

## 혈액투석 환자에서 혈관 석회화의 임상적 의의: 결과인가 시작인가?

전남대학교병원 신장내과

김 창 성

### Clinical Implication of Vascular Calcification in Patients Undergoing Hemodialysis: The End or the Beginning of Disease

Chang Seong Kim

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea*

In recent years, many studies have emphasized the role of vascular calcification in the development of cardiovascular disease and its strong link to high cardiovascular mortality and low patient survival. Calcification of both the coronary and large vessels is common in patients undergoing hemodialysis. However, no consensus exists on the assessment of vascular calcification or interventions to retard its progression in patients undergoing hemodialysis. In this issue, Shin et al. investigated the correlation between the vascular calcification score of the hands and pelvis on simple radiographs and the inflammation and nutrition status of patients undergoing hemodialysis. They determined that vascular calcification is crucial and severs the vicious circle of linked risk factors, thus improving survival outcomes. In this respect, vascular calcification may not be an end to disease course, but a beginning. (Korean J Med 2014;87:39-41)

**Keywords:** Vascular calcification; Vascular stiffness; Inflammation; Malnutrition; Hemodialysis

만성 신장 질환 환자에서 혈관 석회화와 동맥 경직도가 증가하고 이는 전체 사망률과 심혈관계 사망률을 증가시키는 독립적인 위험인자로 알려져 있다[1]. 흥미롭게도 한 연구에서는 만성 신장 질환 3기 환자에서 약 40%가 혈관 석회화가 있음을 보고하였고 또한 동맥 경직이 심할수록 오히려 사구체 여과율을 감소시킨다는 보고도 있다[2,3]. 혈액투석 환자에서도 혈액투석 시작 시점부터 혈관 석회화와 동맥 경직도가 이미 증가되어 있고 심혈관계 사건과 사망률을 증가와 연관성이 있다. 신장이식이 동맥 경직도에 미치는 영향에

대해서는 아직 논란의 여지가 있는데, 생체 신장 이식 후에 동맥 경직도가 호전된 보고가 있는 반면에 이식 후에도 관상동맥 혈관 석회화가 진행된다는 연구 결과도 있다[4]. 이처럼 신기능이 감소한 시점부터 혈관 석회화가 진행하고 사망률과 깊은 연관이 있기 때문에 신기능이 저하된 환자에서 혈관 석회화의 병태생리를 밝히려는 많은 연구가 진행되고 있다. Shin 등[5]은 혈액투석 환자 100명을 대상으로 수부와 골반부에 단순 방사선 촬영을 하여 혈관 석회화를 측정하였고, 이를 바탕으로 혈관 석회화와 동맥 경직도, 염증 및 영양

Correspondence to Chang Seong Kim, M.D., Ph.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-6254, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: [laminion@hanmail.net](mailto:laminion@hanmail.net)

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

상태와의 연관성을 보고자 하였다.

만성 신장 질환 및 혈액투석 환자에서 혈관의 변화는 일반적인 혈관의 노화 과정과 유사하지만 몇 가지 구별되는 점이 있다. 첫째, 신장 기능이 정상인 사람과 비교하여 말기신부전 환자에서는 관상동맥의 중간막이 두껍고 플라크(plaque)에 석회화가 현저히 증가되어 있는 점이 다르다[6]. 둘째, 말기 신부전 환자에서 관상동맥의 석회화 못지 않게 대동맥과 중심 동맥의 석회화로 인해 심혈관계 사망률이 증가한다고 알려져 있으며 동맥의 내경이 증가하고 내막과 중간막이 두꺼워지며 혈관이 경직되는 점이 특징적이다. 결과적으로 수축기에 후부하(afterload)가 높아져 좌심실 비대를 일으키고 혈관의 탄성이 감소하여 확장기 혈압이 떨어짐에 따라 관상동맥으로 혈류가 감소하는 허혈성 심장 질환의 빈도가 증가한다[7]. 따라서 신 기능이 감소한 환자에서는 죽상동맥경화증(atherosclerosis)과 동맥경화증(arteriosclerosis)으로 대변되는 전반적인 혈관 재형성과 혈액학적 변화가 심혈관계 사망률을 증가시키는 주된 이유로 알려져 있다.

이렇게 동맥 혈관의 변화에 영향을 주는 인자로는 요독증 자체뿐만 아니라 나이, 유전적인 요인, 고혈압, 당뇨, 지질 이상, 염증, 영양실조 등이 연관성이 있는 것으로 생각된다. Shin 등[5]은 혈액투석 환자에서 당뇨병이 혈관 석회화와 유의한 연관성이 있음을 보고하여 혈관의 재형성에 영향을 주는 여러 인자 중에 당뇨가 가장 중요함을 보여주었다. 실제로 노인 고혈압 환자에서 종말당화산물(advanced glycation endproduct)이 동맥 경직도와 연관성 있고 분해 약물을 사용하였을 때 동맥 경직도가 호전을 보였으나[8], 신기능이 저하된 환자에서의 연구는 미흡한 실정으로 추가 연구가 기대된다.

이전의 여러 임상 연구에서 만성 신장 질환 환자에서 염증 표지자가 증가해 있고 이러한 만성 염증 상태는 영양실조와 죽상동맥경화증을 발생시키는 것으로 보고하고 있으며 [9,10] 반대로 영양실조 자체가 만성 염증을 조장한다고 알려져 있다. 따라서 만성 신장 질환 환자에서 영양실조와 염증은 서로 악순환으로 작용하여 혈관병증과 심혈관 질환 및 사망률을 증가시키는 중요한 인자로 간주된다. 결과적으로 조기에 영양 및 염증 수준을 파악하고 개선하는 것이 악순환의 고리를 끊고 만성 신장 질환 환자의 장기 생존율을 향상시키는 데 무엇보다 중요하다. Shin 등[5]은 혈액투석 환자에서 단순 방사선 촬영을 통해 혈관 석회화 정도가 심한 환

자에서 알부민과 부갑상선 호르몬 수치가 낮아 영양 상태와 연관성이 있는 것으로 보고하였다. 하지만 기존에 동맥 경직도와 밀접한 연관이 있다고 알려진 C-반응성 단백질과의 연관성은 찾지 못하였는데 이는 적은 대상군과 후향적 연구의 한계점, 혈관 석회화의 평가 기준이 명확하지 않는 것이 이유일 것으로 사료된다.

혈관 석회화를 평가하는 비침습적인 방법으로는 전산화 단층촬영과 함께 단순 방사선 촬영, 초음파, 맥박파전파속도(pulse wave velocity) 등이 있다. Framingham Heart Study에서 단순 요추부 촬영상 복부 대동맥 석회화가 존재하면 심혈관계 사망이 증가한다는 결과가 보고된 이후 수부나 골반, 대퇴부, 요추부 등 다양한 신체 부위에서 혈관 석회화를 평가하려는 노력이 있어 왔다. Shin 등[5]은 수부와 골반에서 단순 방사선 촬영을 시행하여 혈관 석회화를 평가하였고 동맥 경직도와 연관성을 증명하였다. 이러한 단순 방사선 촬영은 값이 싸고 쉽게 검사가 가능하며 방사선 노출이 적을 뿐 아니라 혈관벽을 따라 기차길(railroad) 형태로 윤곽을 보이면 중간막 석회화로 판단하고 불규칙하고 부분적으로 석회화가 보이면 내막의 석회화로 구별할 수 있는 장점이 있다. 하지만 정량적인 측정이 어렵고 점수 평가가 주관적이어서 치료 반응이나 질환의 진행 정도를 평가하기가 어렵다는 단점이 있다. 또한 초기 만성 신장 질환 환자에서는 검사가 제한적이다[11]. 혈관 석회화를 진단하는 데 단순 방사선 촬영이 매력적인 방법이지만 임상에 적용하기 위해 검사 부위나 점수 평가 방법을 체계적이고 객관화시키기 위한 추가 연구가 필요하다. 단순 방사선 촬영 외에도 맥박파전파속도 측정으로 비교적 간단하게 동맥 경직도 정도를 평가할 수 있다. 최근 여러 연구에서 맥박파전파속도가 신장 기능 감소 및 사망률과 연관성이 있다고 알려져 있으나 논란의 여지가 있고, 오히려 박동성을 평가하는 맥박압(pulse pressure)이 신장기능 감소와 사망률과 연관성이 있다는 보고가 있어 다양한 방법을 통한 혈관 경직도 측정과 염증 및 영양 상태와 상관관계에 대한 연구도 필요하다.

신기능이 감소함에 따라 부갑상선 호르몬이나 혈청 인보다조기에 섬유모세포성장인자 23 (fibroblast growth factor 23)이 증가하고 반대로 klotho의 발현이 감소하며 이는 심혈관계 질환과 연관성이 있다고 알려져 있다. 최근에 Jimbo 등[12]은 기존에 알려진 인터루킨-6 (interleukin-6)나 종양 괴사인자(tumor necrosis factor) 이외에 섬유모세포성장인자 23의 증

가가 요독성 동물 모델에서 혈관 석회화와 밀접한 관련이 있음을 보고하였고 klotho가 감소된 경우 혈관 수축을 일으킨다는 최근 연구[13]가 있어 이를 조절 하려는 시도가 새로운 과제로 남아있다. 현재로서는 비약물적 치료로 생활습관 개선과 함께 약물 치료로는 레닌-안지오텐신-알도스테론 계의 차단 약물만이 제한적으로 사용되고 있는 시점에서, 만성 신장 질환 및 말기 신부전 환자에서 혈관 석회화의 병태 생리를 이해하고 진단과 치료를 위한 다양한 동물 실험과 함께 대규모의 전향적 연구도 이루어져야 하겠다. 이러한 관점에서 Shin 등[5]의 연구는 혈액투석 환자에서 혈관 석회화에 대한 경각심을 환기시키고 진단과 치료의 연결고리를 찾고자 하는 점에서 중요한 연구라 생각한다.

**중심 단어:** 혈관 석회화; 혈관 경직; 염증; 영양실조; 혈액투석

## REFERENCES

1. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-1740.
2. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1024-1030.
3. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012;82:388-400.
4. Seyahi N, Cebi D, Altiparmak MR, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2101-2107.
5. Shin SY, Han KH, Jeong HY, et al. Vascular Calcification Scores are Associated with Arterial Stiffness, Inflammation, and Nutrition in Hemodialysis Patients. *Korean J Med* 2014;87:42-52.
6. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:218-223.
7. Bhan I, Thadhani R. Vascular calcification and ESRD: a hard target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):S102-105.
8. Ziemann SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007;25:577-583.
9. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:550-556.
10. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92.
11. Karohl C, D'Marco Gascón L, Raggi P. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:567-577.
12. Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int* 2014;85:1103-1111.
13. Six I, Okazaki H, Gross P, et al. Direct, acute effects of Klotho and FGF23 on vascular smooth muscle and endothelium. *PLoS One* 2014;9:e93423.