

만성신장질환 코호트의 국제 공동 연구(iNET-CKD)

서울대학교 의과대학 신장내과 오국환*

질병관리본부 질병예방센터 만성질환예방과 김경화, 김일열

*교신저자 : ohchris@hanmail.net, 02-2072-0776

초 록

만성신장질환의 조기 진단 및 치료에 대한 의학적, 사회적 중요성이 커짐에 따라 우리나라를 비롯한 전 세계 각국은 2000년대부터 근거중심의 표준화된 만성신장질환 임상진료 지침 마련을 위한 코호트들을 구축하였다. 질병관리본부가 주축이 되어 2011~2016년 구축한 대한민국 만성신장질환 연구 결과를 토대로 서구 및 아시아 각국의 만성신장질환 코호트 연구자들과의 컨소시움에 참여하여, 국제적인 만성신장질환 비교 연구 및 메타분석을 시행하고 있다. 우리나라 만성신장질환 코호트에서 나타난 사망률과 심혈관계 사건 발생률은 미국(CRIC) 등 서구인 코호트에 비해 낮은 반면 신기능 감소 속도와 말기신부전으로의 진행 속도는 상대적으로 더 빠른 경향을 보였다. 국내 만성신장질환 코호트를 통해 확인한 대한민국 혈압조절률은 전 세계 다른 국가에 비해 높게 나타났다. 향후 iNET-CKD 컨소시움을 통해 타 국가 만성신장질환과의 비교 연구를 수행하여 한국인 만성신장질환 코호트의 차별점을 분석하고자 한다.

주요 검색어 : 만성신장질환, 만성콩팥병, 국가 간 만성신장질환 비교연구, 국제공동연구

들어가는 말

만성신장질환의 조기 진단 및 치료에 대한 의학적, 사회적 중요성이 커짐에 따라 2000년대부터 전 세계적으로 여러 선진국에서는 근거 중심의 표준화된 임상진료 지침 마련을 위해 만성신장질환에 대한 임상진료지침을 세우고 있으며, 이의 근간이 되는 만성신장질환 코호트 구축을 2000년대부터 시작하였다. 이 코호트들은 만성신장질환에 대한 역학적인 지식을 얻고, 만성신장질환의 진행과 예후에 직접적인 연관성이 있는 심혈관계 합병증의 위험인자 추적 및 고위험군 선별을 목적으로 하고 있다.

미국에서는 2001년 CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) 사업을 시작하였으며(Feldman, 2003; Lash, 2009), 2005년 일본에서 CKD-JAC (Chronic Kidney Disease-Japan Cohort)(Imai, 2008; Imai, 2010), 2008년에 시작된 캐나다의 CanPREDDICT

(Levin, 2013), 2011년에 구축된 중국의 C-STRIDE (Gao 2014) 외에도, 독일의 GCKD (Eckardt, 2012), 프랑스의 CKD-REIN (Stengel, 2014) 후주의 CKD,QLD (Venuthurupalli, 2012) 등 최근에 다수의 국가에서 코호트 연구가 시작하였고 각기 자국의 인구학적, 유전적 특성을 반영한 만성신장질환 코호트를 확립하여 5년 이상의 장기간 추적 관찰 사업을 시행 중에 있다.

국내에서도 질병관리본부가 주축이 되어 만성신장질환 코호트(KNOW-KIDNEY)를 구축하였다. 이는 한국의 만성신장질환 연구를 대표하는 다기관 코호트로서, 2011년 1월부터 2016년까지 6년 동안 총 3,776명을 등록하였고 성인, 소아 만성신장질환과 신장이식 후 발생한 만성신장질환 등 다양한 서브코호트로 이루어져 있다. 그 중에서도 특히 성인의 만성신장질환으로 이루어진 KNOW-CKD 코호트는 투석을 시행하고 있지 않는 성인 만성신장질환 1~5기 환자정보를 모두 포함하고 있다.

만성신장질환의 단계에 따라 1~2기 30%, 3기 40%, 4기 23%, 투석전 5기 7%정도로 고르게 분포되어 있으며, 신장질환의 원인에 따라 크게 4개의 원인 질환군 즉, 사구체신염, 당뇨병성 신증, 고혈압성 신병증과 상염색체 우성 다낭성 신질환으로 구분하였다[1].

KNOW-CKD 코호트에서는 중앙화된 검사실에서 중요 검사결과 값을 얻고 있으며 높은 추적 관찰률을 유지하고 있다. 또한 심혈관계 합병증 발생을 효과적으로 예측하기 위해 관상동맥 CT 혈관 조영술(coronary CT angiography), 맥파속도(pulse wave velocity, PWV), 심초음파검사(echocardiography) 등 고가의 검사를 수행하여 임상데이터를 수집한다는 점은 타 국가의 코호트에 비교하여 KNOW-CKD 코호트가 가진 장점이라고 할 수 있다.

이러한 KNOW-CKD 코호트를 통한 실적은 앞서 구축된 CKD-JAC(일본)이나 같은 해 구축된 C-STRIDE (중국) 코호트에 비해 월등히 앞선 수준이라고 할 수 있다.

한편, 위에서 언급한 CRIC의 연구자들을 중심으로 전 세계 만성신장질환 코호트 연구자들의 연대 컨소시엄(iNET-CKD)이 결성되어 민족 간의 비교 연구 및 특정 연구 결과에 대한 타 코호트에서의 유효성 연구가 진행되고 있으며[2], 최근에는 국가 간 성인 만성신장질환의 고혈압 조절 양상을 비교한 연구[3]와 임상적인 예후를 비교한 연구 논문[4]이 발표되어 이를 소개하고자 한다.

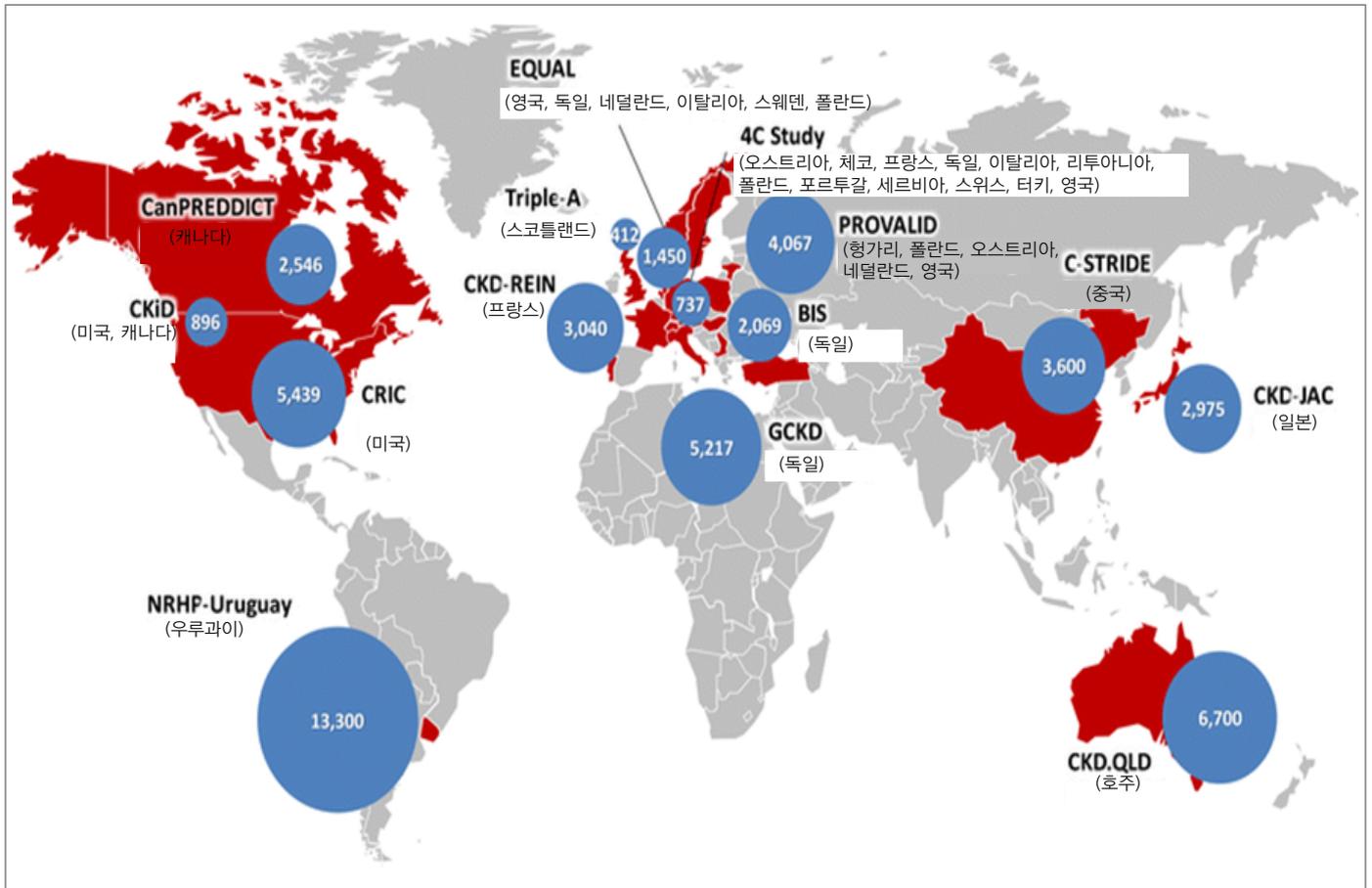


그림 1. 각 나라의 만성신장질환 코호트 및 등록 환자 수

※ BIS: The Berlin Initiative Study; C-STRIDE: Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease; CanPREDDICT: Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events; CKD-JAC: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study; CKD-QLD: Chronic Kidney Disease in Queensland; CKD-REIN: Chronic Kidney Disease Renal Epidemiology and Information Network study; CKiD: Chronic Kidney Disease in Children; CORE-CKD: Cardiovascular Events or Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Multi center study; CRIC: Chronic Renal Insufficiency Cohort; EQUAL: The Europe Quality Study on Treatment in Advanced Chronic Kidney Disease; GCKD: German Chronic Kidney Disease Study; NHRP: National Renal Healthcare Program; PROVALID: Prospective Nephrological Disease-Netherlands; Triple-A: The triple A Kidney Project; 4C Study: The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease

몸 말

1. 국가 간 만성신장질환 비교 연구 개요(iNET-CKD)

KNOW-CKD 연구자들은 만성신장질환 국가 간 비교 연구를 위해 전 세계 각국의 대표적인 만성신장질환 코호트 연구자들로 이루어진 International NETwork of Chronic Kidney Disease Cohort Studies(iNET-CKD)에 참여하여 국가 간 만성신장질환(CKD) 임상 경과를 비교하는 연구를 수행하였다. 본 연구의 목적은 iNET-CKD에 참여하는 각국의 자료를 메타 분석하여 환자들의 신기능 악화 속도와 사망 위험 비교, CKD 병기와 신기능 악화 속도 또는 사망 위험간의 관련성을 국가별로 파악하고 비교하는 것이다.

2. 만성신장질환의 혈압 조절에 대한 국가 간 비교 연구

본 연구는 전 세계의 총 17개 만성신장질환 코호트 및 일반인구집단 코호트 34,602명을 대상으로 진행하였으며, 평균 연령은 약 60세로 남성이 더 많은 편이었다. 평균 수축기 혈압을 기준으로 혈압은 KNOW-CKD 코호트가 가장 낮았으며, 프랑스의 CKD-REIN(French Chronic Kidney Diseases-Renal Epidemiology and Information Network study) 코호트가 가장 높았다. 평균 이완기 혈압을 기준으로 하였을 때 가장 낮은 코호트는 캐나다의 CanPREDDICT(Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events)이었으며, 가장 높은 코호트는 인도의 ICKD였다.

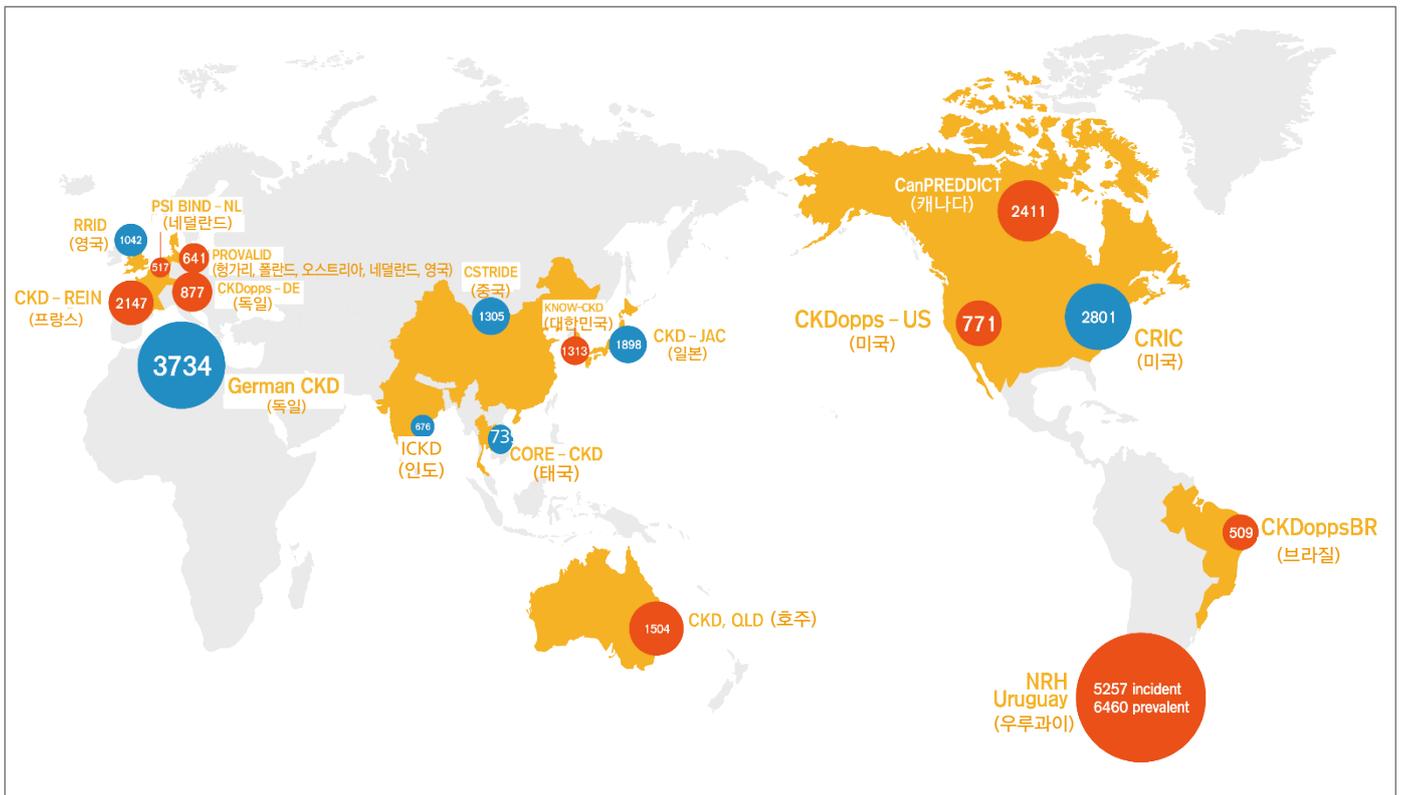


그림 2. 만성신장질환의 혈압조절 비교 연구에 참여한 국가

※ C-STRIDE: Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease; CanPREDDICT: Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events; CKD-JAC: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study; CKDops BR: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Brazil; CKDops DE: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Germany; CKDops US: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study United States; CKD-QLD: Chronic Kidney Disease in Queensland; CKD-REIN: Chronic Kidney Disease Renal Epidemiology and Information Network study; CORE-CKD: Cardiovascular Events or Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Multi center study; CRIC: Chronic Renal Insufficiency Cohort; GCKD: German Chronic Kidney Disease Study; ICKD: Indian Chronic Kidney Disease Study; KNOW-CKD: Korean Cohort Study for Outcome on Patients With Chronic Kidney Disease; NHRP: National Renal Healthcare Program; PSI BIND-NL: String of Pearls Initiative Biobank of Nephrological Disease; PROVALID: Prospective Nephrological Disease-Netherlands; RRID: Renal Risk in Derby

각 국가별 조절되지 않는 혈압(uncontrolled hypertension)을 $\geq 130/80\text{mmHg}$, $\geq 140/90\text{mmHg}$, $\geq 150/90\text{mmHg}$ 로 두고 그 비율을 계산한 내용이 표 1에 기술되어 있다. 전반적으로 북아메리카, 아시아의 고소득 국가인 한국과 일본, 호주의 환자들이 혈압이 잘 조절되는 것으로 확인되었고, 특히 $\geq 140/90\text{mmHg}$ 을 기준으로 하였을 때, 조절이 안 되는 고혈압(uncontrolled hypertension)의

비율은 27.3%로 KNOW-CKD 코호트가 가장 낮은 것을 확인할 수 있었다.

조절되지 않는 고혈압의 유병률을 비교하였을 때, $\geq 140/90\text{mmHg}$ 을 기준으로 할 경우 한국의 KNOW-CKD에서 0.65로 가장 낮은 것을 확인할 수 있었다.(나이, 성별, 당뇨 여부, 추정 사구체여과율, 심혈관계질환, 비만 여부, 단백질뇨 여부, 교육

표 1. 혈압 조절 비교 연구에 참여한 국가 간 수축기 및 이완기 혈압 비교

연구명	수축기 혈압 (평균, 표준편차)	이완기 혈압 (평균, 표준편차)	혈압 $\geq 130/80$ (%)	혈압 $\geq 140/90$ (%)	혈압 $\geq 150/90^{\dagger}$ (%)
신장질환 코호트					
아시아					
CKD-JAC(일본)	132.2 (18.0)	76.6 (11.7)	60.6	32.6	19.9
CORE-CKD(태국)	138.9 (18.6)	77.7 (12.0)	73.1	45.5	27.4
CSTRIDE(중국)	133.8 (17.6)	82.8 (11.1)	75.8	40.1	24.9
ICKD(인도)	135.2 (19.8)	83.2 (10.8)	80.2	47.3	32.7
KNOW-CKD(대한민국)	129.2 (16.8)	76.6 (11.1)	60.5	27.3	17.8
호주					
CKD-QLD(호주)	133.6 (20.2)	71.4 (11.6)	64.0	38.5	24.1
유럽					
CKD-REIN(프랑스)	143.9 (20.2)	78.5 (12.2)	83.8	60.9	42.6
CKDopps DE(독일)	138.5 (16.7)	76.2 (9.9)	79.7	49.5	23.6
GCKD(독일)	140.6 (20.6)	78.7 (12.0)	75.2	51.0	38.0
PSI BIND-NL(네델란드)	138.9 (19.8)	82.5 (11.7)	77.2	50.1	41.5
북미					
CanPREDDICT(캐나다)	134.3 (20.0)	70.8 (11.9)	63.6	37.5	23.6
CKDopps US(미국)	136.6 (20.8)	72.7 (11.8)	66.4	43.5	23.7
CRIC(미국)	131.0 (22.3)	71.2 (12.9)	54.3	33.9	20.9
남미					
CKDopps BR(브라질)	134.1 (21.0)	79.3 (12.0)	79.2	49.5	32.3
NRHP prevalent(우루과이)	133.1 (20.6)	75.7 (12.3)	70.6	43.6	27.9
일반인구 코호트					
NRHP incident(우루과이)	134.7 (22.4)	76.0 (12.9)	70.9	46.7	30.2
PROVALID(유럽 5개국)*	136.4 (20.4)	77.8 (11.8)	81.0	46.6	7.9
RRID(영국)	134.7 (19.1)	70.9 (11.1)	61.7	37.6	20.2

※ C-STRIDE: Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease; CanPREDDICT: Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events; CKD-JAC: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study; CKDopps BR: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Brazil; CKDopps DE: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Germany; CKDopps US: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study United States; CKD-QLD: Chronic Kidney Disease in Queensland; CKD-REIN: Chronic Kidney Disease Renal Epidemiology and Information Network study; CORE-CKD: Cardiovascular Events or Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Multi center study; CRIC: Chronic Renal Insufficiency Cohort; GCKD: German Chronic Kidney Disease Study; ICKD: Indian Chronic Kidney Disease Study; KNOW-CKD: Korean Cohort Study for Outcome on Patients With Chronic Kidney Disease; NHRP: National Renal Healthcare Program; PSI BIND-NL: String of Pearls Initiative Biobank of Nephrological Disease; PROVALID: Prospective Nephrological Disease-Netherlands(Hungary, Poland, Austria, Netherlands, United States); RRID: Renal Risk in Derby

[†] 60세 이상 환자 중 백분율

수준, 흡연 여부 등을 보정한 비교치).

각 국가 코호트별로 혈압약의 처방 패턴도 확인하였다. ACE 억제제(ACE inhibitor), 안지오텐신수용체길항제(ARB) 등의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 억제제(RAAS inhibitor, Renin-Angiotension-Aldosterone System inhibitor)는 54%에서 91%, 이뇨제(diuretics)는 11%에서 79%까지, 베타차단제(beta-blocker)는 22%에서 70%까지, 칼슘통로차단제(calcium channel blocker)는 27%에서 75%까지 다양하게 사용되었다. KNOW-CKD 코호트에서는 여러 혈압약 중에서도 신기능 보존과 단백뇨 감소효과가 상대적으로 더 높은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 억제제(RAAS inhibitor)를 사용하는 비율이 전 세계 코호트 중 가장 높게 나타났다.

3. 만성신장질환의 신기능 감소와 사망에 대한 국제 비교 연구

각 국가별 코호트에 대한 단순 비교가 아닌 주요 인자들을 보정하여 만성신장질환의 악화 및 사망에 대해 비교한 연구결과가 Kidney International(2019.9월호)에 게재되었다. 본 비교 연구에는 총 8개국의 대표 코호트 연구자들이 참여하였고 총 23,484명의 환자를 분석하였다. 각 국가의 코호트별 기본적인 특성은 다음 표 2에 있다. KNOW-CKD 코호트에 등록된 환자들의 경우, 평균 나이가 ICKD 코호트 다음으로 젊은 편이었고(평균 58세), 여성의 비율이 36%로 CKD-JAC, ICKD 코호트와 같은 아시아 코호트와 비슷한 수준이었으나 서양 코호트에 비해서는 낮았다. 또한 고혈압을 진단받은 비율이 99%에 육박하여 모든 코호트 중

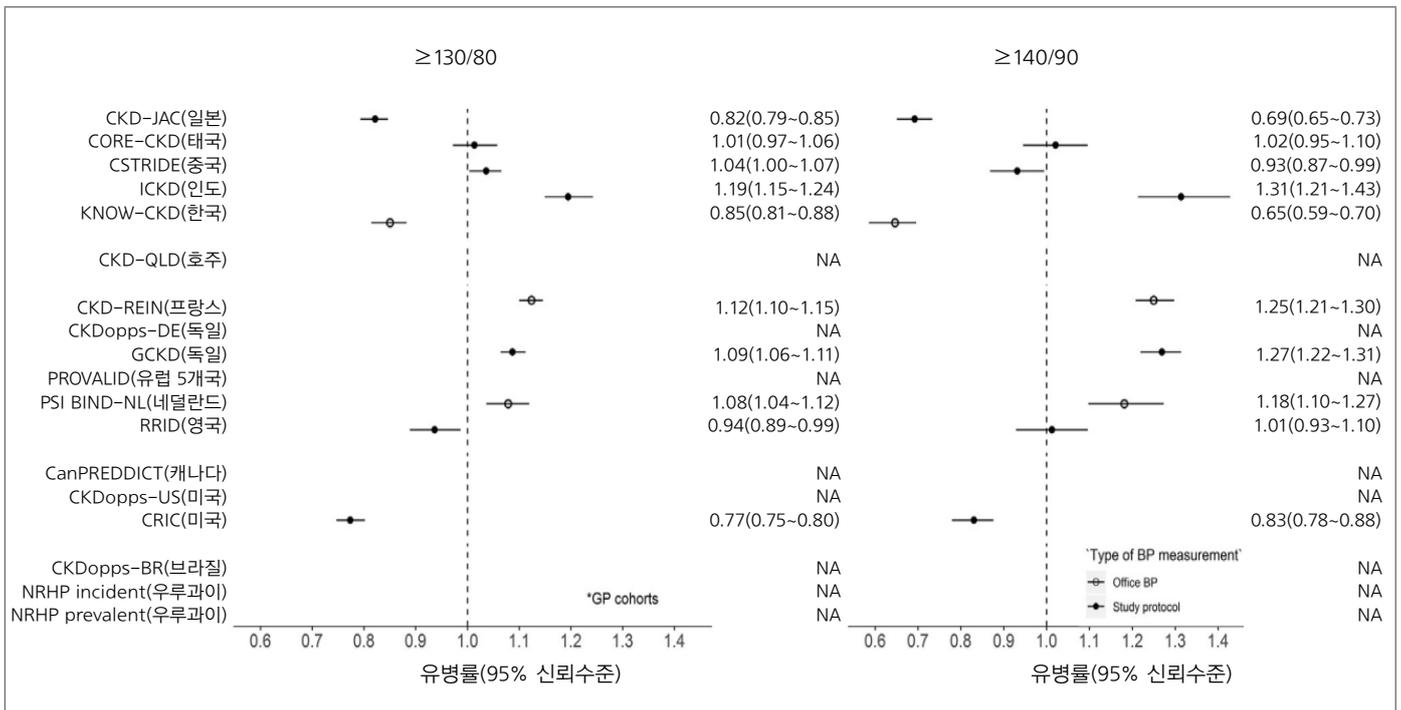


그림 3. 나이, 성별, 당뇨병 유무, 추정 사구체여과율, 심뇌혈관질환, 비만, 단백뇨, 교육수준, 흡연 여부 상태 여부에 의한 고혈압 유병률 비교

※ C-STRIDE: Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease; CanPREDDICT: Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events; CKD-JAC: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study; CKDopps BR: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Brazil; CKDopps DE: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Germany; CKDopps US: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study United States; CKD-QLD: Chronic Kidney Disease in Queensland; CKD-REIN: Chronic Kidney Disease Renal Epidemiology and Information Network study; CORE-CKD: Cardiovascular Events or Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Multi center study; CRIC: Chronic Renal Insufficiency Cohort; GCKD: German Chronic Kidney Disease Study; ICKD: Indian Chronic Kidney Disease Study; KNOW-CKD: Korean Cohort Study for Outcome on Patients With Chronic Kidney Disease; NA: not available; NHRP: National Renal Healthcare Program; PSI BIND-NL: String of Pearls Initiative Biobank of Nephrological Disease(Hungary, Poland, Austria, Netherlands, United States); PROVALID: Prospective Nephrological Disease-Netherlands; RRID: Renal Risk in Derby

표 2. 만성신장질환 예후 비교 연구에 참여한 8개 코호트의 기본 특성

연구명	CKD-QLD	RIISC	CRIC	KNOW-CKD	Can-PREDDICT	NRHP	CKD-JAC	ICKD	총계
국가	호주	영국	미국	대한민국	캐나다	우루과이	일본	인도	
환자수	966	766	3,342	1,245	2,284	12,309	2,374	198	23,484
추적기간 [연; 중간값(IQR)]	2.3 (1.3~3.2)	3.6 (2.1~5.1)	8.1 (3.8~10.0)	3.0 (1.7~4.2)	3.8 (2.1~5.0)	5.0 (2.7~7.5)	3.9 (2.8~4.0)	2.7 (1.6~3.6)	4.1 (2.5~6.8)
연령 [세; 중간값 (IQR)]	72 (63~80)	65 (53~76)	61 (53~67)	58 (50~65)	71 (61~77)	72 (64~78)	62 (54~69)	50 (42~58)	68 (59~75)
여성 [n (%)]	460 (48)	294 (38)	1,508 (45)	449 (36)	845 (37)	5,180 (42)	862 (36)	69 (35)	9,667 (41)
당뇨병 [n (%)]	480 (50)	353 (46)	1,721 (52)	553 (44)	1,104 (48)	4,481 (36)	868 (37)	48 (24)	9,608 (41)
고혈압 [n (%)]	909 (94)	561 (73)	2,995 (90)	1,232 (99)	2,214 (97)	10,852 (88)	2,194 (92)	173 (87)	21,133 (90)
심혈관계질환유병 [n (%)]	563 (58)	286 (37)	1,210 (36)	91 (7)	1,051 (46)	3,995 (32)	552 (23)	14 (7)	7,762 (33)
흡연 [n (%)]	65 (8)	96 (13)	439 (13)	192 (15)	-	757 (6)	336 (17)	16 (8)	1,901 (9)
체질량지수 (kg/m ² ; mean±SD)	31±8	30±7	32±8	25±3	30±7	29±6	24±4	25±5	29±7
수축기혈압 (mmHg; mean±SD)	130±18	132±21	130±22	128±16	134±20	133±21	131±18	136±20	132±21
사구체여과율 [ml/min/1.73m ² ; 중간값 (IQR)]	34 (26~42)	30 (23~39)	40 (31~48)	35 (26~47)	27 (21~34)	38 (29~46)	31 (23~40)	38 (33~49)	36 (27~45)
45 to <60 ml/min/1.73m ² [n (%)]	194 (20)	106 (14)	1,189 (36)	349 (28)	70 (3)	3,399 (28)	276 (12)	66 (33)	5,651 (24)
30 to <45 ml/min/1.73m ² [n (%)]	422 (44)	270 (35)	1,428 (43)	447 (36)	779 (34)	5,570 (45)	1,005 (42)	94 (47)	10,017 (43)
15 to <30 ml/min/1.73m ² [n (%)]	350 (36)	390 (51)	725 (22)	449 (36)	1,435 (63)	3,340 (27)	1,093 (46)	38 (19)	7,824 (33)
알부민뇨 [mg/g; median (IQR)]	80 (13~557)	255 (49~1,015)	73 (11~561)	39 (11~128)	134 (26~698)	0 (0~0)	408 (89~1,157)	-	12 (1~316)
단백뇨 [mg/g; median (IQR)]	-	-	-	-	-	-	-	409 (241~956)	-
경도의 단백뇨	278 (30)	130 (18)	1,252 (39)	485 (41)	591 (28)	9,104 (77)	289 (13)	7 (11)	12,381 (56)
중등도의 단백뇨	311 (33)	256 (35)	887 (27)	570 (48)	742 (35)	711 (6)	655 (30)	32 (49)	4,207 (19)
심한 단백뇨	353 (37)	338 (47)	1,081 (34)	135 (11)	804 (38)	1,965 (17)	1,211 (56)	26 (40)	5,631 (25)
혈색소 (g/dl; mean±SD)	12.4±1.9	12.3±1.7	12.5±1.8	12.4±1.9	12.4±1.6	12.7±1.9	12.3±1.8	12.2±2.1	12.5±1.8
인 (mg/dl; mean±SD)	3.8±0.7	3.5±0.7	3.8±0.7	3.7±0.6	3.7±0.7	3.9±1.3	3.4±0.6	3.8±0.9	3.7±0.9
칼슘 (mg/dl; mean±SD)	9.2±0.5	9.3±0.6	9.2±0.5	9.1±0.5	9.3±0.5	9.3±0.9	9.1±0.5	9.3±0.9	9.2±0.7
중탄산농도 (mEq/l; mean±SD)	25.5±3.3	23.8±3.5	24.2±3.2	25.0±3.4	25.6±3.4	23.9±3.9	-	-	24.7±3.5
혈청 알부민(g/dl; mean±SD)	4.0±0.3	4.2±0.5	3.9±0.5	4.1±0.4	4.0±0.4	4.1±0.5	4.0±0.4	4.5±0.8	4.0±0.5
총콜레스테롤(mg/dl; mean±SD)	171±44	183±52	183±46	170±39	165±45	195±49	196±43	171±53	187±48
HDL (mg/dl; mean±SD)	46±14	-	47±15	47±15	46±17	48±15	55.0±19	48±19	48±16
LDL (mg/dl; mean±SD)	82±37	-	102±36	93±31	86±33	115±42	110±32	100±42	106±39
중성지방 [mg/dl; median (IQR)]	151 (106~221)	142 (105~213)	131 (92~190)	137 (96~202)	142 (100~213)	140 (102~199)	140 (98~204)	142 (108~206)	139 (99~200)

* HDL, 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL); high-density lipoprotein; LDL, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL); low-density lipoprotein

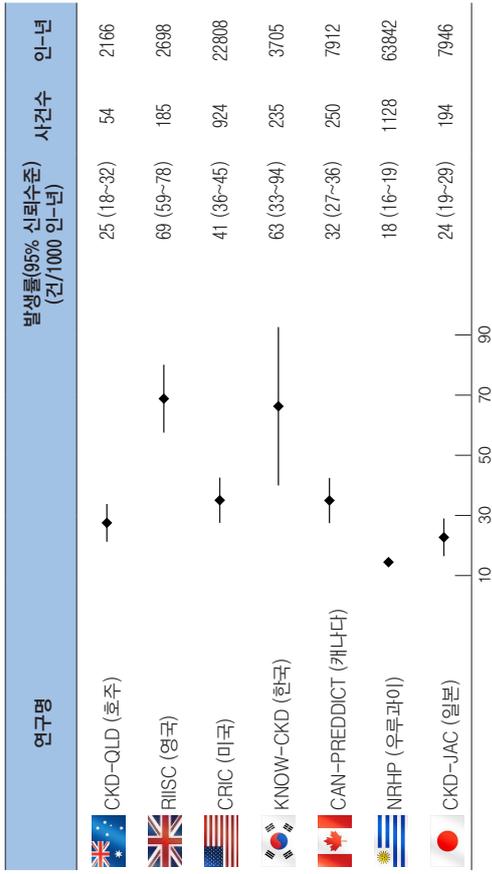


그림 5. 말기신부전(ESRD) 발생률

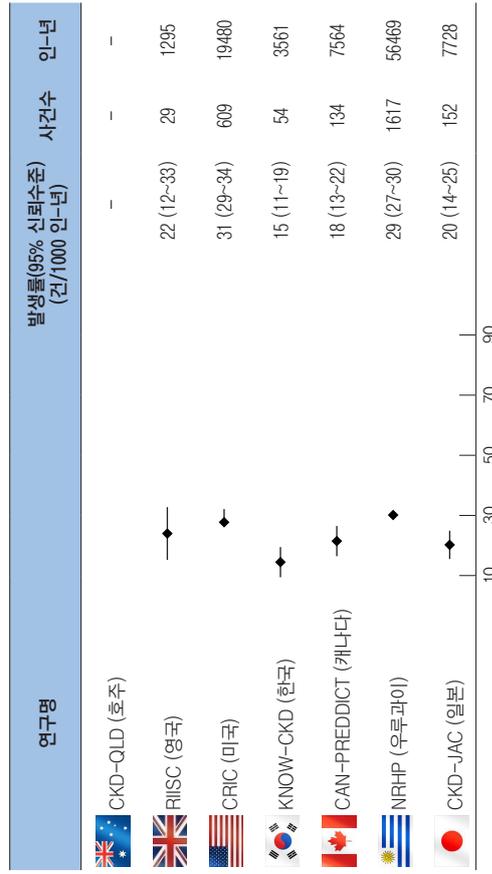


그림 7. 심혈관계질환 발생률

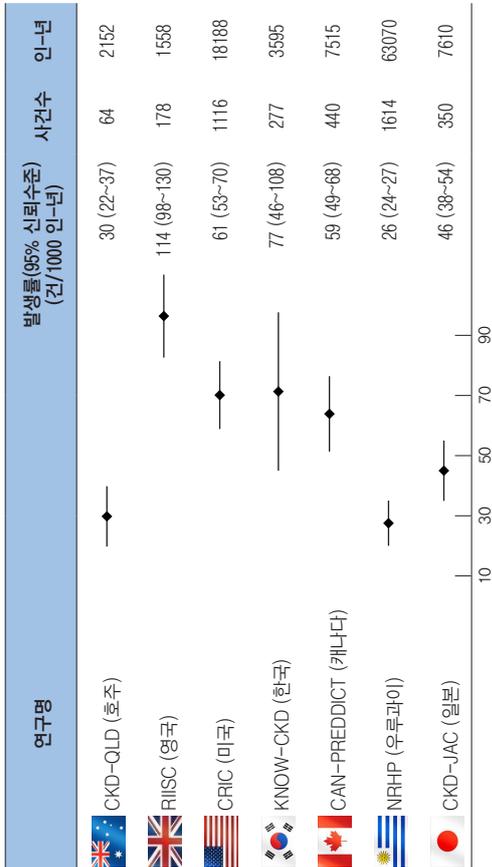


그림 4. 만성신장질환 악화 발생률

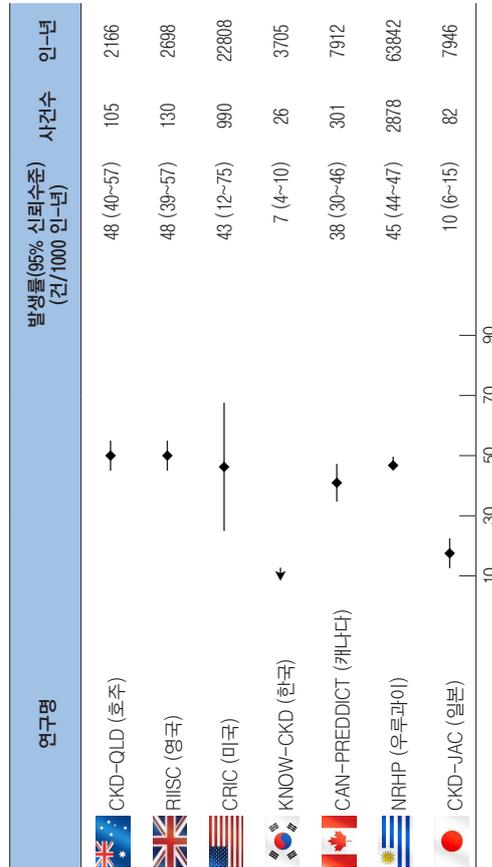


그림 6. 사망률

가장 높았으나, 실제 측정된 수축기 혈압은 평균 128mmHg로 가장 조절이 잘 되는 것으로 확인되었다. 체질량지수(BMI, Body mass index)도 다른 아시아 코호트와 마찬가지로 낮은 편이었다. 총 4가지의 결과를 비교하였으며, 만성신장질환의 악화(CKD progression)는 사구체여과율(eGFR)이 등록 당시 기저 값에 비해 50% 이상 감소하였거나, 투석 및 이식을 진행한 경우, 말기신부전(ESRD)은 투석 및 신장이식을 받게 된 경우, 사망(Death) 여부와 심혈관계사건(Cardiovascular event)은 심혈관계질환이 발생한 경우로 나누어 분석하였으며, 결과는 다음과 같다. 모든 결과는 코호트 입적 당시의 나이, 성별, 사구체여과율로 보정하여 분석한 것이다. 우리나라 코호트인 KNOW-CKD의 경우, 타 국가에 비해 만성신장질환의 악화(CKD progression) 및 말기신부전(ESRD)에 대한 발생률(adjusted incidence rate)은 높은 편이었으나, 상대적으로 사망 및 심혈관계사건(CV outcome)은 가장 낮은 수준이었다.

맺는 말

이전의 국가 간 만성신장질환 비교 연구는 각 국가별로 등록된 CKD 환자의 criteria가 조금씩 다르다는 점, CKD-EPI¹⁾ 공식으로 계산한 추정 사구체여과율로 결과를 정의하였으나, 아시아 국가에서는 아직 완전히 확인 검증(validation)이 되지 못했다는 점, 마지막으로 각 코호트별로 표준화된 결과에 대한 정의가 없었다는 점을 한계로 언급할 수 있겠다. 하지만, iNET-CKD는 국제적인 CKD 코호트들을 통합 분석하여 국가별 특성을 확인했다는 큰 장점을 가지고 있으며 이를 통해 각 국가별로 각기 다른 만성신장질환 관리의 필요성을 제시했다는 데 큰 의미가 있다. 각 국가별로 어떤 점에 더 초점을 두어 만성신장질환에 대한 관리를 해야 할지 알려준다는 점에서 큰 의미를 갖는다. 특히 우리나라 만성신장질환 환자의 경우 서구 국가에 비해 혈압조절 정도는 매우 우수하였고, 사망률과 심혈관계 합병증 발생은 상대적으로 낮게 나타났다.

하지만 말기신부전으로 진행되어 투석 또는 신장이식을 받는 경우가 더 높게 나타남을 알 수 있었으며, 이는 말기신부전으로 진행하여 투석 또는 신장이식을 받게 되는 위험이 더 높은 것을 알 수 있어서, 한국인의 인구 의학적 혹은 유전적 특성에 맞는 만성신장질환 정책을 수립이 필요함을 시사한다고 할 수 있겠다.

① 이전에 알려진 내용은?

만성신장질환은 심혈관계 합병증과 사망률을 증가시키며, 투석 등 말기신부전에 이르는 주요 위험 요인이다.

② 새로이 알게 된 내용은?

만성신장질환의 임상적인 경과와 예후는 국가 간의 차이가 존재한다. 우리나라와 일본 등 동아시아 국가의 만성신장질환은 심혈관계 사건 발생과 사망 위험은 서구 만성신장질환에 비해서는 낮은 편이나, 그 대신 신장기능이 악화되어 말기신부전으로의 진행 위험은 더 높다.

③ 시사점은?

본 연구는 각 코호트별로 표준화된 결과에 대한 정의가 없었다는 한계가 있지만 국제적인 CKD 코호트들을 국가별로 분석하였다는 매우 큰 장점을 가지고 있고 각 국가별로 어떤 점에 더 초점을 두어 만성신장질환에 대한 관리를 해야 할지 알려준다는 점에서 큰 의미를 갖는다.

참고문헌

1. Dienemann T, Fujii N, Orlandi P, Nessel L, Furth SL, Hoy WE, Matsuo S, Mayer G, Methven S, Schaefer F, Schaeffner ES, Solá L, Stengel B, Wanner C, Zhang L, Levin A, Eckardt KU, Feldman HI. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts. *BMC Nephrology*. 2016 Sep 2;17(1):121.
2. Oh KH, Park SK, Park HC, Chin HJ, Chae DW, Choi KH, Han SH, Yoo TH, Lee K, Kim YS, Chung W, Hwang YH, Kim SW, Kim YH, Kang SW, Park BJ, Lee J, Ahn C. Representing KNOW-CKD Study Group. KNOW-CKD (KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease): design and methods. *BMC*

1) Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration

Nephrology. 2014 May 19;15:80.

3. Alencar de Pinho N, Levin A, Fukagawa M, Hoy WE, Pecoits-Filho R, Reichel H, Robinson B, Kitiyakara C, Wang J, Eckardt KU, Jha V, Oh KH, Sola L, Eder S, deBorst M, Taal M, Feldman HI, Stengel B, International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD). Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2019 Oct;96(4):983-994.
4. Orlandi PF, Huang J, Fukagawa M, Hoy W, Jha V, Oh KH, Sola L, Cockwell P, Levin A, Feldman HI, iNET-CKD Collaborators. A collaborative, individual-level analysis compared longitudinal outcomes across the International Network of Chronic Kidney Disease (iNETCKD) cohorts. *Kidney International*. 2019 Nov;96(5):1217-1233.

※ 이 글은 질병관리본부 만성질환예방과에서 발주한 다년도 과제 「유형별 만성신장질환 생존 및 신기능 보존 장기추적조사연구(2019E320100)」가 참여한 국제공동연구 결과를 요약·정리하였습니다.

Abstract

International Network of Chronic Kidney Disease Cohort Studies (iNET-CKD)

Oh Kook-Hwan

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

Kim Kyoung Hwa, Kim Il Yoel

Division of Chronic Disease Prevention, Center for Disease Prevention, KCDC

As the medical and social importance of early diagnosis and treatment of chronic kidney disease (CKD) grows, leading countries, including Korea, established CKD cohorts with an aim to establish evidence-based standardized clinical practice guidelines. Based on the results of the 2011-2016 KoreaN cohort study for Outcome on patient With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD) led by the Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC) KNOW-CKD participated in consortium of global CKD cohort researches (International Network of CKD cohort studies, iNET-CKD), to promote collaborative research, foster expertise exchange, and create opportunities for research training. Recently, the iNET-CKD published two critical comparative and meta-analysis studies on the international variation of blood pressure control and CKD outcomes. Compared to other participating countries, Korean CKD subjects recorded well controlled blood pressure, However While the Korean CKD exhibited higher overall survival rates and cardiovascular event free survival, they showed a higher risk of CKD progression. This study suggested that continued international collaboration through iNET-CKD, offers opportunities for future productive collaborative and comparative investigations involving CKD cohorts.

Keywords: chronic kidney disease (CKD), i-NET CKD, CKD progression study

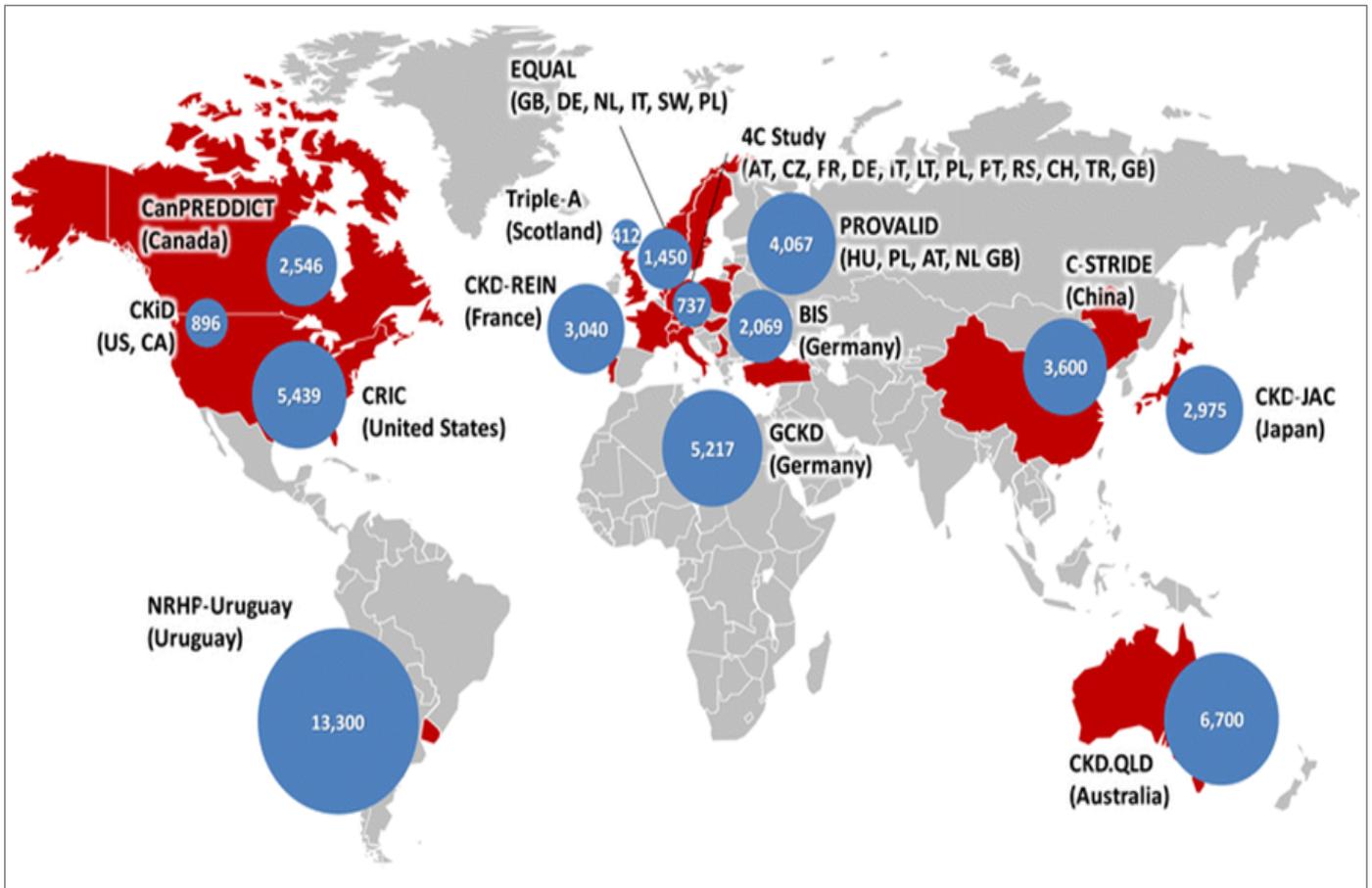


Figure 1. iNET-CKD Participating Countries

※ Red marks the origin of the study; Blue: circles represent the corresponding sample sizes

C-STRIDE: Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease, CanPREDDICT: Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events, CKD-JAC: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study, CKDopps BR: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Brazil, CKDopps DE: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Germany, CKDopps US: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study United States; CKD-QLD: Chronic Kidney Disease in Queensland, CKD-REIN; Chronic Kidney Disease Renal Epidemiology and Information Network study, CORE-CKD; Cardiovascular Events or Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Multi center study, CRIC: Chronic Renal Insufficiency Cohort, GCKD: German Chronic Kidney Disease Study, ICKD; Indian Chronic Kidney Disease Study, KNOW-CKD: Korean Cohort Study for Outcome on Patients With Chronic Kidney Disease, NA: not available, NHRP: National Renal Healthcare Program, PR: Prevalence ratio, PSI BIND-NL; String of Pearls Initiative Biobank of Nephrological Disease(Hungary, Poland, Austria, Netherlands, United States), PROVALID; Prospective Nephrological Disease-Netherlands, RRID: Renal Risk in Derby

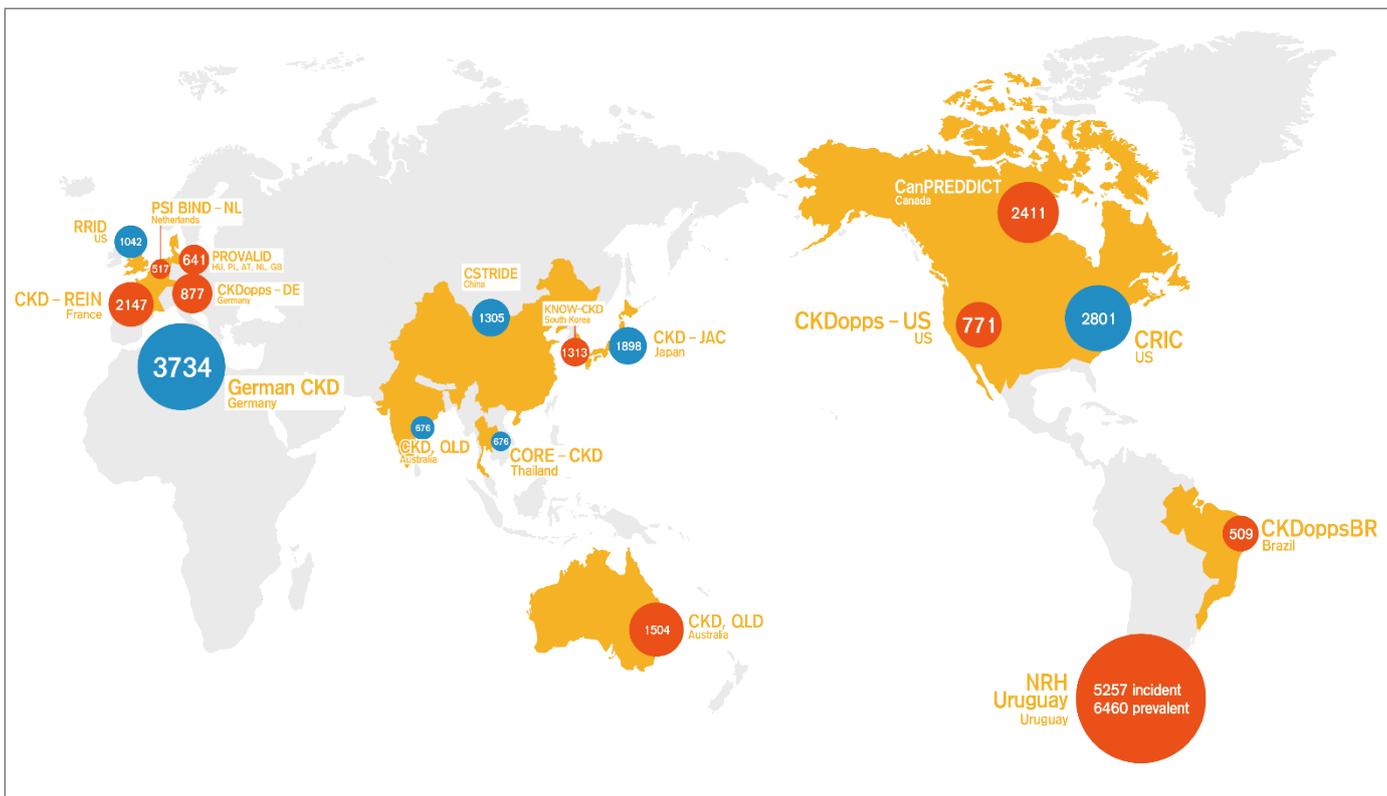


Figure 2. Countries Participating in Comparative Studies of Blood pressure Control for Chronic Kidney Disease (CKD)

Table 1. Mean Systolic and Diastolic Blood Pressure(mmHg), and Prevalence of Uncontrolled Hypertension According to Blood Pressure Target, by Study

Study	SBP (mean, SD)	DBP (mean, SD)	BP ≥ 130/80 (%)	BP ≥ 140/90 (%)	BP ≥ 150/90 [†] (%)
Nephrology cohort					
Asia					
CKD-JAC (Japan)	132.2 (18.0)	76.6 (11.7)	60.6	32.6	19.9
CORE-CKD (Tailand)	138.9 (18.6)	77.7 (12.0)	73.1	45.5	27.4
CSTRIDE (China)	133.8 (17.6)	82.8 (11.1)	75.8	40.1	24.9
ICKD (India)	135.2 (19.8)	83.2 (10.8)	80.2	47.3	32.7
KNOW-CKD (Korea)	129.2 (16.8)	76.6 (11.1)	60.5	27.3	17.8
Australia					
CKD-QLD (Australia)	133.6 (20.2)	71.4 (11.6)	64.0	38.5	24.1
Europe					
CKD-REIN (France)	143.9 (20.2)	78.5 (12.2)	83.8	60.9	42.6
CKDopps DE (Germany)	138.5 (16.7)	76.2 (9.9)	79.7	49.5	23.6
GCKD (Germany)	140.6 (20.6)	78.7 (12.0)	75.2	51.0	38.0
PSI BIND-NL (Netherlands)	138.9 (19.8)	82.5 (11.7)	77.2	50.1	41.5
North America					
CanPREDDICT (Canada)	134.3 (20.0)	70.8 (11.9)	63.6	37.5	23.6
CKDopps US (USA)	136.6 (20.8)	72.7 (11.8)	66.4	43.5	23.7
CRIC (USA)	131.0 (22.3)	71.2 (12.9)	54.3	33.9	20.9
South America					
CKDopps BR (Brazil)	134.1 (21.0)	79.3 (12.0)	79.2	49.5	32.3
NRHP prevalent (Uruguay)	133.1 (20.6)	75.7 (12.3)	70.6	43.6	27.9
General person cohort					
NRHP incident (Uruguay)	134.7 (22.4)	76.0 (12.9)	70.9	46.7	30.2
PROVALID (Europe 5)	136.4 (20.4)	77.8 (11.8)	81.0	46.6	7.9
RRID (England)	134.7 (19.1)	70.9 (11.1)	61.7	37.6	20.2

※ C-STRIDE: Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease; CanPREDDICT: Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events; CKD-JAC: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study; CKDopps BR: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Brazil; CKDopps DE: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Germany; CKDopps US: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study United States; CKD-QLD: Chronic Kidney Disease in Queensland; CKD-REIN: Chronic Kidney Disease Renal Epidemiology and Information Network study; CORE-CKD: Cardiovascular Events or Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Multi-center study; CRIC: Chronic Renal Insufficiency Cohort; GCKD: German Chronic Kidney Disease Study; ICKD: Indian Chronic Kidney Disease Study; KNOW-CKD: Korean Cohort Study for Outcome on Patients With Chronic Kidney Disease; NRHP: National Renal Healthcare Program; PSI BIND-NL: String of Pearls Initiative Biobank of Nephrological Disease; PROVALID: Prospective Nephrological Disease-Netherlands(Hungary, Poland, Austria, Netherlands, United States); RRID: Renal Risk in Derby

[†] Among patients aged 60 or above

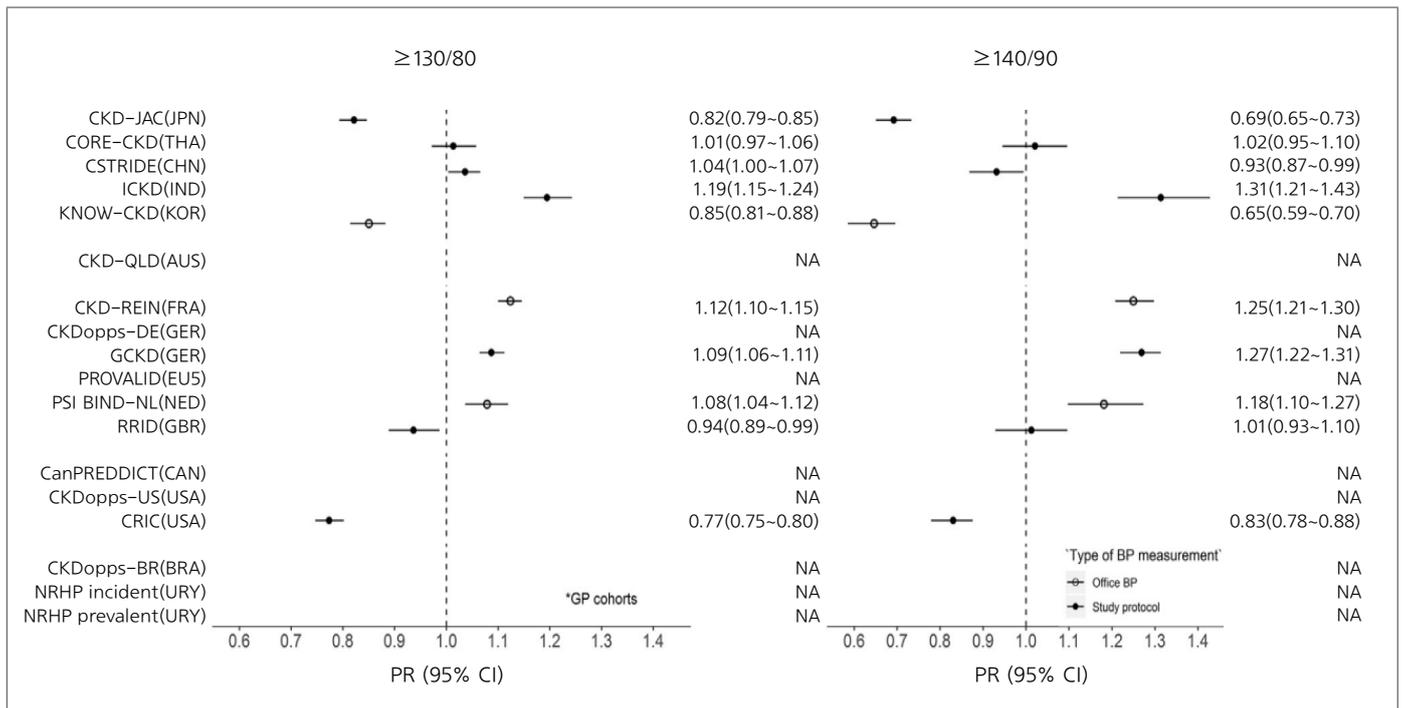


Figure 3. Adjusted Prevalence Ratio of Blood Pressure $\geq 130/80$ or $\geq 140/90$ mmHg by Study (adjusted for age, gender, diabetes status, and estimated glomerular filtration rate category, cardiovascular disease, obesity, and albuminuria, education and smoking status)

※ C-STRIDE: Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease; CanPREDDICT: Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events; CKD-JAC: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study; CKDopps BR: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Brazil; CKDopps DE: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Germany; CKDopps US: Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study United States; CKD-QLD: Chronic Kidney Disease in Queensland; CKD-REIN: Chronic Kidney Disease Renal Epidemiology and Information Network study; CORE-CKD: Cardiovascular Events or Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Multi-center study; CRIC: Chronic Renal Insufficiency Cohort; GCKD: German Chronic Kidney Disease Study; ICKD: Indian Chronic Kidney Disease Study; KNOW-CKD: Korean Cohort Study for Outcome on Patients With Chronic Kidney Disease; NA: not available; NHRP: National Renal Healthcare Program; PR: Prevalence ratio; PSI BIND-NL: String of Pearls Initiative Biobank of Nephrological Disease(Hungary, Poland, Austria, Netherlands, United States); PROVALID: Prospective Nephrological Disease-Netherlands; RRID: Renal Risk in Derby

Table 2. Baseline Characteristics of Study Participants

Study	CKD-QLD	RIISC	CRIC	KNOW-CKD	Can-PREDICT	NRHP	CKD-JAC	ICKD	Total
Country	Australia	GBR	USA	Korea	Canada	Uruguay	Japan	India	
Number of participants	966	766	3,342	1,245	2,284	12,309	2,374	198	23,484
Follow-up duration [yr, (IQR)]	2.3 (1.3 – 3.2)	3.6 (2.1 – 5.1)	8.1 (3.8 – 10)	3.0 (1.7 – 4.2)	3.8 (2.1 – 5.0)	5.0 (2.7 – 7.5)	3.9 (2.8 – 4.0)	2.7 (1.6 – 3.6)	4.1 (2.5–6.8)
Age [yr; median (IQR)]	72 (63 – 80)	65 (53 – 76)	61 (53 – 67)	58 (50 – 65)	71 (61 – 77)	72 (64 – 78)	62 (54 – 69)	50 (42 – 58)	68 (59 – 75)
Female sex [n (%)]	460 (48)	294 (38)	1,508 (45)	449 (36)	845 (37)	5,180 (42)	862 (36)	69 (35)	9,667 (41)
Diabetes [n (%)]	480 (50)	353 (46)	1,721 (52)	553 (44)	1,104 (48)	4,481 (36)	868 (37)	48 (24)	9,608 (41)
Hypertension [n (%)]	909 (94)	561 (73)	2,995 (90)	1,232 (99)	2,214 (97)	10,852 (88)	2,194 (92)	173 (87)	21,133 (90)
History of CVD [n (%)]	563 (58)	286 (37)	1,210 (36)	91 (7)	1,051 (46)	3,995 (32)	552 (23)	14 (7)	7,762 (33)
Smoking [n (%)]	65 (8)	96 (13)	439 (13)	192 (15)	–	757 (6)	336 (17)	16 (8)	1,901 (9)
BMI (kg/m ² ; mean ± SD)	31 ± 8	30 ± 7	32 ± 8	25 ± 3	30 ± 7	29 ± 6	24 ± 4	25 ± 5	29 ± 7
Systolic BP (mmHg; mean ± SD)	130 ± 18	132 ± 21	130 ± 22	128 ± 16	134 ± 20	133 ± 21	131 ± 18	136 ± 20	132 ± 21
eGFR [ml/min/1.73m ² ; median (IQR)]	34 (26 – 42)	30 (23 – 39)	40 (31 – 48)	35 (26 – 47)	27 (21 – 34)	38 (29 – 46)	31 (23 – 40)	38 (33 – 49)	36 (27 – 45)
45 to <60 ml/min/1.73m ² [n (%)]	194 (20)	106 (14)	1,189 (36)	349 (28)	70 (3)	3,399 (28)	276 (12)	66 (33)	5,651 (24)
30 to <45 ml/min/1.73m ² [n (%)]	422 (44)	270 (35)	1,428 (43)	447 (36)	779 (34)	5,570 (45)	1,005 (42)	94 (47)	10,017 (43)
15 to <30 ml/min/1.73m ² [n (%)]	350 (36)	390 (51)	725 (22)	449 (36)	1,435 (63)	3,340 (27)	1,093 (46)	38 (19)	7,824 (33)
uACR [mg/g; median (IQR)]	80 (13 – 557)	255 (49 – 1,015)	73 (11 – 561)	39 (11 – 128)	134 (26 – 698)	0 (0 – 0)	408 (89 – 1,157)	–	12 (1 – 316)
uPCR [mg/g; median (IQR)]	–	–	–	–	–	–	–	409 (241 – 956)	–
Normal/mildly increased ACR/PCR	278 (30)	130 (18)	1,252 (39)	485 (41)	591 (28)	9,104 (77)	289 (13)	7 (11)	12,381 (56)
Moderately increased ACR/PCR	311 (33)	256 (35)	887 (27)	570 (48)	742 (35)	711 (6)	655 (30)	32 (49)	4,207 (19)
Severely increased ACR/PCR	353 (37)	338 (47)	1,081 (34)	135 (11)	804 (38)	1,965 (17)	1,211 (56)	26 (40)	5,631 (25)
Hemoglobin (g/dl; mean ± SD)	12.4 ± 1.9	12.3 ± 1.7	12.5 ± 1.8	12.4 ± 1.9	12.4 ± 1.6	12.7 ± 1.9	12.3 ± 1.8	12.2 ± 2.1	12.5 ± 1.8
Phosphate (mg/dl; mean ± SD)	3.8 ± 0.7	3.5 ± 0.7	3.8 ± 0.7	3.7 ± 0.6	3.7 ± 0.7	3.9 ± 1.3	3.4 ± 0.6	3.8 ± 0.9	3.7 ± 0.9
Calcium (mg/dl; mean ± SD)	9.2 ± 0.5	9.3 ± 0.6	9.2 ± 0.5	9.1 ± 0.5	9.3 ± 0.5	9.3 ± 0.9	9.1 ± 0.5	9.3 ± 0.9	9.2 ± 0.7
Bicarbonate (mEq/l; mean ± SD)	25.5 ± 3.3	23.8 ± 3.5	24.2 ± 3.2	25.0 ± 3.4	25.6 ± 3.4	23.9 ± 3.9	–	–	24.7 ± 3.5
Serum albumin (g/dl; mean ± SD)	4.0 ± 0.3	4.2 ± 0.5	3.9 ± 0.5	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.4	4.1 ± 0.5	4.0 ± 0.4	4.5 ± 0.8	4.0 ± 0.5
Total Cholesterol (mg/dl; mean ± SD)	171 ± 44	183 ± 52	183 ± 46	170 ± 39	165 ± 45	195 ± 49	196 ± 43	171 ± 53	187 ± 48
HDL Cholesterol (mg/dl; mean ± SD)	46 ± 14	–	47 ± 15	47 ± 15	46 ± 17	48 ± 15	55.0 ± 19	48 ± 19	48 ± 16
LDL Cholesterol (mg/dl; mean ± SD)	82 ± 37	–	102 ± 36	93 ± 31	86 ± 33	115 ± 42	110 ± 32	100 ± 42	106 ± 39
Triglycerides [mg/dl; median (IQR)]	151 (106 – 221)	142 (105 – 213)	131 (92 – 190)	137 (96 – 202)	142 (100 – 213)	140 (102 – 199)	140 (98 – 204)	142 (108 – 206)	139 (99 – 200)

※ uACR: urinary albumin-to-creatinine ratio; BMI: Body mass index; BP: Blood pressure; CanPREDICT: Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events; CKD-JAC: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study; CKD-QLD: Chronic Kidney Disease in Queensland; CRIC: Chronic Renal Insufficiency Cohort; CVD: cardiovascular disease events; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HDL: high-density lipoprotein; ICKD: Indian Chronic Kidney Disease Study; KNOW-CKD: Korean Cohort Study for Outcome on Patients With Chronic Kidney Disease; LDL: low-density lipoprotein; NHRP: National Renal Healthcare Program; uPCR: urinary protein-to-creatinine ratio; RIISC: Renal Impairment in Secondary case

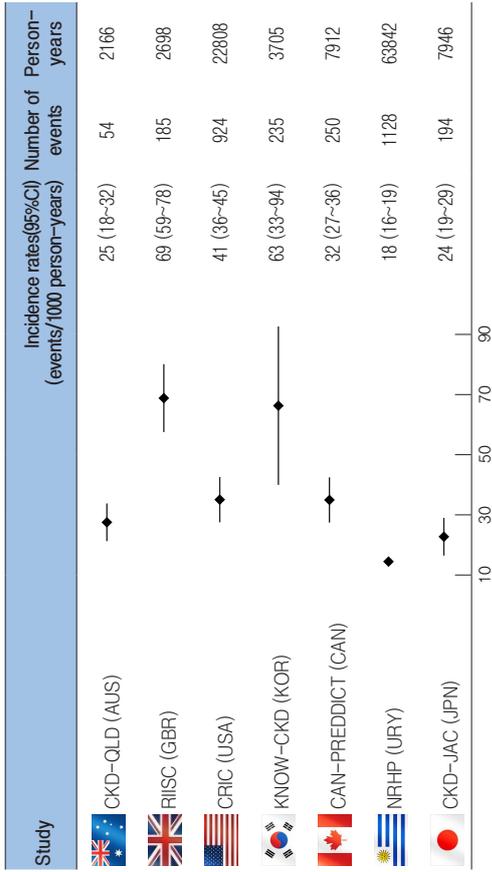


Figure 5. Incidence Rates of End-Stage Renal Disease (ESRD)

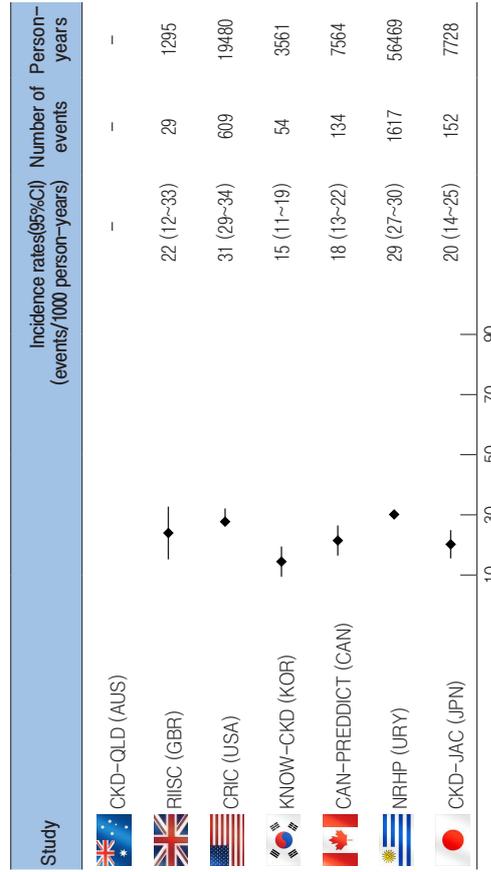


Figure 7. Incidence Rates of Cardiovascular Events

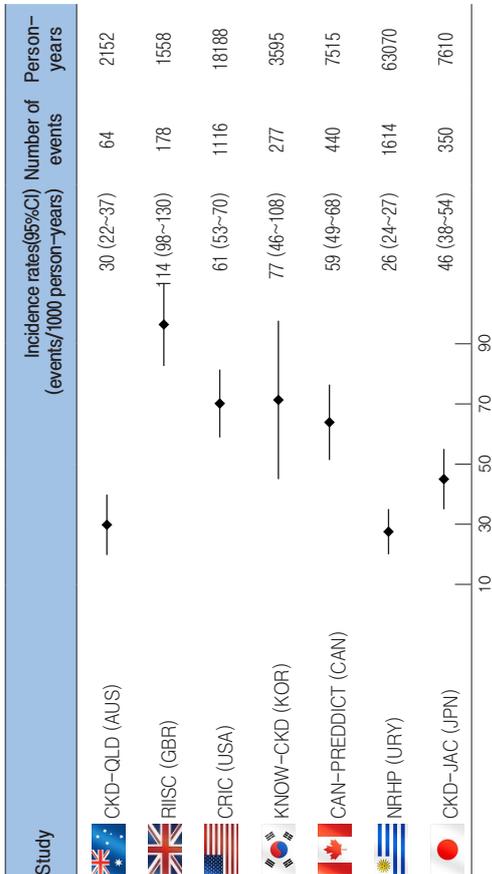


Figure 4. Incidence Rates of Chronic Kidney Disease (CKD) Progression

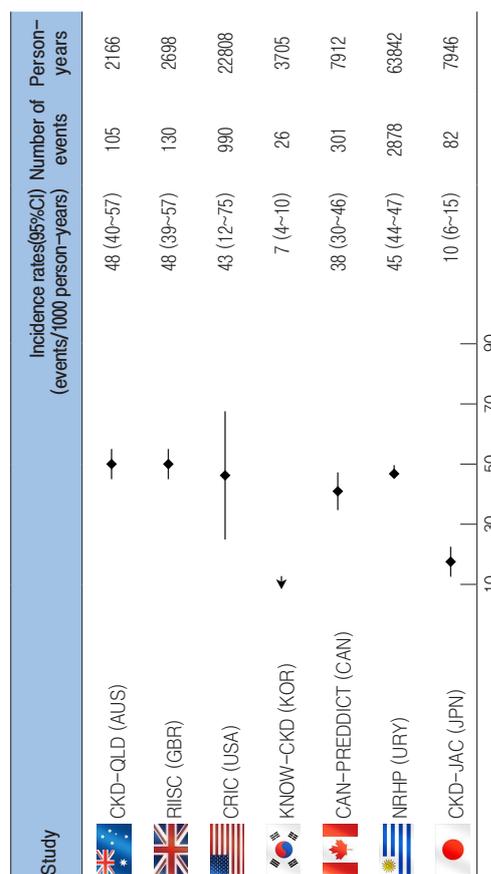


Figure 6. Incidence Rates of All-Cause Mortality