

2017년 KDIGO 만성 콩팥병-미네랄뼈질환 가이드라인 업데이트: 변경 사항과 주요 시사점

대한신장학회 대외협력위원회

박형천(이사, 연세의대), **박정탁**(간사, 연세의대), 이하 위원 **강선우**(인제의대), **김수현**(중양의대),
김좌경(한림의대), **김현욱**(연세의대), **류동열**(이화여자의대), **박종하**(울산의대), **박혜인**(국군수도병원)

2017년 KDIGO 만성 콩팥병-미네랄뼈질환(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD) 진단, 평가, 예방, 치료를 위한 임상진료 가이드라인 업데이트는 2009년 발표된 CKD-MBD 임상진료 가이드라인의 선별적인 개정판이다. 이번 업데이트는 2009년 임상 진료 가이드라인과 함께 만성 투석 치료 혹은 신장 이식을 받은 성인 및 소아 만성콩팥병(chronic kidney disease, CKD) 환자를 관리하는 의료진을 보조하는 목적으로 발표되었다. 본 보고서는 2017 CKD-MBD 임상진료 가이드라인의 주요 요소들과 함께 업데이트 배경과 근거를 강조하고 있다. 업데이트된 권고사항에는 CKD-MBD에서 뼈 이상의 진단, 혈중 인 농도 낮추기와 혈중 칼슘 농도 유지를 통한 CKD-MBD 치료, CKD-MBD에서 부갑상선호르몬 이상의 치료, 골흡수억제제 및 기타 골다공증 치료를 이용한 뼈 이상의 치료, 신장 이식 뼈질환(kidney transplant bone disease)의 평가 및 치료를 포괄하는 주요 주제들이 포함되어 있다.

Kidney International (2017) 92:26-36; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>

KEYWORDS: bone mineral density; calcium; dialysis; hyperparathyroidism; hyperphosphatemia; KDIGO CKD-MBD Guideline; kidney transplantation

2009년도에 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)는 CKD-MBD 진단, 평가, 예방, 치료를 위한 임상진료 가이드라인을 발표하였다. 당시 Work Group은 권고사항을 뒷받침할 높은 수준의 근거가 부족함을 인지하였고, 이후 CKD-MBD의 평가, 발생, 진행, 치료에 관한 주요 사안들이 여러 무작위 대조군 연구(randomized controlled trials, RCTs)와 전향적 코호트 연구를 통해 수 년간 검토되었다. KDIGO는 임상진료 가이드라인에 대한 주기적인 업데이트 필요성을 인지하고, 2013년에 "CKD-MBD: Back to the future"라는 Controversies Conference를 개최하였다. 회의 참석자들은 2009년도 임상진료 가이드라인 권고안의 대부분이 현시점에서도 여전히 임상에 적용 가능하다는 결론을 내렸으나, 총 12개의 항목은 새로운 자료를 근거로 수정이 필요한 것으로 확인하였다. 그 결과 Work Group이 구성되어 2009년도 KDIGO CKD-MBD 가이드라인(표 1)의 "선별적 업데이트"를 시행하였다. 중요한 점은 새로운 주요 임상시험 결과들이 발표되었음에도 불구하고, 아직까지 CKD-MBD에 대한 커다란 지식격차가 존재하고 있다는 것이다. 따라서 2009년도 가이드라인 중 "opinion-based" 권고안에 해당하는 항목들은 거의 변하지 않았다(KDIGO CKD-MBD 권고안 요약 참조).

2017년도 가이드라인 업데이트는 기존의 2009년도 KDIGO CK-MBD 가이드라인과 마찬가지로 임상시험 결과들에 대한 체계적인 문헌고찰을 통한 엄격한 검증과 평가 절차를 따랐다. 구조적으로는 전반적인 근거의 수준과

권고의 강도에 따라 분류하는 GRADE 방식을 채택하였다. 한편, 체계적 문헌고찰이 이루어지지 않은 보편적 조언 수준의 권고안은 "not graded" 조항으로 분류되었다.

CKD-MBD 관련 여러 영역에서 높은 수준의 근거자료가 부족함에도 불구하고, Work Group은 포괄적인 가이드라인을 제정하는데 전념하였다. 2017년 CKD-MBD 가이드라인 업데이트 각 장에 제안되어 있는 연구 주제들은 향후 CKD-MBD 연구들에 대한 길잡이 역할을 할 뿐만 아니라 근거중심의 CKD-MBD 진료에 기여할 것이다.

CHAPTER 3.2: CKD-MBD의 진단: 뼈

골밀도(Bone Mineral Density, BMD) 검사

2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인 발표 당시 CKD 환자에서 이중에너지 방사선 흡수법(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)으로 측정된 골밀도가 골절 위험을 예측할 수 있는지에 대한 명확한 근거들이 부족하였다. 관련 문헌들은 CKD 환자에서 골절유무에 따른 골밀도 정도를 비교한 단면 연구 정도로 근거 수준이 낮았다. 또한 단면 연구 결과간에 일관성이 없었을 뿐만 아니라, 뼈 부위별로도 결과 차이가 심했다. DXA 골밀도가 일반인에서와 같이 CKD 환자에서도 골절 예측력을 가진다는 근거의 부족과 DXA가 뼈질환의 조직학적 유형을 감별하지 못한다는 점 때문에 2009년도 가이드라인에서는 CKD-MBD를 동반한 CKD 3a-5D단계 환자에서 정기적으로 골밀도 검사를 시행하지 않도록 권고했다.

2017년 KDIGO CKD-MBD 가이드라인 업데이트를 위한 근거 중심 고찰 결과 성인 대상의 전향적 코호트 임상 시험 4건에서 DXA 골밀도로 CKD 3a-5D단계 환자의 골절위험을 예측하였다. 상기 코호트 임상 시험들은 2009년도 가이드라인이 발표된 이후 CKD-MBD 연구에 상당한 진전이 있었음을 나타낸다. 비록 코호트 연구들이 다양한 CKD 단계의 환자를 대상으로 시행되었음에도 불구하고, 고관절 골밀도로 골절 위험을 예측할 수 있다는 결과는 모든 연구에서 일관성 있게 나타났고, 2건의 연구에서는 CKD가 없는 일반 인구 집단과 유사할 정도의 연관성을 나타냈다.

이러한 결과를 근거로 Work Group은 골밀도가 감소 또는 감소 추세인 경우에서 낙상 발생을 감소시키기 위한 추가적인 중재를 시행하거나, 골다공증 치료제를 투약할 경우 DXA 골밀도 검사가 타당하다는 결론을 도출하였다.

신장성골형성장애

신장성골형성장애는 비정상적인 뼈 조직으로 정의되며, CKD-MBD 뼈 이상 요소 중 하나이다. 골생검은 신장성골형성장애를 진단하고 분류하기 위한 가장 좋은 검사법이다. 2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인에는 DXA 골밀도로 신장성골형성장애의 유형을 구별할 수 없다고 언급하였고, 생화학적 표지자들은 민감도와 특이도가 모두 낮아서 진단적 유용성에 한계가 있다고 결론지었다. 한편, 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH) 측정법간의 차이도 연구들간에 서로 상충되는 결과를 유발하는 요인으로 작용하였다. 2017년도 업데이트에서 Work Group은 CKD-MBD 치료법 결정에 PTH 1회 측정값보다 PTH 변동 추세를 사용할 것을 권장하고 있다. PTH 변동 추세가 일정하지 않은 경우, 골생검 결과가 치료 변화를 야기할 수 있다면 골생검을 고려하는 것이 타당하겠다.

2009년도 가이드라인은 CKD-MBD의 비정상적인 생화학적 지표, 낮은 골밀도, 그리고/또는 취약 골절을 동반한 CKD 4-5D단계 환자에서 골흡수억제 치료 시작 전에 골생검을 시행할 것을 권고하였다. 그러나, 업데이트 Work Group은 골생검 시행 및 평가에 관한 임상 경험이 제한적임을 잘 인지하고 있다. 또한 CKD 3a-3b단계와 4단계 환자에게 골흡수억제 치료가 효과적이라는 근거가 증가하고 있고, 골흡수억제 약물이 무력성 뼈질환을 유발한다는 명확한 근거는 없는 실정이다. 따라서 2017년도 업데이트에서는 골흡수억제 약물치료를 시작하기 전에 골생검을 시행하는 것을 더 이상 권고하고 있지 않다.

CHAPTER 4.1: 혈청 인 농도를 감소시키고 혈청칼슘농도 유지를 위한 CKD-MBD 치료

인-감소 치료

평가: 기존의 2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인 중 권고안 4.1.1은 CKD 사구체여과율 (glomerular filtration rate, GFR) 범주별로 혈청 인 농도에 근거한 치료 가이드라인을 제시하였다. 새로 축적된 근거들도 혈청 인 농도가 지속적으로 상승하면 모든 원인에 의한 사망률 위험이 증가한다는 이전 결과와 크게 다른 결론을 도출하지 못하였다. 혈청 인 농도와 GFR의 감소 및 심혈관질환의 발생률에 대해서는 아직 확실한 근거가 부족한 실정이다.

본 Work Group은 인, 칼슘, 부갑상선호르몬 농도 측정시 치료적 개입을 고려하는 것이 합리적일 것으로 생각하였다. 더 나아가 이러한 생화학 지표들의 상호 연관성을 강조하는 것이 중요하다. 이러한 점을 바탕으로 Work Group은 2009년도 권고안 4.1.1을 4.1.1(축적된 관찰 근거에 따른 진단 관련 권고안)과 4.1.2(무작위 대조군 연구를 기반으로 한 치료 관련 권고안), 두 개의 새로운 권고안으로 분리하였다.

고인산혈증의 치료: 2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인이 발표된 후 CKD 3a-5단계나 신장 이식 환자에서 혈청 인 농도가 높을수록 사망률과 관련이 있다는 높은 수준의 근거들이 추가로 확인되었다. 그러나, 아직까지 혈청 인 농도를 감소시키는 치료가 환자 예후 개선을 입증하는 임상시험 데이터가 부족하다.

2009년도 가이드라인에서는 CKD 3a-3b단계, 4단계 환자들의 혈청 인 농도를 정상범위로 유지할 것을 권고했다. 2017년도 업데이트를 위해 관련 근거들을 재평가하면서 Work Group은 몇 개의 결론을 도출하였다. (1) 혈청 인 농도와 임상 결과는 단순 상관관계가 아니다. (2) CKD 3a-4단계 환자에서 인결합제가 혈청 인 농도를 낮추는 효과를 입증할 만한 증거가 부족하다. (3) CKD 3a-4단계 환자군에서 인결합제의 안전성이 입증되지 않았다. (4) 인산염 제한 식사가 환자의 임상적 예후를 향상시킨다는 것을 증명할 데이터가 없다.

따라서 Work Group은 혈청 인 농도를 정상범위로 유지하도록 하는 이전의 권고안을 중단하고, 고인산혈증 환자들에게 치료의 초점을 두도록 권고안을 개정하였다. Work Group은 CKD 3a-5D단계 환자들에게 고인산혈증의 치료 보다는 예방이 더 중요할 것이라는 점을 인식하였지만, 현재 가지고 있는 데이터는 이와 같은 접근법에 대한 안전성과 효과를 입증하기에는 부족하다.

인-감소 치료: 2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인에서는 사용 가능한 모든 인결합제들이 고인산혈증 치료에 효과가 있으며, 비칼슘계 인결합제가 칼슘계 인결합제보다 혈관석회화의 진행을 막는데 유리하다는 증거가 있다고 명시하였다. 2017년도 업데이트에서 Work Group은 투석을 받지 않는 CKD 환자에서 칼슘 균형이나, 혈청 인 농도 감소 효과의 불확실성에 대한 우려 및 관련된 무작위 임상시험 및 체계적 문헌고찰 때문에 이 권고안을 재평가

하였다. 최신 근거를 기반으로, Work Group은 정상 인 농도 범위에서는 인-감소 치료를 시작할 필요가 없다는 결론을 내렸다. 또한, 모든 종류의 인결합제들은 상호간에 호환성을 나타내지 않았다.

특히, 2017년도 업데이트에서는 투석 하지 않는 CKD 환자들의 경우 고인산혈증을 예방하기 위한 목적이 아닌, "진행 중이거나 지속되는 고인산혈증" 경우에서만 인-감소 치료를 권고하고 있다. 위험편익비(risk benefit ratio)를 고려해 보면, 비칼슘계 인결합제도 잠재적인 위험을 가지고 있을 수 있다(예, 위장장애나 필수영양소와의 결합 같은 부작용으로 인한 위험). 또한 인 농도를 낮추기 위한 모든 방법의 치료(인결합제, 식이요법, 투석) 효과적일 수 있기 때문에, Work Group은 "인결합제"라는 용어 대신 "인-감소 치료"라는 용어를 채택하였다.

최근 발표된 무작위 대조군 연구들은 칼슘계 인결합제와 비칼슘계 인결합제를 비교한 객관적인 임상 결과를 추가적으로 제시하였고, 이와 같은 새로운 근거들은 칼슘계 인결합제 사용과 관련하여 2009년도 권고안의 수정 필요성을 제시하였다. 종합적으로, Work Group은 음식물, 약물, 혹은 투석액을 통한 칼슘의 과도한 노출은 다른 위험 지표(고칼슘혈증, 혈관석회화, 무력성 뼈질환, 또는 낮은 부갑상선호르몬 농도)의 존재 유무와 관계 없이 CKD의 모든 GFR 카테고리에서 유해할 수 있다고 결론지었다. 따라서 Work Group은 비록 고위험 상황에서는 유효할 수 있음을 인정하면서도, 2017년도 업데이트에는 2009년도 권고안의 혈관석회화, 무력성 뼈질환, 또는 낮은 부갑상선호르몬 농도 예비 조항을 삭제하였다.

Work Group의 일부 위원들은 가용할 수 있는 근거들로는 비칼슘계 인결합제가 칼슘계 인결합제 보다 우수함을 증명하지 못한다고 판단하였다. 또한 칼슘 노출의 최대용량(dose-threshold information)에 대한 충분한 정보를 제시하는 연구가 없을 뿐만 아니라, 비칼슘계 인결합제와의 병용요법에 사용되는 중등도 용량의 칼슘계 인결합제의 안전성도 입증된 바 없다고 판단하였다. 마지막으로 전세계 모든 지역에서 비칼슘계 인결합제 사용이 가능하지 않고 비용적인 면에서 감당할 수 없을 수 있다. 칼슘계 인결합제를 사용하지 않도록 권고하는 것은 고인산혈증에 대해 치료를 하지 않는 것이 오히려 칼슘계 인결합제 사용 보다 좋다고 비추어 질 수도 있다. Work Group은 임상 현장에서의 투약과 관련된 목표치와 한계치에 대한 요구가 있음을 인지하고 있다. 그러나 Work Group 입장은 칼슘계 인결합제 투여량의 안전 상한치 존재 자체는 인정하더라도 이에 관한 명백한 한계 수치를 제시하기는 어렵다. 따라서 이 부분의 판단은 의료진 개개인의 판단에 남겨두기로 하였다.

소아에서 음식물, 약물, 혹은 투석액을 통한 과도한 칼슘 노출의 부작용에 관한 데이터는 부족한 실정이다. 따라서 Work Group은 칼슘 섭취 제한으로 인해 오히려 심각한 영향을 받을 수 있는 소아에서는 현재의 권고안을 수정할 만한 근거가 부족하다고 결론지었다.

식이를 통한 인 섭취 높은 혈청 인 농도를 낮추기 위한 2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인 권고안의 인 섭취량 제한 식이요법에 대해서는 이론의 여지가 없다. 그러나 Work Group은 기존 가이드라인의 내용이, 특히 인과 인-단백질 함량이 높은 음식들에 대한 새로운 근거 서술이 모호함을 인정하였다. 2017년도 업데이트는 미리 정해진 연구 기간과 코호트 집단의 크기 기준 제한 때문에 일부 연구 결과들은 고찰에서 제외되었다. 고찰에서 제외되었던 일부 연구 결과에서 제기된 안전성 문제에 대해서는 추가적인 논의가 필요하다.

식이를 통한 인 섭취의 주요 제공원은 (1) 익히지 않거나 혹은 가공하지 않은 음식을 통한 천연 인산, (2) 가공과정에서 첨가된 인산, (3) 식이보조제나 약물에 포함된 인산의 3가지로 분류될 수 있다. 식품을 통한 인 섭취량은 현재 인을 포함한 식사재료를 사용하는 가공과정 때문에 증가하고 있다. 하지만 식이를 통한 인 섭취를 적극적으로

제한하는 것은 쉽지 않은데, 이는 특히 단백질과 같은 다른 영양소의 적절한 섭취를 저해할 수 있기 때문이다. 그 밖에 식이 인산과 혈청 인 농도 조절에 관련해 고려해야 할 점은 각기 다른 음식에 들어있는 인의 종류, 유기인산 vs. 무기인산에 따른 인의 "생체이용률(bioavailability)"의 차이이다. 즉, 동물 및 식물성 식품은 유기인산을 포함하고 있는 반면에 식품 첨가물에는 무기인산이 포함되어 있다. 동물성 식품에 포함된 인은 약 40%에서 60%가 흡수되고, 식물성 식품에 포함된 대부분 파이테이트(phytate)와 관련된 인은 흡수율이 떨어진다(일반적으로 20-50%). 따라서 Work Group은 인의 흡수율이 고려된 최선의 식품 선택 교육을 권고하고 있다. 추가적으로, 환자들은 인이 함유된 식품 첨가물을 피하기 위해서 가공식품 보다는 신선하고 집에서 만든 음식을 먹도록 교육해야 한다.

Work Group이 시행한 연구 조사에서, 여러 종류의 영양교육이 혈청 인 농도 조절과 관련하여 일관성 있는 효과를 보여주지는 못하였다. Work Group은 식이를 통한 인 관리의 다양한 측면을 고려하여 인 섭취 제한에 관한 기존의 주요 권고안을 수정하지 않기로 하였다. 대신 인 제공원을 더 잘 확인하고 이에 따른 최선의 식품을 선택하는데 초점을 둔 환자 교육을 하도록 하는 예비조항을 추가하였다.

혈청 칼슘 농도 유지

인산의 경우와 마찬가지로, 2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인 발표 이후 높은 칼슘 농도가 성인 CKD 환자에 서 사망률 증가와 연관되어 있다는 새로운 역학적 근거들이 축적되었다. 뿐만 아니라 높은 칼슘 농도가 비치명적(nonfatal) 심혈관계 질환들과도 연관이 있다는 새로운 역학적 근거들이 보고되었다.

경미한 무증상 저칼슘혈증은 특히, 칼슘유사체 치료(calcimimetic therapy) 중인 경우, 유해하지 않을 수 있다. 따라서 Work Group은 모든 환자의 저칼슘혈증을 일률적으로 교정을 권고하지 않고 개별화된 접근을 강조하고 있다. 하지만 중증이거나 증상이 있는 저칼슘혈증의 경우는 여전히 적극적으로 치료되어야 할 것이다.

2009년도 가이드라인은 1.25 mmol/l(2.5 mEq/l)의 투석액 칼슘 농도를 사용함으로써 적절한 칼슘의 평형상태가 유지될 수 있다고 판단하였다. 2017년도 Work Group은 새로운 후속 연구 결과들을 참고하여 2009년도의 권고안은 여전히 유효하다고 판단하였다. 그리고 높은 수준의 연구들이 새로 발표됨에 따라 권고안의 근거 등급을 2D에서 2C로 상향 조정하였다.

CHAPTER 4.2: CKD-MBD에서 비정상 부갑상선호르몬 수치 치료

최적의 부갑상선호르몬 수치

이차성 부갑상선기능항진증(secondary hyperparathyroidism)은 골무기질화(bone mineralization)와 골전환율(bone turnover)에 심각한 이상을 유발할 수 있는 비타민 D 결핍, 섬유아 세포성장인자23(fibroblast growth factor 23, FGF23)의 증가, 저칼슘혈증, 고인산혈증 같은 여러 요인들에 의한 복잡한 발병기전을 특징으로 한다.

2009년도 KDIGO CKD-MBD 가이드라인은 측정법에 따른 정상 상한치를 초과한 부갑상선호르몬 수치를 나타낸 모든 환자에게 있어 조절 가능한 위험인자들을 찾도록 권고하였다. 그러나 CKD 3a-5단계 환자에서 최적의 부갑상선호르몬 수치를 규명한 무작위 대조군 연구는 아직 없는 실정이다. 2017년도 Work Group은 부갑상선호르몬의

소폭 상승은 신기능 저하 환자에서 소변으로의 인산 배출을 유도하고 부갑상선호르몬에 대한 골저항성을 증가시키기 위한 적절한 대응(adaptive) 기전일 것이라고 생각하였다. 따라서 Work Group은 부갑상선호르몬 측정값이 한번 상승한 것을 기준으로 치료 방향이 결정되면 안 된다는 사실을 반영하여 2009년도 가이드라인을 수정하였다.

또한, Work Group은 다량의 인 섭취를 조절 가능한 추가적인 위험인자로 인정하였다. 많은 연구 결과에서 과도한 인 섭취가 항상 고인산혈증을 유발하는 것은 아니며(특히 초기 단계의 CKD), 인 섭취 증가가 이차성 부갑상선기능항진증을 촉진시킬 수도 있다는 연구 보고도 있었다. 식이를 통한 인 섭취는 조절이 필요하겠으나, Work Group은 식이를 통한 인 섭취 및 균형을 평가하는 더 나은 방법이 필요함을 인정하였다.

Calcitriol과 비타민 D 유사체

비투석 환자: 칼슘, 인 등의 무기질대사 불균형은 CKD-MBD와 연관성이 높고, 부갑상선 호르몬수치가 상승하면 CKD 환자의 이환율과 사망률이 증가하기 때문에 이차성 부갑상선항진증의 예방과 치료는 매우 중요하다. 지난 수 십년간 calcitriol과 다른 비타민 D 유사체는 CKD 환자의 이차성 부갑상선항진증의 일차적 치료 약제였다. 2009년도 KDIGO CKD-MBD 가이드라인에는 calcitriol 또는 비타민 D 유사체(paricalcitol, doxercalciferol, alfacalcidol)의 투약이 부갑상선호르몬 수치를 감소시킨다는 다수의 연구가 요약되어 있다. 그러나 환자 중심 예후가 향상되었음을 증명하는 연구 결과들은 턱없이 부족한 상태이다.

2009년도 가이드라인 발표 이후 calcitriol이나, 비타민 D 유사체 치료에 관한 추가적인 무작위 대조군 연구들이 발표되었다. 이중 두 개의 연구, PRIMO와 OPERA 연구에서 paricalcitol로 치료한 환자군은 위약군에 비해 심혈관 질환과 관련된 변수(surrogate cardiac endpoint)들의 유의한 호전을 보이지 않는 반면, 고칼슘혈증의 위험은 상당히 높게 나타났다. 2017년 업데이트 Work Group은 이와 같은 임상시험 결과와 중등도로 상승한 부갑상선호르몬은 신기능 저하에 대한 적절한 적응 반응이라는 의견을 근거로 중등도로 상승한 부갑상선호르몬 농도를 조절 하는 것은 위험이익(risk benefit ratio)을 고려하였을 때 바람직하지 못하다는 결론을 내렸다. 따라서 업데이트 Work Group은 calcitriol이나 비타민 D 유사체의 처방은 중증의 진행성 이차성 부갑상선항진증에만 사용할 것을 권고하고 있다.

이에 따라 업데이트 가이드라인에서는 CKD 3a-5단계 환자들에게 calcitriol이나, 그 유사체를 일상적으로 사용하는 것을 더 이상 권고하지 않는다. 한편, 이와 같은 권고안 개정에 대해 Work Group 멤버들은 통일된 공감대를 도출하지는 못했다. PRIMO 연구와 OPERA 연구 참가자들의 부갑상선호르몬 수치는 중등도로 증가되어 있었다는 사실에 주목해야 한다. 따라서 중증의 진행성 이차성 부갑상선항진증에서 calcitriol과 비타민 D 유사체 치료를 고려 할 수 있다.

업데이트 과정 중 조사한 무작위 대조군 연구들에서 calcitriol이나 비타민 D 유사체가 심혈관계 질환 발생이나 사망률과 같은 환자 수준의 결과에 유용한 영향을 미친다는 연구는 없었다. CKD 3a-5단계 환자들에서 부갑상선호르몬 수치의 적정 수준도 알려져 있지 않다. 또한 이러한 약물들을 사용한 치료가 혈청 인 농도 증가와 FGF23 수치 증가와 연관하여 추가적인 부작용을 야기할 수 있다. 따라서 Work Group은 중증의 진행성 이차성 부갑상선항진증 치료에 calcitriol이나 비타민 D 유사체를 사용할 경우, 초기 부갑상선호르몬 농도와 관계없이 저용량부터 시작하고 부갑상선호르몬 반응에 근거하여 용량을 조절(titrate)하도록 결론지었다. 치료에 동반된 고칼슘혈증 발생을 피해야 하다.

투석환자 새로운 데이터의 축적으로 2017년도 업데이트 Work Group은 CKD 5D단계 환자들에서 부갑상선호르몬 감소 치료(PHT-lowering therapy)에 대한 가이드라인을 재평가하였다. 몇 개의 새로운 임상시험들에서는 cinacalcet과 위약을 비교하였고, 다른 1개의 임상시험에서는 calcitriol과 비타민 D 유사체를 비교하여 평가하였다. 그러나 아직까지 환자의 예후에 분명한 효과를 확인한 calcitriol이나 비타민 D 유사체 임상시험은 없다.

업데이트 Work Group은 EVOLVE 연구 결과에 대해 상세히 논의하였다. 부갑상선호르몬 감소 치료가 필요한 모든 이차성 부갑상선항진증 및 CKD 5D단계 환자들에서 cinacalcet을 일차 치료로 권고하는 데에 EVOLVE 연구 데이터가 충분한지에 대해서는 위원들 간에 의견이 나뉘었다.

한 의견은 EVOLVE 연구의 일차 평가변수(primary end point) 결과가 부정적이었다는 것이다. 다른 의견은 calcitriol이나, 다른 비타민 D 유사체 임상시험에서 사망률이나, 환자의 예후에 관한 긍정적인 결과가 없는 반면, EVOLVE 연구의 2차 분석에서는 유의한 효과가 관찰되었다는 것이다.

Work Group 위원들 간의 의견 일치가 이루어지지 않았을 뿐만 아니라, cinacalcet의 높은 가격을 고려하여 업데이트 가이드라인에서는 CKD 5D단계 환자들에 대한 2009년도 권고안에 제시되었던 적용 가능한 모든 치료 옵션들을 알파벳 순으로 배열하도록 수정하였다. 개별적인 약제 선택은 동반된 다른 약제들이나 칼슘과 인 농도를 고려하여 이루어져야 할 것이다. 또한 투석액 칼슘 농도의 선택은 혈청 부갑상선호르몬 농도에 영향을 준다. 마지막으로, 2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인 4.2.5에서 권고한 것처럼 부갑상선절제술은 특히 PTH 감소 치료가 실패할 경우 여전히 유효한 치료 옵션이라는 점에 주목해야 한다.

CHAPTER 4.3: Bisphosphonate제, 기타 골다공증 치료약물, 성장호르몬을 통한 뼈 치료

업데이트 권고안 3.2.2은 골흡수억제제나 다른 골다공증 치료 시작 전에 골생검을 실시하도록하고 있다. 기존 2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인 권고안 4.3.4는 삭제되었으며, 기존 권고안 4.3.3의 범위는 CKD 3a-3b단계에서 CKD 3a-5D단계로 확장되었다. 그러나 상기 치료법을 선택할 때는 부작용을 반드시 고려해야 한다. 예를 들어, 골흡수억제제는 골전환율의 저하를 악화시킬 수 있으며, denosumab은 심각한 저칼슘혈증을 유발할 수 있다. 골흡수억제제 투약의 위험성은 골 표현형(bone phenotype) 진단의 정확성을 토대로 검토되어야 한다.

CHAPTER 5: 신장 이식 뼈질환(Kidney Transplant Bone Disease)에 대한 평가 및 치료

평가

2009 KDIGO CKD-MBD 가이드라인은 신장이식 후 추정 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 30 ml/min/1.73 m²을 초과하는 환자에서 corticosteroid 치료 중이거나 골다공증의 위험인자가 있는 경우에는 신장 이식 후 첫 3개월 내에 골밀도 검사를 실시할 것을 권고하였다. 그러나 CKD 4T에서 5T단계의 환자들에게는 DXA 골밀도를 실시하지 않도록 권고하였다.

2017년도 권고안 3.2.1에 기술되어 있는 것처럼, CKD 3a에서 5D단계 환자들을 대상으로 시행한 4건의 전향적

코호트 연구를 포함하여, DXA 골밀도가 CKD 전체 단계에 걸쳐 골절위험을 예측할 수 있다는 근거들이 늘어나고 있다. 그러나 신장 이식 환자들에게까지 이러한 결론을 적용할 수 있는지에 대한 근거는 아직 제한적이다. 따라서 업데이트 가이드라인에서는 신장 이식 환자들에서도 CKD 3a에서 5D단계 환자들처럼 골밀도 검사 결과가 치료 결정에 영향을 주는 경우에만 골밀도 검사를 시행할 것을 권고한다.

치료

업데이트 권고안 3.2.2에서는 골흡수억제제 치료와 기타 골다공증 치료 이전에 골생검을 시행하는 적응증을 다루고 있다. 이에 따라 신장 이식 환자의 골생검에 관련된 2009년도 권고안 5.6도 수정되었다.

KDIGO CKD-MBD 권고안 요약(업데이트된 권고안은 상자 안에 표시함)

CHAPTER 3.1: CKD-MBD의 진단: 생화학적 이상

3.1.1. CKD 3a단계부터 혈청 칼슘, 인, 부갑상선호르몬 농도 및 알칼리인산분해효소 활성도를 모니터링 할 것을 권고한다(1C).

소아의 경우 CKD 2단계부터 모니터링 할 것을 권고한다(2D).

3.1.2. CKD 3a-5D단계 환자에서 혈청 칼슘, 인 및 부갑상선호르몬 농도 모니터링의 빈도는 검사 결과의 이상 여부와 그 정도 및 CKD의 진행 속도를 바탕으로 결정하는 것이 타당하다(Not Graded).

적당한 모니터링 간격은 아래와 같다.

- CKD 3a-3b단계: 혈청 칼슘, 인 농도는 매 6-12개월마다 측정한다. 부갑상선호르몬 농도는 기저치와 CKD 진행에 따라 측정 시기를 설정한다.
- CKD 4단계: 혈청 칼슘, 인 농도는 매 3-6개월마다 측정한다. 부갑상선호르몬 농도는 매 6-12개월마다 측정한다.
- CKD 5단계(5D단계 포함): 혈청 칼슘, 인 농도는 매 1-3개월마다 측정한다. 부갑상선호르몬 농도는 매 3-6개월마다 측정한다.
- CKD 4-5D단계: 알칼리인산분해효소 활성도는 매 12개월마다 측정하며, 부갑상선호르몬 수치가 상승한 경우 더 자주 측정한다(Chapter 3.2 참고).

CKD-MBD 치료를 받고 있거나 생화학 검사 결과값에 이상이 확인된 CKD 환자에서는 검사 결과값의 변화 추세, 치료 효과 및 부작용을 모니터링하기 위해 측정 빈도를 증가시키는 것이 합당하다(Not Graded).

3.1.3. CKD 3a-5D단계 환자에서 25(OH)D (calcidiol) 수치 측정을 제안하며, 기저치와 치료적 개입-여부에 따라 반복 측정해 볼 수 있다(2C).

비타민 D 결핍 및 부족은 일반인에게 권고되는 치료법을 사용하여 개선할 것을 제안한다(2C).

3.1.4. CKD 3a-5D단계 환자에서 치료 결정은 가능한 모든 CKD-MBD의 평가항목에 대해 단일 임상검사 수치보

다는 그 수치의 변화 추세에 따르도록 권고한다.

- 3.1.5. CKD 3a-5D단계 환자에서 칼슘-인 수치의 곱(calcium-phosphate product, Ca x P) 보다는 동시에 함께 측정된 혈청 칼슘 수치와 인 수치를 개별적으로 평가하여 임상진료에 적용할 것을 제안한다(2D).
- 3.1.6. 임상 검사실에서 CKD 3a-5D단계 환자의 검사 결과를 보고할 때 임상의를에게 현재 사용하고 있는 분석법을 고지하고, 검사법 변경시 모든 변경사항을 알리며, 검체 종류(혈장 또는 혈청)와 생화학 검사 결과를 적절하게 해석할 수 있도록 정보를 제공하도록 권고한다(1B).

CHAPTER 3.2: CKD-MBD의 진단: 뼈

- 3.2.1. CKD-MBD의 증거 그리고/또는 골다공증의 위험요인이 있는 CKD 3a-5D단계 환자에서 골밀도 검사 결과가 치료 결정에 영향을 미친다면 골절 위험성을 평가하기 위해 골밀도 검사를 시행할 것을 제안한다(2B).
- 3.2.2. CKD 3a-5D단계 환자에서 신장성골형성장애 유형을 파악하는 것이 치료 결정에 영향을 미친다면 골생검을 시행하는 것이 합당하다(Not Graded).

- 3.2.3. CKD 3a-5D단계 환자에서 현저하게 높거나 낮은 혈청 부갑상선호르몬 수치 또는 혈청 뼈 특이 알칼리인산분해효소 수치는 골전환율을 예측하므로 뼈질환을 평가하는 데에 사용될 수 있음을 제안한다(2B).
- 3.2.4. CKD 3a-5D단계 환자에서 콜라겐 합성의 골 유래 전환지표들(예를 들어, procollagen type 1 C-terminal propeptide)과 콜라겐 분해의 골 유래 전환지표들(예를 들어, type 1 collagen cross-linked telopeptide, cross-laps, pyridinoline, deoxypyridinoline)을 일상적으로 측정하지 않도록 제안한다(2C).
- 3.2.5. CKD 2-5D단계 유아 환자는 적어도 분기에 한번씩 키 성장을 측정하고 소아 환자는 적어도 일년에 한번 키 성장을 측정하도록 권고한다(1B).

CHAPTER 3.3: CKD-MBD의 진단: 혈관석회화

- 3.3.1. CKD 3a-5D단계 환자에서의 혈관석회화 유무를 확인하기 위한 컴퓨터단층촬영(computed tomography) 영상검사의 적절한 대체 검사로서, 혈관석회화 유무를 확인하기 위한 복부의 측면 방사선 사진과 판막 석회화 유무를 확인하기 위한 심장초음파가 사용될 수 있다고 제안한다(2C).
- 3.3.2. 혈관이나 판막의 석회화를 동반한 CKD 3a-5D단계 환자는 심혈관질환 발생 위험도가 매우 높다고 제안한다(2A).
CKD-MBD의 관리를 위해 이 정보를 사용하는 것은 합당하다(Not Graded).

CHAPTER 4.1: 혈청 인 농도를 감소시키고 혈청칼슘 농도 유지를 목표로 한 CKD-MBD 치료

- 4.1.1. CKD 3a-5D단계 환자에서 CKD-MBD 치료는 혈중 인, 칼슘, 부갑상선호르몬 수치의 연속 측정값을 함께 고려한 것을 바탕으로 이루어져야 한다 (Not graded).
- 4.1.2. CKD 3a-5D단계 환자에서 상승된 혈중 인 수치를 정상 범위 내로 감소시킬 것을 제안한다(2C).
- 4.1.3. CKD 3a-5D단계 성인 환자에서 고칼슘혈증을 피하도록 제안한다(2C). CKD 3a-5D단계 소아 환자의 혈청 칼슘은 연령별 정상 범위 내로 유지하도록 제안한다(2C).
- 4.1.4. CKD 5D단계 환자의 투석액 칼슘 농도는 1.25~1.50 mmol/l (2.5~3.0 mEq/l)로 사용하도록 제안한다(2C).
- 4.1.5. CKD 3a-5D단계 환자에서 인-감소 치료에 관한 결정은 점진적으로 혹은 지속적으로 상승된 혈청 인 수치를 바탕으로 이루어져야 한다(Not Graded).
- 4.1.6. 인-감소 치료를 받고있는 CKD 3a-5D단계 성인 환자에서 칼슘계 인결합제의 투여량을 제한하도록 제안한다(2B). CKD 3a-5D단계 소아 환자에서 혈청칼슘 농도를 바탕으로 인-감소 치료를 선택하는 것은 합당하다(Not graded).

4.1.7. CKD 3a-5D단계 환자에서 알루미늄이 포함된 인결합제는 장기간 사용하지 않도록 권고하며, CKD 5D단계 환자에서 알루미늄 중독을 예방하기 위해 투석액의 알루미늄 오염을 방지하도록 권고한다(1C).

- 4.1.8. CKD 3a-5D단계 환자에서 고인산혈증 단독치료 또는 타 치료와의 병합요법시 식이 인 섭취를 제한할 것을 제안한다(2D). 식이 권고 시 인의 제공원(동물성, 식물성, 첨가물 등)을 고려하는 것은 합당하다(Not Graded).

4.1.9. CKD 5D단계 환자의 지속적인 고인산혈증 치료를 위해 투석을 통한 인 제거를 증가시키도록 제안한다(2C).

CHAPTER 4.2: CKD-MBD에서 비정상 부갑상선호르몬 수치의 치료

- 4.2.1. 투석을 하지 않는 CKD 3a-5단계 환자에서 최적의 부갑상선호르몬 수치는 알려져 있지 않다. 그러나 부갑상선호르몬(intact PTH)이 계속해서 상승하거나 지속적으로 정상 범위의 상한치를 초과할 경우, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 과도한 인산섭취, 비타민 D 결핍과 같은 교정 가능한 인자에 대한 평가를 진행할 것을 제안한다(2C).
- 4.2.2. 투석을 하지 않는 CKD 3a-5단계 성인 환자에서 calcitriol과 비타민 D 유사체를 일상적으로 사용하지 않도록 제안한다(2C). 중증의 진행성 부갑상선기능항진증이 있는 CKD 4-5단계 환자에게 calcitriol과 비타민D 유사체 사용을 고려하는 것은 합당하다(Not Graded). 소아의 경우 혈청칼슘 농도를 연령별 정상 범위 내로 유지하기 위해 calcitriol과 비타민 D 유사체 사용을 고려할 수 있다(Not Graded).

4.2.3. CKD 5D단계 환자에서 부갑상선호르몬(intact PTH) 농도는 정상 상한치의 대략 2-9배 범위 내로 유지하는 것을 제안한다(2C).

이 범위 내에서 부갑상선호르몬 수치가 뚜렷하게 상승하거나 감소한다면, 부갑상선호르몬 수치가 정상 범위를 벗어나는 것을 방지하도록 치료를 시작하거나 변화를 주어야 한다(2C).

4.2.4. 부갑상선호르몬 감소 치료가 필요한 CKD 5D단계 환자에게 칼슘유사체, calcitriol, 비타민D 유사체 단일요법 또는 칼슘유사체와 calcitriol 혹은 비타민 D 유사체와의 병합요법을 제안한다(2B).

4.2.5. 의학적 또는 약물학적 치료에 실패한 중증 부갑상선기능항진증을 동반한 CKD 3a-5D단계 환자에게는 부갑상선절제술을 제안한다(2B).

CHAPTER 4.3: Bisphosphonate제, 기타 골다공증 치료약물, 성장호르몬을 통한 뼈 치료

4.3.1. CKD 1-2단계 환자에서 세계보건기구 진단 기준에 따른 골다공증 그리고/또는 높은 골절 위험을 동반한 경우 일반인과 동일한 관리를 권고한다(1A).

4.3.2. 부갑상선호르몬 농도가 정상 범위인 CKD 3a-3b단계 환자에서 세계보건기구 진단 기준에 따른 골다공증 그리고/또는 높은 골절 위험을 동반한 경우 일반인과 동일한 관리를 제안한다(2B).

4.3.3. CKD 3a-5D단계 환자에서 CKD-MBD의 생화학적 이상과 낮은 골밀도 그리고/또는 취약골절을 동반한 경우 생화학적 이상의 정도와 가역성, 그리고 CKD의 진행을 고려하여 치료를 선택하고, 골생검을 고려하도록 제안한다(2D).

4.3.4. 성장 지연을 겪는 CKD 2-5D단계 소아 그리고 청소년 환자에서는 영양실조와 CKD-MBD으로 인한 생화학적 이상을 먼저 확인한 후 추가적인 성장을 바라면 재조합 인간 성장호르몬치료를 권고한다(1A).

CHAPTER 5: 신장 이식 뼈질환(kidney transplant bone disease)에 대한 평가 및 치료

5.1. 신장 이식 직후의 환자는 안정기에 접어들 때까지 최소한 일주일마다 혈청 칼슘과 인 농도를 측정하도록 권고한다(1B).

5.2. 신장 이식 직후의 환자에서 혈청 칼슘, 인 및 부갑상선호르몬 농도의 모니터링 빈도는 이상 유무와 정도, 그리고 CKD의 진행률을 바탕으로 정하는 것이 합당하다(Not Graded).

적당한 모니터링 간격은 아래와 같다.

- CKD 1T-3bT단계에서 혈청 칼슘, 인 농도는 매 6-12개월마다 측정한다. 부갑상선호르몬 농도는 1회 측정 후 기준농도와 CKD 진행에 따라 차후의 측정 간격을 설정한다
- CKD 4T단계에서 혈청 칼슘, 인 농도는 매 3-6개월마다 측정한다. 부갑상선호르몬 농도는 매 6-12개월마다 측정한다.
- CKD 5T단계에서 혈청 칼슘, 인 농도는 매 1-3개월마다 측정한다. 부갑상선호르몬 농도는 매 3-6개월마다 측정한다.
- CKD 3aT-5T단계에서 알칼리 인산분해효소는 매년 측정하거나 부갑상선호르몬 농도가 상승하였으면 더

자주 측정한다(Chapter 3.2 참조).

CKD-MBD 치료를 받는 중이거나 생화학적 이상이 확인된 CKD 환자들에게 치료 효과와 부작용을 모니터링하기 위해 측정 빈도를 늘리는 것은 합당하다(Not Graded).

이러한 이상들을 CKD 3a-5D단계 환자를 관리하는 것과 같은 방법으로 관리하는 것은 합당하다(Chapter 4.1, 4.2 참조)(Not Graded).

5.3. CKD 1T-5T단계 환자에서 25(OH)D (calcidiol) 수치 측정을 제안하며, 기준 수치와 치료적 개입을 반영하여 검사를 반복할 것을 제안한다(2C).

5.4. CKD 1T-5T단계 환자의 비타민 D 결핍 및 부족은 일반인과 같은 방법으로 치료하도록 제안한다(2C).

5.5. 골다공증 위험요소가 있는 CKD 1T-5T단계 환자에서 골밀도 검사 결과로 인해 치료가 달라진다면 골밀도 검사를 통해 골절 위험도를 측정하는 것을 제안한다(2C).

5.6. 신장 이식 후 첫 12개월 동안 추정 사구체여과율이 약 30 ml/min/1.73 m²를 초과하면서 골밀도가 낮다면 비타민 D, calcitriol/alfacalcidol, 그리고/또는 골흡수억제제 사용을 고려할 것을 제안한다(2D).

치료 형태는 비정상적인 칼슘, 인, 부갑상선호르몬, 알칼리인산분해효소 및 25(OH)D 수치로 나타나는 CKD- MBD 양상에 따라 선택하는 것을 제안한다(2C).

치료 가이드를 위한 골생검을 고려하는 것은 합당하다(Not Graded).

신장 이식 후 첫 12개월 이후의 치료 지침에 대한 데이터는 불충분하다.

5.7. 골밀도가 낮은 CKD 4T-5T 단계 환자의 경우, Chapter 4.1과 4.2에 나와있는 것처럼 투석하지 않는 CKD 4-5단계 환자와 같은 방법의 관리를 제안한다(2C).

REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(Suppl 113):S1-S130.
2. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int.* 2015;87:502-528.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD. *Kidney Int Suppl.* 2017;7(Suppl 1):1-59
4. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383-394.

표 1. 2017년도와 2009년도의 KDIGO CKD-MBD 가이드라인 권고안의 비교

2017 개정 KDIGO CKD-MBD 권고안	2009 KDIGO CKD-MBD 권고안	간략한 업데이트 이유
3.2.1. CKD-MBD의 증거 그리고/또는 골다공증의 위험요인이 있는 CKD 3a-5D단계 환자에서 골밀도 검사 결과가 치료 결정에 영향을 미친다면 골절 위험성을 평가하기 위해 골밀도 검사를 시행할 것을 제안한다(2B).	3.2.2. CKD-MBD를 동반한 CKD 3a-5D단계 환자에서 일상적으로 골밀도 검사를 시행하지 않도록 제안한다. 이유는 CKD 환자에서 골밀도 검사는 일반인에서처럼 골절 위험도를 예측할 수 없고, 신장성골형성장애(renal osteodystrophy)의 유형을 예측할 수 없기 때문이다(2B).	다수의 새로운 전향적 연구들이 낮은 DXA 골밀도가 CKD 3a-5D단계 환자의 골절 발생을 예측한다는 것을 입증하였다. 한편, DXA 골밀도 결과가 골생검 시행 여부 결정에 영향을 끼칠 수 있기 때문에 처음 2개의 권고안 순서가 서로 바뀌었다.
3.2.2. CKD 3a-5D단계 환자에서 신장성골형성장애 유형을 파악하는 것이 치료 결정에 영향을 미친다면 골생검을 시행하는 것이 합당하다(Not Graded).	3.2.1. CKD 3a-5D단계 환자에서 원인 불명의 골절, 지속적인 뼈 통증, 원인 불명의 고칼슘혈증, 원인불명 저인산 혈증, 알루미늄독성 가능성 그리고 CKD-MBD 환자에서 bisphosphonate 치료 전과 같은 상황에서(반드시 이와 같은 상황으로 한정되지는 않음) 골생검을 시행하는 것은 타당하다(Not Graded).	이 권고안을 개정하도록 한 주요한 요인은 CKD, 낮은 골밀도, 높은 골절 위험 환자에 대한 골다공증 약물 치료 경험이 증가하였기 때문이다. 골 생검을 실시하지 못하는 것이 높은 골절 위험 가진 환자에서 골흡수억 제제 치료를 지연하는 것을 정당화할 수는 없다.
4.1.1. CKD 3a-5D단계 환자에서 CKD-MBD 치료는 혈중 인, 칼슘, 부갑상선호르몬 수치의 연속 측정값을 함께 고려한 것을 바탕으로 이루어져야 한다(Not graded).		이 새로운 권고안은 CKD-MBD 관련 검사실 지표들의 복잡성과 상호작용을 강조하기 위해 정하였다.
4.1.2. CKD 3a-5D단계 환자에서 상승된 혈중 인 수치를 정상 범위 내로 감소시킬 것을 제안한다(2C).	4.1.1 CKD 3a-5D단계 환자의 혈청 인 수치는 정상 범위 내로 유지하도록 제안한다(2C). CKD 5D단계 환자에서 상승된 인 수치를 정상 범위 내로 감소시킬 것을 제안한다(2C).	CKD 3a-4단계 환자에서 인 수치를 정상 범위 내로 유지하는 것이 유익하다는 것을 뒷받침하는 데이터가 없으며, 안전성에 대한 우려도 있다. 치료는 분명한 고인산혈증을 대상으로 해야 한다.
4.1.3. CKD 3a-5D단계 성인 환자에서 고칼슘혈증을 피하도록 제안한다(2C). CKD 3a-5D단계 소아 환자의 혈청 칼슘은 연령별 정상 범위 내로 유지하도록 제안한다(2C).	4.1.2 CKD 3a-5D환자의 혈청 칼슘을 정상 범위 내로 유지할 것을 제안한다(2D).	성인에게서 불필요한 칼슘축적을 방지하기 위하여 경미한 무증상의 저칼슘혈증은(예를 들어, 칼슘유사체 치료의 맥락에서) 용인 가능하다.
4.1.4. CKD 5D단계 환자의 투석액 칼슘 농도는 1.25~1.50 mmol/l (2.5~3.0 mEq/l)로 사용하도록 제안한다 (2C).	4.1.3. CKD 5D단계 환자의 투석액 칼슘 농도는 1.25-1.50 mmol/l (2.5-3.0 mEq/l)로 사용하도록 제안한다 (2D).	높은 수준의 연구들이 추가적으로 시행되었다. 그러나 이러한 연구들은 투석액 칼슘 농도 1.25와 1.5 mmol/l (2.5와 3.0 mEq/l) 사이의 이득과 손해를 구분 짓기에 충분한 근거를 제공하지는 못한다. 따라서 권고안은 수정되지 않았으나, 근거 등급이 2D에서 2C로 상승하였다.
4.1.5. CKD 3a-5D단계 환자에서 인-감소 치료에 관한 결정은 점진적으로	4.1.4. CKD 3a-5단계(2D), 5D단계(2B) 환자에서 고인산혈증 치료를 위해 인결합제의 사용	"예방목적"의 조기 인-감소 치료는 현재 데이터를 통해 뒷받침되지 않고

<p>혹은 지속적으로 상승하는 혈청 인 수치를 바탕으로 이루어져야 한다(Not Graded).</p>	<p>을 제안한다. 인결합제를 선택할 때 CKD단계, 다른 CKD-MBD 요소들, 받고 있는 치료 및 부작용을 고려하는 것은 합당하다(Not Graded).</p>	<p>있음을 강조한다(권고안 4.1.2 참조). 모든 접근법(결합제, 식이, 투석)이 효과적일 수 있기 때문에, 넓은 의미의 용어인 "인-감소 치료"가 인결합제 대신 사용되고 있다.</p>
<p>4.1.6. 인-감소 치료를 받고 있는 CKD 3a-5D단계 성인 환자에서 칼슘계 인결합제의 투여량을 제한하도록 제안한다(2B). CKD 3a-5D단계 소아 환자에서 혈청 칼슘 농도를 바탕으로 인-감소 치료를 선택하는 것은 합당하다(Not graded).</p>	<p>4.1.5. 고인산혈증이 있는 CKD 3a-5D단계 환자에서 고칼슘혈증이 지속되거나 재발하는 경우에는 칼슘계 인결합제 그리고/또는 calcitriol이나 비타민 D 유사체 용량을 제한하도록 권고한다(1B). 고인산혈증이 있는 CKD 3a-5D단계 환자에서 혈관석회화를 동반할 경우(2C), 그리고/또는 무력성 뼈질환을 동반할 경우(2C), 그리고/또는 혈청 부갑상선호르몬 수치가 지속적으로 낮을 경우(2C) 칼슘계 인결합제의 투약량을 제한할 것을 제안한다.</p>	<p>3건의 무작위 대조군 연구들에서 보고된 새로운 근거들은 고인산혈증이 있는 CKD 환자 전반에 걸쳐 칼슘계 인결합제 사용을 제한하도록 하는 일반적인 권고안을 뒷받침한다.</p>
<p>4.1.8. CKD 3a-5D단계 환자에서 고인산혈증 단독치료 또는 타 치료와의 병합요법시 식이 인 섭취를 제한할 것을 제안한다(2D). 식이 권고 시, 인의 제공원(동물성, 식물성, 첨가물 등)을 고려하는 것은 합당하다(Not Graded).</p>	<p>4.1.7. CKD 3a-5D단계 환자에서 고인산혈증 단독 치료 또는 타 치료와의 병합요법시 식이 인 섭취를 제한할 것을 제안한다(2D).</p>	<p>인 제공원에 관한 새로운 데이터가 중요시되면서 이와 관련된 추가 내용을 새로운 권고안에 포함시켰다.</p>
<p>4.2.1. 투석을 하지 않는 CKD 3a-5단계 환자에서 최적의 부갑상선호르몬 수치는 알려져 있지 않다. 그러나 부갑상선호르몬(intact PTH)이 계속해서 상승하거나 지속적으로 정상 범위의 상한치를 초과할 경우, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 과다한 인산섭취, 비타민D 결핍과 같은 교정 가능한 인자에 대한 평가를 진행할 것을 제안한다(2C).</p>	<p>4.2.1. 투석을 하지 않는 CKD 3a-5단계 환자에서 최적의 부갑상선호르몬 수치는 알려져 있지 않다. 그러나 부갑상선 호르몬(intact PTH) 수치가 정상 범위의 상한치를 초과할 경우 고인산혈증, 저칼슘혈증 및 비타민 D 결핍을 우선 평가할 것을 제안한다(2C). 이러한 이상들에 대해 다음과 같은 방법이나 또는 모든 방법들을 이용하여 교정하는 것은 타당하다: 식이 인 섭취 감소, 인결합제, 칼슘 보충제, 그리고/또는 천연 비타민 D의 투약.(Not Graded).</p>	<p>Work Group은 부갑상선호르몬 농도의 소폭 상승이 신장기능 감소에 대한 적절한 적응반응을 나타낸다고 생각하여, 새로운 권고안에는 "정상 범위의 상한치를 넘을 때" 대신 "부갑상선호르몬 수치가 점진적으로 상승할 때" 와 "부갑상선호르몬 수치가 지속적으로 상한선을 넘을 경우"로 변경하였다. 즉, 수치가 한번 상승되었다고 치료를 시행해서는 안된다는 것이다.</p>
<p>4.2.2. 투석을 하지 않는 CKD 3a-5 단계 성인 환자에서 calcitriol과 비타민 D 유사체를 일상적으로 사용하지 않도록 제안한다(2C). 중증의 진행성 부갑상선기능항진증이 있는 CKD 4-5 단계 환자에게 calcitriol과 비타민 D 유사체 사용을 고려하는 것은 합당하다(Not Graded). 소아의 경우 혈청 칼슘 농도를 연령</p>	<p>4.2.2. 투석을 하지 않는 CKD 3a-5단계 환자에서 혈청 부갑상선호르몬 수치가 가변적 요소의 교정도 불구하고 계속해서 상승하거나 지속적으로 정상 범위의 상한치를 초과하면, calcitriol과 비타민 D 유사체 사용을 제안한다(2C).</p>	<p>비타민D 유사체와 관련된 최근의 무작위 대조군 연구들은 임상적 지표의 개선을 입증하지 못하였고 오히려 고칼슘혈증 위험성의 증가를 입증하였다.</p>

<p>별 정상 범위 내로 유지하기 위해 calcitriol과 비타민D 유사체 사용을 고려할 수 있다(Not Graded).</p>		
<p>4.2.4. 부갑상선호르몬 감소 치료가 필요한 CKD 5D단계 환자에게 칼슘 유사체, calcitriol, 비타민D 유사체 단일 요법 또는 칼슘유사체와 calcitriol 혹은 비타민 D 유사체와의 병합요법을 제안한다(2B).</p>	<p>4.2.4. 부갑상선호르몬 수치가 높거나 상승하고 있는 CKD 5D단계 환자에서 부갑상선 호르몬 수치를 감소시키기 위하여, calcitriol, 비타민 D 유사체, 칼슘유사체 단일요법 또는 칼슘 유사체와 calcitriol이나 비타민 D 유사체와의 병합요법을 제안한다(2B).</p> <p>상승된 부갑상선호르몬 농도 조절을 위한 초기 약물 선택은 혈청 칼슘과 인 수치 그리고 다른 CKD-MBD의 양상을 고려하여 선택하는 것이 타당하다(Not Graded).</p> <p>부갑상선호르몬 수치를 조절하기 위한 치료가 인과 칼슘 수치에 영향을 끼치지 않도록 칼슘계 인결합제나 비 칼슘계 인결합제 용량을 조정하는 것이 타당하다(Not Graded).</p> <p>고칼슘혈증 환자에서 calcitriol이나 기타 비타민 D sterol의 용량을 줄이거나 복용을 중지할 것을 권고한다(1B).</p> <p>고인산혈증 환자에서 calcitriol이나 기타 비타민 D sterol의 용량을 줄이거나 복용을 중지할 것을 제안한다(2D).</p> <p>저칼슘혈증 환자에서 질병의 중등도, 복용중인 약물, 임상 징후와 증상에 따라 칼슘 유사체의 용량을 줄이고 복용을 중지할 것을 제안한다(2D).</p> <p>부갑상선호르몬(intact PTH) 수치가 정상 상한치의 2배 이하로 감소하면 calcitriol, 비타민 D 유사체 그리고/또는 칼슘 유사체 용량을 줄이거나 복용을 중지할 것을 제안한다(2C).</p>	<p>이 권고안은 2013년도 KDIGO Controversies Conference에서 업데이트에 제안되지는 않았다. 그러나 EVOLVE 연구의 이차 및 사후 연구 결과 발표에 따라 Work Group은 권고안 4.2.4 또한 재평가하기로 하였다. 비록 EVOLVE 연구의 일차평가변수가 충족되지는 못했지만, 대부분의 Work Group 위원들은 차후 분석을 바탕으로 하였을 때, 5D 단계 환자들에서 칼슘유사체의 잠재적 유익성을 완전히 배제할 수 없었다. 한편, 5D 단계의 환자들에게 칼슘유사체, calcitriol, 비타민D 유사체는 모두 일차 치료제로 고려될 수 있기 때문에 Work Group은 현 시점에서는 PTH 수치 감소 치료의 우선순위를 정하지 않기로 했다.</p>
<p>4.3.3. CKD 3a-5D단계 환자에서 CKD-MBD의 생화학적 이상과 낮은 골밀도 그리고/또는 취약골절을 동반한 경우 생화학적 이상의 정도와 가역성, 그리고 CKD의 진행을 고려하여 치료를 선택하고, 골생검을 고려하도록 제안한다(2D).</p>	<p>4.3.3. CKD 3a-3b단계 환자에서 CKD-MBD의 생화학적 이상과 낮은 골밀도 그리고/또는 취약골절을 동반한 경우 생화학적 이상의 정도와 가역성, 그리고 CKD의 진행을 고려하여 치료를 선택하고, 골생검을 고려하도록 제안한다(2D).</p> <p>4.3.4. CKD 4-5D단계 환자에서 CKD-MBD의 생화학적 이상, 낮은 골밀도 그리고/또는 취약골절을 동반한 경우 골흡수억제제 치료 전에 골생검을 통한 추가적인 검토를 제안한다(2C).</p>	<p>업데이트 권고안 3.2.2는 골흡수억제제와 다른 골다공증 치료 전에 골생검을 실시하도록하고 있다. 따라서 2009년도 권고안 4.3.4는 삭제되었고, 2017년도 권고안 4.3.3은 CKD 3a-3b단계에서 3a-5D단계로 범위가 확장되었다.</p>

<p>5.5. 골다공증 위험요소가 있는 CKD 1T-5T단계 환자에서 골밀도 검사 결과로 인해 치료가 달라진다면 골밀도 검사를 통해 골절 위험도를 측정하는 것을 제안한다(2C).</p>	<p>5.5. 추정 사구체여과율이 약 30 ml/min/1.73 m²를 초과하는 환자의 경우, corticosteroid 치료를 받고있거나, 일반인과 동일한 골다공증의 위험 인자들이 있다면 신장 이식 후 첫 3개월안에 골밀도를 측정할 것을 제안한다(2D).</p> <p>5.7. CKD 4T-5T단계 환자에서 골밀도가 일반인에서와 같이 골절 위험도를 예측하지 못하며, 신장 이식 뼈 질환의 유형을 예측하지 못하기 때문에 골밀도 검사를 일상적으로 시행하지 않도록 제안한다(2B).</p>	<p>2009년도 권고안 5.5와 5.7이 통합되어 2017년도 권고안 5.5로 발표되었다.</p>
<p>5.6. 신장 이식 후 첫 12개월 동안 추정 사구체여과율이 약 30 ml/min/1.73 m²를 초과하면서 골밀도가 낮다면 비타민 D, calcitriol/alfacalcidol, 그리고/또는 골흡수억제제 사용을 고려할 것을 제안한다(2D).</p> <p>치료 형태는 비정상적인 칼슘, 인, 부갑상선호르몬, 알칼리인산분해효소 및 25(OH)D 수치로 나타나는 CKD-MBD 양상에 따라 선택하는 것을 제안한다(2C).</p> <p>치료 가이드를 위한 골생검을 고려하는 것은 합당하다(Not Graded).</p> <p>신장 이식 후 첫 12개월 이후의 치료 지침에 대한 데이터는 불충분하다.</p>	<p>5.6. 신장 이식 후 첫 12개월 동안 추정 사구체여과율이 약 30 ml/min/1.73 m²를 초과하면서 골밀도가 낮다면 비타민 D, calcitriol/alfacalcidol, 그리고/또는 골흡수억제제 사용을 고려할 것을 제안한다(2D).</p> <p>치료 형태는 비정상적인 칼슘, 인, 부갑상선호르몬, 알칼리인산분해효소 및 25(OH)D 수치로 나타나는 CKD-MBD 양상에 따라 선택하는 것을 제안한다(2C).</p> <p>무력성 뼈질환의 높은 발생률 때문에 특히 bisphosphonate제를 사용하기 전에 골생검을 고려하는 것은 타당하다(Not Graded).</p> <p>신장 이식 첫 12개월 이후의 치료 지침에 대한 데이터는 불충분하다.</p>	<p>두 번째 표시 항목이 새로운 골생검 권고안(2017년 권고안 3.2.2)과 일치하도록 수정되었다.</p>

25 (OH)D, 25-hydroxyvitamin D; BMD, bone mineral density; CKD, chronic kidney disease; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; MBD, mineral bone disorder; PTH, parathyroid hormone, RCT, randomized controlled trial.

상기 요약된 권고사항의 변화로 인해 여러 가이드라인 권고사항의 번호가 재조정되었다. 특히, 2009년 권고사항의 4.1.6은 2017년 권고사항의 4.1.7로, 2009년 권고사항의 4.1.8은 2017년 권고사항의 4.1.9로, 2009년 권고사항의 4.3.5는 2017년 권고사항의 4.3.4로, 2009년 권고사항의 5.8은 2017년 권고사항의 5.7으로 변경되었다.