대한내과학회지: 제 87 권 제 1 호 2014 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2014.87.1.42

투석 환자에서 혈관 석회화, 동맥 경직, 염증, 영양 상태와의 상관관계

차의과학대학교 분당차병원 내과학교실

신선영 · 한규현 · 정혜윤 · 추지민 · 김홍민 · 서성은 · 현여경 · 김형종

Vascular Calcification Scores are Associated with Arterial Stiffness, Inflammation, and Nutrition in Hemodialysis Patients

Sun Young Shin, Kyu Hyun Han, Hye Yun Jeong, Ji Min Chu, Hong-Min Kim, Seongeun Suh, Yukyung Hyun, and Hyung-Jong Kim

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Background/Aims: The vascular calcification (VC) score on a plain X-ray is associated with cardiovascular disease and mortality in hemodialysis (HD) patients. This study examined the correlations among the VC scores for the hands and pelvis X-rays, arterial stiffness, inflammation, and nutrition in HD patients.

Methods: VC was evaluated using plain x-rays of the hands and pelvis. Patients were categorized into the VC (+) (VC score ≥ 3) or VC (-) (VC score < 3) groups. We measured the pulse wave velocity (PWV), ankle brachial index (ABI), and augmentation index (AI).

Results: The mean age of the patients was 55.6 ± 13.2 years. The prevalence of diabetes mellitus (DM) was significantly higher in the VC (+) group than in the VC (-) group (87.5 vs. 34.2%, $p < 0.05$). The serum PTH (98.4 ± 141.9 vs. 183.6 ± 231.3 pg/mL, $p < 0.05$) and albumin (3.7 ± 0.5 vs. 3.9 ± 0.3 g/dL, $p < 0.05$) levels were significantly lower and PWV was significantly ($p < 0.05$) higher in the VC (+) group. In multiple linear regression analysis, only the presence of diabetes mellitus was significantly related to the VC score.

Conclusions: The VC score was associated with the serum PTH and albumin, as well as with vascular stiffness. C-reactive protein did not show any significant association with the VC score. (Korean J Med 2014;87:42-52)

Keywords: Vascular calcification; Vascular stiffness; Pulse wave analysis; Hemodialysis

Received: 2013. 12. 4
Revised: 2014. 1. 16
Accepted: 2014. 3. 3

Correspondence to Hyung-Jong Kim, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Bundang CHA Hospital, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea
Tel: +82-31-780-5895, Fax: +82-31-780-5898, E-mail: khj04@cha.ac.kr

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.

서 론

혈액투석 환자의 주요 사망 원인은 관상동맥 질환을 포함한 심혈관 질환인 것으로 잘 알려져 있다[1,2]. 혈액투석 환자가 일반인에 비해 심혈관계 사망이 많은 이유는 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 및 고령 등 전통적인 심혈관계 질환의 위험인자들이 많이 동반된 것과 관련이 있다. 그리고 신장질환 자체 혹은 요독증이나 신대체 요법, 칼슘과 인산염을 포함한 미네랄 대사 장애와 같은 비전통적인 위험인자 역시 혈액투석 환자의 심혈관계 질환 발생에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[3].

혈관의 석회화 정도는 관상동맥 질환 혹은 심혈관 질환과 높은 상관관계가 있다고 보고되었고[4], 혈액투석 환자의 관상동맥 석회화와 사망률에 대한 대부분의 연구에서 혈관 석회화 진행은 심혈관계 질환에 의한 사망의 독립적인 위험인자로 알려져 있다[5]. 혈관 석회화는 단순 방사선 사진에서 혈관 석회화 점수 등으로 알 수 있으며 그 정도에 따라 관상동맥 질환을 포함한 심혈관 질환을 예측할 수 있다. 단순 방사선 사진에서 석회화 정도는 수부와 골반부의 석회화 정도를 점수화한 방법이 잘 알려져 있고 이전 보고에 의하면 단순 방사선 사진에서 혈관 석회화 점수를 5년간 경과관찰한 결과 관상동맥 질환 및 말초혈관 질환과 관련이 있음을 알 수 있었다[6].

혈액투석 환자에게서 혈관의 석회화는 동맥 경직도와 관련되어 있고, 동맥 경직도는 맥박파 전파속도(pulse wave velocity)를 측정하여 평가할 수 있으며 심혈관계 질환에 의한 사망의 독립적인 예측인자로 보고되었다[7,8]. 맥박파 전파속도는 동맥 경직도와 비례하여 증가하고 혈액투석 환자에게서 연령, 혈압, 신체질량 지수, 투석 기간, 말초 맥박압, 고혈압, 칼슘 × 인산염 증가, 혈장 호모시스테인, C-반응성 단백질 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[7].

과거에는 단순히 혈청 칼슘과 인산염 수치가 증가하여 혈관 석회화 진행이 유발되는 것으로 생각하였으나 최근에는 당뇨병, 이상지질혈증, 산화성 스트레스, 요독증 및 고인산염혈증 등 여러 인자들과 관련하여 능동적인 세포과정에 의해 발생하는 것으로 추정하고 있다[9]. 또한 말기 신부전 환자에게서 혈관 질환은 만성 염증 상태 및 영양 상태와 관련이 있는 것으로 알려져 있다[10].

따라서 본 연구에서는 혈액투석 환자에게서 수부와 골반부의 단순 방사선 사진에서 혈관 석회화 점수 및 맥박파 전파속도를 측정하여 혈관 석회화와 동맥 경직도의 관련성을 알아보고, 염증 표지자 및 영양 상태 표지자로서 혈장 호모시스테인, C-반응성 단백질 및 알부민, 단백질, 부갑상샘 호르몬 등을 측정하고 이에 영향을 주는 임상 지표들을 비교분석하여 혈관 석회화 점수와 동맥 경직, 만성 염증 상태 및 영양 상태와의 관련성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

2011년 10월부터 2012년 4월까지 분당차병원에 내원하여 말기 신부전으로 진단받고 최소 3개월 이상 혈액투석 치료를 받고 있는 20세 이상 80세 이하의 환자 100명(남자 60명, 여자 40명)을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 의무기록 분석을 통하여 연령, 원인 질환, 투석 기간 등의 병력을 조사하였다. 본 연구는 차의과학대학교 분당차병원 기관 윤리 심의위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 받은 연구의 일부 결과를 대상으로 환자 동의하에 연구를 시행하였다.

생화학적 검사 및 혈액학적 검사

대상 환자는 유지 혈액투석 치료 하루 후 다음 혈액투석 시작 전에 혈색 소, 칼슘, 인산염, 부갑상샘 호르몬, C-반응성 단백질, 호모시스테인, 총 콜레스테롤, 중성지방(triglyceride), 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 총 단백질, 알부민, folate, beta-2 microglobulin을 최소 8시간 동안 금식한 후 공복 상태에서 시행하였다.

혈관 석회화 측정(수부와 골반부의 단순 방사선 촬영 방법)

대상 환자는 수부와 골반부의 전후면 단순 방사선 촬영을 시행하였다. 수부와 골반부위를 각각 4등분하여 각 부위에서 혈관 석회화가 관찰되는 것을 1점으로 하여 총 8점이 되며 3점 이상인 경우 심혈관계 질환의 위험이 증가하는 것으로 보고되어[6] VC score 3점을 기준으로 군을 나누어 비교분석하였다.

맥박파 전파 속도 측정 및 발목 상완 지수 측정 방법

맥박파 전파 속도(pulse wave velocity), 반사파(wave reflections, or augmentation index: AI), 발목 상완 혈압 지수(ankle-

brachial index; ABI)는 투석 후 30분 이상 누워서 안정을 취한 후 자동파형 분석기(VP-2000, Colin Corporation, Komaki, Japan)를 사용하여 측정하였다.

통계 분석

측정치는 변수에 따라 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 혈관 석회화 점수가 3점 이상인 군과 3점 미만인 군에서의 임상지표 및 혈관 경직도를 비교하기 위해 *t*-검정을 이용하고 각 지표들 사이의 상관관계를 보기 위해 상관분석을 이용하였다. 혈관 석회화와 혈관 경직도에 영향을 주는 인자들의 분석을 위해 다중 회귀 분석을 이용하였다. 통계 처리는 SPSS software, version 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 모든 통계의 유의성 판정은 $p < 0.05$일 때로 하였다.

결 과

혈관 석회화 정도에 따른 임상적 소견

총 100명의 혈액투석 환자에게서 단순 방사선 사진에서 수부와 골반부의 혈관 석회화 3점 미만인 군(n = 76)과 3점 이상인 군(n = 24)으로 구분하여 임상적 소견의 차이를 비교하였다(Table 1). 전체 환자들의 평균 나이는 55.6 ± 13.2세이며, 평균 혈액투석 기간은 55.6 ± 50.2개월이었다. 남성은 60명(60%), 여성은 40명(40%)이었고 평균 체질량 지수(BMI)는 22.0 ± 3.1 kg/m^{2}이었다. 원인 질환은 당뇨병이 47명(47%)으로 가장 많았고 고혈압이 30명(30%), 만성 사구체염이 8명(8%), 상염색체 우성 다낭성 신증이 4명(4%), 11명(11%)이 원인 미상이었다. 수부와 골반부의 혈관 석회화 점수 3점 이상인 군은 3점 미만인 군과 비교해서 당뇨병의 유병률이 통계적으로 의미 있게 높았으며(87.5% vs. 34.2%, $p < 0.05$), 성별이나 연령, 평균 투석 기간 등에서는 차이가 없었다.

혈관 석회화 정도와 만성 염증 상태 및 영양 상태와의 연관성

수부와 골반부의 혈관 석회화 점수 3점 미만인 군과 3점 이상인 군의 검사 결과를 비교 분석한 결과, 부갑상샘 호르몬(98.4 ± 141.9 pg/mL vs. 183.6 ± 231.3 pg/mL, $p < 0.05$)과 알부민(3.7 ± 0.4 g/dL vs. 3.9 ± 0.3 g/dL, $p < 0.05$) 수치가 통계학적으로 의미 있게 낮았다(Table 2). 그 외에 칼슘, 인산염, 칼슘 × 인산염, 혈장 호모시스테인, C-반응성 단백질 등은 양 군 간의 유의한 차이가 없었다. 전체 대상 군에서 분석한 결과, 부갑상샘 호르몬(r = -0.201, $p < 0.05$)과 알부민(r = -0.219, $p < 0.05$)은 혈관 석회화 점수와 유의한 음의 상관관계를 보였으며(Table 3, Fig. 1) 당뇨병(β = 2.412, $p < 0.05$)과 유의한 연관을 보였다. 다중 회귀 분석에서는, 당뇨병(β = 1.670, $p < 0.05$)만이 혈관 석회화 점수와 유의한 연관을 보

Table 1. Patient characteristics according to the presence of significant vascular calcification on plain radiographs

	Total (n = 100)	VC (-) (n = 76)	VC (+) (n = 24)
Age, yr	55.6 ± 13.2	54.6 ± 13.8	58.9 ± 10.7
Sex, M/F	60/40	44/32	16/8
Cause of ESRD			
Hypertension	30 (30.0)	28 (36.8)	2 (8.3)
DM	47 (47.0)	26 (34.2)	21 (87.5)[a]
Chronic GN	8 (8.0)	8 (10.5)	0 (0)
ADPKD	4 (4.0)	3 (3.9)	1 (4.2)
Unknown	11 (11.0)	11 (14.4)	0 (0)
BMI, kg/m^2	22.0 ± 3.1	22.0 ± 3.0	22.1 ± 3.5
Dialysis vintage, mon	55.6 ± 50.2	55.1 ± 51.1	57.0 ± 48.0

Values are presented as mean ± SD or number (%).
VC (-), vascular calcification score < 3; VC (+), vascular calcification score ≥ 3; ESRD, end-stage renal disease; DM, diabetes mellitus; GN, glomerular nephropathy; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; BMI, body mass index.
[a]$p < 0.05$, mean values are significantly different from the VC (+) group.

Table 2. Laboratory findings according to significant vascular calcification on plain X-rays

	Total (n = 100)	VC (-) (n = 76)	VC (+) (n = 24)
Hb, g/dL	10.3 ± 0.9	10.3 ± 0.9	10.0 ± 0.9
Ca, mg/dL	9.1 ± 0.7	9.1 ± 0.7	9.2 ± 0.7
P, mg/dL	4.7 ± 1.6	4.6 ± 1.6	4.9 ± 1.3
Ca × P product	42.5 ± 14.7	41.6 ± 15.4	45.3 ± 12.2
CRP, mg/dL	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.8
PTH, pg/mL	163.1 ± 215.8	183.6 ± 231.3	98.4 ± 141.9[a]
Total Chol., mg/dL	128.4 ± 31.3	130.6 ± 30.6	121.2 ± 33.1
TG, mg/dL	107.3 ± 80.5	111.5 ± 86.5	94.0 ± 57.1
HDL-Chol., mg/dL	38.4 ± 13.6	38.1 ± 13.4	39.5 ± 14.4
LDL-Chol., mg/dL	62.5 ± 25.7	65.0 ± 26.6	54.5 ± 21.0
Protein, g/dL	6.3 ± 0.5	6.3 ± 0.5	6.2 ± 0.6
Albumin, g/dL	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.3	3.7 ± 0.4[a]
Homocysteine, μmol/L	18.9 ± 6.1	18.8 ± 6.2	19.4 ± 6.0
Beta-2 MG, mg/L	34.9 ± 13.9	33.4 ± 13.1	39.7 ± 15.8
Folate, ng/mL	50.9 ± 36.9	51.1 ± 35.6	50.2 ± 41.8

Values are presented as mean ± SD.
VC, vascular calcification; Hb, hemoglobin; Ca, calcium; P, phosphate; CRP, C-reactive protein; PTH, parathyroid hormone; Total Chol., total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-Chol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-Chol, low-density lipoprotein cholesterol; Beta-2 MG, beta-2 microglobulin.
[a]$p < 0.05$, mean values significantly different from the VC (+) group.

였다. 그 외에 성별이나 연령, 평균 투석 기간 등에서는 차이가 없었다(Table 4).

혈관 석회화 정도와 동맥 경직도의 연관성

동맥 경직도의 지표인 맥박파 전파 속도(pulse wave velocity, PWV)와 반사파(wave reflections, or augmentation index: AI)를 측정하여 혈관 석회화 점수 3점 미만인 군과 3점 이상인 군의 검사 결과를 비교하였다(Table 5). 맥박파 전파 속도는 경동맥-대퇴동맥 맥파 속도(carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV), 상완-발목 맥파 속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV), 심장-경동맥 맥파 속도(heart-carotid pulse wave velocity, hcPWV), 심장-대퇴동맥 맥파 속도(heart-femoral pulse wave velocity, hfPWV)를 측정하였다. 혈관 석회화 점수 3점 이상인 군은 3점 미만인 군과 비교해 맥박파 전파 속도가 유의하게 증가하였다(Table 5). 그 밖에 말초혈관 질환의 지표인 발목 상완지수(Ankle-Brachial Index, ABI)와 반사파(Augmentation index, AI)는 양 군 간의 유의한 차이가 없었다.

전체 대상군에서 상관분석 결과, 맥박파 전파 속도는 연령, 반사파(AI)와 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 헤모글로빈(r = -0.248, $p < 0.05$), 단백질(r = -0.237, $p < 0.05$), 알부민(r = -0.229, $p < 0.05$)과 유의한 음의 상관관계를 보였다(Table 3, Fig. 2).

고 찰

혈관 석회화는 말기 신장 질환 환자에게서 흔히 관찰되며 혈관 석회화 측정은 혈액투석 환자의 심혈관계 질환의 이환율을 예견하는 중요한 지표가 될 수 있다. 또한 높은 사망률과도 연관성이 있어 중요한 장기적인 예후인자로 작용할 수 있다.

혈관 석회화는 정맥에는 거의 나타나지 않으며 주로 동맥에서 발생하고 혈관의 내막(intima)과 중간막(media)에서 관찰된다[11]. 내막 석회화는 죽상동맥 경화반의 한 부분으로 생각되며, 나이가 많거나 동맥경화증의 병력이 있는 환자에게서 흔히 관찰되고 심근경색, 혈전증 및 뇌졸중 등과 관련이 있다. 중간막 석회화는 젊은 환자에게서 많이 관찰되고 오랜 기간 투석을 받았거나 미네랄 대사 장애가 있는 경우에 잘 동반된다. 혈액투석 환자에게서는 일반적으로 한 혈관에

Table 3. Associations between the clinical variables and vascular calcification (VC) or pulse wave velocity (PWV) in the study population

Variables	VC		BaPWV	
	r	*p* value	r	*p* value
Age, yr	0.148	0.141	0.401	< 0.0001[a]
Dialysis vintage, mon	0.023	0.819	0.009	0.928
Hb, g/dL	-0.134	0.184	-0.248	0.014[a]
Ca, mg/dL	0.132	0.188	-0.036	0.720
P, mg/dL	0.06	0.548	-0.112	0.274
Ca × P product	0.087	0.392	-0.110	0.279
CRP, mg/dL	0.056	0.589	-0.069	0.500
PTH, pg/mL	-0.201	0.045[a]	-0.185	0.068
Total Chol., mg/dL	-0.127	0.207	0.194	0.057
TG, mg/dL	-0.078	0.439	0.076	0.459
HDL-Chol., mg/dL	0.072	0.475	0.075	0.461
LDL-Chol., mg/dL	-0.186	0.062	-0.003	0.979
Protein, g/dL	-0.184	0.067	-0.237	0.019[a]
Albumin, g/dL	-0.219	0.029[a]	-0.229	0.023[a]
Homocysteine, μmol/L	0.001	0.991	-0.167	0.100
Folate, ng/mL	0.055	0.584	0.140	0.170
BaPWV, cm/s	0.308	0.002[a]	-	-
Augmentation index	0.098	0.338	0.376	0.001[a]

VC, vascular calcification; BaPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; Hb, hemoglobin; Ca, calcium; P, phosphate; CRP, C-reactive protein; PTH, parathyroid hormone; Total Chol., total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-Chol., high-density lipoprotein cholesterol; LDL-Chol., low-density lipoprotein cholesterol.
[a]$p < 0.05$.

내막 석회화와 중간막 석회화가 같이 있는 경우가 많다[3].

혈관 석회화 기전은 혈액투석 환자에게서 칼슘 성분 인결합제를 복용하면서부터 관심이 증가하였으나 그 발병 과정은 아직 정확하게 밝혀지지 않았다. 과거에는 혈청 칼슘과 인산염의 증가에 의해 인산칼슘과 같은 무기질이 혈관벽에 침착되는 수동적인 과정이라고 생각하였다[12]. 최근에는 혈관 석회화는 골형성 단백질(osteocalcin, osteonectin, alkaline phosphatase 등)의 발현이 증가하고 석회화 과정을 억제하는 단백질(osteopontin, pyrophopahte fetuin, osteoprotegerin 등)의 감소와 이들 인자의 유전적 다양성 그리고 당뇨병, 이상지질혈증, 산화성 스트레스, 요독증 및 고인산염혈증 등에 의한 능동적인 세포 과정에 의해 진행되는 것으로 보고되었다. 또한, 혈관 평활근 세포가 골모유사 세포(osteoblast-like cell)로 변형되어 발생하는 것으로 추정하고 있다[9].

혈관 석회화를 유발하는 인자로는 칼슘-인산염 대사 이상, 부갑상샘 호르몬, 비타민 D, 섬유모세포 성장인자(fibroblast growth factor-23 [FGF-23]), 요독(uremic toxin), 산화성 스트레스(oxidative stress), 염증(inflammation) 등이 제시되었다[13,14].

혈관 석회화를 진단하는 가장 간단한 방법은 단순 방사선 촬영으로 석회화 병변을 확인하는 것이다. 단순 방사선 촬영은 내막 석회화와 중간막 석회화를 감별하는 데 도움이 되지만 민감도가 낮고 정량화하는 데 어려움이 있다. CT는 가장 예민한 검사 방법으로 혈관 석회화의 범위와 정도를 평가할 수 있으나 내막 석회화와 중간막 석회화를 정확히 감별할 수 없다. 그 밖에 혈관 초음파도 이용할 수 있으나 내막 석회화와 중간막 석회화를 구별하기 어렵고 민감도가 낮은 단점이 있다[13].

Adragao 등[6]은 혈액투석 환자에게서 수부와 골반부 단순 방사선 촬영에 의해 측정된 혈관 석회화 점수가 3점 이상인 환자군이 3점 미만인 환자군과 비교해 심혈관 질환에 의

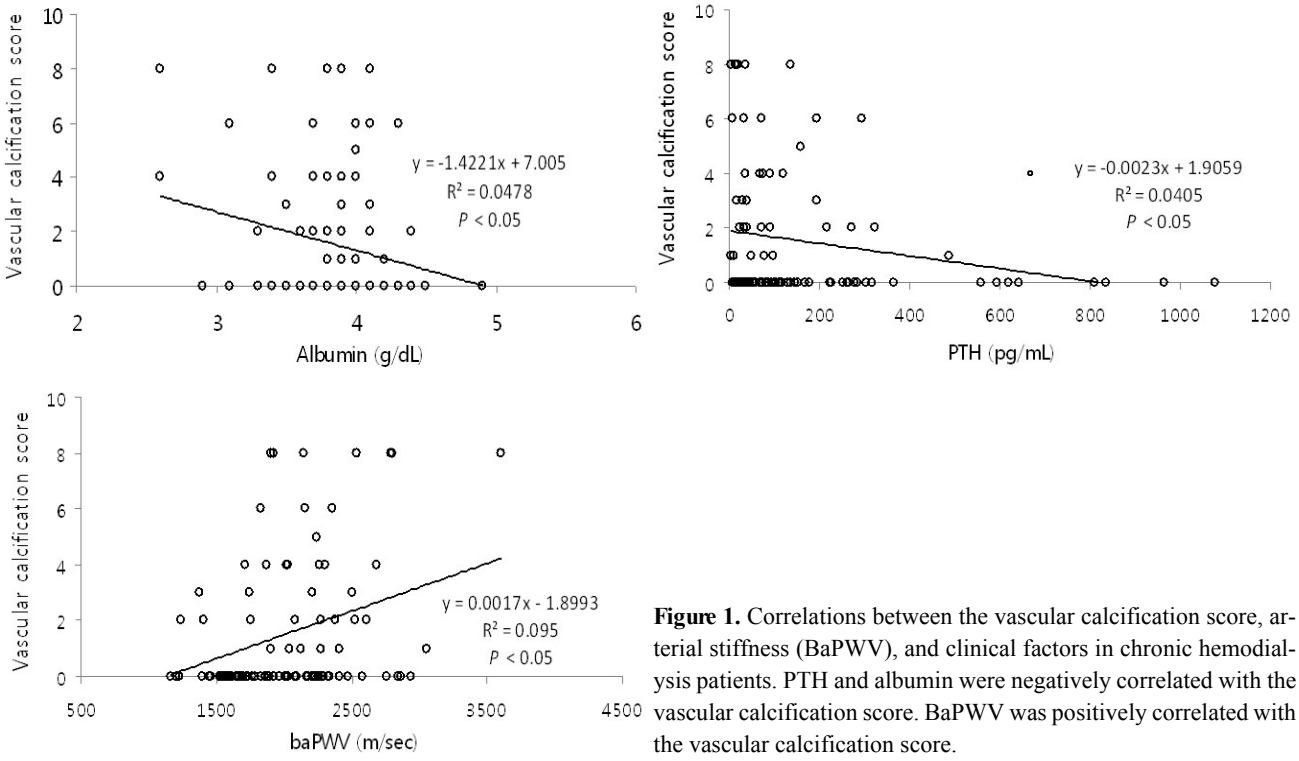

Figure 1. Correlations between the vascular calcification score, arterial stiffness (BaPWV), and clinical factors in chronic hemodialysis patients. PTH and albumin were negatively correlated with the vascular calcification score. BaPWV was positively correlated with the vascular calcification score.

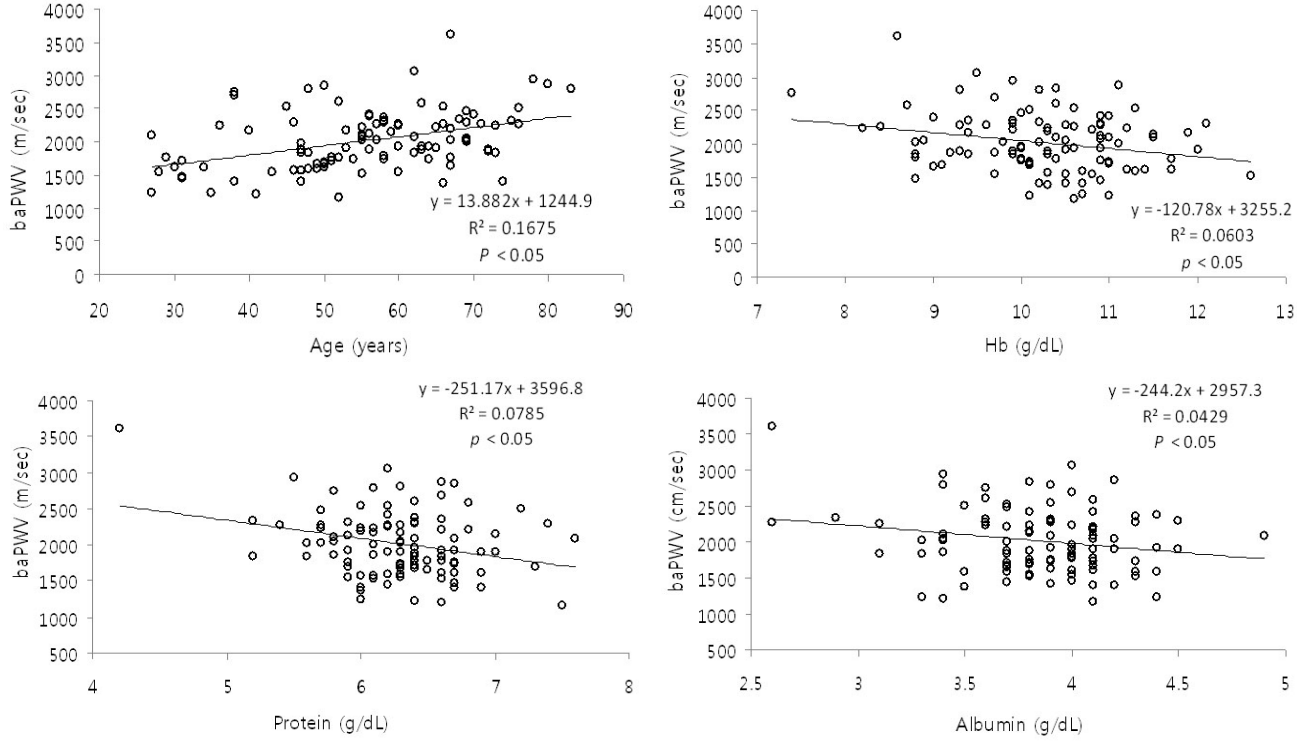

Figure 2. Correlations between arterial stiffness (BaPWV) and clinical factors in chronic hemodialysis patients. BaPWV was positively correlated with age. Hb, protein, and albumin were negatively correlated with BaPWV.

한 사망률이 통계적으로 유의하게 높았음을 보고하였다. 따라서 본 연구에서는 혈액투석 환자에게서 수부와 골반부 단순 방사선 촬영을 시행하고 혈관 석회화 점수가 3점 이상인 환자군과 3점 미만인 환자군으로 구분하여 이와 관련 있는 임상 지표들을 비교하였고 혈관 석회화 점수, 만성 염증 상태 및 영양 상태와의 관련성을 알아보고자 하였다.

본 연구 결과, 수부와 골반부의 혈관 석회화 점수 3점 이상인 군은 3점 미만인 군과 비교해서 당뇨병의 유병률이 통계적으로 의미 있게 높았으며(87.5% vs. 34.2%, $p < 0.05$), 부갑상샘 호르몬(98.4 ± 141.9 pg/mL vs. 183.6 ± 231.3 pg/mL, $p < 0.05$)과 알부민(3.7 ± 0.4 g/dL vs. 3.9 ± 0.3 g/dL, $p < 0.05$) 수치가 통계학적으로 의미 있게 낮았다(Table 2).

Table 4. Multiple linear regression analysis for potential risk factors of vascular calcification (VC) in the study population

Variable	β	*p* value
Age, yr	-0.012	0.672
Sex	0.282	0.649
BMI, kg/m^2	0.109	0.255
DM	1.670	0.016[a]
Dialysis vintage, mon	-0.001	0.847
Hb, g/dL	0.269	0.456
Ca, mg/dL	1.143	0.430
P, mg/dL	1.093	0.676
Ca x P product	-0.096	0.738
CRP, mg/dL	0.328	0.488
PTH, pg/mL	-0.000	0.997
Protein, g/dL	-0.218	0.756
Albumin, g/dL	-1.057	0.268

VC, vascular calcification; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; Hb, hemoglobin; Ca, calcium; P, phosphate; CRP, C-reactive protein; PTH, parathyroid hormone.
[a]$p < 0.05$

알부민은 혈액투석 환자에게서 영양 상태를 반영하며 저알부민혈증은 심혈관 질환에 의한 사망률과 연관성이 있음이 보고되었다[15]. 저알부민혈증은 단백질 섭취 부족, 염증 상태, 체외로의 소실과 같은 원인들에 의해 발생하고 칼슘-인산염 대사 이상을 유도하고 콜레스테롤, 중성지방과 같은 지질 대사에 영향을 주면서 혈관 석회화를 진행시킨다. 또한 혈관 석회화 촉진인자인 BMP2 (Bone morphogenetic protein 2)와 혈관 석회화 억제인자인 MGP (matrix Gla protein) 같은 석회화 기전에 필요한 요소들을 활성화 또는 억제시키는 것으로 보고되었다[16]. 따라서 혈액투석 환자의 저알부민혈증은 다양한 기전을 통해서 혈관 석회화를 진행시킬 것으로 생각된다.

만성 염증은 혈액투석 환자에게서 저알부민혈증을 유발하는 중요한 기전으로 체내 알부민 합성을 억제하고 단백질의 혈관외 배출을 유발하는 것으로 알려졌다[17]. 염증 발생 원인으로는 요독에 의한 염증 매개성 싸이토카인 생성의 증가, 염증/항염증 싸이토카인의 불균형, 신장에서의 염증 매개성 싸이토카인 제거능의 감소, 타 염증성 질환 및 지속적인 불현성 감염 등이 제시되었다[18]. 염증 반응은 활성 산소를 증가시켜 산화성 스트레스를 유발하며 이러한 산화성 스트레스는 혈관의 내피세포 기능장애를 유발하여 죽상 경화

Table 5. Associations between arterial stiffness and significant vascular calcification on plain X-rays in the study population

	Total (n = 100)	VC (-) (n = 76)	VC (+) (n = 24)
BaPWV, cm/s	2,017.1 ± 448.2	1,960.8 ± 429.6	2,195.7 ± 468.1[a]
HfPWV, cm/s	1,204.4 ± 327.2	1,146.2 ± 290.6	1,388.9 ± 372.4[a]
CfPWV, cm/s	1,565.7 ± 425.4	1,490.0 ± 377.8	1,805.6 ± 484.1[a]
HcPWV, cm/s	947.7 ± 297.5	894.9 ± 250.2	1,115 ± 372.2[a]
Right ABI	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.2
Left ABI	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.2
Augmentation index	21.0 ± 15.6	20.4 ± 16.7	23.1 ± 11.3

Values are presented as mean ± SD.
VC, vascular calcification; BaPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; HfPWV, heart to femoral pulse wave velocity; CfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; HcPWV, heart-carotid pulse wave velocity; ABI, ankle brachial index.
[a]$p < 0.05$, mean values significantly different from the VC (+) group.

증을 촉진하는 것으로 알려졌다[19]. 따라서 죽상 경화증은 만성 염증 상태로 인해 악화되며 염증 매개성 싸이토카인인 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6), 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 인터페론-감마(interferon-γ, INF-γ) 등과 급성기 반응물질인 C-반응성 단백질(C-reactive protein)과 피브리노겐(fibrinogen) 등이 관여한다고 보고되었다[20].

이전 보고에 의하면 말기 신부전 환자에게서 C-반응성 단백질이 증가되어 있음을 보고하였고, C-반응성 단백질 수치가 높은 환자의 경우 낮은 환자의 경우보다 생존율이 감소하는 것을 확인하였다. 따라서 C-반응성 단백질 증가는 염증 매개성 싸이토카인 증가를 반영하며 염증 표지자일 뿐만 아니라 심혈관계 사망률의 지표임을 보고하였다[21,22]. 그 외 혈장 호모시스테인(homocysteine)도 만성 염증 및 산화성 스트레스에 의한 내피세포 기능장애와 관련되어 있다고 알려져 있고 말기 신부전 환자에게서 심혈관 질환의 위험성과 관련성이 있음을 보고하였다[19,23]. 본 연구에서는 혈관 석회화 정도와 만성 염증 상태와의 관련성을 알아보기 위해 염증 표지자로 C-반응성 단백질과 혈장 호모시스테인을 측정하였다. 수부와 골반부 단순 방사선 촬영에 의해 측정된 혈관 석회화 점수가 3점 이상인 환자군과 3점 미만인 환자군에서 혈장 호모시스테인, C-반응성 단백질을 측정한 결과 양 군 간의 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이러한 결과는 혈관 석회화와 만성 염증과의 연관성을 확인하기 위해서 염증 표지자로서 C-반응성 단백질 이외에 염증과 관련된 페리틴(ferritin) 및 염증 매개성 싸이토카인에 대한 추가적인 검사가 필요할 것으로 생각되며 수부와 골반부 단순 방사선 촬영에 의해 측정된 혈관 석회화 점수가 3점 이상인 환자군의 수가 부족하기 때문에 더 많은 수의 환자를 대상으로 하는 추가적 연구가 필요할 것이다.

Kim 등[1]은 혈액투석 환자에게서 혈관 석회화 정도를 측정함에 있어 족부, 수부와 골반부, 요추부의 단순 방사선 촬영을 이용하여 혈관 석회화가 있는 군과 없는 군에서 C-반응성 단백질을 비교하였다. 연구 결과, 한 가지 평가 방법으로 혈관 석회화를 분석한 경우 의미 있는 혈관 석회화가 있는 군이 없는 군에 비해 C-반응성 단백질이 높았지만 통계적인 차이는 없었다. 반면 세 가지 방법을 모두 적용하여 혈관 석회화가 한 가지 이상이라도 의미 있는 경우는 없는 경우에 비해 C-반응성 단백질이 통계적으로 의미 있게 높은 것을 확인하였다. 따라서 본 연구에서도 혈관 석회화 정도를 평가하는 데 있어서 수부와 골반부 이외에 족부, 요추부의 단순 방사선 촬영 등 추가적인 검사가 필요할 것으로 생각된다.

말기 신부전이 진행하면서 저칼슘혈증, 고인산염혈증과 같은 비정상적 무기질화 과정이 발생하여 부갑상샘 증식 및 부갑상샘 호르몬 증가로 이차성 부갑상샘 기능 항진증이 유발된다[24]. 말기 신부전 환자에게서는 칼슘과 인산염의 항상성 조절에 불균형이 일어나고 인산염의 배출이 감소하며 25-hydroxyvitamin D가 calcitriol (1,25-hydroxyvitamin D)로의 전환이 감소한다. 초기에는 이에 반응하여 부갑상샘 호르몬의 분비가 증가하게 되고 뼈에서 칼슘과 인산염의 방출이 증가하게 된다. 즉 말기 신부전 환자에게서 무기물과 골대사 장애는 신성 골 질환의 발생에 원인이며 혈관 석회화와 동맥 유연성(arterial compliance) 감소의 주된 위험 요소가 된다[22]. 신성 골 질환은 고교체 골 질환(high turnover bone disease)인 섬유성 골 염(osteitis fibrosa)에서부터 저교체 골 질환(low turnover bone disease)인 무력성 골 질환(adynamic bone disease)까지 다양한 스펙트럼을 가지고 있다.

Coen 등[24,25]은 197명의 혈액투석 환자를 대상으로 부갑상샘 호르몬과 관상동맥 석회화 연관성에 대해 연구하였고, 부갑상샘 호르몬이 증가하는 경우 관상동맥 석회화가 증가하고 골 교체율도 증가함을 확인하였다. 반면에 부갑상샘 호르몬 수치가 낮은 경우 저교체 골 질환을 보이며 부갑상샘 호르몬이 증가하는 경우보다는 적지만 관상동맥 석회화가 진행하는 것을 확인하였다. 또한 말기 신부전 환자에게서, 신성 골 질환 두 가지 경우 모두 혈관 석회화를 증가시킨다고 보고하였다. 본 연구에서는 혈관 석회화 점수가 3점 이상인 환자 군에서 3점 미만인 환자군과 비교해 부갑상샘 호르몬 수치가 통계학적으로 유의하게 낮았다. 이러한 결과는, 부갑상샘 호르몬이 낮은 경우, 뼈에서 인산염의 방출이 감소하게 되고 혈중 칼슘 부하에 대한 뼈의 완충 작용이 감소하면서 골 이외에 연조직 석회화 및 혈관 석회화가 진행하는 것으로 추정해 볼 수 있다. 부갑상샘 호르몬 분비 감소, 저교체 골 질환과 혈관 석회화 진행에 관련이 있음을 추측할 수 있으나 신성 골 질환과의 연관성을 확인하기 위해서는 골밀도 및 골 생검 등 추가적인 검사가 필요할 것으로 생각된다. 그 외에 칼슘, 인산염, 칼슘 × 인산염 수치 등은 양 군 간의 유의한 차이가 없었다.

혈관 석회화와 동맥경직은 일반인이나 말기 신장 질환 환자에게서, 심혈관계 질환의 발생 위험을 증가시키는 것으로

알려져 있다[8,13,26]. 동맥경직을 측정하는 비침습적인 방법으로는 맥박파 전파속도(pulse wave velocity) 측정이 있다. 맥박파는 심장 수축에 의해 말초 동맥에서 생기는 맥박의 기복으로 동맥벽의 탄성도와 동맥 크기에 따라 변할 수 있다. 이러한 말초 맥박파 분석을 이용하여 좌심실 부하와 동맥경직도를 나타내는 대동맥 맥박파 전파 속도를 계산할 수 있다[15,20]. 이전 보고에 의하면 대동맥 맥박파 전파 속도에 영향을 미치는 생리적인 인자로는 연령, 혈압, 성별, 심박수, 흡연, 폐경 등이 있다. 본 연구에서는 혈관 석회화 점수와 동맥 경직도의 연관성을 연구하기 위해 맥박파 전파속도를 측정한 결과, 수부와 골반부의 혈관 석회화 점수 3점 이상인 군은 3점 미만인 군과 비교해 맥박파 전파속도가 유의하게 증가한 결과를 보였다. 따라서 혈관 석회화가 진행할수록 동맥 경직도 또한 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

동맥 경직도의 증가는 좌심실 후부하를 증가시키고 심내막 관류를 감소시켜 심혈관 질환의 사망률을 증가시키는 데 중요한 역할을 한다. 혈관 석회화는 동맥 경직을 유발하고 큰 탄성동맥의 맥박파 전파속도를 증가시킨다[13]. 맥박파 전파속도는 신장 기능이 악화됨에 따라 진행한다[8]. 특히 혈관의 중간막 석회화가 혈관의 확장성에 부정적인 영향을 주어 동맥 경직을 유발하는 것으로 알려져 있다. 말기 신질환 환자는 일반인에 비해 중간막 석회화가 많고 동맥 경직이 증가되어 있다[27]. 따라서 혈관 석회화와 동맥 경직은 심혈관 질환 발생의 위험성과 관련이 있기 때문에 이 둘의 정도를 평가하는 선별 방법들은 혈액투석 환자에게서 심혈관 질환의 이환율과 사망률을 감소시킬 수 있는 치료 방법을 연구하는데 중요한 지표가 될 것이다.

본 연구의 제한점은 모든 환자에게서 심혈관 질환에 대한 평가를 시행하지 못하고 과거 병력에 의존하고 있으며 혈관 석회화 정도와 심혈관 질환의 위험성과의 연관성에 대한 분석을 시행하지 못한 것이다. 또한 단면적 연구이므로 향후 더 많은 환자수를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 혈액투석 환자에게서의 수부와 골반부 단순 방사선 촬영에 의한 혈관 석회화 점수는 영양상태 및 동맥 경직도와 연관이 있었으나 다른 논문과 다르게 염증 지표인 C-반응성 단백질과 유의한 연관성을 확인할 수 없었다. 따라서 염증 상태를 반영하는 염증 지표로서 염증 매개성 싸이토카인의 측정과 혈관 석회화를 평가하는 데 족부, 요추부 단순 방사선 촬영 등 추가적인 검사를 시행 후 혈관 석회화 정도와 염증 상태의 연관성을 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 혈관 석회화 정도와 부갑상샘 호르몬 수치와의 연관이 있으므로 골밀도 및 골 생검 등 추가 검사를 통하여 혈액투석 환자에게서 혈관 석회화 정도와 골대사 장애의 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 혈액투석 환자의 주요 사망 원인은 관상동맥 질환을 포함한 심혈관 질환인 것으로 알려져 있으며 혈관 석회화 정도는 심혈관 질환과 높은 상관관계가 있다고 보고되었다. 혈관 석회화를 진단하는 가장 간단한 방법은 단순 방사선 촬영으로 석회화 병변을 확인하는 것이다. 따라서 본 연구에서는 혈액투석 환자에게서 수부와 골반부의 단순 방사선 촬영을 시행 후 혈관 석회화 점수를 측정하여 혈관 석회화 정도와 동맥 경직도, 만성 염증 상태 및 영양 상태와의 관련성을 알아보기 위해 시행하였다.

방법: 본 연구는 20세 이상 80세 이하의 말기 신부전으로 진단받고 최소 3개월 이상 혈액투석 치료를 받고 있는 환자 100명(남자 60명, 여자 40명)을 대상으로 하였다. 대상 환자는 수부와 골반부 단순 방사선 사진을 촬영하였고 혈관 석회화 점수를 산출하였다. 염증 상태 및 영양 상태 비교를 위해 혈액투석 전에 혈색소, 칼슘, 인산염, 부갑상샘 호르몬, C-반응성 단백질, 혈장 호모시스테인, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 총 단백질, 알부민, folate, beta-2 microglobulin을 최소 8시간 동안 금식한 후 공복상태에서 시행하였고 동맥 경직도 측정을 위해 맥박파 전파 속도를 측정하였다.

결과: 전체 환자들의 평균 나이는 55.6 ± 13.2세이며 평균 혈액투석 기간은 55.6 ± 50.2개월이었다. 원인 질환 중 당뇨병의 유병률이 수부와 골반부의 혈관 석회화 점수 3점 이상인 군에서 3점 미만인 군보다 의미 있게 높았다(87.5% vs. 34.2%, $p < 0.05$). 또한 혈관 석회화 점수 3점 이상인 군은 3점 미만인 군과 비교해서 부갑상샘 호르몬(98.4 ± 141.9 pg/mL vs. 183.6 ± 231.3 pg/mL, $p < 0.05$)과 알부민(3.7 ± 0.4 g/dL vs. 3.9 ± 0.3 g/dL, $p < 0.05$) 수치가 통계학적으로 의미 있게 낮았고, 맥박파 전파 속도가 유의하게 증가한 소견을

보였다. 다중 회귀 분석에서는, 당뇨병(β = 1.670, $p < 0.05$)만이 혈관 석회화 점수와 유의한 연관을 보였다. 동맥 경직도는 연령, 반사파와 유의한 양의 상관관계를 가졌으며 헤모글로빈($r = -0.248$, $p < 0.05$), 단백질($r = -0.237$, $p < 0.05$), 알부민($r = -0.229$, $p < 0.05$)과 유의한 음의 상관관계를 보였다.

결론: 혈액투석 환자에게서 혈관 석회화 정도는 영양 상태 및 혈관 경직도와 연관성이 있었다. 하지만 다른 논문과 다르게 염증 지표인 C-반응성 단백질과 유의한 연관성을 확인할 수 없었다. 혈관 석회화는 심혈관 질환 발생의 위험성과 관련이 있기 때문에 혈관 석회화 정도를 측정하는 방법과 혈관 석회화에 영향을 줄 수 있는 요인들을 평가하는 선별 방법들은 혈액투석 환자에게서 심혈관 질환의 이환율과 사망률을 감소시킬 수 있는 치료 방법을 연구하는 데 중요한 지표가 될 것이다.

중심 단어: 혈관 석회화; 혈관 경직도; 맥박파 분석; 혈액투석

REFERENCES

1. Kim JM, An WS, Kim KH, et al. Comparison of vascular calcification scores on plain radiographs as predictors of coronary artery disease in hemodialysis patients. Korean J Nephrol 2010;29:232-240.
2. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am J Med Sci 2003;325:163-167.
3. Lee YK. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. Korean J Nephrol 2010;29:847-850.
4. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2006;21:707-714.
5. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 2001;38:938-942.
6. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1480-1488.
7. Lee YS, Kim KS, Hyun DW, et al. The change of arterial stiffness according to dialysis in patients with end-stage renal disease. Korean Circ J 2004;34:865-873.
8. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. Geriatr Gerontol Int 2009;9:246-252.
9. Han KO. The classification and mechanism of vascular calcification. J Korean Soc Endocrinol 2005;20:556-560.
10. Kim SH, Kim SJ, Kang DH, Choi KB, Yoon KI. Markers of inflammation in the stenosis of hemodialysis vascular access. Korean J Nephrol 2006;25:789-795.
11. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2004;19(Suppl 5):V59-66.
12. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000;342:1478-1483.
13. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. Clin Sci (Lond) 2010;119:111-121.
14. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). Nephrol Dial Transplant 2000;15:953-960.
15. Bergström J. Nutrition and mortality in hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1995;6:1329-1341.
16. Zhang K, Cheng G, Cai X, et al. Malnutrition, a new inducer for arterial calcification in hemodialysis patients? J Transl Med 2013;11:66.
17. Dumler F. Hypoalbuminemia is a marker of overhydration in chronic maintenance patients on dialysis. ASAIO J 2003;49:282-286.
18. Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004;19(Suppl 5):V34-40.
19. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. Circulation 1999;100:1161-1168.
20. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2004;19(Suppl 5):V67-72.
21. Plata-Salamán CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. Semin Oncol 1998;25(1 Suppl 1):64-72.
22. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3215-3222.
23. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. J Nephrol 1999;12:248-255.
24. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular

calcification in chronic kidney disease. Kidney Int 2008;74: 1229-1231.
25. Coen G, Manni M, Mantella D, et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? Nephrol Dial Transplant 2007;22:3262-3267.
26. Lee JE, Kim HJ, Moon SJ, et al. Serum osteoprotegerin is associated with vascular stiffness and the onset of new cardiovascular events in hemodialysis patients. Korean J Intern Med 2013;28:668-677.
27. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2:1241-1248.