

## 신장 이식 후 초기에 투여한 골다공증 치료제의 효과

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>장기이식연구소, <sup>2</sup>외과학교실 및 <sup>3</sup>내과학교실, <sup>4</sup>성애병원 외과

권기환<sup>1,4</sup> · 김명수<sup>1</sup> · 임재현<sup>4</sup> · 허규하<sup>2</sup> · 김현정<sup>1</sup> · 안형준<sup>2</sup> · 전경옥<sup>1</sup> · 차봉수<sup>3</sup> · 김순일<sup>1,2</sup> · 김유선<sup>1,2</sup>

### Effects of Early Administration of Vitamin D or Alendronate on the Change of Bone Mineral Density after Renal Transplantation

Ki Hwan Kwon, M.D.<sup>1,4</sup>, Myoung Soo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jai Hyun Lim, M.D.<sup>4</sup>, Kyu Ha Huh, M.D.<sup>2</sup>, Hyun Jung Kim, R.N.<sup>1</sup>, Hyung Joon Ahn, M.D.<sup>2</sup>, Kyung Ock Jeon, R.N.<sup>1</sup>, Bong Soo Cha, M.D.<sup>3</sup>, Soon Il Kim, M.D.<sup>1,2</sup> and Yu Seun Kim, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>The Research Institute for Transplantation, Departments of <sup>2</sup>Surgery and <sup>3</sup>Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, and <sup>4</sup>Department of Surgery, Sungae Hospital, Seoul, Korea

**Purpose:** The decrease in bone mineral density (BMD) is a major complication after kidney transplantation. This was reported to occur preferentially during the first 6 months. However, the treatment and prevention strategies against a decline of BMD are not yet clear. **Methods:** The data on the pre-transplant baseline and post-transplant 1 year BMD were archived and retrieved in 125 renal transplant recipients. The post-transplant changes of the BMD were compared by the baseline status of the BMD and the types of anti-osteoporosis treatment either with a vitamin D agent (alfacalcidol) (n=18) or alendronate (n=21). Anti-osteoporosis treatment began within 30 days after transplantation, with an oral administration of 0.5 mcg/day vitamin D or 70 mg/week alendronate, and maintained until 1 year after transplantation. **Results:** Regardless the degree of baseline BMD status, each group (the control, vitamin D, or alendronate group) showed a significant and uniform decrease of BMD during the post-transplant 1 year. The mean change in the spine BMD in the control, vitamin D, and alendronate group was  $-7.1 \pm 7.5\%$ ,  $-3.3 \pm 7.4\%$  and  $-2.6 \pm 6.5\%$ , respectively. The femur BMD also changed  $-5.1 \pm 7.7\%$ ,  $1.1 \pm$

$5.3\%$  and  $-1.5 \pm 8.2\%$ , respectively. The degree of BMD decrease in the treatment groups was significantly lower than that in the control (P=0.014 in spine, P=0.003 in femur). When the severely reduced baseline BMD (T-score of spine or femur  $\leq -1$ ) subgroups were analysed separately, the treatment groups ( $-3.7 \pm 6.5\%$  in vitamin D and  $-1.1 \pm 6.4\%$  in alendronate group) showed a significantly less decrease in the spine BMD than the control ( $-8.2 \pm 6.2\%$ )(P=0.036). The femur BMD also showed a less decrease in the BMD in the treatment group, but this was not statistically significant (P=0.234). There was no significant difference between the vitamin D and alendronate treatment groups. **Conclusion:** After renal transplantation, early administration of vitamin D or alendronate showed some benefit to reduce the post-transplant decrease of BMD in both spine and femur area. (J Korean Soc Transplant 2005;19:27-35)

**Key Words:** Renal transplantation, Bone mineral density, Vitamin D, Alendronate

**중심 단어:** 신장이식, 골밀도, 비타민 D, 알렌드로네이트

## 서 론

신장 이식 후 장기 생존자의 증가로 당뇨병, 심혈관 질환, 골다공증 및 골다공증성 골절 등과 같은 부가적 질병의 유병률이 높아지고 있다. 이식 이전부터 이미 발생한 뼈의 탈이온화 현상 때문에 이식수술 후에 쉽게 골밀도가 감소하는 신이식 환자에서의 골다공증은 환자의 삶의 질을 결정하는 중요한 합병증이다.(1,2)

본 연구자의 과거 연구에서도 신장 이식 예정인 200명의 성인 환자를 대상으로 이식 전의 골밀도를 검색하였던 바, 대상군의 약 25% 정도에서 이미 골결핍증이나 골다공증을 앓고 있음을 확인한 바가 있다.(3) 임 등(4)은 신장 이식의 경우 신장 이식 전에 환자가 이미 갖고 있던 골병변에 더하여 장기 이식 자체 및 면역억제제의 부정적 효과로 골소실이 악화되고 더 나아가 골절이 쉽게 발생하게 된다고 하였다. Julian 등(5)은 신장 이식 후 6개월이 지났을 때 요추부에서 6.8%, 18개월이 지나면 8.8% 정도의 골밀도가 감소하는

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752  
Tel: 02-2228-2115, Fax: 02-313-8289  
E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문은 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 2004년도 연구비 지원으로 이루어졌음.

것을 보고한 바가 있다. 또한 이식 후 12개월내 가장 많이 골밀도가 감소하며 그 이후 1년마다 1~2% 정도 점차적으로 감소하는 것으로 보고하였다. 신장 이식 후 골밀도 감소 현상은 본 연구자의 과거연구에서도 확인된 바가 있었는데, 신장 이식 후 1년이 경과하여 측정된 요추부 골밀도는 평균 백분율로 3.3% 감소하였다.(3) 이러한 골밀도의 감소는 임상적으로 잦은 골절로 나타나는데, 신장 이식을 받은 환자에서의 골절률은 정상군에 비하여 약 3배 높으며, 특히 인슐린 의존형 당뇨병을 동반한 경우에는 환자의 40%에서 3년 이내에 골절이 발생한다고 한다.(4)

골다공증을 치료하기 위하여 사용되는 약제는 크게 동화작용적 제제(anabolic agent)와 항흡수성 제제(antiresorptive agent)로 분류된다. 이중 동화작용적 제제는 골형성을 자극하는 조골세포(osteoblast)에 주로 작용하고, 항흡수성 제제는 골 흡수(bone resorption)를 억제하는 파골세포(osteoclast)에 작용하는 것으로 알려져 있다. 동화작용적 제제에는 fluoride salts, 부갑상선 호르몬(PTH) 그리고 동화작용성 스테로이드(anabolic steroids) 등이 있다. 항흡수성 제제로는 호르몬 치료제(estrogen, norethindrone, tibolone), 칼시토닌, 비타민 D제제, 칼슘 제제 그리고 bisphosphonate 제제 등이 있다.(6) 일반적으로 신장 이식을 시행한 환자의 골다공증 치료는 치료목적으로 사용되며, 주로 비타민 D제제(alfacalcidol: One alpha<sup>®</sup>)와 bisphosphonate 제제들 중 alendronate (Fosamax<sup>®</sup>)를 사용하고 있다. 그러나 최근에는 신장 이식술 직후부터 골다공증 치료제를 사용하는 것이 골절예방에 더욱 효과적이라고 보고되면서 초기 사용에 대한 관심이 증가되고 있다.(11-25)

따라서 본 연구자는 신장 이식을 받은 수여자를 대상으로 초기에 비타민 D제제 혹은 alendronate를 투여하여, 그 효과를 대조군과 비교 분석함으로써 신장 이식 환자에서 대한 골손실에 대한 이식 후 초기 약제투여효과를 검증하고자 하였다.

## 방 법

### 1) 연구군 및 대조군의 설정

2002년 2월부터 2003년 9월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 신장 이식을 받은 환자 중 이식 전 골밀도 검사를 시행하고 이식 후 1년 시점에 골밀도 검사를 시행한 환자 125명을 대상으로 하였다. 소아신장 이식 환자, 타장기와 동반 이식 예, 및 최근 6개월 내에 골절의 경력이 있었던 환자는 제외하였다.

이식 전 골밀도 검사에서 요추 혹은 대퇴부의 T score가 -1 이하로 나온 환자를 골결핍군으로 설정하고 이들의 골밀도 변화양상을, 요추부와 대퇴부의 T-score가 모두 -1 이상이었던 정상군과 비교하였다. 대상환자 중 이식 후 1개월 이내에 비타민 D제제나 alendronate의 투약을 승락한 환자

를 치료군으로 설정하였으며, 별도의 약물을 사용하지 않은 환자를 대조군으로 설정하였다.

### 2) 기초 임상자료의 수집

이식관련 임상자료는 의무기록에 기록된 내용을 후향적 조사하였으며 수여자와 공여자의 나이, 성별, 주면역억제제 종류, 재이식 여부, 이식 후 1년 내 급성거부반응의 발생여부, 이식 전 부갑상선호르몬의 혈중치와 비타민 D (1,25(OH)<sub>2</sub>D)의 혈중 농도치, 이식 전과 이식 1년 후 osteocalcin의 혈중 농도치, 이식 후 1년 시점의 이식신 기능(혈중 크레아티닌 농도 및 24시간 뇨배출 단백질량), 이식 후 당뇨병의 발생여부 등을 이식 후 자료로서 수집하였다.

### 3) 골밀도검사

골밀도검사는 1987년부터 임상에서 사용하기 시작한 dual energy X-ray absorptionmetry (DEXA: ① QDR 4500A (S/N 45831) version 11.2.1, ② Delphi A (S/N 71296) version 11.2.1, HOLOGIC, America)를 사용하였다. 이는 검사 시간이 짧고 정밀도 오차가 적으며 동위원소를 교체할 필요가 없는 장점이 있으며 객관적인 자료를 주고 있어 현재 골밀도 측정의 표준 장비로 가장 널리 이용되고 있다. DEXA를 이용하여 요추(Lumbar spine)와 대퇴부(Femur: 대퇴경부, 대전자, Ward 삼각의 평균치)의 골밀도를 측정된 것을 바탕으로 T score와 이를 백분율로 환산한 수치를 골밀도 측정값으로 사용하였다.

### 4) 골밀도 검사관련 임상자료

각 골밀도 검사마다 혈중 크레아티닌 농도, 혈중 칼슘 농도, 혈중 인 농도 등을 측정하였다.

### 5) 약제의 투여

약제의 투여는 비타민 D제제 투여군에 대하여서는 alfacalcidol를 매일 0.5 mcg를 투여하였으며, alendronate 투여군은 alendronate 70 mg을 일주일에 한번 공복에 투여하였다. 치료제의 투여는 이식 후 30일 이내에 투여하기 시작하여 최소한 이식 후 1년까지 투여한 후에 그 효과를 판정하였다.

Alendronate의 경우 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있고 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 부작용이 있어 충분한 양의 물을 섭취하고 앉아 있도록 설명하였고 취침 전이나 기상 전에는 복용하지 않도록 충분히 설명하였다. 또한 10 mg씩 매일 투여하는 것보다 부작용이 적게 하기 위해 일주일에 반 번 70 mg을 투여하도록 하였으며 계속적으로 증상이 발생하는 경우 투약을 중지하였다. 이러한 경우는 대상 환자에서 제외하였다. 또한 크레아티닌 청소율이 35 mL/min미만인 신장 기능을 가지고 있는 환자는 제외하였다.

## 6) 효과의 판정

투약 효과는 이식 후 1년 시점에 시행한 골밀도 측정치의 변화량으로 판정하였다. 이식 전 골밀도 측정치와 투약 후 골밀도 측정치간의 변화량 및 변화백분율( $[(\text{투약후 측정치} - \text{투약전 측정치}) / \text{투약전 측정치}] \times 100$ )을 측정하였다.

## 7) 통계처리

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. 시점별 골밀도 측정치의 비교는 paired t-test를 통하여 차이를 검증하였다. 소그룹간의 임상자료 및 골밀도 측정치의 비교는 ANOVA 검사와 Student's t-test로 검증하였다. 통계처리는 SPSS 11.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)를 사용하였으며, 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1) 환자의 특성

대상 환자는 125예였고 대조군은 86예, 비타민 D제 투여 군은 18예 그리고 alendronate 투여군은 21예였다. 성별로는 남성이 여성에 비하여 많았다. 평균 나이는 40.1세였고 대조군과 연구군간 유의한 차이가 없었다. 혈연간 생체이

식이 가장 많았고 뇌사자 이식은 한 예만 있었다. ABO 혈액형이나 이식 전 당뇨병에 대해서 대조군과 연구군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 재이식을 시행한 경우는 14예였는데 대조군에서 재이식의 비율이 상대적으로 적었다. 이는 재이식에의 경우 일차이식과정에서 골밀도 감소가 있어 치료군에 속하는 경우가 많았기 때문이다. 급성 거부반응은 18예에서 있었으나 각 군간에 유의한 차이는 없었다. Cyclosporine A를 주면역억제제로 투여한 경우가 tacrolimus를 사용한 경우보다 많았다. 모든 환자에 대하여 스테로이드는 수술 2일 전부터 kilogram 당 prednisolone 1 mg/day을 사용하고 수술당일 methylprednisolone 500 mg을 사용한 후 3주에 걸쳐 용량을 줄여나가서 prednisolone 10 mg/day을 유지 용량으로 사용하였다. 면역억제요법은 삼중요법을 기본으로 일부에서는 이중요법을 사용하였다(Table 1).

### 2) 이식 전과 이식 후 1년 시점의 혈중 생화학지표의 변화

전체 환자에서 이식 후 1년 시점의 혈청내 osteocalcin, BUN, creatinine, calcium, phosphorus, albumin, alkaline phosphate 혈중 치는 이식 전 수치와 비교하여 유의한 차이를 보이면서 정상화 되었다(Table 2).

이식 전 부갑상선 호르몬과 1,25 (OH)<sub>2</sub>D 혈중 치의 전체

Table 1. Clinical characteristics of patient groups

Group	Control	Vitamin D	Alendronate	P value
Number of patients	86	18	21	
Male : Female	61 : 25	9 : 9	14 : 7	0.227
Recipient age	39.3±10.8	44.2±10.5	39.6±15.0	0.255
Types of donor				0.195
Related	63	12	15	
Unrelated	23	5	6	
Cadaver	—	1	—	
ABO incompatibility (%)	14 (16.3%)	3 (16.7%)	5 (23.8%)	0.714
Types of preoperative dialysis (%)				0.660
Preemptive	25	6	4	
Hemodialysis	49	11	15	
CAPD	12	1	2	
Preop. diabetes (%)	6 (7.0%)	2 (11.1%)	2 (9.5%)	0.808
Retransplantation (%)	5 (5.8%)	5 (27.8%)	4 (19.0%)	0.126
Acute rejection (%)	14 (16.3%)	4 (22.2%)	2 (9.5%)	0.556
Main immunosuppression				0.793
Cyclosporin A	55	13	14	
Tacrolimus	31	5	7	
Numbers of regimens				0.619
Double	9	1	1	
Triple	77	17	20	

평균은 각각  $213.0 \pm 202.64$  (정상치=10~65) pg/mL,  $14.4 \pm 7.6$  (정상치=9.0~37.2) ng/mL였다. 또한 골결핍군(T-score가 -1이하)에서 부갑상선 호르몬의 혈중치는 대조군에서

$202.3 \pm 200.23$ , 비타민 D제제 투여군에서는  $236.7 \pm 226.3$ , 그리고 alendronate 투여 군에서는  $236.1 \pm 201.2$  pg/mL 로 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았고(P=0.744) 1,25 (OH)<sub>2</sub>D의 혈중치도 각각  $14.7 \pm 7.14$ ,  $13.8 \pm 7.7$  그리고  $13.3 \pm 9.9$  ng/mL로 각 군간의 유의한 차이가 없었다(P=0.814).

**Table 2.** Serial change of laboratory findings: pre-transplantation and post-transplant 1 year

	Pre-transplant	Post-transplant 1 year	P value
Osteocalcin (ng/mL)	$68.15 \pm 59.77$	$24.43 \pm 20.93$	<0.001
BUN (mg/dL)	$56.9 \pm 21.2$	$20.7 \pm 7.02$	<0.001
Creatinine (mg/dL)	$10.7 \pm 3.76$	$1.44 \pm 0.43$	<0.001
Calcium (mg/dL)	$9.1 \pm 0.91$	$9.84 \pm 0.60$	<0.001
Phosphorus (mg/dL)	$5.83 \pm 1.63$	$3.53 \pm 0.63$	<0.001
Albumin (g/dL)	$3.81 \pm 0.50$	$4.48 \pm 0.32$	<0.001
Alkaline phosphatase (IU/L)	$76.1 \pm 34.14$	$82.89 \pm 43.79$	0.003

일반 화학 검사 및 creatinine clearance의 각 군간의 비교에서도 이식 전 혈중 osteocalcin, creatinine, phosphorus는 각 군간의 유의한 차이가 있었으나, 이식 후 1년 시점에서 모든 혈중치는 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

**3) 이식 후 1년간의 골밀도 측정치의 변화**

이식 전 골밀도 검사에서 요추부의 골결핍증과 골다공증이 있었던(T score ≤ -1) 환자는 52예(41.6%)이었으며, 대퇴부의 골결핍과 골다공증이 있었던 환자는 53예(42.4%)이었다.

요추부의 평균 T-score는 이식 전  $-0.696 \pm 1.219$ 에서 이식 후 1년 시점에서는  $-1.198 \pm 1.186$ 로 측정되어, T-score와 백분율이 각각  $0.501 \pm 0.692$ ,  $5.8 \pm 7.5\%$  감소하였는데,

**Table 3.** Difference of laboratory markers: pre-transplantation and post-transplant 1 year, according to types of anti-osteoporotic agents

		Pre-transplant	P value	Post-transplant 1 year	P value
Osteocalcin (ng/mL)	Control	$59.46 \pm 46.44$	0.035	$26.23 \pm 23.12$	0.305
	Vitamin D	$73.31 \pm 82.39$		$22.54 \pm 13.33$	
	Alendronate	$97.65 \pm 75.68$		$18.30 \pm 15.33$	
BUN (mg/dL)	Control			$20.79 \pm 5.93$	0.928
	Vitamin D			$20.39 \pm 12.41$	
	Alendronate			$20.17 \pm 5.98$	
Creatinine (mg/dL)	Control			$1.44 \pm 0.41$	0.944
	Vitamin D			$1.43 \pm 0.60$	
	Alendronate			$1.41 \pm 0.37$	
Calcium (mg/dL)	Control	$9.18 \pm 0.93$	0.128	$9.87 \pm 0.64$	0.380
	Vitamin D	$9.17 \pm 0.62$		$9.90 \pm 0.56$	
	Alendronate	$8.74 \pm 0.88$		$9.70 \pm 0.41$	
Phosphorus (mg/dL)	Control	$5.91 \pm 1.51$	0.020	$3.51 \pm 0.49$	0.159
	Vitamin D	$4.87 \pm 0.94$		$3.77 \pm 1.16$	
	Alendronate	$6.28 \pm 2.20$		$3.40 \pm 0.44$	
Albumin (g/dL)	Control	$3.84 \pm 0.49$	0.611	$4.49 \pm 0.28$	0.849
	Vitamin D	$3.72 \pm 0.62$		$4.46 \pm 0.25$	
	Alendronate	$3.75 \pm 0.47$		$4.45 \pm 0.49$	
Alkaline phosphatase (IU/L)	Control	$72.51 \pm 29.85$	0.130	$84.57 \pm 40.2$	0.227
	Vitamin D	$89.89 \pm 44.33$		$92.31 \pm 73.1$	
	Alendronate	$79.57 \pm 39.72$		$69.00 \pm 22.7$	
Creatinine clearance (mL/min)	Control			$97.53 \pm 20.13$	0.698
	Vitamin D			$64.22 \pm 22.64$	
	Alendronate			$68.30 \pm 20.81$	

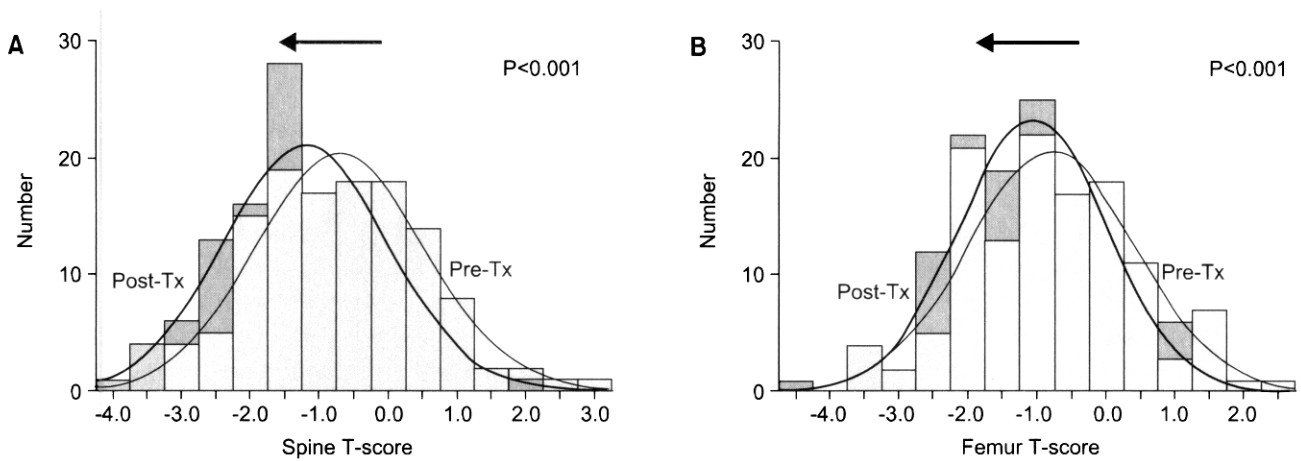


Fig. 1. Distribution of lumbar spine (A) and femur (B) T-score: pre-transplant and post-transplant 1 year.

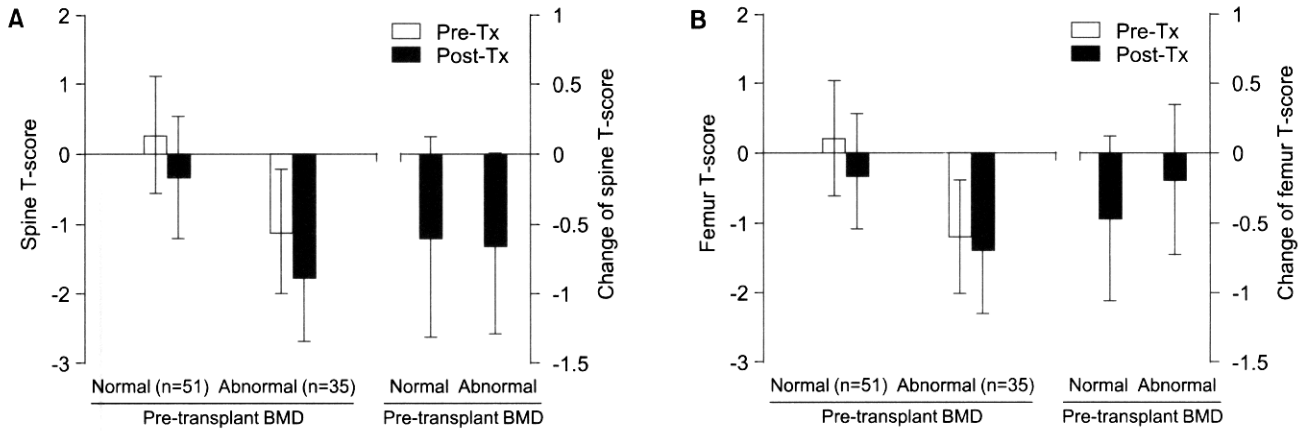


Fig. 2. Serial change of lumbar spine (A) and femur (B) T-score in patients with no prophylactic treatment.

이는 통계학적으로 유의한 수준이었다(Fig. 1A).

마찬가지로 대퇴부의 평균 T-score는 이식 전  $-0.801 \pm 1.208$ 에서, 이식 후 1년 시점에서는  $-1.059 \pm 1.065$ 로 변하여 T score와 백분율이 각각  $0.26 \pm 0.579$ ,  $3.6 \pm 7.8\%$ 씩 감소하였다. 이러한 대퇴부의 골밀도 감소량은 요추부에 비하여 상대적으로 적었으나 통계학적으로는 유의한 수준이었다(Fig. 1B).

4) 이식 전 골밀도 상태에 따른 이식 후 골밀도 변화: 비치료 대조군을 대상으로

이식 전 골밀도 상태를 T-score에 따라서 정상군(요추부와 대퇴부 T score > -1)과 비정상군(요추부 혹은 대퇴부 T score ≤ -1)으로 나누어 이식 전과 이식 후 1년 경과시점에서 골밀도 변화량을 비교하였다. 정상군의 요추부와 대퇴부의 T-score (%) 변화량은 각각  $-0.602 \pm 0.740$  ( $-6.6 \pm 8.2\%$ )와  $-0.41 \pm 0.573$  ( $-5.8 \pm 7.2\%$ )로, 이는 비정상군의 1년간 T-score의 변화량인  $-0.379 \pm 0.611$  ( $-4.8 \pm 6.5\%$ ),  $-0.07 \pm 0.530$  ( $-0.9 \pm 7.6\%$ )와 비교하여 요추부는 이식 후 변화

량에 유의한 차이가 없었으나( $P=0.075$ )(Fig. 2A), 대퇴부는 정상인군에서의 감소량이 비정상인군에 비하여 유의하게 높았다( $P=0.001$ )(Fig. 2B).

5) 골다공증 치료군과 대조군의 비교: 전체 환자를 대상으로

요추부에서 이식 전과 이식 후 1년 경과한 시점에서 T-score 변화량은 대조군( $n=86$ ), 비타민 D제 투여군( $n=18$ ) 그리고 alendronate 투여군( $n=21$ )에서 각각  $-0.623 \pm 0.691$ ,  $-0.306 \pm 0.654$ ,  $-0.171 \pm 0.599$ 의 감소를 보여 유의한 차이를 보이고 있고( $P=0.011$ ), 백분율로도  $-7.1 (\pm 7.5)\%$ ,  $-3.3 (\pm 7.4)\%$ ,  $-2.6 (\pm 6.5)\%$ 의 감소를 보여 투약군에서의 골밀도 감소가 완화되었다( $P=0.014$ ). Alendronate 투여군에서의 요추부 골밀도 감소량은 통계학적으로 유의하지는 않았으나 비타민 D제 투여군에 비하여 골밀도 감소 억제효과가 보다 뚜렷하였다(Fig. 3A).

대퇴부에서 대조군, 비타민 D제 투여군 그리고 alendronate 투여군의 이식 후 1년간 T-score 변화량은 각각

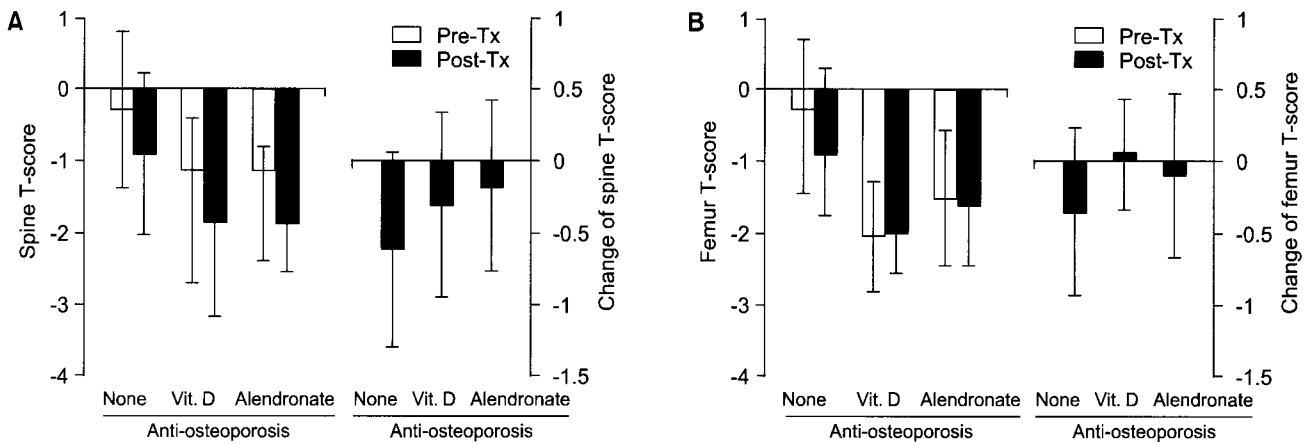


Fig. 3. Serial change of lumbar spine (A) and femur (B) T-score according to the anti-osteoporosis medication: Based on overall patients.

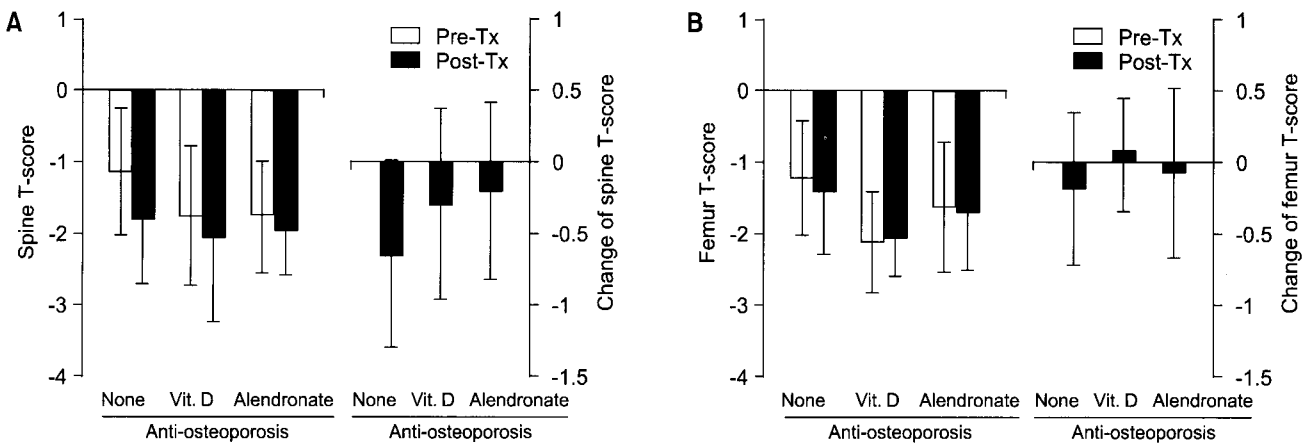


Fig. 4. Serial change of lumbar spine (A) and femur (B) T-score according to the anti-osteoporosis medication: Based on patients showing abnormal pre-transplant BMD.

-0.036±0.588, 0.05±0.381, -0.1±0.573으로 각 군간의 유의한 차이를 보였으며(P=0.008), 백분율로는 각각 -5.1±7.7%, 1.1±5.3%, -1.5±8.2%의 변화를 보여 요추부와 마찬가지로 투약군에서의 골밀도 감소가 통계학적으로 유의한 수준으로 완화되었다(P=0.003). 비타민 D제제 투약군의 대퇴부에 대한 효과는 alendronate 투약군에 비하여 보다 효과적이었다(Fig. 3B).

**6) 골다공증 치료군과 대조군의 비교: 이식 전 골밀도 비정상군을 대상으로**

보다 정확한 투약효과를 확인하기 위하여 이식 전 골결핍군(T score ≤ -1)을 대상으로 한 투약효과를 확인하여 보았다.

요추부에서 대조군(n=35), 비타민 D제제 투약군(n=17) 그리고 alendronate 투약군(n=19)에서 이식 후 1년간 T-score 변화량은 각각 -0.687±0.513, -0.331±0.582, -0.100±0.581이었으며(P=0.045), 백분율로는 -8.2±6.2%, -3.7±6.5%,

-1.1±6.4%의 변화를 보여 각 군간의 유의한 차이를 보였다. Alendronate 투약군에서의 골밀도 감소 억제효과는 비타민 D제제 투약군에 비하여 보다 효과적이었다(P=0.045) (Fig. 4A).

대퇴부에서 대조군, 비타민 D제제 그리고 alendronate 투약군의 이식 후 1년간 T-score 변화량은 각각 -0.194±0.544, 0.072±0.382, -0.079±0.629으로 각군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나(P=0.234), 비타민 D제제 투약군에서는 T-score나 백분율상 다른 군과는 달리 골밀도가 증가된 소견을 보였다(Fig. 4B).

**고 찰**

신부전 환자에서 골질환은 초기부터 시작된다고 알려져 있어, 대개 신장기능이 약 30% 정도 잔존한 시점 즉 혈청 크레아티닌이 1.5~2.0 mg/dL 정도에서부터 시작하는 것으로 알려져 있다. 초기에는 특별한 자각증상이 동반되지 않기

때문에 상당한 기간 동안 병태 생리가 지속되고, 말기 신부전증으로 진행하면서 신성 골이영양증의 심각한 증상과 칼슘대사에 문제를 동반하는 것으로 알려져 있다.(7) 원인으로는 인산염의 저류, 비타민 D 대사의 이상, 산염기 불균형, 부갑상선 호르몬의 증가 등의 여러 가지 원인으로 발생한다고 한다.(8) 본 연구에서도 수술 전 골밀도 검사에서 신장 이식 대상자 중 40%이상에서 이미 요추부와 대퇴부에 골결핍증이나 골다공증이 발견되었다.

이러한 상태에서 이식 수술의 시행은 만성 신부전증에 의한 여러 가지 대사성 이상을 교정시켜주고 특히 골질환에 대해서도 교정을 한다. 그럼에도 불구하고 임상적으로는 이식 수술 후 6개월 내에 골질의 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있다.(9) 이와 같은 이유는 이식 수술 후 1년 내에는 신장 기능이 완전히 없고 이식 전 신부전으로 인한 부갑상선기능항진증과 비타민 D 대사 장애가 완전히 정상화되지 않은 상태에서 면역억제제 즉 고용량의 스테로이드 사용 등의 다양한 원인으로 인하여 골결핍증과 골다공증이 악화되어 중요한 합병증과 이환율을 일으키기 때문이다.(10) 1990년대에 많은 전향적인 연구에서 신장 이식 후 골밀도가 빠르고 연속적으로 감소하는 것이 규명되었다.(1) 즉, 신장 이식 후 6개월이 지났을 때 요추부가 6.8%, 18개월이 지나면 8.8% 정도 골밀도가 감소하고 1년마다 1~2% 정도의 골밀도가 감소한다고 한다.(5) 본 연구에서의 특이한 발견은 대조군 중 골밀도 정상군에서의 T-score (%)의 이식 후 1년간 변화량은 요추부가 -0.602 (-6.6%), 대퇴부가 -0.41 (-5.8%)로 골밀도 비정상군에 비하여 유의하게 감소폭이 크다는 사실이다(Fig. 2). 이식 전 골밀도 정상군은 이식수술 1년 경과 후 23.5%에서 요추부 T-score가 -1 이하로 떨어졌으며, 47.1%의 환자가 대퇴부에서 T-score -1 이하로 감소하여 골절이나 골다공증의 위험 범위에 노출되는 상황이 발생하였다(Fig. 2).

이식 후 골밀도 감소로 인한 골질의 위험을 감소시키기 위하여 다양한 예방적 치료 방법이 적용되어 왔다.(11-24) 스테로이드를 감소시키거나 점차 줄여서 쓰지 않는 방법, 비타민 D제제와 칼슘을 투입하는 방법 그리고 biphosphonate 제제를 투여하는 방법 등이 가장 많이 보고되고 있으나,(11-24) 아직은 체계적으로 확정된 것이 없이 논란과 연구가 진행되고 있는 실정이다.

이식술 후 골밀도 감소의 중요한 원인 중에는 스테로이드 사용, 이식 전 비타민 D 대사의 이상, 면역억제제의 작용 등이 거론되고 있으며, 이를 조절하려는 많은 시도가 시행되고 있다. Nowacka-Ciecura 등은 스테로이드를 점차적으로 줄여 끊은 후 요추부의 골밀도가 스테로이드를 사용한 군보다 5.6% 증가함을 보고하였다.(11) 한편으로 신장 이식 후 비타민 D제제와 칼슘 투여에 대한 효과에 대한 많은 논문 중에서 de Sevaux 등(12,13)은 이식 수술 후 처음 6개월 내 비타민 D제제를 저용량으로 경구 칼슘제제와 함께 사용

하면 골 감소를 부분적으로 예방할 수 있다고 보고하였고, Torres 등(14)은 비타민 D제제를 투여함으로 인한 고 칼슘혈증의 위험성 때문에 이식술 후 3개월 동안 간헐적으로 비타민 D제제를 경구 칼슘제제와 투여하고 그런 후 경구 칼슘제제만 투여하여 골밀도의 감소를 예방할 수 있다고 보고하였다. El-Agroudy 등(15)은 비타민 D제제(alfacalcidol)를 투여함으로 요추부, 대퇴 경부 그리고 전완에서 각각 2.1%, 1.8%, 3.2%의 골밀도 증가를 보여 이식 후 처음 1년간 비타민 D제제를 투여하면 골밀도 감소를 방지할 수 있다고 했으며, Tanaci 등(16)은 비타민 D제제를 이식 후 초기에 투여하는 것이 골밀도의 감소와 더불어 급성 거부 반응을 감소시킬 수 있다는 보고도 하였다. 본 연구에서도 이식 전 골밀도검사가 비정상(요추부 혹은 대퇴부 T-score  $\leq -1$ )군에서 비타민 D제제를 투여한 경우 이식 후 1년간의 골밀도 감소량이 대조군에 비하여 낮아지는 소견을 보였다(Fig. 4A). 특히 대퇴부 골밀도는 대조군에서는 이식 후 1년간 골밀도가 감소한 반면, 비타민 D제제 투여군에서는 적으나 증가하는 소견을 보였다(Fig. 4B). 이러한 결과는 위에서 언급한 비타민 D제제 투여가 신장 이식술 후 골밀도 감소를 예방할 수 있다고 언급한 논문들과는 일치할 수 있음을 볼 수 있는데 위와 같은 이유 중 한가지는 de Sevaux 등(12)이 보고한 내용에서 이식 수술 전 비타민 D 대사 이상으로 비타민 D(1,25(OH)<sub>2</sub>D)가 정상치 보다 낮거나 낮게 유지하고 있기 때문에 비타민 D제제를 투여하여 교정함으로써 골밀도가 증가한다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 부갑상선 호르몬은 위 저자들과 같이 증가하였으나 본 연구에서는 수술 전 비타민 D 혈중 치는 거의 모든 환자가 정상치에 있는 것을 보여 몇 가지 차이가 있다고 생각되어 좀더 많은 환자군이 필요하며 또한 혈장 부갑상선 호르몬과 비타민 D의 혈중 치는 수술 전과 1년 후 변화치 등을 더 연구할 필요가 있을 것으로 생각된다.

신장 이식술 후 etidronate, pamidronate 그리고 alendronate와 같은 bisphosphonate 제제를 투여하고 그 효과에 대한 많은 논문이 국내외에서 보고되어 왔다(4,18-23). 이식 전 골밀도 비정상군을 대상으로 한 이식 후 1년간의 골밀도 변화량 비교에서는 alendronate 투여군의 요추부 변화량은 대조군에 비하여 유의하게 적었다(Fig. 4A). 대퇴부의 변화량은 유의하지는 않았으나 대조군에 비하여 감소량은 완화되는 소견을 보였다(Fig. 4B). 아울러 본 연구에서는 비타민 D제제와 alendronate간의 효과비교에서는 요추부 골밀도 변화량에서는 alendronate가, 대퇴부에서는 비타민 D제제가 통계학적으로 유의한 수준은 아니지만 보다 효과적임을 보여주고 있다. 이러한 결과는 Shane 등(21)이나 Jeffery 등(22)이 시행한 alendronate 투여군과 비타민 D제제(calcitriol) 투여군의 골밀도 감소 예방에 대한 비교연구의 결과와도 비슷하였다. 최근에는 다양한 방법으로 골밀도 감소에 대한 예방 치료 방법을 시도한 많은 논문이 나오고 있다. Torre-

grossa 등(23)은 alendronate와 비타민 D제제(cholecalciferol) 그리고 칼슘제제를 투여한 환자군이 비타민 D제제와 칼슘제제를 투여한 환자보다 효과적이라고 하였다. 비슷하게 Giannini 등(24)도 alendronate와 비타민 D제제(calcitriol)와 칼슘을 함께 투여한 군이 비타민 D제제와 칼슘을 투여한 군보다 유의한 수준은 아니지만 더 효과적이라고 하였다.

이식 후 골다공증 치료제에 관한 연구들에서는 이식 수술 후 초기에 예방 치료가 필요하다는 것은 인정하고 있다. 예방 치료가 조기부터 시도되어야 한다는 근거는 이식 후 발생하는 골질환은 매년 3% 정도의 연속적인 골 골절을과 골반의 골괴사 그리고 골통증을 동반하는 골감소에 기인하며, 이는 이식수술 후 1년동안 9% 정도의 골감소가 급격하게 발생하기 때문이다(25). 즉 이러한 골감소는 이식수술 후 1년 내 가장 많이 발생하고 12개월 이후부터 매년 1년마다 지속적으로 1~2% 정도 감소하기 때문에 이식수술 후 1년 내 감소 폭을 줄일 수 있는 조기치료가 필요할 것이다. 실제적으로 본 연구에서는 정상적인 환자군의 골밀도 감소가 T-score가 -1이하인 환자군과 비슷한 감소 폭을 보이나 이들 중 1년 후 골밀도가 -1이하인 환자가 요추부 23.5% 대퇴부가 47.1%가 되어 골절의 위험 속에 놓이게 되고 매년 골밀도가 감소하기 때문에 수술 후 1년 내 감소를 줄이게 되면 골밀도 감소를 최대한 방지할 수 있다고 생각된다. 특히 이식수술 전에 측정된 골밀도가 정상치를 보이는 2차 이식 환자의 경우에는 이전에 실시한 1차 신장 이식의 과정 중에 이미 누적된 골밀도 감소의 영향으로 2차 수술 후 골밀도 감소폭이 커 골절의 위험이 다른 군에 비하여 높다. 따라서 연구자는 골밀도 측정치인 T-score -1 이하의 환자군 뿐만 아니라 이식전 골밀도가 정상인 환자에서도 예방적인 차원에서 투여하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 특히 T-score가 -1이하인 군에 비하여 골밀도 측정치가 정상인 군에서 대퇴부 골밀도 감소가 유의하게 감소함을 보이는데 이러한 환자의 대퇴부에 대하여 비타민 D제제 투여나 비타민 D제제와 bisphosphonate와 병용 요법에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 alendronate 투여군과 비타민 D제제 투여군이 대조군에 비하여 요추부의 골밀도 감소 폭이 적은 것을 보이고 있어 효과적인 치료제제라고 할 수 있다. 따라서 이식 수술 후 초기에 alendronate를 투여하면 요추부 골밀도 감소를 줄일 수 있을 것이다. 또한 이식 수술 전 골밀도가 정상인 환자군에서도 요추부와 대퇴부 모두 감소하기 때문에 alendronate, 비타민 D제제 투여가 가능하고 또한 좀더 예방적 차원에서 alendronate와 비타민 D제제 병용요법을 사용할 수도 있을 것이다. 골밀도의 T-score가 -1이하인 경우에는 대퇴부 골밀도 감소가 크지 않기 때문에 비타민 D제제 투여보다는 alendronate투여가 더 효과적이라고 할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 앞으로 많은 환자군을 대상으로 한 alendronate와 비타민 D제제 투여에 대한 치료-대조

군 연구뿐만 아니라 alendronate와 비타민 D제제를 동반 투여로 인한 효과에 대한 비교연구도 필요할 것이다. 아울러 이식수술 전과 이식 후 1년 후 부갑상선 호르몬과 1,25(OH)<sub>2</sub>D 측정치의 변동 여부도 비교할 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

이식 수술 후 초기에 alendronate 이나 비타민 D제제를 투여함으로써 이식 후 골밀도의 감소를 줄일 수 있었다. 추후 투약기간의 설정이나 골절 예방효과를 확인하기 위하여서는 대량 환자군을 대상으로 한 치료-대조군연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Grotz WH, Mundinger A, Gugel B, Exener 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.
- 2) Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Gardinal 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.
- 3) 권기환, 김현정, 김명수 등. 신장 이식 후 1년 경과한 환자의 골밀도 검색과 이에 영향을 미치는 위험인자 규명. *대한이식학회지* 2003;17:43-50.
- 4) 임승길. 신이식 후 발생하는 골소실에 대한 에티드로네이트의 예방효과. *대한내분비학회지* 2001;16:422-5.
- 5) Julian BA, Laskow DA, Dubosky J, Dubosky EV, Curitis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;352:544-50.
- 6) Francis RM. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis in 1997: a review. *Cur Therapeutic Res* 1997;58:656-78.
- 7) 신석균, 김홍수, 박연신 등. 말기신부전증 환자의 투석전 신성 골이영양증. *대한신장학회지* 1997;16:672-81.
- 8) Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation* 2001;71:645-9.
- 9) Durieux S, Mercadal L, Orceel P, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002;74:496-500.
- 10) Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplant Int* 2000;13:s431-5.
- 11) Nowacka-Cieciura E, Durlak D, Cieciura T, et al. Steroid withdrawal after renal transplantation-risks and benefits. *Transplant Proc* 2002;34:560-3.
- 12) de Sevaux RG, Hoista AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal



- transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1608-14.
- 13) de Sevaux RG, Hoitsma AJ, Van Hoof HJ, Corstens FJ, Wetzels JF. Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. *Nephron Clin Pract* 2003; 93:c21-8.
  - 14) Torres A, Garcia JJ, Gomez A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:705-12.
  - 15) El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2975-9.
  - 16) Tanaci N, Karakose H, Guvener N, Ttuncu NB, Colak T, Haberal M. Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *Transplant Proc* 2003;35:2885-7.
  - 17) Nam JH, Moon JI, Chung SS, et al. Pamidronate and calcitriol trial for the prevention of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1876.
  - 18) Fan SL, Almond MK, Ball E, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000;57:684-90.
  - 19) Sass DA, Bowman AR, Yuan Z, Ma Y, Jee WS, Epstein S. Alendronate prevents cyclosporine A-induced osteopenia in the rat. *Bone* 1997;21:65-70.
  - 20) Cruz DN, Brickel HM, Wysolmerski JJ, et al. Treatment of osteoporosis and osteopenia in long-term renal transplant patients with alendronate. *Am J Transplant* 2002;2:62-7.
  - 21) Shane E, Adesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;350:767-76.
  - 22) Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 2003;76:1498-502.
  - 23) Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, Vidal S, Oppenheimer F. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transplant Proc* 2003;35:1393-95.
  - 24) Giannini S, Dangel A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001;16:2111-7.
  - 25) Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:315-25.
-