

신성 골이영양증에서 저칼슘투석의 효과

이화여자대학교 의과대학 신장내과

김 승 정

저칼슘 투석액 사용의 역사 및 배경

투석 치료가 처음 도입되었던 1960년대에는 투석액에 들어있는 여러 성분들을 정상 혈청 농도와 비슷하게 하였기 때문에 투석액의 칼슘 농도도 혈청의 농도와 비슷하게 1.25 mmol/L로 하였다. 그러나 환자들의 대부분이 저칼슘혈증이 있어 칼슘 공급을 위해 곧 3.5 mEq/L (1.75 mmol/L)로 투석액의 칼슘 농도를 증가하여 사용하게 되었다¹⁾. 또한 이 시기에 인 결합제로 알루미늄을 사용하기 시작하였는데²⁾, 이 때는 알루미늄이 체내로 흡수되지 않는다고 생각하였다. 1970년대부터 calcitriol을 개발하여 생산하기 시작하였다. 이 제제로 인해 장에서의 칼슘 흡수가 증가하여 저칼슘혈증을 어느 정도 방지할 수 있게 되었다. 그러나 고칼슘 투석액은 지속적으로 사용되었는데 고칼슘 투석액과 calcitriol 두 가지로 혈청 칼슘 농도를 비교적 높게 유지하여 PTH 분비를 최대한 억제하고자 하였기 때문이다. 1980년대에 알루미늄이 장에서 흡수될 뿐 아니라 독성이 있음을 알게 되어 인 결합제로 알루미늄을 대체하여 칼슘제제를 사용하게 되었다. 그러나 이와 같이 인 결합제로 사용하는 칼슘제제, 고칼슘 투석액, calcitriol의 복합적인 효과로 고칼슘혈증이 문제가 되어 저칼슘 투석액이 다시 도입되었고, 장에서의 칼슘 흡수를 경감시키기 위해 경구 calcitriol 대신 칼슘 흡수의 효과가 적은 정맥제제로 사용하게 되었다³⁾. 이후 1990년대에는 알루미늄과 칼슘을 포함하지 않은 인 결합제로 sevelamer HCl이 개발되어 인 조절에 획기적인 역할을 하게 되었다⁴⁾.

신성 골질환의 측면에서 살펴보면 과거에는 이차성 부갑상선 기능항진증과 관련된 골질환을 예방하고 부갑상선호르몬 (PTH) 분비를 억제시키는 것에 초점이 맞춰졌으나, 1980년대 중반부터 낮은 PTH와 관련된 비역동성 골질환 (adynamic bone disease)이 신성 골이영양증의 가장 많은 부분을 차지한다고 알려졌다⁵⁾. 이와 같은 골질환은 칼슘제제와 calcitriol의 사용으로 과도하게 PTH를 억제하는 것이 원인이 되며 이소성 석회화 (metastatic calcification)를 일으키는 것과 관련이 있는데 이는 사망률의 증가와 관련이 있음이 보고되었다⁶⁾. 따라서 비역동성 골질환의 치료로 칼슘농도가 낮은 투석액을 사용하여 PTH를 증가시키고 골형성을 활성화시켜야 한다는 주장이 나오게 되었다.

혈액투석시 칼슘의 이동

칼슘의 이동의 주된 원동력은 확산 (diffusion)과 대류 (convection)이다. 투석액과 혈액 사이의 칼슘 농도 차이로 확산에 의해 칼슘이 이동하며, 초여과 속도 (ultrafiltration rate)에 의해 대류에 의한 칼슘의 이동이 결정된다. 대개 투석액의 칼슘 농도가 1.5 mmol/L 보다 높은 경우에는 확산에 의해 칼슘이 투석액으로부터 혈액쪽으로 이동할 것을 예측할 수 있다⁷⁻⁹⁾. 투석시 상당한 양의 수분제거가 일어나는 경우는 대류를 통한 칼슘의 소실도 무시할 수 없으며, 어떤 경우는 이와 같은 칼슘의 소실이 확산을 통해 얻는 칼슘보다 많다^{10, 11)}. 투석시 2-4 kg의 체중 감소가 있는 경우 칼슘 농도 1.75 mmol/L의 투석액을 사용한 경우에는 결과적으로 2-7.7 mmol 정도의 칼슘을 체내에서 얻게 되나^{9, 10)} 칼슘 농도 1.25 mmol/L의 투석액을 사용한 경우는 약간의 칼슘 소실을 가져온다^{7, 12)}. 1.5 mmol/L의 칼슘을 함유한 투석액으로 투석을 시행한 경우에는 약간의 칼슘 소실이 발생한다는 보고도 있고¹⁰⁾, 혈청 칼슘 농도가 투석 전 보다 증

가되었다는 보고도 있다^{7,9)}.

혈청 칼슘 농도의 변동은 부갑상선호르몬 분비에 급격한 변화를 일으킨다. 한 연구에서 1.25 mmol/L의 칼슘을 함유한 투석액을 사용하여 1회 투석을 시행한 경우 혈청 이온화 칼슘이 투석 전 1.31 mmol/L에서 투석 후 1.19 mmol/L로 감소하였고 PTH치가 투석 전 409 pg/mL에서 투석 후 683 pg/mL로 증가하였다고 보고하였다¹³⁾. 투석 후 혈청 이온화 칼슘의 농도는 동맥혈 내의 bicarbonate 농도와 pH에 의해서도 영향을 받는다. Leunissen 등은 투석액의 bicarbonate 농도를 30 mmol/L에서 40 mmol/L로 증가시킨 경우 칼슘 농도가 1.75 mmol/L인 투석액을 사용했어도 혈청 이온화 칼슘치가 투석 전 1.41 mmol/L에서 투석 후 1.15 mmol/L로 감소함을 보여주었다¹⁴⁾.

저칼슘 혈액투석의 문제점 및 적응증

앞서 언급한 대로 인 결합제로 칼슘을 사용하면서 과도한 칼슘의 축적을 피하고 정상적인 칼슘 농도를 유지하기 위해 저칼슘 투석액을 사용하기 시작하였다. 그러나 이러한 시도에 대해 문제점이 제기되었는데 그 이유는 첫째, 저칼슘 투석액을 사용함으로써 혈청 칼슘 농도를 낮춰 이차성 부갑상선 기능항진증을 악화시켰다는 결과들이 있다^{7,15)}. 둘째, 저칼슘 투석액을 사용해도 경구로 칼슘제제를 투여하는 경우에 vascular calcification이 진행되었다는 보고가 있다¹⁶⁾. 셋째로는 칼슘이 함유되지 않은 새로운 인 결합제의 개발로 칼슘의 과도한 축적을 막을 수 있게 되었다⁴⁾. 또한 저칼슘 투석이 심장 부정맥 및 QT 간격의 연장과의 관련이 있다는 등의 부작용과 관련된 보고가 있다^{16,17)}.

투석액의 칼슘 농도에 대한 처방은 각 개인마다 다르게 하는 것이 원칙이며 경구로 복용하는 칼슘제제나 calcitriol제제 사용 여부, 환자가 가지고 있는 골질환의 종류, 및 혈청 칼슘 농도 등을 고려하여야 한다.

1. 고칼슘혈증이 있으면서 PTH치가 증가된 환자

이 경우 투석액의 칼슘 농도를 1.75에서 1.25 mmol/L로 낮추게 되면 인 결합제로 알루미늄제제 대신 칼슘제제를 사용할 수 있고 PTH 조절을 위해 더 많은 비타민 D제제를 투여할 수 있는 장점이 있다. 그러나 고칼슘혈증으로 인해 PTH의 분비를 억제할 만큼의 충분한 용량의 비타민제제를 사용할 수 없는 경우가 많아 오히려 저칼슘 투석액을 사용하는 경우 기존의 부갑상선 기능 항진증을 악화시킬 가능성이 있다. 따라서 혈청 칼슘과 PTH가 증가된 환자의 경우 저칼슘 투석액을 사용하는 것을 바람직하지 못하며, 이런 경우 인 결합제로 칼슘이나 알루미늄을 포함하지 않은 sevelamer같은 제제를 사용하거나 calcitriol을 대신하여 칼슘을 증가시키지 않는 비타민 D 유사제제를 사용하는 것이 좋다. 또한 심한 경우는 부갑상선 절제를 고려해 볼 수 있다.

2. 심한 부갑상선 기능항진증이 있으나 혈청 칼슘은 정상인 환자

이런 경우 투석액의 칼슘 농도를 낮추고 보다 적극적으로 비타민 D제제를 사용해 볼 수 있다. 이 때 저칼슘혈증이 유발되면 이차성 부갑상선 기능항진증을 오히려 악화시킬 수 있기 때문에 혈청 칼슘을 모니터 하면서 저칼슘혈증이 오지 않도록 주의해야 한다.

3. 지속적 저칼슘혈증을 보이는 환자

칼슘의 흡수가 안 되는 경우나 칼슘제제를 잘 복용하지 않는 경우이며 이런 경우 저칼슘 투석액을 사용해서는 안된다.

4. 고칼슘혈증을 보이면서 PTH치가 감소된 환자

혈청 PTH치가 감소된 경우 비역동성 골질환 및 혈관의 석회화와 관련이 있으며 이는 환자들의 이환율과 사망률을 증가시킨다고 알려져 있다⁶⁾. 이런 환자들의 경우 비타민 D제제를 중단하고 저칼슘 투석액

을 사용할 수 있다.

PTH치가 감소된 혈액투석 환자에서 저칼슘 투석액의 사용에 관한 연구

최근 Fiedler 등은 혈청 PTH가 200 pg/mL 이하이며 bone alkaline phosphatase 16 ng/mL 이하로 비역동성 골질환이 의심되는 환자를 대상으로 18개월간 투석액의 칼슘 농도를 3.5 mEq/L에서 2.5 mEq/L로 낮추어 투석을 시행하였다. 18개월 후 PTH치는 71 pg/mL에서 232 (range 24-750) pg/mL로 증가하였고 “칼슘×인”치가 유의하게 감소됨을 보고하였다¹⁸⁾. Saisu 등은 2.5 mEq/L의 저칼슘 투석액으로 투석을 시행한 경우 12개월 후 I-PTH치가 83 pg/mL에서 164 pg/mL로 상승하였으나 골밀도의 감소나 골교체를 증가를 보이지 않았다고 하였고¹⁹⁾, 다른 연구에서도 PTH가 120 pg/mL 이하로 저하된 환자에서 투석액의 칼슘농도를 3.5 mEq/L에서 3 mEq/L로 낮추고 2년간 투석을 시행한 경우 42%의 환자에서 PTH치가 120 pg/mL 이상으로 증가하였으나 골밀도의 감소는 없었다고 보고하였다²⁰⁾. 그러나 Sanchez Perales 등의 연구에서는 2.5 mEq/L의 칼슘을 함유한 투석액을 사용한 경우 1년 후 PTH치는 39 pg/mL에서 99 pg/mL로 증가하였으나 골밀도가 유의하게 감소하였다고 보고하였다²¹⁾.

종합해보면 K/DOQI guideline에서도 언급하였듯이²²⁾ PTH치가 감소되고 비역동성 골질환이 의심되는 경우에 저칼슘 투석액을 사용해 볼 수 있으나 이것을 장기적으로 사용하는 경우 안정성에 대해서는 더 연구가 필요할 것이다. 또한 Fiedler 등의 연구에서 보듯이 이런 환자들에서 저칼슘 투석액을 사용한 경우에 환자마다 그 반응에 상당한 차이를 보이므로¹⁸⁾, 저칼슘 투석액을 사용하는 경우 혈청 칼슘, PTH, 골밀도검사, 골교체의 지표들 (bone isoenzyme ALP, 혈청 deoxypyridinoline 등) 및 부갑상선 초음파나 MIBI scan 등의 검사를 정기적으로 시행하여 과도한 부갑상선 기능항진이나 골밀도의 감소 등을 방지해야 한다.

결 론

혈액투석 환자에서 투석액의 칼슘 농도는 환자 개개인의 특성을 고려하여 선택하여야 한다. PTH치가 낮고 비역동성 골질환이 의심되는 환자에서 저칼슘 투석액을 선택할 수 있으나 혈청 칼슘, PTH, 골밀도 등에 대한 모니터링이 필요하며, 이것의 장기적인 효과 및 부작용에 대해서 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Johnson WJ, Goldsmith RS, Beabout JW, Jowsey J, Kelly PJ, Arnaud CD: Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis. *Am J Med* 56:827-832, 1974
- 2) Sherrard DJ: Aluminum—Much ado about something. *N Engl J Med* 324:558-559, 1991
- 3) Sawyer N, Noonan K, Altmann P, Marsh F, Cunningham J: High-dose calcium carbonate with stepwise reduction in dialysate calcium concentration: Effective phosphate control and aluminium avoidance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 4:105-109, 1989
- 4) Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, Weinberg M, Wombolt D, Burke SK: Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:2303-2310, 1998
- 5) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—An evolving disorder. *Kidney Int* 43:436-442, 1993
- 6) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J*

- Kidney Dis* 31:607-617, 1998
- 7) Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C: Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43:630-640, 1993
 - 8) Binswanger U: Calcium flux during hemodialysis. *Semin Dial* 1:1-2, 1990
 - 9) Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F: Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. *Nephron* 72:530-535, 1996
 - 10) Malberti F, Surian M, Minetti L: Dialysate calcium concentration decrease exacerbates secondary hyperparathyroidism in dialysis patients given calcium carbonate as a phosphate binder. *J Nephrol* 2:75-81, 1991
 - 11) Goldsmith RS, Furszfer J, Johnson WJ, Beeler GW, Taylor WI: Calcium flux during dialysis. *Nephron* 20:132-140, 1978
 - 12) Argiles A, Mourad G: How do we have to use the calcium in the dialysate to optimize the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 13[Suppl 3]:62-64, 1998
 - 13) Malberti F, Ravani P: The choice of the dialysate calcium concentration in the management of patients on haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 18[Suppl 8]:vii37-vii40, 2003
 - 14) Leunissen KM, Van den Berg BW, van Hoff JP: Ionized calcium plays a pivotal role in controlling blood pressure during hemodialysis. *Blood Purif* 7:233-239, 1989
 - 15) Fernandez E, Barras M, Pais B, Montoliu J: Low calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6:132-135, 1995
 - 16) Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J: Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 17:811-819, 1980
 - 17) Nappi SE, Virtanen VK, Saha HH, Mustonen JT, Pasternack AI: QTc dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. *Kidney Int* 57:2117-2122, 2000
 - 18) Fiedler R, Deuber HJ, Langer T, Osten B, Mohan S, Jehle PM: Effects of reduced dialysate calcium on calcium-phosphorus product and bone metabolism in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 96:C3-C9, 2004
 - 19) Saisu T, Wakabayashi Y, Yamada K, Shigematsu T, Goto S, Nishmura M, Miura Y, Nakano H, Moriya H: Effect of low-calcium hemodialysate on bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 18:57-72, 2000
 - 20) Almirall J, Ponz E, Lopez T, Trallero R, Valls R, Rodriguez A, Martinez JC, Garcia M: Assessment of long-term bone metabolism in patients with relative hypoparathyroidism after changing the calcium concentration of the dialysate to 3 mEq/L. *Nefrologia* 21:485-492, 2001
 - 21) Sanchez Perales MC, Garcia Cortes MJ, Borrego FJ, Fernandez Martinez S, Borrego J, Perez del Barrio P, Liebana A, Perez Banasco V: Hemodialysis with 2.5 mEq/L of calcium in relative hypoparathyroidism: long-term effects on bone mass. *Nefrologia* 20:254-261, 2000
 - 22) Eknoyan G, Levin A, Levin NW: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42(Suppl 4), 2003