

급성 신손상의 정의와 진단 기준

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과

남궁 미경

= Abstract =

Definition and Diagnostic Criteria of Acute Kidney Injury

Mee Kyung Namgoong, M.D.

Yonsei University, Wonju College of Medicine, Department of Pediatrics

Acute renal failure means that the word does not contain a mild kidney injury. In addition, the criteria for acute renal failure per researcher are different, and it is difficult in interpreting the results of research on acute renal failure. Therefore, rather than acute renal failure, a new term "acute kidney injury" meaning to include all the levels of injury is introduced. In 2002, to diagnose by means of serum creatinine, glomerular filtration rate and urine output, a detailed classification of acute kidney injury, the RIFLE criteria has been proposed. In 2007, the RIFLE criteria by transforming, AKIN criteria has been proposed. The pediatric RIFLE criteria for children has also been proposed. The author reviews here these criteria by comparing them. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2011;15:101-106)

Key Words : Acute kidney injury, RIFLE criteria, AKIN criteria

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

급성신부전이란 용어는 1951년 Smith [1]가 신장의 구조와 기능이라는 교과서의 '외상과 관련된 급성신부전'이라는 장에서 처음 기술한 이래 오랫동안 사용되어 왔으나 이는 투석을 요하지 않는 가벼운 신손상에 대해서는 적합한 이름이 아니어서 이러한 가벼운 손상까지 아우르는 이름이 필요하게 되었다. 동

시에 급성신부전에 대한 진단 기준조차 연구보고마다 다양하여 그 보고서를 이해하고 해석하고 적용하는데 무리가 따른다. 이러한 점을 해소하고자 2002년 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)에 의해 RIFLE 진단기준이 제창되었다[2]. 이들은 급성신부전(Acute Renal Failure)이란 용어 대신에 급성신손상(Acute Kidney Injury)이라는 용어를 사용함으로써 약간의 신기능의 변화부터 신기능대체 요법을 받아야하는 신기능의 손상까지를 다 아우르게 되었으며 급성신손상에 대한 정의를 표준화하였다. RIFLE은 신손상의 정도를 표시한 것으로 Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease 각각의 첫 글자를 딴 것이다. 2007년에는 RIFLE을 변형시킨 AKIN (Acute Kidney Injury Network)

접수 : 2011년 9월 19일, 수정 : 2011년 10월 7일
승인 : 2011년 10월 13일
책임저자 : 남궁미경, 강원도 원주시 일산동 162
원주기독병원 소아청소년과
Tel : 033) 741-1285 Fax : 033) 732-6229
E-mail : ngmk@yonsei.ac.kr

기준법도 창안되었으며 [3], 소아를 위해 변형된 pRIFLE (pediatric RIFLE) 기준법도 제안되었다 [4].

RIFLE 기준법과 AKIN 기준법

RIFLE 기준법은 신손상의 중증도에 따라 경한 것부터 순서대로 Risk, Injury, Failure와 Loss, End stage renal disease (ESRD)의 단계로 나누며 그 첫 자를 따 RIFLE 기준이라고 명명한 것이다. 처음 세단계는 혈청크레아티닌과 요량의 변화에 따라 정의하였으며, 뒤의 2단계는 신기능 손상기간에 따라 4주면 Loss, 3개월이면 ESRD라고 하였다. 현재까지 RIFLE 기준은 전 세계 수십만 환자에서 적용되고 있으며 이 기준으로 기술하고 있는 원저는 수만개 이상이다.

하지만, 일부에서 신손상 첫 단계인 Risk 진단기준에서 혈청크레아티닌 50% 증가는 너무 보수적인 접근이고 더 적은 변화로도 사망률에 영향을 줄 수 있다는 것을 근거로 더 낮은 기준을 적용해야 한다고 주장하며, 또 일부에서는 만성신질환에서는 stage 1, 2, 3, 4, 5처럼 숫자로 중증도를 표현하는데, 급성신손상만 새로이 알파벳을 사용한다는데 이의를 제기하였다.

이에 따라 급성신손상협회(Acute Kidney Injury

Network)에서 2007년 RIFLE 기준을 약간 확장하여 AKIN 기준을 제안하였다. 수정내용은 첫째, Risk 군에 혈청크레아티닌이 50% 증가는 아니더라도 최소 0.3 mg/dL 증가한 경우도 포함하고, 둘째, 크레아티닌 검사시간을 48시간이라는 간격으로 설정하며, 셋째, 크레아티닌이나 요량과는 관계없이 일단 신대체요법을 시작하면 Failure라는 단어를 쓰며, 넷째로 R,I,F 대신에 stage 1, 2, 3을 사용하자는 것이다[3].

각 진단방법의 기준은 Table 1과 같다[2-4].

1. RIFLE Risk/AKIN stage 1 진단기준

Risk: 50% 이상 혈청 크레아티닌이 증가한 경우 또는 사구체여과율이 25% 이상 감소하거나 요량이 6시간동안 0.5 mL/kg 미만.

Stage 1: 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나, 기저크레아티닌치보다 50% 이상 증가한 경우, 또는 최소 6시간 동안 요량이 0.5 mL/kg/hr 미만인 경우.

이 시기는 저혈류량이 주 원인인 경우가 많아 원인 해결에 따라 신손상을 되돌릴 수 있기 때문에 가장 중요한 시기이다. 하지만 2006년, stage 1에 해당하는 입원환자 1,510명중 56%에서 더 심한 RIFLE 단계로 진행하였다고 하는 Hoste 등 [5]의 보고에서

Table 1. Acute Kidney Injury Criteria [2-4]

Stage	AKIN		AKIN/RIFLE		RIFLE		pRIFLE		
	Scr		U.O.	Class	Scr	GFR	Class	eCCL	U.O.
I	↑Scr by >0.3 mg/dL or ↑Scr by 150-200%	<0.5 ml/kg/hx6h	Class	↑Scr by 150%	↓25%	Risk	↓eCCL by 25%	<0.5 ml/kg/hx6h	
II	↑Scr by >200-300%	<0.5 ml/kg/hx12h	Risk	↑Scr by 200%	↓50%	Injury	↓eCCL by 50%	<0.5 ml/kg/hx12h	
III	↑Scr by >300% or Scr >4.0 mg/dL with acute rise of 0.5 mg/dL	<0.3 ml/kg/hx24h or anuria>12h	Injury Failure	↑Scr by 300% or Scr >4.0 mg/dL or acute rise of 0.5 mg/dL	↓75%	Failure	↓eCCL by 75%	<0.3 ml/kg/hx24h or anuria>12h	
			Loss ESRD	Failure >4wks Failure >3mo		Loss ESRD	Failure >4wks Failure >3mo		

For AKIN classification: an acute (within 48h) reduction in kidney function is required. Abbreviations : AKIN, acute kidney injury network; RIFLE, risk injury failure loss ESRD; pRIFLE, pediatric RIFLE; Scr, serum creatinine; U.O., urine output; eCCL, estimated creatinine clearance

처럼 손상이 진행하기도 한다. 요량감소라는 기준은 사구체여과율의 감소를 의미하지만 이노제 사용이나 비감뇨성 신손상도 있음으로 해석에 유의하여야 한다.

혈청 크레아티닌은 100년 전 Jaffe [6]에 의해 제안된 이후로 계속 사구체여과율을 평가하는 방법으로 사용해 오고 있다. 크레아티닌을 급성신손상의 진단기준으로 사용할 때 가장 문제가 되는 것은 신기능이 순간적으로 완전 소실된다고 해도, 약간의 사구체 여과율 감소가 있는 경우와 비교해서 혈청 크레아티닌이 바로 다음날 큰 차이가 없다는 것이다. 즉 크레아티닌이 혈청내 쌓이기 위해서는 시간이 필요하다는 점이다. 따라서 크레아티닌을 지표로 할 때에는 급성신기능손상을 조기 진단 조기 치료할 기회를 놓칠 수 있다. 이러한 문제점 때문에 생물학적표식자(biological marker)를 통해 신손상을 더욱 빠르게 예상하고 진단을 하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 생물학적 표식자중 NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)의 경우 혈청 크레아티닌보다 1-3일 먼저 상승한다고 한다.

2. RIFLE Injury/AKIN stage 2 진단기준

Injury: 혈청 크레아티닌 2배 이상 증가, 사구체 여과율 50% 이상 감소, 요량 0.5 mL/kg/hr 12시간 이상 지속될 경우.

Stage 2: 크레아티닌이 2-3배 이상 증가하거나, 요량 0.5 mL/kg/hr 미만 12시간이상 지속될 경우.

;이 단계는 크레아티닌, 요량의 변화가 순수하게 저혈류량 때문이라고 보기는 힘들다. Hoste 등[5]의 연구에 따르면 이 시기는 기저 질병 해결 후 생존율과 관계가 있기 시작하는 시기로 1/3정도는 3단계 신손상으로 진행하기도 한다. 이 단계는 크레아티닌, 사구체여과율, 요량 이외에도, 신손상 진단에 Uosm, Fe_{Na} 등을 적용할 수 있다. 하지만, Fe_{Na}는 신전성질소혈증(prerenal azotemia)이면서도 이노제를 사용하거나, 만성신질환에서 신전성질소혈증 상태가

있을 때는 거꾸로 높은 Fe_{Na}을 보일 수 있으며, 반대로 폐쇄성 신손상 초기 단계, 급성사구체염, 마이오글로빈성 신부전, 조영제 유발 신증, 패혈증에 동반된 급성신부전등의 경우는 허혈성이 아님에도 Fe_{Na}가 낮게 나오므로 해석에 유의하여야 한다.

3. RIFLE Failure/AKIN stage 3 진단기준

Failure: 크레아티닌이 3배 이상 증가, 사구체여과율 75% 이상 감소 또는 크레아티닌이 4 mg/dL 이상, 0.5 mg/dL 이상 급격히 증가한 경우, 요량이 0.3 mL/kg/hr 미만이 24시간이상 지속되거나, 무뇨가 12시간 이상 지속될 경우.

Stage 3: 크레아티닌이 3배 이상 증가하거나 크레아티닌이 급성으로 0.5 mg/dL 이상 증가하면서 4 mg/dL 이상 증가한 경우, 또는 요량이 0.3 mL/kg/hr 미만으로 감소한 채 24시간 이상 지속되거나 무뇨가 12시간 이상 지속될 경우. 때로는 신대체요법을 받기 시작하는 경우는 stage기준과 무관하게 stage 3라 한다.

;이 단계는 신기능이 현저히 떨어지는 단계로 신대체요법이 중요해진다. 수분과다, 고칼륨혈증, 대사성산증, 요독증상 등이 있으면 신대체요법을 시행할 수 있다. 신대체요법 시행 시기에 대한 기준은 정립되어 있지는 않지만, 조기에 시작함으로써 사망률을 줄일 수 있다는 보고들이 많다. 상기와 같은 신대체요법 시작기준에 해당하지는 않지만, 패혈증의 경우 1.7-1.8 mg/dL 정도의 낮은 크레아티닌치에서 신대체요법을 시작하였을 때 사망률이 55%:27.5%로 차이가 많이 나는 것을 볼 수 있다. 이런 경우는 크레아티닌 기준으로는 stage 3에 해당하지 않지만 신대체요법을 시작했다는 면에서 stage 3로 간주한다 [7].

4. Loss & ESRD 진단기준

위의 3단계를 신손상 증등도에 따른 분류라 하면,

이 둘은 임상적 예후에 따른 분류라 할 수 있다.

Loss: 신대체요법을 4주 이상 지속적으로 필요로 하는 경우

ESRD: 3개월 이상 신기능이 회복 되지 않는 경우 ;이 단계에서는 완전회복율도 50% 미만이고, 퇴원 후에도 계속 투석을 요하는 환자도 13.8%라고 할 정도로 비가역성 신손상율이 높아진다[8, 9].

RIFLE classification vs AKIN classification

대규모 비교 연구로는 2009년 Joannidies 등 [10]에 의해 이루어졌는데, 오스트리아 전역의 중환자실환자 16,784명을 대상으로 하였을 때 AKIN과 RIFLE 진단기준에 의거한 전체 급성신손상 환자는 28.5%:35.5%로 RIFLE 진단기준을 적용 하였을때 환자수가 더 많았으며, 각 분류법상 비환자군을 교차 검증하였을 때, AKIN 진단기준 정상 환자 중 10.5%는 RIFLE 기준으로 신손상으로 진단되었으며, 반대로 RIFLE 기준상 정상 환자 중 3.5%에서 AKIN 기준상 신손상으로 새로이 진단되었다. 사망률 odd ratio는 각기(stage 1 2.07: Risk 1.38), (stage 2 1.93: Injury 1.90), (stage 3 2.99: Failure 2.99) 이었다고 한다.

이와 같이 두 분류법상 초기 신손상에 대한 진단 기준의 차이점에 따라, 어느 것이 더 예민한 지 비교 분석한 자료들을 더 살펴볼 수 있는데, 일부에서는 AKIN기준이 초기 단계의 신손상을 찾아내는데 예민하다는 보고들도 있지만, 미미한 차이이며, 다른 한편에서는 RIFLE 기준이 중환자실 입원 첫 48시간 동안 급성신손상 진단율이 더 높다고 보고하기도 한다[10-12]. 결국, 현재까지 두 가지 분류법 모두 급성신손상을 진단하고 사망률을 예측하는데 있어서 어느 쪽이 더 탁월하다고 말할 수는 없다고 보인다.

pRIFLE

RIFLE 기준과 동일하지만, 다른 점은 진단기준으

로 혈청 크레아티닌치 자체보다는 크레아티닌청소율(사구체여과율)을 활용한다는 점이다. 크레아티닌 청소율은 계산을 통해 추정한다[13] (Table).

$$eCCI=k \times L / Pcr \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)}.$$

L: body length (cm),

Pcr (mg/dL),

k: value 미숙아 0.33, 만삭아 0.45, 소아와 십대어아 0.55, 십대남아 0.70.

그마저도 여의치 않을 때는 기저 신기능이 정상이라는 가정하에 100 ml/min/1.73m²로 간주한다. 요량에 따른 진단기준은 RIFLE과 동일하다.

2007년 Akcan-Arikan 등[14]이 처음으로 소아를 대상으로 변형된 pRIFLE 기준으로 대규모 급성신손상에 대한 조사를 시작한 이후 이 새로운 기준역시 급성신부전 진단에 유용하다는 것이 보고되었다[14-16]. 그에 따르면[14] 58%에서 급성신손상이었으며 R단계가 52%, I 37%, F 11%이었다. 이 분류법의 특징은, 진단기준으로 정상사구체여과율을 성인은 eCCI=75ml/min/1.73m²을 사용하나 소아에서는 100 ml/min/1.73m²을 사용하며, 요량 기준으로는 유아의 경우 체중 kg당 요량이 일반소아 연령보다 더 많기 때문에 pRIFLE 분류기준에 의거한 급성신손상 발생율은 RIFLE에 의한 경우보다 더 높게 나오게 된다는 점이다.

결 론

급성신손상에 대한 서로 다른 연구에서 급성신손상에 대한 진단 기준을 RIFLE 기준이나 AKIN 기준을 따름으로써, 급성신손상의 발생율, 조기진단율, 치료기준, 회복율, 예후 등의 비교 분석에 유용하게 되었다. 하지만 신손상으로 인해 혈청 크레아티닌이나 요량이 변화하기까지는 누적 시간이 필요함으로 이보다 빨리 신손상을 알려 줄 수 있는 다른 표식자가 있다면. 이를 활용하여 조기 치료와 예방이 가능하게 되어 사망률과 이환율을 더욱 줄일 수 있을 것이란 기대가 생긴다. 실제로 최근에는 이러한 표식

자를 찾는 대규모 전향적인 연구가 북미에서 진행되고 있다. 머지않은 시간 내에 이러한 표식자를 이용하여 급성신손상에 대한 새로운 진단기준이 제안 될 것이라고 기대된다[17].

요 약

급성신부전은 그 단어 의미에 약한 신장 손상을 포함하지 못한다. 또한 급성신부전에 대한 기준이 연구자마다 달라서 연구결과 해석상에 어려움을 주었다. 따라서 급성신부전보다는, 급성신손상이란 용어가, 신손상의 모든 정도를 포함하는 의미로 사용될 수 있다. 2002년에, 급성신손상을 자세히 분류하고 진단하기 위해, 혈청크레아티닌, 사구체 여과율과 요량을 기준으로 하여, RIFLE 기준이 제안되었다. 2007년에는, RIFLE 기준을 변형하여, AKIN 기준이 제안되었다. 소아를 위해 소아-RIFLE 기준도 제안되었다. 저자는 여기서 이들 기준과 각각에 대한 비교를 기술하였다.

References

- 1) Smith HW. The kidney. Structural and Function in Health and Disease, New York: Oxford University Press, 1951.
- 2) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204-12.
- 3) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:31-9.
- 4) Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL,

Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.

- 5) Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataramanan R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:73-82.
- 6) Jaffe M Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886;10:391-400.
- 7) Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32: 80-6.
- 8) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multi-national, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813-18.
- 9) Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
- 10) Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schuster-schitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35: 1692-702.
- 11) Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1569-74.
- 12) Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, et al. Acute Kidney Injury Classification: Comparison of AKIN and RIFLE Criteria. *Shock* 2010;3:247-52.

- 13) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:571-90.
- 14) Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
- 15) Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:933-9.
- 16) Plötz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bökenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2008; 34:1713-7.
- 17) Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, Coca S, Siew ED, Chinchilli VM, et al. The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol* 2010;27:11-22.