

투석 유형에 따른 말기신부전 환자에서 발생한 이차성 부갑상선 기능항진증의 비교연구

연세대학교 의과대학 내과학교실

정인현 · 이호영 · 임승길 · 최규현 · 윤수영 · 한대석 · 강신욱

=Abstract=

Comparative study of secondary hyperparathyroidism according to the mode of dialysis in patients with end-stage renal disease

In Hyun Jung, M.D., Ho Yung Lee, M.D., Sung Kil Lim, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.,
Soo Young Yoon, M.D., Dae Suk Han, M.D. and Shin Wook Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : It has been well known that parathyroid hormone (PTH) plays an important role as a uremic toxin in patients with end-stage renal disease, and develops many abnormalities in musculo-skeletal, nervous, cardiovascular and immune systems, which contributes mortalities and morbidities of the patients. Recently, many researches have reported various clinical significances of PTH. Especially, there is some suggestion that parathyroid hormone level could be used as a new marker of survival in uremic patients. The purpose of this study was to assess the prevalence of secondary hyperparathyroidism according to the modality and duration of dialysis in patients with ESRD and to determine the factors that attribute to increasing iPTH levels.

Methods : From January 1996 to June 2001, 328 dialysis patients who have received maintenance hemodialysis or peritoneal dialysis more than 6 months in *Severance Hospital* were included in this study. We studied retrospectively by reviewing their medical records and defined hyperparathyroidism, if iPTH level was increased more than three times of upper normal limit.

Results : The number of patients with iPTH level greater than 195 pg/mL was 170(49.8%): HD 76 (53.9%), CAPD 94 (50.2%). The average level of iPTH was increased with dialysis duration in both groups, and also, significantly more increased in hemodialysis group than CAPD more than 40months after the beginning of dialysis. The iPTH level was negatively correlated with age and creatinine clearance by simple and multiple regression analysis in both dialysis groups. Alkaline phosphatase and serum phosphorus levels had positive correlation with the level of iPTH in both CAPD and HD patients. Cox regression analysis showed an increment of development of secondary hyperparathyroidism with duration of dialysis. In patients on HD, the prevalence of secondary hyperparathyroidism was much higher than those on CAPD with statistical significance in patients on dialysis more than 40 months.

Conclusion : In this study, iPTH level was correlated with age, serum phosphorus level and residual renal function at the initiation of dialysis in both groups. And also, in patients on HD, the

• 접수 : 2004년 4월 26일

• 통과 : 2004년 6월 3일

• 교신저자 : 정인현, 전라남도 진도군 진도읍 남동리 523-1번지, 진도한국병원(539-802)

E-mail : drjih@hanmail.net

average level of iPTH and the prevalence of secondary hyperparathyroidism were much higher than those on CAPD with statistical significance. So, we suggest that early dialysis and intensive attention to serum phosphorus level would be required in patients with ESRD for preventing the secondary hyperparathyroidism and more careful monitoring for serum calcium, phosphorus and parathyroid hormone with adequate treatments would be needed especially in hemodialysis patients. (Korean J Med 67:255-265, 2004)

Key Words : End-stage renal disease (ESRD), Hemodialysis, Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), Parathyroid hormone, Secondary hyperparathyroidism

서 론

이차성 부갑상선 기능항진증(secondary hyperparathyroidism)은 장기간 복막투석이나 혈액투석을 시행받는 말기신부전증 환자에서 자주 관찰된다^{1, 2)}. 그러나 실제로는 만성신부전증 초기에 이미 이차성 부갑상선 기능항진증이 발생하기 시작하며 대개의 경우 증상이 없으므로 간과하게 된다^{3, 4)}. 특히 이러한 부갑상선 기능의 이상으로 증가된 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone)은 요독물질(uremic toxin)로 작용하여 근골격계, 신경계, 심혈관계 및 혈구세포와 면역체계의 이상을 초래함으로써 환자의 이환율과 사망률에 영향을 주는 것으로 알려져 있다^{5, 6)}.

신부전증이 있는 환자에서 이온화 칼슘(ionized Ca²⁺)이 부갑상선 호르몬 분비에 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있으나 칼슘 외에도 몇 가지 다른 인자들이 함께 작용하여 부갑상선 호르몬 분비 조절의 변화를 유발한다. 즉, 인(phosphorus)의 저류, 1,25-(OH)₂D₃ (calcitriol)의 감소, 저칼슘혈증, 부갑상선 기능의 이상 및 부갑상선 호르몬의 calcemic action에 대한 골격계의 저항성 등이 만성신부전증 환자에 있어서 부갑상선 기능항진증의 병인에 관여하는 것으로 알려져 있다⁷⁻⁹⁾. 또한 만성신부전증 환자에서는 부갑상선 세포들의 칼시트리올(calcitriol)에 대한 저항이 증가하게 되며 이러한 기전으로 부갑상선 호르몬의 분비가 더욱 증가하는데, 만성신부전증 환자에서 발생하는 칼시트리올의 저항성은 부갑상선세포 내에 존재하는 칼시트리올 수용체 밀도(density)의 감소 때문인 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

말기신부전증 환자에서는 이러한 이차성 부갑상선 기능항진증과 혈청내 무기질의 비정상적인 농도 변화로 인해 다양한 형태의 신성 골이영양증(renal osteodystrophy)이 나타날 수 있다. 신성 골이영양증은 골 교체상태

(bone turnover state)에 따라 하나의 스펙트럼으로 보여지며 고교체 질환군(high turnover disease), 저교체 질환군(low turnover disease) 그리고 이들의 중간 형태인 혼합형(mixed type)으로 분류할 수 있다. 이 중에서 특히 고교체 질환군은 혈청 부갑상선 호르몬의 점진적인 상승에 의해 전형적인 섬유성 골염(osteitis fibrosa)으로 진행하게 된다. 따라서 부갑상선 호르몬의 혈중 농도를 측정함으로써 이러한 신성 골이영양증의 유형을 비침습적으로 진단할 수 있음을 제시하는 연구들도 보고 되고 있다^{11, 12)}.

1982년에 Brown 등은 만성신부전증으로 복막투석 또는 혈액투석을 받고 있는 환자에서 부갑상선 기능항진증에 의한 신성 골이영양증의 유병률을 조사한 결과 혈액투석을 받고 있는 환자 117명 중 72명(61%)과 복막투석을 받는 환자 142명 중 48명(34%)에서 신성 골이영양증이 관찰되어 혈액투석을 받고 있는 환자에서 유병률이 더 높았다고 보고하였다¹³⁾.

Salem은 혈액투석을 받는 환자 612명을 대상으로 부갑상선 기능항진증의 유병률을 조사하였는데 대상 환자의 50%에서 부갑상선 호르몬의 농도가 정상의 3배 이상으로 증가되어 있었다고 보고하였고, 특히 당뇨병 환자에 있어서는 비당뇨병 환자에서보다 다른 생화학적 지표에 비해 혈청 부갑상선 호르몬이 의미있게 낮게 측정되었다고 하였다¹⁴⁾. 또한 생화학적 지표들 중에는 인수치가 부갑상선 호르몬 측정치와 양의 상관관계(positive correlation)를 갖는다고 하였으나 다른 연구들에 의하면 인의 농도 이외에도 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌, 알부민, alkaline phosphatase 등 다양한 생화학적 지표들이 부갑상선 호르몬 농도와 상관관계 또는 역상관관계를 갖는 것으로 보고 되고 있다¹⁵⁾.

부갑상선 호르몬의 중요성에 대한 많은 연구들이 보

고되고 있는데, 특히 Avram 등¹⁶⁾은 투석을 받는 환자에 있어서 부갑상선 호르몬의 농도가 생존의 예측인자로서의 가능성이 있음을 제시하므로써 그 임상적인 의미가 더욱 부각되고 있다.

현재까지 혈액투석을 받는 환자에서 부갑상선 기능항진증에 대한 연구¹⁴⁾나 말기신부전증 환자에서 투석 전 신성 골이영양증의 유병률¹⁷⁾에 대한 보고는 많았으나 우리나라 투석 환자를 대상으로 투석 유형에 따른 이차성 부갑상선 기능항진증의 유병률과 그와 관련된 지표들을 비교한 연구는 미흡한 실정이다^{15, 17, 21)}. 이에 본 연구는 투석 방법에 따른 이차성 부갑상선 기능항진증의 유병률을 비교하고, 각 투석 치료군에 있어서 혈중 부갑상선 호르몬 농도의 상승에 기여하는 인자들을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 1월부터 2001년 6월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에서 말기신부전증으로 진단받고 최소한 6개월 이상 안정적으로 혈액투석이나 복막투석을 시행받고 있는 환자 328명을 대상으로 하였다. 부갑상선 절제술을 받은 병력이 있는 경우, 간경변증을 진단받았거나 치료받은 병력이 있는 경우, 악성 신생물로 진단받았거나 치료받은 병력이 있는 경우, 연구 기간 내에 동종 신이식 수술을 받은 경우, 투석을 시작한지 6개월 이내에 투석 방법을 전환한 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

본 연구는 후향적인 연구로 진행하였으며 대상 환자들의 의무기록을 검토하여, 말기신부전의 원인 질환, 동반 질환 및 혈중 부갑상선 호르몬 농도와 생화학적 검사를 조사하였다.

연구의 시작

말기신부전으로 진단받고 복막투석 또는 혈액투석을 시행받은 환자의 의무기록을 참고로 하여 투석을 시작한 때를 연구의 시작으로 하였고 이후 혈중 부갑상선 호르몬 농도를 3~6개월 간격으로 측정하였다.

연구의 종료

(1) 부갑상선 기능항진증으로 진단받은 환자의 경우

부갑상선 기능항진증으로 진단 받은 시점을 연구의 종료 시점으로 하였다.

(2) 연구 기간동안 부갑상선 기능항진증이 발생되지 않은 환자의 경우는 의무기록을 검토하여 환자가 가장 최근에 외래로 내원하여 혈중 부갑상선 호르몬 농도와 생화학적 검사를 측정할 시점으로 하였다.

부갑상선 기능항진증의 정의

부갑상선 기능항진증의 정의는 연구마다 다르나, 본 연구에서는 Salem¹³⁾와 Billa 등⁵⁾ 많은 연구에서 제시한 바와 같이 혈중 부갑상선 호르몬 농도가 정상범위(10~65 pg/dL)의 3배 이상(>195 pg/dL)으로 증가된 경우로 정의하였다.

신대체술을 받은 기간(duration of renal replacement therapy)

말기신부전으로 진단을 받고 복막투석 또는 혈액투석을 시작한 시점으로부터 연구가 종료되는 시점까지의 기간을 기록하였다.

생화학적 검사

투석을 시작한 후 최초 3개월 이내에 시행한 혈중 부갑상선 호르몬 농도와 이 때 시행한 혈청 칼슘(calcium), 인(inorganic phosphorus), alkaline phosphatase, 알부민(albumin), 중탄산염(bicarbonate), 혈중요소질소(blood urea nitrogen), 크레아티닌(creatinine), 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)을 기록하였다. 이후 외래에서 추적관찰 하면서 3~6개월 간격으로 부갑상선 호르몬의 농도를 측정하여 최초로 부갑상선 호르몬의 농도가 정상의 3배 이상으로 증가한 시기의 혈중 부갑상선 호르몬 농도와 생화학 검사 결과를 기록하였으며, 경과 관찰기간 중 부갑상선 호르몬의 농도가 정상의 3배 이하로 유지된 경우는 가장 최근에 시행한 혈중 부갑상선 호르몬 농도와 이 때 시행한 다른 생화학 검사 결과를 채택하여 기록하였다.

3. 통계학적 처리

모든 자료의 통계처리는 SPSS for Windows 10.0을 이용하여 수행하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 모든 기술

Table 1. Clinical characteristics of the patients

	Patients (n=328)
Age (years)	50.7±13.9
Sex (M/F)	185/143
Duration (months)	25.4±15.0
Mode of dialysis (HD/CAPD)	141/187
Cause of ESRD (%)	
DM	101 (30.8)
Hypertension	83 (25.3)
Chronic GN	78 (23.8)
ADPKD	14 (4.3)
Others ^a	52 (15.9)

Data are presented as means±SD or percent. DM, diabetes mellitus; HD, hemodialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; GN, glomerulonephritis; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease. Others^a: unknown (38), lupus nephritis (4), neurogenic bladder (2), obstructive nephropathy (4), chronic pyelonephritis (2), Tbc nephritis (2)

적 자료(descriptive data)는 평균 표준편차 및 백분율(%)로 나타내었고, 각 투석 환자들 간의 임상적 특징 및 생화학적 지표의 비교에는 Students' *t*-test, chi-square test (or Fisher's exact test)를 사용하였으며, 혈중 부갑상선 호르몬 농도에 대한 생화학적 지표들간의 관계를 나타내기 위해 단순회귀분석 및 다중회귀분석을 사용하였다. 각 투석유형에 따른 이차성 부갑상선 기능항진증의 유병률을 비교하기 위해 Cox-regression analysis를 이용하였고, 이를 Kaplan-Meier curve로 도식화하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

본 연구에 포함된 총 328명의 말기신부전증 환자들의 평균 연령은 50.7±13.9세이었고, 남자는 185명, 여자는 143명이었으며, 평균 추적관찰 기간은 25.4±15.0개월이었다. 이들 중 혈액투석을 받는 환자는 141명, 복막투석을 받고 있는 환자는 187명이었다.

말기신부전증의 원인 질환으로는 당뇨병이 101명(30.8%)으로 가장 많았고, 고혈압 83명(25.3%), 만성 사구체신염 78명(23.8%), 다낭신 14명(4.3%) 순이었으며, 그 밖에도 루푸스 신염, 폐쇄성 신병증, 신우신염, 신경인성 방광, 결핵성 신염 등이 있었으나 원인을 알 수 없

는 경우도 있었다(표 1).

2. 투석 시작 당시 혈액투석 환자와 복막투석 환자의 임상적 특징과 생화학 검사 비교

혈액투석 환자와 복막투석 환자의 평균연령은 각각 50.2세와 51.2세, 평균 부갑상선 호르몬 농도는 167.7±169.6와 151.4±147.5 pg/mL, 혈중 칼슘 농도는 8.8±0.9와 8.9±0.7 mg/dL, 혈중 인 농도는 4.7±1.9와 4.5±1.2 mg/dL로 각 투석군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(*p*>0.05). 또한 투석을 시작하기 전에 기초검사로 시행한 크레아티닌 청소율에 있어서도 혈액투석 환자와 복막투석 환자 각각 8.6±5.6와 7.1±4.5 mL/min/1.73 m²로 양군간의 유의한 차이는 없었으며, 당뇨 환자의 분포도 50명(35.5%)와 51명(27.3%)로 차이가 없었다(*p*>0.05). 투석 시작 당시부터 부갑상선 호르몬의 농도가 3배 이상으로 증가되어 있는 환자는 혈액투석 환자의 경우 39명(29.3%), 복막투석 환자의 경우 51명(27.3%)으로 양군간에 유의한 차이가 없었다(*p*>0.05)(표 2).

3. 부갑상선 호르몬 농도에 따른 환자군의 분포

연구 종료 시점에서 측정된 부갑상선 호르몬 농도에 따라 65 pg/mL 이하, 65~195 pg/mL, 195 pg/mL 이상의 세 군으로 나누었을 때, 환자 분포에 있어서 혈액투석군

Table 2. Clinical and laboratory data at the initiation of dialysis

	HD (n=141)	CAPD (n=187)
Age (years)	50.2±15.1	51.2±13.0
Sex (M/F)	87/54	98/89
Diabetes (%)	50 (35.5)	51 (27.3)
Hyperparathyroidism (%)	39 (29.3)	51 (27.3)
iPTH (pg/mL)	167.7±169.6	151.4±147.5
Calcium (mg/dL)	8.8±0.9	8.9±0.7
Phosphorus (mg/dL)	4.7±1.9	4.5±1.2
Alkaline phosphatase (IU/L)	85.4±44.4	84.9±58.7
BUN (mg/dL)	61.0±22.7	58.7±18.3
Creatinine (mg/dL)	8.4±3.2	8.4±2.7
t-CO ₂ (mEq/L)	21.7±4.0	23.1±3.7
Albumin (g/dL)	3.6±0.5	3.6±0.5
Ccr (mL/min/1.73 m ²)	8.6±5.6	7.1±4.5

Data are presented as means±SD or percent. There was no significance of difference between HD and CAPD; *p*>0.05

Table 3. Distribution of dialysis modality according to the final iPTH level

iPTH (pg/mL)	HD (%) mean±SD	CAPD (%) mean±SD	All (%)
< 65	42 (29.8) 33.2±19.8	59 (31.6) 28.8±18.6	101 (31.8)
65-195	23 (16.3) 125.8±33.4	34 (18.2) 131.3±8.4	57 (18.4)
≥ 195	76 (53.9) 378.2±201.5 [†]	94 (50.2) 325.8±117.0	170 (49.8)

[†]p<0.05 between HD and CAPD

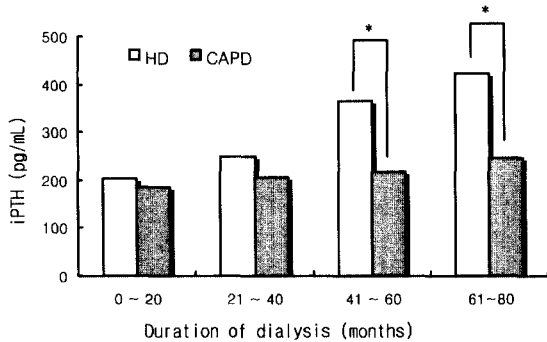


Figure 1. Comparison of average values of iPTH level between HD and CAPD according to dialysis duration (*p<0.05).

과 복막투석군의 양군간에 유의한 차이는 없었으나, 부갑상선 호르몬 농도가 195 pg/mL 이상인 환자군 중에서는 혈액투석 환자에 있어서 복막투석 환자에서보다 부갑상선 호르몬 농도의 평균값이 통계적으로 유의하게 더 높았다(p<0.05)(표 3).

4. 투석 기간에 따른 부갑상선 호르몬 측정치의 비교

투석 기간을 20개월 단위로 나누어 각 군간의 평균값을 비교하였다. 각 투석군 모두 투석 기간이 늘어남에 따라 부갑상선 호르몬 측정값도 증가하는 양상을 보였다. 혈액투석 환자의 경우 혈액투석 개시 후 처음 20개월은 203.4±184.5 pg/mL, 21개월부터 40개월은 249.4±182.2 pg/mL, 41개월부터 60개월은 363.6±376.6 pg/mL, 61개월 이후는 421.9±380 pg/mL였고, 복막투석 환자에

서는 각각 185.3±159.2 pg/mL, 204.0±160.5 pg/mL, 215.8±163.7 pg/mL, 246.4±196.3 pg/mL이었다. 특히 41개월 이후부터는 혈액투석군이 복막 투석군에 비하여 부갑상선 호르몬 농도가 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(그림 1).

5. 부갑상선 호르몬 농도에 따른 복막투석 환자군과 혈액투석 환자군간의 비교

본 연구에서는 부갑상선 호르몬 농도가 정상외 3배 이상으로 증가된 경우(≥195 pg/mL)를 부갑상선 기능항진증으로 정의하였으며, 따라서 부갑상선 호르몬 농도가 195 pg/mL 이상으로 증가된 환자군과 그렇지 않은 군으로 나누어 이를 각각의 투석 유형에 대하여 비교분석 하였다(표 4).

가. 부갑상선 기능항진증이 발생하지 않은 경우(< 195 pg/mL)

복막투석 환자군에서 혈중 칼슘 농도(9.6±0.7 mg/dL)와 t-CO₂ (25.4±8.1 mEq/L)가 혈액투석 환자군(각각 8.8±0.9 mg/dL와 22.0±2.9 mEq/L)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05).

나. 부갑상선 기능항진증이 발생한 경우(≥195 pg/mL)

부갑상선 기능항진증이 발생하지 않았던 경우와 마찬가지로 복막투석 환자군에서 혈중 칼슘 농도(8.7±0.8 mg/dL)와 t-CO₂ (24.6±3.0 mEq/L)가 유의하게 높았고, 부갑상선 기능항진증이 발생되기까지의 이환기간(27.5±15.0개월)도 길었으며, 혈액투석 환자군에서는 부갑상선 호르몬 농도(378.4±201.5 pg/mL)와 혈중요소질소(6.2±1.9 mg/dL), 혈중 인(6.2±1.9 mg/dL)이 의미 있게 증가

Table 4. Comparison of the HD and CAPD groups according to iPTH level

	HD		CAPD	
	< 195 pg/mL	≥ 195 pg/mL	< 195 pg/mL	≥ 195 pg/mL
Number of patients	65	76	93	94
Age (year)	59±10 ^{a)}	43±15	55±12 ^{a)}	47±12 ^{b)}
† Duration (months)	20.6±15.1	20.6±10.7	30.2±15.2 ^{b)}	27.5±15.0 ^{b)}
iPTH (pg/mL)	66.0±51.2	378.4±201.5 ^{a) b)}	66.3±56.7	325.8±117.0 ^{a)}
Calcium (mg/dL)	8.8±0.9 ^{a)}	8.4±1.0	9.6±0.7 ^{a) b)}	8.7±0.8 ^{b)}
Phosphorus (mg/dL)	4.7±1.6	6.2±1.9 ^{a) b)}	4.8±1.1	5.1±1.6
Alkaline Phosphatase (IU/L)	75.4±37.6	103.4±43.6 ^{a)}	76.0±34.2	101.9±80.1 ^{a)}
BUN (mg/dL)	56.0±19.1	65.7±20.2 ^{a) b)}	50.8±16.0	56.6±18.4
Creatinine (mg/dL)	8.8±3.1	10.4±2.7 ^{a)}	10.4±3.3	9.8±3.0
t-CO ₂ (mEq/L)	22.0±2.9	21.3±3.7	25.4±8.1 ^{b)}	24.6±3.0 ^{b)}
Albumin (g/dL)	3.5±0.3	3.8±0.7 ^{a)}	3.5±0.6	3.7±0.5
Ccr (mL/min/1.73 m ²)	11.5±6.3 ^{a) b)}	6.5±3.4 ^{b)}	7.7±5.1 ^{a)}	4.5±3.0

a) $p < 0.05$: between iPTH < 195 pg/mL and ≥ 195 pg/mL

b) $p < 0.05$: between HD and CAPD

† Duration of dialysis, until last laboratory follow up in iPTH < 195 pg/mL; until the development of secondary hyperparathyroidism in ≥ 195 pg/mL

된 소견을 보였다($p < 0.05$).

그러나 전체적으로 부갑상선 기능항진증이 발생한 경우에 있어서 그렇지 않은 군에 비해 혈중 alkaline phosphatase 농도가 혈액투석 환자(103.4±43.6 vs. 75.4±37.6 IU/L; $p < 0.05$)와 복막투석 환자(101.9±80.1 vs. 76.0±34.2 IU/L; $p < 0.05$) 모두에서 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다. 반면에 투석치료를 시작할 당시에 측정된 크레아티닌 청소율은 혈액투석 환자(6.5±3.4 vs. 11.5±6.3 mL/min/1.73 m²; $p < 0.05$)와 복막투석 환자(4.5±3.0 vs. 7.7±5.1 mL/min/1.73 m²; $p < 0.05$) 각 군 모두 부갑상선 기능항진증이 발생한 환자에서 유의하게 감소

되어 있었다(표 4).

6. 양 투석군에서 부갑상선 호르몬 농도에 따른 원인 질환의 분포 비교

연구 종료시점에서 측정된 부갑상선 호르몬 농도에 따라 이차성 부갑상선 기능항진증이 발생한 군과 발생하지 않은 군으로 나누었을 때, 투석 유형에 관계없이 원인 질환이 당뇨병인 경우 다른 질환에 비해 상대적으로 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생률이 유의하게 낮음을 알 수 있었다(표 5).

Table 5. The incidence of secondary hyperparathyroidism according to the cause of ESRD

	HD (n=141)		CAPD (n=187)	
	< 195 pg/mL	≥ 195 pg/mL	< 195 pg/mL	≥ 195 pg/mL
† DM	† 37 (26.2%)	13 (9.2%)	33 (17.6%)	18 (9.6%)
Hypertension	12 (11.8%)	21 (15.0%)	21 (11.2%)	29 (15.5%)
Chronic GN	7 (5.0%)	13 (9.2%)	28 (15.0%)	30 (16.0%)
ADPKD	4 (2.8%)	4 (2.8%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)

† $\chi^2 = 24.130$; $p < 0.001$ in HD, $\chi^2 = 3.620$; $p < 0.05$ in CAPD

† Number of patients (%)

Figure 2. Mean duration until the onset of secondary hyperparathyroidism according to the cause of ESRD ($p>0.05$).

7. 말기신부전증의 원인질환에 따른 이차성 부갑상선 기능항진증의 평균 이환기간 비교

이차성 부갑상선 기능항진증으로 진단 받은(iPTH \geq 195 pg/mL) 환자들을 원인질환에 따라 각각의 평균 이환기간을 비교하였다. 원인질환별 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생까지의 기간에는 유의한 차이가 없었다($p>0.05$) (그림 2).

8. 부갑상선 호르몬의 농도에 영향을 주는 인자에 대한 분석

투석 유형에 따라 부갑상선 호르몬 농도에 영향을 주는 인자를 살펴보기 위하여 단순회귀분석과 다중회귀분

Figure 3. Kaplan–Meier cumulative survival of patients without hyperparathyroidism by modality of treatment (event, onset of de novo hyperparathyroidism).

석을 시행하였다. 부갑상선 호르몬 측정치는 각군 모두에서 연령과 크레아티닌 청소율에 대하여 유의한 음의 상관관계를 가지고 있음을 보였다. 반면, 혈청 alkaline phosphatase와 인의 농도는 유의한 양의 상관관계를 나타내었다(표 6).

9. 투석 기간에 따른 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생률

투석기간이 늘어남에 따라 양군 모두에서 부갑상선 기능항진증의 유병률이 증가함을 보였으며, 같은 투석기

Table 6. Factors affecting the level of parathyroid hormone in HD and CAPD patients

Factor	Simple regression (r^{\dagger})		Multiple regression (r^{\dagger})	
	HD	CAPD	HD	CAPD
Age	-0.509 [†]	-0.332 [†]	-0.416 [†]	-0.125 [†]
Calcium	-0.222 [†]	-0.529 [†]	-0.138 [†]	-0.354 [†]
Phosphorus	0.443 [†]	0.246 [†]	0.186 [†]	0.194 [†]
Alkaline phosphatase	0.297 [†]	0.261 [†]	0.228 [†]	0.175 [†]
Blood urea nitrogen	0.294 [†]	0.098	0.195 [†]	0.007
Creatinine	0.187 [†]	0.098	0.136	0.108
t-CO ₂	-0.168 [†]	-0.102	-0.031	-0.130 [†]
Albumin	0.186 [†]	0.121	0.150 [†]	0.102
Ccr(mL/min/1.73 m ²)	-0.379 [†]	-0.320 [†]	-0.189 [†]	-0.221 [†]

[†]Correlation coefficient

[†]Statistically significant value $p<0.05$

간에 있어서 혈액투석 환자군이 복막투석 환자군에 비해 통계적으로 유의하게 발생률이 높았다(RR=1.976, 95% CI: 1.443-2.170; $p < 0.001$)(그림 3).

고 찰

최근 의학의 발달로 말기신부전증 환자들의 수명이 연장됨에 따라 이와 함께 동반되는 다양한 합병증들의 발생도 꾸준히 증가하는 추세다. 이러한 합병증들 가운데 이차성 부갑상선 기능항진증은 만성신부전증 환자에서 흔히 동반되는 합병증으로, 장기간 신기능의 저하로 인해 칼슘, 인, 비타민 D 대사의 이상으로 부갑상선 세포들의 증식과 함께 부갑상선 호르몬이 이차적으로 과다하게 분비되는 상태이다¹⁸⁾. 특히 이러한 부갑상선의 기능이상은 투석환자들의 의미있는 사망률 증가와 관련이 있다고 알려져 있다⁵⁾. 근래에 이차성 부갑상선 기능항진증의 여러 가지 병인이 지속적으로 밝혀지고 있는 가운데에도 아직 그 치료는 여전히 만족스럽지 못하다⁴⁾.

부갑상선 호르몬은 말기신부전증 환자에서 골재형성(bone remodeling)에도 현저한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 부갑상선 호르몬 농도를 측정함으로써 신성 골이영양증의 아형을 예측할 수 있는 가능성을 제시하는 다양한 연구 결과들이 발표되고 있다^{12, 13, 18, 23)}. Serge 등은 혈중 부갑상선 호르몬 농도가 투석 중인 환자의 골조직의 조직학적 소견과 상관관계가 좋다고 보고하였고²⁴⁾, Torres 등은 119명의 말기신부전증 환자를 대상으로 부갑상선 호르몬 농도 및 골조직 검사를 시행한 결과 부갑상선 호르몬이 120 pg/mL 이하인 경우는 고교체 골질환과 450 pg/mL 이상으로 증가된 경우는 고교체 골질환과 강한 연관성을 보여, 투석을 받는 환자에서 이러한 신성골이영양증을 피하기 위해서는 부갑상선 호르몬의 농도를 120에서 250 pg/mL로 유지할 것을 제안하였다²⁰⁾. Sherrad 등은 투석치료를 받는 환자 259명에서 골생검을 시행하여 투석유형에 따라 이들의 신성골이영양증의 병리 조직유형을 분석하였는데, 복막투석 환자에서는 고교체 골질환이 66%, 혈액투석 환자에서는 고교체 골질환이 62%로 서로 다른 병리소견을 보였으며, 이러한 소견을 보이는 이유로 혈액투석 환자군이 복막투석 환자군에 비해 부갑상선 호르몬 농도가 2배에서 2.5배 가량 높았기 때문인 것으로 설명하였다²³⁾. 본 연구에서도 혈액투석 환자군이 복막투석 환자군에 비해 부갑상선 호르몬 농도가 유의하게 높았는데, 특히 투석 시

작 후 40개월이 지나면서 의미 있는 차이를 보였다. 뿐만 아니라 투석 기간이 늘어나면서 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생률도 양 투석 치료군 모두에서 증가하였으며, 이는 혈액투석 환자군에서 유의하게 높았다. 복막투석 환자군에 비해 혈액투석 환자군에서 부갑상선 호르몬의 농도가 높은 이유에 대한 가능성으로는 혈액투석의 경우 간헐적인 칼슘 부하(intermittent calcium loading)가 이루어지는 반면에 복막투석은 지속적으로 보다 높은 혈중 칼슘 농도를 유지시켜 혈액투석에 비해 더 효과적으로 부갑상선 호르몬을 억제할 수 있을 것이라는 가설이 제시되고 있다²³⁾. 한편 본 연구에는 포함되지 않았지만 일반적으로 복막투석액 내로 비타민 D 결합 단백질이 배출되기 때문에 복막투석 환자에서 혈액투석 환자에서보다 비타민 D 대사 물질들(25 hydroxy-, 1, 25 dihydroxy-, 24, 25 dihydroxy-vitamin D)의 혈중 농도가 더 낮을 것으로 예상되고 있다. 그러나 이들의 복합적 작용이 부갑상선 호르몬 분비 및 부갑상선 세포 증식에 어떤 영향을 줄 것인지에 대해서는 좀 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 본다²⁵⁾.

말기신부전증 환자에서 부갑상선 호르몬 농도의 임상적 의의에 대하여 최근에 많은 연구가 이루어졌으며, 특히 부갑상선 호르몬 농도 자체만으로도 투석 환자의 사망률과 연관성이 있음이 제시되고 있다¹⁶⁾. 지난 수십년간 부갑상선 호르몬은 신부전증 환자에서 요독증의 다양한 증상을 유발하며 단백질의 대사에 나쁜 영향을 주는 물질로 알려져 왔다²⁶⁾. 흔히 신부전증 환자에서 말기신부전증으로 진행함에 따라 혈중 인의 농도가 감소하고 활성형 비타민 D가 저하되어 부갑상선 호르몬의 농도도 함께 150~200 pg/mL 정도로 증가하게 된다²⁰⁾. 그러나 부갑상선 호르몬의 점진적인 증가는 뼈의 항상성 유지에 오히려 도움을 줄 수 있는데 그 이유는 고질소혈증(azotemia)이 있는 환자들의 뼈는 부갑상선 호르몬에 대한 저항성이 이미 생겨 있으므로 정상적인 농도(<65 pg/mL)로는 항상성을 유지할 수 없기 때문이다²⁷⁾. Avram 등은 9년 동안 175명의 혈액투석 환자와 113명의 복막투석 환자를 대상으로 시행한 Cohort 연구에서 부갑상선 호르몬 농도가 낮은 환자에서 오히려 사망률이 현저히 증가함을 보고하였는데, 혈액투석 환자와 복막투석 환자 모두에서 부갑상선 호르몬 농도가 200 pg/mL 이상인 군보다 65 pg/mL 이하인 환자군에서 사망률이 2배 이상 높았다고 하였다¹⁶⁾.

일반적으로 당뇨병성 신증에 의한 만성신부전증의 경우 다른 원인 질환에 의한 경우보다 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생이 낮은 것으로 알려져 있다²⁸⁾. 본 연구 결과에서도 당뇨병성 신증에 의한 신부전증 환자에서 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생이 통계적으로 유의하게 낮았다. 그러나 본 연구에서는 추적 관찰기간이 비교적 짧았으며, 따라서 실제적으로 부갑상선 기능항진증이 발생할 수 있는 충분한 투석기간을 채우지 못했을 가능성을 고려해야 하겠다. 이와 함께 당뇨병이 원인 질환일 경우 심혈관 질환을 포함한 여러 가지 합병증으로 사망률이 높고 복막염이나 동정맥루의 폐쇄 및 기능부전의 발생이 다른 원인 질환에 비해 높다. 그러므로 투석 기간이 다른 원인 질환들에 비해 짧아서 부갑상선 호르몬 농도에 대한 충분한 평가가 이루어지지 못하였을 가능성도 감안해야 할 것이다. 최근 다른 연구들에서 당뇨병 환자에서 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생이 적은 원인으로 제시되는 가설로는 저마그네슘혈증에 의한 부갑상선 호르몬의 분비 저하²⁹⁾와 소의 부갑상선 세포 배양(bovine parathyroid cell culture)을 이용한 연구에서 관찰되는 고혈당과 인슐린의 부족에 의한 부갑상선 호르몬의 분비 감소³⁰⁾ 그리고 부갑상선 호르몬 수용체의 하향 조절(receptor down-regulation)²⁸⁾ 등이 있다. 또한 부갑상선 호르몬은 칼시트리올의 합성에도 중요한 역할을 하므로 부갑상선 호르몬 농도가 상대적으로 낮은 당뇨병 환자에서는 칼시트리올의 농도도 함께 낮아져 있는 경우가 많다³¹⁾. Isabel 등은 당뇨병성 신부전증이 발생한 경우, 다른 원인에 의한 신부전증보다 칼시트리올의 농도가 더 낮아져 있으므로 비교적 신부전증 발생 초기에 엄격한 혈당조절과 함께 활성형 비타민 D를 투여하는 것이 부갑상선 기능저하증 및 골무력증(adynamic bone disease)이나 골연화증(osteomalacia)과 같은 저교체 골질환을 예방하는데 도움이 될 것이라고 제안하였다²⁸⁾.

부갑상선 호르몬에 영향을 주는 인자들로서 칼슘 및 비타민 D 대사 이상²⁸⁾, 혈청 인의 증가¹⁴⁾, 산혈증, 환자의 영양상태³³⁾ 및 비타민 D 수용체의 유전자형³⁴⁾ 등이 거론되고 있다. 본 연구에서도 투석 유형에 관계없이 혈중 인의 농도와 부갑상선 호르몬 농도는 단순회귀분석 및 다중회귀분석 모두에서 의미있는 양의 상관관계를 보였다. 혈중 칼슘 농도는 단순회귀분석에서 부갑상선 호르몬 농도와 의미있는 음의 상관관계를 보였으나 다

중회귀분석에서는 혈액투석의 경우 의미있는 연관성을 보이지 않았다. 부갑상선 호르몬 농도를 195 pg/mL 이상과 이하로 나누어 다시 다중회귀분석을 시행하였을 때 부갑상선 호르몬이 195 pg/mL 이하인 경우는 혈액투석 및 복막투석 치료군에서 모두 혈중 칼슘 농도와 부갑상선 호르몬의 농도가 유의한 음의 상관관계($r=-0.522$, $p<0.001$ vs. $r=-0.587$, $p<0.001$)를 나타내었으나 부갑상선 호르몬 농도가 195 pg/mL 이상으로 증가된 경우에는 양군 모두에서 의미가 없었다(결과는 명시하지 않음). 따라서 혈액투석을 받고 있는 말기신부전증환자에서 부갑상선 호르몬이 195 pg/mL 이상으로 증가된 경우, 부갑상선 호르몬 농도는 혈중 칼슘 농도보다 다른 인자들에 의해 영향을 더 많이 받게 될 것으로 생각된다. 특히 다른 연구에서도 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생에 있어서 혈중 칼슘 농도보다는 인의 농도가 부갑상선 호르몬 분비 조절에 더 관여할 것이라는 설이 제시되고 있다¹⁴⁾. 또한 부갑상선 호르몬 농도가 195 pg/mL 이상으로 증가하게 되면 칼슘-부갑상선 호르몬 되먹임 기전(Ca-PTH feedback mechanism)에 결손이 생겨서 칼슘 농도와 상관없이 자율적으로 부갑상선 호르몬을 분비하는 상태가 지속되며, 이것이 이차성 부갑상선 기능항진증을 발생시키는 주요 원인이라고 하는 연구들도 보고된 바 있다^{14, 18, 35)}.

본 연구에서 부갑상선 호르몬 농도는 투석의 유형에 관계없이 연령과 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였는데, 정상인에서도 연령이 증가함에 따라 골교체가 감소하며, 성장호르몬이 소아의 부갑상선 호르몬 및 골 성장을 증가시켰다는 보고들을 종합해 볼 때 젊은 환자의 부갑상선이 생물학적 활성이 더 강하다는 사실을 시사한다고 생각된다¹⁸⁾. 또한 투석 시작 직전에 기초검사로 시행한 크레아티닌 청소율이 양군 모두에서 부갑상선 호르몬 농도와 유의한 음의 상관관계를 보였으며, 이로써 비교적 잔존 신기능(residual renal function)이 보존되어 있는 환자일수록, 즉 비교적 이른 시기에 투석을 시작한 환자에서 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생이 낮을 것으로 생각할 수 있다.

결론적으로 투석을 받는 말기신부전증 환자에서 발생한 이차성 부갑상선 기능항진증과 관계가 있는 인자들로 는 연령, 혈중 인, 원인질환으로서의 당뇨병 그리고 투석치료를 시작할 당시의 잔여 신기능이었다. 반면에 40 개월 이상 투석을 시행받았던 환자의 평균 부갑상선 호

르몬 농도와 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생률은 혈액투석 환자군에서 의미 있게 높았다. 따라서 말기신부전증 환자에서 조기 투석 시작과 함께 적극적인 고인산혈증의 치료가 필요할 것으로 생각되며, 특히 장기 혈액투석 환자의 경우 부갑상선 호르몬 농도에 대한 보다 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 부갑상선 호르몬은 말기신부전증 환자에서 요독물질로 작용하여 근골격계, 신경계, 심혈관계 및 혈구세포와 면역체계의 이상을 초래함으로써 환자의 이환율과 사망률에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 최근 부갑상선 호르몬 농도의 다양한 임상적 의미가 여러 연구들을 통하여 밝혀지고 있으며 특히 생존의 예측인자로서의 가능성을 제시하는 연구도 있었다. 이에 본 연구는 투석 방법에 따른 이차성 부갑상선 기능항진증의 유병률을 비교하고, 각 투석 치료군에 있어서 혈중 부갑상선 호르몬 농도의 상승에 기여하는 인자들에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1996년 1월부터 2001년 6월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에서 말기신부전증으로 진단받고 최소한 6개월 이상 안정적으로 투석치료를 받고 있는 환자 328명의 의무기록을 검토하여 후향적인 연구로 진행하였으며, 부갑상선 기능항진증은 부갑상선 호르몬 농도가 정상의 3배 이상으로 증가하였을 때로 정의하였다.

결과 : 말기신부전증의 원인질환으로는 당뇨병이 101명(30.8%)으로 가장 많았고, 연구에 포함된 환자 중 170명(49.8%)에서 이차성 부갑상선 기능항진증이 발생하였으며, 이 가운데 혈액투석 환자는 76명(53.9%), 복막투석 환자는 94명(50.2%)이었다. 부갑상선 호르몬 농도의 평균값은 각 투석군 모두 투석 기간이 늘어남에 따라 증가하는 양상을 보였으며, 특히 투석 개시 후 40개월 이후부터는 혈액투석군이 복막투석군에 비하여 의미 있게 높았다. 부갑상선 기능항진증이 발생한 경우 양 투석군에서 alkaline phosphatase가 통계적으로 유의하게 증가되었고, 반면에 투석 시작전 기초검사로 시행한 크레아티닌 청소율은 양군 모두에서 의미 있게 감소되었다. 부갑상선 호르몬의 농도에 영향을 주는 인자로는 연령과 크레아티닌 청소율이 유의한 음의 상관관계를 형성 alkaline phosphatase와 인의 농도가 유의한 양의 상관관계를 보

였다. 또한 복막투석군과 혈액투석군 모두에서 원인질환이 당뇨병인 경우 다른 원인질환을 가진 환자군에 비하여 부갑상선 기능항진증의 발생빈도가 유의하게 낮았다. 같은 투석 기간에 있어서 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생률은 혈액투석 환자군이 복막투석 환자군에 비해 의미 있게 높았다(RR=1.976, 95% CI:1.443-2.170 ; $p<0.001$).

결론 : 혈액투석군과 복막투석군 모두 연령, 혈중 인 그리고 투석 치료를 시작할 당시 잔여 신기능의 정도가 부갑상선 호르몬의 농도와 상관관계를 가지는 것으로 나타났다. 또한 투석기간이 늘어남에 따라 양 투석군 모두에서 부갑상선 호르몬 농도와 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생률이 증가하였으며, 이는 복막투석 환자보다 혈액투석 환자에서 통계적으로 유의하게 높았다. 따라서, 조기 투석시작과 더불어 적극적인 고인산혈증에 대한 치료를 하는 것이 말기신부전증 환자에서 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생을 예방하는데 중요할 것으로 생각되며 특히, 장기 혈액투석 환자의 경우 혈중 칼슘 및 인의 농도와 부갑상선 호르몬 농도에 대한 보다 주의 깊은 관찰과 치료가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Gladziwa U, Ittel TH, Dakshinamurty KV, Schacht B, Riehl J, Sieberth HG. *Secondary hyperparathyroidism and sonographic evaluation of parathyroid gland hyperplasia in dialysis patients. Clin Nephrol 38:162-166, 1992*
- 2) Maiberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. *Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. J Am Soc Nephrol 12:1242-1248, 2001*
- 3) Hellman P, Backman U, Danielson BG, Akerstrom G, Rastad J, Wide L, Ljunghall S. *Values of intact serum parathyroid hormone in different stages of renal insufficiency. Scand J Urol Nephrol 25:227-232, 1991*
- 4) 이종수. 만성신부전 환자에서 이차성 부갑상선 기능항진증의 치료. *대한내과학회지 57:502-512, 1999*
- 5) Billa V, Zhong A, Bargman J, Vas S, Wong PY, Oreopoulos DG. *High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients. Perit Dial Int 20:315-321, 2000*
- 6) Richard JJ, John F. *Comprehensive clinical nephrology. 1st ed. p.69.1-69.12, Mosby, 2000*
- 7) Panichi V, Andreini B, de Pietro S, Migliori M, Taccola D, Giovannini L, Ferdeghini M, Palla R. *Calcitriol oral therapy for the prevention of secondary*

- hyperparathyroidism in patients with predialytic renal failure. Clin Nephrol* 49:245-250, 1998
- 8) Slatopolsky E, Delmez JA. *Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis* 23:229-236, 1994
 - 9) Fukagawa M, Iwasaki Y. *Molecular pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in renal failure: basic and clinical aspects. Nephrol Dial Transplant* 14 Suppl 1:61-62, 1999
 - 10) Gerakis A, Hutchison AJ, Apostolou T, Freemont AJ, Billis A. *Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant* 11:2430-2438, 1996
 - 11) Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Sherrad D, Serge G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S. *Non-invasive prediction of aluminum bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. Kidney Int* 41:1374-1382, 1992
 - 12) Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallotta J, Marynick SP. *Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab* 54:172-179, 1982
 - 13) Salem MM. *Hyperparathyroidism in the hemodialysis population. Am J Kidney Dis* 29:862-865, 1997
 - 14) 송호철, 최의진, 김선화, 천지성, 박주현, 신영신, 김영옥, 윤선애, 김석영, 장윤식, 방병기. 혈액투석중인 말기 신부전 환자에서 부갑상선 호르몬에 관여하는 임상인자. *대한내과학회지* 55:908-913, 1998
 - 15) Avram MM, Sreedhara R, Avram DK, Muchnick RA, Fein P. *Enrollment parathyroid hormone level is a new marker of survival in hemodialysis therapy for uremia. Am J Kidney Dis* 28:924-930, 1996
 - 16) 신석균, 김홍수, 광연식, Sherrad DJ, 신규태, 김도현. 말기신부전 환자의 투석전 신성 골이영양증. *대한신장학회지* 16:672-681, 1997
 - 17) 이은영, 한병근, 정춘희, 김진수, 최승욱. 혈액투석 환자에서 혈청 부갑상선 호르몬 농도의 임상적 의미. *대한내과학회지* 59:404-412, 2000
 - 18) 김현철, 김옥배, 서수지. 신성골이영양증의 임상적 관찰. *대한내과학회잡지* 30:223-230, 1986
 - 19) Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, Hernandez A, de Bonis E, Darias E, Gonzalez-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodriguez M. *Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. Kidney Int* 47:1434-1442, 1995
 - 20) Vincenti F, Arnaud SB, Recker R, Gonant H, Amend WJ Jr, Feduska NJ, Salvatierra O Jr. *Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. Kidney Int* 25:677-682, 1984
 - 21) Sherrad DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV. *The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: an evolving disorder. Kidney Int* 43:436-442, 1993
 - 22) Wang M, Hercz G, Sherrad DJ, Maloney NA, Serge GV, Pei Y. *Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. Am J Kidney Dis* 26:836-844, 1995
 - 23) Rapoport J, Shany S, Chaimovitz C. *Continuous ambulatory peritoneal dialysis and vitamin D. Nephron* 48:1-3, 1988
 - 24) Massry SG. *Is parathyroid hormone a uremic toxin? Nephron* 19:125-130, 1977
 - 25) Delmez JA, Slatopolsky E. *Recent advances in the pathogenesis and therapy of uremic secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab* 72:735-739, 1991
 - 26) Martinez I, Saracho R, Moina I, Montenegro J, Llach F. *Is there a lesser hyperparathyroidism in diabetic patients with chronic renal failure? Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 3):9-11, 1998
 - 27) Chase LR, Slatopolsky E. *Secretion and metabolic efficacy of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia. J Clin Endocrinol Metab* 38:363-371, 1974
 - 28) Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E. *Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. Kidney Int* 37:1522-1527, 1990
 - 29) Silver J, Naveh-Manly T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popvtzer MM. *Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. J Clin Invest* 78:1296-1301, 1986
 - 30) Felsenfeld AJ, Rodriguez M. *Phosphorus regulation of plasma calcium and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. J Am Soc Nephrol* 10:878-890, 1999
 - 31) Heaf JG, Lokkegaard H. *Parathyroid hormone during maintenance dialysis: influence of low calcium dialysate, plasma albumin and age. J Nephrol* 11:203-210, 1998
 - 32) Marco MP, Martinez I, Amoedo ML, Borrás M, Saracho R, Almirall J, Fibla J, Fernandez E. *Vitamin D receptor genotype influences parathyroid hormone and calcitriol levels in predialysis patients. Kidney Int* 56:1349-1353, 1999
 - 33) 이은영, 최규복, 최희정, 윤건일, 백승연, 서정수. 유지혈액투석환자에서 부갑상선 초음파 검사의 의미. *대한신장학회지* 13:162-170, 1994