

말기 신부전증에 의한 이차성 부갑상선 기능항진증 환자에서 부갑상선 조직의 세포자가사멸 연구

울산대학교 의과대학 마취통증의학교실, ¹고려대학교 의과대학 외과학교실

이 유 미 · 이 재 복¹

The Apoptotic Labeling Index of Parathyroid Tissue in Patients with the Secondary Hyperparathyroidism of End Stage Renal Disease

Yu Mi Lee, M.D., Ph.D. and Jae Bok Lee, M.D., Ph.D.¹

Purpose: The cause of renal hyperparathyroidism is unclear and the role of hyperphosphatemia is the only well established cause of renal osteodystrophy. The long life span of the parathyroid cells and the absence of a definite tissue marker for nodular parathyroid gland prohibit the timing of surgical intervention. The discrepancy between proliferation and apoptosis has been proposed as one possible cause of nodular development of the parathyroid gland in patients suffering with renal osteodystrophy. In the present study, we investigated the apoptotic labeling index of the parathyroid tissue in patients with renal hyperparathyroidism.

Methods: The parathyroid tissues of 76 patients with renal hyperparathyroidism and those of 33 normal glands were used for determining the level of apoptosis by performing a Tdt-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) assay. The patients' information was collected by a review of the clinical charts. Statistical comparison was done via two tailed t-tests.

Results: The averages of the TUNEL indices were 0.19 in the normal parathyroid glands and 1.84 in the hyperplastic parathyroid glands ($P=0.00$). The TUNEL index was higher in the oxyphil type of cells than in the chief cells and the water clear cell types ($P=0.01$). There was statistically significant correlation of the TUNEL index with the duration of the dialysis and less than 10 years dialysis showed a 2.23 index, which was higher than that of the longer term dialysis patients ($P=0.00$). The preoperative PTH level, recurrence, the Ki-67 labeling index and the pathologic type didn't show any statistical correlation with the TUNEL index

($P > 0.05$).

Conclusion: Our findings showed that the TUNEL index is useful for separating the cases of advanced renal hyperparathyroidism from the early ones and the TUNEL index is well correlated with hyperplastic types of cells. A decrease of apoptosis could be a probable cause of the progression of parathyroid hyperplasia in renal patients who are on dialysis support. (Korean J Endocrine Surg 2008; 8:250-255)

Key Words: End stage renal disease, Secondary hyperparathyroidism, TUNEL index, Apoptosis

중심 단어: 말기 신부전증, 이차성 부갑상선기능항진증, TUNEL index, 세포자가사멸

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ¹Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

말기 신부전증 환자는 장기간의 신대체 요법을 시행하면서 다양한 합병증이 발생하게 되며, 빈혈, 고지혈증, 영양장애, 골이영양증(osteodystrophy) 및 심혈관계질환 위험도가 증가한다.(1) 장기간의 신대체 요법 환자에서 발생하는 골이영양증은 이차성 신성 부갑상선기능항진증에 의해 발생하며, 심혈관계질환의 발생과 사망률의 증가를 가져온다.(2,3) 하지만 부갑상선 세포의 성장을 조절하는 원인은 정확히 밝혀진 것이 없고, 미만성 증식(diffuse hyperplasia)에서 결절성 증식(nodular hyperplasia)으로 이행되는 과정의 세포 표지자도 알려진 것이 없다. 신성 골이영양증 발생시 내과적 치료로 대부분 치유되고 최근 calcinimimetic의 등장으로 치료 성적이 향상되었다고는 하지만, 공여신이 항상 부족한 신장이식 상황을 고려할 때 부갑상선의 수술적 치료가 필요한 경우가 약 5~10% 가량 된다.(4,8) 최근 말기 신부전증의 치료 성적 향상과 환자들 평균 수명 연장 및 삶에 질에 대한 관심이 높아지면서 골이영양증의 발생 이전에 적

책임저자 : 이재복, 서울시 구로구 구로동 80
☎ 152-080, 고려대학교 구로병원 외과
Tel: 02-2626-3074, Fax: 02-2626-1149
E-mail: jbleemd@korea.ac.kr
게재승인일 : 2008년 12월 16일

절한 치료가 강조되어 수술적 치료가 필요한 환자를 구분하려는 노력이 강조되고 있다.(9) 부갑상선 조직의 증식과 세포자사멸이 말기 신부전증 환자에서 부갑상선 질환의 진행과 어떠한 연관이 있는지는 정확히 알려진 것은 없으나 이차성 부갑상선 기능항진증의 발병 원인의 이해와 치료 성적을 향상시킬 수 있으리라 기대한다. 회복될 수 없는 부갑상선의 변화를 확인할 수 있는 방법을 찾으려는 노력의 하나로 본 연구는 말기 신부전증 환자에서 수술 후 보관된 부갑상선 조직에서 세포사멸 정도를 파악하기 위해 시행되었다.

방 법

1) 실험대상

고려대학교 외과학교실에서 2004년 3월부터 2009년 4월까지 말기 신부전증에 의한 이차성 부갑상선 기능항진증으로 치료 받던 중 내과적 치료에 반응하지 않아 부갑상선 수술을 시행 받은 76명의 환자에서 얻은 부갑상선 조직을 이용하였다. 대조를 위해 갑상선 수술 중 조직검사에서 발견된 33개의 정상 부갑상선 조직을 함께 염색하였다. 환자의 연령, 투석 기간(년) 및 재발 유무를 조사하였고, 진단검사의학 결과인 칼슘, 인 및 부갑상선호르몬(intact PTH, iPTH)와 병리 조직 검사지의 세포형태, Ki 67결과를 환자 임상기록지를 후향적으로 검토하여 조사하였다. 환자의 수술 적응증은 내과적 치료에도 불구하고 K/DOQI 지침에 해당되는 300 pg/ml 이상의 iPTH 결과, 칼슘 9.5 g/dl 이상, 임상적으로 지속되거나 악화되는 골증상, 소양증 및 골외식 회화 등이었다.(9) 수술은 59예에서 부갑상선 전절제술과 전완부 자가이식술을 시행하였고, 17예에서 국소 마취하 부분 절제술을 시행하였다. 국소 마취하 부분 절제는 직접 피부와 경부 근막 등에 2% 리도카인을 주입하여 수술 전 Sestamibi scan, 경부 초음파 및 컴퓨터 단층 촬영 검사에서 확인된 증식성 병변을 일부 절제하였고 전신 마취를 시행할 수 없을 정도의 심장 기능저하 및 마취과 컨설팅 회신에 의하여 결정되었다.

2) Tdt-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) assay

부갑상선 조직의 파라핀 블록으로 Tissue microarray (TMA)를 2 mm 두께로 제작하였고, 3 μ m 두께의 절편을 제작하여 슬라이드에 부착 시켰다. TUNEL assay는 다음과 같은 방법으로 시행 하였다. 부갑상선 조직의 파라핀 조직은 탈파라핀화와 탈수를 시행하였다. 이 후 3% H₂O₂ in methanol로 실온에서 5분간 블록을 시키고, 50 μ l의 Labeling Reaction Mix (Trevigen, Inc, USA)을 각 슬라이드에 추가하고 37도씨 습윤챔버에 1시간 동안 반응시켰다. 슬라이드를 50 μ l의 Strep-HRP solution으로 덮고 실온에서 10분간 반응시킨 후 37도씨 습윤챔버에 10분간 더 반응시켰다. Con-

ter POD로 반응 시킨 후 3, 3-diaminobenzidine과 H₂O₂로 처리하자 horseradish peroxidase 염색된 곳이 확인 되었고, methyl green으로 2분간 대조 염색하였다.

봉입하여 슬라이드를 완성한 후 현미경으로 관찰하였다.

3) 면역조직화학염색 결과의 판정

분명한 핵내 면역염색을 보이는 경우만 양성으로 판정하였고, Image-Pro Plus program (Media Cybernetics, Inc. Silver Spring, MD, USA)을 이용하여 슬라이드 당 최소 1,000개의 세포를 계수하여 결정하였다. 양성 염색된 세포 비율을 labeling index로 표시하였고, 맹검법으로 10% 부갑상선 조직의 반복적 계수를 통해 최초 계수의 오차를 5%이내로 조절되는 것을 확인하여 타당성을 검증하였다.

4) 통계 분석

TUNEL assay의 labeling index를 정상 부갑상선과 증식성 부갑상선에서 비교하였고, 조직학적 형태에서 chief cell, water clear cell과 oxyphil cell에 따른 비교, 투석 연수와 비교, 수술 전 PTH 측정치, 재발 및 병리조직검사지의 Ki 67 labeling index와 비교하였다. 통계검증은 마이크로소프트 엑셀프로그램의 two tailed t test를 이용하였고, P값이 0.05 이하인 경우를 통계적 유의 하다고 판단하였다. 투석 연수의 비교는 5년 이하의 비교 연구에서 대부분 의미 있는 차이를 발견할 수 없고 10년 이상의 신대체요법 환자에서 의미 있는 차이를 보이는 문헌을 근거로, 10년을 기준으로 하였다.(21)

결 과

1) 임상 양상

부갑상선증식증 환자는 29세에서 72세의 연령분포를 보였으며(평균연령 52.1세 \pm 5.3), 남자 27명 여자 49명이었다(Table 1). 혈중 칼슘 측정치는 평균 10.6 g/dl이었고, 혈중 인 측정치는 6.9 mg/dl이었다. 수술 전 혈중 부갑상선호르몬

Table 1. Patient characteristics of parathyroid TUNEL assay

	Normal	Secondary HPT	P value
Number of patients	33	76	-
Age (years)	44.6 \pm 1.9	52.1 \pm 5.3	0.15
Total serum calcium (mg/dl)	9.2 \pm 0.1	10.6 \pm 0.3	0.20
Serum phosphate (mg/dl)	3.3 \pm 0.1	6.9 \pm 0.5	0.03
Serum intact PTH (pg/ml)	NA	1,395 \pm 100.1	NA

HPT = hyperparathyroidism; NA = not available; PTH = parathyroid hormone. Data are expressed as mean \pm s.e.m. Two tailed t-test for P value.

측정치는 841~3,000 pg/ml (정상 15~65 pg/ml)이었고, 평균 $1,395 \pm 100.1$ pg/ml이었다. 대조 염색을 위한 정상 부갑상선 조직 환자는 평균 연령은 44.6세이었고, 평균 칼슘은 9.2 mg/dl, 인은 3.3 mg/dl를 보였다. 병리 검사상 chief cell type

Table 2. Comparison of parathyroid TUNEL assay according to the variables

TUNEL labeling index	Number of cases	Value	P value
Hyperplasia vs. normal gland			0.00
Hyperplasia	76	1.84	
Normal gland	33	0.19	
Cell type of hyperplasia			0.05
Chief cell	22	2.21	
Water clear cell	23	1.85	
Oxyphil cell	31	1.57	
Preoperative PTH			0.09
≥ 1,000 pg/ml	54	2.11	
< 1,000 pg/ml	22	1.18	
Recurrence			0.11
Yes	12	0.93	
No	64	2.01	
Ki 67 labeling index			0.43
High (≥ 1.2)*	43	1.89	
Low (< 1.2)*	33	1.79	
Pathology			0.12
Nodular type	57	1.78	
Diffuse type	18	2.31	
Dialysis years			0.00
< 10 years	19	2.23	
≥ 10 years	57	0.92	

PTH = parathyroid hormone. *Ki 67 1.2 is labeling index of normal parathyroid. Two tailed t-test for P value.

22명(28.9%), water clear cell type 23명(30.2%), oxyphil cell type 31명(40.8%)으로 oxyphil cell type이 가장 많았고, 결절성 증식증은 57명(75%), 미만성 증식증은 28명(25%)이었다 (Table 2). 수술 전 투석은 대부분 혈액투석을 시행하였고, 혈액투석기간은 평균 기간은 13.2년이었고 10년 이상 환자 57명, 10년 이하 환자 19명이었다. 병리 소견상 Ki 67 labeling index는 1.3에서 6.3까지 나타났으며, 정상 갑상선 조직의 Ki 67의 평균은 1.2이었다. 본 병원에서는 부갑상선 조직에 대한 Ki 67 염색을 모두 시행하여 이를 이용하였고, 정상 부갑상선에서의 결과는 갑상선 수술 중 확인된 것이어서 갑상선 암 조직 검사에 CK19, HMW-CK, Galectin-3, EGFR, p53, Ki 67 면역 조직화학적 검사를 시행하고 있어 결과를 확인할 수 있었다.

2) TUNEL index와 임상 양상의 비교 분석

TUNEL index (LI)는 정상 부갑상선 조직에서는 0.19, 증식성 부갑상선 조직에서는 1.84로 확인되었다(Table 2, Fig 1). 정상 부갑상선 조직 24예(66.7%)에서는 양성 염색이 없었고, 정상갑상선과 부갑상선 조직에서의 LI 차이는 통계적으로 유의하였다. 조직학적 분류에 의한 증식성 부갑상선의 결절성 증식증과 미만성 증식증에서는 미만성 증식증에서 LI 2.31로 결절성보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(P=0.12). 증식성 부갑상선의 세포 형태에 따른 분류에서는 LI 측정치가 chief cell 2.21, water clear cell 1.85, oxyphil cell 1.57로 oxyphil cell type에서 가장 낮은 결과를 보였다(P=0.05). 임상적 특성상 투석 기간이 10년 이상인 증식성 부갑상선 조직의 LI는 0.92였고, 10년 미만인 경우 2.23으로 투석기간이 짧았던 부갑상선 절제 조직의 LI가 높았다(P=0.00). 수술 전 PTH 측정치가 1,000 pg/ml 이상, 재발이 없었던 경우 및 Ki 67 labeling index가 낮은 증식성 부갑

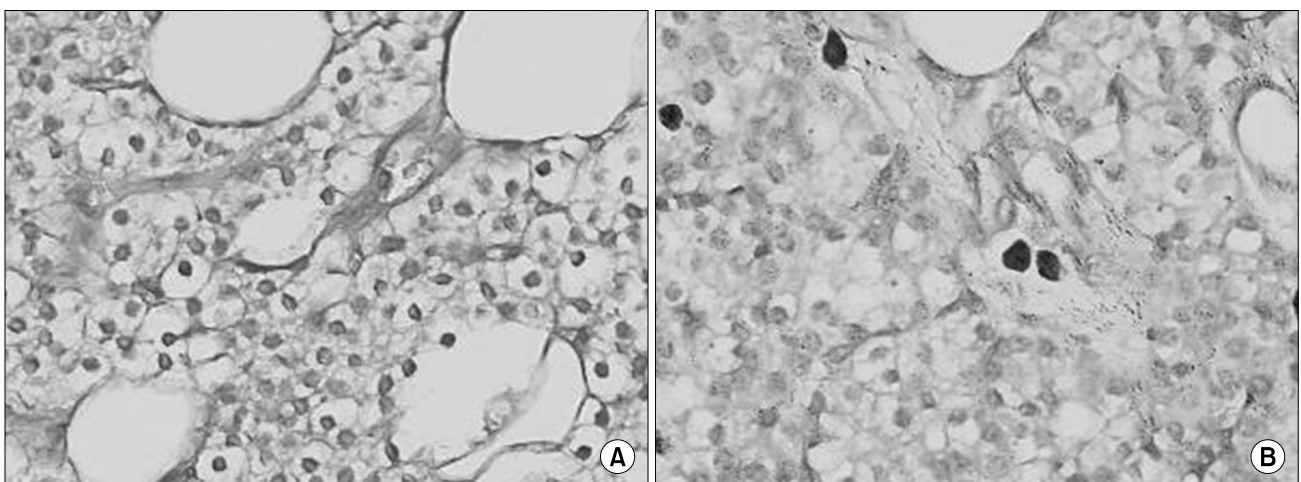


Fig. 1. TUNEL assay photos of parathyroid tissues (×100) Dark black nucleus shows apoptotic cells. (A) Normal parathyroid tissue with no apoptotic cell. (B) Nodular parathyroid hyperplasia.

상선 조직의 TUNEL index가 높았으나 통계적으로 유의성은 없었다($P>0.05$). TUNEL index는 증식성 부갑상선 조직, chief cell type 및 투석기간이 10년 미만인 조직에서 유의하게 높아 세포자가사멸이 증가된 것을 확인할 수 있었다. 본 연구 결과로 도시하지 않았으나 미만형 18예, 결절형 57예로 5년간의 임상적 재발을 비교하면 미만형 5명, 결절형 20명의 PTH 400 pg/ml 이상의 상승이 확인되었으나 60명(80%)의 환자는 현재 내과적 치료로 유지되고 있다. 현재 치료는 cinacalcet복용 및 재수술 8예가 시행되었다.

고 찰

말기 신부전증 환자는 매년 증가하고 있고 최근 신대체 요법의 효과적 치료로 평균 수명이 증가하고 있어 2006년도 대한신장학회 보고에 의하면 남자 5년 생존율은 57.9%, 여자 61.2%로 과거에 비해 향상된 생존율을 보이고 있으며, (8) 신장이식환자가 가장 좋은 생존율을 보이고 있고 당뇨병 말기신부전증 환자의 수명이 가장 낮았다. (10) 2006년과 2007년의 대한미국의 신장 이식 수술 현황은 매년 20.8% 수준이고, 62.1% 혈액 투석, 17.1% 복막 투석을 시행 받고 있다. (8). 신장은 체내의 인 배설과 비타민 D의 1 alpha hydroxylation을 담당하는 주요 기관으로 신기능의 감소가 말기신부전증 환자의 골이영양증 주요 원인이다. (1) 말기신부전증에 의한 이차성 부갑상선 기능항진증 합병증 발생을 억제하기 위해 미국 2002년 K/DOQI 지침서(9)는 혈중 칼슘 8.4~9.5 g/dl, 혈중 인 3.5~5.5 mg/dl 및 혈중 부갑상선호르몬 측정치를 150~300 pg/ml로 유지하기 위해 인산염 결합제, 활성화 비타민 D 및 최근 사용되는 carcinomimetics를 권장하고 있다. 발생한 신성 부갑상선기능항진증의 치료의 목표는 낭포성 섬유성 골염과 같은 골질환 진행의 예방 및 이소성 석회 침착에 의한 심혈관계 질환 진행의 예방에 있다. 2007년 Tominaga 등(6)은 증식성 부갑상선 병변은 초기에는 정상 부갑상선 엽상 구조를 유지하며 미만성 증식을 보이고 시간이 지나면서 결절을 형성하게 되는데 결절성 증식을 이룬 후에도 초기 다클론성을 보이다가 결국에는 단일클론성을 보인다고 하였다. 결국 결절성 병변이 이루어지면 내과적 치료로는 회복이 불가능하여 부갑상선절제술을 시행해야 하는데 수술 전에 임상적 특성 외에는 효과적인 구분법이 없다는 것이 문제이다. 본 연구는 부갑상선 조직에서의 세포자가사멸과 부갑상선 증식증의 연관성을 찾고 부갑상선 증식증의 임상적 특성, 진단검사의학적 특성, 병리조직학적 특성과의 연관성을 분석하고자 하였다. 세포자가사멸과 세포증식성은 종양의 형성에서 일정한 역할이 확인된 것으로 2000년 Zhang 등(11)의 보고에서 정상 부갑상선 조직에서 보다 부갑상선 선종 및 이차성 부갑상선 증식증에서 높은 세포자가 사멸을 확인하였다. TUNEL labeling assay와 Bcl-2/BAX 면역조직화학적 염색에서 정상

부갑상선 0.13, 일차성 부갑상선 선종 0.99, 이차성 부갑상선 증식증에서 1.20의 세포자가사멸을 보였고, Bcl-2 발현 증가 및 Bax 감소를 증식성 부갑상선 조직에서 확인하였다. 2008년 Wada 등(14)은 TUNEL assay를 이용한 부갑상선 세포자가사멸 조사 결과 정상 조직에서 가장 낮았고 미만성 증식에서 점차 증가하고 초기 결절성 증식때 가장 높았으며, 이후 결절성 단일클론성 부갑상선 증식증에서 낮아지는 점을 확인하였다. Wada 등(14)은 세포자가사멸과 동시에 세포 증식능을 Ki-67로 확인하였는데 부갑상선 증식증의 진행에 따라 증식능의 지속적 상승과 세포자가사멸의 증가 후 감소되는 양상을 확인하고 세포자가사멸의 변화와 부갑상선 증식 병변의 변화와 연관이 있다고 하였다. 1990년 Fukagawa 등은 세포자가사멸의 역할에 주목하면서 calcitriol pulse 치료가 효과적인 세포자가사멸을 초래하여 초기 부갑상선 증식증을 치료할 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 정상 부갑상선 조직의 낮은 세포자가사멸을 확인하였고, 증식성 부갑상선 조직에서도 통계적으로 유의한 세포자가사멸 증가를 확인하였다. 그러나 부갑상선 증식증의 조직학적 분류에 의한 미만형과 결절형에서는 LI의 차이를 발견할 수 없었다. 또한 수술전 부갑상선 호르몬 측정치, 수술 후 재발 유무와도 연관이 없었는데 이는 수술이 시행된 시기가 진행된 결절성 증식이 이루어지고 단일클론성을 보이는 시기로 판단되어 세포자가사멸이 이미 감소된 상태에서 비교가 이루어진 것으로 생각된다. 세포자가사멸은 매우 짧은 시기에 이루어져 보관 중인 부갑상선 조직에서 찾기가 어려우며, 급속 냉동 보관된 조직에서 세포자가사멸이 흔히 발견된다는 보고도 있고, 정상 부갑상선 조직의 부갑상선 세포의 생존이 20년까지 된다는 보고도 있어 세포자가사멸 결과에 대해서는 아직 이견이 있다. (14,16) 정상 부갑상선 조직은 하나가 35~40 mg의 무게를 가지며, 대부분의 세포는 H&E 염색에서 짙은 핑크색을 보이는 Chief cell로 이루어져 있다. 대부분 PTH를 분비하며 glycogen을 함유하고 있고 glycogen양이 증가하면 water clear 모습을 보여 water clear cell이라 불린다. 적은 부분이지만 분비 과립을 함유하지 않는 oxyphil cell과 transitional oxyphil cell이 존재하며 소아 시절에는 chief cell이 전부이지만 나이가 들면서 점차 지방 함량과 oxyphil cell이 존재한다. 부갑상선 증식증이 발생하면 부갑상선증식은 일부 부갑상선만 커지는 비대칭적인 성장을 보이며 chief cell의 증식, 보다 많은 water clear cell 증식이 나타나고 지방 세포는 감소한다. (17) 결절성 증식증 발생과 chief cell과 oxyphil cell의 비율이 관련이 없다는 보고가 많지만, (18,19) 2000년 Dreuke 등(20)은 결절성 증식 병리 소견시 oxyphil cell의 증가를 보고하였고, 2008년 Lomonte 등(21)은 calcinomimetic인 cinacalcet의 등장 후 말기신부전증 환자를 cinacalcet과 정맥 calcitriol 사용군, 정맥 calcitriol 단일 사용군 및 인산염 결합 약제만 사용한 환자군으로 구분하여 부갑상선 절제 조직의 oxyphil/chief

cell 비율을 비교하였는데 cinacalcet 사용군에서 oxyphil cell 증가 및 chief cell 감소를 확인하여 oxyphil cell의 증가는 내과적 치료의 실패를 의미한다고 하였다. Wada 등(18)도 결절성 부갑상선 증식증에서 oxyphil cell의 낮은 세포자가사멸과 높은 세포증식능을 확인하였으며, 본 연구에서도 oxyphil cell 비율이 76예 중 31예, 41%로 나타나 결절성 증식증에서 oxyphil cell비율이 높을수록 수술 확률이 높다는 것을 확인하였다. TUNEL index의 비교에서도 oxyphil cell이 chief cell과 water clear cell type 보다 통계적으로 유의하게 낮아 세포자가사멸이 감소한다는 사실을 확인하였다. 신대체 요법 시행기간과 세포자가사멸의 관계는 일반적으로 없다고 알려져 있으며,(22,23) 말기 신부전증의 진행에 의한 골이영양증의 발생과 시간이 경과함에 따라 부갑상선 병변의 초기 미만형 증식에서 말기 결절성 증식으로 이행되므로 투석기간이 길수록 진행된 부갑상선 병변의 세포자가사멸이 감소는 가능하다 하겠다. 본 연구에서 병리적 형태인 미만형과 결절성의 세포자가사멸 차이는 없었으나 투석기간을 10년 이상으로 구분하였을 때 통계적으로 유의하게 세포자가사멸이 감소하는 것을 확인하였다. 기간을 10년으로 구분한 것은 본 연구 대상 환자의 평균 투석기간이 13.2년이었고, 문헌고찰에서 의의가 없었던 경우 5년 이내를 비교하였던 점을 고려하여 결정하였다.(21) 미만형과 결절형의 부갑상선 증식증의 치료 결과는 의미있는 차이는 없으며, 재발과 유의한 차이를 보인다는 보고도 있으나, 본 연구에서는 확인할 수 없었다.(6,24)

결 론

말기 신부전증 환자의 부갑상선 조직을 이용하여 세포자가사멸을 나타내는 TUNEL labeling index를 조사하였으며, 정상 조직에서 보다 유의하게 높은 세포자가사멸을 확인하였다. 증식성 부갑상선 조직의 세포학적 구분을 하였을 때 oxyphil cell type의 비율이 40%이었고, oxyphil cell type의 TUNEL labeling index가 chief cell type과 water clear cell type 보다 높았으며, 투석기간이 10년 이상인 경우 역시 TUNEL index가 높았다. TUNEL labeling index는 말기신부전증 환자의 초기 부갑상선 증식증과 진행성 부갑상선 증식증을 구분하는데 유용하였으며, oxyphil cell type의 부갑상선 증식증을 구분할 수 있었다. TUNEL index로 확인한 세포자가사멸의 감소는 신대체 요법을 시행 받는 말기 신부전증 환자의 부갑상선 질환을 악화시키는 원인일 수 있다고 판단하였다.

REFERENCES

- 1) Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care Clin Office Pract* 2008;35:329-44.
- 2) Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001;59:1187-201.
- 3) Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspect of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2006;70:S3-7.
- 4) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208-18.
- 5) Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH, Moyses RM, Krieger EM, De Lima JJ. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2007;142:699-703.
- 6) Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Uno N, Goto N, Katayama A, et al. Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther Apher Dial* 2007; 11:266-73.
- 7) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
- 8) Korean Society of Nephrology. Current status of renal replacement therapy in Korea 2006. *Korean J Nephrol* 2006; 25(Suppl):S459-81.
- 9) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 3):1-202.
- 10) Song YS, Jung H, Shim J, Oh C, Shin GT, Kim H. Survival analysis of Korean end-stage renal disease patients according to renal replacement therapy in a single center. *J Korean Med Sci* 2007;22:81-8.
- 11) Zhang P, Duchambon P, Gogusev J, Nabarra B, Sarfati E, Bourdeau A, et al. Apoptosis in parathyroid hyperplasia of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;57:437-45.
- 12) Wang Q, Palnitkar S, Parfitt AM. The basal rate of cell proliferation in normal human parathyroid tissue. Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1997;46:343-9.
- 13) Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87.
- 14) Wada Y, Kunimura T, Sato S, Hisayuki T, Sato M, Imataka H, et al. Proliferating potential and apoptosis in the development of secondary hyperparathyroidism: a study based on Ki-67 immunohistochemical staining and the terminal dUTP nick-end labeling assay. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2008;12:319-28.
- 15) Fukagawa M, Okazaki R, Takano K, Kaname S, Ogata E,

- Kitaoka M, et al. Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1990;323:421-2.
- 16) Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997;52:3-9.
- 17) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. The endocrine system. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editors. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1125-8.
- 18) Wang W, Johansson H, Kvasnicka T, Farnebo LO, Grimelius L. Detection of apoptotic cells and expression of Ki-67 antigen, bcl-2, p53 oncoproteins in human parathyroid adenoma. *APMIS* 1996;104:789-96.
- 19) Loda M, Lipman J, Cukor B, Bur M, Kwan P, DeLellis RA. Nodular foci in parathyroid adenomas and hyperplasias: an immunohistochemical analysis of proliferative activity. *Hum Pathol* 1994;25:1050-6.
- 20) Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1141-52.
- 21) Lomonte C, Vernaglion L, Chimienti D, Bruno A, Cocola S, Teutonico A, et al. Does vitamin D receptor and calcium receptor activation therapy play a role in the histopathologic alterations of parathyroid glands in refractory uremic hyperparathyroidism? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:794-9.
- 22) Rodriguez M, Canalejo A, Garfia B, Aguilera E, Almaden Y. Pathogenesis of refractory secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2002;61:S155-S60.
- 23) Drueke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1828-39.
- 24) Kim WY, Son GS, Bae JW, Koo BH, Lee JB. The value of intraoperative quick parathyroid hormone assay in patients with renal hyperparathyroidism. *Korean J Endocrine Surg* 2005;5:93-9.