

CKD-MBD의 최신 지견

서울대학교병원 신장내과

오 국 환

Recent Advances in CKD-MBD Research

Kook-Hwan Oh

Department of Internal Medicine Seoul National University

만성신장질환에서는 신장 기능의 점진적인 소실로 인해 활성 비타민 D의 생산 저하와 칼슘과 인의 혈청 농도의 변화, PTH 증가 등이 발생하며, 이러한 변화는 골절 위험의 증가 및 혈관석회화로 이어지며 심혈관계 사망률을 현저히 증가시키는 위험 요인이 된다. 만성신장질환에서 발생하는 칼슘과 인, PTH의 변화는 나아가 뼈 뿐만 아니라 심혈관계와 전신적인 변화를 가져옴이 알려짐으로 인해 “만성신장질환의 미네랄 및 골 대사 이상 (CKD-MBD)”이라는 새로운 개념을 탄생시켰다¹⁾. 만성신장질환의 미네랄 및 골 대사 이상 (CKD-MBD)은 다음 세 가지 중의 하나 혹은 그 이상의 변화가 동반되는 상태로 요약 가능하다. 즉, (a) Ca, P, PTH, vitamin D 등 혈액검사 상에서 나타나는 변화, (b) 골대사 (bone turnover), 골무기화 (mineralization), 골 부피, 골 길이성장, 골 강도의 이상 소견, (c) 혈관 및 연부조직의 석회화 등이다.

최근에는 비타민 D의 다양한 기능이 알려지고 있고, 비타민 D의 수용체 (VDR)도 다양한 세포에 존재한다는 것이 알려졌다. 또한, 비타민 D를 활성화하는 것으로 기존에 알려진 신장 세뇨관 세포 외의 여러 장기의 다양한 세포들이 autocrine 또는 paracrine 기능으로 활성 비타민 D인 칼시트리올을 생산할 수 있다는 것이 알려지고 있다. 최근에는 신장이 아니라 조직수준 (tissue level)에서 여러 세포들이 칼시트리올을 생산하는 과정에는 신장과는 다른 기전으로 조절됨이 알려지고 있다. 또한, 비타민 D의 작용기전에는 genomic한 기전과 아울러 좀더 신속하게 작용하는 nongenomic 기전을 경유할 수 있음도 알려지고 있다. 또한, fibroblast growth factor (FGF)-23/Klotho system^{2, 3)} 등 PTH와 비타민 D 시스템과의 상호관련성도 조금씩 알려지고 있다. 활성화 비타민 D 제제인 칼시트리올(calcitriol)은 혈청 칼슘농도를 증가시키고 PTH를 억제하나, Ca×P 수치를 증가시킴으로 인해 혈관석회화를 촉진시킬 위험성이 있다. 이러한 칼시트리올의 위험성을 감소시키기 위해 paricalcitol 등 선택성 비타민 D 수용체 agonist (SVDRA)가 개발되어 Ca×P 수치를 감소시키고, 혈관석회화의 위험을 낮출 수 있게 되었다.

칼슘 인지 수용체 (calcium-sensing receptor, CaSR)의 발견으로 인해 그 수용체에 작용하는 물질들이 개발되었다. Cinacalcet은 allosteric 한 기전으로 CaSR에 결합함으로써 혈액중의 칼슘에 대한 칼슘수용체의 민감도 (sensitivity)를 증가시켜주는 약제이며, calcimimetics라고도 한다. Cinacalcet은 이러한 기전을 통해 PTH를 감소시키는 효과가 알려지고 있다. Cinacalcet는 일차성 및 이차성 부갑상선 항진증에서 사용이 허가되었으며, 부갑상선 호르몬 뿐만 아니라 혈관석회화 등 이 약제의 다양한 효과에 대한 여러 가지 임상 연구가 진행되고 있다. Calcimimetics인 cinacalcet는 부갑상선 절제술의 위험성을 1/10로 낮추고, 골절 위험을 50%로 낮추는 효과를 보였다. 아울러 ADVANCE Study⁴⁾에서는 혈액투석 환자에서 cinacalcet를 52주간 투여하여 관상동맥의 석회화 volume score를 감소시켰다. Cinacalcet를 투여 받는 만성유지 혈액투석 환자에서 심혈관계 사건의 발생을 감소시키기 위한 the Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Study⁵⁾가 현재 진행 중이며, 이 결과가 나오면 향후 이 약제의 심혈관계 보호 효과에 대한 결론을 내릴 수 있을 것이다.

혈관석회화 (vascular calcification, VC)는 만성신장질환의 가장 극적인 결과라 할 수 있다. 예전에는 혈관석회화의 과정이 칼슘과 인의 증가에 의해 수동적 (passive)으로 결정화 (crystalization)가 이루어져 혈관벽에 침착되는 현상이라 생각했으나,

최근 10여 년 동안에 혈관석회화의 기전 규명에서 많은 발전이 있었다. 혈관석회화는 fetuin A, pyrophosphate, matrix Gla protein, BMP-7 등 다양한 석회화 억제 인자 (calcification inhibitors)의 감소와 이들 인자의 유전적 다형성^{6, 7)}, 고령, 투석, 미네랄 골 대사이상 등에 의해 actively regulated process로 최근 받아들여지고 있다⁸⁾. 이러한 혈관석회화의 과정은 동맥 경직도 증가와 관련이 있으며^{9, 10)}, 심장 후부하 (afterload) 증가와 울혈성 심부전 등 심혈관계 사건을 증가시키는 위험요인이 된다.

이처럼 최근 CKD-MBD 분야에서 많은 발전이 이루어 짐에 따라 칼슘, 인, PTH, 비타민 D 등의 대사를 조절하는 다양한 치료약제의 개발이 이어지리라 생각된다. CKD-MBD는 단순한 골대사의 이상을 넘어서 만성신질환 환자의 심혈관계 사망과 전체 사망률을 증가시키는 중요한 요인으로 향후 지속적인 관심과 연구가 이어져야 할 것이다.

References

- 1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69:1945-1953, 2006
- 2) Fukagawa M and Kazama JJ: FGF23: its role in renal bone disease. *Pediatr Nephrol* 21:1802-1806, 2006
- 3) Kuro OM: Phosphate and Klotho. *Kidney Int Suppl*: S20-23
- 4) Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al.: The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 26:1327-1339
- 5) Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al.: Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:898-905, 2007
- 6) Jung JY, Hwang YH, Lee H, et al.: Association of AHSG gene polymorphisms and aortic stiffness in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 31:510-517
- 7) Stenvinkel P, Pecoits-Filho R and Lindholm B: Gene polymorphism association studies in dialysis: the nutrition-inflammation axis. *Semin Dial* 18:322-330, 2005
- 8) Moe SM and Chen NX: Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 19: 213-216, 2008
- 9) Jung JY, Hwang YH, Lee SW, et al.: Factors associated with aortic stiffness and its change over time in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 25:4041-4048
- 10) Lee H, Hwang YH, Jung JY, et al.: Comparison of vascular calcification scoring systems using plain radiographs to predict vascular stiffness in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 16:656-662