



Roadmap to diagnosis

만성 콩팥병 환자에서 고혈압의 진단 기준 Update: 2017 ACC/AHA 고혈압 가이드라인의 적용

전남대학교 의과대학 내과학교실

최홍상

Updated Guideline for Diagnosis of Hypertension in Chronic Kidney Disease Patients: Based on 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline

Hong Sang Choi

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Hypertension affects the majority of patients with chronic kidney disease (CKD) and increases the risk of cardiovascular disease, end-stage renal disease and mortality. Previously, many hypertension guidelines have suggested blood pressure targets in patients with CKD. Recently, the American College of Cardiology/American Heart Association 2017 Guideline for Hypertension suggests a new definition for hypertension and therapeutic targets, which were equally applied to patients with CKD. These changes reflect the results of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) study, but the renal outcome of intensive blood pressure control was not good. Furthermore, the majority of hypertension guidelines including those of the Korean Society of Hypertension and the European Society of Hypertension have retained the traditional definition. Herein, we intend to analyze in detail the effect of intensive blood pressure control on kidney through the post-hoc analyses of the SPRINT study. (Korean J Med 2019;94:263-267)

Keywords: Hypertension; Chronic kidney disease; Guideline

증 례

59세 남자가 건강 검진에서 발견된 신기능 이상으로 방문하였다. 고혈압이나 당뇨 등의 기왕력이 없는 비교적 건강한 상태였다. 혈압은 135/83 mmHg였으며, 검사상 혈청 크레아티닌(creatinine) 1.5 mg/dL로 chronic kidney disease epidemiology

collaboration (CKD-EPI) estimated glomerular filtration rate (eGFR) 50.0 mL/min/1.73 m²였으며, 임의 소변 알부민-크레아티닌 비는 430 mg/g 크레아티닌으로 측정되었다. 작년 건강 검진에서 검사한 혈청 크레아티닌은 1.3 mg/dL (eGFR 60.3 mL/min/1.73 m² by modification of diet in renal disease [MDRD] equation)였다. 환자는 기존의 고혈압 진단 기준에 따라서는

Received: 2019. 4. 30

Accepted: 2019. 4. 30

Correspondence to Hong Sang Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 160 Baekseo-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: hongsang38@hanmail.net

Copyright © 2019 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.

전고혈압(prehypertension)에 해당하지만, 개정된 2017 미국심장학회/미국고혈압학회(American College of Cardiology [ACC]/American Heart Association [AHA]) 가이드라인에 따르면 1단계 고혈압(stage 1 hypertension)으로 진단되는 환자, 단백뇨를 동반한 만성 콩팥병 환자이다.

서론

고혈압은 만성 콩팥병의 중요한 발생 원인 중 하나이자, 가장 흔한 동반 질환이다. 만성 콩팥병 환자의 고혈압 유병률은 80% 이상인데, 일반 인구에서 고혈압의 유병률이 30% 전후인 것과 비교하면 매우 높다고 할 수 있다. 만성 콩팥병 환자에서 고혈압 발생에 기여하는 인자로, 나트륨 축적, 레닌-안지오텐신 시스템 및 교감신경계의 항진 등이 있으며, 더욱 진행된 만성 콩팥병에서는 이차성 부갑상선기능항진증, 조혈호르몬제의 사용 및 산화질소 생성 장애 등이 알려져 있다. 고혈압은 만성 콩팥병 자체에 의해서 발생하기도 하고, 반대로 고혈압이 만성 콩팥병의 진행에 영향을 주기도 한다. 과거의 여러 연구들을 통하여 만성 콩팥병 환자에서 고혈압은 말기신부전으로의 진행에 중요한 독립적 위험인자임이 밝혀져 있다.

2017년 ACC/AHA가 공동으로 재정한 고혈압 가이드라인에서는 큰 폭의 변화가 있었다[1]. 가장 중요한 변경 사항은 기존에 전고혈압으로 분류되던 수축기 혈압 130-139 mmHg 또는 이완기 혈압 80-89 mmHg의 영역이 고혈압으로 편입되면서 고혈압의 진단 기준이 수축기 혈압 130 mmHg 또는 이완기 혈압 80 mmHg 이상으로 하향 조정된 것이다(Table 1).

이는 1988년 the Joint National Committee 4 (JNC4) 가이드라인 이후 약 30년 만의 변화이며, 특히 만성 콩팥병을 포함한 대부분의 질환군에서도 동일한 진단 기준이 적용되었다는 점에서 주목할 만하다.

2017 ACC/AHA 고혈압 가이드라인 변경의 배경

2017 ACC/AHA 고혈압 가이드라인에서 고혈압의 정의가 하향 조정된 데에는 단연 Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 연구의 영향이 가장 컸다. 그러나 SPRINT 연구가 발표되기 이전부터 전고혈압 영역에 해당되는 환자들에서 심혈관계 질환의 위험성이 높음이 많은 메타연구를 통해서 발표된 바 있다. 특히 전고혈압 중에서도 이번 2017 ACC/AHA 가이드라인에서 stage 1 hypertension으로 정의된 130-139/85-89 mmHg의 경우, 관상동맥 질환, 뇌졸중의 위험이 약 1.5-2배로 높다고 보고되었으며, 이와 같은 현상은 성별이나 인종에 관계 없었다. 말기신부전의 발생 역시 120-129/80-84 mmHg에서 1.44배, 130-139/85-89 mmHg에서 2.02배 증가함이 보고되어, 전고혈압이 신기능 악화에도 기여함을 보였다[2].

2015년 11월, 미국 국립보건원(National Institutes of Health) 산하 미국 국립심장·폐·혈액연구원(National Heart, Lung, and Blood Institute) 주도로 진행되었던 SPRINT 연구에서는, 당뇨병이 동반되지 않은 고위험 고혈압 환자군에서 목표 수축기 혈압을 120 mmHg 또는 140 mmHg로 무작위 배정하여 임상연구를 진행한 결과, 목표 수축기 혈압이 120 mmHg인 집중(intensive) 치료군에서 심근경색 및 기타 급성관상동맥증

Table 1. Comparison of blood pressure classification of guidelines

| sBP/dBP (mmHg) | 2003 JNC7 [11] | 2013 ESH [12] | 2013 KSH [13] | 2017 ACC/AHA [1] | 2018 ESH [14] | 2018 KSH [15] |
|--------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------|
| < /80 | Normal | Optimal | Optimal BP | Normal | Optimal | Normal |
| 120-129 and < 80 | Prehypertension | Normal (dBP 80-84) | Prehypertension stage 1 (dBP 80-84) | Elevated | Normal (dBP 80-84) | Elevated |
| 130-139 or 80-89 | Prehypertension | High normal (dBP 85-89) | Prehypertension stage 2 (dBP 85-89) | Stage 1 | High normal (dBP 85-89) | Prehypertension |
| 140-159 or 90-99 | Stage 1 | Grade 1 | Stage 1 | Stage 2 | Grade 1 | Stage 1 |
| 160-179 or 100-109 | Stage 2 | Grade 2 | Stage 2 | Stage 2 | Grade 2 | Stage 2 |
| ≥ 180/110 | Stage 2 | Grade 3 | Stage 2 | Stage 2 | Grade 3 | Stage 2 |

sBP, systolic blood pressure; dBP, diastolic blood pressure; JNC, Joint National Committee; ESH, European Society of Hypertension; KSH, Korean Society of Hypertension; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association.

후군, 뇌졸중, 심부전 그리고 심혈관 원인 사망의 1차 종료점 복합 빈도(primary composite outcome)가 유의하게 낮음을 보여주었다[3]. 이와 같은 연구 결과는 2017년 ACC/AHA 고혈압 가이드라인에서 고혈압의 진단 기준과 혈압 조절 목표치를 하향하는 데 있어 중요한 배경이 되었다.

만성 콩팥병 환자에서의 혈압 조절에 대한 연구

기존에 혈압 조절 목표치에 따른 신기능의 변화에 대한 연구는 대표적으로 세 가지의 연구가 알려져 있으며, 이는 MDRD 연구, African-American study of kidney disease and hypertension (AASK) 연구 그리고 blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2) 연구이다. 기존의 고혈압 가이드라인인 JNC 8 및 2013 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension 가이드라인 역시 신장 질환에 대한 목표 혈압 설정에 있어 이 연구들을 기초로 하고 있다. 세 연구 모두 SPRINT 연구와 유사하게 목표 혈압을 낮게 유지하는 집중 치료군과 표준 치료군으로 나누어 GFR의 변화 또는 end stage renal disease (ESRD)의 발생을 관찰하였다. MDRD 연구에서 첫 4개월에는 집중 치료군의 GFR 감소가 더 큰 것처럼 보였으나, 3년 경과 후 두 군 간의 GFR에 유의한 차이는 없었으며, ESRD로의 진행이나 사망에도 영향을 주지 못하였으나, 사후 분석에서 기저 소변 단백이 1 g/day 이상인 환자군에서는 집중 치료군의 GFR 감소가 적었음을 보인 바 있다[4]. AASK 연구 역시 집중 치료군에서 혈청 크레아티닌의 2배 증가, 말기신부전으로의 진행 및 사망 등에서 표준 치료군에 비하여 우월함을 증명하지는 못하였지만, 사후 분석에서 24시간 단백-크레아티닌비가 0.22를 초과하는 환자 하위 집단에서는 표준 치료군 대비 집중 치료군에서 주요 지표의 발생이 더 적었음을 보였다[5]. 이와 같은 연구 결과는 기존의 많은 가이드라인들에서 만성 콩팥병 환자에서 목표 혈압을 140/90 mmHg 미만으로, 단백뇨가 있는 환자의 경우 목표 혈압을 130/80 mmHg 미만으로 권고하는 배경이 되었다.

SPRINT 연구는 대상자 중 약 28% (집중 치료군 28.4%, 표준 치료군 28.1%)의 환자가 eGFR 20-60 mL/min/1.73 m²의 환자였기 때문에, 고혈압 연구로서는 만성 콩팥병 환자의 비율이 비교적 높은 연구라고 볼 수 있다. 기저에 만성 콩팥병이 있는 환자에서는 eGFR의 50% 이상 감소 또는 말기신부전으로의 진행을 포함하는 복합 종료점(composite outcome)에 있

어서 양 군 간에 유의한 차이를 증명하지 못하였다. 기저에 만성 신질환이 없는 환자군에서는 eGFR의 30% 감소 또는 60 mL/min/1.73 m² 이하로 감소하는 빈도가 집중 치료군에서 유의하게 더 증가하였다(hazard ratio [HR], 3.49; $p < 0.001$). 또한 심각한 부작용으로 전해질 이상(HR, 1.35; $p = 0.02$)이나 급성신손상 또는 급성신부전의 발생(HR, 1.66; $p < 0.001$)이 집중 치료군에서 표준 치료군에 비하여 유의하게 높았다. 따라서 SPRINT 연구에서는 수축기 혈압 120 mmHg 미만으로 혈압을 조절하는 것이 신장 사건의 발생을 의미 있게 감소시키지 못하였다. 또한 eGFR 20 mL/min/1.73 m² 미만이나 투석 중인 환자, 단백뇨가 1 g/day 이상인 환자 등은 제외되었다는 단점이 있었다. 그럼에도 불구하고 2017 ACC/AHA 고혈압 가이드라인에서는 만성 콩팥병 환자의 혈압 조절 목표치를 단백뇨에 관계없이 130/80 mmHg 미만으로 통일하여 제시하고 있다.

SPRINT 연구의 사후 분석을 통하여 본 만성 콩팥병 환자에서 고혈압 집중 치료의 득과 실

만성 콩팥병 환자에서 혈압 조절 목표에 대한 근거 자료가 부족하고 많은 논란이 있음에도 불구하고, 2017 ACC/AHA 고혈압 가이드라인에서는 만성 콩팥병 환자의 혈압 조절 목표치를 130/80 mmHg 미만으로 제시하였다. 2017 ACC/AHA 가이드라인 제정의 중요한 바탕이 된 SPRINT 연구의 사후 분석 연구들을 통하여 이와 같은 변화가 적절한지 살펴보고자 한다. 사후 연구의 그룹은 크게 세 가지로 나눌 수 있는데, 기존에 만성 콩팥병이 있었던 환자, 급성신손상이 발생한 환자, 그리고 기존에 만성 콩팥병이 없었으나 새롭게 만성 콩팥병이 발생한 환자에 대한 연구들로 구분할 수 있다.

먼저 기존에 만성 콩팥병이 있었던 2,646명의 환자에 대한 사후 분석을 보면 집중 치료군과 표준 치료군에서 각각 $123.3 \pm 0.4/66.9 \pm 0.3$ mmHg와 $136.9 \pm 0.4/73.8 \pm 0.3$ mmHg로 전체 연구와 마찬가지로 혈압 조절이 잘 되었음을 알 수 있으며, 앞에서 언급한 바와 같이 복합 종료점에 있어서 양 군 간에 유의한 차이는 없었다[6]. 다만 모든 원인의 사망(all-cause death)만을 놓고 보았을 때, 집중 치료군이 표준 치료군에 비하여 사망 위험이 약 28% 유의하게 낮았으며(HR, 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.53-0.99) 심혈관계 사망(cardiovascular death) 측면에서도 통계적으로 유의한 수준에 약간 못 미쳤지만 상당 부분 위험성을 감소시키는 경향을

보였다(HR, 0.57; 95% CI, 0.31-1.02). eGFR의 50% 이상 감소 또는 말기신부전으로의 진행을 포함하는 신장 복합 종료점(renal composite outcome)에 있어서 양 군 간에 유의한 차이는 없었다. 이와 같은 신장 사건에 대한 연구 결과를 해석함에 있어 주의해야 할 점으로, 연구 첫 6개월까지 집중 치료군에서 eGFR이 급격하게 감소하며 이 때 발생한 두 군 간의 신기능 차이가 연구 종료 시점까지 지속되는 것을 볼 수 있다. 기저치로부터 eGFR의 30% 이상 감소 위험을 비교하였을 때 집중 치료군에서 유의하게 높은 위험성을 나타내었으나(HR, 2.03; 95% CI, 1.42-2.91), 6개월째의 eGFR을 기준으로 양 군을 비교하였을 때는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 이와 같은 치료 초반의 급격한 eGFR 감소가 혈액학적 변화에 의한 것인지, 또는 혈압의 집중 치료에 의한 신손상의 결과인지 확인하기 위하여 신손상의 소변 표지자에 대한 연구가 추가로 이루어졌다. 기저에 만성 콩팥병이 있는 환자 중 978명의 환자만을 무작위로 추출하여 보관된 소변 검체에서 신장 기능, 손상, 염증 및 재생의 표지자를 검사하였다[7]. 그 결과 치료 1년 시점에서의 소변 신손상 표지자가 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 알부민뇨는 집중 치료군에서 더 큰 감소를 보였다. 이와 같은 결과를 볼 때 기저에 만성 콩팥병이 있는 환자에서 고혈압의 집중 혈압 강하 치료는 eGFR의 감소를 유발하지만 이는 실제 신손상보다는 혈액학적 영향에 의한 것일 가능성이 높으며, 모든 원인에 의한 사망과 심혈관계 사망에 이점이 있는 것으로 보인다.

SPRINT 연구 중 급성신손상 사건은 집중 치료군에서 표준 치료군보다 더 많이 발생하였으며 유의한 위험성 증가를 보였다(3.8% vs. 2.3%; HR, 1.64; 95% CI, 1.30-2.10) [8]. 급성 신손상이 발생한 288명의 환자를 대상으로 한 연구에서, 집중 치료군에서 발생한 급성신손상(187건) 중 90.4%가 완전 회복, 부분 회복된 경우까지 포함하면 95% 이상의 환자에서 신기능의 회복을 보였다. 즉 대부분의 급성신손상이 비교적 경하고, 회복되는 경과를 보인 것으로 해석된다. 기저에 만성 콩팥병이 없던 환자에서 eGFR이 30% 이상 감소하여 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 감소하는 사건 역시 집중 치료군에서 표준 치료군에 비하여 더 많이 발생하였다(3.8% vs. 1.1%; HR, 3.49; 95% CI, 2.44-5.10). 그러나 이 환자들에서도 소변 신장손상 표지자 검사상, 집중 치료군과 표준 치료군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았음을 볼 때, 혈액학적 변화에 의한 부분이 상당히 크다고 생각되며, 집중 치료군에서 새롭게

만성 콩팥병이 발생하였던 환자 중 약 25%에서 최종적으로 다시 eGFR 60 mL/min/1.73 m² 이상으로 회복되는 양상이 관찰되었다[9,10].

따라서 위의 내용을 종합하여 보면, 고혈압 집중 치료군에서 표준 치료군보다 급성신손상이나 새로운 만성 콩팥병과 같은 신장 사건이 많이 발생하였고 기저 만성 콩팥병 환자에서도 통계적으로 유의한 유익함을 증명하지 못하였지만, 신손상이 비교적 경하고 가역적이며 혈액학적 변화에 의한 부분이 많다고 볼 수 있으며 환자의 사망을 감소시킬 수 있는 이점이 있다고 정리해볼 수 있다.

결론

2017 ACC/AHA 고혈압 가이드라인에서 고혈압의 진단 기준과 목표 치료 혈압이 130/80 mmHg로 조정됨에 따라, 실제 임상현장에 적용하는 것이 적절한가에 대해서 많은 논란이 있고, 국내에서도 같은 결과를 적용할 수 있는지에 대해서 연구가 필요하다. 임상현장에서 이를 실제 적용하는 데 있어서 많은 의사들이 불편함을 느끼고 있는 것이 사실이다. 이후 2018년에 발표되었던 유럽고혈압학회와 대한고혈압학회의 가이드라인에서는 이전 2013년 가이드라인과 동일한 정의와 분류를 유지함으로써 그 방향을 달리하였다(Table 1). 그러나 대부분의 고위험군에서 치료 목표 혈압을 130/80 mmHg로 설정함으로써, 진단 기준이 130/80 mmHg로 낮아지는 것과 유사한 효과를 내었다고 평가받는다. 이와 같은 조치는 진료 일선의 불안과 혼선을 줄이면서도 적극적인 혈압 관리가 중요함을 강조한 것으로 보인다. 따라서 환자의 기저 상태 및 동반 질환 등에 따라 집중적 혈압 강하 치료의 이점과 위험성을 판단하고 개별화하여 치료를 진행하는 것이 중요하다. 만성 콩팥병 환자에서도 130/80 mmHg 이하로 조절하는 것이 미래의 사망 위험을 줄인다는 측면에서 이점이 있으며, 이와 같은 이점은 초기 GFR의 감소 또는 가역적인 신기능 감소로 대변되는 신장 위험성을 상회한다고 생각되므로, 심혈관계 고위험군 환자에서 신기능이 낮더라도 적극적인 혈압 강하를 시도하고 부작용 발생을 면밀하게 관찰하는 것이 필요하겠다.

중심 단어: 고혈압; 만성 콩팥병; 가이드라인

REFERENCES

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-e115.
2. Huang Y, Su L, Cai X, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J* 2014;167:160-168.
3. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.
4. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.
5. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-929.
6. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2812-2823.
7. Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis* 2019;73:21-30.
8. Rocco MV, Sink KM, Lovato LC, et al. Effects of intensive blood pressure treatment on acute kidney injury events in the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis* 2018;71:352-361.
9. Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:555-563.
10. Zhang WR, Craven TE, Malhotra R, et al. Kidney damage biomarkers and incident chronic kidney disease during blood pressure reduction: a case-control study. *Ann Intern Med* 2018;169:610-618.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
13. Shin J, Park JB, Kim KI, et al. 2013 Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: part I-epidemiology and diagnosis of hypertension. *Clin Hypertens* 2015;21:1.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
15. Guideline Committee of the Korean Society of Hypertension. 2018 Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Seoul: The Korean Society of Hypertension, 2018.