

# 신부전증에 기인한 부갑상선 기능 항진증에서 부갑상선호르몬 분비양상의 변화 및 유전자이상

연세대학교 의과대학 내과학교실

임 승 길

## Altered Regulation of PTH and Genetic Abnormality in Progressive Uremic Hyperparathyroidism

Sung Kil Lim, M.D.

Department of Medicine, College of Medicine Yonsei University, Seoul, Korea

### 서 론

신부전증환자에 흔히 동반되는 신성골이양증은 투석 환자들의 평균 생존기간이 증가함에 따라서 점차 중요한 임상적인 문제로 대두되고 있다. 부갑상선세포는 다른 호르몬분비 세포들과는 달리 세포내 칼슘이 감소되었을 경우 분비가 증가되는 특이한 세포이다. 최근 들어 분자 생물학의 눈부신 발전에 힘입어 칼슘과 vitamin D에 의한 부갑상선호르몬의 합성 및 분비의 조절에 관한 기전들이 밝혀지고 있다. 따라서 신부전증환자에서 부갑상선호르몬 조절의 변화를 이해한다는 것은 신부전증에 따른 부갑상선기능항진증의 적절한 치료 및 예방에 필연적으로 도움이 되리라 본다.

한편 신성골이양증 중에서도 이차성 부갑상선기능 항진증은 일반적으로 예방이 가능하지만 일부에서는 적절한 치료에도 불구하고 tertiary hyperparathyroidism으로 진행된다든지, 신장이식에도 불구하고 장기간동안 고칼슘혈증을 보이는 환자들이 있다. 최근들어 familiar Multiple Endocrine Neoplasms (FMEN), Primary Hyperparathyroidism 환자들은 물론 Uremic Hyperparathyroidism 환자들의 일부에서도 점진적인 특정부위 염색체의 이상이 초래되는 것이 발견되고 있다. 따라서 본 란에서는 상기환자들과 염색체병변과의 연관관계 및 임상적인 응용등에 관하여 논하여 보고자 한다.

### 정상인에서의 부갑상선호르몬의 조절

#### 1. 부갑상선호르몬합성의 조절

부갑상선호르몬 유전자는 11번째 염색체의 short arm에 존재한다. 3개의 axon 으로 구성되어 있으며, 5' upstream 부위에 VDRE(vitamin D responsive element)와 silencer region이 존재한다. silencer region은 calcium responsive element (CaRE) 부위로 보고 있으며, 많은 group에서 CaRE에 결합하는 nuclear factors를 찾기 위한 노력이 현재 진행중에 있다. vitamin D는 부갑상선호르몬 생합성의 조절에 매우 중요하여서, 수용체에 결합한후 Vitamin D-Vitamin D receptor 복합체는 VDRE에 결합하여 부갑상선호르몬의 전사를 강력히 억제한다.

#### 2. 부갑상선호르몬의 Processing

전사된 부갑상선호르몬 유전자의 m-RNA는 성숙된 m-RNA화 되어 세포내로 옮겨서 ribosome 으로부터 translation이 된다. 새로이 합성된 전구펩타이드는 ER (endoplasmic reticulum)내로 signal squence의 도움을 받아 transport 된 후 Golgi apparatus, TGN을 거쳐 pro-PTH로부터 mature PTH로 cleavage된 후 secretory vesicle 내에 축적된다. 축적된 부갑상선 호르몬은 외부의 자극에 의하여 분비되는 즉 regulatory secretory pathway를 거쳐서 세포외로 분비된다.

### 3. 부갑상선호르몬의 분비조절

세포외의 칼슘이 증가할 경우 transient response 로서 부갑상선세포에 존재하는 수용체에 칼슘의 결합이 증가하고 이어서 Gq(?) 단백질이 결합하여 PLC pathway가 활성화되고 IP3의 생성이 증가되며 IP3는 ER로부터 calcium의 분비를 증가시켜 아직 잘 밝혀지지 못한 기전에 의하여 secretory vesicle로부터 부갑상선호르몬의 분비를 억제한다고 본다. 한편 Gi2a 단백질도 관여하여서 c-AMP를 감소시켜 분비를 억제한다고 본다. 한편 steady response로 수용체 자체를 통한 세포내로의 칼슘의 이동의 증가가 이루어 지는 것으로 알려져 있다.

결국 칼슘이 가장 중요한 분비의 조절인자로 보며 최대 부갑상선호르몬 분비를 유발시킬 수 있는 세포내 칼슘농도는 약 200 nM 이다. 물론 몇가지 인자들이 세포내의 칼슘농도를 변경시켜서 마침내 부갑상선호르몬의 분비에도 영향을 줄 것으로 본다.

부갑상선의 분비의 paradoxical response 즉 칼슘의 감소가 부갑상선호르몬 분비를 자극하는 기전의 일환으로 최근 ca-activated potassium channels 들이 제시되고 있으며 이들에 관하여 논의할 예정이다.

### 신부전환자에서의 부갑상선호르몬의 조절

신부전이 진행됨에 따라서 신장에서의 1-alpha hydroxyase의 결여에 의한 1,25(OH)2D의 결핍, 저칼슘혈증 및 set point의 변화등에 의하여 부갑상선호르몬의 합성 및 분비가 증가된다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다.

#### 1. 중등도 신부전환자에서의 부갑상선호르몬의 분비

대부분의 연구가 PTH의 carboxy terminal assay를 이용하여 이루어져있으나, 일반적으로 basal to maximal PTH 비는 약 50%로 보며, 최대부갑상선호르몬 분비는 정상인에 비하여 약 1.3배 많다고 본다.

#### 2. 신이식환자들에서의 부갑상선호르몬의 분비

투석을 받고있는 환자에서 osteodystrophy의 양상은 유형에 따라 다르지만 Osteitis fibrosa 환자에서 부갑상선호르몬의 분비는 높으며, LTABD (low turn-over aluminum associated bone disease) 및 ABD (aplas-

tic bone disease) 환자에서 정상 또는 약간 증가되어 있다. 원인은 확실치 않지만 아마도 LTABD 환자에서는 aluminum이 부갑상선호르몬의 분비를 억제하고, aplastic bone disease 환자에서는 대부분의 환자가 당뇨병 환자이므로 부갑상선호르몬항진증이 되는데 상당기간이 요구될지도 모른다는 설도 있다. Ostitis fibrosa를 보이는 환자에서는 부갑상선호르몬의 최대치가 높을 뿐더러 set point 또한 높고 칼슘변화에 대한 sensitivity도 높은 것으로 알려져 있다. 이는 아마도 Ostitis fibrosa 환자에서 부갑상선이 크고 활동적으로 부갑상선을 분비하는 세포수가 많기 때문일 것으로 본다. 상기변화는 단순한 비타민 D의 결여만으로 설명할 수 없는 현상이다.

#### 3. 혈액투석을 받고 있는 Renal Osteodystrophy 환자에서 약제들의 효과

##### 1) Desferroxamin

LTABD 환자에서 부갑상선호르몬 분비최대치에 영향을 주지는 않고 다만 set point 에만 영향을 준다.

##### 2) Vitamin D

Vitamin D 치료는 최대 부갑상선호르몬 분비치를 감소시키지만 칼슘변화에 의한 부갑상선호르몬의 분비에 대한 sensitivity는 더욱 감소시킨다. 한편 부갑상선의 절제는 본 환자들에서 칼슘변화에 대한 예민도를 항진시킨다고 한다. 어찌되었던 비타민 D 치료는 부갑상선의 크기의 감소보다는 각세포들의 부갑상선분비능을 감소시키는 것 같다.

#### 4. 부갑상선호르몬-칼슘 상관곡선의 Hysteresis

부갑상선호르몬-칼슘 상관곡선의 hysteresis는 혈장 칼슘을 점진적으로 감소시킬때의 부갑상선호르몬의 분비양상이 칼슘을 점진적으로 증가시켰을 때의 분비양상과 다른 것을 말한다. 정상인에서 칼슘감소에 따른 부갑상선호르몬의 분비가 칼슘증가에 따른 분비보다 높다. 한편 신부전환자들에서도 hysteresis가 나타나며 상기변화가 기저 칼슘치에 의하여 영향을 크게 받아 환자의 기저 칼슘치가 낮을수록 칼슘감소에 의한 부갑상선호르몬 분비곡선만이 주로 shift to left 한다고 한다. 여하튼 만성신부전증환자에서 부갑상선은 칼슘의 증감 모두를 bidirectionally 감지할 수 있으며 기저칼슘치에 영향을 받는다는 것은 부갑상선이 ambient serum calcium에 적응을 한다는 것을 의미한다 하겠다.

## 5. 신이식후의 부갑상선-칼슘상관곡선의 변화

신이식 후에도 부갑상선호르몬의 최저분비치는 20~25%나 된다. 이는 아마도 과증식된 부갑상선의 크기와 유관할 것으로 본다. 한편 비타민 D의 치료도 involutinal process에 크게 도움이 못된다고 본다. 그러나 아직 신이식후 부갑상선의 변화에 관한 natural course가 불확실하여 좀더 많은 연구가 필요하리라 본다.

결론적으로 신성골이양증 특히 ostitis fibrosa 형을 보이는 환자에서 부갑상선기능항진증이 심하고, 기저 칼슘에도 부갑상선의 분비정도가 항진되어 있으며, vitamin D 치료는 부갑상선호르몬의 분비를 감소시키지만 동시에 칼슘변화에 따른 부갑상선분비의 예민도를 감소시킨다. 그러나 향후 PTH-calcium curve를 통한 좀더 많은 연구가 여러방향에서 이루어짐으로써 부갑상선 분비에 관한 좀더 많은 정보를 얻을 수 있으리라 기대한다.

## 6. Chromosomal Abnormality in Progressive Uremic Hyperparathyroidism

버킷트 임피증, 만성골수성백혈병, 대장암등 여러 종양들에서 분자생물학적병인을 밝히고자하는 많은 연구들이 있어 왔으나 내분비선종 특히 부갑상선종의 병인에 관하여는 밝혀진 바가 극히 미흡하다. 불과 최근 까지만 하여도 가족성 부갑상선선종(familiar parathyroid adenoma)과 산발성부갑상선선종(sporadic parathyroid adenoma)은 별개의 다른 원인에 의하여 이루어 지는 것으로 여겨졌다. 그러나 이들 모두가 중심질(centromere)에 근접한 11q13 부위의 어떤 유전자들의 불활성화로 인하여 유발된다는 Freedman 등에 의한 보고는 Multiple Endocrine Neoplasm(MEN I) 환자에서 부갑상선선종의 발생기전에 관한 새로운 개념을 세우는데 기여하게 되었다.

한편 Arnold 등은 43개의 부갑상선종을 조사하여 두 예에서 부갑상선호르몬 유전자의 재배열(rearrangement)을 발견하고, 마침내 PRADI 유전자를 클론닝 하므로써 부갑상선종 및 fMENI (familiar multiple neoplasm)의 병인에 관한 연구에 있어 큰 개가를 이룩하였다. 어찌되었던 부갑상선선종양은 monoclonal neoplasm 으로 보고있다. 한편 이차성부갑상선항진증의 일부 또는 삼차성 부갑상선기능항진증에서도 polyclonal

overgrowth를 보이는 부갑상선세포들 중에서 어느 특정 한세포에서 돌연변이가 발생하고 돌연변이 세포는 증식속도가 빨라 주위세포들의 증식을 앞질러 마침내 종양화가 이루어지는, 즉 monoclonal cell growth 양상을 보이는 선종이 발생된다는 설이 최근에 대두되고 있다. 즉 혈액투석을 받고 있는 환자들중 극히 일부환자에서는 부갑상선적출을 필요로하는 환자들이 있고, 이들 환자들로부터 부갑상선을 적출하여 조사한 결과 과증식만을 보이는 일부 부갑상선에서 이미 벌써 11q12-13 부위에 염색체 손상이 발견될 뿐더러, 이미 부갑상선선종(parathyroid adenoma)화가 된 경우는 상기부위의 돌연변이가 존재함이 밝혀졌다. 따라서 상기 결과들로부터 vitamin D에 의하여 조절이 불가능한 이차성부갑상선기능항진증 또는 삼차성 부갑상선기능항진증은 점진적인 염색체병변에 나타나는 임상적증상이라는 견해가 최근에 지배적이다.

한편 본 교실에서는 부갑상선기능항진증이 단순한 11q12-13 부위의 돌연변이라기 보다는 여러 oncogen과 antioncogene 등의 발현 또는 발현이상으로 인하여서도 발생이 가능하다는 가정하에 p 53와 erbB2 유전자의 이상을 조사하였던 바 일부에서는 이들에게도 이상소견을 나타냄을 보고한 바 있다.

## REFERENCES

- 1) Malberti F, Surian M, Cosci P: *Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant* 7:822-828, 1992
- 2) Felsefeld AJ, Rodriguez M, Dunlay R, Llach F: *A comparison of parathyroid gland function in haemodialysis patients with different forms of renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant* 6:244-251, 1991
- 3) Llach F, massary SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH, Coburn JW: *Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab* 41:339-345, 1975
- 4) D'Armour P, Jobin J, Hamel L, L'Ecuyer N: *iPTH values during haemodialysis: Role of ionized Ca, dialysis membranes and iPTH assay. Kidney Int* 38:308-314, 1990