

소아의 만성신장질환의 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

이 주 훈

= Abstract =

Treatment of chronic kidney disease in children

Joo Hoon Lee, M.D.

Department of Pediatrics, University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

The treatment of pediatric patients with chronic renal disease comprises management of nutritional imbalance, fluid, electrolyte, and acid-base disturbances, mineral bone disease, anemia, hypertension, and growth retardation. The treatment also includes administration of appropriate renal replacement therapy, if required. Adequate dietary intake of carbohydrates, fats, and proteins and caloric intake must be encouraged in such patients to ensure proper growth and development. In addition, fluid, electrolyte, and acid-base status must be regularly monitored and should be well maintained. Serum calcium, phosphorus, and parathyroid hormone levels must be maintained at their target range, which are determined on the basis of the glomerular filtration rate, to avoid the development of mineral bone disease. This can be achieved by using phosphorus binders and vitamin D analogues. An erythropoiesis-stimulating agent must be administered along with iron supplementation to maintain the hemoglobin level of the patients between 11–12 g/dL. Hypertension must be controlled with adequate water and sodium balance and appropriate antihypertensive agents. Administration of recombinant human growth hormone is recommended to improve the final adult heights. (**Korean J Pediatr 2009;52:1061–1068**)

Key Words : Chronic kidney disease, Children, Treatment, Mineral bone disease, Anemia, Hypertension, Growth hormone

서 론

1995년 The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI™) (www.kidney.org/professionals/KDOQI) 에서 만성 신부전에 대한 통합된 임상 진료 지침을 만들기 시작하면서 만성 신질환에 대한 진단 및 치료가 충분하지 못하다는 인식 하에 2002년 만성 신부전이라는 용어 대신에 만성 신질환 (chronic kidney disease)이라는 용어에 대하여 성인 과 소아 공통으로 다음과 같이 정의를 내렸다¹⁾. 첫째, 사구체 여과율의 감소 여부와 상관 없이 신장의 구조 또는 기능의 이상이 3개월 이상 지속되는 경우와 둘째, 신장의 손상이 없더라도 사구체 여과율이 3개월 이상 60 mL/min/1.73m² 미만인 경우로 정의하였고, 이를 다시 사구체 여과율에 따라서 90 mL/min/1.73m² 이상일 경우를 1기(stage 1), 60–89 mL/min/1.73m²일 경우를 2기 (stage

2), 30–59 mL/min/1.73m²일 경우를 3기(stage 3), 15–29 mL/min/1.73m²일 경우를 4기(stage 4), 15 mL/min/ 1.73m² 미만 또는 투석을 하고 있는 경우에는 5기(stage 5)로 분류하였다¹⁾. 소아에서 사구체 여과율의 추정에는 Schwartz and Counahan-Barratt formulae를 이용하여 추정하도록 정하였다¹⁾. 말기 신병증 (end stage renal disease)이라는 용어는 만성 신질환 5기와 같은 의미이지만 광범위하게 사용되는 용어이므로 그대로 유지되었다¹⁾.

말기신병증에서 중요한 치료 방법인 투석과 신이식은 다른 편에서 다루어질 예정이므로 본 종설에서는 그 외의 만성 신질환의 전반적인 보존적 치료에 대해서 논의하였으며, 개별 질환에 대한 특이적인 치료는 다루지 않았다. 일반적으로 만성 신질환 5기에 준해서 설명하였고 필요한 경우 만성 신질환 2–4기에 대하여 따로 논의하였으며 주로 NKF KDOQI™의 지침을 따라 설명하였다.

식이 요법

만성 신질환 환자에서는 정기적으로 영양 상태와 성장을 평가하고 전문적인 영양 상담을 받아야 한다²⁾. 만 3일간의 섭취하는 음식의 종류와 양을 기록하고 키와 성장 속도, 체중과 신체질량

Received : 25 May 2009, Revised : 6 August 2009

Accepted : 11 September 2009

Address for correspondence : Young-Mock Lee, M.D.

Department of Pediatrics, University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736 Korea

Tel : +82.2-3010-3926, Fax : +82.2-473-3725

E-mail : pedkid@gmail.com

지수(body mass index), 머리 둘레(3세 이하일 경우) 등을 측정하여야 한다²⁾. 성장 속도를 보면서 연령별 에너지필요 추정량(estimated energy requirements)을 100% 공급해줄 수 있도록 한다²⁾. 에너지 공급이 충분하게 이루어지지 못할 경우 고열량식이 또는 튜브를 통한 영양 공급을 고려해야 한다. 신체질량지수가 5 백분위수 미만의 영양 결핍이 동반된 혈액 투석을 받는 환자의 경우 투석을 받는 동안에 비경구영양법을 시행할 수 있다²⁾. 탄수화물과 불포화 지방을 통한 열량의 섭취는 영양 섭취 기준(Dietary Reference Intake, DRI)의 허용 가능한 다량 영양소의 분포 범위(acceptable macronutrient distribution range, AMDR)에 의거하여 생리적 범위 안에서 균형을 유지한다²⁾. 식이 단백질 섭취(Dietary protein intake, DPI)는 만성 신질환 3기에서는 환자의 이상체중(ideal body weight)에 근거한 영양 섭취 기준(Dietary Reference Intake, DRI)의 100-140%, 4-5기에서는 100-120%를 유지할 수 있도록 한다²⁾. 투석을 받는 환자들은 투석을 통한 단백질과 아미노산의 손실을 추가로 보충 해주어야 한다²⁾. 단백질의 경우 섭취가 부족한 환자들에서는 추가적인 단백질 보충제의 투여를 고려해야 한다²⁾. 티아민(thiamin, 비타민 B1), 리보플라빈(riboflavin, 비타민 B2), 니아신(niacin, 비타민 B3), 판토텐산(pantothenic acid, 비타민 B5), 피리독신(pyridoxine, 비타민 B6), 바이오틴(biotin, 비타민 B8), 코발라민(cobalamin, 비타민 B12), 아스코르빈산(ascorbic acid, 비타민 C), 레티놀(retinol, 비타민 A), 알파토코페롤(α -tocopherol, 비타민 E), 비타민 K, 엽산(folic acid), 구리(copper), 아연(zinc) 등은 최소한 DRI의 100% 이상 섭취할 수 있도록 하며, 경우 섭취량이 부족할 경우 보조 비타민 제제를 투여하도록 한다²⁾. 투석을 하는 환자들에서는 수용성 비타민 제제를 투여해야 한다²⁾.

수분과 전해질 관리

다뇨가 있는 만성 신질환 환자에서는 수분과 염분을 적절하게 보충해주어야 하며, 고혈압이 있는 환자에서는 염분과 수분을 제한하고, 땀노 또는 소변을 보지 않는 환자들은 수분을 제한해야 한다²⁾. 칼륨 소실형 만성 신질환 환자들은 칼륨을 보충해주어야 하고, 고칼륨혈증의 위험성이 있는 만성 신질환 환자에서는 칼륨 섭취를 제한해야 한다²⁾.

산-염기 관리

사구체의 기능이 떨어질수록 산증이 자주 동반되며 만성 신질환 4-5기에서는 대부분 산증이 나타난다³⁾. 만성 대사성 산증은 만성 신질환 환자에서 성장 지연의 주요 원인이 되는데^{4, 5)}, 그 기전은 주로 성장 호르몬과 인슐린 유사 성장 인자 그리고 뼈 무기질의 상호 작용을 방해하고, 콩팥에서의 비타민 D의 1-수산화 과정을 감소시키기 때문인 것으로 보인다³⁾. 대사성 산증은 뼈의

이온 조성을 변화 시켜서 인회석과 나트륨, 칼륨 등을 감소시키고 뼈세포의 활성을 억제하는 반면 뼈파괴세포의 활성은 증가시킨다³⁾. 2세 이내의 신생아나 영유아에서는 혈청 중탄산염(\approx 혈청 총 이산화탄소)을 20 mEq/L 이상, 2세 이후의 소아에서는 22 mEq/L 이상으로 유지하도록 한다. 필요하다면 목표 중탄산염 농도를 유지하기 위하여 중탄산염 등의 염기를 투여할 수 있다³⁾.

신장 골형성 장애(renal osteodystrophy)

신기능 장애에 의한 뼈의 무기질 대사의 이상에 의해서 생기는 뼈의 이상을 말한다⁶⁾. 사구체 여과율이 감소함에 따라서 몸 안에 인이 쌓이게 되고, 콩팥에서 비타민 D의 1-수산화 과정이 감소함에 따라서 활성형인 1, 25-dihydroxy vitamin D (calcitriol)의 합성이 감소하고, 혈장 칼슘의 농도가 감소한다⁶⁾. 또한 부갑상샘의 비타민 D 수용체와 칼슘 감지 수용체가 감소하게 되어 비타민 D와 칼슘에 대한 반응이 떨어지는 저항성을 갖게 된다⁷⁾. 이러한 요인들에 의해서 이차성 부갑상샘 항진증이 동반되고 성장 지연, 골격 기형과 함께 섬유 골염(osteitis fibrosa)와 같은 고교체 골병소(high-turnover bone lesion)이 나타난다⁷⁾. 또한 알루미늄을 사용하였거나 비타민 D를 과도하게 사용한 경우, 당뇨병 또는 스테로이드 치료를 한 경우에는 무동적 골병소(adynamic bone lesion)와 같은 저교체 골병소(low-turnover bone lesion)의 소견을 보일 수 있는데, 이때는 뼈의 칼슘 이용이 감소하여 고칼슘혈증이 자주 동반되고 뼈의 성장이 지연된다³⁾.

1. 칼슘, 인, 부갑상샘 호르몬

진단을 위해서는 뼈 조직 검사가 가장 정확하지만 검사의 침습성과 어려움으로 인하여 일반적으로 부갑상샘 호르몬(parathyroid hormone, PTH) 농도를 이용하여 뼈의 상태를 추정한다. KDOQI 치료 지침을 살펴보면 사구체 여과율에 따라서 목표 부갑상샘 호르몬(intact PTH) 농도를 권장하고 있다⁷⁾. 이 지침을 따르면 다음과 같다. 사구체 여과율이 30-59 mL/min/1.73m²일 경우 35-70 pg/mL (3.85-7.7 pmol/L), 15-29 mL/min/1.73m²일 경우 70-110 pg/mL (7.7-12.1 pmol/L), <15 mL/min/1.73m²일 경우 150 (소아는 200)-300 pg/mL (16.5-33.0 pmol/L)으로 부갑상샘 호르몬(intact PTH) 농도를 유지하도록 한다. 이와 같이 목표 부갑상샘 호르몬(intact PTH)의 농도가 높은 이유는 만성 신부전에 의한 골대사 장애도 있지만 검사 방법 상 과장되어 측정되는 면도 있다. intact PTH를 측정할 경우 C말단만 측정하므로 N말단의 아미노산이 결손 되어 생물학적 활성이 없는 경우도 함께 측정되기 때문에 실제 생물학적 활성이 있는 PTH 농도보다 더 높게 측정되기 때문이다. 이를 교정하기 위하여 좀 더 정확한 PTH 측정법이 현재 개발되는 중이다⁷⁾. 뼈 조직 검사는 외상 없이 골질이 생기는 경우, 알루미늄에 의한 뼈 질환이 의심되는 경우, 또는 부갑상샘 호르몬이 지속적으로 400-600 pg/mL이면서 고칼슘혈증이

지속되는 경우에는 시행하는 것이 좋다.

혈청 인의 농도는 CKD stage 1-4의 경우 연령별 정상치를 유지하여야 한다³⁾. 말기 신병증까지 진행된 경우에는 청소년기에는 3.5-5.5 mg/dL (1.13-1.78 mmol/L), 1-12세 사이에는 4-6 mg/dL를 유지해야 한다³⁾. 부갑상샘 항진증이 동반되어 있거나 혈청 인 농도가 목표치보다 상승되어 있을 경우 인의 섭취를 제한하여야 한다³⁾.

신장 골형성 장애에 대한 치료의 목표는 칼슘과 인의 농도를 정상으로 유지하고 부갑상샘 호르몬의 농도를 적절하게 유지하여 뼈의 변형이나 성장 저하 또는 혈관의 석회화를 예방하는 것이다⁷⁾. 혈장 인 또는 칼슘의 농도가 높거나, 혈장 인과 칼슘 농도의 곱이 50 이상일 경우 혈관 등의 골외 석회화의 위험성이 높아진다. 따라서 인의 섭취를 제한하면서 동시에 인 결합 약물을 투여하고 부갑상샘 호르몬 농도를 낮출 수 있도록 1-수산화가 되어 있는 비타민 D 제제(alfacalcidol 또는 calcitriol)를 투여한다⁷⁾.

2. 고인혈증의 치료

1) 인의 섭취 제한

인이 정상 농도를 유지하면서 부갑상샘 호르몬만 증가되어 있을 경우에는 인의 섭취량을 연령별 영양 섭취 기준 내에서 허용하도록 한다(인의 연령별 영양 섭취 기준은 다음과 같다: 0-0.5세는 100 mg/일, 0.5-1세는 275 mg/일, 1-3세는 460 mg/일, 4-8세는 500 mg/일, 9-18세는 1,250 mg/일)³⁾. 만약 인과 부갑상샘 호르몬이 모두 증가되어 있을 경우 연령별 영양 섭취 기준의 80%만 허용한다³⁾. 이와 같이 인의 섭취를 제한하면서 CKD stage 3-4의 경우 3개월에 한번, stage 5일 경우 매달 인 농도를 측정하여 혈장 인의 농도가 정상 범위 보다 낮게 떨어지지 않도록 주의한다³⁾.

2) 인 결합 제제

(1) 칼슘 기반의 인 결합 제제

인의 섭취를 제한하였는데도 불구하고 고인혈증이 지속될 경우 인 결합 제제를 투여한다³⁾. 칼슘 기반의 인 결합 제제가 효과가 좋으므로 우선적으로 사용할 수 있다³⁾. 탄산 칼슘(calcium carbonate)과 아세트산 칼슘(calcium acetate) 두 가지가 있는데 탄산 칼슘의 가격이 3분의 1정도로 저렴하고 위장관 부작용이 적어서 탄산 칼슘을 보다 많이 사용하고 있다³⁾. 약효 면에서는 아세트산 칼슘이 탄산 칼슘에 비하여 체내로 흡수되는 칼슘의 양이 적고 인을 떨어뜨리는 효과는 크다³⁾. 칼슘 기반의 인 결합 제제를 투여할 경우 칼슘의 연령별 영양 섭취 기준의 2배를 초과하지 않도록 하고, 음식 섭취를 통한 칼슘을 합하여 하루 총 2,500 mg을 초과하지 않도록 한다(칼슘의 영양 섭취 기준은 다음과 같다. 0-0.5세는 하루 210 mg, 0.5-1세는 270 mg, 1-3세는 500 mg, 4-8세는 800 mg, 9-18세는 1,300 mg)³⁾. 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide)도 인 결합제제로서 사용될 수 있지만 만성 신질환 환자에서는 알루미늄이 체내에 축적되어 신경 독성이나 골연화증과 같은 합병증을 유발할 수 있기 때문에 가능하면

사용하지 않는 것이 좋으며, 사용하더라도 4주 이내의 단기간만 투여해야 한다³⁾. 만약 수산화 알루미늄을 사용할 경우 구연산 칼슘(calcium citrate)을 같이 투여하게 되면 장을 통한 알루미늄의 흡수량이 증가하여 독성이 빨리 나타날 수 있으므로 함께 사용해서는 안 된다³⁾. 인 결합제제는 음식 안의 인과 결합하여 체내로 흡수되지 않도록 작용하여야 하므로 식전 10-15분 또는 식사 중에 경구로 투여하여야 가장 좋은 효과를 나타낼 수 있다³⁾. 이러한 인 결합 제제를 투여함에도 고인혈증이 조절되지 않는다면 투석 처방을 조절하도록 한다³⁾.

(2) 비칼슘 비금속 기반의 인 결합 제제

칼슘 기반의 인 결합 제제는 칼슘의 흡수에 의해서 고칼슘혈증이 유발될 경우 연조직의 석회화를 악화시킬 수 있다. 교정 총 칼슘 농도가 10.2 mg/dL (2.54 mmol/L) 이상일 경우 칼슘 제제를 끊고 비칼슘 비금속 기반의 인 결합 제제를 투여하도록 하며, 활성형 비타민 D를 복용하고 있을 경우에는 교정 총 칼슘 농도가 정상 이 될 때까지 투여를 중단하도록 한다. 이러한 치료에도 불구하고 고칼슘혈증이 지속될 경우 저칼슘 투석액을 사용한다. 칼슘과 인의 곱이 55 (사춘기 이전의 소아의 경우 65)를 넘는 경우에도 골 외 석회화를 방지하기 위하여 비칼슘 비금속 기반의 인 결합 제제를 투여한다. 부갑상샘 호르몬의 농도가 낮을 경우 저교체 골병소가 동반되고 뼈에서의 칼슘 이용이 저하되어 골외 석회화를 유발할 수 있으므로 비칼슘 비금속 기반의 인 결합 제제를 사용해야 한다는 보고도 있다³⁾. 고칼슘혈증의 여부를 판단하기 위해서는 혈청 총 칼슘뿐만 아니라 교정 총 칼슘 농도를 살펴봐야 하는 데 그 이유는 혈청 총 칼슘이 같더라도 칼슘과 결합할 수 있는 혈청 단백질이나 인, 젖산과 같은 여러 가지 음이온의 양에 따라 자유 칼슘의 양이 달라지기 때문이다³⁾. 교정 총 칼슘은 다음과 같이 계산한다³⁾. 교정 총 칼슘(mg/dL) = 혈청 총 칼슘(mg/dL) + 0.8 × [4 - 혈청 알루미늄(g/dL)]³⁾. 만약 검사가 가능할 경우 교정 총 칼슘을 계산하는 대신 이온화 칼슘을 직접 측정하여 고칼슘혈증이 있는지 확인할 수도 있다³⁾. KDOQI 지침은 이온화 칼슘을 측정할 수 없는 지역을 고려하여 교정 총 칼슘을 기준으로 하고 있으며 8.8-9.7 mg/dL (2.20-2.37 mmol/L)로 유지하도록 권장하고 있고, 이 범위 안에서 가능하면 낮을수록 좋다고 하였다³⁾. 비칼슘 비금속 기반의 인 결합 제제에는 sevelamer hydrochloride (Renagel)와 lanthanum carbonate (Fosrenol)가 있다^{8, 9)}. Sevelamer hydrochloride는 부분적으로 수소화된 아민(amine)기가 장내에서 인과 결합하여 흡수를 방해하게 된다¹⁰⁾. 가격이 비싸고, 크기가 커서 먹기 불편하다는 단점이 있다. Lanthanum carbonate는 불용성의 lanthanum-인 복합체를 형성하여 장을 통한 인의 흡수를 억제한다^{3, 9)}. 투여한 환자들에서 위장 장애를 자주 호소하는 단점이 있다⁹⁾.

3. 저칼슘혈증

저칼슘혈증이 있을 경우에는 경구로 탄산 칼슘이나 아세트산 칼슘을 복용하거나 글루콘산 칼슘(calcium gluconate)을 정맥으

로 주사할 수 있으며, 활성형 비타민 D를 함께 투여하도록 한다. 염화 칼슘(calcium chloride)의 경우 정맥으로 투여할 수 있으나 대사성 산증을 유발할 수 있으므로 가능하면 투여하지 않는 것이 좋다.

4. 비타민 D

사구체 여과율이 감소하면서 콩팥에서 비타민 D의 1-수산화 과정이 감소하여 결과적으로 활성형인 1, 25-dihydroxy vitamin D (calcitriol)의 합성이 감소하고, 혈장 칼슘의 농도가 감소하며, 이차성 부갑상샘 항진증이 동반된다. 또한 만성 신질환 환아들은 햇빛에 노출되는 시간이 감소하여 비타민 D의 합성 자체가 감소하고, 비타민 D가 풍부한 유제품이나 어류 등의 섭취가 감소하여 비타민 D 결핍증이 동반될 수도 있다. 따라서 부갑상샘 항진증이 동반되어 있는 만성 신질환 환아들은 비타민 D 결핍증이 있는지 꼭 확인해보아야 한다.

1) 비활성형 비타민 D

콩팥에서 비타민 D의 1-수산화 과정이 어느 정도 유지되고 있는 만성 신질환 2-4기 환아들에서 부갑상샘 항진증이 동반되어 있을 경우 25-수산화 비타민 D 농도를 측정하여 30 ng/mL 미만일 경우 비활성화 형태의 비타민 D인 ergocalciferol을 투여한다³⁾. 고인혈증이 동반될 경우 25-수산화 비타민 D 농도가 30 ng/mL 미만일 경우는 ergocalciferol을 계속 투여하면서 인의 섭취를 제한하고 인 결합 제제를 같이 투여한다. 25-수산화 비타민 D 농도가 정상일 경우 비타민 D의 투여를 중단한다³⁾.

2) 활성형 비타민 D

만성 신질환 2-4기 환아들에서 25-수산화 비타민 D의 농도가 30 ng/mL를 초과하면서 부갑상샘 항진증이 동반될 경우 또는 만성 신질환 5기에서 부갑상샘 농도가 300 pg/mL를 초과할 경우에는 1-수산화 되어있는 alfacalcidol 또는 1,25-이수산화 되어 있는 활성형 비타민 D인 calcitriol을 투여한다(alfacalcidol은 유럽과 일본, calcitriol은 미국에서 주로 처방되고 있다)³⁾. 부갑상샘 항진증을 조절하기 위해서는 매일 투여하는 것 보다는 격일 정맥 주사 또는 경구로 투여하는 것이 효과가 더욱 좋다³⁾. 부갑상샘 호르몬 농도가 목표치 내로 감소할 경우 활성형 비타민 D의 투여를 중단하고, 부갑상샘 농도가 다시 상승할 경우 활성형 비타민 D를 적은 용량부터 투여하기 시작하며 격일 요법부터 시작하기를 추천한다³⁾. 활성형 비타민 D를 투여할 때에는 혈청 교정 총 칼슘과 인을 측정하여 정상 범위일 때에만 사용하도록 한다³⁾. 혈청 교정 총 칼슘이 10.2 mg/dL를 초과할 경우에는 투여를 중단하고 9.8 mg/dL 미만으로 감소하면 다시 적은 용량부터 투여하기 시작한다³⁾. 고인혈증(만성 신질환 5기에서 사춘기 환아는 6.0 mg/dL, 사춘기 이전에는 7.5 mg/dL 이상일 경우)이 동반될 경우 비타민 D의 투여를 중단하고 인 결합제제를 투여한다³⁾. 현재 칼슘 또는 인을 증가시키는 기존의 활성형 비타민 D의 합병증을 줄이고 부갑상샘 항진증에 대한 효과는 비슷한 새로운 비타민 D 유사체가 개발되어 임상적으로 사용되고 있다³⁾. 여기

에는 paricalcitol, doxercalciferol, maxicalcitol, falecalcitol 등이 있으며³⁾ 국내에서는 paricalcitol이 사용 가능하며 소아에서도 안전하고 효과적으로 사용할 수 있다고 보고되고 있다^{11, 12)}. 활성형 비타민 D를 3개월 이상 투여하면서 칼슘과 인의 농도가 정상이고 부갑상샘 호르몬 농도가 30%이상 감소하지 않을 경우 활성형 비타민 D의 용량을 25-50% 증가시킨다³⁾. 부갑상샘 호르몬이 150 pg/mL (16.5 pmol/L) 미만으로 감소할 경우 뼈의 생성이 감소하는 무동적 골병소(adynamic bone disease)가 동반될 수 있으므로 비타민 D의 용량을 줄이거나 투여를 중단하도록 한다³⁾.

5. 부갑상샘 절제술

부갑상샘 호르몬 농도가 1,000 pg/mL 이상 지속적으로 증가해 있고, 치료에 반응하지 않는 고칼슘, 고인혈증과 동반된 뼈의 변형이 동반될 때 또는 부갑상샘 호르몬 농도가 500 pg/mL 이상으로 증가되어 있으면서 혈관의 석회화, 혈전, 피부 괴사 등이 동반될 때(calciphylaxis) 부갑상샘 부분 절제술(또는 전 부갑상샘 절제술 후 부갑상샘 조직 자가 이식술)을 고려할 수 있다. 수술 전 민감도가 높은 ⁹⁹Tc-Sestamibi 스캔을 시행하여 부갑상샘 증식 여부를 확인하고 절제할 부위를 결정할 수도 있으며 이외에 초음파나 CT, MRI 등을 시행할 수도 있다. 부갑상샘 절제술 72시간 전에 calcitriol 등의 활성형 비타민 D의 투여를 고려하고, 수술 후 4-6시간마다 이온화 칼슘의 농도를 측정한다. 이온화 칼슘이 정상치 밑으로 떨어질 경우 글루콘산 칼슘을 칼슘 1-2 mg/kg의 용량으로 정맥 주사하여 이온화 칼슘 농도를 정상화 시킨다.

6. 칼슘 수용체를 자극하는 약물(calcimimetic agents)

Cinacalcet hydrochloride (Sensipar)가 현재 유일하게 ‘칼슘 수용체를 자극하는 약물(calcimimetic agents)’로 분류되는 약물이다. 부갑상샘에 있는 칼슘 인지 수용체(calcium sensing receptor)를 자극하여 부갑상샘 호르몬의 분비를 감소시킨다³⁾. 부갑상샘 호르몬의 분비가 감소되면 뼈의 침식이 감소되어 결과적으로 혈청 칼슘과 인의 농도가 감소한다^{3, 13)}. 따라서 혈청 칼슘과 인의 증가 없이 부갑상샘 항진증을 효과적으로 치료할 수 있는 약제가 되며, 부갑상샘 절제술이 필요한 환아들에서 수술을 대신할 수 있는 좋은 대체 치료법으로 고려할 수 있다^{13, 14)}.

7. 수술

보행 장애가 있을 정도로 심한 뼈의 변형이 오거나 다리 뼈끝 골단 분리증이 동반될 경우 수술적 치료가 필요하다³⁾.

빈혈의 관리

신대체 요법을 받는 만성 신질환 5기의 모든 환아들은 신장에서 생성되어야 할 적혈구 생성 촉진 인자(erythropoietin)의 부족

에 의해서 빈혈이 생긴다¹⁵⁾. 빈혈이 있을 경우 심박수 상승과 호흡 곤란, 인지 기능의 장애가 올 수 있고, 오심이나 쉽게 피곤해지는 증상 등을 호소하게 된다¹⁵⁾. 예전에는 이러한 환아들에서 반복적인 수혈에 의한 많은 합병증들이 동반되었으나, 사람 재조합 적혈구 생성 촉진 인자(recombinant human erythropoietin)의 개발로 인해서 질병의 경과가 매우 좋아지게 되었다¹⁵⁾.

1. 적혈구 생산 촉진제(erythropoiesis stimulating agent)

사람 재조합 적혈구 생성 촉진 인자는 50-150 U/kg/회의 용량으로 주 3회 피하 주사로 투여하며 투여 후 수일 후부터 혈색소가 상승하기 시작한다¹⁶⁾. 이 때 적혈구 생성을 위해서 많은 양의 철분이 소모되어 혈청 페리틴(ferritin)과 트랜스페린 포화 상태(transferring saturation, TSAT)가 감소하게 되므로 충분한 양의 철분을 보충해주어야 한다¹⁶⁾. 사람 재조합 적혈구 생성 촉진 인자는 피하 주사 이외에도 정맥 주사로 투여할 수 있는데, 피하 주사로 투여할 경우에는 반감기가 20-24시간 정도이지만 정맥 주사로 투여할 경우 6-8시간으로 반감기가 매우 짧아져서 보다 자주 맞아야 하므로 가능하면 피하 주사로 투여한다^{16, 17)}. 적혈구 생성 촉진 인자의 약효 지속 시간을 연장하기 위하여 darbepoetin-alfa (Aranesp)이 개발되었는데, 이것은 시알산 잔류물(sialic acid residue)의 숫자에 따라서 체내 반감기가 결정된다는 것이 입증된 후, 적혈구 생성 촉진 인자에 N 결합형 당사슬(N-linked glycosylation)을 추가하여 시알산 잔류물의 숫자를 늘린 것이다¹⁶⁾. 반감기는 정맥 주사로 투여할 경우 25.3시간, 피하 주사로 투여할 경우에는 48-70시간 정도까지 길어지게 되어, 결과적으로 주 1회 또는 격주로 투여하는 것도 가능하게 되었다¹⁶⁾. 이외에도 CERA (continuous erythropoietin receptor activator), hematide, HIF (hypoxia-inducible factor) 안정제 등의 새로운 적혈구 생산 촉진제(erythropoiesis stimulating agent)들이 개발되고 있으며 이러한 약물들이 실용화 될 경우 한두 달에 한번 정도만 맞아도 약효가 지속될 것으로 예측된다¹⁶⁾. 사람 재조합 적혈구 생성 촉진 인자를 투여 받고 있는 만성 신질환 환아에서의 목표 혈색소값은 KDOQI 지침에 따라서 11-12 g/dL를 유지한다^{18, 19)}. 또한 혈색소 값이 13.0 g/dL를 초과하지 않도록 사람 재조합 적혈구 생성 촉진 인자의 투여량을 조절해야 한다¹⁸⁾. 빈혈이 지속되면서 교정 그물적혈구 수(corrected reticulocyte count)를 계산하여 1.5% 미만일 경우 골수에서의 적혈구 생산이 감소되어 있음을 의미한다. 이때에는 적혈구 생성 촉진 인자의 부족, 철분 결핍, 골수 저형성, 약물 부작용 등을 감별해야 할 것이다¹⁵⁾.

2. 철분 제제

만성 신질환 환아들은 철분 섭취의 부족, 혈액 채취, 위장관을 통한 손실 등으로 철분이 부족해지기 쉬운 상태이고, 적혈구 생산 촉진제를 투여하게 되면 철분 결핍이 더욱 악화되므로 항상 철분이 부족하지 확인을 해야 한다¹⁶⁾. 페리틴(ferritin)과 트랜스

페린 포화 상태(transferring saturation)를 측정하여 페리틴이 100 ng/mL 미만, 트랜스페린 포화 상태가 20% 미만일 경우 철분 제제를 보충해주어야 한다. 철분은 경구 또는 정맥 주사로 투여할 수 있다¹⁵⁾. 근육 주사도 가능하지만 근육내 출혈이 동반될 수 있고 생체이용률이 예측 불가능하여 권장되지 않는다¹⁶⁾. 경구 제제는 대부분 2가 철염(ferrous salt)를 사용하며 투여가 간단하고 약값도 싸다는 장점이 있는 반면, 요독증에 의해서 위장관을 통한 흡수가 감소될 수 있고, 오심, 복통, 변비, 설사 등의 위장관 합병증을 동반할 수 있다¹⁶⁾. 경구 철분제제를 투여함에도 불구하고 철분 결핍이 지속될 경우 정맥 주사로 투여하게 된다. 정맥 주사 제제에는 텍스트란 철(iron dextran), 글루콘산제이철 나트륨복염(ferric sodium gluconate complex), 철분 자당(iron sucrose, venoferrum) 제제 등이 있다¹⁵⁾. 텍스트란 철 제제의 경우 과민성 쇼크가 동반될 수 있으므로 소량의 시험 용량을 먼저 투여해 보고 반응을 살펴보아야 한다¹⁵⁾. 철분 자당 제제는 철분을 보충하는데 있어서 매우 효과적면서 안정적이고 부작용이 적어서 보다 많은 용량으로 투여할 수 있다¹⁵⁾. 국내에서는 venoferrum 제제가 사용 가능하며 1회 3-7 mg (0.15-0.35 mL)/kg 씩 1주일에 1-3회 투여할 수 있다.

고혈압의 관리

소아 만성 신부전 환아들에서 고혈압이 흔하게 동반될 수 있다²⁰⁾. 이와 같이 소아기부터 장시간 고혈압이 지속될 경우 심혈관 질환 등의 합병증이 생길 위험성이 높아지게 된다²⁰⁾. 따라서 소아 만성 신부전 환아들은 그들의 연령과 키에 맞는 혈압의 정상 범위를 확인하고, 알맞은 너비의 혈압대(상완 길이의 2/3을 덮고 팔 둘레의 80-100%를 둘 수 있는 것)를 이용하여 정확하게 혈압을 측정하는 것이 중요하다²¹⁾. 통상적인 혈압 측정 보다는 24시간 이동성 혈압(ambulatory blood pressure) 측정이 투석 전후의 혈압의 변화나 야간 고혈압 등을 알아볼 수 있어서 좀 더 정확한 정보를 얻을 수 있으므로²⁰⁾ 여건이 된다면 24시간 이동성 혈압을 측정하는 것이 좋다.

소아 만성 신부전 환아들에서 고혈압의 원인은 일반적으로 신기능 감소에 의한 수분의 축적과 혈관 기능의 장애에 의해서 생기는 것으로 생각되며, 이외에도 적혈구 생성 촉진 인자의 투여나 신성 고혈압 등 다른 2차성 고혈압도 동반될 수 있다²⁰⁾.

고혈압이 있을 경우 비약물 치료로서 염분과 수분의 섭취를 제한하고 투석을 조절하여 초여과(ultrafiltration)량을 증가시키도록 한다²⁰⁾. 혈압약을 투여해야 할 경우에는 안지오텐신 전환효소 억제제, 칼슘 통로 차단제 또는 베타 수용체 차단제 등을 투여할 수 있다. 소변을 보는 환아의 경우에는 이뇨제를 사용할 수 있다. 목표 혈압은 성별, 연령별, 키 백분위수별 정상 혈압의 90 백분위수 미만으로 유지하도록 한다²²⁾. 혈압약은 환자들이 지속적으로 일정하게 복용하는 것이 중요하므로 되도록 단순하게 처방하도록 한다²³⁾. 투여되는 혈압약의 종류를 가능하면 줄이고, 임상적으로

선호되는 약물을 먼저 투여하여 그 약물의 투여량을 높여서 다른 약물의 사용을 줄이도록 한다²³⁾. 또한, 가능하면 반감기가 24시간 이상으로 장시간 작용하는 약물을 사용하여 투약 횟수를 줄이도록 노력한다²³⁾.

1. 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제

만성 신부전 환자에서는 일반적으로 합병증만 없다면 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제가 1차 약물로 선호되고 있다²³⁾. 심부전의 위험성을 낮추고 좌심실 비대를 호전 시키는 효과가 있어서 심혈관 질환의 이환율을 낮출 수 있다고 보고되고 있다²³⁾. 신기능이 남아있는 만성 신부전 환자의 경우 단백뇨를 줄이고 신기능의 감소 속도를 지체시킬 수 있어서 1차적으로 권장되고 있으나, 투석을 시작하기 전이라면 고칼륨혈증이나 크레아티닌 상승 등의 부작용이 동반될 수 있으므로 주의가 필요하다²³⁾. 또한 신기능이 어느 정도 남아있는 신생아 또는 미숙아로 태어난 영아의 경우 신장의 발달을 저해할 수 있으므로 조심해서 꼭 필요한 경우에만 사용해야 한다²³⁾.

2. 베타 수용체 차단제

베타 수용체 차단제를 사용할 경우, 베타-2 수용체 차단에 의한 기관지 수축이나 말초 혈관 장애를 피하기 위해서는 선택적 베타-1 수용체 차단제를 사용하는 것이 좋다²³⁾. 베타 수용체 차단제는 협심증이나 심근 경색, 울혈성 심부전, 심계항진 녹내장, 편두통 등의 경우 유용한 효과가 나타날 수 있으나, 서맥이나 방실차단, 폐쇄성 호흡기 질환이나 말초혈관 질환 등의 경우 질환을 악화시킬 수 있으므로 사용하지 않는 것이 좋다²³⁾. 모든 베타 차단제는 혈당과 중성 지방을 높이고 인슐린 저항성을 유발할 수 있다²³⁾.

3. 칼슘통로 차단제

칼슘통로 차단제는 dihydropyridine (DHP) 군과 비 DHP 군으로 나뉜다²³⁾. DHP 군은 L형 칼슘 통로 차단제로도 불리며, 심장 수축력이나 심전도에는 영향을 미치지 않으면서 강력한 혈관 확장 효과를 나타낸다²³⁾. 여기에는 흔하게 처방되는 nifedipine 이나 amlodipine이 포함되는데 nifedipine, felodipine, isradipine, nifedipine, nisoldipine 등의 경우에는 심장 수축력의 저하가 동반될 수 있다²³⁾. 따라서 일반적으로 이러한 작용이 동반되지 않는 amlodipine 이나 lacidipine 등의 처방이 선호된다²³⁾. DHP 군은 혈관 확장과 관련하여 말초 부종이나, 어지러움, 두통, 발적 등의 부작용이 나타날 수 있다²³⁾. 비 DHP 군에는 verapamil이나 diltiazem 등의 약물이 있으며, 경도의 심박수 감소와 심장 수축력의 저하를 동반할 수 있으므로 심한 좌심실 기능 이상이나 방실 전도 차단과 같은 심장 이상이 동반될 때는 사용할 수 없다²³⁾. 칼슘통로 차단제는 협심증이나 심실상부 빈맥(verapamil), 레이노드 현상(DHP 군), 이완기 심기능 장애, 편두통, 식도 연축 등에 유용한 효과를 나타낼 수 있다²³⁾.

4. 기 타

이외에 알파 교감 신경 억제제나 말초혈관 확장제 등이 있다. Minoxidil은 매우 강력한 혈관 확장 작용을 갖고 있으나 말초 부종이나 반사 빈맥 등의 부작용이 동반될 수 있고 좌심실 비대에 대한 효과가 미미하므로, 가능하면 다른 2종류 이상의 혈압약에 반응하지 않는 경우 제한적으로 사용할 수 있다²³⁾. 성인 탈모증 환자에서 국소 적용하여 발모제로 사용되는 것에서도 알 수 있듯이 심한 전신의 다모증이 동반되므로 미용적으로도 문제가 될 수 있다.

성장 지연의 관리

만성 신질환 환자에서는 대사성 산증과 영양 섭취의 부족, 신장 골형성 장애 등의 원인에 의해서 성장이 지연된다^{2, 3)}. 이러한 성장 지연을 호전시키기 위해서는 단백질과 열량이 권장량을 충족할 수 있도록 영양 공급을 충분히 해주고, 산증, 빈혈 등을 치료하면서 고인혈증이나 부갑상샘 항진증과 같은 뼈의 무기질 대사 이상을 교정해준다^{2, 3, 18)}.

1. 성장 호르몬

만성 신질환 환자에서 성장 호르몬의 농도는 정상 또는 약간 상승되어 있으나 성장 호르몬에 대한 반응이 부적절하여 저항성을 나타낸다³⁾. 이러한 성장 호르몬에 대한 불응성의 원인을 살펴보면 성장 호르몬 수용체 발현의 감소에 의해서 인슐린 유사 성장인자(insulin-like growth factor I, IGF-I)의 생산이 감소하게 되고, IGF-I 결합 단백질의 농도가 증가하여 유리 IGF-I의 농도가 상대적으로 감소하고 이에 따른 IGF-I 수용체를 통한 신호 전달이 감소하기 때문인 것으로 생각된다³⁾. 만성 신질환 환자에서 사람 재조합 성장 호르몬을 투여할 경우 성장을 호전시킬 수 있다²⁴⁾. 피하(subcutaneous)로 매일 주사하며, 하루 0.05 mg/kg 또는 일주일에 30 IU/m²의 용량으로 투여한다. 1년 이상 투여할 경우 약의 효과가 감소하는 경향이 있지만, 계속 투여할 경우 최종 성인 키를 더욱 좋게 하는 효과는 있다. 사람 재조합 성장 호르몬은 골단이 폐쇄되지 않은 상태에서 환자의 키가 역연령별 정상 키의 2.0 표준편차 미만일 때 또는 키 성장 속도가 역연령별 정상 성장 속도의 2.0 표준편차 미만일 때, 그리고 다른 약물 사용의 금기가 없을 때 투여하도록 한다³⁾. 성장 호르몬을 투여하기 전에 뼈 연령을 확인하고, 구루병(rickets)이나 넓다리뼈 머리무혈관괴사(avascular necrosis of the femoral head) 또는 다리 뼈골 골단 분리증(slipped capital femoral epiphysis)이 동반되었을 경우에는 성장 호르몬을 투여하면 안된다³⁾. 부갑상샘 호르몬 농도가 만성 신질환 2-4기에서는 목표치의 두배 이내, 만성 신질환 5기에서는 450 pg/mL 이내이면서, 혈청 인이 목표치의 1.5배 이내일 때에만 성장 호르몬을 투여할 수 있다. 골단이 폐쇄된 환자에서는 절대로 사용하지 않는다³⁾.

예방 접종 및 약물의 사용

만성 신부전 환아들에서도 건강한 아이들과 마찬가지로 모든 예방접종을 맞도록 한다^{25, 26)}. 사구체 신염으로 면역억제제를 투여받는 경우에는 홍역 볼거리 풍진이나 수두와 같은 생백신의 접종이 제한되는데, 그렇더라도 가능하면 신이식을 받기 전에 모두 맞을 수 있도록 최대한 노력한다²⁵⁾. 매년 독감 예방접종도 꼭 맞도록 한다²⁵⁾. 만성 신질환 환아들에서 예방접종의 효과가 떨어질 수 있다는 보고가 있다²⁶⁾.

많은 종류의 약물들은 신장을 통해서 배설되기 때문에 약효를 극대화하고 부작용을 최소화하기 위해서는 사구체 여과율에 따라서 약물의 용량을 적절하게 조절해야 한다²⁵⁾. 약물 용량의 조절 방법에는 투여 간격을 늘이거나, 투여 량을 줄이거나 또는 두 가지를 모두 시행할 수 있다²⁵⁾.

요 약

만성 신질환 환아들의 치료는 신대체 요법과 더불어 적절한 식이 요법, 수분, 전해질 및 산-염기의 관리, 신장 골형성 장애의 예방 및 치료, 빈혈과 고혈압, 성장 지연의 치료 등으로 이루어진다. 식이 요법은 환아들의 성장이 충분히 이루어질 수 있도록 탄수화물, 지방, 단백질 및 열량의 공급이 적절하게 이루어져야 한다. 수분, 전해질 및 산-염기의 상태를 확인하고 적절하게 관리해야 한다. 혈청 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬 농도가 사구체 여과율에 따른 적절한 목표치 안에서 유지될 수 있도록 인 결합제와 비타민 D 제제를 투여하여 신장 골형성 장애를 예방하여야 한다. 적혈구 생산 촉진제와 철분 제제를 투여하여 혈색소 값을 11-12 g/dl로 유지하여야 한다. 수분 및 염분의 균형과 적절한 항고혈압제의 투여로 고혈압을 조절해야 한다. 사람 재조합 성장 호르몬을 투여하여 최종 성인 키를 호전시키도록 한다.

References

- 1) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- 2) National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2009;53:S11-104.
- 3) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46:S1-121.
- 4) Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Sardella D, Chicca S, Mani M, et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:813-9.
- 5) McSherry E, Morris RC, Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with

- classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 1978;61:509-27.
- 6) Secker D. Achieving nutritional goals for children on dialysis. In: Warady BA, Schaefer FS, Fine RN, Alexander SR, editors. *Pediatric dialysis*. 1st ed. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2004:221-42.
- 7) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
- 8) Evenepoel P, Selgas R, Caputo F, Foggensteiner L, Heaf JG, Ortiz A, et al. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:278-85.
- 9) Finn WF, Joy MS, Hladik G. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004;62:193-201.
- 10) Goldsmith DR, Scott LJ, Cvetkovic RS, Plosker GL. Sevelamer hydrochloride: a review of its use for hyperphosphataemia in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Drugs* 2008;68:85-104.
- 11) Mahan JD, Patel HP. Recent advances in pediatric dialysis: a review of selected articles. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1737-47.
- 12) Seeherunvong W, Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Paricalcitol versus calcitriol treatment for hyperparathyroidism in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1434-9.
- 13) Druke TB, Ritz E. Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:234-41.
- 14) Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, Yuan CM, Neff RT, Sawyers ES, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: a cost utility analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:801-13.
- 15) Yorgin PD, Al-Uzri A. Management of renal anemia. In: Warady BA, Schaefer FS, Fine RN, Alexander SR, editors. *Pediatric dialysis*. Boston: Kluwer academic publishers, 2004.
- 16) Rastogi A, Macdougall IC, Nissenson AR. Anemia in PD patients. In: Khanna R, Krediet RT, editors. *Nolph and Gokal's textbook of peritoneal dialysis*. 3rd ed. Missouri: Springer Science, 2009:713-36.
- 17) Macdougall IC, Roberts DE, Coles GA, Williams JD. Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin). *Clin Pharmacokinet* 1991;20:99-113.
- 18) National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471-530.
- 19) Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S. Association of mortality and hospitalization with achievement of adult hemoglobin targets in adolescents maintained on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2878-85.
- 20) Samuels JA, Sorof JM. Blood pressure management in the dialysis patient. Boston: Kluwer academic publishers, 2004.
- 21) Bernstein D. Diseases of the peripheral vascular system. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1988-9.

- 22) Sadowski RH, Falkner B. Hypertension in pediatric patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:305–15.
- 23) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1–290.
- 24) Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr* 1994;124:374–82.
- 25) Vogt BA, Avner ED. Renal failure. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, F. SB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:2206–14.
- 26) Neu AM, Fivush BA. Immunizations for pediatric dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7:239–46.