

Bone in Uremia

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신장내과

장 재 원 · 박 수 길

서 론

최근 혈액투석이나 복막투석의 기술이 발달함에 따라 말기신부전 환자의 수명은 현저히 증가하게 되었다. 또한 신장이식과 면역억제제의 발달은 말기신부전 환자의 수명 뿐만 아니라 삶의 질까지도 향상시켰다. 하지만 만성신부전 초기부터 악화되어 오던 말기신부전 환자의 뼈^{1, 2)}는, 정상인에 비해 건강하지 못하여 척추의 압박골절이나 대퇴골의 골절을 야기하기에 이르렀다^{3, 4)}. 이는 과거 말기신부전 환자의 여명이 짧았던 시절에는 심각하지 않은 문제였으나 현 시점에서는 간과하기 어려운 중요한 문제로 대두되었다.

본란에서는 요독증 환자의 골질환은 어떤 것이 있으며 어떻게 이해해야 하는지에 대해 기술하고자 한다.

요독증 환자에서 골질환이 갖는 중요성

만성신부전 환자의 골질환이 간과되었던 이유는 투석을 시작하기 전까지 90% 이상의 환자가 무증상이기 때문이며, 혈액투석 중인 말기신부전 환자라 하더라도 약 5-20%만이 골통, 가성통풍, 골외 석회침착 등의 증상을 호소할 뿐이기 때문이다⁵⁾. 하지만, 병리학적으로 정상 골조직 소견을 보이는 만성신부전 환자는 전체의 10% 뿐이며, 나머지 90%는 말기신부전 훨씬 이전부터 신성골이영양증이라는 골질환에 병들어 있는 상태나⁶⁾.

이처럼 신부전 환자의 골질환은 흔한 합병증이며 사구체 여과율이 정상 50% 정도로 저하되는 경우, 반수 이상의 환자에서 골조직 검사상 이상 소견이 발견된다고 한다⁷⁾.

비록 흔한 합병증이라든가 무증상이기에 가버어 여길 수 있는 골질환에 관심을 갖는 이유는, 골절이라는

불량한 결과가 정상인에 비해 투석 환자에서 흔하게 일어나기 때문이다. 3년 이상 혈액 투석을 받은 일본인의 경우, 척추 골절의 나이별 유병률은 30대가 10%, 40대가 12%, 50대가 18%, 60대가 35%였다. 반면, 건강한 일본인의 척추 골절 유병률은 40대가 4%, 50대가 15%, 60대가 22%로 정상인에 비해 말기신부전 환자에서 척추 골절이 흔한 것으로 확인되었다. 특기할 것은 40대의 경우 3배나 높은 유병률을 보였다는 것이다³⁾. 미국인의 경우도 마찬가지로 말기신부전 환자의 고관절 골절은 정상인에 비해 17.4배 만큼 잘 일어나며, 고관절 골절이 처음 발생하는 연령은 말기신부전 환자인 경우 남자가 64세, 여자가 61세 정도로 정상군의 남자 80세, 여자 75세보다 훨씬 젊은 나이에 일어난다고 보고하였다. 고관절 골절 후, 일년 이내 사망할 확률도 말기신부전 환자군이 64%로 정상군의 15-20%에 비해 높다고 하였다⁴⁾.

신성골이영양증이란?

신기능이 저하되면 누구나 보이는 골질환은 신성골이영양증이라 불리며 이는 “말기신부전 환자에서 나타나는 근골격계의 합병증이며, 여러 요인에 의한 bone remodeling의 장애이다”라고 정의되어 있다⁸⁾.

골조직의 변화는 크게 3가지로 볼 수 있는데 길이의 성장 (growth), 모양의 변화 (bone modeling), 그리고 특별한 육안적 변화 없이 오래된 골조직을 새롭게 하는 작업, 즉 골 재형성 (bone remodeling)으로 나눌 수 있다⁹⁾.

뼈의 길이 성장은 주로 청소년기에 일어나며 이는 성장판의 연골들이 증식 후 석회화 과정을 거치면서 완성된다. 모양의 변화는 생리적인 혹은 역학적인 자극에 의해 골조직이 제거되거나 쌓이면서 뼈 전체의 모양과 축이 변화되는 과정을 말한다. 골 재형성은 평생 일어나는 연속적인 과정으로 오래된 골조직을 흡

수 (bone resorption)하고 그 대신 새로운 골기질을 형성 (bone formation)하여 채운 후, 무기질화 (mineralization)하는 것을 말한다. 육안적으로 드러나는 것은 아닐지라도 골 흡수와 골 형성간에 균형이 깨지면 골 구조에 변형이 오게 되며 이는 골절로 이어진다.

골 조직의 구성은 피질골 (cortical bone)이 80%, 소주골 (trabecular bone)이 20%지만 면적이 넓고 단위 용적당 대사 활동이 활발한 소주골이 골대사의 주된 근간이 된다. 이러한 골 재형성은 소주골이 물리적 스트레스에 가장 잘 견디는 최적의 구조를 유지하는데 중추적인 역할을 하게 된다.

골 재형성과 골량¹⁰⁾

골 재형성의 첫 번째 단계는 origination으로 소주골에 미세 균열 (microcrack)이 생기면서 시작된다. 이를 골세포 (osteocyte)가 감지하면서 소주골을 덮고 있던 세포 (lining cell)들이 활성화 된다. 혹은 Tumor necrosis factor (TNF), Insulin-like growth factor (IGF), 부갑상선호르몬 (PTH), Interleukin-6 (IL-6), 1,25(OH)₂ Vit D 등의 여러 요인에 의해 시작된다. 신기능이 저하되면 TNF, PTH, IL-6 등의 활성화도는 증가하고 1,25(OH)₂ Vit D의 활성화도는 감소하게 되어 골 재형성의 빈도에 영향을 주게 된다.

두 번째 단계는 activation으로 소주골을 덮고 있던 세포들이 RANK-ligand를 세포 밖으로 표출하여, 파골세포로 아직 완전히 분화하지 않은 세포 (pre-osteoclast)에 있는 RANK receptor를 활성화 시킨다. RANK란 receptor activator NF kappa-B의 약자로 파골세포 내 NF kappa-B를 활성화시키는 receptor를 의미한다. 이렇게 되면 pre-osteoclast들이 단핵의 파골세포 (mononuclear osteoclast)로 발전하며, 이들이 융합하여 다핵의 파골세포 (multinucleated osteoclast)로 분화한다.

세 번째 단계는 resorption으로, 다핵의 파골세포는 ruffled border를 가진 파골세포로 최종적으로 분화하며 미세 균열이 있는 뼈를 녹이기 시작한다 (Fig. 1). 약 2주 정도 지나면 적절한 양의 뼈를 녹이게 되고, 이 일을 마치면 파골세포는 세포자사 (apoptosis)를 일으키며 사라지게 된다. 그러는 동안에, 녹은 뼈에서 나올 것으로 생각되는 어떤 signal을 감지한 조골세포 (osteoblast)가 빈 공간을 채우게 되며 풋뼈 (osteoid)라는 골 기질 (bone matrix)을 분비하게 된다. 약 11일 후, 풋뼈의 무기질화가 시작되고 조골세포들은 새로운 풋뼈를 계속 만들며, 이러한 일련의 과정은 파골세포가 만든 공동 (cavity)을 완전히 채울 때까지 계속해서 일어나 약 2-3달 정도 소요된다. 이 과정을 골형성 (bone formation)이라 하며 일을 끝낸 조골세포

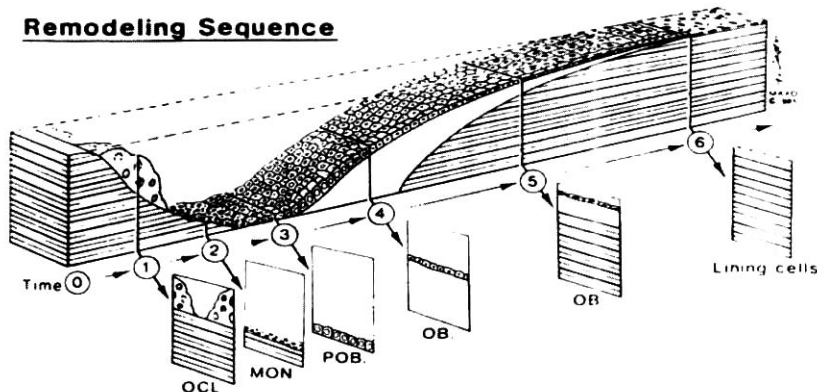


Fig. 1. Bone remodeling in cancellous bone as seen in longitudinal sequence and cross sections. Five different phases can be distinguished over time: ① osteoclastic resorption, ② reversal, ③ preosteoblastic migration and differentiation into osteoblasts, ④ osteoblastic matrix (osteoid) formation, and ⑤ mineralization. ⑥ The end-product of remodeling in cancellous bone is the completed cancellous bone structural unit (BSU) covered by lining cells.

포들은 세포자사를 일으켜서 소멸되던가 아니면 소주골 내의 골세포로 남던가, 아니면 소주골 표면을 덮는 세포로 존재하여 다음 번 골 재형성을 기다리게 된다. 새로 생긴 골이 완전한 무기질화를 이루기까지 최장 3년까지 소요되기도 한다.

전술한 바와 같이, 골 재형성은 여러 단계가 서로 연결된 일련의 과정이며 골 흡수와 이를 새로운 골로 채우는 골 형성의 과정으로 이루어진다. 이런 골 재형성의 과정은 뼈의 한 군데에서만 일어나는 것이 아니고 소주골 전체 면적의 약 20% 정도에서 일어나게 된다. 정상 골대사의 경우, 소주골의 골 재형성 기간은 약 100일 정도이며 피질골은 200일 정도 소요된다^{8,9)}.

단위시간 당 재형성되는 골의 양은 각 골 재형성 단위 (bone remodeling unit)에서 보여지는 파골세포와 조골세포의 활동 정도와 단위 골 부피당 재형성되는 부분의 숫자로 결정된다. 또한, 활성화 빈도 (activation frequency)는 이러한 골 재형성이 일어나는 단위시간 당 빈도를 말하는 용어로, 골 흡수에 의한 평균 깊이와 골 형성에 의한 두께는 10-20% 정도만 변하지만 활성화 빈도는 50-100%까지 변할 수 있어 골교체와 골량을 조절하는 가장 중요한 조절인자가 된다⁹⁾.

활성화 빈도가 감소하면 골 재형성에 관련된 골량이 감소하며 이는 골밀도의 증가로 이어지는데, 소주골의 경우 골 교체율이 줄어들면 골의 단위 용적당 골이 흡수되어 생기는 공동의 숫자가 줄어들어 다공성 (porosity)이 감소하며 골 교체율이 증가하는 경우는 반대 현상이 일어난다. 소주골의 다공성이 심한 경우 소주골 간의 연결이 완전히 끊어질 수 있으며 이 경우 천공 (penetration)이 일어났다고 한다. 소주골의 천공 확률은 활성화 빈도와 골 흡수 시 생기는 공동의 깊이, 소주골의 두께에 의해 결정된다고 한다⁹⁾.

골 교체를 감소시키는 약물들은 두 가지 방향으로 작용하여 그 효과를 나타내는데, 하나는 골 흡수의 깊이를 감소 (true antiresorptive effect)시키는 것이며, 또 다른 하나는 골 재형성 단위의 새로운 활성화를 막는 (antiactivation effect) 것이다. 정상인에서 투여되는 에스트로젠이나 bisphosphonate들은 골 교체율의 감소를 통해 골량을 늘려 가는 경우에 해당된다. 에스트로젠은 후자의 기전을 통해 골량의 증가를 유도하며, bisphosphonate는 두 가지 기전 모두를 통하

여 골량을 증가시킨다. 갑상선 기능저하증의 경우도 골 교체율의 저하로 골량이 늘어난다. 한편, 골의 재형성을 통해 일어나는 골량의 변화는 전체 골량의 5-15% 정도에 해당한다⁹⁾.

신성골이영양증의 아형

1. 고교체 골질환 (High turnover bone disease)

병리학적으로 조골세포와 파골세포의 수적 증가와 함께 골 흡수 및 골 형성의 속도가 빨라 골의 재형성이 현저히 증가하는 경우를 말하며, 이로 인한 소주골의 tunneling resorption에 의한 천공과 소주골 주위의 섬유화를 보이는 섬유성 골염 (osteitis fibrosa)을 특징으로 한다¹¹⁾. 원인은 부갑상선 호르몬이 증가하거나 IL-1, IL-4, IL-6, IL-11, TNF의 증가에 기인한다. 주된 임상증상은 심한 소양증, 관절 주위 및 연조직 석회 침착, quadriceps 인대의 파열 등이 흔하다⁷⁾.

2. 저교체 골질환 (Low turnover bone disease)

병리학적으로 조골세포와 파골세포의 현저한 숫적 감소로 인해 bone 골 재형성이 현저히 감소하는 경우를 말하며, 이로 인한 골 형성 및 무기질화의 장애를 특징으로 한다. 골 형성에는 장애를 보이나 무기질화에는 장애가 없는 경우 비역동성 골질환 (adynamic bone disease)이 되며, 무기질화의 장애가 골 형성의 장애보다 심하여 못뼈의 현저한 증가를 보이는 경우를 골연화증이라고 한다¹¹⁾. 주된 임상증상은 골통 및 근위부 근육 쇠약감이 상대적으로 심하고 자발성 골절과 작은 키가 흔히 관찰된다⁷⁾.

비역동성 골질환의 발생원인은 이차성 부갑상선 기능항진증이 나타나지 않거나 비타민 D의 과도 사용, 당뇨병, 고칼슘혈증, 장기간의 복막투석 및 알루미늄 (aluminum, Al) 독성 등이 원인이 되며, 골연화증의 경우는 비타민 D 결핍, 골내 마그네슘 또는 pyrophosphate 침착, Al 독성 등이 발생 원인으로 알려져 있다⁸⁾. 그 밖에 대사성 산혈증¹²⁾은 골을 완충제로 사용하므로 골 질환을 더욱 심하게 할 수 있으며, 비타민 D의 대사에 영향을 미쳐 골 질환의 악화 원인이 된다¹³⁾.

알루미늄 (Al)에 의한 골질환은 위 세 가지 조직형에 중립⁷⁾되어 나타날 수 있으나 정수 시설의 발달과 인접합체의 처방에 주의를 기울이면서 드문 골 질환

이 되었다¹⁴⁾.

부갑상선 호르몬 수치와 골절 위험도

고관절 골절이 없을수록 뼈가 튼튼하다고 생각할 정도로 고관절 골절 유무는 정상인의 골 건강 지표로 사용된다. 투석을 받는 환자의 부갑상선 호르몬 수치를 65 pg/mL 이하, 66-195, 196-500, 501 이상의 네 군으로 나누어 hip fracture free survival을 관찰한 결과 65 이하의 군이 제일 불량하였다⁴⁾. 또한, 부갑상선 호르몬 수치를 삼분위로 나누어 척추 골절의 유병률을 살펴본 연구에서도 제일삼분위수 군이 제일 높은 척추 골절의 유병률을 보였다³⁾. 이는 부갑상선 호르몬의 수치가 낮을수록 비역동학적 골질환을 보일 가능성이 높고, 높을수록 고교체 골질환을 보일 가능성이 높음을 고려할 때, 부갑상선 수치를 정상 범위보다는 높게 맞추어 골 재형성의 빈도와 속도를 적정선에서 유지해야 함을 시사한다고 하겠다.

신이식 후 골밀도의 변화

신이식 후 척추의 골밀도는 초기 6개월에 현저히 감소하며 이식 후 18개월까지 감소한다고 보고하였다¹⁵⁾. 이는 남녀 구분 없이 공통적으로 일어나는 현상으로 심장이식이나 간이식의 경우도 예외는 아니었다^{16, 17)}.

이처럼 이식 후 초기 6개월에 골밀도가 현저히 감소하는 이유는 스테로이드가 파골세포의 작용은 증강시키는 반면 조골세포의 작용은 억제시키기 때문이며, 칼슘의 위장관 흡수는 저하시키는 반면 신배설은 촉진시키기 때문이라고 보았다¹⁸⁾.

Rojas 등은 신이식 환자의 골생검을 통해 그 기전을 밝히고자 하였는데, 골 형태계측학적 관점에서 조골세포의 표면적 (osteoblast surface)과 꺾은 표면적 (osteoid surface)이 이식 당시에 비하여 의미 있는 감소를 보이기 때문이라고 설명하였다¹⁹⁾.

신이식 후 골대사 및 골밀도 변화에 관한 국내 연구²⁰⁾

장 등은 신이식을 실시한 말기신부전 환자의 정기적인 골밀도 검사를 통해 이식 후 6개월에는 신성골

이영양증의 아형에 상관없이 골밀도가 감소하였으나, 12개월에는 이식 후 6개월 쯤의 골밀도보다 증가하는 것을 관찰하였다. 또한, 이식 당시와 이식 1년 후에 실시한 추적 골생검을 통해 골대사의 변화를 형태학적 뿐만 아니라 형태계측학적인 측면에서 밝혔다.

이식 후 신성골이영양증의 형태학적인 변화를 요약하면, 신성골이영양증의 아형 변화가 없는 군과 비역동성 골질환에서 고교체 골질환으로 변화하는 군을 관찰할 수 있었다. 단, 고교체 골질환에서 저교체 골질환으로 변화하는 군을 관찰할 수 없었다.

골대사에 관한 형태계측학적 매개변수들의 변화를 살펴보면, 활성화 빈도가 모든 군에서 증가하였으며 소주골 면적에 대한 무기질화의 표면적 비율도 증가하였다. 즉, 요독에 의해 일어났던 골 재형성의 억제에 이식신에 의해 요독이 제거되면서 생리적 혹은 물리적인 외부의 스트레스에 대해 골이 최적의 구조로 빠르게 변화함을 시사한다고 하겠다.

신이식 후 골밀도 유지와 골절 위험도와의 관계

대표적인 골흡수 억제제인 bisphosphonate 계통의 ibandronate를 신이식 후 투여하였을 때, 골밀도는 비투여군에 비해 투여군에서 유지되었으나 골절의 유병율을 감소시키지 못했음을 보고하였다²¹⁾. Pamidronate를 투여한 연구에서도 투여군의 골밀도가 비투여군에 비해 의미 있게 높은 수준으로 유지되었으나 6개월 후 실시한 추적 골생검시 고교체 골질환이든 저교체 골질환이든 간에 모두 비역동성 골질환으로 변화되었음을 관찰하였다²²⁾. 이는 bisphosphonate 계통의 약물들이 골 재형성에 영향을 주었음을 시사하는 것이라 하겠다.

맺 음 말

골 상태는 항상 질적인 측면과 양적인 측면을 동시에 갖는다고 하겠다. 양적인 면은 골밀도를 통해 간접적으로 알 수 있겠으며 질적인 측면은 골 재형성에 의해 이루어지는 골의 강도 (bony strength)임을 잊어서는 안 될 것이다.

최근 들어 고교체 골질환보다 저교체 골질환이 증가 추세에 있으며, 저교체 골질환의 골절 위험도는 고교체 골질환보다 높은 것으로 되어 있다. 따라서, 단

순한 골밀도의 유지보다 골 재형성을 고려한 신성골 이영양증의 치료방법들이 연구되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Malluche H, Faugere MC: Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* **38**(2):193-211, 1990
- 2) Sherrard DJ: Renal osteodystrophy. In: Henrich, Principles and practice of dialysis. Baltimore: Williams & Wilkins p234-245, 1994
- 3) Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* **33**(2):287-293, 1999
- 4) Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* **36**(6): 1115-1121, 2000
- 5) Ritz E, Kremplien B, Mehls O, Malluche H: Skeletal abnormalities in chronic renal insufficiency before and during maintenance hemodialysis. *Kidney Int* **4**(2):116-127, 1973
- 6) Shin SK, Kim DH, Kim HS, Shin KT, Ma KA, Kim SJ, Kwak YS, Ha SK, Sherrard DJ: Renal osteodystrophy in pre-dialysis patients: ethnic difference? *Perit Dial Int* **19**(Suppl 2):S402-S407, 1999
- 7) Smith AJ, Faugere MC, Abreo K, Fanti P, Julian B, Malluche HH. Aluminum-related bone disease in mild and advanced renal failure: evidence for high prevalence and morbidity and studies on etiology and diagnosis. *Am J Nephrol* **6**(4):275-283, 1986
- 8) Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* **333**(3):166-174, 1995
- 9) Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F: Bone histomorphometry. New York: Raven Press, p1-59, 1994
- 10) Osteoporosis and bone physiology. (<http://courses.washington.edu/bonephys/physiology.html>)
- 11) Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH: Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* **26**(4):622-631, 1995
- 12) Litzow JR, Lemann J Jr, Lennon EJ: The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest* **46**(2):280-286, 1967
- 13) Kraut JA, Gordon EM, Ransom JC, Horst R, Slatopolsky E, Coburn JW, Kurokawa K: The effect of chronic metabolic acidosis on vitamin D metabolism in humans. *Kidney Int* **24**(5):644-648, 1983
- 14) 이태원: Renal osteodystrophy in CAPD patients. *대한신장학회지* **20**:S136-S139, 2001
- 15) Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* **325**(8):544-550, 1991
- 16) Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, Macdonald P, Spratt P, Freund J, Eisman JA: Bone loss after heart transplantation: a prospective study. *J Heart Lung Transplant* **13**(1 Pt 1):116-20, 1994
- 17) Haagsma EB, Thijn CJ, Post JG, Slooff MJ, Gips CH: Bone disease after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* **6**(1):94-100, 1988
- 18) Lane NE, Lukert B: The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* **27**(2):465-483, 1998
- 19) Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, Weisinger JR, Hruska KA, Bellorin-Font E: The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* **63**(5):1915-1923, 2003
- 20) Chang JW, Park YK, Chang JS, Yang WS, Park JS, Han DJ, Kim SH, Park SK: Renal osteodystrophy could change its subtype with the progressive loss of bone mass during one year after kidney transplantation. Abstract. *J Am Soc Nephrol* **14**:696A, 2003
- 21) Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M, Strey C, Kirste G, Olschewski M, Reichelt A, Rump LC: Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* **12**(7): 1530-1537, 2001
- 22) Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bognar I, Durkin P, Tellis V, Greenstein S, Schechner R, Figueroa K, McDonough P, Wang G, Malluche H: Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* **14**(10):2669-2676, 2003