

## 만성신질환에서의 고인산 혈증의 치료

조선대학교 의과대학 신장내과

정 종 훈

### Management of Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease

Chung Jong Hoon, M.D

Internal Medicine, Medical College, Chosun University, Gwangju, Korea

#### 〈요 약〉

만성신질환 (Chronic kidney disease, CKD)에서는 신장의 vitamin D 합성 저하와 phosphorus의 축적이 일어나고 이로 인한 calcium, phosphorus 대사 이상은 secondary hyperparathyroidism를 일으켜 bone disease, soft tissue and vascular calcification, arterial stiffness, atherosclerosis 등을 일으킨다. 이러한 mineral metabolism의 이상은 만성신질환의 초기부터 시작하며 신 기능이 감소함에 따라 음식으로 섭취한 과다한 인은 혈중에 축적된다. 최근 고인산 혈증은 심혈관계 질환 발병과 관련이 있다고 알려져 있으며 이로 인한 mortality, morbidity가 증가하게 된다. 따라서 인 농도를 감소시키는 치료는 만성신질환 환자에서 아주 중요한 치료법이다. 혈중 인 농도를 감소하기 위한 치료는 dietary phosphorus restriction, dialysis, oral phosphate binder가 있다. 오래 전부터 사용되어왔던 aluminium hydroxide는 심각한 합병증 때문에 현재는 일부 환자에서만 선택적으로 사용 중이며 가장 널리 사용중인 약제는 calcium based binder와 sevelamer hydrochloride이다. Calcium acetate는 가장 많이 사용되는 인 결합제로 효과적인 약제이나 calcium 축적으로 인한 vascular calcification에 관한 보고가 있어 최근에는 hypercalcemia가 발생하지 않는 non calcium, non aluminium binder인 sevelamer hydrochloride와 lanthanum carbonate가 개발되었다. 이두가지 약제는 고가이며 장기적인 투여로 인한 합병증에 대해서 보다 더 연구가 필요하다.

#### 서 론

인은 골, 치아의 주요 구성 성분이며 대사와 세포 내 에너지 형성에 중요한 역할을 한다. 과다한 식이로 섭취한 인은 신장을 통해 배설되거나 골조직에 저장된다. 그러나 신 기능이 감소됨에 따라 혈중에 축적된 인이 무기질 대사, 골 대사에 나쁜 영향을 끼치며 이 결과 이차성 부갑상선 기능항진증, 신성 골이영양증, 전이성 그리고 혈관 석회화(metastatic and vascular calcification)가 나타난다<sup>1, 2)</sup>. 말기 신부전은 GFR이 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이하시 진단되며 투석과 이식등의 치료가 필요하게 된다. 투석은 혈중 인 농

도를 70%만 감소시켜<sup>2)</sup> 대부분의 환자에서는 혈중 인 농도가 증가 되어있다. 최근 여러 연구에서 고인산 혈증이 연부 조직과 혈관의 석회화와 관련이 있음이 알려져 있고 혈관의 석회화는 심혈관계 질환의 위험성과 관련이 있어 환자의 morbidity, mortality가 증가한다<sup>3, 4)</sup>. Hyperphosphatemia가 mortality risk를 증가시키는 기전은 아직 정확하지 않지만 아마도 cardiovascular calcification을 촉진시키기 때문으로 생각된다. Vascular calcification은 atherosclerosis와 arterial stiffness의 marker이며 cardiovascular mortality의 아주 중요한 risk factor이다. 따라서 인 농도를 감소시키는 것이 말기신부전 치료의 중요한 target가 된다.

가됨을 보고하고 있다<sup>12)</sup>.

## 만성신질환에서의 인 대사

만성신질환에서 감소된 인 배설은 parathyroid hormone (PTH)분비를 증가시키는데 이는 proximal phosphate reabsorption을 감소시키는 작용을 한다<sup>5)</sup>. 따라서 혈중 인 농도는 GFR이 30 mL/min 이하 될 때까지 즉 CKD stage IV 일 때까지 정상 범위이며 신질환이 이 이상 진행시는 대부분의 환자에서 고인산 혈증이 나타난다<sup>6)</sup>. 말기 신부전 환자에서 고인산 혈증은 PTH 분비를 자극하며 이는 골에서의 칼슘유리를 자극하게 된다. 정상인에서는 고농도의 PTH는 신장에서 calcitriol의 형성에 의해 조절되나 말기신부전에서는 calcitriol의 형성 감소로 PTH 형성을 조절하지 못하게 된다. 또한 고인산 혈증은 신장에서 calcitriol의 형성을 감소시키는데도 관여한다. 즉 CKD에서는 이차성 부갑상선 기능항진증이 인 축적, active vitamin D의 형성감소, 저칼슘혈증에 의해 발생하며 결과적으로 고인산 혈증, 저칼슘 혈증, PTH 분비증가가 나타난다<sup>7)</sup>.

## 고인산 혈증의 합병증

대부분의 말기 신부전 환자에서는 abnormal bone histology가 나타난다<sup>8, 9)</sup>. 이것은 PTH의 suppression or over production과 관련이 있다. 이로 인해 발생하는 renal osteodystrophy (ROD)는 bone and musculoskeletal pain, fracture, skeletal deformities을 유발시키며 ROD는 low calcitriol, hypocalcemia, excessive PTH level과 관련이 있다.

Hypercalcemia는 고인산 혈증의 치료에 사용되는 calcium based phosphate binder, 부갑상선 기능항진증 치료에 사용되는 calcitriol, high dialysate calcium concentration에 의해서 나타날 수 있다<sup>6, 10)</sup>. 이로 인한 Calcium의 축적으로 나타나는 calcification은 특히 cardiovascular system에 영향을 끼친다. 말기 신부전에서 poor phosphorus control은 death risk를 현저히 증가시켜 cardiovascular mortality가 10-20배 높아진다<sup>11)</sup>. 위험성의 증가는 혈중 Phosphorus 농도, calcium phosphate complex의 증가와 관련이 있다. 아직 투석을 시작하지 않는 만성신질환 환자에서도 인 농도가 높을수록 mortality가 증

## 고인산 혈증의 치료

고인산 혈증과 증가된 calcium phosphorus complex가 투석환자에서 cardiovascular mortality의 증가와 관련이 있어 K/DOQI에서는 이들의 적극적인 조절을 위한 지침을 제시하고있다. 투석 환자에서 serum P가 5.5 mg/dL 이상시, calcium phosphate product가 52 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> 이상인 경우 mortality risk를 증가시킨다고 알려져 있다<sup>13)</sup>. 따라서 K/DOQI에서는<sup>14)</sup> stage 3, 4 CKD에서는 혈중 인을 2.7-4.6 mg/dL, stage 5인 투석환자에서는 혈중 인을 1.13-1.78 mmol/L (3.5-5.5 mg/dL), calcium phosphorus complex는 4.4 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> (55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>)이하로 유지하는걸 권장한다. 또한 PTH의 over suppression, low turnover bone disease을 예방하기 위해서 serum calcium은 2.10-2.37 mmol/L (8.4-9.5 mg/dL), serum PTH 150-300 ng/L이하로 유지하는 것을 권장한다. 이러한 권장 지침에도 불구하고 stage 5 CKD환자에서는 단지 44%만이 적절하게 조절되는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 고인산 혈증의 치료는 이차성 부갑상선 항진증의 치료와도 관련이 있다. 고인산 혈증이 교정되면 PTH 분비가 또한 감소된다. 이러한 반응은 calcium or calcitriol의 혈중농도 증가 없이 일어 날수 있는데<sup>15)</sup> 이는 hyperphosphatemia 자체가 직접적으로 PTH 분비를 자극하는 것으로 생각된다.

### 1. 식이 인 섭취 제한

식이 인 섭취 제한은 부갑상선 기능 항진증의 진행을 억제하고, plasma calcitriol을 증가시키며, parathyroid cell proliferation을 억제한다고 알려져 있다<sup>5, 16)</sup>. 또한 인 섭취제한은 progressive renal failure와 soft tissue calcification를 예방하는 치료법이 될 수 있음을 보고하고 있다<sup>17, 18)</sup>. 성인에서 하루 평균 1,000-1,500 mg의 인을 섭취하며 섭취한 60%의 인이 흡수되고 active vitamin D가 투여시는 이러한 흡수 비율은 증가하게 된다. 투석환자에서는 malnutrition 예방을 위해선 최소한 1.2 g/kg body weight의 protein이 필요하고 인은 단백질 g당 12-16 mg이 포함되어있어 단백질을 정상으로 섭취시는 인을 1,000 mg 이하로 섭취하는 것은 어려운 일이다. 즉, mal-

nutrition을 예방하기 위해서는 단백질 섭취제한 보다 단백질 섭취시 high biologic value인 meat, egg 등으로 섭취하는 게 바람직하다<sup>19)</sup>. 그러나 말기 신부전 환자에서는 충분한 식이 인 섭취제한이 어려워 식이요법만으로는 정상 인 농도를 유지하기는 어렵다.

## 2. 투석

인의 제거는 투석의 방법에 따라 차이가 난다. 이상적으로는 어느 투석방법이라도 충분한 투석을 시행시 인을 포함한 uremic toxin 을 제거할 수 있다. 그러나 현재 보편적으로 시행중인 혈액투석은 일주일에 3번, 1회 4시간씩 시행시 투석당 300 mg씩 총 900 mg의 인 만 제거된다<sup>20)</sup>. 따라서 Regular dialysis로는 흡수된 인의 70%만을 제거할 수 있으며 충분한 단백질 소비가 필요한 투석환자에서는 기존의 투석방법으로는 인을 완전히 제거하지 못한다. 이처럼 Conventional intermittent hemodialysis로는 충분한 인을 제거하지 못하는데 이는 intradialytic removal에 유도된 intracellular or bone에서 인의 mobilization때문에 생긴 high postdialysis rebound때문이다. 따라서 이러한 rebound를 극복하는 한 방법은 매일 hemodialysis를 시행하는 방법이다. 즉 short, daily hemodialysis (blood flow 450 mL/min, dialysate 800 mL/min)로 하루 1.5-2.5시간씩 일주일 6-7회 실시하거나 slow, long nocturnal hemodialysis (NH, blood flow 150-300 mL/min, dialysate 300 mL/min)로 매일 6-8시간씩 일주일에 6-7회 밤에 시행하는 방법이다. 장기간 conventional IHD, short daily HD, NH를 시행한 환자에서 serum phosphate의 제거능력을 비교한 연구에서 가장 효과적인 투석방법으로는 NH로 보고되고 있다<sup>21)</sup>. 최근 이용도가 증가하고 있는 Conventional intermittent hemodiafiltration도 인 제거가 효과적 이어서 1,030-1,700 mg/treatment 정도 제거된다. 기존 투석방법과 다른 이러한 효과적인 인제거 투석방법을 환자에게 적용시키기에는 아직 비용, 투석막의 재사용 등에 관한 기술적인 문제가 있다. 결과적으로 대부분의 투석 환자는 소화기관에서 인 흡수를 감소시키기 위해 phosphate binder를 사용하여야 한다.

## 3. 인 결합제

가장 바람직한 인 결합제는 장에서 부작용 없이

섭취한 인을 다량 결합해야 하며 비싸지 않아야 한다. 그러나 불행히도 이러한 조건을 완전히 충족시키는 약제는 없다. 그 동안 임상에서 사용 중이던 aluminium hydroxide는 아주 효과적이고 싼 약제이나 심각한 부작용을 가지고 있다. 따라서 calcium based phosphate binder (CBPB)가 aluminium hydroxide를 대체하게 되었다. 그러나 최근의 관심은 calcium loading으로 인한 위험성으로 인해 결과적으로 아주 비싼 non calcium, non aluminium phosphate binder인 sevelmer hydrochloride, lanthanum carbonate가 등장하게 되었으며 이들 약제는 혈중 인을 감소시키는데 calcium based agent 와 효과가 비슷하며 안전성, tolerability가 좋다고 알려져 있다. 현재 가장 많이 사용중인 약제는 calcium acetate와 sevelamer hydrochloride이다

### 1) Aluminium hydroxide

oral aluminium hydroxide는 아주 효과적인 인 결합제이다. 1970초기에는 이 약제가 고인산 혈증 치료의 가장 중요한 약제였다. 그러나 주로 투석액을 통해 흡수된 알루미늄이 뇌조직에 축적되어 dialysis related encephalopathy syndrome<sup>22)</sup>을 일으키고 microcytic anemia, myopathy, osteomalacia 등의 합병증을 일으킨다고 보고되어<sup>23)</sup> 알루미늄은 더 이상 사용하지 않는다. 그러나 알루미늄은 가장 효과적인 인 결합제로 다른 방법이 실패 할 때는 short-term rescue therapy로 사용하기도 한다 (4주 정도 한차례).

### 2) Calcium salt

Calcium based salt는 알루미늄을 대체하여 임상에서 가장 널리 사용되고있다. 그러나 calcium based salt 는 인 결합력이 알루미늄 보다 떨어져 고용량을 사용 해야 하며 이 경우 hypercalcemia로 인한 여러 가지 합병증을 일으킬 수도 있다. Calcium containing phosphate binder의 사용 용량은 serum phosphate농도가 4.5-5.5 mg/dL or hypercalcemia가 시작될 때까지 증가하여 사용한다. 또한 plasma calcium은 8.4-9.5 mg/dL, calcium phosphate product 는 55 mg<sup>2</sup>/mL<sup>2</sup> 이하로 유지시켜야 한다.

#### (1) Calcium carbonate

Calcium carbonate는 효과적이고, tolerability, affordability가 좋아<sup>24)</sup> 1980초기 부터 광범위하게 사용되어왔다. 그러나 충분한 효과를 달성하기 위해서

는 calcium carbonate는 하루 3.8-8.8 g을 사용해야 한다. 이러한 다량의 용량은 환자의 순응도를 악화시켜 혈중 인 조절을 어렵게 만들 수 있다. Calcium carbonate는 high elemental calcium (40%)을 가지고 있어 지속적인 고농도 사용시, vitamin D와 같이 사용시, 또는 고 칼슘 농도의 투석액 사용시 hypercalcemia가 발생할 수 있어 coronary artery calcification을 유발시켜 morbidity, mortality를 증가시킨다. 또한 PTH 조절을 위해 calcitriol을 동시에 사용시 PTH production의 over suppression을 일으킬 수 있어 low turn bone disease 의 위험성이 증가한다. 결론적으로 calcium carbonate는 인 농도를 충분히 조절할 수 있지만 합병증으로 나타날 수 있는 hypercalcemia때문에 효과가 감소된다<sup>25)</sup>.

### (2) Calcium acetate

Caclium acetate는 25% elemental calcium 을 가지고 있으며 인 결합능력도 calcium carbonate 보다 더 좋다고 보고되고 있으며<sup>26)</sup> calcium carbonate에 비해 더 적은 용량에서도 유사한 효과를 보인다. 이는 acid and alkaline solution에서 calcium acetate의 increased solubility때문이다<sup>27)</sup>. Calcium acetate는 환자에게 순응도가 좋고 장기간의 연구에서 혈중 인 농도, calcium phosphorus complex을 감소시키고 유지시키는데 효과적인 약제로 알려져 있다<sup>28)</sup>. 최근 연구 보고에 의하면 혈중 인 농도의 저하, calcium phosphorus product 저하가 sevelamer<sup>2)</sup> 보다 더 좋다는 연구 보고도 있다.

## 3) Non calcium, non aluminium phosphate binder

### (1) Magnesium salts

Magnesium hydroxide and carbonate는 수년동안 calcium based binder와 보조요법 또는 대신 사용되어왔다. 그러나 이들 약제는 인 결합제로는 효과적이지 못하며 다량을 투여시는 설사, hyperkalemia, hypermagnesseemia 등의 합병증이 나타나 사용되지 않고 있다.

### (2) Sevelamer hydrochloride

Ssevelamer hydrochloride<sup>29)</sup>는 synthetic ionexchange polymer로 고인산 혈중치료를 사용된 최초의 non aluminium, non calcium based phosphate binder이다. 이 약제는 소화기관에서 전혀 흡수되지 않고 인을 결합하고 chloride를 유리시킨다. 이 약제

를 calcium acetate 와 비교시 혈중 P 농도를 감소시키고 유지하는데 유사한 결과를 보였으나 sevelamer hydrochloride는 K/DOQI에서 규정한 혈중 P 농도를 지속적으로 감소시키지는 못하였다. Sevelamer hydrochloride는 calcium based agent에 비해 coronary artery and aortic calcification의 marker에 좋은 영향을 미치며 arterial calcification score 증가를 약화시킨다<sup>28)</sup>. 이 약제의 부가적인 이점은 total serum cholesterol, low density lipoprotein cholesterol 을 감소시키고<sup>30)</sup>, PTH 농도를 감소시킨다는 것이다. Sevelamer hydrochloride는 효과적인 인 결합제이지만 여러 가지 문제점이 있다. 효과적인 치료를 위해서는 high dose가 필요하게 되는데 이것이 환자의 치료 순응도에 영향을 미칠 수 있다. 또한 이 약제는 물과 같이 섭취하게 되어 체액을 조절해야 하는 말기 신부전 환자에서는 바람직 하지 않을 수 있다. 이 약제는 소화관에서 인과 결합시 hydrochloric acid가 유리되어 장기간의 사용시 혈중 bicarbonate 농도가 떨어진다. 이는 아직 확실하지 않지만 약제에 포함된 hydrochloride 성분 때문이며 이 경우 acidosis의 위험성이 증가하고 bone 에서 mineral release를 일으킨다고 알려져 있다<sup>31)</sup>. Sevelamer hydrochloride는 현재 사용중인 인 결합제중 고가약에 속한다.

### (3) Lanthanum carbonate

이 약제(La<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)는 새로운 phosphate binder로 최근 개발되었으며 알루미늄, 칼슘을 포함하지 않는다<sup>32)</sup>. Lanthanum carbonate은 naturally occurring element로 건강한 사람 조직에서도 발견된다<sup>33)</sup>. Lanthanum는 low solubility를 가지나 stomach, upper small bowel의 acid 환경에서는 lanthanum이 충분히 유리되어 인과 결합할 수 게 된다. 이 약제는 인 결합력이 aluminium과 비슷하고 calcium or sevelamer hydrochloride보다 더 효과적이라고 알려져 있다<sup>34)</sup>. 연구에 의하면 lanthanum carbonate를 2,250-3,000 mg/day를 4-6주 투여시 혈중 인 농도를 효과적으로 감소시킨다고 보고하고 있다<sup>35)</sup>. 또한 calcium phosphate complex, PTH level도 placebo에 비해 감소시킨다. 3년 이상의 장기 연구로 안전성과 효과가 확인되었고 중요한 것은 12개월 경과후 골 조직 검사시 골 조직이 회복되는 경과를 취했다는 것이다<sup>35)</sup>. 또한 low turnover bone disease로의 진행도

보고되지 않았다. 결론적으로 이 약제는 환자에게 순응도가 좋고 가장 흔한 부작용은 nausea, vomiting이며 이는 시간이 지나면 회복된다. 250, 500 mg으로 상용화되었으며 하루 용량은 1,500-3,000 mg이며 아직은 좋은 연구 결과에도 불구하고 고가와 장기간의 불확실한 효과로 사용에 제한이 있다.

#### (4) 기타약제

Polynuclear iron preparation은 trivalent iron으로 인과의 solubility product가 아주 낮기때문에 인 결합제로 사용이 시도되었다. 여러 동물 실험에서 효과와 tolerability가 보고되었다<sup>36)</sup>. 비록 이 약제가 현재의 치료 약제에 비해 저가의 약제이나 아직은 임상 실험의 초기 단계이다.

Colestilan은 anti-hypercholesterolemic properties를 갖고 있으며<sup>37)</sup> placebo에 비해 2주 치료시 serum P level 감소를 보인다고 보고되었다.

Nicotinamide는 소장에서 인 흡수를 억제한다. 12주 동안의 연구 결과<sup>38)</sup> serum P 가 현저하게 감소하였으며 LDL 농도도 감소하였다.

Na dependent phosphate transport에 관여하는 gene에 관한 연구 결과로 이들 transporter을 이용하여 고인산 혈증을 감소시키는 연구가 진행되고있다. 이중 하나인 Phosphonoformic acid (PFA)은<sup>39)</sup> Na dependent phosphate transport를 억제한다. Rat 실험에서 PFA투여가 normal and uremic rat에서 phosphate fractional excretion을 현저히 감소시킴을 보고하였다. 비록 이약제가 renal toxicity로 인간에게 사용시 제한이 있으나 유사한 약제가 효과적이라고 알려져 있다.

Calcimimetics는 고인산 혈증의 치료에 적응이 안되지만 이 약제는 이차성 부갑상선 항진증의 치료에 이용되는 새로운 약제이며 인 결합제의 선택에 상당한 영향을 끼치게 된다<sup>40)</sup>. Cinacalcet는 현재 FDA의 허가를 받은 약제로 대규모 연구에서 placebo에 비해 현저한 PTH 분비 감소를 보였고<sup>41)</sup> serum P, Ca, calcium phosphorus complex의 감소에 현저한 효과를 보였다. cinacalcet가 혈중 P, Ca, calcium phosphorus complex를 감소시키는 정확한 기전은 아직 확실하지 않으나 아마도 PTH의 분비저하와 이로 인한 bone mineralization, 즉 외과적 부갑상선 절제술 후 나타나는 것과 유사한 (hungry bone syndrome) 것으로 생각된다.

## Calcium acetate와 sevelmer hydrochloride의 임상 효과 비교

임상에서 널리 사용되는 이들 두 가지 약제에 대한 비교 연구에서 먼저 실시한 대규모의 연구(Treat to Goal)에서는<sup>28)</sup> sevelamer와 calcium acetate를 비교시 이들 두 가지가 효과가 비슷했다고 보고하고 있다. 또한 sevelamer 군에서는 vascular calcification이 적었다고 보고하였다. 그러나 이 연구는 open label or single arm titration or place controlled로 충분한 비교가 안되었으며 sevelamer군에서는 serum P 5.5 mg/dL 이하 농도를 효과적으로 달성하지 못했다. 이후 시행된 연구에서는 (CARE study)<sup>42)</sup> sevelamer와 calcium acetate를 비교시 혈중 P농도와 calcium phosphorus complex의 감소는 calcium acetate가 sevelamer 보다 더 효과적이라고 보고하였다. 또한 Transient hypercalcemia는 calcium군에서는 16.7%에서 sevelamer군에서는 없었다. 중요한 것은 hypercalcemia는 IV vitamin D를 사용한 환자에서만 발생했다는 것이다. CARE study 결과는 이 연구가 두 약제를 비교한 유일한 prospective, randomized, double blind study로 K/DOQI 지침에서 권유한 serum P, Ca x P product의 target level은 sevelamer보다 calcium acetate가 더 좋게 나타났다.

이후 시행된 Three year Dialysis Clinical Outcome Revisited (DCOR) study에서는 두 가지 약제를 사용 중인 환자에서 mortality and morbidity를 평가하였는데 두 가지 약제가 비슷한 결과를 보여 calcium acetate보다 sevelamer를 사용해야 한다는 이론적 근거를 제시하지 못하였다<sup>43)</sup>. 만성신질환 환자에서 인 결합제로 calcium based binder를 사용해야 한다고 주장하는 이유는<sup>44)</sup> 만성신질환 환자에서 calcium based phosphate binder를 사용시 이것이 coronary artery and cardiac calcification을 일으키고 결국은 death에 대한 risk를 증가시키는 여러 연구 결과가 보고되고 있으나 이런 문제점에도 불구하고 calcium based phosphate binder를 사용해야 하는 이유는 많은 연구가 부정확한 임상 연구로 sevelamer를 선택하고 있으며 아직은 oral calcium intake가 vascular and cardiac calcification을 modulate하는 증거가 희박하고 여러 임상 연구가 cal-

cium based phosphate binder의 안전성과 효과를 재평가하고 있으며 sevelamer가 고 비용이라는 점이 다. 반면 인 결합제로 calcium acetate보다는 sevelamer 등의 non calcium binder를 사용해야 한다고 주장하는 이유는<sup>45)</sup> Calcium based phosphate binder의 사용이 sevelamer에 비해 progressive coronary artery and aorta calcification을 유발시키는데 관여하는 여러 연구 결과가 최근 보고 되고 있고 더군다나 고인산 혈중과 과다한 calcium 투여가 vascular calcification을 촉진시킨다고 알려져 있기 때문이다. 또한 calcium salt를 안전하게 투여할 수 있는 용량을 결정할 수 있는 어떠한 bedside test가 없으며 serum calcium 농도는 calcium balance를 반영하지 않는다는 사실이다. 따라서 calcium based phosphate binder는 투석을 시행중인 대부분의 환자에서 사용을 피해야 한다고 주장하고 있다.

### 인 결합제 사용시 문제점

Calcium 치료의 문제점은 투여된 calcium이 coronary arterial calcification의 development를 촉진시키는 것이다<sup>46)</sup>. 그러나 advanced CKD환자에서 과다한 cardiovascular calcification의 원인은 아직 완전히 밝혀지지 않았으며 보다 더 연구가 필요하다<sup>47)</sup>. Cardiovascular calcification은 여러 가지 factor가 작용한다. Treat-to-Goal study상 sevelamer 사용군이 calcium acetate 사용군에 비해 coronary and aortic calcification의 진행이 늦다고 보고하고 있고<sup>28)</sup> 최근에는 Chertow 등이 CBPB사용으로 인한 oral calcium loading이 투석환자에서 progressive coronary artery and aortic calcification과 관련이 있다고 보고하였다. 그러나 비록 여러 연구에서 이러한 사실이 보고되었으나 연구의 방법에 문제가 있어 이러한 사실을 확실하게 하기 위해서는 vascular calcification 과 관련된 여러 가지 인자를 고려한 잘 디자인된 연구조사 에서 밝혀질 수 있다. 이러한 연구결과가 나오기 전까지는 serum Phosphorus, Ca x P product 조절에 덜 효과적인 그리도 고가인 sevelamer를 선호하고 calcium based phosphate binder를 버린다는 것은 시기 상조이다. 그러나 hypercalcemia의 가능성을 감소시키기 위하여 K/DOQI에서는 사용하는 calcium의 총 elemental calcium 양

을 2,000 mg/day를 초과하지 말도록 권고하고 있다<sup>14)</sup>. 또한 과다한 calcium level을 피하기 위해 K/DOQI에서는 dialysis환자에서 hypercalcemic (serum Ca >10.2 mg/dL) or PTH level 이 150 pg/mL이하인 환자에서는 calcium phosphate binder를 사용해서는 안된다고 주장하고 있다.

다양한 치료법에 비해 K/DOQI에서 권유한 고인산 혈중과 부갑상선 호르몬 농도의 목표 달성은 어렵다. 모든 투석환자의 25-50%만이 이들 guideline에 적합한 농도를 유지하고 있다. 이처럼 고인산 혈중을 충분히 치료가 어려운 이유는 환자의 순응도 감소, 경제문제, 그리고 부적절한 투여와 처방으로 인한 binder inefficiency, refractory disease state이다.

현재 사용중인 sevelamer는 calcium acetate에 비해 약 6배가 비싸다. 비용문제를 감안하여 고가의 sevelamer가 사용되기 위해선 K/DOQI가 지정한 serum P, Ca x P product에 대한 효과가 calcium acetate와 비슷해야 하고, 투석환자의 입원률과 사망률에 관한 sevelamer의 장점이 확인되어야 한다.

### 결 론

고인산 혈중은 여러 가지 치료법이 적용된다. 알루미늄은 가장 효과적인 인 결합제이나 안전성 때문에 가능하면 사용하지 말고 단지 이차약제로 사용되어야 한다. 가장 널리 사용되는 것은 high dose calcium based binder로써 calcium acetate는 혈중 인 농도 감소에 효과적인 약제로 사용되고 있다. 하지만 합병증으로 발생할 수 있는 hypercalcemia가 metastatic calcification과 cardiovascular mortality와 morbidity를 증가 시킨다고 보고 되고 있다. 따라서 효과적인 non calcium, non aluminium based binder의 개발이 임상적으로 중요하여 현재 두 가지 약제가 사용중이다. Sevelamer hydrochloride는 혈중 calcium 증가 없이 혈중 인을 효과적으로 감소시킨다. 그러나 고용량을 복용해야 하기 때문에 환자의 순응도에 문제가 있으며 acidosis를 유발시키는 문제에 관한 장기적인 연구가 더 필요하다. Lanthanum은 효과적이고 순응도가 좋은 약제이다. 또한 장기간 인 농도를 적정 농도로 유지시킬 수 있으며 bone에 심각한 부작용이나 나쁜 영향을 미치지 않는다. 이 약제는 알루미늄과 유사한 인 결합능력을 가지고 있어 인 결합

제증 가장 효과적일 약제가 될 수 있다.

### 참 고 문 헌

- 1) Malluche HH, Monier-Faugere MC : Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* **52**:267-277, 1999
- 2) Block GA, Port FK : Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients : recommendation for a change in management. *Am J Kidney Dis* **35**:1226-1237, 2000
- 3) Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F : Arterial stiffening and vascular calcification in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **15**:1014-1021, 2000
- 4) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB : Coronary-artery calcification in young adult with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* **342**:1478-1483, 2000
- 5) Slatopolsky E, Gradowska L, Kashemsant C, Keltner R, Manley C, Bricker NS : The control of phosphate excretion in uremia. *J Clin Invest* **45**:672-677, 1966
- 6) Delmez JA, Slatopolsky E : Hyperphosphatemia: Its consequence and treatment in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **19**:303, 1992
- 7) Feinfeld DA, Sherwood LM : Parathyroid hormone and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in chronic renal failure. *Kidney Int* **33**:1049-1058, 1988
- 8) Dhaese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, Swanepoel C, Pejannovic S, Djukanovic L, Balducci A, Coen G, Solowicz W, Ferreira A, Torres A, Curic S, Popovic M, Dimkovic N, De Broe ME : A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* **63**(suppl):S73-8, 2003
- 9) Malluche HH, Langub MC, Monier-Faugere MC : Pathogenesis and histology of renal osteodystrophy. *Osteoporos Int* **7**(suppl 3):S 184-7, 1997
- 10) Milliner DS, Zinmeister AR, Lieberman E, Landing B : Soft tissue calcification in pediatric patients with end stage renal disease. *Kidney Int* **38**:931, 1990
- 11) Young EW, Akiba T, Albert JM : Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study(DOPPS). *Am J Kidney Dis* **15**:770, 2004
- 12) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD : Serum phosphate level and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc nephrol* **16**:520, 2005
- 13) Slatopolsky E, Delmez JA : Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* **23**:229-236, 1994
- 14) K/DOQI Clinical Practice Guideline for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* **42**(suppl 3):S1, 2003
- 15) Fournier A, Morinier P, Ben Hamida F : Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl* **38**:S50, 1992
- 16) Portale AA, Halloran BP, Murphy MM, Morris RC : Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25 dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. *J Clin Invest* **77**:7-12, 1986
- 17) Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM, Afrey AC, Harris DC, Hammond WS, Schrier RW : Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int* **29**:658-666, 1986
- 18) Haut LL, Alfrey AC, Guggenheim S, Buddington B, Schrier N : Renal toxicity of phosphate in rates. *Kidney Int* **17**:722-731, 1980
- 19) Uribarri J, Calvo MS : Hidden source of phosphorus in the Typical American Diet : Does it matter in Nephrology. *Semin Dial* **16**:186, 2003
- 20) Gotch FA, Panlilio F, Sergeyeve O, Rosales L, Folden T, Kaysen G, Levin NW : A kinetic model of inorganic phosphorus mass balance in hemodialysis therapy. *Blood Purif* **21**:51-57, 2003
- 21) Lindsay RM, Heidenheim P, Leitch R, Ryan H, Kroeker A, Peters K, Workentin L, Nesrallah G, Prakash S, Kortas C : The daily/nocturnal dialysis study group : short daily versus long nocturnal hemodialysis. *ASAIO* 449-455, 2001
- 22) Alfrey AC, Legendre GR, Kaehny WD : The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* **294**:184-188, 1976
- 23) Goodman WG : Bone disease and aluminium: pathogenic consideration. *Am J Kidney Dis* **6**: 330-335, 1985
- 24) Makoff DL, Gordon A, Franklin SS, Gerstein AR, Maxwell MH : Chronic calcium carbonate therapy in uremia. *Arch Intern Med* **123**:15-21, 1969

- 25) Sechet A, Hardy P, Hottelart C, Rasombololona M, Abighanem O, Oualim Z, Brazier M, Achard JM, Pruna A, Morinier P, Fournier A: Role of calcium carbonate administration timing in relation to food intake on its efficiency in controlling hyperphosphatemia in patients on maintenance dialysis. *Artif Organs* **22**:564-568, 1998
- 26) Sheikh MS, Maguier JA, Emmett M, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS: Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binder: A theoretical, in vitro, and in vivo study. *J Clin Invest* **83**:66-73, 1989
- 27) Mai ML, Emmett M, Sheikh MS: Calcium acetate, an effective phosphate binder in patient with chronic renal failure. *Kidney Int* **36**:690, 1989
- 28) Chertow GM, Burke SK, Raggi P: For the Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuate the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patient. *Kidney Int* **62**:245-252, 2002
- 29) Chertow GM, Dillon MA, Amin N, Burke SK: Sevelamer with and without calcium and vitamin D: observation from a longterm open-label clinical trial. *J Ren Nutr* **10**:125-132, 2000
- 30) Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonventre JV, Slatopolsky E. Polyallylamine hydrochloride (Renagel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **29**:66-71, 1997
- 31) Block GA, Sakiewicz PG: Serum bicarbonate levels with sevelamer versus calcium containing phosphate binders in hemodialysis patients. Presented at ASN/ISN world 53
- 32) Behets GJ, Verberckmoes SC, Dhaese PC, De Broe ME: Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **13**:403-409, 2004
- 33) Evans CH: Biochemistry of Lanthanum carbonate. *Drug* **6**:688-695, 2003
- 34) Damment SJP, Webster I: The pharmacology of lanthanum carbonate: a new non aluminium, non calcium phosphate binder[abstract]. *J Am Soc Nephrol* **14**:204A, 2003
- 35) Joy MS, Finn WF. Randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* **42**:96-107, 2003
- 36) Graff L, Burnel D: Reduction of dietary phosphorus absorption by oral phosphate binders. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* **90**:389-401, 1995
- 37) Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T: Effect of MCI-196(cholestilan) as a phosphate binder on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: double blind, placebocontrolled, shortterm trial. *Nephro Dial Transplant* **20**:424, 2005
- 38) Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T: Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* **65**:1099, 2004
- 39) Brooks DP, Ali SM, Contino LC: Phosphate excretion and phosphate transporter messenger RNA in uremic rats treated with phosphonoformic acid. *J Pharmacol Exp Ther* **281**:1440, 1997
- 40) Szczech LA: The impact of calcimimetics agent on the use of different classes of phosphate binders: result of recent clinical trials. *Kidney Int* **66**:S46-S48, 2004
- 41) Block GA, Marin KJ: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* **350**:1516-1525, 2004
- 42) Quinbi WY, Hootkins RE, McDowell LL, Meyer MS, Simon M, Garza RO, Pelham RW, Cleveland MVB, Muenz LR, He DY, Nolan CR: Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The calcium acetate renagel evaluation (CARE study). *Kidney Int* **65**:1914-1926, 2004
- 43) American Society of nephrology meeting, Philadelphia, PA, USA, November 2005
- 44) Eli A. Friedman: calcium based phosphate binders are appropriate in chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* **1**:704-709, 2006
- 45) Sharon M. Moe and Glenn M. Chertow: the case against calcium based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* **1**:697-703, 2006
- 46) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD: Coronary artery calcification in young adult with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* **342**:1478, 2000
- 47) Quinbi WY, Nolan CR, Ayus JC: Cardiovascular calcification in patient with end stage renal disease: A century old phenomenon. *Kidney Int* **62**(Suppl 82):S73-S80, 2002