

급성 신손상: 새로운 바이오마커

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실

이 식

Acute Kidney Injury: New Biomarkers

Sik Lee

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Acute kidney injury (AKI) has various triggers, such as ischemia, nephrotoxins, radiocontrast, and bacterial endotoxins. It occurs in about one-third of patients treated in the intensive care unit. There is a higher mortality in patients with AKI compared with their non-AKI counterparts. The diagnosis of AKI usually depends on serum creatinine (SCr) measurements. However, SCr is a delayed and unreliable indicator of AKI. The lack of early biomarkers has limited the ability to manage AKI. Fortunately, understanding the early stress response of the kidney to injury has resulted in the identification and validation of several potential novel urine and blood biomarkers. Recently, new biomarkers of AKI with more favorable characteristics than SCr have been identified and studied in various experimental and clinical settings. This article reviews the most well-established biomarkers of AKI. (Korean J Med 2015;88:363-368)

Keywords: Acute kidney injury; Biomarkers

서 론

급성 신손상은 높은 유병률과 사망률을 보이는 흔한 임상적 문제이다. 최근까지 거의 반세기 동안 급성 신손상에 의한 사망률은 개선되지 않고 있으며 이런 상황은 아직까지 조기에 신손상을 발견할 수 있는, 믿을 만한 바이오마커가 없어 적절한 대처를 하지 못하는 것이 가장 큰 이유 중에 하나라고 할 수 있다. 현재의 Gold standard라고 할 수 있는 혈청 크레아티닌은 초기 급성 신손상을 식별하는 데 특이도와 민감도가 떨어져서 새로운 바이오마커의 필요성이 대두되고

있다. 본 글에서는 현재 임상 적용까지 진행되고 있는 새로운 바이오마커를 개괄적으로 살펴보고 새로운 바이오마커가 급성 신손상의 진단, 치료반응, 그리고 예후 예측에 어느 정도 가치가 있는지에 관하여 정리하였다.

본 론

새로운 바이오마커의 필요성

급성 신손상은 입원 환자, 특히 중환자에서 공통적이고 빈번하게 발병하며 매우 치명적이어서 높은 사망률과 관련되

Correspondence to Sik Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: +82-63-250-2151, Fax: +82-63-254-1609, E-mail: kidney@jbnu.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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

어 있다[1]. 지금까지 급성 신손상을 진단하는 데 주로 혈액 요소질소(blood urea nitrogen), 혈청 크레아티닌, 그리고 소변량의 변화를 이용해 왔다. 그러나 이러한 전통적인 방법은 급성 신손상을 진단하는 데 민감도와 특이도가 높지 않다. 혈청 크레아티닌의 경우, 현재 가장 널리 사용되고 있는 신기능 표지자이지만 급성 신손상의 진단에 있어서 많은 약점을 가지고 있다. 혈청 크레아티닌이 상승하기 전 이미 신기능의 50%가 감소하기 때문에 혈청 크레아티닌을 통하여 신기능의 갑작스런 변화를 인지할 수 없고, 사구체여과율이 낮은 경우 크레아티닌의 세뇨관 분비로 신기능이 과대평가될 수 있다. 혈청 크레아티닌 변화는 신기능에 관계없이 나이, 성별, 근육량, 체액 상태, 그리고 감염 등에 의해 영향을 받는다. 또한 trimethoprim, cimetidine, salicylate 등과 같은 약물도 크레아티닌의 세뇨관 분비에 영향을 끼쳐 사구체여과율에 관계없이 혈청 크레아티닌의 변화를 가져온다. 엄밀하게 말하면 혈청 크레아티닌은 신실질 손상의 표지자가 아니라 여과 능력, 즉 신기능 저하의 표지자이며 신손상에서 신기능 소실까지 걸리는 지연시간(lag time)이 있기에 혈청 크레아티닌으로 급성 신손상을 조기에 인지하여 즉각적인 치료 방침을 세우는 데 큰 제한점이 있다[2].

이상적인 새로운 바이오마커의 조건

이상적인 바이오마커는 1) 손상된 신장세포에서 생성되어 신손상에 대해 매우 민감하고 특이적이어서 급성 신손상의 아형과 원인을 감별할 수 있어야 하고 2) 체내에서 손상 정도와 비례해서 검출되어야 하며 3) 신손상 후 초기부터 검출되고 넓은 역동학적 범위와 차단값(cutoff value)을 가지고 있어 위험도 계층화에 도움이 되어야 하고 4) 신대체요법의 필요성, 입원 기간, 그리고 사망률과 같은 결과를 예측하는 데 도움이 되어야 하며 5) 치료 시작 시점을 안내하고 또한 치료에 대한 반응을 알기 위해 급성 신손상이 회복되면 그에 따라 농도가 감소해야 한다. 또한 6) 특별한 대사 없이 혈액 또는 소변에서 발견되어 측정이 쉽고 재연성이 있어야 한다[3,4].

새로운 바이오마커의 생성 기전

급성 신손상은 혈관, 세뇨관, 그리고 염증 관련 요소들의 복잡한 네트워크에 의해서 발생하며 결국은 복구 기전에 의해서 정상 상태로 되돌아가거나 부분적으로는 다양한 정도의 점진적인 섬유화를 통해 만성신장 질환으로 진행하게 된

다[2]. 이러한 급성 신손상의 병태생리과정 동안 혈액과 소변에 바이오마커들이 나타나게 되고, 이런 바이오마커들은 신손상과 복구 과정 중에 발생하는 병태생리적 상태를 대변하게 된다. 급성 신손상 중에 생성되는 바이오마커들은 1) 네프론의 손상된 세뇨관 상피세포에서 합성되거나(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase, kidney injury molecule-1), 2) 근위세뇨관의 손상으로 사구체에서 여과된 표지자의 흡수 장애(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin-C), 3) 세뇨관 내강으로 이주한 활성화된 염증세포들에서 분비(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18)되어 소변과 혈액에서 검출된다(Fig. 1, and Table 1) [4].

연구가 진행 중인 새로운 바이오마커들

Cystatin C (CyC)

CyC는 13.3-kDa의 cysteine protease inhibitor로서 정상적인 인체 내의 모든 유핵세포에서 일정하게 생산된다. 정상인에서 생산된 혈청 CyC는 사구체에서 자유롭게 여과되어 근위세뇨관에서 분비되지는 않고 거의 완전히 재흡수, 대사되므로 소변에서 CyC는 거의 검출되지 않는다. 일정하게 생산되므로 혈청 CyC 농도는 사구체여과율을 반영하며, 소변 CyC 농도는 세뇨관 손상을 의미한다. 혈청 CyC는 급성 신손상 시 혈청 크레아티닌보다 사구체여과율을 잘 반영하고 조기에 상승하여 급성 신손상 진단에 있어 우월하다. 하지만 급

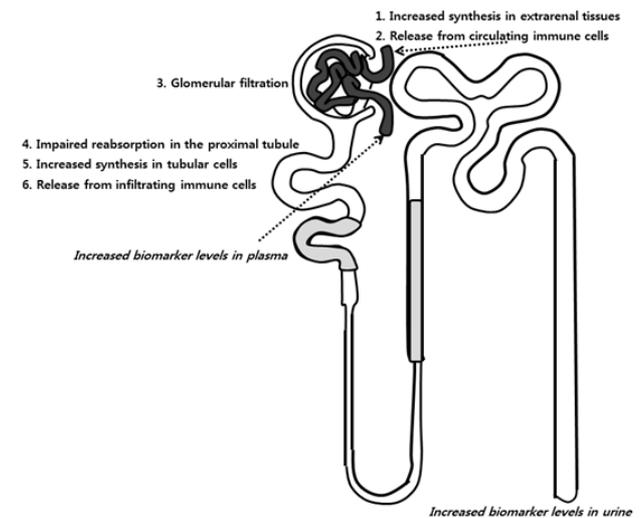


Figure 1. Mechanisms for increased biomarker levels in acute kidney injury.

Table 1. Biomarkers studied for the diagnosis of acute kidney injury

Mechanisms	Characteristics	Biomarkers
Upregulated in the proximal tubular cells.	Proximal tubular ischemic response	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin Kidney injury molecule-1 Netrin-1 Cystatin C
Filtered freely by the glomerulus, reabsorbed, non-secreted.	Urinary low molecular weight proteins	Cystatin C α -1 and β -2 microglobulins Clusterin Retinol-binding protein
Released from lysosomes, brush-border enzyme and cytoplasm of proximal tubular cells.	Urinary tubular enzymes	<i>N</i> -acetyl- β -D-glucosaminidase Alkaline phosphatase Lactate dehydrogenase α -Glutathione S-transferase π -Glutathione S-transferase γ -Glutathione S-transferase
Mediators of inflammation and injury detected in tubules or urine.	Urinary inflammatory markers	Interleukins 1, 6, 8 and 18 Monocyte chemotactic peptide-1 Tumor necrosis factor Matrix metalloproteinase 2 Platelet activating factor

성 신손상의 예측, 신대체요법의 필요성, 중환자실 및 입원 환자에서의 사망을 예측하는 데는 아직 확실하지 않다. 혈청 CyC 농도는 성별, 인종, 근육량, 그리고 탈수 정도에 영향을 받지는 않지만 갑상선 기능, 글루코코르티코이드 상태, 염증 상태 등에 영향을 받는다[5].

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

NGAL은 lipocalin family에 속한 25-kDa의 당단백질로 중성구와 신장 근위 및 원위세뇨관의 상피세포에서 발현된다. 또한 급성 신손상 후 간에서 합성이 증가되어 혈청 NGAL도 상승된다. NGAL은 급성 신손상 때 발현되는 바이오마커 중에서 가장 많은 연구가 진행되었다. 지금까지 연구 결과들을 종합해 보면 소아와 성인에서 심장 수술 후 조영제에 의한 신손상, 중환자실에서 발생한 급성 신손상, 그리고 신장이식 후 이식신 지연기능의 조기 진단에 유용한 것으로 알려져 있다. 또한 meta-analysis에 의하면 혈청 및 소변 NGAL의 증가는 급성 신손상을 초기에 인지하는 데 유용하며, 투석 시작 시기와 사망률을 예측하는 데 가치가 있다고 보고되었다[6]. 이런 진단적인 의미뿐만 아니라 중요한 철 수송 화합물(iron-transporting compound)인 NGAL을 허혈-재관류 모델에 주입했을 때 보호 효과가 있다는 보고가 있어 향후 치료적인 의미에서도 많은 연구가 필요하다[7]. 하지만 신장 외에 다른

Table 2. Extrarenal causes of elevated plasma NGAL

Severe sepsis
Severe pancreatitis
Cancer (pancreatic cancer, gastric cancer)
Acute coronary artery disease
Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

NGAL, neutrophil gelatinase-associated with lipocalin.

상황에서도 증가한다는 단점이 있기 때문에 해석 시 주의를 요한다(Table 2).

Kidney injury molecule-1 (KIM-1)

KIM-1은 38.7-kDa type I transmembrane glycoprotein이며 급성 신손상 시 바이오마커로서 가지는 장점은 정상 신장 및 소변에서 검출되지 않으나 허혈 및 독성 신손상 후 빠르게 합성되며 주로 탈분화된 근위세뇨관의 apical membrane에서 발현이 증가된다는 것이다. 신손상 2-3일 후에 소변에서 최대로 증가되며 손상된 세포가 완전히 회복될 때까지 상피 세포에 발현이 지속된다[8]. 이러한 변화는 KIM-1이 급성 세뇨관 괴사가 있는 환자의 소변에서 발견되어 근위 세뇨관 손상의 유용한 표지자로서 가치가 있고 급성 신손상 환자에서 신대체요법의 시작과 사망 등의 예후를 예측하는 데 도움이 된다. 세뇨관 상피세포에서 KIM-1의 발현이 세포자멸

후 생기는 찌꺼기와 괴사 조각을 청소하는 데 역할을 한다는 보고도 있어 단순히 진단적 의미 외에도 급성 신손상 치료에 대한 가치 연구도 필요하다[9].

Interleukin-18 (IL-18)

IL-18은 23-kDa의 염증성 사이토카인으로 단핵구, 대식세포, 그리고 근위 세뇨관에서 합성된다. 급성 세뇨관 괴사가 일어난 환자의 소변 IL-18 농도가 요로감염, 만성신장 질환, 정상인에 비해 증가했고 세뇨관 괴사를 진단하는 데 높은 민감도와 특이도를 보여 주었다[10]. 또한 급성 신손상을 동반한 급성 호흡부전 환자에서 혈청 크레아티닌보다 먼저 증가하고 기계호흡을 하는 동안 사망률을 예측하는 데 도움이 되었다[11]. 그러나 IL-18은 패혈증 발생에 관여하는 중요한 염증성 사이토카인이기 때문에 내독혈증, 염증성 질환, 자가면역 질환과 같은 질환 발생 시 농도에 영향을 받을 수 있는 제한점이 있다.

Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)

L-FABP는 활동적인 지방산대사를 하는 조직에서 풍부하게 발현되는 세포질 내 단백질로 주로 간에서 발현되지만 급성 신손상 후 근위세뇨관에서 발현이 증가되어 소변에서 검출된다. 지금까지 L-FABP에 대한 임상연구에 의하면 소변 L-FABP는 급성 세뇨관 괴사, 패혈증, 독성 신손상, 조영제 유발 신손상, 그리고 심장 수술 후 신손상 시 초기에 증가하는 것을 보여주었으며 크레아티닌과는 다르게 혈청 L-FABP는 소변 L-FABP 검출에 영향을 주지 않는다[12]. L-FABP는 항산화제로서의 기능도 가지고 있어 신손상 시 L-FABP 발현 증가는 신장 보호 효과와 관련이 있을 것으로 추측된다[13].

N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)

NAG는 lysosomal enzyme으로 근위세뇨관에서 발현되므로 세뇨관세포가 손상을 받았을 때 소변에서 NAG가 증가하게 된다. 여러 연구에서 독성 신손상, 심장 수술 또는 신장이식 후 급성 신손상에서 소변 NAG가 증가된다고 보고하였다[14]. 제한점은 세뇨관세포가 손상되지 않고 단지 lysosomal activity가 증가되거나 당뇨병성 신증과 같은 만성신장 질환에서도 증가한다는 것이다.

Monocyte chemotactic peptide-1 (MCP-1)

MCP-1은 메산지움세포와 발세포(podocyte)에서 발현되며 신손상 시 증가한다[15]. 급성 신손상을 진단하는 데 소변

MCP-1은 소변 NGAL보다 우월하고 NGAL의 발현이 증가한 경우에 신손상과 관련된 것인지를 해석하는 데 참고할 수 있는 정보를 제공할 수 있다는 보고가 있다[16].

Netrin-1

Netrin-1은 신장을 비롯한 여러 조직에서 광범위하게 발현되는 laminin 관련 단백질이며 정상 신장의 세뇨관세포에서는 거의 발현되지 않는다. 그러나 허혈성 신손상, 조영제 유발 급성 신손상, 패혈증 또는 약물에 의한 신손상 시 건강한 정상인과 비교했을 때 소변 Netrin-1의 분비가 증가되는 것이 보고된 바 있다[17].

Angiotensinogen

최근 소변 angiotensinogen은 급성 신손상의 조기 진단적 표지자로서보다는 예후 예측 표지자로 인식되고 있다. 급성 신손상이 있는 환자에서 소변 angiotensinogen의 증가는 심한 급성 신손상, 입원 기간의 연장, 신대체요법의 필요성, 그리고 사망과 연관됨이 보고되었다[18]. 소변 angiotensinogen은 신장 내 레닌-안지오텐신계 활성도의 표지자이고 만성신장 질환으로의 진행 예측인자이다[19]. 따라서 소변 angiotensinogen이 증가한 급성 신손상 환자는 향후 만성신장 질환으로 진행할 가능성이 있고 이들 환자에서 레닌-안지오텐신계의 차단은 질환의 진행을 예방하는 데 도움이 될 수도 있겠다.

Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) and Insulin like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7)

최근 Kashani 등[20]의 연구에서 G1 cell cycle arrest에 관여하는 TIMP-2와 IGFBP7이 2기 이상의 급성 신손상에서 12 시간 이내에 소변에서 증가하고 이는 NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP 또는 CyC보다 의미 있게 더 큰 정확도를 보여 준다고 보고하였다.

급성 신손상에서 새로운 바이오마커 결과 해석 시 고려 사항

이상적인 바이오마커는 급성 신손상의 조기 진단뿐만 아니라 임상적 예후를 개선시키기 위해 신대체요법이 필요한 고위험 환자를 구별해 내며, 신대체요법을 포함한 치료에 대한 환자의 반응 정도와 예후를 예측하는 데 역할을 해야 한다. 현재 연구 중인 새로운 바이오마커들은 기존의 표지자들에 비해 급성 신손상의 진단적인 면에서는 좀 더 정확할 수 있지만 급성 신손상 악화나 신대체요법 필요성 여부에 관한 예측에 대해서는 우월성이 명확하지 않다. 그 이유는 첫째,

지금까지 새로운 바이오마커들의 임상 검증이 대개 신손상 시점을 쉽게 알 수 있는 상황, 예를 들면 심폐우회술, 신장이식, 혈관조영술 후와 같은 상황, 그리고 만성신장 질환, 당뇨병, 만성염증 질환과 같은 동반 질환이 없는 소아에서 시행되어 얻어진 결과를 바탕으로 하였기에 다양한 상황에 처해 있는 급성 신손상에 적용하기는 무리가 있어 보인다. 둘째, 이들 바이오마커들은 IL-18은 제외하고 나이에 따라 변화가 있어 정확한 차단값을 정하기가 어렵고 혈청 NGAL 경우와 같이 신손상 외의 질환에서도 변화가 있을 수 있다. 셋째, 새로운 바이오마커의 가치에 대한 많은 연구가 혈청 크레아티닌과 비교된 것이 많기 때문에 불완전한 Gold standard와의 비교 연구는 결국 또 다른 불완전한 바이오마커를 가져올 수 있다.

결 론

지금까지 다양하고 많은 새로운 바이오마커들이 개발되어 연구되고 있지만 급성 신손상의 진단 및 예후 예측에 임상적으로 널리 쓰이는 바이오마커는 아직 없다. 새로운 바이오마커들은 신손상의 병태생리적 과정에서 일어나는 현상을 반영한다. 따라서 바이오마커들이 신손상 진행 단계에서 일어나는 관련성을 연구하여 복잡한 이질적 신손상을 이해하고, 급성 신손상의 조기 진단, 예후 예측, 그리고 치료의 반응에 적용되어야 할 것이다. 하나의 완벽한 바이오마커를 찾기보다는 새로 개발된 여러 바이오마커 panel과 고전적인 표지자(혈청 크레아티닌과 소변량)를 통합하여 급성 신손상을 조기 진단하고 예후를 예측하는 것도 도움이 될 수 있겠다. 또한 이들 바이오마커들은 진단적 의미에서만 아니라 치료적 이용 가치에 대해서도 접근이 필요할 것이다. 향후 다양한 특징을 가진 더 많은 수의 환자들을 대상으로 다양한 새로운 바이오마커 panel을 이용한 지속적인 임상연구가 있기를 기대해 본다.

중심 단어: 급성 신손상; 바이오마커

REFERENCES

1. Brar H, Olivier J, Lebrun C, Gabbard W, Fulop T, Schmidt D. Predictors of mortality in a cohort of intensive care unit patients with acute renal failure receiving continuous renal replacement therapy. *Am J Med Sci* 2008;335:342-347.
2. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol* 2010;165:9-17.
3. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:547-558.
4. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth* 2012;109:843-850.
5. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:533-539.
6. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-1024.
7. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3073-3082.
8. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4135-4142.
9. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008;118:1657-1668.
10. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:405-414.
11. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3046-3052.
12. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;61:430-439.
13. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2894-2902.
14. Price RG. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992;38 Suppl 1: S14-S19.
15. Kim MJ, Tam FW. Urinary monocyte chemoattractant pro-

- tein-1 in renal disease. *Clin Chim Acta* 2011;412:2022-2030.
16. Munshi R, Johnson A, Siew ED, et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:165-175.
 17. Ramesh G, Kwon O, Ahn K. Netrin-1: a novel universal biomarker of human kidney injury. *Transplant Proc* 2010;42:1519-1522.
 18. Alge JL, Karakala N, Neely BA, et al. Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:184-193.
 19. Kobori H, Ohashi N, Katsurada A, et al. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney diseases. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:349-354.
 20. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R25.