



## 만성신부전 환자의 혈관 석회화와 사망률에 미치는 인결합제의 영향

신혜연\*

덕성여자대학교 약학대학

(2014년 4월 6일 접수 · 2014년 6월 30일 수정 · 2014년 7월 3일 승인)

### Effect of Phosphate Binders on Vascular Calcification and Mortality in Korean Patients with Chronic Kidney Disease

Hye Yeon Sin\*

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, South Korea

(Received April 6, 2014 · Revised June 30, 2014 · Accepted July 3, 2014)

**Objectives:** Current studies are debating on the association of vascular calcification and the benefit of treatment to lower serum phosphorus level in patients with chronic kidney disease. The aim of this study was to evaluate the association of mortality and risk of vascular calcification in patients with CKD who were taking phosphate binders. **Methods:** This study was conducted through retrospective medical chart review for 420 patients aged 18 years and older who were admitted for chronic kidney disease. **Results:** Vascular calcification was not statistically significantly associated with increased mortality in patients with CKD [16.7% vs. 19.2%; 95% CI; 0.388 to 1.818 (p=0.656)]. Intervention of calcium-based phosphate binders was not significantly associated with vascular calcification in patients with CKD [9.1% vs. 12.5%; 95% CI; 0.364 to 1.358 (p=0.292)]. Ca x P product  $\geq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  was not significantly associated with increased 1 year mortality in patients with CKD [25.4% vs. 17.5%; 95% CI; 0.851 to 3.013 (p=0.142)]. Intervention of sevelamer was significantly associated with reduced 1 year mortality in patients with CKD than that of patients who did not take sevelamer [6.3% vs. 25.3%; 95% CI; 0.044 to 0.880 (p=0.020)]. **Conclusion:** There was not a statistically significant association between vascular calcification and phosphate binder's use. But phosphate binder use was significantly associated with decreased mortality in patients with CKD.

□ Key words - chronic kidney disease, vascular calcification, mortality, phosphate binders

만성신부전(Chronic Kidney Disease)은 전신적으로 칼슘, 인산, iPTH (intact parathyroid hormone), 비타민D의 대사이상, 뼈의 전환속도 및 뼈의 이상, 혈관 또는 연조직의 석회화를 야기할 수 있다.<sup>1)</sup> 이와 같은 무기질 대사의 이상으로 혈장 칼슘과 인산은 정상수치 이상으로 증가 또는 감소할 수 있는데, 이 때 iPTH, fibroblast growth factor 23 (FGF 23), calcitriol 등은 무기질 수치를 정상으로 유지하기 위하여 혈장에서 그 수치가 증가한다.<sup>2)</sup> 그러나 신사구체 여과율이 30 ml/min 미만으로 감소한 4단계 또는 5단계 만성신부전 환자는 칼슘과 인산의 혈장수치를 정상으로 유지하기 위한 이 보상기전(compensatory mechanism)이 억제되어 혈장의 칼슘과 인산의 수치는 정상수치 보다 높게 증가할 수 있다. 인산

의 수치가 증가하면 심혈관계 이상, 속발성 골이영양증(secondary hyperparathyroidism), 골외성 석회화(extraskelatal calcification)가 발생하는 것과 관계가 있으며,<sup>3)</sup> 만성신부전 환자의 사망률과 이환율이 증가하는 것과도 관계가 있다. 또한 만성신부전이 없는 경우라도 고인산혈증은 심혈관계 질환의 위험을 증가하는 것과 관계가 있다.<sup>4-5)</sup> 현재까지 혈장 인산의 수치를 목표수치로 조절하기 위하여 사용한 약물치료가 유의한 효과가 있는지에 관하여 확인된 무작위 대조시험(RCT)은 없었으며,<sup>6-8)</sup> 인결합제(calcium-based phosphate binders, sevelamer)를 사용할 때 만성신부전 환자의 사망률을 감소하는 유의한 효과가 있는지도 명확하지 않다. 최근 연구에 의하면 뼈의 전환속도가 낮은 만성신부전 환자는<sup>9)</sup> 혈관의 석회화 위험이 매우 높은 것으로 나타났으며,<sup>10-11)</sup> 만성신부전 환자의 혈관의 석회화는 높은 사망률과 관련이 있다.<sup>11)</sup> 그러나 혈관의 석회화와 사망을 개선하기 위하여 사용하는 인결합제 약물치료가 유의한 효과가 있는지는 아직 알려져 있지 않다.<sup>12)</sup> 일부 연구에 의하면 칼슘함유 인결합제 사용과 인산 수치의 증가는 혈관 석회화의 위험요인으로 여겨지고 있다.<sup>4,5,11,13)</sup>

Correspondence to : Hye Yeon Sin

College of Pharmacy, Duksung Women's  
University, Samyang-ro 144 gil 33, Dobong-gu,  
Seoul 132-714, South Korea  
Tel: +82-2-901-8739, Fax: +82-2-901-8386  
E-mail: hyshin@duksung.ac.kr

그 이유는 혈관의 석회화의 원인 중에서 혈장의 칼슘과 인산은 세포 간질 속에서 서로 합하여 hydroxyapatite 형태의 무기질을 형성하여 석회화를 야기하기 때문이다.<sup>1,13)</sup>

따라서 본 연구는 만성신부전 환자에게 인결합제를 사용할 때 혈관의 석회화와 사망에 미치는 영향 및 혈관 석회화가 사망에 미치는 영향을 분석하려고 한다. 그리고 혈장인산과 칼슘, 그리고 칼슘과 인의 곱(Ca × P) 혈관 석회화에 미치는 영향도 함께 분석하려고 한다.

## 연구 방법

### 연구대상

본 연구는 만성신부전(eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)을 갖고 있는 18세 이상의 한국인 남·녀 420명을 대상으로 관찰한 연구이다. 강원도 강릉시에 소재한 병원의 신장내과에서 2010년 8월에서 2012년 3월까지 입원치료 환자 중에서 의무기록실 직원이 무작위로 선택한 환자를 대상으로 3년 동안 후향적으로 검토하였다. 본 연구계획은 강릉아산병원 임상시험 심사위원회(institution review board, IRB)로 부터 승인을 받았으며, 환자는 인결합제를 사용한 환자와 사용하지 않은 환자로 분류하여 관찰하였다. 환자의 신체검사기록, 과거병력, 현재병력, 각 검사자료를 환자의무기록과 전자의무기록(electronic medical record)에서 수집하여 사용하였다. 사례대조연구로 사망을 분석하기 위하여 2개의 약물사용군과 2개의 대조군으로 나누어 분석하였다; 전체 420명 중에서 칼슘함유 인결합제 사용군은 칼슘함유 인결합제 사용자 266명 중에서 중도 절단자를 제외한 201명이며, sevelamer사용군은 sevelamer사용자 38명 중에서 중도 절단자를 제외한 32명이다. 칼슘함유 인결합제 사용군과 sevelamer사용군의 대조군은 인결합제를 사용한 적이 없는 환자 152명 중에서 중도 절단자를 제외한 111명이다. 그리고 음식에 존재하는 인산과 결합하여 위장관 내에서 인산의 흡수를 제한하기 위하여 환자는 인결합제를 음식과 함께 복용하였다.

### 질병의 정의 및 자료 수집

각 질환의 정의는 명기된 의사의 진단이 있거나 기록된 의무기록자료가 있을 때로 정의하였다. 만성신부전 환자의 건강상태를 평가하기 위한 과거병력으로 당뇨, 고혈압, 심장질환(atrial fibrillation, congestive heart disease, atherosclerotic heart disease cardiomyopathy, cardiac arrhythmia 등), 동맥경화(atherosclerosis), 말초혈관질환(peripheral vascular disease), 급성 관상동맥 질환[MI, coronary heart disease, acute coronary syndrome, coronary revascularization (PCI, CABG)], 뇌혈관질환(Cerebrovascular disease, TIA포함), 속발성 골이영양증(secondary hyperparathyroidism), 골다공증(osteoporosis), 뼈이상(osteopathy), 혈관 석회화(Coronary artery calcification, vascular calcification)를 포함하였다. 혈관 석회화는 의무기록

서의 의사의 진단기록과 전자의무기록 중 복부 방사선, 심혈관조영술, 전산화단층촬영 검사자료에서 혈관 석회화 진단기록이 있을 때로 정의하였다. 실험실적 검사자료로 혈장칼슘, 인산, serum creatinine, blood urea nitrogen, 혈장알부민 수치를 수집하였다. 혈장칼슘의 수치는 환자의 혈장알부민 수치에 따라 보정하였다(corrected calcium). 약물치료를 받은 환자와 약물치료를 받지 않은 환자 군으로 나누어 각 검사자료의 변화 수치와 질병의 발생유무를 관찰하였다.

### 신부전의 기준 및 전해질의 기준

환자의 신장기능 및 만성신장의 단계는 The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation을 사용하여 계산한 신사구체 여과율[(estimated glomerular filtration rate) = 186.3 × (serum creatinine)<sup>-1.154</sup> × age<sup>-0.203</sup> × (0.742 for women)]에 따라 분류하였다.<sup>14)</sup> 만성신부전은 신사구체 여과율이 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만이며 만성신부전으로 명기된 의사의 진단이 있을 때로 정의하였다. 혈장칼슘의 정상 수치는 8.5-10.2 mg/dL이며 고칼슘혈증(hypercalcemia)은 혈장칼슘 수치가 10.2 mg/dL를 초과할 때로 정의하였다. 혈장칼슘 수치는 환자의 혈장알부민 수치에 따라 다음의 수식을 사용하여 보정하였다:

$$\text{calcium}_{\text{corrected}} = \text{measured serum calcium} + 0.8 \left( 4.0 - \text{measured serum calcium} \right)$$

혈장인의 정상수치는 2.5-4.5 mg/dL (만성신부전 4단계), 2.5-5.5 mg/dL (만성신부전 5단계)이며, 고인산혈증은 혈장인의 수치가 5.5 mg/dL를 초과할 때로 정의하였다. KDIGO Guideline에 따라 칼슘과 인의 곱(Ca × PO<sub>4</sub>)의 정상수치는 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> 미만으로 정의하였다.

### 분석방법

본 관찰연구는 만성신부전으로 입원치료한 환자를 대상으로 진행한 연구로써 치료시작 후 중도에 중단하였어도 통계량을 극대화하기 위하여 모두 분석에 포함하였다. 환자의 기본적 특성 중 연속변수는 t-test로 검정하였고, 명목변수는 누적빈도로 나타났다. 약물치료 후 발생한 사망과 혈관석회화는 chi-squared 검정법, Fisher's exact test와 linear regression model 중에서 군집관찰값을 보정하는데 매우 유의한 일반화 추정방정식(GEE, Generalized Estimating Equation)을 사용하였다. 약물사용과 시간경과에 따른 사망률의 변화와 석회화에 따른 사망발생과의 관계는 일반화 추정방정식(GEE)을 사용하였다(다만 환자의 초기 병원 입원력이 다르고 환자를 직접 면담할 수 없는 관찰연구의 제한점이 있어 생존분석을 시행하지 못함). 칼슘 수치(>10.2), 혈장인산 수치(>5.5)에 따른 집단별 석회화 발생 비교는 chi-squared 검정법을 사용하였다. 검사자료는 유의수준 0.05에서 기술적 통계량을 분석하여 평균, 표준편차 또는 백분율로 표시하였다. 검사자료는 SAS (Ver. 9.3)로 분석하였다.

## 연구 결과

### 환자의 기본 특성

만성신부전(eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)을 보유한 18세 이상의 우리나라 남자를 대상으로 관찰한 본 연구는 463명을 검토하였고 이 중에서 43명은 만성신부전 환자가 아닌 경우(8명), 신장내과에 입원하지 않은 경우(23명), 초기 환자의 기록이 없는 경우(12명)로서 연구에서 제외하였다. 420명의 기

**Table 1. Basic characteristics (n= 420).**

Characteristics	Mean±SD
*Patients (number)	
Male	228±54.3
Female	192±45.7
Age (year)	
Male	59.5±13.4
Female	59.1±12.9
Hospital stay(day)	
	20.9±22.6
Duration of ■ESRD (year)	
	4.3±4.3
Duration of □DM (year)	
	16.5±8.2
Duration of ▲HD (year)	
	4.3±4.2
Duration of △CAPD (year)	
	3.9±3.4
Weight (kg)	
	63.4±49.5
Height (cm)	
	164.5±73.3
Blood pressure on admission	
SBP (mmHg)	143.8±30.9
DBP (mmHg)	81.8±17.0
Heart rate (beats/min)	
	83.4±17.4
Respiratory rate (breaths/min)	
	22.3±12.5
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)	
	8.1±5.6
Laboratory data	
Serum albumin (g/dL)	3.4±0.6
Blood glucose (mg/dL)	157.0±87.6
Blood Urea Nitrogen, BUN (mg/dL)	70.0±50.4
Calcium corrected (mg/dL)	8.6±1.3
Phosphorus (mg/dL)	5.1±3.4
°Past medical history (PMH)	
Diabetes mellitus (DM)	217±51.7
Acute coronary syndrome (ACS)	40±9.5
Vascular calcification	17±4.1
Atherosclerosis	12±2.9
Heart failure (HF)	43±10.3
Osteoporosis	14±3.3
Osteopathy	44±10.5
Cerebrovascular disease (CVD)	60±14.3
Hypertension (HTN)	357±85.0

Data are expressed by mean (standard deviation). \*Patients and °Past medical history are expressed by number (%). ■ESRD is an abbreviation for End Stage Renal Disease, □DM for Diabetes Mellitus, ▲HD for Hemo Dialysis, △CAPD for Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

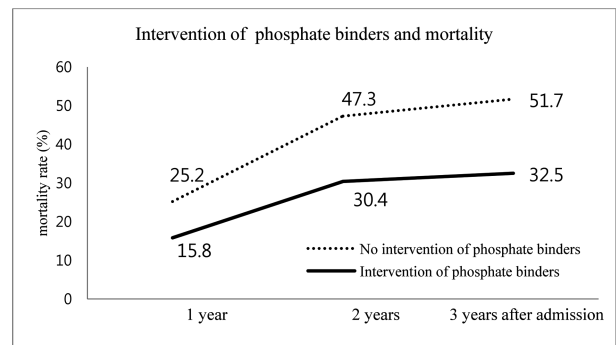
본특성은 Table 1에서와 같이 환자의 평균나이는 59세이며 모두 만성신부전을 갖고 있다[eGFR: 8.1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (SD ±5.7)]. 칼슘함유 인결합제를 사용한 환자는 모두 266명이며, sevelamer를 사용한 환자는 38명이다.

관찰 연구 전 환자가 복용한 약물들은 statins (66.9%), antidiabetic agents (50.1%), angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers/calcium channel blockers (76.2%), darbepoetin (82.9%) 등이 있다.

환자 중에서 치료결과가 없는 환자, 경제적 사유로 치료를 중단한 환자, 그리고 제 3의 병원으로 전원한 환자의 경우는 치료결과와 사망여부를 알 수 없으므로 사망 결과는 중도 절단하였다. 연구기간 1년 동안 중도 절단된 환자는 모두 76명 이다(중도 절단자가 연구결과에 미치는 영향의 분석 결과 유의한 차이는 없었다)

### 인결합제 사용과 사망률

인결합제를 사용한 환자 268명 중에서 중도 절단자를 제외한 234명과 인결합제를 사용하지 않은 환자 111명을 비교할 때 인결합제를 사용한 환자는 1년 내 37명이 사망하였다 [15.8% vs. 25.2%; 95% CI: 0.32-0.969 (p=0.037)](Fig. 1). 칼슘함유 인결합제를 사용한 환자 266명 중에서 중도 절단자를 제외한 201명과 칼슘함유 인결합제를 사용하지 않은 환자 111명을 비교할 때 칼슘함유 인결합제를 사용한 환자는 1년 내 35명이 사망하였고[17.4% vs. 25.2%; 95% CI: 0.356-1.097 (0.099)], 2년내 54명이 사망하였다[32.3% vs 47.7%, 95% CI: 0.308-0.889 (p=0.016)](Table 2). 칼슘함유 인결합제를 사용한 환자의 시간경과에 따른 사망률이 유의성있게 더 낮은 것과 관련있었다(p<0.0001). sevelamer를 사용한 환자 38명 중에서 중도 절단자를 제외한 32명과 sevelamer를 사용하지 않은 111명을 비교할 때 sevelamer를 사용자는 1년 내 2명이 사망하였고[6.3% vs. 25.2% 95% CI: 0.044-0.880 (p=0.020)], 2년내 4명이 사망하였다[17.4% vs. 47.7% 95% CI: 0.073-0.733 (p=0.009)]. Sevelamer을 사용한 환자의 시간경과에 따른 사망률이 유의성 있게 더 낮은 것과 관련있다 (p<0.0001). 중도 절단자를 제외한 만성신부전 환자 344명



**Fig. 1. Intervention of phosphate binders was associated with decreased mortality rate in patients with CKD.**

**Table 2. Mortality according to intervention of phosphate binders in patients with CKD.**

Drugs *(number of patients)		Number of events (mortality rate, %)	p-value	95% Confidence Interval
Phosphate binders (234 vs. 111)	1-year mortality	37 (15.8)	0.037	0.320-0.969
	2-year mortality	58 (30.4)	0.005	0.284-0.803
	3-year mortality	62 (32.5)	0.002	0.267-0.753
Calcium-based phosphate binders (201 vs. 111)	1-year mortality	35 (17.4)	0.099	0.356-1.097
	2-year mortality	54 (32.3)	0.016	0.308-0.889
	3-year mortality	58 (34.7)	0.009	0.293-0.842
Sevelamer HCl (32 vs. 111)	1-year mortality	2 (6.3)	0.020	0.044-0.880
	2-year mortality	4 (17.4)	0.009	0.073-0.733
	3-year mortality	4 (17.4)	0.003	0.062-0.625

Intervention of Phosphate binders (Calcium-based phosphate binders and sevelamer) was associated with lower mortality rate in patients with CKD than that of patients who did not take.

\*Number of patients: indicates the number taking each phosphate binders vs number not taking it. *The number of patients censored for which no death was recorded is 76*

중에서 칼슘과 인의 곁이( $\text{Ca} \times \text{PO}_4 \geq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ) 정상수치 이상인 환자(67명)는 1년내 17명이 사망하였고[25.4% vs. 17.5%: 95% CI: 0.851-3.013( $p=0.142$ )], 2년내 27명이 사망하였고[47.4% vs. 33.5%: 95% CI: 0.990-3.229( $p=0.053$ )], 3년내 27명[(47.3% ( $p=0.150$ ))]이 사망하였다. 그리고 시간경과에 따른 사망률 변화는 유의성 있게 관계가 있었다( $p < 0.001$ ). 만성신부전 환자의 사망률은 420명 중에서 1년 내 65명(15.5%) 사망하였고, 2년내 100명(23.8%)이 사망하였다. 급성 관상동맥 질환병력이나 심장병력을 가진 만성신부전 환자의 1년 사망률과 인결합제 사용은 유의한 관계가 없다( $p=0.153$ ). 만성신부전 환자의 사망원인 중에서 가장 큰 것은 말기신부전으로서 36명(55.4%)이며 그 다음 원인은 패혈증 및 쇼크로 9명(13.8%), 그리고 심혈관계 질환 5명(7.7%)순이다.

### 인결합제 사용과 혈관의 석회화

인결합제를 사용한 환자 268명과 인결합제를 사용하지 않은 152명을 비교할 때 인결합제를 사용한 환자의 혈관 석회화는 10.1%[95% CI: 0.784-1.464 ( $p=0.444$ )]이다. 칼슘함유 인결합제 사용 환자 230명과 칼슘함유 인결합제를 사용하지 않은 환자 152명을 비교할 때 칼슘함유 인결합제 사용한 환자의

혈관 석회화는 9.1%[95% CI: 0.364-1.358 ( $p=0.292$ )]이며, sevelamer을 사용한 환자 36명과 sevelamer을 사용하지 않은 환자 152명을 비교할 때 sevelamer을 사용한 환자의 혈관 석회화는 16.7%[95% CI: 0.515-3.804 ( $p=0.508$ )]이었다(Table 3).

혈관에 석회화가 존재하는 만성신부전 환자 54명과 석회화가 없는 환자 291명을 비교할 때 석회화가 있는 환자 9명은 1년내 사망하였고[16.7% vs. 19.2%: 95% CI: 0.388-1.818 ( $p=0.656$ )], 13명은 2년 내에 사망하였다[29.6% vs 37.2%: 95% CI: 0.352-1.427 ( $p=0.333$ )]. 혈관 석회화와 시간경과에 따른 사망률 변화는 유의한 관계가 없었다( $p=0.674$ ) (Fig. 2). 보정 칼슘수치(calcium corrected) 가 10.2 mg/dL를 초과할 때 인수치가 5.5 mg/dL를 초과할 때[15.2% vs. 16.7%: 95% CI: 0.391-3.201 ( $p=0.833$ )] 석회화 발생률이 증가하는 것과 유의한 관련이 없었다.

### 고 찰

18세 이상의 우리나라 만성신부전 환자를 대상으로 혈관 석회화와 사망위험을 관찰한 본 연구의 결과는 다음과 같다. 투석을 받는 만성신부전 환자 중에서 동맥 석회화는 고칼슘

**Table 3. Vascular Calcification according to intervention of phosphate binders.**

Drugs *(number of patients)	Number of events (Calcification, %)	p-value	95% Confidence Interval
Phosphate binders (268 vs. 152)	27 (10.1)	0.444	0.420-1.464
Calcium-based phosphate binders (230 vs. 152)	21 (9.1)	0.292	0.364-1.358
Sevelamer HCl (36 vs. 152)	6 (16.7)	0.508	0.515-3.804

Intervention of Phosphate binders (Calcium-based phosphate binders and sevelamer) was not associated with reduced calcification in patients with CKD than that of patients who did not take.

\*Number of patients: indicates the number taking each phosphate binders vs number not taking it.

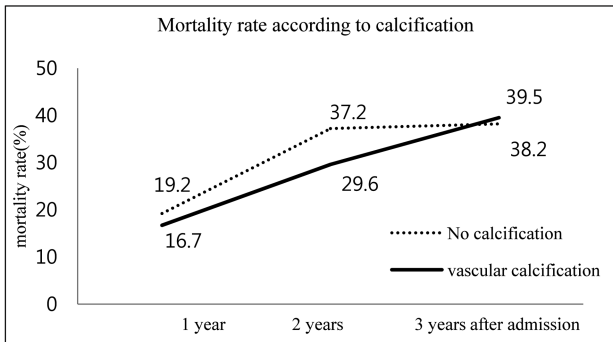


Fig. 2. Calcification was not associated with increased mortality rate in patients with CKD (p=0.612).

혈중, 고인산혈증 또는 비정상적인 뼈의 재형성(bone remodeling)으로 인하여 혈관의 평활근 세포들이 chondrocyte, osteoblast 와 같은 세포로 전환하는 과정처럼 보이지만 현재 까지 정확한 기전은 알려져 있지 않다.<sup>1,6,10)</sup>

본 연구에서 인결합제 사용유무에 따른 환자의 석회화는 유의한 관계가 없었는데, 최근 연구에 의하면 투석중인 만성신부전 환자의 혈관 석회화는 50-70% 이고<sup>1)</sup> 관상동맥 석회화(coronary artery calcification)는 50%인 것으로 나타났으며, 만성신부전은(eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) 관상동맥에 석회화가 증가하는 것과 관계가 있었다.<sup>15,16)</sup> 본 연구에서 혈관에 석회화가 존재하는 환자의 사망률은 석회화가 없는 환자과 비교할 때 유의한 관계가 없었고, 혈관 석회화가 있는 환자의 시간경과에 따른 사망률도 통계적으로 유의한 관계가 없었다. 따라서 만성신부전 환자에게 혈관의 석회화는 사망률을 증가시키는 것과 관련 없는 것으로 볼 수 있다.

다음으로 인결합제의 사용이 사망률에 미치는 영향에 관한 본 연구의 결과 sevelamer나 칼슘함유 인결합제의 사용은 사망률을 유의성 있게 감소하는 것과 관련있으며, 시간경과에 따른 사망률도 감소하는 것과 관련있으나 이와 대하여 해외 연구결과에 따르면, 인결합제 사용은 사망률을 감소시키지 못하는 것으로 나타났다.<sup>17,18)</sup> 이와 같은 연구결과의 차이에 영향을 미치는 요인으로는 연구에 참여한 환자의 만성신부전의 심각한 정도, 투석의 방법(우리나라는 혈액투석과 복막투석 사용빈도가 외국에 비하여 높음), 섭취음식 중 인산함량의 차이, 약물순응도, 심혈관질환의 심각한 정도 및 심혈관 질환을 연구에 포함하는지 여부 등으로 보인다. 따라서 고인산혈증을 조절하기 위하여 사용하는 인결합제의 사망률 감소에 관한 영향은 현재까지 일치하지 않고 있다.

만성신부전 환자의 무기질대사 이상인 고칼슘혈증, 고인산혈증, 그리고 속발성 골이영양증은 동맥혈관의 석회화를 촉진할 수 있는 인자로서 KDIGO clinical guideline, 2009 에 의하여 밝혀졌으나,<sup>4,5,11,19)</sup> 혈관 석회화와 사망률 증가에 관한 해외 연구결과는 서로 일치하지 않는다. 본 연구에서 심부전 병력을 가진 만성신부전 환자의 1년 사망률과 인결합

제 사용은 사망률 감소와는 관계가 없었는데, 이것은 혈중 칼슘과 인의 수치를 목표치로 조절하여도 만성신부전 환자의 심혈관계 사망률을 감소하지 못함을 보인 2011년에 발표된 논문의 결과와 일치한다.<sup>20)</sup> 그러나 심혈관계 질환력을 가진 만성신부전 환자의 사망률은 심혈관계 병력이 없는 환자에 비하여 높다고 주장하는 의견도 있다(15% vs. 7%).<sup>21-23)</sup> Reynolds의 연구에 의하면, 인산이 존재할 때 혈관평활근 세포에서 분비되는 뼈 단백질들(osteonectin, osteopontin, bone sialoprotein, type I collagen, alkaline phosphatase)은 세포배양 시 무기질화된 혹은 형성할 수 있으며 이 뼈와 혈관의 석회화 과정에서 칼슘과 인은 중요인자로 작용할 수 있다고 하였지만,<sup>24-28)</sup> 고칼슘과 인의 곱이 혈관 석회화와 직접적인 관련이 없다고 주장하는 의견도 있다.<sup>26)</sup> 이와 관련하여 본 연구의 결과는 칼슘 보정수치가 10.2 mg/dL를 초과하는 환자의 혈관 석회화는 인산 수치가 5.5 mg/dL이상인 환자의 혈관 석회화와 비교할 때 유의한 관계가 없었다. 또한 칼슘과 인의 곱이 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> 이상인 환자의 사망률은 칼슘과 인의 곱이 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> 미만인 환자의 사망률과 비교할 때 사망률에 유의한 차이가 없었으나, 시간경과에 따른 사망률에는 유의한 차이를 보여주고 있다. 이것은 만성신부전을 갖고 있는 환자의 사망률과 칼슘과 인의 곱 수치와의 관련성을 제시하고 있는 것으로 환자의 사망률에 미치는 장기적인 임상연구가 필요하다고 사료된다. 고인산혈증은 속발성 골이영양증과 연관 조직 석회화를 야기할 수 있으며 혈중 calcitriol 수치를 낮출 수 있는데 이와 같은 고인산혈증을 조절하여 목표수치를 유지할 때 만성신부전 환자의 사망률을 감소시키는 여부는 확실치 않으므로 KDOQI guideline 2010<sup>4)</sup> 에 의하면 투석중인 3-5단계 만성신부전 환자의 경우 칼슘함유 인결합제 또는 calcitriol/vitamin D (사망률은 vitamin D사용시 개선되지 않음<sup>29)</sup>)의 사용량을 제한하고 동맥에 석회화가 있는 경우에 칼슘함유 인결합제의 사용을 제한하고 있다. 그리고 고인산혈증을 치료하기 위하여 인결합제를 사용하거나, 인산을 포함한 식사를 제한하거나 투석을 사용할 수 있지만,<sup>18)</sup> 높은 심혈관계 사망과 관련있는 만성신부전 환자의 고인산혈증<sup>30-31)</sup> 치료할 때 현재의 투석과 인산을 제한하는 식이요법 효과에 관하여 아직 논란의 여지가 있다.<sup>12,32)</sup> 현재 인산의 목표수치를 유지하기 위하여 사용하는 약물로는 주로 칼슘함유 인결합제와 관상동맥과 동맥에 칼슘축적이 적은 sevelamer가 있다.<sup>3)</sup> 국내 건강보험심사평가원에 의하면 만성신부전 환자에게 칼슘함유 인결합제를 사용할 수 있는 보험기준은 칼슘과 인의 곱수치가 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>이하이며 칼슘수치는 10.2 mg/dL이상일 때이다. Sevelamer를 사용할 수 있는 보험기준은 말기 신부전으로 인산수치가 5.5 mg/dL이상 이거나 칼슘과 인의 곱수치가 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>이상일 때이며 Cinacalcet은 칼슘의 수치가 10.2 mg/dL이상인 사람으로 투석이 필요한 만성신부전환자이거나 3개월 이상 vitamin D치료에 반응이 없는 환자로서 칼슘수치가 9.0-10.2 mg/dL (iPTH level > 300 pg/mL)인 환자

에게 사용할 수 있다. 따라서 KDOQI guideline에 의한 목표 수치보다 고인산혈증을 나타내는 다수의 만성신부전 환자에게 인결합제를 사용하여 고인산혈증을 치료할 때 보험기준으로 인한 어려움이 있다.<sup>30)</sup> 또한 칼슘과 인의 곱수치가  $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  이상인 환자와 사망간 관계에 대하여 장기적인 무작위 대조시험이 필요하며 이에 따른 인결합제 사용을 위한 보험기준도 재고할 필요가 있을 것으로 본다.

본 연구는 단일 의료기관을 대상으로 진행된 것이므로 모든 대상자에게 본 연구 결과를 적용하지 못할 수 있다. 또한 연구에 참여한 우리나라 만성신부전 환자는 혈액투석과 복막투석을 사용하는 빈도가 외국인에 비하여 높으며 섭취하는 음식의 인 함량에도 차이가 있고, 입원환자의 과거 인결합제의 사용 약력이 현재 약물사용에 미치는 영향을 분석하기 어려운 점도 있다. 왜냐하면 인결합제는 질병 발생시 일시적 또는 간헐적으로 사용하는 특징이 있기 때문이다. 또한 이러한 단점을 보완하기 위하여 인결합제를 처음 사용하는 만성신부전 환자만을 대상으로 평가한다면, 모집단 규모가 현저히 감소하여 통계적 분석이 곤란할 수도 있다. 그리고 환자마다 초기 입원병원이 다르고 환자의 의무기록만으로는 그 기간의 정확성을 평가하기 어려우며 관찰연구로서 환자에게 직접적으로 약력을 질의할 수 없는 제한점이 있다. 따라서 일정한 연구기간을 설정하여 발생한 신체질병, 검사수치 변화와 연구기간 전 발생한 결과(과거병력, 검사수치, 질병진행)를 비교함으로써 약물사용에 따른 석회화와 사망에 미치는 영향을 추정하였다. 또한 검사자료를 기초로 한 임상관찰연구이므로 혈관 석회화를 나타내는 전산화 단층촬영 영상을 제공할 수 없고 약 3년간의 기간 동안 관찰한 연구이므로 장기적인 결과를 나타내지 못하는 제한점이 있다.

## 결 론

혈관 석회화의 존재는 만성신부전 환자의 사망률의 증가와는 연관이 없었다. 인결합제는 혈관의 석회화를 감소하지 못하는 것과 관계가 있으나 만성신부전 환자의 사망률은 감소하는 것과 관계가 있다. 그러나 인결합제를 사용할 때 환자의 사망과 혈관 석회화에 미치는 유의한 효과에 관하여 임상연구결과가 일치하지 않으므로 만성신부전 환자의 사망률과 석회화를 감소하기 위해 사용하는 인결합제의 장기적 효과에 관한 지속적 연구가 필요하다. 또한 고인산혈증으로 야기되는 혈관의 석회화와 사망률을 개선할 수 있는 새로운 인결합제의 개발도 필요하다고 사료된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 덕성여자대학교 2014년도 교내연구비 지원에 의해 수행되었음.

## 참고문헌

- Moorthi RN, Moe SM. CKD-Mineral and bone disorder: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011;58:1022-36.
- Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Muñoz-Castañeda JR, *et al.* Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1190-97.
- Bellinghieri G, Santoro D, Savica V. Emerging drugs for hyperphosphatemia. *Expert Opin. Emerging Drugs* 2007;12:355-65.
- Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, *et al.* KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kid Dis* 2010;55:773-99.
- Seaghdhaa CM, Hwang SJ, Muntner P, *et al.* Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2885-90.
- Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, *et al.* Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRiC study. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c273-83.
- Block G A, Raggi P, Bellasi A, *et al.* Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438-41.
- Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, *et al.* CARE-2 Investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952-65.
- Coen G, Manni M, Mantella D, *et al.* Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3262-67.
- Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, *et al.* Effects of uremic toxins on vascular and bone remodeling. *Semin Dial* 2009;22:433-37.
- Moe SM, Chen NX. Mechanism of vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:213-16.
- McCullough PA, Chinnaiyan KM. Annual progression of coronary calcification in trials of preventive therapies. *Arch Intern Med* 2009;169:2064-70.
- Lau WL, Pai A, Moe SM, *et al.* Direct effects of phosphate on vascular cell function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:105-12.

14. Levey AS, Josef CJ, Bolton K, *et al.* National kidney foundation KDOQI clinical practice guideline for chronic kidney disease; evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266.
15. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) study. *Am J Kidney Dis* 2011;58:519-26.
16. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: Pathophysiology and risk factors. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:228-37.
17. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, *et al.* Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney International* 2007;72:1130-37.
18. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, *et al.* Benefits and Harms of Phosphate Binders in CKD: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am J Kid Dis* 2009;54:619-37.
19. Moe SM, Drueke TB, Block GA, *et al.* KDIGO clinical guideline for the management of CKD-MBD. *Kidney Int* 2009;76:S1-S130.
20. Suetonia C, Palmer AH, Peter M, *et al.* Serum levels of phosphorous, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease (a systemic review and meta-analysis). *JAMA* 2011;305:1119-27.
21. Stevens LA, Li S, Wang C, *et al.* Prevalence of CKD and Comorbid Illness in Elderly Patients in the United States: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2010;55:S1-S28.
22. Snyder JJ, Collins AJ. Association of preventive health care with atherosclerotic heart disease and mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1614-22.
23. United States Renal Data System (USRDS) annual data report. 1 2013;74:81-82.
24. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, *et al.* Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to change in extracellular calcium and phosphate concentration: A potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857-67.
25. Cecilia MG. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009;75:890-97.
26. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kid Intern* 2007;72:776-92.
27. Terai K, Nara H, Takakura K, *et al.* Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels. *British J Pharm* 2009;156:1267-1278.
28. Linefsky JP, O'Brien KD, DPhil RK, *et al.* Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:291-297.
29. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, *et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Intern* 2007;72:1004-1013.
30. Foley RN, Collins AJ, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2008;156:556-63.
31. Foley RN, Collins AJ, Chales A, *et al.* Serum phosphate and left ventricular hypertrophy in young adults: The coronary artery risk development in young adults study. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:37-44.
32. Hutchison A J. Oral phosphate binders. *Kid Intern* 2009;75:906-914.