

조영제 콩팥병증에서 N-아세틸시스테인의 역할

중앙대학교 의과대학 내과학교실

오 동 진

=Abstract=

The role of N-acetylcysteine in radiocontrast nephropathy

Dong-Jin Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine Chung-Ang University, Seoul, Korea

Radiocontrast nephropathy (RCN) is one of the most common etiologies of hospital-acquired acute kidney injury (AKI), accounting for more than 10% of cases. Although most patients who develop RCN have mild and transient decrement in renal function and do not require renal replacement therapy, RCN is associated with significant prolongation of hospitalization and increased morbidity and mortality. Volume expansion with isotonic saline or isotonic sodium bicarbonate before and after radiocontrast administration has been shown to decrease the risk of RCN in high-risk patients. The infusion of isotonic saline or sodium bicarbonate has significant clinical limits, requiring the need for overnight hospitalization and causing volume overload in patients with renal dysfunction. On the contrary, N-acetylcysteine (NAC) is inexpensive, convenient and free of significant complications. It is therefore reasonable to employ this agent, albeit with recognition that its benefit may be limited in published trials. In this issue of the Journal, Seo and Kim compare the efficacy of oral NAC alone with half saline hydration for preventing radiocontrast nephropathy in patients with renal dysfunction. They found that there was no significant difference in the incidence of RCN in the two groups. In addition, although there was no statistical difference between both groups, they stressed the role of nitric oxide (NO) in the prevention of RCN. Consequently, they conclude that oral NAC alone may be effective to prevent RCN in patients with the risk of volume overload after bolus hydration. However, this is a single-center study and requires validation across additional clinical settings including the group of more rapid infusion rate than 12 h pre- and postprocedure used in this study. Therefore, additional large, multicenter, randomized, controlled trials will be required to define the true role of NAC in preventing RCN. (Korean J Med 73:349-352, 2007)

Key Words : N-acetylcysteine, Radiocontrast nephropathy, Acute kidney injury

조영제 콩팥병증은 병원에서 발생하는 급성 콩팥손상의 10%에 달하는 가장 흔한 원인 중 하나이다. 조영제 콩팥병증은 조영제를 투여한 후 24~48시간 내에 혈청 크레아티닌이 상승하고 3~5일째 가장 심하며 7~10일에 걸쳐 서서히 회복되는 과정을 보인다.

조영제 콩팥병증을 정의하는 기준은 아직 확립되지 않아 보고자에 따라 발생률이 다양한데 경피적 심혈관 중재술을 시행한 환자를 대상으로 시행된 두 가지의 연

구에서도 그 발생률의 차이가 컸다. Bartholomew 등은 조영제 콩팥병증을 혈청 크레아티닌 상승 1.0 mg/dL 이상으로 정의하여 그 발생률을 2%로 보고하였고¹⁾, Marenzi 등은 혈청 크레아티닌 0.5 mg/dL 상승을 기준으로 하여 그 발생률을 19%로 보고하였다²⁾. N-아세틸시스테인의 효과를 시험한 15개의 임상시험에서도 조영제 콩팥병증 발생률이 3.4%부터 25%까지 다양하게 보고되었다³⁾. 조영제 콩팥병증 환자들에게 대부분 가벼운 콩팥기능 감

소가 나타나므로 콩팥대체 요법이 필요치 않은 경우가 많지만 입원기간의 연장, 이환율 증가, 사망률 증가 등과 관련되어 임상에서 중요한 의미를 가진다. Marenzi 등은 관상동맥 성형술을 시행한 후 조영제 콩팥병증이 발생한 경우 환자의 입원기간이 평균 8일에서 13일까지 증가한다고 보고하였고, 입원 중에 사망하는 경우가 0.6%에서 31%까지 증가되었다고 보고하였다²⁾. Bartholomew 등은 질병의 경중에 따라 보정한 분석에서 조영제 콩팥병증이 발생한 경우 사망률이 22배, 혈관 재협착이 11배, 심근경색증이 5.5배가 증가함을 관찰하였다¹⁾.

이전까지 알려진 조영제 유발 콩팥병증의 위험인자에는 기왕의 콩팥부전, 당뇨병, 심부전증, 고용량의 조영제 사용 등이 있는데 최근 Bartholomew 등은 기저 크레아티닌 청소율이 분당 60 mL 이하, 대동맥내 풍선펌프 사용, 응급 시술, 당뇨병, 심부전, 고혈압, 말초혈관 질환, 260 mL 이상의 조영제 사용 등의 8가지 위험인자를 제시하였고¹⁾, Marenzi 등은 기저 크레아티닌 청소율이 분당 60 mL 이하, 대동맥내 풍선펌프 사용, 300 mL 이상의 조영제 사용, 75세 이상의 고령, 전벽부 심근경색, 재관류가 6시간 이상 지연 경우 등이 조영제 콩팥병증을 일으키는 위험인자로 제시하였다²⁾. 또한 기저 콩팥기능을 보정한 후 적혈구 용적을 측정하고 이 용적이 낮은 경우가 조영제 콩팥병증 발생을 예측할 수 있는 인자라고 발표된 연구가 있었으나 이 연구에서는 적혈구 용적을 교정하면 조영제 콩팥병증의 발생이 감소되는지에 대한 연구결과는 없었다⁴⁾.

조영제 콩팥병증은 많은 급성 콩팥손상의 원인 중에 예방적 시술을 통해서 교정이 가능한 질병이다. 조영제 콩팥병증의 가장 효과적인 예방에는 조영제 콩팥병증이 발생할 위험이 많은 환자에게 조영제를 주사하기 전과 후에 등장성 식염수를 주사하여 체액량을 늘리는 방법이 있다. 최근의 한 연구에서는 등장성 중탄산염을 투여한 경우가 등장성 식염수를 투여한 경우보다 더 큰 예방효과를 나타냈다. 이 연구는 관상동맥 조영술을 시행하는 119명의 환자들을 대상으로 시술 전후에 등장성 중탄산염을 투여한 환자군(평균 혈청 크레아티닌 1.89 mg/dL)과 등장성 식염수를 투여한 환자군(평균 혈청 크레아티닌 1.71 mg/dL)을 비교하였다. 두 군에 있어서 시술 전 1시간 동안 시간당 3 mL/kg로, 시술 후 6시간 동안 시간당 1 mL/kg로 수액을 투여하였다. 그 결과 등장성 식염수를 투여한 59명 중 8명(13.6%)의 환자에서 조

영제 콩팥병증이 발생하였지만 등장성 중탄산염을 투여한 60명의 환자 중에는 단지 1명(1.7%)에서만 조영제 콩팥병증이 발생하였다⁵⁾.

N-아세틸시스테인은 시스테인 아미노산의 변형된 형태인데 활성산소(reactive oxygen species)를 제거함으로써 조영제 콩팥병증을 예방할 수 있다고 알려져 있다. 2000년에 처음으로 조영제 콩팥병증의 예방에 있어서 N-아세틸시스테인의 연관성을 연구한 임상 연구가 발표되었고, 2004년 1월 이후에 다섯 가지의 임상시험이 발표되었다⁶⁾. 이 다섯 가지의 연구 중 한 가지의 연구에서만 N-아세틸시스테인의 예방효과를 밝혀내었으며 이 연구에서는 1,000 mg의 N-아세틸시스테인을 심도자술 시행 1시간 전과 4시간 후에 각각 경구로 투여하였다. 조영제콩팥병증의 정의는 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.5 mg/dL 이상 혹은 25% 이상 증가하는 것으로 하였고, N-아세틸시스테인을 투여한 36명의 환자 중에 3명(8%), 44명의 대조군에서는 11명(25%)에서 조영제 콩팥병증이 발생하여 N-아세틸시스테인의 예방효과를 입증하였다⁷⁾. 조영제콩팥병증의 예방에 N-아세틸시스테인에 대한 메타분석은 지금까지 최소 여덟 가지가 발표되었는데 이 중 한 가지의 메타분석은 연구들간의 이질성 때문에 통계적인 결론은 내리지 않았고 네 가지 분석에서는 그 효과를 결정하기 어려운 것으로, 나머지 네 가지의 메타분석에서는 조영제 콩팥병증의 예방에 효과가 있는 것으로 결론을 지었다⁶⁾. 이러한 임상 자료에 근거한다면 조영제 콩팥병증의 예방을 위해 N-아세틸시스테인을 투여하는 것에 근거가 있는 강력한 권장은 할 수가 없으나 N-아세틸시스테인을 사용하는데 있어서 저렴한 비용과 심각한 부작용이 없다는 점을 고려한다면 이 약제를 사용하는 것이 합당하다고 여겨진다. 조영제 콩팥병증의 예방에 있어서 N-아세틸시스테인의 진정한 역할을 규명하기 위해서는 후속적인 대규모의 무작위대조시험이 필요하다.

조영제를 투여하면 아테노신의 국소 분비로 인해 강력한 혈관 수축이 일어나며 이 현상은 조영제 콩팥병증의 중요한 발병기전으로 알려져 있다. 이러한 이유에서 아테노신 길항제인 테오필린이 조영제 콩팥병증의 예방을 위한 약제로 연구되어왔지만 설득력 있는 사용 근거를 위해서는 대규모의 임상시험을 통한 연구가 필요하다

Seo 등은 이번 호 대한내과학회지에 “신기능 저하 환

자의 조영제 신독성 예방을 위한 N-acetylcysteine 복용과 수액요법의 비교”란 제목으로 조영제 콩팥병증 예방에 단독 경구 N-아세틸시스테인이 효과적이었음을 보고하였다. 그 예방 기전으로 통계적으로 유의하지 않았지만 N-아세틸시스테인 투여 후 nitric oxide (NO) 생성 증가와의 관련 가능성을 제시하였다⁸⁾. 이 연구의 결과는 매우 주목할만 하지만 몇 가지 제한점이 있다. 이 연구의 대상 환자 수가 적어서 통계학적으로 위양성과 위음성의 결과가 나올 수 있다는 가능성, 단일 센터 연구라는 점, 또한 수액투여 방법 중 효과적인 것으로 알려진 등장성 중탄산염 사용 군이나 주입 속도에 따른 예방 효과를 비교하기 위해 저자들이 사용했던 방법 외에 빠른 주입 군(시술 전 1시간 동안 시간당 3 mL/kg로, 시술 후 6시간 동안 시간당 1 mL/kg로 수액을 투여)을 추가하여 연구되었으면 더 의미있는 연구 결과가 관찰되었을 것으로 생각된다. 물론 저자들은 신기능 저하 환자에서 등장성 중탄산염 혹은 식염수의 빠른 주입은 체액 과다로 인한 폐부종 등의 합병증을 초래할 수 있어 저장성 식염수를 투여했던 것으로 생각되지만 등장성 중탄산염의 빠른 주입 효과를 보고한 외국 논문의 대상 환자 대부분이 신기능 저하를 보인 환자였기 때문에⁶⁾ 상기 방법을 고려할 수 있을 것으로 생각된다. 빠른 주입 방법의 또 다른 장점으로 저자들이 사용한 방법은 외래에서 적용되기 어려운 데 비해 빠른 주입 방법은 외래에서 시행 가능하기 때문이다. 빠른 주입의 효과는 외국 보고에서도 아직 논쟁의 여지가 있어 이에 대한 국내 보고는 그 가치가 높을 것으로 생각된다. 이러한 점에도 불구하고 국내에서 이런 결과를 발표한 것은 매우 의미있는 일이다. 수액요법의 병행 없이 N-아세틸시스테인 단독 투여로 예방 효과를 증명하여 만성 신부전 혹은 심부전증 환자와 같이 수액 요법이 어려운 환자에서 외래에서 시행할 수 있다는 점, 조영제 콩팥병증을 정의할 저자들은 혈청 크레아티닌 0.5 mg/dL 상승을 기준으로 하여 그 발생률 자체를 높였지만 N-아세틸시스테인 사용 군에서 조영제 콩팥병증 발생이 2명에 불과하였다는 점, N-아세틸시스테인 복용 후 조영제 콩팥병증 예방 기전에 NO 역할 가능성에 대한 보고는 그 의미가 매우 높다고 생각된다.

결론적으로 조영제 콩팥병증의 예방을 위해서는 조영제를 사용하는 시술은 반드시 필요한 경우로 제한되어야 하며 조영제 콩팥병증이 발생할 위험이 높은 환자

에게는 조영제를 사용하지 않는 다른 검사 혹은 치료를 고려해야 한다. 탈수 상태의 환자에서는 반드시 조영제를 사용하기 전에 충분한 수액을 공급하여 이를 교정해야 하며 이뇨제나 콩팥의 혈류를 변화시킬 수 있는 약제, 비스테로이드성 소염제 등의 투약은 중단해야 한다. 그러나 수액 투여와 비스테로이드성 소염제 사용의 중단만으로 조영제 콩팥병증 예방에는 부족함과 불편함이 있다. N-아세틸시스테인과 테오필린은 두 약제를 사용함으로써 얻는 이점의 크기는 비슷하나 약 부작용의 측면에서는 N-아세틸시스테인이 테오필린에 비해 보다 안전하다. 특히 N-아세틸시스테인은 저렴한 가격과 안정성, 투약의 용이성 때문에 더욱 유용할 것으로 생각된다. 따라서 조영제 콩팥병증 발생으로 인한 입원기간의 연장, 이환율 증가, 사망률 증가를 감소하기 위해 다기관 협동 연구를 통하여 N-아세틸시스테인 복용의 효과, 안정성, 기전등을 밝히는 대단위 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : N-아세틸시스테인, 조영제 콩팥병증, 급성 콩팥손상

REFERENCES

- 1) Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW. *Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. Am J Cardiol* 93:1515-1519, 2004
- 2) Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. *Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 44:1780-1785, 2004
- 3) Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. *Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. Kidney Int* 65:1366-1374, 2004
- 4) Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangas G. *Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. Kidney Int* 67:706-713, 2005
- 5) Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. *Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial.*

- JAMA* 291:2328-2334, 2004
- 6) Palevsky PM, Murray PT. *Acute kidney injury and critical care nephrology. NephSAP* 5:81-84, 2006
- 7) Ochoa A, Pellizon G, Addala S, Grines C, Isayenko Y, Boura J, Rempinski D, O'Neil W, Kahn J: Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol* 17:159-165, 2004
- 8) 서정숙, 전해정, 구호석, 이원동, 강선우, 김영훈, 김양욱, 이정녀, 박성한, 이준식, 허동. 신기능 저하 환자의 조영제 신독성 예방을 위한 N-acetylcysteine 복용과 수액요법의 비교. *대한내과학회지* 73:361-367, 2007