 m²로 표현되므로 이를 바탕으로 약용량용법을 적용할 경우 저체중 환자는 과량의 약용량을, 고체중 환자는 소량의 약용량을 투여할 가능성이 크므로 주의가 필요하다. 최근 신약들은 mL/min/1.73 m²로 약용량 조절을 제시하는 경우가 있으므로, 신기능 저하 시 어떤 계산식을 이용하여 약용량용법을 변경하는지 주의가 필요하다.

신장 기능의 정확한 평가는 환자 치료, 연구에 매우 중요하다. 신장 기능을 측정하기 위한 많은 예측 방정식이 개발되어 다양한 환자 집단에서 검증되었으며 실제로 구현되었다. 그러나 기존의 추정 방정식은 개별 환자에서 매우 정확한 것으로 나타나지 않았다.

신장애 환자에서, 약동학과 약력학의 변화를 이해하여 효과적인 약용량을 설정하고 적용하는 것은 매우 필수적이다. 만성 신장애 환자에서 간의 약물 대사 능력의 변화로 신장애 배설의 증가가 보고되고 있으나 급성신장애 환자에서는 크게 관찰되지 않는다. 중환자, 특히 상해와 패혈증 환자는 신기능이 크게 증가하는 augmented kidney clearance가 관찰되어, 약물 배설이 크게 증가하여 약용량을 증량해야 하는 경우도 있다.

제약사는 약물개발 후 판매 승인 시 신기능 저하 단계별 약용량 변경을 요구하지 않아, 승인 당시 신기능 저하에 따른 약용량을 제시하지 못하는 경우가 있다. 이때에는 임상적 판단으로 약용량을 설정하고 모니터링해야 한다.

약물의 대사체가 약효가 있을 경우 약효나, 약력학이 불확실하므로 적은 용량으로 천천히 증량하도록 하거나, 약물농도를 측정하여 빠르게 적정용량을 설정하는 방법을 선택해야 한다.

약사 Point

- 신장은 기능이 매우 저하될 때까지 임상 증상을 나타내지 않는 경우가 많기 때문에, 신체 증상으로 신기능을 평가하기 어려우므로 정기적인 혈액검사와 소변검사를 시행하여 신장과 비뇨기계의 건강상태를 확인하는 것이 필요하다.
- 신손상은 환자의 이환율과 사망률을 증가시키고 회복한 이후에도 장기적인 심혈관계 질환, 만성 신장병, 사망의 위험도가 증가하는 임상적으로 중요한 질환이다.
- 약사는 신기능 검사 항목과 수치, 사구체여과율 평가하고 임상 상태에 따라 해석하여, 환자의 약 처방 검토에 활용함으로써 약물치료 효과를 극대화하고 약물 관련 부작용을 최소화하는 데 기여할 수 있다.

참고문헌

1. 대한신장학회
2. National Kidney Foundation. <https://www.kidney.org/kidney-basis>
3. The Association of Korean Urologist 2(4):140-143, 2021
4. 홍진영, 구현정, 등. 신장질환에서 크레아티닌 검사의 의의와 표준화의 필요성 및 현황. 주간 건강과 질병 • 제14권 제50호(2021. 12. 9.)
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements (2012) 2, 13 - 18
6. Adeera Levin, Paul E. Stevens. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward Kidney International (2014) 85, 49 - 61
7. 대한진단검사의학회. www.kslm.org. accessed on 07/08/2023

8. Dong Ki Kim, Kwon-Wook Joo. The Korean Journal of Medicine: Vol. 88, No. 4, 2015 357-362
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements (JAN 2013) 3(1)

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
