

만성 신장질환 환자에서 추정 사구체 여과율에 따른 부갑상선 호르몬, 비타민 D의 변화

아주대학교 의과대학 신장내과학교실

유수경 · 조진희 · 임남규 · 이명희 · 박진선 · 박인휘 · 신규태 · 김흥수

Changes of Parathyroid Hormone and Vitamin D Metabolites According to Estimated Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Disease Patients

Sukyong Yu, M.D., Jinhee Cho, M.D., Namkyu Lim, M.D., Myounghee Lee, M.D.
Jinsun Park, M.D., Inwhee Park, M.D., Gyutae Shin, M.D. and Heungsoo Kim, M.D.

Department of nephrology, School of medicine, Ajou University, Suwon, Korea

Purpose : Disturbances of mineral metabolism are common during the course of chronic kidney disease (CKD) and may lead to serious and debilitating complications unless properly treated. The purpose of this study is to quantify the prevalence of secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency in non-dialysed chronic kidney disease 3, 4, and 5 in Korea.

Methods : This study included patients who had documented eGFR<60 mL/min/1.73m² and non-dialysed and had not received any vitamin D compounds. eGFR was calculated by simplified MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study) equation. Blood samples were collected for serum creatinine, calcium, phosphate, intact PTH and vitamin D metabolites between May 2006 and April 2007.

Results : According to K/DOQI guideline, the prevalence of hyperparathyroidism was 46.9% (15/32) in stage 3 (iPTH>70 pg/mL), 45.9% (17/37) in stage 4 (iPTH>110 pg/mL) and 20.5% (9/44) in stage 5 patients (iPTH>300 pg/mL). The prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency (25(OH)D3<15 ng/mL) was 86.2% (25/29) in stage 3, 75.7% (28/37) in stage 4 and 88.4% (38/43) in stage 5. There was a negative correlation between eGFR and intact PTH (r=-0.531, p=0.000) and a positive correlation between eGFR and 1,25-dihydroxyvitamin D (r=0.587, p=0.000).

Conclusions : So far as non-dialysed CKD patients in Korea are concerned, quantification of the prevalence of abnormality of intact PTH and vitamin D deficiency has been described in this study. More research should be conducted in the future in a prospective, multi-center community cohort study, of which subjects include the early stages like CKD 1 and 2.

Key Words : Chronic kidney failure, Parathyroid hormone, Vitamin D

서 론

부갑상선에서 합성되고 분비되는 부갑상선호르몬 (Para-

thyroid hormone, PTH)은 신장에 작용하여 칼슘 재흡수를 증진시키고, 뼈에서는 칼슘 및 인의 유출을 증가시켜 혈중 칼슘 농도를 증가시키는 호르몬이다. 부갑상선호르몬은 신장 근위 세뇨관에서 1 α -hydroxylase의 합성을 증가시켜 신장에서 1,25-dihydroxy-vitamin D의 생성을 촉진한다. 이렇게 생성된 1,25-dihydroxyvitamin D는 위장관에서 칼슘과 인의 흡수를 증가시킨다. 이러한 부갑상선호르몬의 총체적인 효

접수 : 2007년 7월 11일, 승인 : 2007년 10월 12일
책임저자 : 김흥수 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 신장내과학교실
Tel : 031)219-5132, Fax : 031)219-5131
E-mail : nephrohs@ajou.ac.kr

과는 양의 칼슘 균형을 형성하는 역할을 하고 좁은 범위에서 혈장 칼슘 농도를 적절히 유지하는데 필수적이다. 또한 부갑상선호르몬은 위장관과 뼈에서 칼슘과 동반되어 증가한 혈중 인을 배출시키는 효과도 가지고 있다¹⁾.

비타민 D는 기름진 생선, 달걀 노른자, 유제품 등 일부 음식을 통해서도 흡수되지만 대부분은 피부에서 합성된다. 7-dehydrocholesterol이 290-315 nm 파장의 자외선을 받아 cholecalciferol로 변환되고 vitamin D binding protein (VDBP)과 결합하여 간으로 이동하여 25 hydroxylation을 거쳐 신장에 도달하면 여기서 1 α -hydroxylase에 의하여 1,25-dihydroxyvitamin D로 활성화된다. 1,25-dihydroxyvitamin D는 99% 이상이 비타민 D 수용체 (vitamin D receptor, VDR)를 통해 작용하며 이는 장내에 주로 존재하여 장세포 내에서 calbindin의 합성을 증가시키고 소장에서 상피세포의 칼슘 통로를 활성화시켜 세포 내로 칼슘의 이동을 증가시키고, 신장에서는 칼슘과 인 배설을 감소시킨다. 이 밖에도 뼈, 근육, 췌장, 뇌하수체 등 여러 다양한 장기에도 VDR이 작용하고 있다. 비타민 D의 주된 작용은 골의 무기질화이므로 비타민 D의 결핍 또는 부족상태일 때, 소아에서는 구루병, 성인에서는 골연화증 또는 골감소증, 골다공증이 나타나게 된다. Coen 등²⁾은 혈액투석 시행 중인 환자를 대상으로 한 연구에서 25-hydroxyvitamin D의 농도가 낮은 군에서 다른 군에 비해 골조직검사에서 골형성을 (bone formation rate) 및 골 무기질화 (mineralization)가 의미있게 낮다고 보고하였다. 이러한 비타민 D는 골의 무기질화 외에도 체내에서 세포 증식과 분화의 조절 작용, 면역기능 조절 작용, 항암 작용을 나타낸다고 알려져 있다³⁾. 이차성 부갑상선기능항진증의 치료로 여러 가지 비타민 D 제제가 사용되고 있으며, 비교적 조기의 만성 신장질환 환자에서 고칼슘혈증으로 인한 신질환의 악화 및 혈관 석회화, 과도한 부갑상선호르몬 억제제로 인한 무력 골질환 (adynamia bone disease) 발생 증가 등의 문제가 있을 수 있다⁴⁻⁶⁾. 근래에는 고칼슘혈증을 유발하지 않으면서 부갑상선호르몬을 억제하는 비타민 D 제제도 개발되어 사용되고 있다⁷⁾.

만성 신장질환이 진행하면서 1,25-dihydroxyvitamin D의 생성 감소로 혈장 내 칼슘의 농도는 감소하고, 지속적인 인 배출능이 감소함에 따라 혈중 인의 농도는 증가하게 되며 이러한 고인산혈증은 이차성 부갑상선기능항진증 및 신성 골이영양증의 중요한 원인이 된다. 보통 사구체 여과율이 약 30 mL/min으로 감소할 때까지는 부갑상선호르몬의 분비 증가 등의 보상기전에 의해서 어느 정도 신장을 통한 인의 분비를

촉진시켜 혈중 인 수치가 비교적 정상으로 유지되지만 만성 신장질환의 4단계로 진행하면 심한 영양 결핍이 동반된 환자들을 제외한 대부분의 환자들에서 고인산혈증이 동반된다. 만성 신장질환과 관련된 신성 골이영양증에서 조직학적 골변화는 만성 신장질환의 초기부터 나타나며 사구체 여과율이 50% 이하로 감소한 환자의 약 절반에서 부갑상선호르몬의 기능항진으로 인한 병리조직 소견들을 볼 수 있다⁸⁾. Reichel 등⁹⁾의 연구에 의하면 혈청 칼슘이나 인산염의 변화가 나타나지 않은, 사구체 여과율이 60-90 mL/min인 만성 신장질환 환자에서도 부갑상선호르몬이 증가된 것을 확인하였다. 그러나 만성 신장질환의 초기 상태에서부터 이차성 부갑상선기능항진증이 진행되더라도 불구하고 무기질 대사 장애가 생기기 전에는 이에 대한 검사나 치료를 시작하는 경우가 드물다. 또한 국내에는 신대체요법을 시행 중인 환자에서 이차성 부갑상선기능항진증 및 신성 골이영양증에 관한 연구 또는 비타민 D의 상태와 골다공증과의 연관성 등에 관한 연구는 보고되고 있으나 만성 신장질환의 초기 단계에서의 부갑상선호르몬과 비타민 D에 관한 자료는 없는 상태이다. 그리고 영양소 섭취 상태, 계절 변화나 태양광선 노출 정도 등에 의해 체내 비타민 D의 상태에 차이가 있을 수 있음에도 불구하고, 한국인을 대상으로 한 기초적인 자료가 부족하며, 식품에 포함된 비타민 D 함량 분석도 이루어지지 않아 비타민 D 결핍의 기준이나 권장량도 외국의 자료에 의존하고 있는 실정이다.

본 연구에서는 신대체요법을 받지 않은 만성 신장질환 환자를 대상으로 하여 사구체 여과율에 따른 부갑상선호르몬, 비타민 D의 변화, 이차성 부갑상선기능항진증과 비타민 D 결핍의 유병률 및 기타 무기질 대사 관련 물질과의 연관성을 조사하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상 환자군의 설정

2006년 5월부터 2007년 4월까지 아주대학교 병원에서 신대체 요법을 받지 않은 환자들 중 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study) 공식(estimated GFR=1.86 × (PCr)^{-1.154} × (age)^{-0.203}, multiply by 0.742 for women)을 이용하여 계산한 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자를 대상으로 하여 연구를 수행하였다. 사구체 여과율이 30-59 mL/min/1.73m²인 환자를 만성 신장질환 (Chronic kidney disease, CKD) 3단계, 15-29 mL/min/

1.73m²인 환자를 만성 신장질환 4단계, 사구체 여과율이 15 mL/min/1.73m² 미만인 환자를 만성 신장질환 5단계로 분류하였다. 이전에 비타민 D 제제 (디카맥스, 로칼트롤, 원알과 등)를 복용했던 환자들은 대상에서 제외하였으며, 혈청 alkaline phosphatase에 영향을 끼칠 수 있는 간질환을 배제하기 위해 AST, ALT가 정상보다 증가되어 있는 경우도 제외하였다.

2. 연구 방법

신대체 요법을 받지 않은 만성 신장질환 단계 3, 4, 5에 해당하는 환자에서 혈청 BUN, creatinine, intact PTH, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, 혈청 총 칼슘, 인, alkaline phosphatase 등을 측정하였으며 부갑상선호르몬 이상의 유병률 및 사구체 여과율과 혈청 부갑상선호르몬, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, 혈청 칼슘, 인, 혈청 alkaline phosphatase 등과의 연관성을 조사하였다. 혈청 칼슘은 알부민 4.0 g/dL를 기준으로 보정하여 corrected Ca를 계산하였다 (corrected Ca=0.8×(4-albumin)+total Ca). 혈청 25-hydroxyvitamin D는 미국 DiaSorin의 25 (OH)vitamin D ¹²⁵I RIA kit를 이용하여 방사면역법으로 측정하였으며 1,25-dihydroxyvitamin D는 1,25-dihydroxyvitamin D ¹²⁵I RIA kit (DiaSorin, U.S.A)를 이용하여 방사면역법으로 측정하였다. Gamma-counter는 COBRA 5010 seriee Quantum Packard (U.S.A)를 이용하였다. 혈청 intact PTH는 프랑스 CIS bio international의 ELSA intact PTH IRMA kit를 이용하여 방사면역법으로 측정하였다.

3. 통계 분석

통계 자료의 분석은 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.0)를 이용하였다. 결과는 평균 ± 표준편차로 나타내었으며 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 만성 신장질환 단계 3, 4, 5에서의 평균을 비교하기 위해 t-test, oneway ANOVA test를 시행하여 통계적 유의성을 관찰하였다. 사구체 여과율과 혈청 부갑상선호르몬, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, 칼슘, 인, alkaline phosphatase 등과의 연관성을 알아보기 위해 Pearson 상관계수를 구하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

총 113명의 환자를 대상으로 하였으며 전체 환자의 평균 나이는 51.6±14.8세였으며 남녀비는 1.26:1이었다. BUN과 creatinine은 각각 46.9±23.1 mg/dL, 3.8±2.3 mg/dL였으며 혈청 알부민은 3.8±0.5 g/dL, corrected Ca, inorganic phosphate, alkaline phosphatase는 각각 8.7±0.62 mg/dL, 4.1±1.0 mg/dL, 198.1±91.7 IU/L였다. Intact PTH는 194.3±184.1 pg/mL, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D₃)는 10.2±6.3 ng/mL, 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D₃)는 26.5±16.3 pg/mL였다 (Table 1).

Table 1. Patients Characteristics

	Reference range	Mean ± SD	Data range
No. of patients (M:F)		63:50	
Age (years)		51.6±14.8	(17-82)
BUN (mg/dL)	(8.0-25.0)	46.9±23.1	(12.7-114.9)
Creatinine (mg/dL)	(0.5-1.4)	3.8±2.3	(1.2-12.9)
eGFR (mL/min/1.73m ²)		22.7±12.8	(4.4-54.6)
Albumin (g/dL)	(3.5-5.3)	3.8±0.5	(2.4-4.7)
Corrected Calcium (mg/dL)	(8.4-10.2)	8.7±0.6	(6.64-10.16)
Inorganic Phosphate (mg/dL)	(2.7-4.5)	4.1±1.0	(2.3-8.6)
Alkaline phosphatase (IU/L)	(20-120)	198.1±91.7	(34-551)
Intact PTH (pg/mL)	(11-62)	194.3±184.1	(14.5-903.0)
25(OH)D ₃ (ng/mL)	(9-37.6)	10.2±6.3	(2.2-32.3)
1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	(25.1-66.1)	26.5±16.3	(3.0-67.0)

Values are expressed as patient numbers or mean ± SD

Table 2. Parathyroid Hormone, Vitamin D and other Parameters according to the CKD Stages

	CKD stage			p-value
	3 (eGFR: 30-59)	4 (eGFR: 15-29)	5 (eGFR: <15)	
N	32	37	44	
Age (years)	53.3±14.3	52.1±17.4	49.8±12.8	0.580
BUN (mg/dL)	27.2±10.2 [†]	40.5±15.5 [#]	66.5±19.9 [‡]	0.000*
Cr (mg/dL)	1.8±0.3 [†]	2.9±0.7 [#]	6.0±2.1 [‡]	0.000*
albumin (g/dL)	3.9±0.5	3.7±0.6	3.8±0.4	0.189
corrected Ca (mg/dL)	9.0±0.5	8.9±0.4 [#]	8.4±0.7 [‡]	0.000*
IP (mg/dL)	3.8±0.9	3.9±0.8 [#]	4.6±1.1 [‡]	0.000*
ALK (IU/L)	164.6±85.6	196.7±89.7	223.6±91.6 [‡]	0.020*
iPTH (pg/mL)	81.9±58.5 [†]	148.0±139.5 [#]	315.0±208.3 [‡]	0.000*
25(OH)D ₃ (ng/mL)	9.7±5.9	11.2±7.1	9.6±6.0	0.497
1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	34.3±16.0 [†]	22.5±15.6	17.3±10.7 [‡]	0.001*

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Cr, creatinine; IP, inorganic phosphate; ALK, alkaline phosphatase; iPTH, intact parathyroid hormone; 25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D

Values are presented as mean±SD. p value alludes to the difference between the three groups

*p<0.05 Statistically significant difference between two groups are presented as [†]stage 3 vs. stage 4, [‡]stage 3 vs. stage 5 and [#]stage 4 vs. stage 5

Table 3. Prevalence of Secondary Hyperparathyroidism and Vitamin D Deficiency according to the CKD Stage

	iPTH >65 (pg/mL)		25(OH)D ₃ <15 (ng/mL)		1,25(OH) ₂ D ₃ <25 (pg/mL)	
CKD 3	18/32	56.3 (%)	25/29	86.2 (%)	5/20	25.0 (%)
CKD 4	26/37	70.3 (%)	28/37	75.7 (%)	6/11	54.5 (%)
CKD 5	42/44	95.5 (%)	38/43	88.4 (%)	10/16	62.5 (%)
Total	86/113	76.1 (%)	91/109	83.5 (%)	21/47	44.7 (%)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; iPTH, intact parathyroid hormone; 25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D

Values are presented affected number to total number or percents

2. 만성 신장질환 단계 3, 4, 5의 평균 비교

총 113명의 환자 중 만성 신장질환 3단계 환자는 32명, 만성 신장질환 4단계 환자는 37명, 만성 신장질환 5단계 환자는 44명이었다. 각 단계별로 나이, 혈청 albumin, 25-hydroxyvitamin D는 통계적으로 유의한 평균 차이가 없었다. 그러나 BUN, creatinine, corrected calcium, inorganic phosphate, alkaline phosphatase, intact PTH, 1,25-dihydroxyvitamin D의 평균은 만성 신장질환 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Table 2).

3. 부갑상선호르몬 증가 및 비타민 D 결핍의 유병률

부갑상선기능항진증 (intact PTH>65 pg/mL)의 유병률은 만성 신장질환 단계 3, 4, 5에서 각각 56.3% (18/32예), 70.3% (26/37예), 95.5% (42/44예)로 나타났다 (Table 3). K/DOQI 가이드라인에서 만성 신장질환 단계에 따라 목표 iPTH를 다르게 정의하고 있으므로 이에 따라 이차성 부갑상선기능항진증의 유병률을 구해보면 만성 신장질환 단계 3, 4, 5에서 각각 46.9% (15/32예), 45.9% (17/37예), 20.5% (9/44예)로 나타났다 (Table 4). 혈청 25-hydroxyvitamin D가 15 ng/mL 미만인 예는 만성 신장질환 3단계에서 86.2% (25/29예), 4단계에서 75.7% (28/37예), 5단계에서 88.4% (38/43예)로 나타났다. 또한 혈청 1,25-dihydroxyvitamin D가 25 pg/mL 미만인 예는 만성 신장질환 3단계에서 22.7% (5/22예), 4단계에서 50.0% (6/12예), 5단계에서 62.5% (10/16예)로 나타났다 (Table 3, Fig. 1). 혈청 25-hydro-

Table 4. Percent of the Patients that Have Above the K/DOQI iPTH Target According to the CKD Stage

	Target iPTH by K/DOQI (pg/mL)	Percent of above the K/DOQI target iPTH	
CKD 3	35-70	15/32	46.9 (%)
CKD 4	70-110	17/37	45.9 (%)
CKD 5	150-300	9/44	20.5 (%)
Total		41/113	36.3 (%)

Abbreviations : CKD, Chronic Kidney Disease; K/DOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; iPTH, intact Parathyroid Hormone

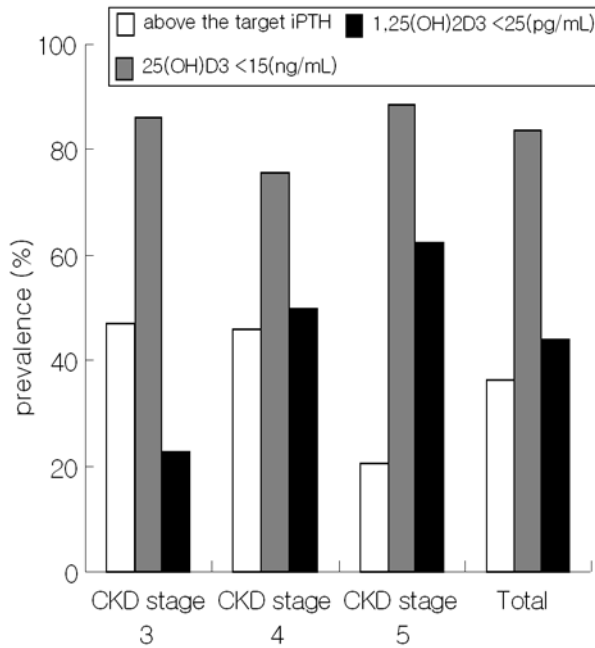


Fig. 1. Prevalence of secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. Secondary hyperparathyroidism is defined as intact PTH levels greater than 65 pg/m/L. Vitamin D deficiency is defined as 25-hydroxyvitamin D levels lower than 15 ng/mL, 1,25-dihydroxyvitamin D levels lower than 25 pg/mL. Abbreviations : CKD, chronic kidney disease; iPTH, intact parathyroid hormone; 25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D.

xyvitamin D의 측정 시기가 계절에 따라 고르게 분포되었는지 알아보기 위해 25-hydroxyvitamin D의 측정 시기와 측정 결과를 그래프로 나타내었으며 대체로 고른 분포를 보인 것으로 판단하였다 (Fig. 2).

4. 사구체 여과율과 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼슘, 인 등과의 상관관계

사구체 여과율과 혈청 칼슘, 인, 부갑상선호르몬, 비타민 D와의 상관관계 분석을 시행하였다 (Table 5). 사구체 여과율

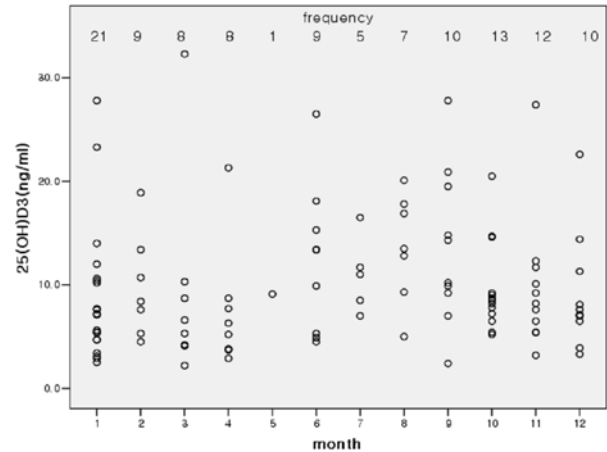


Fig. 2. Results of 25(OH)D₃ according to the month of sampling for 25(OH)D₃. This graph shows no significant deviation of sampling time. 25-hydroxyvitamin D. Abbreviation : 25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D.

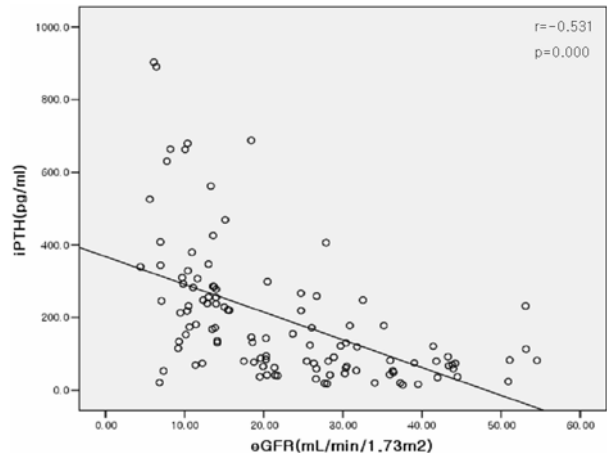


Fig. 3. Relationship between eGFR and iPTH. There is a significant negative correlation between eGFR and iPTH. Abbreviations : eGFR, estimated glomerular filtration rate; iPTH, intact parathyroid hormone.

은 혈청 부갑상선호르몬 (r=-0.531, p=0.000), 혈청 인 (r=-0.357, p=0.000), alkaline phosphatase (r=-0.214, p=0.023)와 음의 상관관계를 보였고 (Fig. 3, 7), 1,25-dihy-

Table 5. Correlation Coefficients between Variables

Variables		r	p
eGFR	Albumin	0.133	0.160
	corrected Ca	0.459	0.000
	Inorganic phosphate	-0.357	0.000
	Alkaline phosphatase	-0.214	0.023*
	Intact PTH	-0.531	0.000
	25(OH)D ₂	0.095	0.326
1,25(OH) ₂ D ₃	Albumin	0.587	0.000
	corrected Ca	0.497	0.000
	Inorganic phosphate	0.091	0.527
	Alkaline phosphatase	-0.507	0.000
	Intact PTH	0.128	0.376
	25(OH)D ₂	-0.224	0.118
iPTH	Albumin	0.469	0.001
	corrected Ca	0.080	0.400
	Inorganic phosphate	-0.442	0.000
	Alkaline phosphatase	0.214	0.023*
		0.352	0.000

Abbreviations : eGFR, estimated glomerular filtration rate; intact PTH, intact parathyroid hormone; 25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D; r, correlation coefficient. Statistically significant p values are presented as *p<0.05, p<0.01.

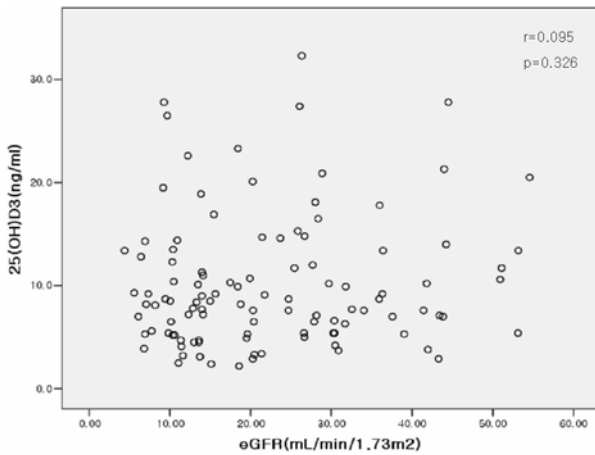


Fig. 4. Relationship between eGFR and 25(OH)D₃. There is no significant correlation between eGFR and 25(OH)D₃. Abbreviations : eGFR, estimated glomerular filtration rate; 25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D.

droxyvitamin D (r=0.587, p=0.000), 혈청 칼슘 (r=0.459, p=0.000)과는 양의 상관관계를 보였다 (Fig. 5, 6). 사구체 여과율과 25-hydroxyvitamin D (r=0.095, p=0.326)는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다 (Fig. 4).

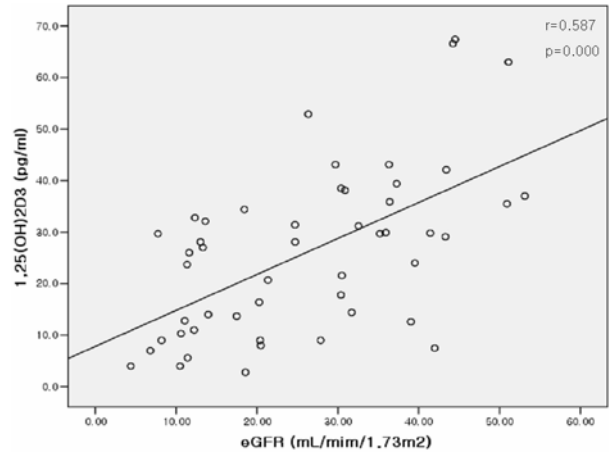


Fig. 5. Relationship between eGFR and 1,25(OH)₂D₃. There is a significant positive correlation between eGFR and 1,25(OH)₂D₃. Abbreviations : eGFR, estimated glomerular filtration rate; 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D.

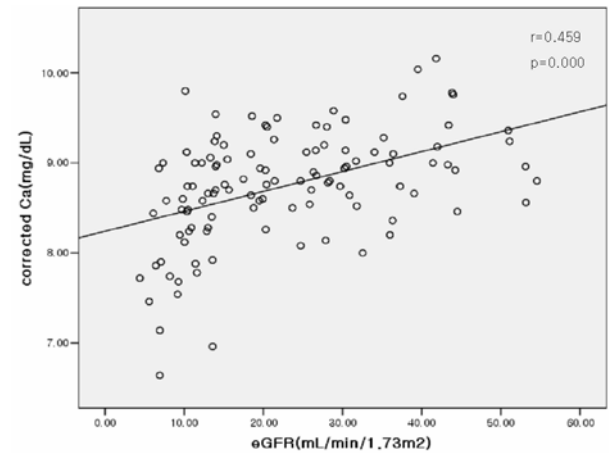


Fig. 6. Relationship between eGFR and corrected Ca. There is a significant positive correlation between eGFR and corrected Ca. Abbreviation : eGFR, estimated glomerular filtration rate.

고 찰

본 연구에서는 신대체요법 시행 전의 만성 신장질환 환자에서 사구체 여과율에 따른 부갑상선호르몬, 비타민 D의 변화와 이차성 부갑상선기능항진증, 비타민 D 결핍의 유병률 및 기타 무기질 대사 관련 물질과의 연관성을 평가하였다.

부갑상선호르몬의 체내의 무기질 대사의 조절에 있어서 핵심적인 호르몬이다. 이차성 부갑상선기능항진증은 만성 신장질환이 진행하면서 대부분의 환자에서 나타나게 되는데, 이는

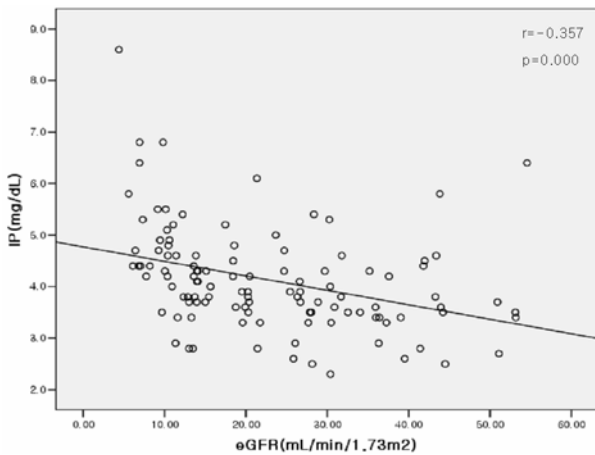


Fig. 7. Relationship between eGFR and inorganic phosphate. There is a significant negative correlation between eGFR and IP. Abbreviations : eGFR, estimated glomerular filtration Rate; IP, inorganic phosphate.

신장 기능이 감소함에 따라 신장에서 1 α -hydroxylase의 활성도가 감소하고, 이에 따른 1,25-dihydroxyvitamin D 농도의 감소로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다. 신원(nephron)의 감소로 인한 1 α -hydroxylase 양의 감소 뿐 아니라, 고인산혈증, 대사성 산증, 고요산혈증 및 요독 성분에 의한 1 α -hydroxylase 활성도 저하도 1,25-dihydroxyvitamin D 농도의 감소에 영향을 미친다¹⁰⁾. 정상에서는 1,25-dihydroxyvitamin D가 부갑상선에서 prepro-mRNA의 전사에 관여하여 PTH의 분비를 조절하지만, 만성 신장질환에서는 이러한 조절 기전이 감소하여 부갑상선 비대 및 PTH의 합성 및 분비가 증가하게 된다. 증가된 PTH는 골흡수를 증가시켜 뼈에서 칼슘을 방출할 뿐 아니라, 관상동맥 질환 및 좌심실 비대와 같은 심혈관계 합병증 발생에도 영향을 준다¹¹⁻¹³⁾. 본 연구에서는 이차성 부갑상선기능항진증의 유병률이 만성 신장질환 단계 3, 4, 5에서 각각 56.3%, 70.3%, 95.5%로 사구체 여과율이 감소할수록 증가하는 경향을 보였으며 신대체요법을 시행하기 전의 만성 신장질환 5단계 환자에서는 거의 모든 환자에서 이차성 부갑상선기능항진증이 나타났다. 만성 신장질환이 진행함에 따라 사구체 여과율이 저하되면 고인산혈증 및 저칼슘혈증이 심해지고 이에 따라 칼슘의 항상성 유지를 위해 부갑상선의 비대 및 부갑상선호르몬의 합성과 분비가 증가되나 부갑상선호르몬 분비 조절 기전의 이상으로 부갑상선호르몬의 증가는 더욱 심해지게 된다. K/DOQI 가이드라인에서는 intact PTH의 목표치를 만성 신장질환 단계에 따라 다르게 제시하고 있는데, 만성 신장질환 단계 3, 4, 5에서 각각 목표 intact PTH 농도를 35-70, 70-

110, 150-300 pg/mL로 제시하고 있으며 이렇게 만성 신장질환이 진행할수록 intact PTH의 목표치를 높게 유지하는 것이 신이영양증 중에서도 무력 골질환을 예방하는데 중요한 것으로 생각된다.

비타민 D는 체내의 칼슘 항상성 유지에 중요한 호르몬이다. 비타민 D는 calbindin의 합성을 자극하고 칼슘 통로를 증가시켜 장 내강으로부터 장세포 내로의 칼슘 이동을 증가시키고 신장에서 칼슘과 인의 배출을 감소시키고, 뼈 세포들의 분화 및 조골세포에서 양질의 골 기질을 생성하는데 중요한 역할을 한다. 비타민 D의 부족은 PTH의 작용과는 별개로 다양한 조직에 존재하는 VDR의 활성도를 떨어뜨려 심혈관계 합병증을 증가시킨다. 또한 최근 몇 년 동안 투석을 받는 말기신부전 환자에서 비타민 D의 치료가 칼슘, 인의 대사와 독립적으로 말기신부전 환자에서 생존율을 증가시킨다는 보고가 있었다¹⁰⁾.

만성 신장질환 환자에서 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D의 결핍은 매우 높은 빈도로 알려져 있다. Levin 등¹⁴⁾은 1,814명의 만성 신장질환 환자에서 검사한 결과 1,25-dihydroxyvitamin D 결핍 (<22 pg/mL)은 사구체 여과율이 80 mL/min 초과인 경우에도 13% 였으며 사구체 여과율이 30 mL/min 미만으로 감소하면 60% 이상에서 나타난다고 보고하였다. 그러나 혈청 칼슘과 인의 농도는 사구체 여과율이 40 mL/min 미만으로 감소할 때까지는 정상 범위를 유지하였다. 또한 사구체 여과율과 1,25-dihydroxyvitamin D와는 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으며 사구체 여과율과 intact PTH는 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다. 그러나 사구체 여과율과 25-hydroxyvitamin D와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. Ishimura 등¹⁵⁾의 연구에서도 1,25-dihydroxyvitamin D와 사구체 여과율과는 양의 상관관계를 보이나 25-hydroxyvitamin D와 사구체 여과율은 의미있는 상관관계를 보이지 않았다. 본 연구에서도 사구체 여과율과 1,25-dihydroxyvitamin D는 유의한 양의 상관관계를 보였으나 25-hydroxyvitamin D와는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았고 사구체 여과율과 intact PTH는 유의한 음의 상관관계를 보여 앞서 언급한 연구와 동일한 결과를 얻었다. 또 다른 연구에서는 투석 전의 만성 신장질환 환자에서 25-hydroxyvitamin D가 30 pg/mL 미만인 환자를 86%로 보고하고 있으며, 25-hydroxyvitamin D는 intact PTH와 유의한 음의 상관관계를 보였다¹⁶⁾.

국내에서는 신기능이 정상인 성인을 대상으로 하여 비타민

D 영양 상태가 골밀도에 미치는 영향에 대한 연구가 있었으며 성인 남녀 122명을 대상으로 한 25-hydroxyvitamin D의 평균값은 24.4 ± 11.0 ng/mL로 연구 대상자의 대부분에서 정상 범위를 보였다¹⁷⁾. 이에 앞서 한국 성인 여성 179명을 대상으로 시행한 연구에서 25-hydroxyvitamin D의 평균값은 28 ± 12.39 ng/mL로 보고하였다¹⁸⁾. 만성 신장질환이 없는 일반 인구집단에서도 비타민 D 수치가 낮은 경우가 흔히 보고되고 있는데 이는 특히 노인, 장애인 혹은 만성 질병 등으로 인해 태양광선 노출이 부족하거나 영양 결핍이 있는 군에서 더 흔한 것으로 알려져 있다¹⁹⁾.

Lips 등²⁰⁾은 비타민 D의 부족 및 결핍을 경증, 중등증, 중증의 3단계로 분류하고 경증의 경우 혈청 25-hydroxyvitamin D가 10-20 ng/mL, 중등증은 5-10 ng/mL, 중증의 경우는 5 ng/mL 미만으로 정의하였다. 또 다른 분류로 K/DOQI 가이드라인에서는 혈청 25-hydroxyvitamin D의 농도가 5 ng/mL 미만일 경우 중증 비타민 D 결핍, 5-15 ng/mL 사이인 경우 경증 비타민 D 결핍, 16-30 ng/mL 사이인 경우를 비타민 D 부족으로 정의하였다²¹⁾. 이 기준에 따라 혈청 25-hydroxyvitamin D가 15 ng/mL 이하인 경우를 비타민 D 결핍 상태로 볼 때 본 연구에서는 만성 신장질환 단계 3, 4, 5에서 각각 86.2%, 75.7%, 88.4%의 환자에서 비타민 D 결핍을 보였다. 이는 1,25-dihydroxyvitamin D가 만성 신장질환 단계 3, 4, 5로 진행할수록 25.0%, 54.5%, 62.5%로 결핍의 유병률이 증가하는데 비해, 25-hydroxyvitamin D의 결핍은 만성 신장질환 단계 3, 4, 5 모두에서 70% 이상의 높은 유병률을 보였다. 이러한 결과는 만성 신장질환 환자에서 신장 기능의 저하에 따른 1 α -hydroxylase 활성의 감소, 칼슘 섭취의 부족, 실내생활의 증가로 인한 태양광선 노출 부족 등의 다양한 원인에 의한 것으로 생각할 수 있으므로, 생활 습성 및 식습관, 사계절이 뚜렷한 우리나라의 특성을 고려하여 한국 정상 성인을 대상으로 한 비타민 D에 관한 폭넓은 기초 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

만성 신장질환 환자에서 25-hydroxyvitamin D 결핍이 발생하는 정확한 원인은 확실히 밝혀져 있지 않다. 신증후군성 단백뇨를 동반한 만성 신장질환 환자에서는 소변을 통해 비타민 D 결합 단백질이 배출됨으로써 비타민 D의 결핍이 발생하는 것으로 설명하고 있으나²²⁾ 명백한 신증후군이 없는 환자에서는 비타민 D 결핍을 설명할 수 없다는 단점이 있다. 다른 가능성있는 원인으로는 영양 결핍이나 음식을 통한 비타민 D 섭취 부족을 들 수 있는데, 이는 만성 신장질환 환자에서 저인산염 식이를 강조함으로써 비타민 D 강화 우유 등을

엄격히 제한함으로써 간접적으로 발생할 수 있다. 또한 요독이 피부에서 비타민 D 합성능을 저하시킨다는 설명도 있다²³⁾.

본 연구의 제한점은 환자의 혈액 채취 시점이 서로 달라 계절 변화에 따른 비타민 D 상태 변화를 충분히 대변할 수 없었다는 점과 개개인의 식습관을 통한 비타민 D 섭취 및 태양광선 노출 정도에 차이가 있으나 이러한 변수들이 결과에 반영되지 못했다는 점을 들 수 있다. 또한 인 결합제로 이용되는 탄산 칼슘의 섭취는 제한하지 않았으므로 혈청 칼슘 농도에 영향을 주었을 가능성이 있을 수 있다. 대상 환자수가 비교적 적은 단일 기관에서 시행된 연구였다는 한계가 있으므로 향후 만성 신장질환 1, 2단계를 포함한 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구를 통해 부갑상선기능항진증 및 비타민 D 결핍의 발생 시점을 조기에 발견하여 치료하고 이에 대한 효과를 알아보는 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 만성 신장질환 환자에서 여러 가지 무기질 대사의 장애가 초래된다는 것은 널리 알려진 사실이다. 국내에는 신대체요법을 시행받고 있는 말기 신부전 환자에서 이차성 부갑상선기능항진증에 관한 연구는 많이 이루어지고 있으나, 만성 신장질환의 초기 단계에서의 부갑상선 호르몬과 비타민 D에 관한 자료는 거의 없는 실정이다. 본 연구에서는 신대체요법을 시행받지 않고 있는 만성 신장질환 환자에서 사구체 여과율에 따른 부갑상선호르몬과 비타민 D의 변화 및 기타 무기질 대사 관련 물질과의 연관성을 조사하고자 한다.

방법: 2006년 5월부터 2007년 4월까지 아주대학교 병원에서 이전에 비타민 D 제제를 복용한 경험이 없으며 신대체요법을 받지 않은 환자들 중 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study) 공식을 이용하여 계산한 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 사구체 여과율을 기준으로 만성 신장질환 (Chronic Kidney Disease, CKD) 단계 3, 4, 5에 해당되는 환자에서 혈청 부갑상선호르몬, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, 혈청 칼슘 및 인 등을 측정하여 평균을 구하였으며 이차성 부갑상선기능항진증과 비타민 D 결핍의 유병률 및 사구체 여과율과 혈청 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬, 비타민 D와의 연관성을 알아보았다.

결과: 총 113명의 환자 중 만성 신장질환 3단계 환자는 32명, 4단계 환자는 37명, 5단계 환자는 44명이었으며 평균 혈청 부갑상선호르몬은 만성 신장질환 3단계에서 81.9 ± 58.5

pg/mL, 4단계에서 148.0 ± 139.5 pg/mL, 5단계에서 315.0 ± 208.3 pg/mL였다. 부갑상선기능항진증 (intact PTH>65 pg/mL)의 유병율은 각 단계별로 56.3% (18/32예), 70.3% (26/37예), 95.5% (42/44예)로 나타났다. K/DOQI 가이드 라인에서 만성 신장질환 단계에 따라 목표 iPTH를 다르게 정의하고 있으므로 이에 따라 이차성 부갑상선기능항진증의 유병률을 구해보면 만성 신장질환 단계 3, 4, 5에서 각각 46.9% (15/32예), 45.9% (17/37예), 20.5% (9/44예)로 나타났다. 혈청 25-hydroxyvitamin D가 15 ng/mL 미만인 예는 만성 신장질환 3단계에서 86.2% (25/29예), 4단계에서 75.7% (28/37예), 5단계에서 88.4% (38/43예)로 나타났다. 또한 혈청 1,25-dihydroxyvitamin D가 25 pg/mL 미만인 예는 만성 신장질환 3단계에서 22.7% (5/22예), 4단계에서 50.0% (6/12예), 5단계에서 62.5% (10/16예)로 나타났다. 사구체 여과율과 혈청 칼슘, 인, 부갑상선호르몬, 비타민 D와의 상관관계 분석에서 사구체 여과율은 혈청 부갑상선호르몬 ($r=-0.531$, $p=0.000$), 혈청 인 ($r=-0.357$, $p=0.000$), alkaline phosphatase ($r=-0.214$, $p=0.023$)와 음의 상관관계를 보였고, 1,25-dihydroxyvitamin D ($r=0.587$, $p=0.000$), 혈청 칼슘 ($r=0.459$, $p=0.000$)과는 양의 상관관계를 보였다. 사구체 여과율과 25-hydroxyvitamin D ($r=0.095$, $p=0.326$)는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다.

결론: 이차성 부갑상선기능항진증 및 비타민 D 결핍은 만성 신장질환의 초기 단계에서부터 시작됨을 알 수 있었다. 국내에서 신대체요법 시행 전의 만성 신장질환 환자에서 사구체 여과율의 저하에 따른 부갑상호르몬과 비타민 D의 변화를 수치화한 최초의 연구이며, 앞으로 보다 많은 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 만성 신장질환 1단계와 2단계에서도 이러한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Silver J, Levi R: Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 95:S8-S12, 2005
- 2) Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D, Ballanti P, Bonucci E: 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 68:1840-1848, 2005
- 3) Bro S, Olgaard K: Effects of excess PTH on non-classical target organs. *Am J Kidney Dis* 30:606-620, 1997
- 4) Coburn JW: An update on vitamin D as related to nephrology practice: 2003. *Kidney Int Suppl* 87:S125-S130, 2003
- 5) Coburn JW, Maung HM: Use of active vitamin D sterols in patients with chronic kidney disease, stages 3 and 4. *Kidney Int Suppl* 85:S49-S53, 2003
- 6) Friedman TC, Norris KC: The role of vitamin D in mild to moderate chronic kidney disease. *Trends Endocrinol Metab* 13:189-194, 2002
- 7) Mittman N, Khanna R, Rani S, Chattopadhyay J, Avram MM: Paricalcitol therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis previously treated with calcitriol: A single-center crossover study. *Kidney Int* 70:564-567, 2006
- 8) Malluche HH, Faugere MC: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 321:317-319, 1989
- 9) Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 6:162-169, 1991
- 10) Cheng S, Coyne D: Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16:77-82, 2007
- 11) De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM: The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency in GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 13:2762-2769, 2002
- 12) Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R: Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 24:2054-2060, 2003
- 13) Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, Klag MJ, Powe NR: Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. *Kidney Int* 70: 351-357, 2006
- 14) Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71: 31-38, 2007
- 15) Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, Shoji S, Okuno S, Kim M, Miki T, Morii H: Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1019-1027, 1999
- 16) Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ: Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J*

- Nephrol* 24:503-510, 2004
- 17) Moon SJ, Kim JH: The effects of vitamin D status on bone mineral density of Korean adults. *Korean J Nutrition* 31:46-61, 1998
 - 18) Moon SJ, Kim JH, Kim SW, Kim SY: Vitamin D status and related biochemical parameters of women in Korea. *Korean J Nutrition* 29:758-771, 1996
 - 19) Scharla SH: Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different european countries. *Osteoporos Int* 8 (suppl 2):S7-S12, 1998
 - 20) Lips P: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22:477-501, 2001
 - 21) 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-S201, 2003
 - 22) Saha H: Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 41:290-296, 1994
 - 23) Holick MF: Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 32:912-929, 1987