만성콩팥병 환자에서 미네랄-골대사질환 치료지침

1. 미네랄 및 골대사 질환의 평가

권고안

1.1 만성콩팥병 환자의 사구체여과율이 60 mL/min/1.73m^2 미만일 때 미네랄 및 골대사 질환에 대한 평가를 해야한다. **(A)**

1.2 혈청 칼슘, 인 및 부갑상선 호르몬 (intact PTH)를 측정해야 한다. (A) 혈관 및 연부조직 석회화의 증거에 대한 확인을 고려해야 한다. **(B)**

1.3 만성콩팥병 3단계에서는 매 12개월마다, 4단계에서는 매 3개월마다 혈청 칼슘, 인 및 부갑상선 호르몬을 측정할 것을 제안한다. 5단계에서는 칼슘과 인은 매 1개월마다, 부갑상선 호르몬은 매 3개월마다 측정할 것을 제안한다. 측정결과가 목표 범위를 벗어나서 치료 중일때는 더 자주 측정할 것을 제안한다. **(C)**

〈배 경〉

콩팥병의 진료 개선을 위한 국제적 기구인 KDIGO[1]는 만성콩팥병에서 미네랄 및 골대사 질환을 [1] 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬, 또는 비타민D 대사의 이상, [2] 뼈의 교체율, 미네랄 침착, 용적, 길이 성장 또는 강도의 이상 또는 [3] 혈관이나 연부 조직 석회화 중 한 가지 이상을 나타내는 만성콩팥병의 전신적 합병증으로 정의하였다. 이하의 각 항목에 인용된 여러 연구 결과들 및 각국의 기존 지침들[2-4]을 종합할 때 만성콩팥병 환자의 진료시 미네랄 및 골대사 질환에 대한 특별한 주의가 필요하다.

2. 혈청 인 및 인결합제

권고안

2.1 만성콩팥병 3, 4단계에서 공복 혈청 인을 검사실 정상 기준 범위로 유지할 것을 제안한다. (C)

2.2 만성콩팥병 5단계에서 투석 전 공복 혈청 인을 3.5-5.5 mg/dL로 유지할 것을 고려해야 한다. (B)

2.3 혈청 인이 목표 범위 이상인 경우 인결합제를 사용해야 한다. (A)

2.4 만성콩팥병에서 혈청 칼슘치가 정상 범위를 넘거나 혈청 부갑상선 호르몬이 기준치 이하일 경우 칼슘 성분 인결합제의 사용 중지를 고려해야 한다. (B)

〈배 경〉

혈청 인과 사망률의 관계에 대한 무작위 대조 연구는 없으나, 주요 관찰 연구들에서 혈청 인 증가는 전체 사망률 및 심혈관계 사망률 증가와 관계 있었다. 북미 지역의 혈액투석 환자 40,538명을 대상으로 한 Block 등[5]의 연구에서 혈청 인 4.0-5.0 mg/dL군 기준으로 5.0-5.5 mg/dL군과 5.5-6.0 mg/dL군의 전체 사망 상대위험도는 각각 1.10 (95% 신뢰구간 1.02-1.17)과 1.25 (95% 신뢰구간 1.18-1.33)이었다.

미국, 유럽 및 일본의 혈액투석 환자들 (17,236명 중 일본 환자 2,784명)을 포함한 Young 등[6]의 연구에서도 혈청 인이 3.5-5.5 mg/dL에서 1 mg/dL씩 증가할 때 마다 전체 사망, 심혈관계 사망 및 부갑상선 절제술의 상대위험도는 각각 1.04 (95% 신뢰구간 1.02-1.06), 1.09 (95% 신뢰구간 1.05-1.12) 및 1.17 (95% 신뢰구간 1.09-1.25)로 증가되었다. K/DOQI지침 목표 범위와 사망률의 관계를 검증하기 위한 1,629명 대상 다기관 전향적 코호트 연구에서 목표 범위 이상일 때 전체 사망 위험은 혈액투석군 40%, 복막투석군 60%의 증가를 보였다[7]. 혈액투석 환자 58,058명을 대상으로 3개월 간격으로 8회까지의 반복 측정 값을 사용한 Kalantar-Zadeh 등[8]의 생존 연구에서도 혈청 인 6.0 mg/dL 이상에서 사망 위험이 증가하였고, 첫 6개월 동안 K/DOQI지침 목표 범위에서 1.0 mg/dL 이상 변화한 경우에도 전체 사망 위험도가 증가하였다.

투석환자의 혈청 인 목표치는 영양 상태, 동반 염증의 유무, 비타민D 사용 및 향후 칼슘 수용체 자극제 사용에 따라 달라질 수도 있으나, 국내 연구가 충분하지 않은 상태에서, 대상군에 일본인이 약 16% 포함된 Young 등[6]의 연구와 K/DOQI 목표치를 지지하는 연구결과들[7, 8]을 감안하여 국내 연구결과들이 축적될 때까지는 3.5-5.5 mg/dL를 목표치로 하는 것이 타당할 것이다. 만성콩팥병 5단계에서 K/DOQI 지침[2] 목표는 3.5-5.5 mg/dL이며 호주 (CARI) 지침[3] 목표는 투석전 공복 채혈시 2.5-5.0 mg/dL, 캐나다 지침[4] 목표는 정상 범위이다. 대다수의 연구가 혈액투석 환자에 집중되어 있어 만성콩팥병 3, 4단계 환자와 복막투석 환자에 대해서는 아직 연구가 부족하다.

인결합제 중 칼슘 기반 인결합제와 여타 인결합제와의 비교우위는 증명되지 않았다. 만성콩팥병 5단계 환자들을 대상으로 한 연구들의 메타분석에서 칼슘 아세테이트가 탄산칼슘에 비해 고칼슘혈증을 적게 일으켰으며 치료 후 혈청 인이 더 낮았다[2]. Sevelamer와 칼슘 성분 인결합제 사용시 사망률의 차이에 관한 연구에서 Block 등[9]은 혈액투석 시작 환자 127명에서 sevelamer에 비해 칼슘 성분 인결합제군의 44개월 추적 사망률이 높다고 하였으나 통계 방법상의 문제들을 안고 있다. 또 다른 전향적 무작위 설계의 DCOR연구는 2,100명의 혈액투석 환자에서 두 약제간 전체 사망률의 차이를 밝히지 못하였다[10]. 골조직에 미치는 영향에 관한 연구인 Ferreira 등[11]의 무작위 연구에서 기존 adynamic 골질환이 59%로 가장 흔하였고, sevelamer와 탄산칼슘을 54주 사용한 후 양 군 모두 골교체와 미네랄 침착에는 변화가 없었고, 골형성율은 sevelamer군에서만 증가되었다. 현재까지의 연구 결과들에 따

라서 본 지침에서는 특정 인 결합제의 선택을 권고하지는 않는다.

투석환자에서 낮은 부갑상선 호르몬치, adynamic 골질환 및 혈관 석회화 사이에 연관이 있으므로[12], 혈청 칼슘치가 정상 범위를 넘거나 혈청 부갑상선 호르몬이 기준치 이하일 경우 칼슘 성분 인결합제의 사용 중지를 고려해야 한다.

3. 혈청 칼슘

권고안

3. 만성콩팥병 3, 4, 5단계에서 혈청 칼슘을 검사실 정상 기준 범위로 유지할 것을 제안한다. **(C)**

〈배 경〉

혈청 칼슘과 사망률의 관계를 연구한 무작위 대조 연구는 없으나 주요 관찰 연구들에서 혈청 칼슘 증가는 전체 사망률 증가와 관계 있었다. Block 등5)의 연구에서 알부민치로 교정한 혈청 칼슘이 9.0-9.5 mg/dL 보다 높은 경우 혈액투석 환자들의 전체 사망 상대 위험도가 증가하였다. Young 등6)의 연구에서 혈청 칼슘이 정상 범위보다 1 mg/dL 증가할 때 마다 전체 사망, 심혈관계 사망 및 부갑상선 절제술의 상대 위험도는 각각 1.10 (95% 신뢰구간 1.06-1.15), 1.14 (95% 신뢰구간 1.07-1.21) 및 1.58 (95% 신뢰구간 1.35-1.85)로 증가되었다. Kalantar-Zadeh 등[8]의 생존 연구에서 시간경과 반영 분석시 혈청 칼슘 10.5 mg/dL 이상에서 사망 위험이 증가하였고, 첫 6개월 동안 K/DOQI지침 목표 범위를 벗어난 경우에도 전체 사망 위험도가 증가하였다.

이러한 연구들 간에 사망 위험도가 증가되는 혈청 칼슘치가 서로 달라서 목표치를 설정하기 어려운 점이 있으나, 본 지침은 다른 나라들의 지침들을 비교 검토하여 검사실 정상 기준 범위로 유지할 것을 제안한다. 5단계에서 K/DOQI 지침[2] 목표는 8.4-9.5 mg/dL이며 호주 (CARI) 지침[3] 목표는 투석전 공복 혈액 기준 8.4-9.6 mg/dL, 캐나다 지침[4] 목표는 정상 범위이다.

4. 혈청 칼슘 x 인

권고안

4. 만성콩팥병 3, 4, 5단계에서 혈청 칼슘과 인의 곱을 55 mg^2/dL^2 미만으로 유지할 것을 고려해야 한다. **(B)**

〈배 경〉

Block 등[5]의 연구에서 혈청 칼슘과 인의 곱 40-45 mg^2/dL^2 기준으로 45-50 mg^2/dL^2군과 50-55 $mg^2/dL2$군의 전체 사망 상대 위험도는 각각 1.06 (95% 신뢰구간 0.98-1.15), 1.14 (95% 신뢰구간 1.05-1.23)이었다. Young 등[6]의 연구에서 혈청 칼슘과 인의 곱이 55 mg^2/dL^2 기준으로 5 mg^2/dL^2 증가당 전체 사망, 심혈관계 사망 및 부갑상선 절제술의 상대 위험도는 각각 1.02 (95% 신뢰구간 1.02-1.03), 1.05 (95% 신뢰구간 1.05-1.05) 및 1.11 (95% 신뢰구간 1.10-1.12)였다. K/DOQI 지침 목표 범위 검증 연구에서 혈청 칼슘과 인의 곱이 목표치 이상일 때 혈액투석군 40%, 복막투석군 50%의 전체 사망 위험 증가가 있었다[7].

국내의 보고가 충분하지 않으므로, 대상군에 일본인이 약 16% 포함된 Young 등[6]의 연구와 K/DOQI 목표치를 지지하는 연구결과[7]를 감안하여 국내 연구결과들이 축적될 때까지 55 mg^2/dL^2 를 목표치로 하는 것이 타당할 것이다. 5단계에서 K/DOQI 지침[2] 목표는 55 mg^2/dL^2 미만이며 호주 (CARI) 지침[3] 목표는 50 mg^2/dL^2 미만, 캐나다 지침[4]은 목표를 명시하지 않았다.

5. 부갑상선호르몬

권고안

5.1 만성콩팥병 3단계에서 혈청 부갑상선 호르몬을 35-70 pg/mL로 유지할 것을 제안한다. (C)

5.2 만성콩팥병 4단계에서 혈청 부갑상선 호르몬을 70-110 pg/mL로 유지할 것을 제안한다. (C)

5.3 만성콩팥병 5단계에서 혈청 부갑상선 호르몬을 150-300 pg/mL로 유지할 것을 제안한다. (C)

〈배 경〉

부갑상선 호르몬 조절과 골조직 변화에 관한 전향적인 연구는 없다. 2003 K/DOQI 골질환 지침[2]은 말기 신질환 환자 연구들에 대한 메타분석을 실시하여 부갑상선 호르몬치 (intact PTH) 150-200 pg/mL가 과교체 (high turnover) 골질환 진단에 민감도 93% (95% 신뢰구간 87-97%), 특이도 77% (95% 신뢰구간 62-87%)이고, 60 pg/mL은 adynamic 골질환 진단에 민감도와 특이도가 각각 70%와 87%라고 하여 부갑상선 호르몬치를 과교체 골질환 및 adynamic 골질환 진단에 사용할 수 있다고 하였다. 그러나 Canavese 등[13]은 부갑상선 호르몬 증가와 골조직 변화 사이에 상관 관계는 있으나 경계 수치를 정하기는 어렵다고도 하였다. 이러한 이유로 호주의 진료지침[6]에서는 목표치를 수치 범위로 정하지 않고 정상 범위의 몇 배로 표시하고 있으나 국내에서 이미 K/DOQI 기준에 익숙한 사정을 감안하여[14] K/DOQI 기준치를 원용하는 것이 바람직할 것으로 생각한다.

투석 전 만성콩팥병 3, 4, 5단계 환자들에서 비타민D 사용 여부 등을 보정했을 때 부갑상선 호르몬치 증가는 전체군 및 3, 4, 5 각 단계별 하위군의 사망률 증가와 관련있었다[15]. 또한 투석 환자에서 낮은 부갑상선 호르몬치와 사망률의 관계에 대하여 Kalantar-Zadeh 등[8]의 연구에서는 부갑상선 호르몬치가 150 pg/mL 미만일 때 사망률이 증가한다고 하였으나, Teng 등[16]은 부갑상선 호르몬치 100 pg/mL 미만일 때 사망률이 오히려 감소한다고 하여 아직 일관성이 없다.

6. 비타민D 치료

권고안

6.1 투석환자의 부갑상선 기능 항진증시 비타민D 치료를 해야 한다. **(A)**

6.2 혈청 칼슘이나 인이 목표 범위를 넘는 경우 혈청 칼슘 × 인의 증가와 혈관 및 연부 조직 석회화의 위험을 방지하기 위하여 비타민D 사용 중지를 고려해야 한다. **(B)**

〈배 경〉

혈액투석 환자에서 25(OH) 비타민D 결핍률이 78%라는 보고가 있으나[17], 25(OH) 비타민D 투여 효과에 관한 연구는 없다. 혈액투석 환자에서 비타민D 수용체 활성제 투여가 사망률을 낮춘다는 관찰 연구 결과들이 있다. Teng 등[16]이 51,037명의 환자를 대상으로 한 연구에서 비타민D 수용체 활성제를 사용한 군의 사망률이 약제 종류에 관계없이 20% 낮았다. Kalantar-Zadeh 등[8]도 58,058명의 환자에서 paricalcitol 투여시 용량에 관계 없이 시간 경과 반영 분석에서 낮은 사망률을 얻었다. 투석 전 환자의 경우 Kovesdy 등[15]이 calcitriol 투여 만성콩팥병 2-5단계 환자들의 사망률이 낮다고 보고하였다. 그러나 모든 만성콩팥병 환자에게 활성 비타민D를 투여할지에 관해서는 부갑상선 기능 저하와 adynamic 골질환의 우려를 해소할 수 있는 수준의 연구 결과가 부족하여 단정하기 어렵다.

혈액투석 환자 대상 calcitriol 경구제와 주사제 비교 4개 연구들의 메타분석에서 주사제가 더 효과적이었으나 포함된 기존 연구 설계들에 문제가 있어 결과를 그대로 적용하기 어렵다[15]. 비타민D analogue가 고칼슘혈증이나 고인산혈증의 위험을 피하면서 부갑상선 기능 항진증을 더 잘 억제하는지에 관해서도 좋은 연구 결과가 부족하다. Sprague 등[19]의 연구에서는 고칼슘혈증과 고인산혈증 발생에 calcitriol과 차이가 없었고 부갑상선 호르몬 감소에는 더 효과적인 듯 하였으나 대조 약제와의 용량 차이로 직접 비교가 어렵다. 사망률 연구 중 Teng 등[20]의 연구에서는 paricalcitol이 calcitriol에 비해 사망률을 16% 낮추었으나, Tentori 등[21]의 연구에서는 paricalcitol, doxercalciferol 및 calcitriol 사이에 사망률의 차이가 없었다.

비타민 투여와 사망률의 관계에 대한 무작위 대조 연구는 아직 없으며, 약제간의 비교 우위에 대해 결론을 내릴 수 있는 연구도 부족하다. 비타민D 투여의 다중 효과에 관한 연구들이 있으나 현재 증거 수준으로는 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료 목적으로 제한하는 것이 타당하다.

참 고 문 헌

1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO): Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 69:1945-53, 2006
2) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 42 Suppl 3:S1-201, 2003
3) Elder G, Faull R, Branley P, et al.: Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI): The CARI guidelines. Management of bone disease, calcium, phosphate and parathyroid hormone. Nephrology 11 Suppl 1:S230-61, 2006
4) Jindal K, Chan CT, Deziel C, et al.: Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines: Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol 17 Suppl 1:S1-27, 2006
5) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 15:2208-18, 2004
6) Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al.: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 67:1179-87, 2005
7) Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al.: Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. Am J Kidney Dis 46:925-32, 2005
8) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al.: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 70:771-80, 2006
9) Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al.: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int 71:438-41, 2007
10) St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, et al.: A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) Randomized Trial Using Claims Data. Am J Kidney Dis 51:445-54, 2008
11) Ferreira A, Frazao JM, Monier-Faugere MC, et al.: Sevelamer Study Group: Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 19:405-12, 2008
12) London GM, Marty C, Marchais SJ, et al.: Arterial Calcifications and Bone Histomorphometry in End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nephrol 15:1943-51, 2004
13) Canavese C, Barolo S, Gurioli L, et al.: Correlations between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic hemodialysis. Int J Artif Organs 21:443-50, 1998
14) Vanbelleghem H, Vanholder R, Levin NW, et al.: The Kidney Disease: improving Global Outcomes website: comparison of guidelines as a tool for harmonization. Kidney Int 71:1054-61, 2007
15) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al.: Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. Kidney Int 12, 2008; [Epub ahead of print]
16) Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al.: Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. J Am Soc Nephrol 16:1115-25, 2005
17) Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al.: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. Kidney Int 72:1004-13, 2007
18) Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, et al.: 'Pulse oral' versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. Nephron 77:267-72, 1997
19) Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al.: Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 63:1483-90, 2003
20) Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al.: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 349:446-56, 2003
21. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al.: Medical Directors of Dialysis Clinic Inc: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. Kidney Int 70:1858-65, 2006