

COVID-19와 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템



김 광 일
분당서울대학교병원 내과



AT A GLANCE

- SARS-CoV2 수용체가 ACE2 라는 사실로 인해 ACEi 와 ARB를 사용하여 ACE2 발현이 증가되면 COVID-19 위험이 증가할 수 있다는 우려가 있었다.
- 하지만, RAS blocker는 염증 반응을 줄여 폐렴의 위험성을 줄인다는 보고도 있어 임상에서 RAS blocker를 사용해야 하는지에 대한 혼선이 있었다.
- 지금까지 발표된 결과에서는 고혈압 약제가 COVID-19의 위험을 증가시키지는 않고, 오히려 고혈압약제를 잘 복용하는 환자군에서 감염위험이 낮기 때문에 COVID-19 PANDEMIC 시기에도 고혈압 약제를 잘 복용하는 것이 중요하겠다.

2019년 12월부터 시작된 COVID-19 감염증은 전세계적으로 대유행을 지속하고 있다. 이미 전세계적으로 1100만 명 이상이 감염되었고, 53만명 이상이 사망하였다. 백신이나 치료제가 개발되어 있지 않고, 사회적 거리두기로 인한 경제적 어려움과 피로감을 느끼는 사람들이 늘어나면서 잠시 주춤하였던 확진자 숫자가 다시 증가하기 시작하여 아마도 조만간 2차 대유행이 오지 않을까 하는 불안감이 더욱 증폭되고 있다. 그런데 COVID-19는 단지 급성 감염성 질환에 국한된 문제가 아니라 기존 치료중인 만성질환자의 의료기관 접근성에 영향을 미치며 급성심근경색이나 뇌졸중 등 급성기 질환으로 치료받아야 할 환자들이 적절하게 치료받지 못하게 되면서 국가 전체의 의료시스템에도 많은 영향을 주고 있다.

그런데 COVID-19가 심혈관계 질환에 보다 밀접하게 관련이 있을 수 있다는 우려가 제시된 바 있다. 바로 COVID-19를 일으키는 병원체인 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)의 수용체가 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 이라

는 사실이 밝혀지면서 COVID-19와 심혈관 질환, 그리고 COVID-19와 레닌-안지오텐신 억제제의 관련성에 관해 많은 이야기들이 나왔다. 본 원고에서는 COVID-19의 수용체인 ACE2에 대해서 알아보고, 레닌-안지오텐신 억제제 복용이 COVID-19 감염 및 질병 중증도와 관련이 있는가에 대해 고찰해보도록 하겠다.

1. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)의 이해

레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)는 혈관 수축과 신장에서 나트륨의 재흡수를 통하여 혈압과 체액의 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. RAAS는 레닌이 안지오텐시노겐(angiotensinogen)을 분해하고, 이후 안지오텐신 전환효소에 의해 안지오텐신(angiotensin, 이하 Ang) I 으로부터 안지오텐신 II을 생성되어 안지오텐신 수용체를 통해 작용한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 차단하는 약제로는 레닌 억제제, 안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotensin

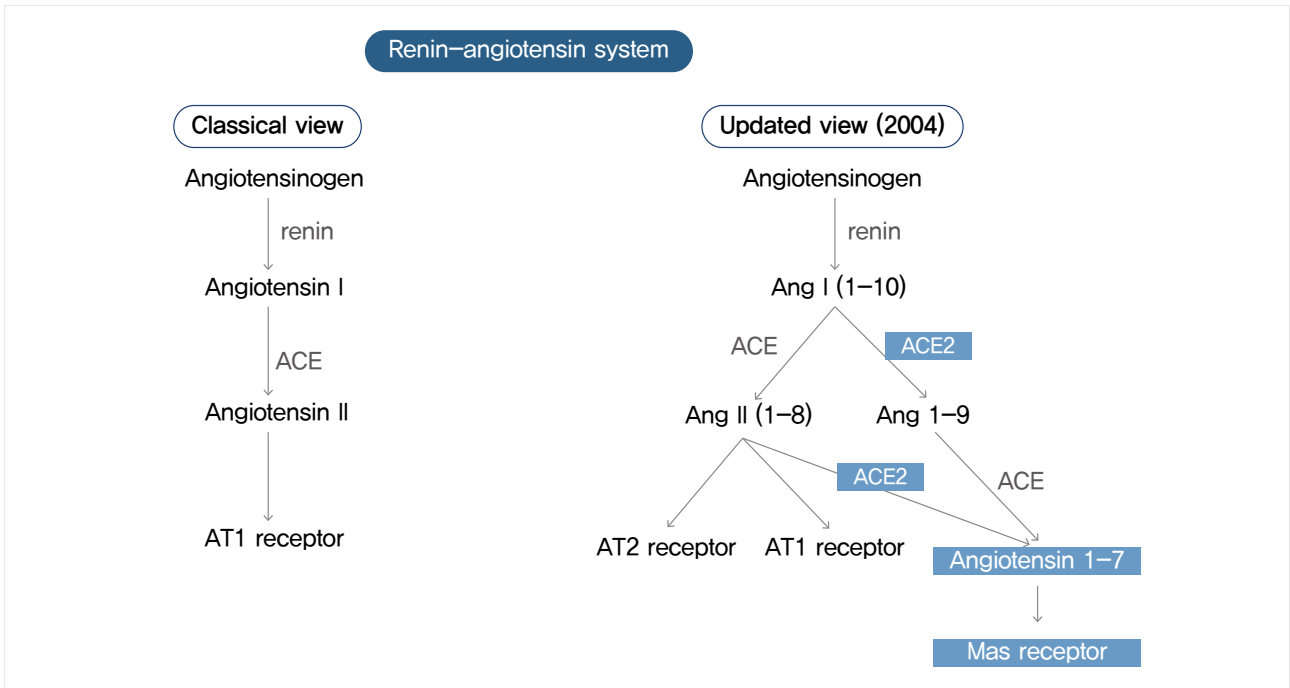


그림 1. 레닌-안지오텐신 시스템

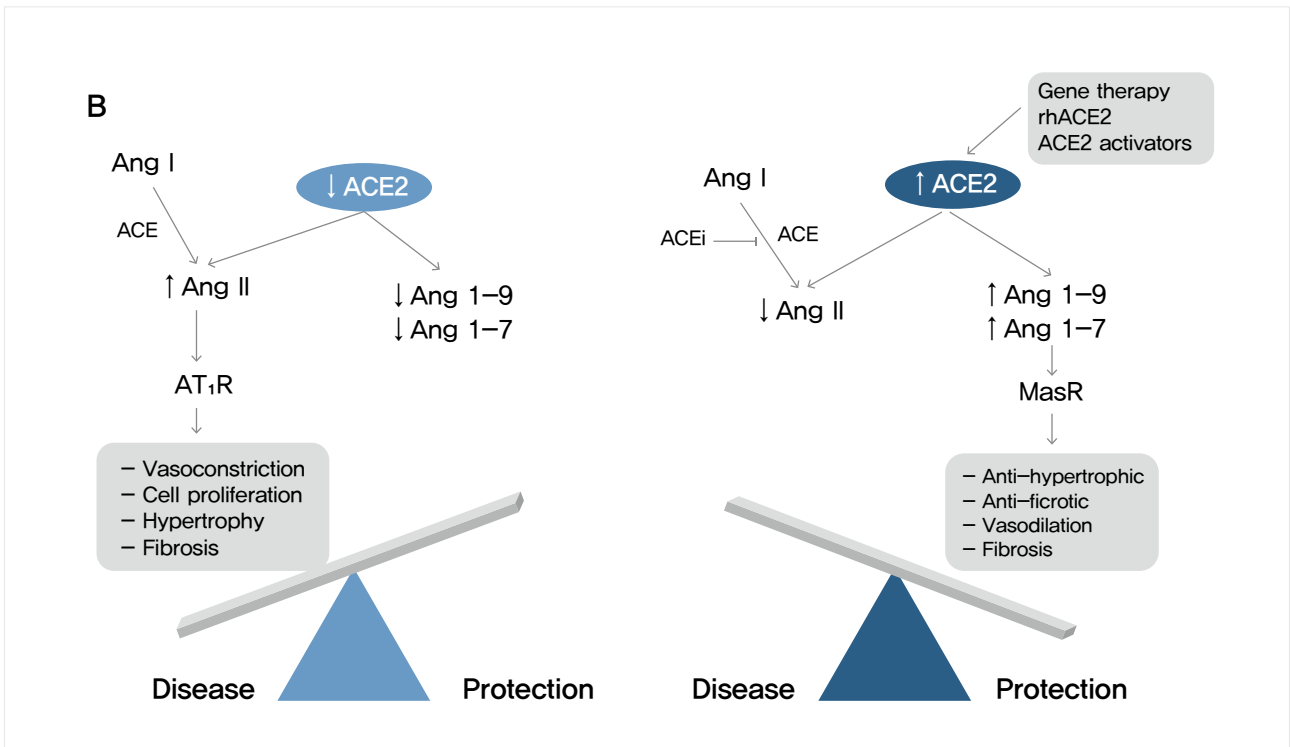


그림 2. ACE2 가억제 또는 항진되었을 때 작용 비교

converting enzyme inhibitor, ACEi), 안지오텐신 수용체 차단제 (angiotensin II receptor blocker, ARB), 그리고 알도스

테론 길항제가 있으며 현재 국내에서는 레닌 억제제를 제외하고는 임상에서 널리 사용되고 있다.¹ 레닌-안지오텐신계는

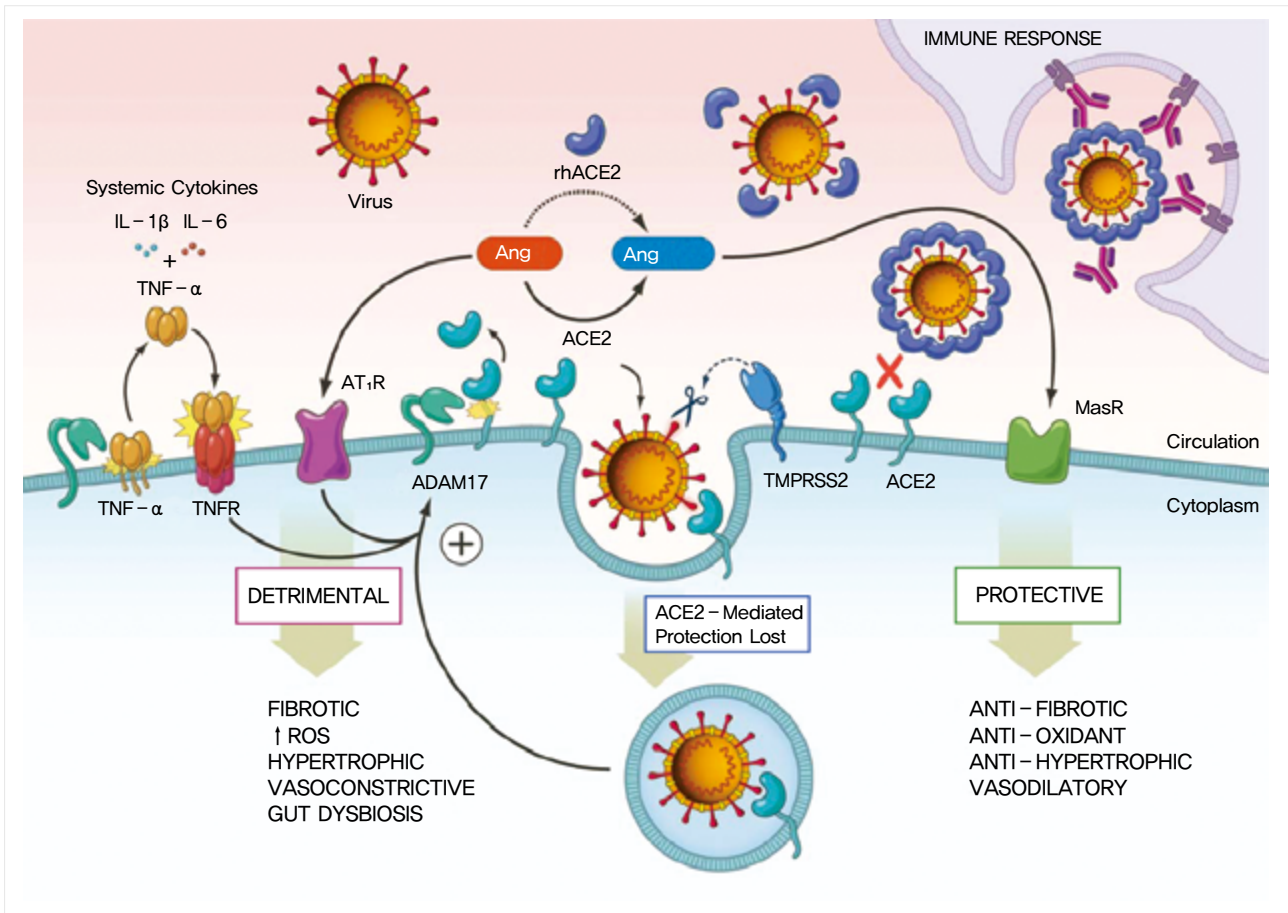


그림 3. COVID-19 감염 및 질병발생에 있어 ACE2의 보호/위해 효과⁵

안지오텐신 II의 주된 작용을 통해 심뇌혈관 질환의 합병증 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.^{2,3} 따라서 안지오텐신 II의 생성을 억제하거나 (ACEi), 수용체와 결합하는 것을 차단하게 되면 (ARB) 심뇌혈관 질환의 합병증 발생을 효과적으로 예방할 수 있으며 실제 많은 임상연구에서 이들 약제의 유용성이 증명된 바 있다 (그림 1).

그런데 레닌-안지오텐신계는 기존에 알려진 고전적인 경로 이외 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)를 통한 경로가 있다는 사실이 새롭게 밝혀졌다. 즉, 안지오텐신 I 이 ACE2를 통해 angiotensin 1-7 생성되면 Mas 수용체와 결합하여 세포의 비후를 억제하고, 혈관을 확장시키며, 항산화 작용을 매개하여 결론적으로 심혈관 질환이 발생/악화하는 것을 억제할 수 있다. 즉, 심혈관질환 발생에 악영향을 미치는 안지오텐신 II를 분해하며, 반대가 되는 작용을 함으로써 상호 보완할 수 있는 역할을 담당하는 것이다 (그림 2).

2. COVID-19 와 ACE2

이와 같이 심혈관계를 보호하는 작용을 하는 ACE2가 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체라는 사실로 인해 레닌-안지오텐신 억제제를 복용하는 심혈관질환 환자에서 어떻게 영향을 미칠 것인가에 관해 혼란이 야기되었다. 즉, ACE2가 SARS-CoV-2의 수용체이기 때문에 ACE2 발현이 증가된 상태에서 감염위험이 증가할 것이고, 이전 연구에서 레닌-안지오텐신 억제제인 ACEi와 ARB를 복용하는 환자에서 ACE2 발현이 증가되었다는 결과가 있기 때문에 고혈압 또는 심혈관질환의 치료를 위해 레닌-안지오텐신 억제제를 복용하는 환자는 다른 계열의 약제로 바뀌어야 한다는 주장이 나오기 시작하였다⁴ 한편, 이전 SARS 감염에서는 ACE2 발현이 감소하는 경우에 보다 중증의 폐렴이 발생하였고, 폐렴 환자 중 ACEi나 ARB를 사용하는 환자의 사망률이 더 낮다는 결과를 근거로 폐렴 진행에 있어 염증을 진행시키는 안지오텐신 II를 차단하

는 것이 환자에게 도움이 되지 않을까 하는 추측도 있었다. 또한 COVID-19 환자에서 SARS-CoV-2가 ACE2에 결합하게 되면 ACE2를 통한 안지오텐신 1-7의 생성이 감소하고, 안지오텐신 II를 통한 염증 반응이 항진되어 ACE2 감소한 경우 오히려 폐렴의 임상경과가 악화되는 것이 아닌가 하는 우려가 제시되기도 하였다. 결국 심혈관질환 환자에서 호흡기계 ACE2 발현이 증가되어 있어 감염에 취약한 것인지, ACEi 또는 ARB

를 복용하는 환자에서 ACE2 발현이 증가되어 COVID-19 감염 위험이 증가할 것인지, 아니면, ACEi 또는 ARB를 복용하는 환자에서 중증의 폐렴을 예방하는 결과가 나올 것인지에 대한 많은 상반된 의견들이 제기되었다 (그림 3).

표 1. RAS blocker 사용과 COVID-19 감염에 관한 뉴욕과 이탈리아 연구 결과

Data from New York University (NYU) Langone Health EHR Reynolds, et al. NEJM 2020

Medication	Matched Patients with Hypertension			All Matched Patients		
	Covid-19 in Patients Treated with Medication	Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)	Covid-19 in Patients Treated with Medication	Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)
	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points
ACE inhibitor	584/954 (61.2)	583/954 (61.1)	0.1 (-4.3 to 4.5)	627/1044 (60.1)	653/1044 (62.5)	-2.5 (-6.7 to 1.6)
ARB	629/1057 (59.5)	612/1057 (57.9)	1.6 (-2.6 to 5.8)	664/1137 (58.4)	639/1137 (56.2)	2.2 (-1.9 to 6.3)
ACE inhibitor or ARB	1019/1692 (60.2)	986/1692 (58.3)	2.0 (-1.4 to 5.3)	1110/1909 (58.1)	1101/1909 (57.7)	0.5 (-2.6 to 3.6)
Beta-blocker	792/1381 (57.3)	829/1381 (60.0)	-2.7 (-6.3 to 1.0)	912/1686 (54.1)	976/1686 (57.9)	-3.8 (-7.1 to -0.4)
Calcium-channel blocker	950/1577 (60.2)	930/1577 (59.0)	1.3 (-2.2 to 4.7)	992/1672 (59.3)	976/1672 (58.4)	0.9 (-2.3 to 4.3)
Thiazide diuretic	515/903 (57.0)	520/903 (57.6)	-0.6 (-5.1 to 3.9)	549/986 (55.7)	590/986 (59.8)	-4.2 (-8.5 to 0.2)

Medication	Matched Patients with Hypertension			All Matched Patients		
	Severe Covid-19 in Patients Treated with Medication	Severe Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)	Severe Covid-19 in Patients Treated with Medication	Severe Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)
	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points
ACE inhibitor	139/584 (23.8)	158/583 (27.1)	-3.3 (-8.2 to 1.7)	150/627 (23.9)	169/653 (25.9)	-1.9 (-6.6 to 2.8)
ARB	161/629 (25.6)	156/612 (25.5)	0.1 (-4.8 to 4.9)	162/664 (24.4)	165/639 (25.8)	-1.4 (-6.1 to 3.3)
ACE inhibitor or ARB	252/1019 (24.7)	249/986 (25.3)	-0.5 (-4.3 to 3.2)	275/1110 (24.8)	274/1101 (24.9)	-0.1 (-3.7 to 3.5)
Beta-blocker	210/792 (26.5)	231/829 (27.9)	-1.4 (-5.7 to 3.0)	230/912 (25.2)	250/976 (25.6)	-0.4 (-4.3 to 3.6)
Calcium-channel blocker	253/950 (26.6)	207/930 (22.3)	4.4 (0.5 to 8.2)	263/992 (26.5)	235/976 (24.1)	2.4 (-1.4 to 6.2)
Thiazide diuretic	116/515 (22.5)	114/520 (21.9)	0.6 (-4.5 to 5.7)	120/549 (21.9)	149/590 (25.3)	-3.4 (-8.3 to 1.6)

* Severe Covid-19 was defined as admission to the intensive care unit, the use of noninvasive or invasive mechanical ventilation, or death.

Data from New Lombardy region of Italy Mancia, et al. NEJM 2020

A total of 6272 case patients of COVID-19 (+) matched with 30,759 controls

Variable	Odds Ratio for Covid-19 (95% CI)*				
	ACE Inhibitors	ARBs	Calcium-Channel Blockers	Diuretics	Beta-Blockers
Severity of clinical manifestations†					
Mild to moderate	0.97 (0.88–1.07)	0.96 (0.87–1.07)	1.01 (0.92–1.10)	1.07 (0.97–1.19)	0.98 (0.89–1.07)
Critical or fatal	0.91 (0.69–1.21)	0.83 (0.63–1.10)	1.15 (0.91–1.44)	0.96 (0.74–1.26)	1.07 (0.84–1.37)
Sex‡					
Female	0.95 (0.81–1.12)	0.89 (0.76–1.05)	1.06 (0.92–1.23)	1.12 (0.94–1.34)	1.04 (0.91–1.20)
Male	0.98 (0.87–1.11)	0.98 (0.86–1.11)	1.00 (0.90–1.11)	1.02 (0.91–1.15)	0.97 (0.87–1.08)
Age at diagnosis§					
<60 Yr	0.94 (0.71–1.25)	0.89 (0.67–1.18)	1.13 (0.88–1.46)	0.99 (0.75–1.31)	1.00 (0.78–1.29)
≥60 Yr	0.97 (0.87–1.08)	0.95 (0.85–1.06)	1.01 (0.93–1.11)	1.07 (0.97–1.19)	0.99 (0.90–1.08)

3. 레닌-안지오텐신 저해제와 COVID-19 관련성

중국에서 발표된 초기 자료를 보면 COVID-19 감염자 중 고혈압, 심혈관질환자 등이 많고, 예후가 불량하였다. 이러한 사실로부터 ACEi 나 ARB를 사용하는 환자에서 ACE2 발현이 증가하게 되어 감염의 위험이 높고 예후가 나쁜 것이 아닌가 하는 우려가 제기되었다. 고혈압은 전세계적으로 가장 흔한 만성질환이며 고혈압 환자의 상당수가 레닌-안지오텐신 억제제를 복용하고 있기 때문에 전세계에 대유행하는 감염질환의 위험을 높인다고 하면 의사들은 다른 계열의 약제로 변경을 고려할 것이고, 고혈압 및 심혈관질환자는 약제 복용을 중단할 위험성이 있기 때문에 유럽, 미국, 한국 고혈압/심장 학회에서는 학회의 의견을 발표하여 레닌-안지오텐신 억제제와 COVID-19의 관련성이 아직까지 명확하지 않으니 우선은 복용하고 있는 약제를 지속하고 투약이 중단되지 않도록 하는 것을 권고하였다.⁶

이러한 관심 속에 드디어 2020년 5월 1일 3편의 논문이 New England Journal of Medicine에 온라인 출판되면서 (그 중 한편의 논문은 나중에 철회됨) 레닌-안지오텐신 억제제와 COVID-19와의 관련성에 대한 궁금증이 해소되었고, 이후 JAMA에도 덴마크에서 수행된 후향적 코호트 연구결과가 발표되었다⁷⁻⁹ (표 1). 이들 논문들의 일관된 결과는 “고혈압 약제는 COVID-19의 감염위험도와 관련이 없으며 레닌-안지오텐신 억제제를 사용하였다고 하여 예후가 불량해지는 것은 아니다” 라고 정리할 수 있다. 한편, 국내에서도 청구자료를 기반으로 비슷한 분석을 수행하였고, 외국의 논문과 마찬가지로 고혈압 약제 종류에 따라 COVID-19의 감염위험이 증가하거나 예후가 나빠지지는 않았기 때문에 COVID-19로 인해 야기된 레닌-안지오텐신 억제제와 관련된 논란은 어느정도 해결되었다고 생각된다. 흥미롭게도 국내의 연구에서는 혈압약의 종류와 무관하게 약제를 잘 복용하는 환자가 COVID-19에 감염될 위험성이 낮게 나왔기 때문에 막연한 두려움으로 인해 기존 처방약을 복용하지 않는 것은 반드시 피해야겠다. 향후에는 recombinant human ACE2 항체를 활용하여 SARS-CoV2를 중화시켜 치료제로 사용할 수 있겠는가 하는 것과 조직에서 ACE2 발현이 항진되어 있는 것이 질병의 경과에 어떠한 영향을 미칠 것인가에 주제에 대해 추가적인 연구가 수행되어야 할 것이다. **HeartBit**

참고문헌

1. Ingelfinger JR. Aliskiren and dual therapy in type 2 diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 2008;358:2503-5.
2. Givertz MM. Manipulation of the renin-angiotensin system. Circulation. 2001;104:E14-8.
3. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ and Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence [risk factors through stable coronary artery disease]. Circulation. 2006;114:2850-70.
4. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF and Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Eur Heart J. 2020.
5. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB and Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. Circ Res. 2020.
6. Park S, Lee HY, Cho EJ, Sung KC, Kim J, Kim DH, Ihm SH, Kim KI, Sohn IS, Chung WJ, Kim HC, Ryu SK, Pyun WB, Shin J and Korean Society of H. Is the use of RAS inhibitors safe in the current era of COVID-19 pandemic? Clin Hypertens. 2020;26:11.
7. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G and Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:2441-2448.
8. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G and Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:2431-2440.
9. Curfman G. Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors and Susceptibility to and Severity of COVID-19. JAMA. 2020.