Ca-P Metabolism and Vascular Calcification

서울대학교 의과대학 내과학교실

오 국 환

서 론

Ca-P의 대사 이상과 골질환은 만성신질환 (chronic kidney disease)의 매우 중요한 합병증이자, 사망율과 입원율을 증가시키고 삶의 질을 저하시키는 중요한 원인이다. 또한, 최근에는 이러한 칼슘-인의 대사 이상이 심혈관계 석회화를 증가시키고 심혈관계 사망률과 이환율을 증가시키는 원인이 된다는 증거들이 많이 밝혀지게 되었다. 본 강좌에서는 신성골이영양증이라는 전통적인 개념과 최근에 보편적으로 등장하는 'chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)'의 의미에 대해 알아보고 CKD-MBD의 세 가지 요소들에 대해 알아보고자 한다.

1. Renal osteodystrophy와 CKD-MBD의 정의

신성골이영양증 (renal osteodystrophy)라는 말은 만성신질환(CKD)에 동반되는 골형태의 이상을 의미하는 것으로 전통적으로 사용되어 왔다. 하지만 실제 환자의 진료에 있어서 신성골이영양증을 진단하기 위해 매우 침습적이고 비싼 골조직생검을 시행하는 경우는 드물다. 대신에 혈청 PTH 농도가 골 교체(bone turnover)를 나타내주는 대리 지표로 사용되어 왔으며, PTH 와 함께 Ca, P, alkaline phophatase를 측정함으로써 대체적으로 골이영양증을 진단하고 치료하는데 도움을 받을 수 있다. 하지만 골교체 정도를 나타내주는 표지자로서 PTH의 특이성에 대해서는 여전히 논란이 되고 있으며, PTH를 보완하기 위해 골형성 (bone formation)과 골흡수 (bone resorption)를 나타내는 생화학적 표지자들이 연구되어 활용되고 있으나, 이 표지자들의 임상적 의미 또한 더 연구가 필요한 실정이다.

'신성골이영양증'이라는 전통적인 용어는 기저의 골 병리 (bone pathology)를 의미하는 것일 뿐이며, 이 용어만으로는 만성신질환에서 발생하는 다양한 미네랄 대사의 이상과 혈관 석회화 등 및 골 질환 양상을 모두 반영하지는 못한다. 따라서, 2005년 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[1]에서는 용어를 통일하여 'chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)'라는 임상적인 증후군을 명명하였으며, 이 명칭은 만성신질환자에서 나타나는 임상적, 생화학적 이상 또는 혈관 석회화(영상적인 변화) 및 골이영양증을 포함하는 광범위한 의미로 사용되게 되었다. 아울러 이전의 신성이영양증이라는 용어는 만성신질환자에서 발생하는 골병리만을 의미하는 것으로 한정되게 되었으며, 이는 보다 넓은 용어인 CKD-MBD 안에 포함되는 개념으로 자리잡게 되었다.

CKD-MBD를 평가하기 위해서는 우선적으로 PTH, Ca, P, alkaline phosphatase (total 또는 bone specific), bicarbonate 등과 같은 생화학적 검사와 혈관과 연부조직 석회화를 영상 검사를 통해 평가하도록 권한다. 만일 생화학적 표지자들 사이에 일치하지 않는 점이 있거나 (예, PTH는 높고, alkaline phophatase 는 낮을 때), 잘 설명되지 않는 골 통증이나 골절 등의 상황에서는 골생검을 권한다.

Table 1. CKD-MBD의 정의

만성신질환에서 미네랄과 골 대사의 장애로 인해 발생하는 총체적 이상으로 다음 중 하나 혹은 그 이상의 구성 요소를 포함한다.
칼슘, 인, PTH, vitamin D 대사의 이상
골 교체 (T), 석회화 (M), 골용적 (V), 길이 성장이나 골강도의 이상
혈관 및 연부조직의 석회화

2. 신성골이영양증 (renal osteodystrophy)의 정의와 평가

신성 골이영양증이란 만성신질환 환자에서 나타나는 골 조직병리 현상에만 국한하는 것으로 만성신질환의 미네랄 및 골 대사 이상의 한 구성 요소이다. 이 진단을 위해서는 골 생검이 필요하다. 임상적으로는 과거에 사용해오던 정성적 (qualitative)인 진단만으로도 충분하나, 골이영양증을 계량화, 표준화하고 향후 연구와 연계하기 위해서는 조직형태학적 평가 (histomorphometry)를 시행하여 항목별 정량화를 하도록 권한다. 이를 위해 American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)에서 권하는 TMV system을 이용하도록 한다[2]. TMV system은 골생검 조직의 병리를 골 교체 (turnover), 석회화 (mineralization) 및 골용적 (volume)의 세 가지 구성요소로 세분하여 각각에 대해 등급을 매겨 평가하는 것을 말한다. CKD-MBD를 진단하기 위해 모든 환자에서 골생검을 권하지는 않으나, 전술한 바와 같이 생화학적 표지자 등 간에 상호 불일치 소견이 있거나 잘 설명되지 않는 골 통증이나 골절 등의 상황에서는 골생검을 권한다.

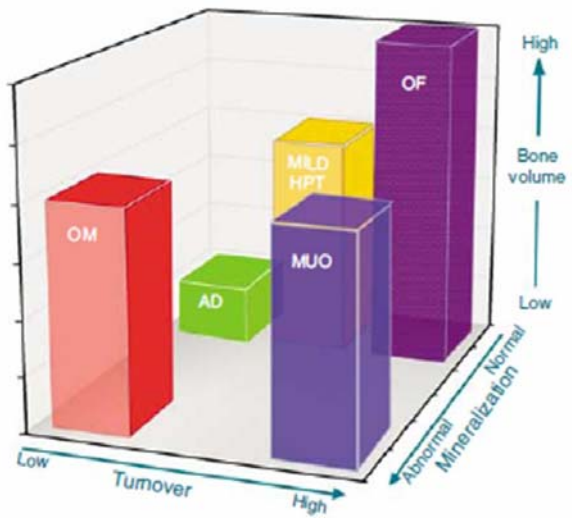

Fig. 1. TMV classification system. Abbreviations : OM, osteomalacia; AD, adynamic bone disease; HPT, hyperparathyroidism; OF, osteitis fibrosa; MUO, mixed uremic osteodystrophy)[1].

3. 만성신질환에서 Ca-P 대사 및 생화학적 이상

1) 고인산혈증

만성신질환에서 나타나는 고인산혈증은 2차성 부갑상선항진증을 유발하는데, 그 기전으로는 1) ionized Ca의 농도를 저하시키고, 2) 1,25$(OH)_2D_3$의 생산을 방해하며, 3) PTH 분비를 직접적으로 억제하는 기전이 있다. 이로 인해 high turnover bone disease 및 PTH 증가에 의한 다른 결과를 초래한다. 또한, 지속적인 고인산혈증은 Ca×P 값의 상승을 통해 직접적으로 연부조직과 혈관 석회화를 유발할 수 있다. 혈관 석회화와 관련해 고인산혈증은 혈관 평활근세포의 석회화를 직접적으로 유도하는 효과가 있음이 알려져 있다. 따라서, 고인산혈증을 예방하고 혈청인을 정상 범위내로 조절하는 것이 중요하다. K/DOQI Guideline(3)에서는 혈청인 조절의 목표치를 CKD stage 3,4에서는 2.7-4.6 mg/dL 이내로, CKD stage 5에서는 3.5-5.5 mg/dL로 조절하도록 권고하였다.

2) Vitamin D metabolism

신기능이 정상의 20% 미만으로 감소한 환자에서 특징적으로 상당히 낮은 1,25-$(OH)_2D_3$ 농도를 보이나, 비슷한 신기능 저하 환자에서 단지 약간의 감소를 보일 수도 있다. 일반적으로 신기능 저하에 따라 혈청 1,25-$(OH)_2D_3$ 농도는 감소된다. 이러한 변화

는 소장에서 칼슘 흡수를 감소시키고, 만성신질환 환자에서 혈청 칼슘 농도를 감소시키는 원인이 된다.

혈청 칼슘 농도가 여전히 정상 범위 내에서 유지되어도 많은 중등도 CKD 환자에서 혈청 PTH 농도는 약간 증가한다. 일반적으로 중등도 CKD 환자에서 경미한 2차성 부갑상선 항진증은 혈청칼슘 농도를 유지하기에 충분하다.

경도에서 중등도 CKD 환자에서 2차성 부갑상선 항진증의 발생기전에 인 잔류와 고인산혈증이 흔히 언급되지만 이 환자들에서 혈청인 농도는 증가되어 있지 않다. 혈청 인 농도는 콩팥기능의 80% 이상이 소실된 이후에나 비로소 높은 정상범위를 넘는다. 적절한 영양상태가 유지되는 투석 환자에서는 고인산혈증이 거의 존재한다.

CKD 환자에서 신장에서 칼시트리올 합성이 저해되는 다른 요인들로는 전신 산증과 간질성 콩팥병 (interstitial renal disease)이 있다. 이러한 상태들은 1,25-$(OH)_2D_3$의 합성을 담당하는 근위 콩팥단위의 세관상피세포에 영향을 준다.

콩팥에서의 칼시트리올 생성 감소와는 별도로, 이전에 정상 인구 특히 노인에서 보인 것처럼, 많은 CKD 환자에서 비타민 D 영양 섭취가 한계선이거나 뚜렷이 부족하다고 최근 보고되고 있다. 최근 K/DOQI Guideline에서도 CKD 환자에서 비타민 D 결핍 여부를 확인하고 발견되면 비타민 D를 공급할 것을 권고하고 있다[3].

3) PTH

CKD 환자에서 2차성 부갑상선 항진증의 발생에 기여하는 요인들로는 저칼슘혈증, 신장에서 1a-hydroxylase 기능의 결핍으로 인해 칼시트리올 생성저하, PTH의 생리적 작용에 대한 골의 저항성, pre-pro-*PTH* gene transcription 조절의 변화, 부갑상선 조직에서 vitamin D receptor (VDR)와 CaSR의 감소, 신장에서 인배설 저하로 인해 고인산혈증의 발생 등이 있다.

만성신질환에서 신장에서의 1,25-$(OH)_2D_3$ 생성의 저하로 인해 혈청 칼슘 농도가 감소하면 칼슘 농도 유지를 위해 PTH 분비를 보상적으로 증가시킨다.

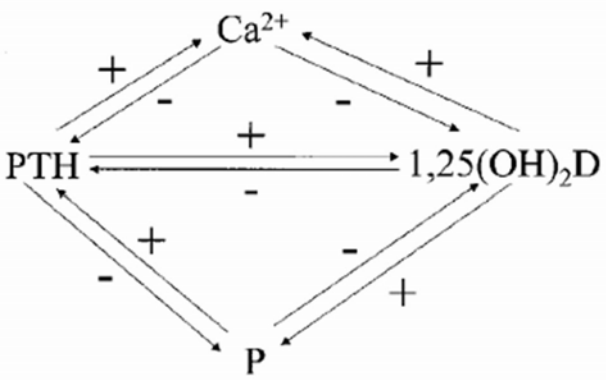

Fig. 2. Interrelationships between Ca^{2+}, phosphate, PTH and $1,25(OH)_2D_3$ concentrations (NDT 2000).

4. 혈관 석회화의 평가와 의미

심혈관계 질환은 만성신질환 환자에서 가장 중요한 사망 원인이며, 당뇨병, 고혈압 등 전통적인 심혈관계 위험인자들을 교정한 후에도 일반인에 비해 약 30배의 높은 사망률을 보이고 있다. 만성신질환 환자의 심혈관계 사망률을 증가시키는 주된 원인 중의 하나가 혈관 석회화 (vascular calcification, VC)로 최근 대두되고 있다.

동맥벽의 석회화 부위에 따라 주로 내막 (intima)에 일어나는 석회화는 죽상경화와 관련있으며, plaque formation과 파열의 원인이 된다. 또한, media에 일어나는 석회화는 동맥 경직도 (stiffness)를 증가시켜 수축기 고혈압과 좌심실 비대를 유발하며 관동맥 관류를 감소시킨다. 동맥 경직도는 사망의 중요한 예측인자임이 이미 잘 알려져 있다.

혈관 석회화를 측정하는 방법은 단순 X선 촬영 (aortic arch, thoraco-abdominal aorta, iliac arteries, radial arteries), electron-beam CT/multi-slice CT을 활용하여 coronary artery Ca (CAC) score를 측정하는 방법 등 다양하다. 하지만 이러한 방법들이 intima와 media의 석회화를 감별해 주지는 못하며, 초기의 석회화 병변을 예민하게 보여주지는 못하는 단점이 있다.

상기한 바와 같이 영상검사를 통한 혈관석회화의 평가가 초기 석회화 병변을 예민하게 보여주지 못하는 점을 보완하기 위해 최근에는 여러 가지 혈관 석회화의 억제 또는 촉진 인자 등과 같은 biomarker를 이용하는 방법들이 연구되고 있다. 혈관벽의 석회화는 단순히 과다한 칼슘과 인의 침착으로 인한 수동적인 과정 (passive process)이 아니라. 마치 골조직의 석회화와 마찬가지로 혈관평활근세포 (VSMC)가 여러 요인에 의해 osteo/chondrocyte 등의 세포로 전환되고, 이 과정에 싸이토카인, 기질 단백, 전사인자 등이 관여하며, 정교하게 조절되어 hydroxyapatite가 침착되는 과정 (regulated process)이라는 점이 밝혀 졌다. 자연적으로 존재하는 석회화 억제 인자들이 최근에 알려지고 있으며, 그 중 하나인 fetuin A (a2-Heremans-Schmid glycoprotein)는 간에서 주로 생성되어 혈액 중을 돌아다니면서 석회화를 억제하는 기능을 가지며, 최근에는 fetuin A의 유전적인 다형성에 따라 결정되는 fetuin A 농도가 생존율과 관련이 있음이 알려지고 있다[4, 5]. 그 외에도 석회화의 억제 인자로는 Matrix Gla protein (MGP), fibroblast growth factor-23 (FGF23), osteoprotegerin (OPG) 등이 대두되고 있으며, 향후 이러한 인자들이 혈관석회화에 미치는 영향 및 예후와의 관련성에 대해 지속적인 연구가 필요하다.

결 론

만성신질환에서 Ca-P 등 mineral과 bone의 대사 이상은 단순히 골질환을 넘어서서 환자의 심혈관계 사망률을 좌우하는 중요한 의미를 지닌다. 따라서, 과거의 renal osteodystrophy (ROD)라는 개념은 이제는 만성신질환 환자의 골생검에 의해 진단되는 골질환에만 한정된 의미로 사용되고 있다. 그 대신 만성신질환의 생화학적 이상과 골 질환 및 골격외 석회화로 정의되는 mineral과 bone의 광범위한 대사 장애 증후군을 지칭하는 'CKD-MBD'가 보편화되고 있다. CKD-MBD의 진단을 위해서는 적절한 생화학적 검사와 혈관석회화 평가 및 필요시 골생검 등이 필요하며, 이로 인한 심혈관계 합병증을 예방하기 위해 칼슘, 인, PTH의 적극적인 조절과 vitamin D analogue의 적절한 보충이 필요하다.

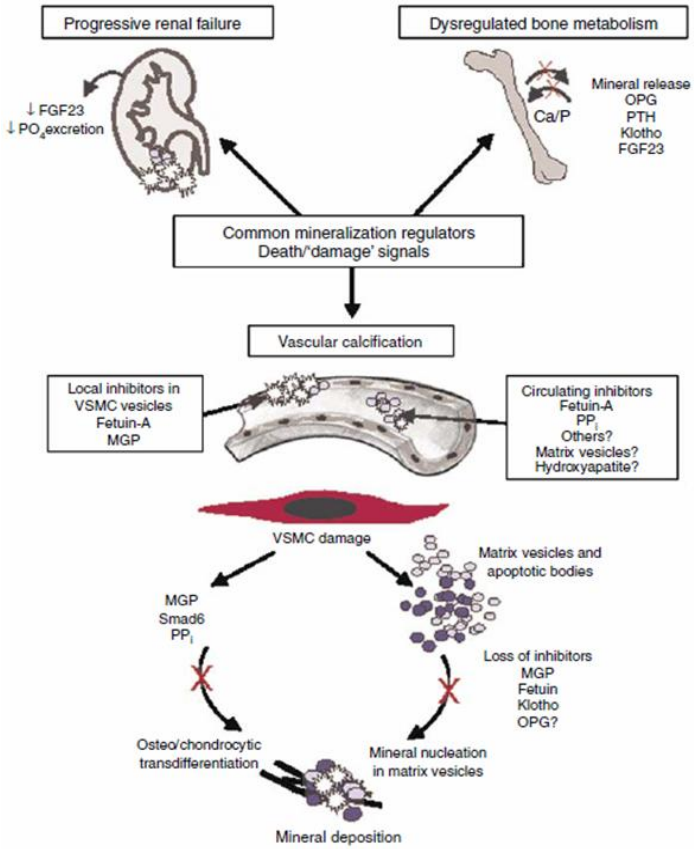

Fig. 3. Soft tissue calcification, vascular calcification and bone loss are common features in CKD patients[6].

References

1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-1953
2) Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987;2: 595-610
3) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201
4) Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383-2392
5) Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Gene polymorphism association studies in dialysis: the nutrition-inflammation axis. *Semin Dial* 2005;18:322-330
6) Schoppet M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating? *Kidney Int* 2008;73:384-390