

신장 이식 수술 후 골밀도 변화와 이에 영향을 미치는 인자

연세대학교 의과대학 ¹장기이식연구소 및 ²외과학교실, ³연세대학교 보건대학원

김현정^{1,3} · 김명수¹ · 김유선^{1,2} · 지선하³ · 안형준^{1,2} · 허규하¹ · 전경옥¹ · 김순일^{1,2}

Change of Bone Mineral Density after Kidney Transplantation and Factors Influencing Post-transplant Bone Mineral Density Loss

Hyun Jung Kim, R.N.^{1,3}, Myoung Soo Kim, M.D.¹, Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}, Sun Ha Jee, Ph.D.³, Hyung Joon Ahn, M.D.^{1,2}, Kyu Ha Huh, M.D.¹, Kyung Ock Jeon, R.N.¹ and Soon Il Kim, M.D.^{1,2}

Purpose: Osteoporosis is one of the common complications following kidney transplantation which causes profound morbidity. Using the pre-transplant bone mineral density (BMD) data, post-transplant change in the BMD of recipients was retrospectively evaluated. The risk factors affecting the post-transplant BMD changes were also evaluated in this study.

Methods: Between Jan. 1996 and Sep. 2003, 294 kidney transplant recipients were enrolled in this study. The BMD was expressed as the T-score of the spine and femur. The gender, age, the presence of pre-transplant diabetes mellitus, the matching degree of ABO blood types, the mode and duration of dialysis, and the history of previous transplantation were considered as variables possibly affecting the pre-transplant BMD and post-transplant BMD loss. Comparison analysis in each group was performed by a Students t-test or ANOVA.

Results: According to the pre-transplant BMD study, the mean of the spine T-score was significantly lower in the retransplant group. The mean femur T-score was also significantly lower in the retransplant group as well as the elderly (more than 45 years) and female recipients. In the 3 years following transplantation, rapid bone loss occurred

particularly in the first post-transplant year. After a kidney transplantation, the normal pre-transplant BMD group (T-score > -1.0) showed a significantly higher bone loss than the abnormal pre-transplant BMD group (T-score ≤ -1.0). Prolonged pre-transplant hemodialysis (more than 12 months) and a retransplant were risk factors affecting the BMD loss in the first post-transplant year. The early application of anti-osteoporosis management (such as alfacalcidol, alendronate sodium, or risendronate sodium) was effective in ameliorating the post-transplant BMD loss. However, anti-osteoporosis management after the first post-transplant year was not effective.

Conclusion: A pre-transplant evaluation of the BMD and the significant BMD loss during the first post-transplant year should not be overlooked. Prophylactic management against the bone loss and the treatment of osteoporosis should be started as soon as possible after transplantation in recipients with both normal and abnormal pre-transplant BMD. (**J Korean Surg Soc 2005;69:315-321**)

Key Words: Bone mineral density, Osteoporosis, Kidney transplantation

중심 단어: 골밀도, 골다공증, 신장이식

¹The Research Institute for Transplantation and ²Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, ³Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul, Korea

서 론

신장이식 수술 후 장기간 환자 생존이 가능해짐에 따라 발생하는 각종 합병증에 대한 관심이 증가하고 있으며, 골다공증도 그 중의 하나로 최근 들어 많은 연구가 진행 중에 있다. 우리나라에서도 임 등(1)은 혈액 투석을 받는 환자에 비하여 신장이식을 받은 환자에서 골절률이 약 3배 더 발생하게 되며, 양 등(2)은 신장이식을 받은 인슐린 의존형 당뇨병 환자의 40%에서 3년 이내에 골절이 발생하는 것으로 보고하고 있다. 따라서 신이식 환자에서의 골다공증은 환자의 삶의 질을 결정하는 중요한 합병증이다.(3,4) 이식 후 발생

책임저자 : 안형준, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지
(☎) 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2137, Fax: 02-313-8289
E-mail: ahjoon@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2005년 7월 7일, 게재승인일 : 2005년 8월 5일
본 연구는 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 2004년도 연구비 지원으로 이루어졌음.
본 논문의 내용은 제 37차 ERA/EDTA (2005년 6월, 터키 이스탄불)에서 발표되었음.

하는 골다공증의 원인으로는 신성 골이형증, 부갑상선 기능 항진증, 장기적인 부신피질 호르몬의 복용 및 사이크로스포린의 투여 등이 거론되고 있으며, 그 중 스테로이드는 장내 칼슘 흡수 저하, 소변에서 칼슘 배출 촉진, 생식샘자극 호르몬(gonadotropins)의 억제 및 조골세포(osteoblast)에 의한 골형성을 감소시키며 골 재흡수를 증가시켜 골밀도 감소를 유발시킨다고 알려져 있다. 사이크로스포린은 골 재흡수를 증가시키고 골 형성과 혈장내 osteocalcin 수치를 증가시키지만 골 재흡수 효과가 골 형성보다 더 강하게 작용하고 있고 생식선 스테로이드 합성을 감소시켜 골밀도를 감소시킨다고 알려져 있다. 골밀도 감소는 신장 이식 후 시기에 크게 의존하며, Gortz 등(3)의 보고에 의하면 신이식 후 처음 6개월에서 18개월 사이에 골 손실이 빠르게 일어나며, 특히 요추부 쪽이 심하게 소실된 것으로 보고하고 있다. 골다공증의 치료 약물로는 동화 작용적 제제(anabolic agent)와 항흡수성 제제(antiresorptive agent)로 분류된다. 이중 동화작용적 제제는 골형성을 자극하는 조골세포에 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 있으며 항흡수성 제제로는 호르몬 치료제(estrogen norethindrone, tibolone), 칼시토닌, 비타민 D제제, 칼슘 제제 그리고 bisphosphonate 제제 등이 있다. 최근에는 골다공증 조기치료에 대한 관심이 증가되고 있으며, 최근 권 등(5)은 이식 수술 후 골다공증 약제의 조기 투여로 골밀도 감소를 줄일 수 있었다고 보고하고 있다. 그러나 이식 후 발생하는 골질환의 빈도나 골밀도의 이식 후 변화상에 대한 국내 보고는 아직 미미한 수준으로, 이에 연구자는 신장이식 수술이 예정된 환자를 대상으로 이식 전 골밀도 상태를 파악하고 이에 영향을 미치는 인자를 후향적으로 분석하고, 아울러 신장이식 후 주기적으로 골밀도 검사를 시행함으로써 이식 후 골밀도의 변화양상에 관여하는 고 위험인자에 대하여 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상군 선정

연세대학교 세브란스병원에서 1996년 1월부터 2003년 9월 30일까지 신장이식 수술을 받은 환자 850명 중 소아신장이식 환자, 타 장기와 동반이식 및 이식 전 6개월 내에 골절 경력이 있었던 환자는 제외하고, 신장이식수술 직전에 골밀도 검사를 시행받고 이식 후 1년마다 1차례 이상 골밀도를 시행한 환자 294명을 연구 대상으로 하였다.

2) 기초 임상 자료 수집

이식관련 임상자료는 의무기록에 기록된 내용을 후향적

조사하였으며 수여자와 공여자의 나이, 성별, 수여자와 공여자의 관계, HLA 적합정도, ABO 혈액형의 적합정도, 주변역억제제 종류, 원인 신질환의 종류, 재이식 여부, 이식 전 투석요법의 종류와 기간, 공여자와 수여자간의 체질량 지수 등을 이식 관련 자료로, 이식신 기능지연의 발생여부, 이식 후 1년 내 급성거부반응의 발생여부, 이식 후 1년 시점의 이식신장 기능(혈중 크레아티닌 농도 및 24시간 뇨 단백량), 이식 후 당뇨병의 발생여부 등을 이식 후 자료로써 수집하였다.

3) 골밀도 검사

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) 골다공증 치료제 투약방침

이식 전 골밀도 검사 상 요추부나 대퇴부의 T-score가 -1 미만이면서 투약에 동의한 경우 이식 후 1개월 이내에 경구용 칼슘제제를 기본으로 투여하면서, Vitamin D 제제(alfacalcidol) 혹은bisphosphonate 제제(alendronate sodium 혹은 risendronate sodium)을 투약하였다. 이식 후 골밀도 검사 후에도 같은 조건을 만족하는 경우에 역시 골다공증 치료제를 투여하였고 골다공증 치료제의 투약시기와 투약종류를 후향적으로 조사하였다.

5) 통계분석

수여자의 연령, 성별, 이식수술 전 체질량 지수, 공여자와 수여자와의 관계, 이식 전 당뇨의 유무, ABO 혈액형의 일치 여부, HLA (조직적합항원) 적합정도, 이식수술 전 투석 방법과 기간, 이식횟수, 면역억제제의 종류, 급성거부 발생 유무와 빈도 등을 골밀도에 영향을 미칠 수 있는 위험인자로 간주하고, 이에 따라 각 시점별 골밀도의 평균값과 기간별 골밀도의 변화상을 비교 분석하였다. 각 군간의 평균값 비교는 Students t-test 및 ANOVA로, 빈도비교는 Chi-square test로 통계 검증하였다. 모든 통계처리는 SPSS 11.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 유의수준 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

Table 1. Clinical characteristics of renal transplant recipients

		Variable	Number (%) / Mean (±SD)
A. Demographics			Mean (±SD)
		Age of R/ D*	39.13 (±8.2)/37.14 (±11.3)
		BMI(kg/m ²)	21.88 (±3.1)
B. Pre-transplant clinical manifestation			Number (%)
	Mode of dialysis	No	44 (15)
		Acute HD [†] /chronic HD	27 (9.2)/185 (62.9)
		CAPD [‡]	38 (12.9)
	Duration of dialysis	≤12/13 ~ 36/≥37 (month)	206 (70.1)/53 (18)/35 (11.9)
	Pre-Tx [§] diabetes	Yes	25 (8.5)
C. Transplantation-related clinical manifestations			Number (%)
	Type of donor	Related/unrelated/cadaver	204 (69.4)/88 (29.9)/2 (0.7)
	ABO blood type	Identical/compatible	236 (80.3)/58 (19.7)
	Episodes of AR	yes	69 (23.5)
	History of Tx	Primary/retransplantation	264 (89.8)/30 (10.2)
	Main IS [¶] agent	Cyclosporin A/tacrolimus	221 (75.2)/73 (24.8)
	IS regimen	Double/triple**	59 (20.1)/235 (79.9)

*R/D = recipient/donor; [†] HD = hemodialysis; [‡] CAPD = continuous ambulatory peritoneum dialysis; [§]Tx = transplantation; ^{||} AR = acute rejection; [¶] IS = immunosuppression; **Double = main IS+steroid, Triple = main IS+steroid+mycophenolate mofetil or azathioprine.

Table 2. Yearly change of spine and femur T-score

Variable	Mean	95% CI			P-value [†]
		SD	Lower	Upper	
Spine T(0)-Spine T(1)*	0.49	0.67	0.41	0.56	<.001
Spine T(1)-Spine T(2)	0.21	0.48	0.15	0.28	<.001
Spine T(2)-Spine T(3)	0.54	0.41	-0.03	0.13	.182
Femur T(0)-Femur(1)	0.20	0.69	0.12	0.28	<.001
Femur T(1)-Femur(2)	0.16	0.50	0.09	0.23	<.001
Femur T(2)-Femur(3)	0.20	0.57	0.09	0.31	.001

Spine/Femur T (0, 1, 2, 3) = BMD (T-score) of Pre-, 1-, 2-, 3yr transplantation; *Spine T(0)- Spine T(1) means difference between spine T(0) and spine T(1); [†] P-value calculated by paired t-test.

결 과

1) 환자의 특성

본 연구에 포함된 환자의 중요한 임상 및 면역학적 자료는 Table 1에 정리하였다.

2) 이식 전 시행한 골밀도 검사 결과와 이에 영향을 미치는 인자들

이식 전 골밀도 검사상 요추부의 평균 T-Score는 -0.51±1.32였고, 대퇴부의 평균 T-Score는 -0.67±1.26이었다. 이

식수술 전 요추부의 평균 T-Score가 -1.0 이하로 골감소증과 골다공증을 보이는 비정상군(골결핍군)은 전체 환자의 36.6%이고, 대퇴부의 평균 T-Score가 -1.0 이하를 보이는 비정상군은 38.8%였다. 이식 전 시행한 골밀도에 영향을 미치는 인자로는 요추부에서 재이식군의 평균 T-score는 -1.18±1.67로, 이는 일차 이식군의 -0.49±1.26에 비하여 유의하게 낮았다(P=0.003). 대퇴부의 평균 T-score는 여성수여자(P=0.001), 45세 이상의 고령층(P<0.001) 및 재이식군(P=0.011)에서 통계학적으로 유의하게 낮았다. 또한 체질량 지수가 낮을수록 요추부와 대퇴부의 T-score가 낮아졌으며, 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.

Table 3. Effects of pre-transplant parameters on change of bone densitometry for post-transplant 1 year

Variables	Spine			
	Mean	SD	P-value	
Sex	Male/female	-0.49/-0.47	0.67/0.66	.832
Age	<45 ≥45	-0.53/-0.39	0.67/0.66	.101
Duration of dialysis	<12 Mo.	-0.39	0.57	.001
	≥12 Mo.	-0.67	0.79	
Mode of dialysis	No/acute HD*	-0.36	0.58	.147
	Chronic HD	-0.52	0.71	
	CAPD [†]	-0.58	0.61	
History of Tx [‡]	Primary/re-Tx	-0.52/-0.21	0.64/0.82	.018
AR [§] episodes	Free/rejection	-0.47/-0.55	0.64/0.76	.388
Main IS	CsA/tacrolimus	-0.51/-0.41	0.64/0.76	.236
IS regimen	Double/triple [¶]	-0.57/-0.46	0.70/0.66	.256
History of DM**	No DM/DM	-0.52/-0.15	0.67/0.50	.002
	<18.5	-0.50	0.67	
BMI (kg/m ²) ^{††}	18.5~24.9	-0.50	0.67	.400
	≥25	-0.34	0.60	

*HD = hemodialysis; [†] CAPD = continuous ambulatory peritoneum dialysis; [‡] Tx = transplantation; [§] AR = acute rejection; ^{||} IS: immunosuppression; [¶] Double = main IS+steroid; Triple = main IS+steroid+mycophenolate mofetil or azathioprine; **DM = diabetes mellitus; ^{††} BMI = body mass index.

3) 이식 후 골밀도의 변화(Table 2)

이식 후 기간이 증가할수록 골밀도의 평균 T-score 수치는 점차 낮아지고, 특히 이식 후 첫 1년 동안의 평균 T-score 감소량이 가장 뚜렷하였다. 이식 1년 이후의 요추부와 대퇴부의 평균 T-score 감소는 처음 1년간에 비하여 상대적으로 적었으나, 2년 이후의 요추부의 평균 T-score 변화량의 감소를 제외하고는 각 년도마다 통계학적으로 유의한 수준으로 감소하였다.

4) 이식 전 골밀도 상태에 따른 이식 후 골밀도의 변화

이식 전 골밀도 검사 상 T-score > -1인 군(정상군)과 T-score ≤ -1.0 군(비정상군)으로 나누어 이식 후 3년까지의 골밀도 검사를 추적 조사하였다. 정상군과 비정상군 모두 이식 후 평균 요추부와 대퇴부의 평균 T-score 는 감소하는 추세를 보였다. 비정상군의 이식 전, 이식 후 1년, 2년, 3년의 요추부 평균 T-score는 각각 -1.84±0.61, -2.09±0.70, -2.15±0.74, -2.17±0.79로 이식 후 시간이 경과할수록 감소하는 추세를 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면에 정상군은 같은 시기의 요추부의 평균 T-score가 각각 0.24±0.98, -0.37±1.06, -0.67±1.02, -0.64±1.13으로 시간이 경과할수록 감소하고 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1A). 대퇴부의 이식 후 변화 양상도 같은 양상을 보였다. 비정상군의 이식 후 골밀도는

시간이 경과할수록 감소하는 추세를 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면에 정상군은 같은 시기의 대퇴부의 평균 T-score가 이식 전, 이식 후 1년, 2년, 3년의 각각 0.10±0.87, -0.33±0.90, -0.54±0.92, -0.49±0.99 로 시간이 경과할수록 감소하고 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1B).

5) 이식 후 처음 1년간의 골밀도 변화에 영향을 주는 인자들

투석 기간에 따른 이식 전 골밀도에는 차이가 없었으나, 이식 후 1년 동안의 변화량을 살펴보면 투석기간이 12개월 이상 시행받았던 군의 평균 변화량이 -0.67±0.79로 12개월 이하군의 평균 변화량 -0.39±0.57에 비하여 유의한 차이를 보였다(P<0.001). 신이식의 과거경력에 따른 골밀도의 변화량을 살펴보면, 재이식 군에서 일차 이식 군에 비해 이식 전 골밀도가 유의하게 낮았음을 이미 앞에서 밝힌 바가 있다. 그러나 이식 후 1년 동안의 골밀도 변화량을 비교하여 보면, 일차 이식군은 이식 후 1년간 요추부의 평균 T-score가 -0.44±1.26에서 -0.96±1.25 로 급격한 감소가 있었던 반면, 재이식 군은 -1.18±1.67에서 -1.39±1.25 로 상대적으로 적은 변화를 보여서 재이식여부에 의해 나타났던 이식 전 골밀도의 유의한 차이가 이식 후 1년 시점에서는 보이지 않았다. 이식 전 당뇨병유무에 따른 이식 후 1년간의 골밀도 변화량은 당뇨병이 없는 군에서 유의한 차

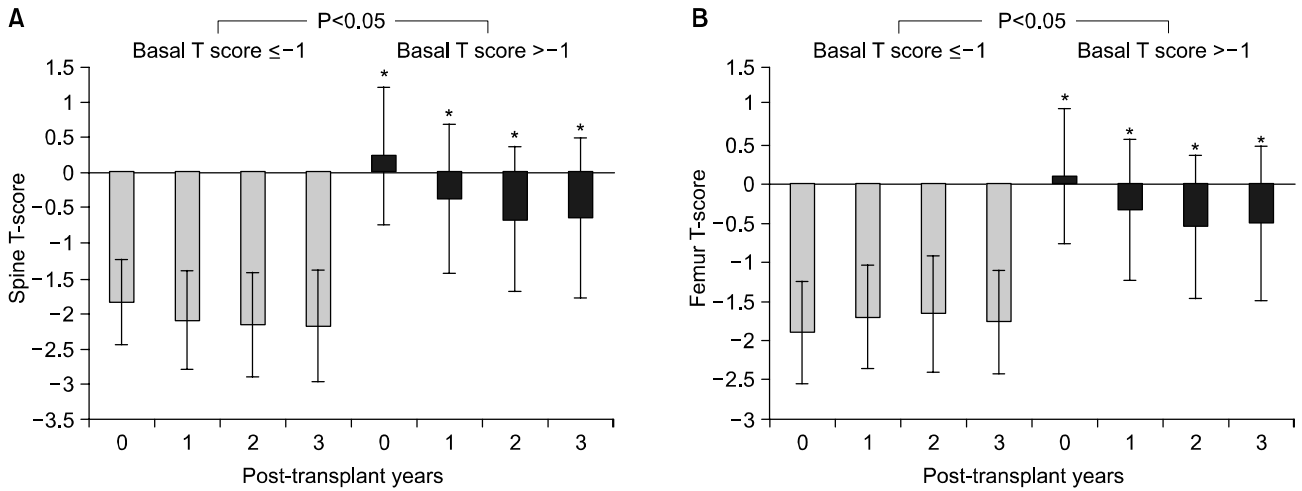


Fig. 1. Yearly change of spine (A) and femur neck (B) T score by pre-transplant bone mineral density. *P<0.05 versus basal T score ≤-1 at each year.

Table 4. Serial change of bone densitometry of spine and femur according to the anti-osteoporosis medication at initial post-transplantation

Variables	Osteoporosi treatment	N	Difference of T-score		
			Mean	SD	P-value
SpineT(0)-SpineT(1)	No/Yes	275/19	-0.51/-0.13	0.66/0.73	.017
SpineT(0)-SpineT(2)	No/Yes	151/45	-0.76/-0.48	0.74/0.79	.031
SpineT(0)-SpineT(3)	No/Yes	74/32	-0.83/-0.54	0.83/0.80	.097
FemurT(0)-Femur(1)	No/Yes	273/19	-0.22/0.13	0.69/0.55	.029
FemurT(0)-Femur(2)	No/Yes	150/44	-0.38/-0.19	0.82/0.77	.192
FemurT(0)-Femur(3)	No/Yes	75/31	-0.43/0.20	0.85/0.94	.214

이를 보였다. 당뇨병이 없는 군의 변화량은 -0.52 ± 0.64 로, 이는 당뇨병군의 이식 후 1년간의 변화량인 -0.15 ± 0.5 보다 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 그 외 대퇴부 골밀도 변화량에 영향을 주는 통계적으로 유의한 이식 전 인자들은 없었다(Table 3).

6) 이식 후 투여 된 골다공증 치료제의 효과(Table 4)

약제의 투여는 T-score ≤ -1.0 조건인 수여자를 대상으로 비타민 D 투여군에 대하여서는 Vitamin D (Alfacalcidol)를 매일 0.5 mcg을 투여하였으며, alendronate 투여군은 alendronate sodium (Fosamax®) 70 mg을 일주일에 한번씩 투여하였으며, risendronate 투여군은 risendronate sodium (Actonel®) 35 mg을 투여하였다. 골다공증 치료제 투여여부에 따라 골밀도 검사를 시행한 시점에서의 평균 골밀도는 유의한 차이를 보였다. 그러나 골다공증 치료제 투여여부에 관계없이 투여군과 비투여군 모두에서 요추부와 대퇴부의 평균 T-score는 이식 후 기간이 경과할수록 점차적으로 감소하는 소견을 보였다. 또한 이식 직후 골다공증 치료제 투여군

(n=19)은 비투여군에 비하여 이식 후 1년간의 골밀도 감소가 유의하게 완화되었다. 이식 후 1년 이후 치료제 투여군(n=77)은 비투여군과 비교하여 2년째 검사한 요추부 골밀도에서만 치료군에서 유의한 차이를 보였을 뿐 이식 후 2년 이상의 골밀도 검사상 골밀도 변화의 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

고 찰

신장이식의 성적이 향상되고 10년 이상 장기 생존자가 증가함에 따라 이식 후 생길 수 있는 장기적인 합병증에 대한 연구가 최근 들어 활발해지고 있다. 이식 후 발생하는 골 대사장애에 의한 골다공증에 대한 연구도 1990년대에 들어서면서 보고되기 시작하고 있는 바,(3) 현재까지의 보고에 의하면 이식 후 발생하는 골 대사장애는 주로 부신피질 호르몬의 투여에 기인한다고 한다.(6) 본원의 경우에는 모든 환자에 대하여 스테로이드는 신장이식 수술 2일 전부터 kilogram 당 prednisolone 1 mg/day을 사용하고 수술

당일 methylprednisolone 500~1,000 mg을 사용한 후 3주에 걸쳐 용량을 줄여나가서 prednisolone 10 mg/day을 유지 용량으로 사용하였다. 신부전이 있는 환자에서 골질환은 신부전증 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 연구에서 이식 전 골밀도 상태를 여러 가지 임상특성에 따라서 비교하여 보면, 재이식 군의 골밀도가 일차이식군에 비하여 현저하게 낮아 과거의 이식경력이 골밀도 저하에 기여한 것으로 판단되었다. 마찬가지로 고령 및 여성군에서도 대퇴부 골밀도의 유의한 감소와 요추부 골밀도의 감소 경향을 확인할 수 있었다. 30 kg/m² 이상의 체질량 지수가 높은 군에서 골다공증의 위험성은 정상 체질량 지수를 가진 군에 비해 33%나 높게 나타나는 기존의 결과(9)와는 달리 본 연구에서는 체질량 지수가 낮을수록 골밀도가 감소함을 보여 오히려 골다공증의 위험성이 증가하는 것으로 나타났다. 이는 말기 신부전증환자의 특징상 체질량 지수가 높은 환자의 비율보다는 체질량 지수가 낮은 환자의 비율이 높고, 이러한 낮은 체질량 지수 환자들은 영양결핍 등과 같은 전반적인 신체조건의 악화로 골손실이 신질환 발병 후 급격하게 진행되기 때문으로 생각된다.

신장이식 후 골밀도는 이식 후 6개월에서 가장 심하게 감소하며, 이러한 초기 변화는 이식 후 18개월까지 지속된 후에 1년에 1~2% 정도의 완만한 골밀도 감소가 지속된다고 보고되고 있다.(10) 본 연구에서도 이식 후 골밀도의 전체적인 변화양상을 살펴보면 이식 후 1년 이내의 골밀도 손실이 가장 뚜렷하여, 골손실이 이식 후 초기에 발생함을 알 수 있었다.

이식 후 골밀도의 변화 중 특히 주목할 점은 이식 당시의 골밀도가 양호하였던 군에서의 골밀도 감소량이 골밀도 비정상군에 비하여 유의하게 높았다는 점이다. 이는 이식 전 골밀도가 정상이었던 군에서도 광범위하게 골손실이 일어날 수 있음을 의미하고 있는데, 본 연구에서도 이식 전 골밀도 비정상군의 이식 후 1년간 요추부 골손실량은 T-score 상 0.26±0.64 감소한 반면, 정상군은 0.62±0.65 감소하였다. 따라서 이식 전 골밀도 감소군은 물론 정상군에 대하여서도 이식 후 발생하는 골손실에 대한 대책이 필요할 것으로 판단된다.

이식 후 1년 동안의 골밀도 변화에 미치는 인자를 보면, 이식 전 투석 기간이 긴 경우 초기 골밀도 손실이 많았으며, 재이식 군보다 일차이식 군에서의 골밀도 손실이 많았다.

이식 전 투석 기간이 길수록 만성 신부전증으로 인한 골격계 변화와 대사 장애에 장시간 노출되어 골 질환의 병태 생리적인 변화가 많이 발생한 결과라 생각된다.(11) 그러나 공여자과 수여자 관계, 이식수술 전 투석의 종류 및 기간, ABO혈액형 일치도, 조직적합항원의 일치정도, 주 면역억제제의 종류, 면역억제요법의 종류, 급성거부반응 등은 이식 후 1년간의 골밀도 변화량에는 차이를 초래하지 않았다. 수술 전 당뇨가 동반되는 경우, 신장이식 후 골다공증성 골절과 골다공증 발생률이 증가된다(12)는 보고와는 달리, 본 연구에서는 오히려 비당뇨병군의 골밀도 감소 변화량의 폭이 당뇨병군에 비하여 유의하게 증가하였다. 이는 본 연구에서 당뇨병군의 크기(n=25)가 대조군(n=269)에 비하여 현격한 차이를 보이고 있으며, 신장이식을 시행받은 당뇨병 환자는 혈당조절이나 지방 및 골성장에 관련된 생화학지표가 안정적으로 유지되어 있는 조절된 당뇨병 군이므로 단순히 당뇨병의 유무에 따른 비교는 의미가 없을 수 있다. 이에 대하여서는 당뇨병의 조건이나 혈당조절상태를 감안한 연구군 분류에 의한 전향적인 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

이식 후 치료에서도 골밀도 감소로 인한 골절의 위험을 감소시키기 위하여 다양한 예방적 치료 방법이 적용되어 왔었다. 스테로이드를 감소시키거나 점차 줄여서 쓰지 않는 방법, 비타민 D제제와 칼슘을 투입하는 방법 그리고 biphosphonate 제제를 투여하는 방법 등이 가장 많이 보고되고 있다.(13) 정도의 차이는 있으나 이들 약제에 의한 골손실이 억제됨이 많은 연구에서 보고되고 있다.(14-16) 또한 Shane 등(17)은 alendronate 투여군과 비타민 D제제(calcitriol) 투여군의 골밀도 감소 예방에 대한 비교에서 각각 요추부에서 0.7%, 1.6%가 감소하였고 대퇴부에서 1.7%, 2.1%가 감소하여 유의한 차이는 없다고 하였으나, 대조군과는 유의한 차이를 보이고 있어 alendronate 투여군이 골밀도 감소 예방에 효과적이라고 하였다.

본 연구에서는 이식 후 골밀도의 저하로 말미암아 294예의 환자 중 33.3%에 해당하는 98예에서 골다공증 치료제의 투여가 이식 후 2년 이내에 필요하였다. Alfacalcidol를 투여한 경우가 60예로 제일 많았으며, alendronate sodium 31예, risenedronate sodium 7예의 순이었다. 본 연구는 연구-대조군 연구로서 전향적으로 시도한 연구가 아니므로, 치료군과 비치료군 간의 엄밀한 비교는 어려운 실정이었다. 그러나 치료군의 이식 후 골밀도 변화양상을 비치료군과 비교하면, 치료군에서 골밀도 변화량이 둔화되는 양상을 확인할 수 있었다. 특히 이식 후 1개월 내에 투여한 골다공증 치료제는 이식 후 1년 동안의 골밀도 손실을 통계학적으로 유의하게 억제하였다. 반면에 이식 1년 이후부터 투여된 골다공증 치료제는 2년째 검사한 요추부 골밀도에서만 차이가 있었을 뿐 이식 1년 이후부터 약제 투여는 골밀도에 유의한 영향을 미치지 못하였다. 이는 이식 후 골밀도의 변화

가 주로 이식 후 6개월 이내에 발생하므로 이런 시기에 예방적 조치를 시행하는 경우 효과를 볼 수 있다는 기존의 보고(5,18)와 일치하는 소견이다. 따라서 신장이식 후 발생하는 골다공증 예방을 위한 골다공증 치료제는 이식 후 조기에 투여가 필요할 것으로 판단된다.

결 론

이식환자에 대한 골다공증 치료는 이식 직후부터 바로 시작되어야 할 것으로 판단되며, 이식당시 골밀도가 양호한 군도 고위험 군처럼 지속적인 관찰과 골 손실 예방을 위한 적극적인 조치가 장기적인 관점에서 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Lim SK. The effects of etidronate on bone loss after renal transplantation. *Korean J Endocrinol* 2001;16:422-5.
- 2) Yang SO, Ham SY. Monitoring therapy for osteoporosis with bone densitometry. *Korean J Endocrinol* 2001;16:401-12.
- 3) Grotz WH, Mundinger A, Gugel B, Gugel B, Exener VM, Kirste G, et al. 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.
- 4) Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Gardinal J, Ouimet D, et al. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996;28:105-14.
- 5) Kwon KH, Kim MS, Lim JH, Huh KH, Kim HJ, Ahn HJ, et al. Effects of early administration of vitamin D or alendronate on the change of bone mineral density after renal transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2005;19:27-35.
- 6) Julian BA, Laskow DA, Dubosky J, Curitis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;352:544-50.
- 7) Shin SK, Kim HS, Kwak YS, Ha SG. Renal osteodystrophy

- in end stage renal disease patients starting dialysis. *Korean J Nephrol* 1997;16:672-81.
- 8) Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M, et al. Osteoporosis after renal transplantation: Single center experience. *Transplantation* 2001;71:645-9.
- 9) Barrera G, Bunot D, Gattas V, de la Maza MP, Leiva L, Hirsch S. et al. A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. *Nutrition* 2004;20:769-71.
- 10) Torres A, Garcia JJ, Gomez A, Gonzalez A, Barrios Y, Concepcion MT, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:705-12.
- 11) Malluche HH, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for nephrologists. *Kidney Int* 1990;38:193-211.
- 12) Nisbeth U, Lindh E, Lyunchall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999;67:1218-22.
- 13) Torres A. Loss of bone mass after renal transplantation. *Nephron. Clinical Practice* 2003;93:c3-4.
- 14) Cruz DN, Brickel HM, Wysolmerski JJ, Gundberg CG, Simpson CA, Kligler AS, et al. Treatment of osteoporosis and osteopenia in long-term renal transplant patients with alendronate. *Am J Transplant* 2002;2:62-7.
- 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) 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.
- 17) Shane E, Adesso V, Namerow PB. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;19:350:767-76.
- 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.