

ACE inhibitor가 소아 신증후군에서 단백뇨 소실에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실

박은혜, 김지홍, 김병길

< 한 글 요약 >

목 적 : ACE inhibitor는 주로 항고혈압제제로 사용되고 있으나 정상 혈압을 가진 신질환 환자에서 단독으로 쓰일 경우 단백뇨를 감소시키고 신기능을 보호하는 효과가 있음이 보고되었다. 그러나 소아 신증후군에서 스테로이드와 병합 투여할 경우 단백뇨 소실에 상승작용이 있는지에 대해서는 별로 알려진 바가 없다. 이에 저자들은 신증후군 환자에서 스테로이드와 ACE inhibitor인 Inhibace의 병합투여가 단백뇨 소실에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 원발성 신증후군으로 내원한 환아를 대상으로 치료방법에 따라 Prednisolone 2mg/kg/day를 단독으로 투여한 환아(대조군)와 Prednisolone 및 Inhibace 2.5mg/day를 같이 투여한 환아(Inhibace군)로 구분하였으며 이 중 치료에 반응을 보인 45명(대조군 29명, Inhibace군 16명)을 대상으로 치료결과를 비교하였다.

결 과 : 두 군간의 평균연령 및 남녀비는 유의한 차이가 없었다. 발병시 24시간 요중 단백량은 대조군 699.6 ± 396.6 mg/m²/hr, Inhibace군 624.9 ± 275.1 mg/m²/hr로 유의한 차이는 없었다. 스테로이드 투여 후 단백뇨 소실까지의 기간은 Inhibace군에서 10.9 ± 2.0일로 대조군의 13.6 ± 4.0일보다 유의하게 짧았고 (*P* < 0.05) 성별 및 연령에 따른 차이는 없었다.

치료 전후의 혈청 콜레스테롤 농도는 대조군과 Inhibace군 간에 유의한 차이가 없었으며 Inhibace군에서 치료 후후에 크레아티닌 청소율의 유의한 변화는 없었다. 혈압의 변화는 두 군간에 유의한 차이는 없었으며 Inhibace군에서 저혈압의 소견은 보이지 않았다.

결 론 : 소아 신증후군에서 스테로이드와 ACE inhibitor의 병합투여는 스테로이드 단독 투여에 비해 완쾌에 이르는 기간을 단축시키는 효과가 있는 것으로 사료되며 앞으로 장기간의 ACE inhibitor의 투여가 재발을 및 관해 유지에 미치는 영향에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

서 론

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor는 효과적인 항고혈압제제로서 이미 다양한 종류의 신질환을 가진 환자에서 단백뇨를 감소시키고 신기능의 저하를 억제하는 효과가 있음이 밝혀져 있다. Taguma 등¹⁾이 진행된 당뇨병성 신병증 환자에서 captopril을

투여하여 단백뇨 감소효과를 확인한 이래 Praga 등²⁾은 비당뇨성 신질환을 가진 환자에서도 그 효과를 증명하였으며 Toto 등³⁾은 정상혈압을 가진 환자에서도 저혈압 등의 부작용 없이 단백뇨가 감소하였음을 보고하였다. ACE inhibitor가 단백뇨를 감소시키는 주된 기전은 신사구체내 모세혈관압을 감소시키기 때문인 것으로 생각되나 몇몇 연구에서 사구체 여과율이나 여과분율의 변화 없이도 단백뇨가 감소함이 발견되어 ACE inhibitor가 사구체의 투과율을 변화시키기 때문이라는 기전도 제시되고 있다.

이러한 ACE inhibitor의 단백뇨 감소효과는 성인을 대상으로 많은 연구가 이루어진 반면 소아환자에

접수: 1999년 2월 2일, 승인: 1999년 3월 20일
책임저자: 김병길, 연세의대 소아과학교실
Tel: 02-361-5532 Fax: 02-393-9118

대한 연구는 미흡한 실정이다. 또한 ACE inhibitor가 단독으로 투여되었을 때의 효과에 대해서만 주로 연구가 이루어졌고 신증후군에 주로 쓰이는 다른 약제와 투여를 병행하였을 경우 어떠한 효과가 있는 지에 대해서는 연구된 바가 없다.

대개 소아 신증후군 환자의 경우 미세변화성 신증후군이 압도적으로 많기 때문에 스테로이드에 반응이 우수하지만 단백뇨 감소효과를 가진 ACE inhibitor를 스테로이드와 같이 투여하였을 경우 환자의 경과에 어떠한 영향을 미치는지에 대해 알려진 바가 없다.

이에 저자들은 신증후군 환자에서 스테로이드와 ACE inhibitor인 Inhibace와의 병합투여가 단백뇨 소실에 미치는 영향을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

소아과에 입원한 원발성 신증후군 환자 총 45명을 대상으로 하였다.

대상 환자 중 대조군은 29명으로 이들에게 하루에 체중 kg당 2mg의 Prednisolone을 단독 투여하였다. 이들 중 혈뇨를 동반하거나 발병 당시 연령이 많았던 환자 9명에서 신생검을 시행하였고 2명은 국소분절성 사구체경화증, 7명은 미세변화형 신증후군이었으며 나머지 환자들은 임상적으로 미세변화형 신증후군에 적합한 소견을 보였다. ACE inhibitor로는 Inhibace를 사용하였으며 총 16명으로 이들에게는 하루에 Prednisolone 2mg/kg 및 Inhibace를 연령과 체중에 관계없이 2.5mg씩 투여하였다. 이들 중 5명에서 신생검을 실시하였고

모두 미세변화형 신증후군 소견을 보였다.

이들 총 45명에서 치료 전후에 각각 단백뇨의 양, 혈압, 크레아티닌 청소율, 혈청 알부민, 혈청 콜레스테롤 및 크레아티닌 농도를 측정하였으며 또한 관해에 이르기까지의 기간을 비교하였다. 통계는 student t-test를 사용하였다.

결 과

전체 45명의 환자의 연령은 대조군 5.0 ± 3.3 세, Inhibace군 5.9 ± 3.1 세로 양 군 간에 차이는 없었고 남녀비는 대조군이 2.6:1, Inhibace군이 7:1이었다. 발병 당시 단백뇨의 양은 대조군이 700 ± 397 mg/m²/hr, Inhibace군이 625 ± 275 mg/m²/hr로 통계적으로 유의한 차이가 없었고 고혈압이나 저혈압의 소견은 보이지 않았다. 크레아티닌 청소율은 대조군과 Inhibace군에서 각각 92 ± 44 ml/min/1.73m², 95 ± 21 ml/min/1.73m²로 신부전의 소견을 보이는 환자는 없었고 혈청 내 알부민과 콜레스테롤 농도는 양 군 간에 차이가 없었다(Table 1).

관해 후 대조군과 Inhibace군에서 모두 단백뇨가 유의하게 감소하였고 두 군 간에 유의할 만한 차이가 없었으며 Inhibace군에서 저혈압의 소견은 보이지 않았다. 크레아티닌 청소율은 대조군과 Inhibace군에서 각각 109 ± 51 ml/min/1.73m², 102 ± 22 ml/min/1.73m²로 차이가 없었고 혈청 콜레스테롤 농도는 283 ± 83 mg/dL, 288 ± 45 mg/dL로 역시 차이가 없었다 (Table 2). 대조군에서 치료 시작 후 관해에 이르기까지의 기간은 13.6 ± 4.0 일이 걸렸으며 Inhibace군에서는

Table 1. Clinical manifestation of the control group and Inhibace group before treatment

	Control(N=29)	Inhibace(N=16)	P-value
Age (yr)	5.0 ± 3.3	5.9 ± 3.1	NS
Sex (M:F)	2.6:1	7:1	NS
Proteinuria (mg/m ² /hr)	700 ± 397	625 ± 275	NS
Systolic BP (mmHg)	103 ± 24	110 ± 11	NS
Diastolic BP (mmHg)	65 ± 8	65 ± 9	NS
Ccr (ml/min/1.73m ²)	92 ± 44	95 ± 21	NS
Serum Cr (mg/dL)	0.48 ± 0.19	0.46 ± 0.13	NS
Serum Alb (g/dL)	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	NS
Serum Chol (mg/dL)	427 ± 125	408 ± 94	NS

Values indicate mean \pm SD

Table 2. Clinical manifestation of the control group and Inhibace group after remission

	Control	Inhibace	P-value
Proteinuria (mg/m ² /hr)	24 ± 30	18 ± 24	NS
Systolic BP (mmHg)	108 ± 11	110 ± 10	NS
Diastolic BP (mmHg)	63 ± 8	66 ± 6	NS
Ccr (ml/min/1.73m ²)	109 ± 51	102 ± 22	NS
Serum Cr (mg/dL)	0.48 ± 0.11	0.54 ± 0.08	NS
Serum Alb (g/dL)	3.6 ± 0.5	3.6 ± 0.3	NS
Serum Chol (mg/dL)	283 ± 83	288 ± 45	NS

Values indicate mean ± SD

Table 3. Duration of remission after treatment

	Control	Inhibace	P-value
Duration (day)	13.6 ± 4.0	10.9 ± 2.0	P<0.05

Values indicate mean ± SD

10.9 ± 2.0일로 대조군에 비하여 유의하게 짧았다 (P<0.05)(Table 3).

고 찰

소아의 신증후군 대부분 미세변화형으로 보통 스테로이드에 잘 반응하며 예후가 좋은 것으로 되어 있다.

그러나 소수의 미세변화형 신증후군 및 대부분의 국소분절성 사구체경화증의 경우는 스테로이드에 잘 반응하지 않으며 이러한 환아들을 대상으로 methylprednisolone pulse therapy, alkylating agent therapy, cyclosporine A 등을 투여하여 어느 정도 관해 유지기간을 연장시키는데 성공하였으나 그 부작용이 많고 약물 투여 중단 후 재발율이 높은 단점이 있다⁴⁾.

ACE inhibitor는 원래 효과적인 항고혈압제제로 쓰여지던 약제였으나 1980년대 초 단백뇨 감소 효과 및 신기능의 보호 효과가 있음이 밝혀진 이후 단백뇨를 동반한 신질환 환자들을 대상으로 많은 연구가 이루어 졌다.

초기에는 대부분 고혈압을 동반하고 신기능이 저하된 환자들을 중심으로 연구가 이루어졌으나^{5,6)} 1989년 Heeg 등⁷⁾은 정상혈압 및 정상적인 신기능을

가진 신증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 ACE inhibitor의 일종인 lisinopril이 단백뇨 감소효과가 있음을 보고하였다.

그러나 이 연구들은 대부분 성인환자를 중심으로 이루어진 것으로 소아를 대상으로 한 연구는 상대적으로 매우 적다. 1988년 Trachtman 등¹⁾은 8명의 약물 치료에 반응이 없는 사구체 질환 환아에서 captopril을 6개월간 투여하여 단백뇨를 60-70% 감소시킬 수 있음을 증명하였다. Milliner 등²⁾은 6명의 스테로이드 저항성 신증후군 환아에서 enalapril을 8주간 투여하여 단백뇨의 감소 및 크레아티닌 청소율의 증가를 보고하였으며 Proesmans 등³⁾은 스테로이드 저항성 신증후군 환아에서 enalapril을 24개월간 투여하여 장기적으로 단백뇨가 감소함을 보고하였으나 이 때 GFR도 같이 감소하였는데 이는 신질환의 자연 경과에 의한 것으로 생각하였다.

그러나 이러한 연구들의 공통된 특징은 대상환자가 스테로이드에 저항성을 보인 경우가 대부분이었으며 ACE inhibitor를 단독으로 투여하여 그 효과를 알아보았다는 데 있다. 비스테로이드성 소염제의 일종인 indomethacin을 ACE inhibitor와 병합 투여하였을 경우에 단백뇨의 소실 효과가 높았다는 보고는 있으나⁴⁾ 소아의 신증후군에서 주로 치료 약제로 쓰이는 스테로이드와 ACE inhibitor를 병합 투여한 보고는 없다. 만약 ACE inhibitor 자체만으로도 단백뇨 감소 효과가 있다면 스테로이드와 병합 투여하게 될 때 각각의 약제가 사구체에 미치는 효과에 의해 질병의 관해를 좀더 빨리 유도할 수 있을 것으로 생각되며 실제로 본 연구에서 ACE inhibitor를 스테로이드와 병합 투여한 군은 스테로이드만 단독 투여한 경우에 비하여 관해에 이르는 기간이 짧았음을 알 수 있었다.

본 연구에서 사용된 ACE inhibitor인 Inhibace(cilazapril)는 최근 새로이 개발된 ACE inhibitor로서 1회 투여로 혈압강하 작용이 24시간까지 지속되며 신성 고혈압은 물론 모든 본태성 고혈압에 효과적인 치료약제로 사용되고 있다.

ACE inhibitor가 단백뇨를 감소시키는 주된 기전으로는 원심성 소동맥의 확장을 일으켜 신사구체내 모세혈관압을 감소시키기 때문이라는 주장이 지배적이며 실제 단백질이 감소한 환자에서 사구체 여과율 및 여과분율의 감소를 관찰할 수 있었다^{2,14)}. 전신혈압을 감소시키는 효과와 단백질 감소가 연관성이 있다는 주장도 있으나^{10,15)} 실제로는 많은 연구에서 전신혈압의 변화 없이 단백질이 감소하는 효과를 확인할 수 있었다^{12,10,16)}. 본 연구에서도 ACE inhibitor를 투여하여 단백질이 감소한 개체에 있어 크레아티닌 청소율이나 혈압의 유의할 만한 변화는 보이지 않았다.

한편 ACE inhibitor가 사구체의 투과성을 감소시킨다는 가설도 있다^{17,18)}. Thomas 등¹⁶⁾은 막신병증 환자에서 enalapril을 투여시 크기가 4.1nm 이상 되는 dextran의 fractional clearance는 감소하였으나 GFR 및 ERPF는 변화가 없는 것으로 보아 신혈역학과의 관계 없이 사구체 내에서 barrier function을 변화시키는 특별한 기전이 있을 것이라고 하였으며 이를 뒷받침하는 사실로는 ACE inhibitor 투여 후 혈압 및 신혈류역동학의 변화는 투여 시작 후 몇 시간 내에 최고조에 도달하는 반면 단백질 감소 효과는 투여 후 28일 정도 지나서야 최대치에 도달함으로써 두 가지 효과 간에 시간상의 불일치를 보인다는 점이다¹⁹⁾. 또한 Trachtman의 연구에서도 사구체 여과율의 변화와 단백질의 감소 사이에 통계적으로 유의할 만한 상관관계가 밝혀지지 않았다¹¹⁾. 그러므로 단기간의 단백질 감소 효과는 신혈류역동학의 변화에 의해 일어나지만 그 이후 지속되는 단백질 감소효과는 부분적으로는 혈역학적이 아닌 또 다른 기전에 의한 가능성이 높다고 하겠다.

식염섭취량이 많을 때 신장 피질에 위치한 네프론의 사구체 여과율이 증가한다는 것은 이미 알려져 있는데 Navis 등²⁰⁾은 식이 중 염분섭취량을 억제시키면 ACE inhibitor의 신혈역학적 효과를 증대시킬 수 있다고 하였으며 많은 연구자들이 염분 억제시 단백질 감소가 더욱 효과적으로 일어난다고 하였으나^{2,10,21)} Don 등¹⁵⁾은 식이 중 염분 양이 ACE inhibitor의 작용에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 이 또한 ACE inhibitor가 단백뇨를 감소시키는 기전과 관계가 있을 것으로

생각된다.

그 외에 ACE inhibitor의 작용에 영향을 주는 인자로 남자 및 고령에서 그 효과가 떨어진다는 발표가 있는데²²⁾ 실제 Nosrati 등²³⁾의 연구에서는 ACE inhibitor에 반응을 보인 환자의 100%가 여성이었으나 본 연구에서는 남녀비가 통계학적인 차이를 보이지 않았다.

현재까지 발표된 연구마다 사용된 ACE inhibitor는 각기 다른데 Nosrati 등²³⁾은 perindopril을, Heeg 등¹⁰⁾은 lisinopril을, Proesmans 등¹³⁾은 enalapril을, Trachtman 등¹¹⁾은 captopril을 투여하였으나 모두 통계적으로 유의하게 단백질 감소 효과가 있음이 확인되었다. 다만 Reams 등²²⁾은 lisinopril이 GFR을 개선시키는 효과가 없다고 하였는데 이러한 각각의 ACE Inhibitor의 작용이 차이가 나는 이유는 renal tissue uptake가 각각 차이가 나기 때문인 것으로 생각된다.

ACE inhibitor의 투여 중 나타날 수 있는 부작용으로는 저혈압, 기침, 오심, 피부발진, 호중구 감소증 등이 있으나²⁴⁾ 본 연구에서는 특별한 부작용을 보인 환자는 없었다.

본 연구에서는 환자의 체중이나 연령에 관계없이 Inhibace를 하루 2.5mg씩 같은 용량을 투여하였는데 Heeg 등¹⁰⁾은 lisinopril 투여시 저용량에서보다 고용량에서 단백질의 감소 효과가 더 높은 것을 관찰하고 ACE inhibitor의 효과가 용량과 관계가 있다고 하였으므로 단백질이 지속되는 환자에서 저혈압을 유발하지 않는 한 Inhibace의 용량을 하루 5mg으로 증량하여 관찰하는 것도 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 미세변화 신증후군 환자에서 스테로이드의 단독 투여에 비하여 ACE inhibitor와 스테로이드의 병합투여가 질환의 관해에 이르는 기간을 단축시킨다는 결론을 얻었으며 이 환자들에게 관해 이후에도 ACE inhibitor를 지속적으로 투여함으로써 이 약제가 앞으로 질환의 재발을 및 관해 유지에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ubeda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. N Engl J Med 313:1617-20, 1985
2. Praga M, Hernandez E, Montoyo C, Andres A,

- Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20:240-8, 1992
3. Toto RD, Adams-Huet B, Fenves AZ, Mitchell HC, Mulcahy W, Smith RD: Effect of ramipril on blood pressure and protein excretion rate in normotensive nondiabetic patients with proteinuria. *Am J Kidney Dis* 28:832-40, 1996
 4. Tune BM, Mendoza SA: Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 8:824-32, 1997
 5. Herlitz H, Edeno C, Mulec H, Westberg G, Aurell M: Captopril treatment of hypertension and renal failure in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 38:253-6, 1984
 6. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, Edsberg B, Nielsen MD, Giese J: Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Br Med J* 293:467-70, 1986
 7. Reams GP, Bauer JH: Effect of enalapril in subjects with hypertension associated with moderate to severe renal dysfunction. *Arch Intern Med* 146:2145-8, 1986
 8. Lague G, Robeva R, Laurent J: Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease. *Nephron* 46:99-100, 1987
 9. Heeg JE, De Jong PE, Van Der Hem GK, De Zeeuw D: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 32:78-83, 1987
 10. Heeg JE, De Jong PE, Van Der Hem GK, De Zeeuw D: Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 36:272-9, 1989
 11. Trachtman H, Gauthier B: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease. *J Pediatr* 112:295-8, 1988
 12. Milliner DS, Morgenstern BZ: Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 5:587-90, 1991
 13. Proesmans W, Van Wambeke I, Van Dyck M: Long-term therapy with enalapril in patients with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 10:587-9, 1996
 14. Heeg JE, De Jong PE, Vriesendorp R, De Zeeuw D: Additive antiproteinuric effect of the NSAID indomethacin and the ACE inhibitor lisinopril. *Am J Nephrol* 10(suppl 1):94-7, 1990
 15. Don BR, Kaysen GA, Hutchison FN, Schambelan M: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and dietary protein restriction in the treatment of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 17:10-7, 1991
 16. Thomas DM, Hillis AN, Coles GA, Davies M, Williams JD: Enalapril can treat the proteinuria of membranous glomerulonephritis without detriment to systemic or renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 18:38-43, 1991
 17. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 39:1267-73, 1991
 18. Morelli E, Loon N, Meyer T, Peters W, Myers BD: Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 39:76-82, 1990
 19. Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE: Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 44:579-84, 1993
 20. Navis GJ, De Jong PE, Donker AJM, Van Der Hem GK, De Zeeuw D: Moderate sodium restriction in hypertensive subjects: Renal effects of ACE inhibition. *Kidney Int* 31:815-9, 1987
 21. Anderson S, Rennke H, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77:1993-2000, 1986
 22. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL: Long-

- term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. Arch Intern Med 155:1073-1080, 1995
23. Nosrati SM, Khwaja S, El-Shahawy M, Massry SG: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril on proteinuria of primary renal diseases. Am J Nephrol 17:511-7, 1997
24. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW: The pharmacological basis of therapeutics, 9th ed. New York, MacGraw-Hill Co., 1996, p.750-1

= Abstract =

Effect of ACE Inhibitor on Nephrotic Proteinuria in the Children

Eun Hye Park, Ji Hong Kim and Pyung Kil Kim

Department of Pediatrics, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Angiotensin-converting enzyme inhibitors lower urinary protein excretion in hypertensive and normotensive patients with renal disease. Most children with nephrotic syndrome have minimal change histology and the great majority of these patients respond to the treatment with oral prednisone. Here we have studied the effects of combination of Inhibace and oral prednisone in pediatric patients with nephrotic syndrome.

45 patients with nephrotic syndrome were selected. Of these, 29 patients were treated with prednisone(2mg/kg/day) and 16 children were treated with prednisone and Inhibace(2.5mg/day). Urinary protein, blood pressure, creatinine clearance, serum creatinine, serum albumin and serum cholesterol were measured in both control and Inhibace group. Also the duration to remission after treatment was compared in both groups.

The amounts of proteinuria before and after treatment were not significantly different in both group. The duration to remission of proteinuria was significantly shorter in Inhibace group compared to that in control group. The changes of blood pressure and creatinine clearance were not significant in Inhibace group.

In conclusion, the combination therapy of oral prednisone and ACE inhibitor have shortened the duration to remission of proteinuria in nephrotic syndrome of children.

Key Words : ACE inhibitor, Nephrotic syndrome, Proteinuria