

## 신장이식 후 1년 경과한 환자의 골밀도 검색과 이에 영향을 미치는 위험인자 규명

<sup>1</sup>세브란스병원 이식외과 및 <sup>2</sup>연세대학교 의과대학 장기이식연구소

권기환<sup>1</sup> · 박경호<sup>1</sup> · 전경옥<sup>1</sup> · 김현정<sup>1</sup> · 허규하<sup>1</sup> · 김명수<sup>2</sup> · 김순일<sup>1,2</sup> · 김유선<sup>1,2</sup> · 박기일<sup>1,2</sup>

### Bone Mineral Density and Risk Factors in Recipients One Year after Renal Transplantation

Ki Hwan Kwon, M.D.<sup>1</sup>, Kyung-Ho Park, M.D.<sup>1</sup>, Kyung Ock Jeon, R.N.<sup>1</sup>, Hyun Jung Kim, R.N.<sup>1</sup>, Kyu Ha Huh, M.D.<sup>1</sup>, Myoung Soo Kim, M.D.<sup>2</sup>, Soon Il Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Yu Seun Kim, M.D.<sup>1,2</sup> and Kill Park, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Transplant Surgery, Severance Hospital, and

<sup>2</sup>Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** We investigated the change of bone mineral density (BMD) one year after renal transplantation, and examined the risk factors that affect the BMD by performing the dual energy X-ray absorptiometry in Korean adults renal transplants. **Methods:** The results of pre-transplant and post-transplant BMD of 99 patients were analyzed in respect to sex, age, method and duration of dialysis before transplantation, immunosuppressive methods, history of previous graft and episode of acute rejection. Alfacalcidol or biphosphonate was not used postoperatively. Data were expressed as T-score and calculated percentage. Uni-variate analysis, T-test and ANOVA were used for the statistical analysis. P values less than 0.05 were considered significant. **Results:** There were 66 male and 33 female patients. Change of T-score (and percentage) of lumbar vertebra and average of femur area in male were  $-0.353$  ( $-2.3\%$ ) and  $-0.059$  ( $-1.2\%$ ), respectively. Those of female patients were  $-0.483$  ( $-5.2\%$ ) and  $0.115$  ( $-1.7\%$ ), respectively. The significant loss of BMD in the female lumbar spine was

evident. Patients in 20's showed the largest loss of BMD [lumbar spine:  $-0.739$  ( $-2.3\%$ ), femur:  $-0.206$  ( $-3.1\%$ )], compared to other age groups. There were no significant differences by the mode and duration of dialysis, presence of diabetes, degree of HLA matching, history of previous graft, immunosuppression methods, and number of acute rejection episode. However we could accept the positive trend of BMD loss related to the kind of immunosuppression methods and number of acute rejection. **Conclusion:** There was significantly different loss of BMD after renal transplantation by the age and sex of the recipients. Although statistically not significant, kinds of immunosuppression and episode of acute rejection are likely to affect the BMD loss one year after renal transplantation. (J Korean Soc Transplant 2003;17:43-50)

**Key Words:** Bone mineral density, Renal transplantation  
**중심 단어:** 골밀도, 신장이식

### 서 론

신장이식은 말기 신부전증 환자에서 가장 효과적인 신대체요법으로 알려져 있다. 그러나 신장이식 후에 측정한 척추 골밀도는 투석 환자들에 비해 감소되는 것으로 보고되고 있으며,(1) 이러한 척추부 골밀도 감소는 이식 후 첫 6개월 동안에 주로 발생하는 것으로 알려져 있다.(2) 신장이식 후 발생하는 골다공증은 환자 생존율이 증가하면서, 통증과 골절 등의 합병증을 야기하는 중요한 유병질환의 하나로 중요하게 인식되고 있다. 골절의 빈도는 부위에 따른 차이가 있어 주로 요추, 흉추, 늑골 및 골반 등 지주골(trabecular bone)이 쉽게 골절에 노출되는 반면, 팔과 다리 등의 종골(calcaneous bone)에는 그 영향이 덜 심각한 것으로 보고되고 있다.(3) 최근 들어 전 세계적으로 이식 후 골밀도 변화양상과 예방 및 치료 등에 대해 많은 연구와 보고가 발표되고 있다.(1-14) 있으나 아직까지 통일된 치료지침이 마련되어 있지 않은 상태이며, 우리나라에서는 아직까지도 신장

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752

Tel: 02-361-5563, Fax: 02-313-8289

E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 2002년도 연세대학교 학술연구비(2002-10)의 지원과 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 연구보조금의 일부지원으로 이루어졌음.

본 논문의 요지는 2003년 5월 9일 대한외과학회 춘계학술대회(대구)에서 발표되었음.

이식을 전후한 골밀도 변화상에 대한 체계적 보고가 없는 실정이다. 이에 연구자들은 신장이식 직전과 이식 후 1년 경과한 시점에 골밀도 검사를 시행하여 한국인에서 신장이식을 전후한 골밀도 변화상을 검색하고 이에 영향을 미치는 위험인자를 규명하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 방법

### 1) 대상 환자

1996년 1월 1일부터 2002년 1월 31일까지 본원에서 신장 이식수술을 받은 환자 중 신장이식수술 직전에 골밀도 검사를 시행하고 이식수술 후 1년이 경과하여 다시 골밀도검사를 시행 받은 성인환자 99명을 대상으로 하여, 이식 전후의 골밀도와 그 변화상을 검색하였다. 면역억제제요법은 cyclosporine (CsA) 또는 tacrolimus (TAC) 중에서 주 면역억제제로 하나를 선택하고, 여기에 steroids (ST)는 prednisolone 10 mg/day를 유지용량으로 사용하였으며, 보조요법으로 azathioprine (AZA) 또는 mycophenolate mofetil (MMF)를 추가하기도 하였다. 이식 전 골밀도 상태에 따른 면역억제제의 조정은 시행하지 않았다. 모든 환자에서 이식 후 1년간은 alfacalcidol과 biphosphonate 제제 등을 사용하지 않았다.

### 2) 골밀도 측정법

1987년부터 임상에서 사용하기 시작한 dual energy X-ray absorptiometry (DXA)는 검사 시간이 짧고 정밀도 오차가 적으며 동위원소를 교체할 필요가 없는 장점이 있어, 기존에 사용하였던 dual photon absorptiometry를 완전히 대체하여 현재 골밀도 측정의 표준 장비로 이용되고 있다. 본 연구에서도 DXA를 이용하여 요추(Lumbar spine)와 대퇴부(Femur: 대퇴경부, 대전자, Ward 삼각의 평균치)의 골밀도를 측정하였다.(4) 골밀도 결과의 보고는 WHO에서 골다공증 진단 시 사용한 T-score 수치와 이를 백분율로 환산한 수치를 사용하였다.(5)

### 3) 분석 방법

환자의 연령, 성별, 공여자와 수여자와의 관계, 이식 전 당뇨의 유무, ABO 혈액형의 일치여부, HLA의 적합 정도, 수술 전 투석 방법과 기간, 재차이식 여부, 면역억제제의 종류, 그리고 급성 거부반응발생 유무와 빈도 등에 따라 골밀도 변화상을 비교 분석하였다. Uni-variate analysis와 T-test 및 ANOVA를 이용하여 결과를 비교 분석하였으며 연령에 따른 상관도는 Spearman 상관분석을 시행하였다. 통계분석은 SPSS 11.0 version을 이용하여 P-value < 0.05이면 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## 결과

### 1) 환자의 특성

연구대상은 남성 66명, 여성 33명였으며, 연령별로는 20대가 18명, 30대 30명, 40대 34명, 50대 11명, 60대가 6명이었다. 신장이식 전 골밀도 검사를 시행할 당시 환자의 평균 나이는 40.1 (18~62)세였고 평균 몸무게는 59.5 ( $\pm 7.46$ ) kg 이었다. 혈연간 이식 수술을 받은 경우가 56명, 비 혈연간 수술을 받은 경우가 43명이었다. 원인 신질환은 이식 전에 신장조직검사를 시행하지 않아 미상인 경우가 70명, 만성 사구체 신염 12명, 당뇨성 신장염 11명, 신우신염 2명이었으며 고혈압성 신경화증, Henoch-Schoenlein Purpura, Lupus 신염이 각각 1명이었다. 수술 전 당뇨가 없는 경우가 77명으로 대부분이고 당뇨가 동반된 경우 수술 전 당뇨병이 11명, 이식 후 발생한 당뇨병이 11명이었다. 공수여자간 혈액형 ABO가 완전히 일치하는 경우 74명, 적합한 경우 25명이었다. 혈연간 경우 조직형 HLA가 완전 일치하는 혈연간 9명, 반 일치하는 혈연간 47명이었다. 이식수술 전에 전혀 투석을 하지 않은 경우 8명, 응급 투석을 시행한 경우 10명, 혈액투석을 한 경우 69명, 복막 투석을 한 경우 10명 등이었다. 투석 기간별로 보면 응급투석을 포함하여 12개월 이하 투석을 시행한 경우 61명, 13~24개월간 투석을 시행한 경우 7명, 25~36개월간 투석을 시행한 경우 9명, 37~90개월 투석을 시행한 경우 11명, 90개월 이상 투석을 시행한 경우가 3명이었다. 일차이식이 86명이었고 재차이식이 13명이었다. 면역억제제로는 CsA+ST 2제요법 19명, CsA+ST+AZA 3제요법이 6명, CsA+ST+MMF 3제요법 59명, TAC+ST 2제요법 9명, TAC+ST+MMF 3제요법이 6명이었다. 급성 거부반응이 발생하지 않은 경우가 75명, 급성 거부반응이 일회 발생한 경우 20명, 2회 이상 발생한 경우가 4명이었다.

### 2) 골밀도 측정치 개관

이식 전 T-score는 요추부가  $-0.449$  ( $\pm 1.456$ ), 대퇴부가  $-0.683$  ( $\pm 1.400$ )이었고, 이식 1년 후 요추부가  $-0.850$  ( $\pm 1.347$ ), 대퇴부가  $-0.682$  ( $\pm 1.127$ )로 1년간 요추부에서 골밀도가 0.397 (3.3%) 감소한 반면, 대퇴부는 0.001 (1.4%) 감소에 불과하였다(Fig. 1).

### 3) 성별에 따른 변화

남성 환자는 1년 동안 요추부 평균 T-score 0.353 (2.3%) 감소 한 반면, 여성에서는 0.483 (5.2%)가 감소하여, 여성에서 남성에 비해 P-value 0.047로 유의하게 골밀도 감소가 관찰되었다. 대퇴부는 남성에서 T-score 0.059 감소하고, 여성에서는 오히려 0.12 증가하였으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 1-A).

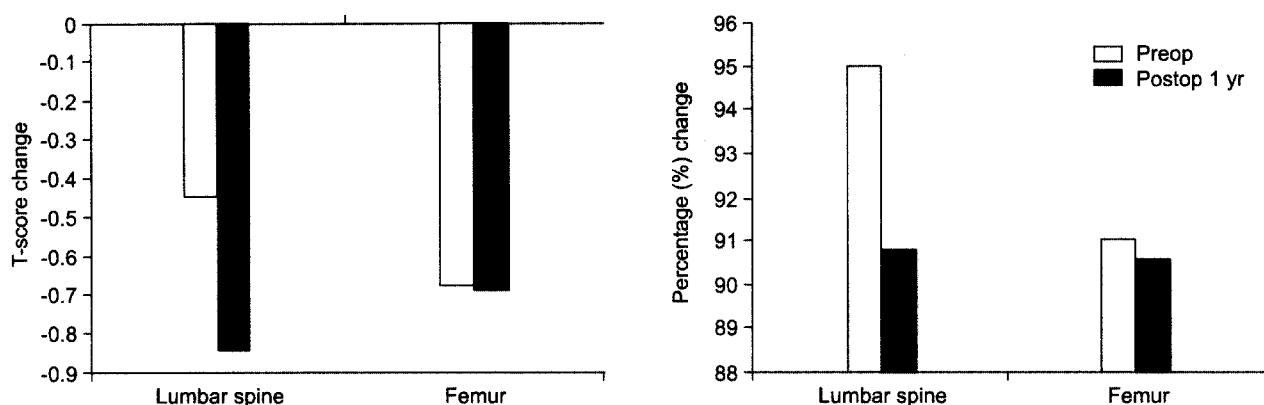


Fig. 1. Changing pattern of bone mineral density before and 1 year after transplantation.

Table 1-A. Changing pattern of T-score before and after renal transplantation

	Lumbar spine		P-value	Femur		P-value
	Preop.	Postop. 1 year		Preop.	Postop. 1 year	
Sex			0.047			0.595
Male	-0.50 ± 1.41	-0.85 ± 1.30		-0.52 ± 1.38	-0.58 ± 1.16	
Female	-0.34 ± 1.56	-0.82 ± 1.42		-1.00 ± 1.41	-0.91 ± 1.09	
Age			0.003			0.098
20	-0.18 ± 1.27	-0.91 ± 0.87		-0.06 ± 0.95	-0.27 ± 0.66	
30	-0.56 ± 1.29	-1.03 ± 1.23		-0.68 ± 1.38	-0.78 ± 1.18	
40	-0.26 ± 1.50	-0.60 ± 1.41		-0.69 ± 1.58	-0.62 ± 1.19	
50	-1.63 ± 1.75	-1.72 ± 1.48		-1.86 ± 1.10	-1.79 ± 0.76	
60	0.42 ± 0.98	0.55 ± 1.29		-0.35 ± 0.93	-0.10 ± 1.14	
Types of donor			0.164			0.902
LRD	-0.54 ± 1.31	-0.85 ± 1.25		-0.63 ± 1.18	-0.60 ± 1.01	
LURD	-0.34 ± 1.63	-0.83 ± 1.45		-0.75 ± 1.66	-0.81 ± 1.29	
DM			0.12			0.982
None	-0.41 ± 1.50	-0.92 ± 1.29		-0.68 ± 1.42	-0.68 ± 1.09	
PDM*	-0.09 ± 1.04	0.06 ± 1.37		-0.60 ± 0.87	-0.55 ± 1.20	
PTDM†	-1.06 ± 1.51	-1.07 ± 1.57		-0.92 ± 1.76	-0.93 ± 1.50	
ABO match			0.987			0.308
Identical	-0.43 ± 1.44	-0.82 ± 1.38		-0.77 ± 1.32	-0.72 ± 1.12	
Compatible	-0.51 ± 1.52	-0.91 ± 1.24		-0.42 ± 1.61	-0.60 ± 1.21	
HLA match			0.521			0.547
Identical	-0.72 ± 2.09	-0.96 ± 1.39		-0.82 ± 1.38	-0.60 ± 0.91	
One-haplo	-0.51 ± 1.16	-0.84 ± 1.26		-0.60 ± 1.17	-0.60 ± 1.05	
LURD	-0.34 ± 1.63	-0.82 ± 1.43		-0.73 ± 1.62	-0.80 ± 1.27	

\*PDM = preoperative diabetes mellitus; †PTDM = post-transplant diabetes mellitus.

#### 4) 연령에 따른 변화

1년 동안 요추부 평균 T-score 감소는 20대, 0.739 (2.3%), 30대, 0.472 (5.0%), 40대, 0.341 (3.6%), 50대, 0.091 (0.9%)로 젊은 연령층에서 의미 있는 골밀도 감소를 보이고 있으나

( $P=0.003$ ), 대퇴부 평균 T-score의 감소는 20대, 0.206 (3.1%), 30대, 0.093 (0.9%)이며 40대에서는 오히려 0.068 (0%), 50대에서는 0.236 (6.2%), 그리고 60대에서는 1.333 (-3%) 소량 증가하였으나 통계적인 유의한 차이가 없었다(Fig. 2, Table 1-A).

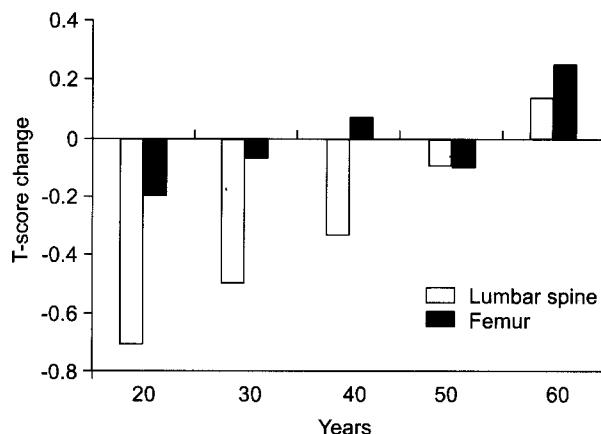


Fig. 2. Changing pattern of T-score according to age after transplantation.

### 5) 공·수여자 관계에 따른 변화

요추부 평균 T-score 감소는 혈연간인 경우 0.321 (1.7%), 비혈연간인 경우 0.494 (5.3%)로 유의한 차이가 없었다. 대퇴부에서는 혈연간인 경우 오히려 0.045 (1.6%) 증가하였고 비 혈연간 인 경우는 0.060 (1.0%) 감소하여 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1-A).

### 6) 당뇨 여부에 따른 변화

요추부 T-score의 평균변화는 당뇨가 없는 경우 -0.514 (3.9%), 수술 전 당뇨병 환자인 경우 0.036 (0.4%), 그리고 이식 후 당뇨병 환자인 경우 -0.145 (2.1%)로 통계적으로는 유의한 차이는 없었으나 당뇨가 없는 환자의 경우 골밀도가 많이 감소하는 경향을 보였다. 대퇴부 T-score의 변화는 당뇨가 없는 경우 0.004 (1.5%), 수술 전 당뇨인 경우 0.055 (0.3%) 그리고 이식 후 당뇨인 경우가 -0.009 (-0.5%)로 당뇨 유무에 따른 유의한 차이가 없었다(Table 1-A).

### 7) 혈액형 ABO 일치여부에 따른 변화

요추부 평균 T-score의 변화는 혈액형이 일치인 경우 -0.379 (2.7%), 적합성인 경우 -0.394 (5%)를 보여 유의한 차이를 보이지 않았으며 대퇴부 T-score의 변화도 일치인 경우 0.051 (0.2%), 적합성인 경우 -0.156 (6.0%)로 유의한 차이는 없었다(Table 1-A).

### 8) HLA 적합도에 따른 변화

요추부 평균 T-score의 변화는 조적형이 완전 일치인 경우 -0.233 (2.6%), 반 일치인 경우 -0.342 (1.5%) 그리고 비혈연간인 경우 -0.483 (5.2%)로 적합도에 따른 유의한 차이가 없었다. 대퇴부도 완전 일치인 경우 0.289 (7.8%), 반 일치인 경우 0.004 (0.3%) 그리고 비혈연간인 경우에는

-0.064 (1.1%)로 역시 유의한 차이가 없었다(Table 1-A).

### 9) 투석방법에 따른 변화

요추부 평균 T-score의 변화는 투석을 전혀 하지 않은 경우 -0.375 (8.7%), 1개월 미만의 응급 혈액투석을 한 경우 -0.080 (1.4%), 1개월 이상 혈액투석을 한 경우 -0.395 (4.2%), 복막투석을 한 경우 -0.740 (8.1%)으로 투석방법에 따른 유의한 차이는 없었지만 T-score상 복막투석을 했던 경우에서 조금 더 감소하는 경향을 보였다. 대퇴부 T-score의 변화 양상은 투석을 하지 않은 경우가 0.150 (2.0%), 1개월 미만의 응급 혈액투석을 한 경우가 0.030 (0.2%), 1개월 이상의 혈액투석을 한 경우가 0.043 (1.3%), 복막투석을 한 경우가 0.000 (0%)로 투석방법에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1-B).

### 10) 투석기간에 따른 변화

요추부 평균 T-score의 변화는 투석을 전혀 하지 않은 경우 -0.375 (8.7%), 12개월 이하 투석을 한 경우 -0.310 (3.5%), 13~24개월 투석을 한 경우 -0.871 (8.5%), 25~36개월 투석을 한 경우 -0.229 (4.8%), 37~90개월 투석을 한 경우 -0.545 (5.8%)이었고 90개월 이상 투석을 한 경우 -1.067 (6.0%)로 기간에 따른 유의한 차이가 없었다. 대퇴부 평균 T-score의 변화는 투석을 하지 않은 경우 0.150 (2.0%), 12개월 이하 투석을 한 경우 -0.077 (1.0%), 13~24개월 투석을 한 경우 0.043 (0.6%), 25~36개월 투석한 경우 -0.456 (6.3%), 37~90개월 투석을 한 경우 -0.073 (1.4%)였고 90개월 이상 투석을 한 경우는 -0.001 (1.4%)로 역시 유의한 차이는 없었다(Table 1-B).

### 11) 이식수술횟수에 따른 변화

재차이식여부에 따른 골밀도 변화를 분석해 보면, 요추부 평균 T-score의 변화는 일차이식일 경우 -0.466 (3.8%), 재차이식인 경우 0.062 (0.4%)를 보여 통계적으로 의미 있게 일차이식에서 더 많은 요추부 골밀도 감소를 보였다( $P=0.015$ ). 그러나 대퇴부 T-score의 변화는 일차이식 -0.012 (1.5%), 재차이식 0.069 (0.2%)로 유의한 차이는 없었다(Table 1-B).

### 12) 면역억제제에 따른 변화

요추부 평균 T-score의 변화는 CsA + ST 2제요법에서 -0.747 (6.6%), CsA + ST + AZA 3제요법에서 -0.783 (8.0%), CsA + ST + MMF 3제요법에서 -0.287 (1.8%), TAC + ST 2제요법에서 -0.167 (2.1%)였고 TAC + ST + MMF 3제요법에서 -0.316 (3.8%)로 P-value 0.08로 약제의 사용에 따른 유의한 차이는 보이지 않았지만 CsA + ST 2제요법 그리고 CsA + ST + AZA 3제요법에서 더 많은 요추부 골밀도 감소를 보이는 경향을 보였다. 대퇴부 T-score의 변화는 CsA + ST 2제요법에서 -0.026 (0.4%), CsA + ST + AZA 3제요법에서 -0.317

Table 1-B. Changing pattern of T-score before and after renal transplantation

	Lumbar spine		P-value	Femur		P-value
	Preop.	Postop. 1 year		Preop.	Postop. 1 year	
Mode of dialysis			0.530			0.458
None	0.23±0.96	-0.18±1.24		0.31±1.06	0.46±1.15	
HD	-0.48±1.41	-0.87±1.31		-0.83±1.28	-0.80±0.97	
CAPD	0.11±1.82	-0.63±1.64		0.05±2.02	-0.58±1.77	
Acute HD	-1.21±1.56	-1.29±1.35		-0.81±1.42	-0.78±1.07	
Duration of dialysis (month)			0.205			0.538
None	0.10±0.16	-0.17±1.33		0.17±1.16	0.34±1.10	
<13	-0.74±1.41	-1.07±1.32		-0.76±1.51	-0.70±1.07	
13~24	0.14±1.60	-0.73±1.12		-0.64±1.75	-0.60±1.13	
25~36	-0.02±1.79	-0.25±1.32		-0.73±1.21	-1.19±1.08	
37~90	-0.26±1.23	-0.81±1.39		-0.92±0.83	-0.99±1.08	
>90	0.03±1.86	-1.03±1.72		-1.43±0.55	-1.90±0.20	
Transplant No.			0.015			0.598
Primary	-0.27±1.43	-0.73±1.35		-0.58±1.39	-0.60±1.12	
Secondary	-1.63±1.04	-1.57±1.04		-1.38±1.30	-1.32±1.12	
Immunosuppression in rejection-free patients			0.718			0.815
CsA + ST	-0.61±1.10	-1.15±1.28		-0.99±1.11	-1.02±1.21	
CsA + ST + AZA	-1.13±1.50	-1.60±0.82		-1.03±0.57	-1.07±1.04	
CsA + ST + MMF	-0.63±1.31	-0.94±1.25		-0.69±1.45	-0.66±1.19	
TAC + ST	0.45±1.81	0.31±1.16		-0.01±1.04	-0.01±0.86	
TAC + ST + MMF	-0.23±1.12	-0.55±1.26		0.20±0.79	-0.17±0.86	
Episodes of rejection			0.201			0.267
None	-0.49±1.34	-0.84±1.28		-0.62±1.31	-0.64±1.15	
1	-0.42±1.82	-0.88±1.62		-0.96±1.61	-0.81±1.11	
>1	0.30±1.79	-0.70±1.18		-0.55±2.14	-1.13±1.27	

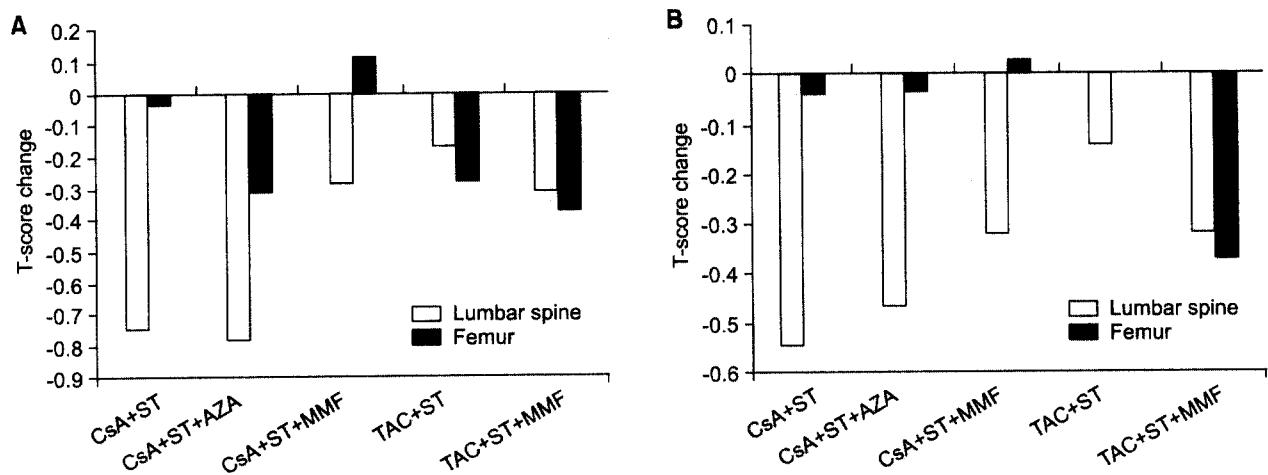


Fig. 3. Changing pattern of T-score according to immunosuppression methods (A) in all patients; (B) in acute rejection-free patients only.

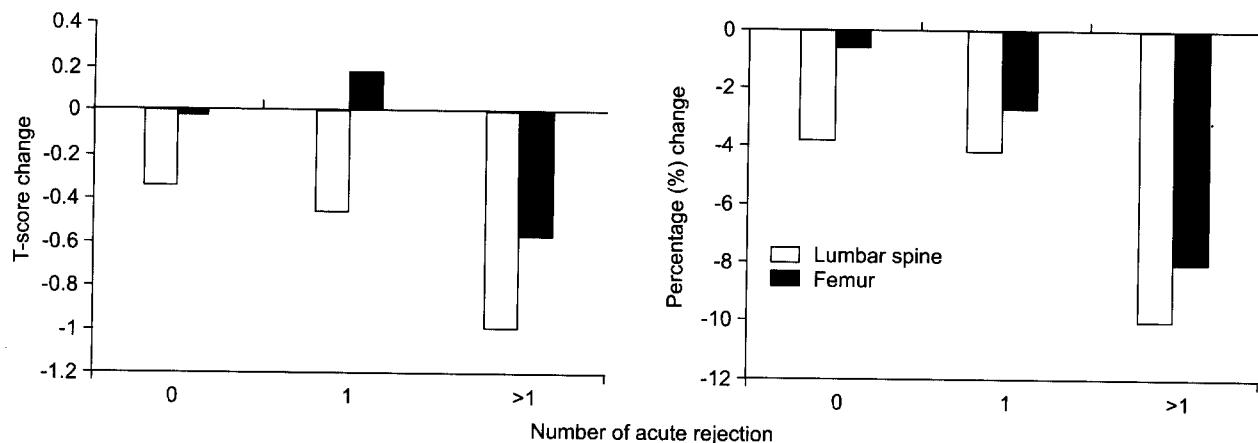


Fig. 4. Changing pattern of T-score and percentage according to number of acute rejection.

(4.3%), CsA+ST+MMF의 3제요법에서 0.119 (0.6%), TAC+ST 2제요법에서 -0.278 (3.7%), TAC+ST+MMF의 3제요법에서 -0.367 (5.1%)를 보여 역시 유의한 차이는 없었다. 이 경우 수술 후 급성 거부 반응이 발생한 환자를 제외하고 다시 수술 전후 요추부 골밀도 변화의 차이를 비교하면 CsA+ST 2제요법인 경우 -0.543 (5.7%), CsA+ST+AZA 3제요법인 경우 -0.467 (5.0%), CsA+ST+MMF 3제요법인 경우 -0.317 (3.7%), TAC+ST 2제요법에서 -0.138 (1.3%), 그리고 TAC+ST+MMF 3제요법의 경우 -0.317 (3.8%)로 통계적으로는 유의한 차이는 없었지만 CsA 사용군보다는 TAC 사용군에서, AZA 사용군보다는 MMF 사용군에서 골밀도 감소 현상이 적은 경향을 보여주고 있다. 그러나 대퇴부에서는 이러한 경향과 차이를 발견할 수 없었다(Fig. 3과 Table 1-B).

### 13) 급성 거부 반응발현에 따른 변화

요추부 평균 T-score의 변화는 급성 거부반응이 없었던 경우 -0.346 (2.7%), 급성 거부 반응이 한번 있었던 경우 -0.465 (4.2%), 두 번 이상 있었던 경우 -1.000 (10.0%)로 P-value 0.201로 유의한 차이는 없었지만 거부 반응의 빈도가 증가할수록 골밀도가 많이 감소하는 경향을 보였다. 대퇴부 평균 T-score의 변화는 급성 거부반응이 발생하지 않은 경우는 -0.020 (0.6%), 거부 반응이 한 번 발생한 경우 0.185 (2.7%), 두 번 이상 발생한 경우 -0.575 (8.0%)로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 4와 Table 1-B).

## 고 찰

골다공증은 각종 장기이식 후 발생하여 오랜 기간 동안 환자의 삶의 질을 결정하는 중요한 합병증이다.(6) 이식 환자들은 이식수술 이전부터 이미 존재한 뼈의 탈이온화 현상 때문에 이식수술 후에 쉽게 골밀도의 감소를 초래할 수

있다.(7) 1990년대에 많은 전향적인 연구에서 신장이식 수술 후 골밀도가 빠르고 연속적으로 감소하는 것이 규명되었다.(8) Julian 등은 신장 이식 후 6개월이 지났을 때 요추부가 6.8%, 18개월이 지나면 8.8% 정도 골밀도가 감소하는 것으로 보고한 바 있다.(2) 본 연구자들은 99명의 환자에 대해 bisphosphonate 제제나 vitamin D analogue제제 등을 투여하지 않고 수술 후 1년간 변화 양상을 관찰한 바 1년 경과 시점에서 한국인의 요추부 골밀도는 평균 T-score로는 -0.397 ( $\pm 0.740$ ), 백분율로는 3.3 ( $\pm 7.6$ )% 정도 감소하여 한국인에서는 비교적 골밀도 감소가 외국에 비해 덜 영향을 받는 것으로 보인다. Warming 등(9)은 일반 인구에서 골다공증에 대하여 연구 보고하였는데 여성은 폐경기 전에는 골반골과 요추에서 소량씩 감소를 보였고 폐경기 조기에는 3배 정도로 빠르게 골밀도 감소를 보이다가 요추에서는 영에 가깝게 감소하지 않고 골반에 대해서만 감소한다고 하였고 폐경기 후 상완에서 가장 심하게 감소하였다고 하며 남성의 경우 지속적으로 골반골의 소량 감소가 있고 50세 이후부터 원위 상완부가 소량 감소하고 골반골과 상완에서 주로 변화상을 보이지만 전신과 척추에서는 감소하지 않는다고 하였다.

본 연구자들이 분석한 결과는 신장이식 후에는 대퇴부에서는 거의 골밀도 감소를 보이지 않는 반면 요추 부위가 특징적으로 감소를 보이고 있다. 공수여자관계, 수술 전 당뇨 여부와 유형, ABO 혈액형 일치도, 조직형 HLA 적합도, 수술 전 투석방법과 기간, 재차이식여부, 면역억제제 종류, 급성 거부반응 유무 및 빈도가 각각 골밀도 변화에 어느 정도 영향을 주는지 비교하였지만 환자의 성별과 연령을 제외하고는 모두 유의한 차이는 없는 것으로 분석되었다. Nisheth 등(10)은 수술 전 당뇨가 동반된 경우 신장이식 후 골다공증성 골절의 발생률이 증가된다고 보고하였으나 연구자들의 결과는 당뇨가 수술 후 골밀도 변화에 영향을 주지 않는 것으로 분석되어 이는 대상환자의 차이점과 집단

크기의 차이에 따른 상이점이라고 생각되어 향후 좀더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다고 하겠다. 본 연구에서 이식 당시의 연령에 따라 이식 후 골밀도 변화의 차이가 뚜렷한 바, 나이가 젊을수록 골밀도 감소가 심화되는 결과를 보이고 있다. 20대와 30대의 건강한 성인에서는 그 개인의 일생에서 최고의 골밀도를 가지고 있는데(11) 이식 후 면역억제제를 사용함으로써, 골흡수와 위장관에서의 칼슘 흡수가 억제되어 골밀도가 많이 감소하는 것으로 추정된다. 젊은 층에서 골다공증이 중요한 것은, 1 표준 편차 감소 할 경우 폐경기 여성의 골절 위험성의 2배의 골절 위험성이 있으며, 요추, 장골에 2표준 편차 감소는 폐경기 여성의 척추 골절에 4~6배 위험성이 증가한다고 한다.(12) ST는 장내 칼슘 흡수 감소, 소변에서 칼슘 배출 촉진, 부갑상선 호르몬 증가, 골형성 인자의 산출 감소, 아드레날린, 생식선 남성 호르몬과 여성 호르몬의 합성 감소를 시키고 조절 세포에 의한 골형성을 감소시키며 골 재흡수를 증가시켜 골밀도 감소를 유발시킨다고 알려져 있다. CsA와 TAC는 골 재흡수를 증가시키고 골형성과 혈장 내 osteocalcin 치를 증가시키지만 골 재흡수에 대해 골 형성보다 더 강하게 작용하고 있고 생식선 스테로이드 합성을 감소시켜 골밀도를 감소시킨다고 하였다. AZA는 파골 세포 수를 증가시키지만 골 체적에는 변화를 주지 않고 MMF는 골 체적에 전혀 영향이 없는 것으로 알려져 있다.(13) 따라서 저자들은 거부반응이 발생하지 않은 경우에 면역 억제제의 사용 유형별로 분류하여 분석하였다. 급성 거부반응을 포함된 모든 환자를 대상으로 한 연구에서는 약제사용에 따른 통계적인 유의한 차이는 없었지만, TAC보다는 CsA, 그리고 MMF 보다는 AZA를 사용하는 경우 더 많은 골밀도 감소의 경향을 보이고 있다. 약제의 효과를 단독으로 검증하기 위해 급성 거부반응이 발생한 환자를 제외하고 재분석하여 보아도 동일한 현상을 관찰할 수 있었다. 여기에 대한 정확한 해답은 향후 대상 환자수를 늘리고 장기적인 추적 검사를 하여야만 골밀도 감소에 대한 면역억제제를 역할을 규명할 수 있을 것으로 생각된다. 일반적으로 골 소실은 ST 치료를 하는 동안 처음 12개월에서 18개월 사이에 가장 빠르게 나타나고 직접적으로 ST의 양과 기간과 연관되어 있다.(13,14) 저자들은 ST와 연관성을 알기 위해서 급성 거부반응이 발생 시 일차적으로 스테로이드 강타 요법을 젊은 기간 동안 사용하기 때문에 용량에 따른 연관성을 알 수 있는 방법으로 급성 거부 반응 유무 및 횟수에 따라서는 급성 거부 반응이 없는 경우, 급성 거부 반응이 1회 있었던 경우 및 2회 이상 있었던 경우를 비교하였으나 P-value 0.201로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 이 경우에 있어서도 급성 거부반응의 발생의 횟수에 따라 점차 증가되는 경향을 보이고 있었다. 본 연구의 결과 대부분의 수술 전 위험 인자들은 수술 후 골밀도 변화 큰 영향을 주지 않았으나 연령, 성별, 면역 억제제의 종류 그리고 급성 거부반응의 발생횟수 등이 이

식 후 골밀도 감소에 영향을 미칠 것으로 분석되었다. 본 연구자들이 강조할 수 있는 것은 첫째, 수술 전에 이미 골밀도가 저하된 경우는 골밀도의 정도가 면역억제제 선택에 하나의 변수가 될 수 있을 것이며, 둘째, 급성 거부반응의 발생을 최대한 억제하는 면역억제제를 사용하고, 셋째, 수술 전 T-score가 -2.5 미만이면 칼슘제제, alfacalcidol, 또는 biphosphonate 제제를 투여하여 골밀도의 감소를 예방하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 향후 PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 검사를 수술 전후 골밀도검사에 포함시키고 장기적인 추적 관찰을 통하여 골밀도가 감소하는 상태를 지속적으로 관찰하여야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

신장이식 후 1년이 경과하여 측정한 골밀도는 요추부에서 평균 T-score -0.397 ( $\pm 0.740$ ), 백분율로 3.3% 감소하였고 대퇴부에서는 큰 변화가 없었다. 이식 당시 젊은층과 여성에서의 변화가 유의하게 차이가 있었다. 면역억제제와 급성 거부반응에 유무와 횟수에 따른 골밀도 변화는 유의하지는 않았으나 거부반응의 횟수가 증가할수록 골밀도 감소가 증가하는 경향을 보이고 있다.

## REFERENCES

- 1) Gaze JP, Saxenhofer H, Desoeudres C, Montandon A, Jaeger P. Bone mineral density of lumbar spine, femoral neck and distal tibia in dialysis and kidney transplanted patients. *Kidney Int* 1990;38:371-2.
- 2) Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curritis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;332:544-50.
- 3) Elmstedt E, Svahn T. Skeletal complications following renal transplantation. *Acta Orthop Scand* 1981;52:279-86.
- 4) 양승오, 함수연. 골밀도 측정법을 이용한 골다공증 치료의 경과 추적. *대한내분비학회지* 2001;16:401-12.
- 5) World Health Organization 1994. Assessment of fracture risks and its application to screening for post-menopausal osteoporosis. Technical Report Series. WHO Geneva.
- 6) Grotz WH, Mundinger A, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation; A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 1995;59:982-6.
- 7) Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: A cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996;28:105-14.
- 8) Brandenburg VM, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Freudenthal T, Floege J, et al. Development of lumbar bone mineral density in the late course after kidney transplantation.

- Am J Kidney Dis 2002;40:1066-74.
- 9) Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: A longitudinal study. Osteoporos Int 2002;13:105-12.
- 10) Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. Transplantation 1999;67:1218-22.
- 11) Ott SM. Bone density in adolescents. N Engl J Med 1991; 325:1646-7.
- 12) Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med 1991;114:919-23.
- 13) Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. Am J Med 1998;104:459-69.
- 14) Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Oppenheimer F. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. Transplant Proc 1995;27:2224-5.