

이차성 부갑상선 기능 항진증이 있는 지속성 외래 복막투석(CAPD) 환자에서 칼시트리올(칼시오®) 경구 충격요법과 저용량 매일요법의 비교연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환 연구소, 세브란스병원 복막투석실*

류동렬 · 노현진 · 유태현 · 노현정 · 윤향숙* · 황재하
송현용 · 신석균 · 강신욱 · 최규현 · 하성규 · 이호영 · 한대석

〈요 약〉

지속성 외래 복막 투석(이하 CAPD) 환자에서 이차성 부갑상선 기능항진증 치료를 위하여 칼시트리올을 경구로 투여할 때 투여방법에 따라서 효과의 차이가 있는지에 대한 비교연구가 국내에서는 미비한 실정이다. 본 연구에서는 CAPD 환자를 대상으로 칼시트리올 경구 충격요법과 경구 저용량 매일요법의 효과 및 부작용의 발생 정도를 비교하고자 6개월 이상 CAPD를 시행받고 있는 환자중 혈청 intact PTH(이하 i-PTH)가 200pg/mL 이상인 35예를 대상으로 칼시트리올 경구 저용량 매일요법군 17예(매일 0.25 µg으로 투여 시작하여 1개월 후 그대로 유지하거나 매일 0.5 µg으로 증량)와 경구 충격요법군 18예(매주 3회 0.5 µg-0.5 µg-0.75 µg으로 시작하여 1개월 후 그대로 유지하거나 1.0 µg-1.25 µg-1.25 µg으로 증량)로 무작위 분류하여 4개월간 투약하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 칼시트리올 매일요법군 17예의 남녀비는 0.7:1, 평균연령 47.3세, 평균 복막투석 기간 48.9±41.1개월이었고, 충격요법군 18예의 남녀비는 1.6:1, 평균연령 41.5세, 평균 복막투석 기간 49.2±41.6개월이었으며, 모두 양군간 차이를 보이지 않았다.

2) 매일요법군과 충격요법군에서 칼시트리올 투여 전에 측정된 혈청 칼슘, 인, i-PTH, alkaline phosphatase, total CO₂의 기저치는 양군 사이에 차이가 없었다(각각 9.5±0.8 vs 9.3±0.9mg/dL, 5.8±1.3 vs 5.1±1.2mg/dL, 443.1±162.5 vs 546.1±385.9pg/mL, 91.8±47.7 vs 108.9±66.5IU/L, 23.7±1.9 vs 25.5±2.0mEq/L, p>0.05).

3) 칼시트리올 투여 후 i-PTH는 양군 모두에서 투여 1개월 후부터 기저치에 비해 유의하게 감소한 후 2, 3, 4개월까지 지속되었으며(매일요법군; 332.8±214.8, 253.6±211.2, 287.3±307.6, 271.3±304.9pg/mL, p<0.01, 충격요법군; 400.4±225.8, 326.8±235.7, 277.6±163.7, 255.5±92.6pg/mL, p<0.05), 연구 기간중 i-PTH 감소율[(투여 전 i-PTH - 연구 종료시 i-PTH)×100/투여 전 i-PTH(%) / 투여기간(개월)]도 양군간의 차이가 없었다(매일요법군 25.4±22.7% PTH 감소/개월, 충격요법군 19.5±12.6%PTH 감소/개월).

4) 연구 기간중 인 결합제로 사용된 탄산칼슘과 알루미늄 하이드록사이드의 평균용량은 양군간에 유의한 차이가 없었으며(3.2±0.6 vs 3.0±1.5g/일, 1.1±1.0 vs 0.8±1.1g/일), 연구 종료시 혈청 칼슘은 칼시트리올 투여 전과 비교하여 유의하게 증가하였으나(매일요법군; 9.5±0.8 vs 10.6±0.8mg/dL, p<0.01, 충격요법군; 9.3±0.9 vs 10.1±1.0mg/dL, p<0.01) 양군 사이에 차이는 없었다. 혈청 인은 치료 전과 비교하여 연구 종료시에 양군 모두에서 차이를 보이지 않았으며, 양군 사이에도 차이가 없었다.

책임저자: 한대석 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)361-7740, 7741 Fax: 02)363-7690

5) 칼시트리올 투여중 고칼슘 혈증(>11.0mg/dL)은 매일요법군 4예에서 5회, 충격요법군 5예에서 8회 관찰되었다.

이상의 결과로 CAPD환자에서 칼시트리올 경구 충격요법과 매일요법 모두 이차성 부갑상선 기능항진증의 치료에 효과적이며, 본 연구에서 사용된 칼시트리올의 용량에서는 투여방법에 따른 부작용의 빈도나 치료효과에 차이가 없는 것으로 사료된다.

서 론

이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료에 비타민 D 제제의 투여는 중요한 근간이 되고 있는데 이는 비타민 D의 활성형인 칼시트리올 투여가 i-PTH 합성의 초기 단계인 pre-pro-PTH에 대한 mRNA의 전사를 억제시켜¹⁾ 혈청 부갑상선 호르몬을 감소시키는데 효과적이고 생리적인 방법이며 이와 더불어 골형질의 호전 효과가 있기 때문이다^{2,3)}. 그러나 저용량의 칼시트리올을 장기적으로 매일 경구 투여할 경우 장내 칼슘과 인산염의 흡수가 증가되어 고칼슘혈증의 발생 빈도가 높을 뿐 아니라, 칼시트리올의 일부가 소장에서 파괴되고 흡수된 일부는 간에서 활성이 감소되어 PTH 유전자 전사를 억제할 수 있는 고농도의 혈중 농도에 도달하기 어려운 것으로 알려져 왔다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 혈액투석 환자에서는 칼시트리올의 정맥 투여가 흔히 사용되고 있으나 지속성 외래 복막 투석(이하 CAPD) 환자는 혈액투석 환자와는 달리 칼시트리올의 정맥 투여가 용이하지 않기 때문에, 칼시트리올의 복강내 주입이나 피하주사, 경구복용 등의 여러 방법에 대한 연구가 진행되어왔다. 칼시트리올 경구 충격요법은 간헐적으로 고용량의 칼시트리올을 투여하는 방법으로 부갑상선 기능을 효과적으로 억제하나 고칼슘혈증의 빈도는 드물지 않다고 보고되기도 하였다⁴⁻⁷⁾. 본 연구에서는 이차성 부갑상선 기능 항진증이 동반된 CAPD 환자에서 칼시트리올 경구 치료시 고용량의 간헐적 충격요법과 저용량의 매일요법의 치료 효과를 전향적으로 비교하고 안전성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연세의료원에서 6개월 이상 CAPD를 시행받고 있

는 말기 신부전증 환자 중 혈청 i-PTH가 200pg/mL 이상이면서 이차성 부갑상선 기능 항진증의 증상이 동반된 38예의 환자를 대상으로 하였으며, 모두 연구 개시 3개월 이전에 비타민 D 제제의 투여를 중단하였다. 대상 환자들은 칼시트리올의 투여 방법에 따라 무작위로 매일요법군(20예)과 충격요법군(18예)으로 분류하여 전향적 연구를 시행하였다. 연구 시작 전 매일요법군의 6예와 충격요법군의 8예는 저칼슘 투석액(2.5mg/dL)을 사용하였고, 나머지는 3.5mg/dL의 칼슘이 포함된 표준 복막투석액을 사용하였는데 연구 기간중에 투석액의 칼슘 농도는 바꾸지 않고 지속하였다. 38예의 환자가 연구에 참여하였지만 3예의 환자는 순응도가 낮아 연구 개시 4주 이전에 제외되어 분석에 포함시키지 않았다.

2. 방법

1) 칼시트리올의 투여 방법

대상 환자를 무작위로 칼시트리올(Calcio[®], 0.25 µg/T) 경구 저용량 매일요법군과 경구 충격요법군으로 분류하여 4주간의 관찰기간을 거친 후 칼시트리올의 투여를 시작하였다. 저용량 매일요법군은 17예로 칼시트리올을 매일 0.25 µg 투여하기 시작하였고 고칼슘혈증 등의 부작용이 관찰되지 않은 15예는 1개월 후부터 0.5 µg으로 증량하여 유지하였다. 경구 충격요법군은 18예로 매주 3회 0.5 µg-0.5 µg-0.75 µg으로 투여하기 시작하였고, 17예에서 1.0 µg-1.25 µg-1.25 µg으로 증량하여 유지하였다. 칼시트리올은 총 4개월간 석식후 투약하였으며, 추적기간중 i-PTH가 100 pg/mL 미만으로 감소한 경우 칼시트리올의 투여를 중단하고 연구를 종료하였다. 연구 기간중 혈청 칼슘이 11.0mg/dL 이상인 고칼슘혈증이 발생하거나 칼슘과 인의 곱이 70 이상으로 증가된 경우 칼시트리올의 투여를 1주일간 중단하고 칼슘과 인을 재측정하였으며, 다시 감소한 경우 칼시트리올을 이전 용량대로 투여하였다.

2) 추적 지표

연구 기간 중 혈청 칼슘과 인은 칼시트리올 투여 전, 투여 2주 및 4주 후, 그리고 이후에는 매 1개월 간격으로 측정하였고, i-PTH, alkaline phosphatase (이하 ALP)는 칼시트리올 투여전 및 매 1개월 간격으로 측정하였다. Osteocalcin과 bone-specific ALP는 칼시트리올 투여전 및 매 2개월 간격으로 측정하였으며, 혈청 aluminum과 vitamin D₃ 농도는 칼시트리올 투여 전과 연구 종료시에 측정하였다. 혈청 칼슘, 인 및 ALP는 747 자동분석기(Hitachi, Japan)를 이용하여 측정하였고, 혈청 i-PTH는 immunoradiometric assay(Nicholas Institute Diagnostics, San Juan Caspistrano, CA, USA) 방법으로 측정하였다(참고치: 10-65pg/mL). Bone-specific ALP는 enzyme immunoassay(Metra BioSystems, USA)를 이용하였고(남자; 15.0-41.3U/L, 55세 미만 여자; 11.6-30.6U/L, 55세 이상 여자; 14.8-44.4U/L), osteocalcin은 immunoradiometric assay(Immunotopics, calle negocio, sutte G san clemente, CA, USA)를 이용하여 측정하였다(남자; 3.4-11.7ng/mL, 여자; 2.4-10.0 ng/mL). 혈청 aluminum은 atomic absorbance spectrophotometry로 측정하였고(참고치; <37 µg/L), vitamin D₃는 radioimmunoassay(Diagnostic Products Corporation, LA, USA)를 이용하였다(참고치; 16-45 pg/mL).

3) 통계 분석

검사 측정치는 모두 평균±표준편차로 표시하였으며, 각군 내에서 검사 결과의 비교는 paired student t-test를 사용하였고, 양군사이의 비교는 χ^2 -test와 student t-test를 사용하였다. 이상의 모든 통계적인 분석은 Window-SPSS release 8.0을 사용하여 수행

하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성 및 칼시트리올 투여 전의 혈청학적 지표

칼시트리올 매일요법군 17예의 남녀비는 0.7:1, 평균연령 47.3±10.6세, 평균 복막투석 기간 48.9±41.1개월이었고, 충격요법군 18예의 남녀비는 1.6:1, 평균연령 41.5±12.7세, 평균 복막투석 기간 49.2±41.6개월이었으며 양군 사이에서 차이는 없었다(Table 1).

매일요법군과 충격요법군에서 칼시트리올 투여 전에 측정된 혈청 칼슘, 인, i-PTH, alkaline phosphatase CO₂의 기저치는 양군 사이에서 차이가 없었다(각각 9.5±0.8 vs 9.3±0.9mg/dL, 5.8±1.3 vs 5.1±1.2mg/dL, 44.3±162.5 vs 546.1±385.9pg/mL, 91.8±47.7 vs 108.9±66.5IU/L, 23.7±1.9 vs 25.5±2.0mEq/L, p>0.05)(Table 2).

2. 칼시트리올 투여 후 혈청학적 지표의 변화

칼시트리올 투여 후 i-PTH는 양군 모두에서 투여 1개월 후부터 기저치에 비해 유의하게 감소한 후 2, 3, 4개월까지 지속되었다(매일요법군; 332.8±214.8, 253.6±211.2, 287.3±307.6, 271.3±304.9 pg/mL, p<0.01, 충격요법군; 400.4±225.8, 326.8±235.7, 277.6±163.7, 255.5±92.6 pg/mL, p<0.05)(Table 3, 4). 추적기간중 i-PTH가 100pg/mL 미만으로 감소한 경우 칼시트리올의 투여를 중단하고 연구를 종료하였는데, 매일요법군에서는 연구 개시 1개월후 1예, 2개월후 4예, 3개월후 2예에서 칼시트리올의 투여를 중단하였으

Table 1. Clinical Characteristics of All Patients

	Daily group(N=17)	Pulse group(N=18)	Total(N=35)
Age(years)	47.3±10.6*	41.5±12.7	44.3±11.9
Sex(M:F)	0.7:1	1.6:1	1.1:1
Weight(kg)	67.1±13.9	60.4±10.2	63.6±12.4
CAPD duration(months)	48.9±41.1	49.2±41.6	49.0±40.8
Diabetes mellitus(%)	2(11.8)	0(0)	2(5.7)
Previous calcitriol therapy(%)	6(35.3)	12(66.7)	18(51.4)
Previous transplant(%)	1(5.9)	1(5.6)	2(5.7)

* Values are expressed as mean±standard deviation(SD)

There were no significant differences in any of the variables between two groups

Table 2. Baseline Serum Laboratory Values in All Patients

	daily group(N=17)	pulse group(N=18)	Total(N=35)
Intact-PTH(pg/mL)	443.1±162.5*	546.1±385.9	496.1±299.4
Calcium(mg/dL)	9.5±0.8	9.3±0.9	9.3±0.8
Phosphorus(mg/dL)	5.8±1.3	5.1±1.2	5.4±1.3
ALP(IU/L)	91.8±47.7	108.9±66.5	100.6±58.0
Bone-ALP(U/L)	36.4±26.4	44.4±31.6	40.5±29.0
Osteocalcin(ng/mL)	32.0±11.0	33.4±6.6	32.7±8.9
1,25(OH) ₂ -Vit.D(pg/mL)	5.3±3.1	4.8±2.2	5.0±2.7
Aluminum(μg/L)	32.1±22.9	26.4±7.0	29.1±16.8
Total CO ₂ (mEq/L)	23.7±1.9	25.5±2.0	24.6±2.1

* Mean±SD, There were no significant differences in any of the variables between two groups

Table 3. Changes of Parameters During Treatment in Daily Calcitriol Group

Parameters	Duration after treatment(month)				
	0	1	2	3	4
Intact-PTH(pg/mL)	443.1±162.5*	332.8±214.8 [†]	253.6±211.2 [†]	287.3±307.6 [†]	271.3±304.9 [†]
Calcium(mg/dL)	9.5±0.8	9.7±0.7	10.2±0.8 [†]	10.2±0.4 [†]	10.9±0.8 [†]
Phosphorus(mg/dL)	5.8±1.3	5.4±1.2	5.4±1.0	5.6±1.2	5.9±1.9
ALP(IU/L)	91.8±47.7	101.7±51.3	93.3±45.5	93.4±39.7	90.5±42.8
Bone-ALP(U/L)	36.4±26.4	ND	31.9±23.4 [†]	ND	28.1±21.9 [†]
Osteocalcin(ng/mL)	32.0±11.0	ND	28.7±9.4	ND	31.7±6.4
1,25(OH) ₂ -Vit.D(pg/mL)	5.3±3.1	ND	ND	ND	28.4±10.1 [†]
Aluminum(μg/L)	32.1±22.9	ND	ND	ND	29.7±17.8

* Mean±SD, ND: not done, [†] p<0.05 compared to baseline value by paired t-test

Table 4. Changes of Parameters During Treatment in Pulse Calcitriol Group

Parameters	Duration after treatment(month)				
	0	1	2	3	4
Intact-PTH(pg/mL)	546.1±385.9*	400.4±225.8 [†]	326.8±235.7 [†]	277.6±163.7 [†]	255.5±92.6 [†]
Calcium(mg/dL)	9.3±0.9	9.5±0.7 [†]	9.9±0.9 [†]	9.8±1.0 [†]	10.1±1.0 [†]
Phosphorus(mg/dL)	5.1±1.2	5.1±0.9	5.1±1.1	5.1±1.1	5.0±1.0
ALP(IU/L)	108.9±66.5	110.2±60.2	108.1±62.2	129.7±81.6	124.2±98.3
Bone-ALP(U/L)	44.4±31.6	ND	43.6±30.9	ND	47.2±36.7
Osteocalcin(ng/mL)	33.4±6.6	ND	33.3±7.6	ND	36.7±7.5
1,25(OH) ₂ -Vit.D(pg/mL)	4.8±2.2	ND	ND	ND	33.2±17.3 [†]
Aluminum(μg/L)	26.4±7.0	ND	ND	ND	22.0±9.2

* Mean±SD, ND: not done, [†] p<0.05 compared to baseline value by paired t-test

며, 충격요법군에서는 연구 개시 2개월후 3예, 3개월 후 3예에서 칼시트리올의 투여를 중단하였다. 연구 기간중 i-PTH 감소율[(투여 전 i-PTH H-연구 종료시 i-PTH)×100/투여 전 i-PTH(%) /투여기간(개월)]은 양군 사이에서 차이가 없었으며(매일요법군 25.4±

22.7% PTH감소/개월, 충격요법군 19.5±12.6% PTH 감소/개월)(Fig. 1), i-PTH 감소율이 50% 이상인 환자수도 매일요법군 13예, 충격요법군 12예로 차이가 없었다(Table 5). 연구 기간중 인결합제로 사용된 탄산칼슘과 알루미늄 하이드록사이드의 평균용량은

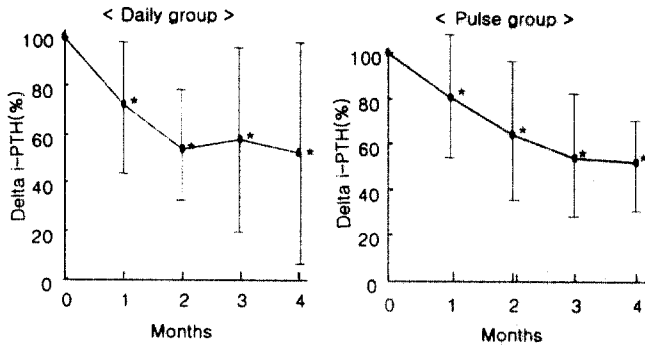


Fig. 1. Serial determination of delta i-PTH(%)[(Baseline i-PTH-Measured i-PTH)x100/Baseline i-PTH] in two groups.
*p<0.05 compared to baseline value.

Table 5. Comparison of Serum i-PTH Reduction Rate According to Calcitriol Therapy Between two Groups

	Daily group(N=17)	Pulse group(N=18)	p
i-PTH reduction rate* (%reduction/month)	25.4±22.7	19.5±12.6	NS
Number of patients with >50% of i-PTH reduction(%)	13(76.5)	12(66.7)	NS

* Mean ± SD, N.S. : not significant

양군간에 유의한 차이가 없었으며(3.2 ± 0.6 vs 3.0 ± 1.5 g/일, 1.1 ± 1.0 vs 0.8 ± 1.1 g/일), 연구 종료시 혈청 칼슘은 칼시트리올 투여 전과 비교하여 유의하게 증가하였으나(매일요법군; 9.5 ± 0.8 vs 10.6 ± 0.8 mg/dL, $p < 0.01$, 충격요법군; 9.3 ± 0.9 vs 10.1 ± 1.0 mg/dL, $p < 0.01$) 양군 사이에 차이는 없었다. 혈청 인은 연구 종료시 매일요법군 5.6 ± 1.6 mg/dL, 충격요법군 4.6 ± 1.0 mg/dL로 기저치에 비해 의미있는 차이가 없었고, 양군 사이에도 차이가 없었다(Fig. 2). 칼시트리올 투여중 고칼슘혈증(>11.0 mg/dL)은 매일요법군 4예에서 5회, 충격요법군 5예에서 8회 관찰되었고 양군 간에 차이는 없었다. 혈청 ALP는 연구 종료시 매일요법군 82.8 ± 35.6 IU/L, 충격요법군 108.6 ± 82.9 IU/L로 기저치에 비해 의미있는 차이가 없었고, 양군 사이에 차이가 없었다(Table 3, 4). 그런데 혈청 bone-specific ALP는 연구 종료시 매일요법군 28.1 ± 21.9 U/L으로 기저치에 비해 의미있게 감소하였으나($p < 0.05$), 충격요법군에서는 47.2 ± 36.7 U/L로 의미있는 차이가 없었다. Osteocalcin은 연구 종료시 매일요법군에서 $31.7 \pm$

6.4 ng/mL이었고, 충격요법군에서 36.7 ± 7.5 ng/mL로 기저치에 비해 변화하지 않았다(Fig. 3). 한편 치료 전의 i-PTH는 ALP($r=0.370$), bone-specific ALP($r=0.530$), osteocalcin($r=0.302$)의 기저치와 의미있는 양의 상관관계를 보였다($p < 0.01$, Fig. 4).

고 찰

만성 신부전 환자에서 발생하는 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료에 있어서 비타민 D 제제의 투여는 중요한 근간이 되고 있다. 최종 활성형 비타민 D인 칼시트리올의 결핍은 이차성 부갑상선 기능 항진증의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있으며, 이는 칼시트리올이 PTH 합성의 초기 단계인 pre-pro-PTH에 대한 mRNA의 전사를 억제시키고 부갑상선 세포의 증식을 억제시키는 효과가 있기 때문이다^{1, 8)}. 그러나 저용량의 칼시트리올을 장기적으로 매일 경구 투여할 경우 장내 칼슘과 인산염의 흡수가 증가되어 고칼슘혈증의 발생 빈도가 높을 뿐

아니라, 칼시트리올의 일부가 소장에서 파괴되고, 흡수된 일부는 간에서 활성이 감소되어 PTH 유전자 전사를 억제할 수 있는 고농도의 혈중 농도에 도달하기

어려운 것으로 알려져 왔다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 혈액투석 환자에서 칼시트리올을 정맥으로 투여하여 PTH의 효과적인 감소와 혈청 칼슘의 경한

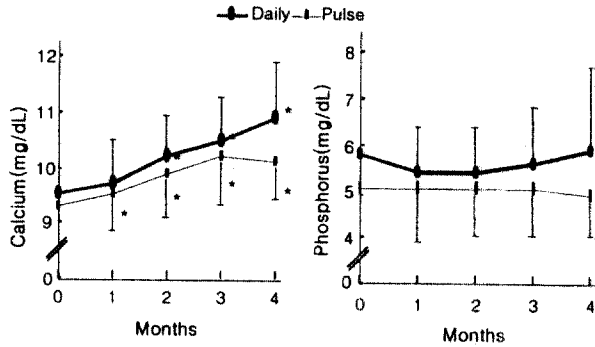


Fig. 2. Comparisons of serum calcium and phosphorus following calcitriol therapy in two groups.
*: p < 0.05 compared to baseline value.
Daily : daily group, Pulse : pulse group.

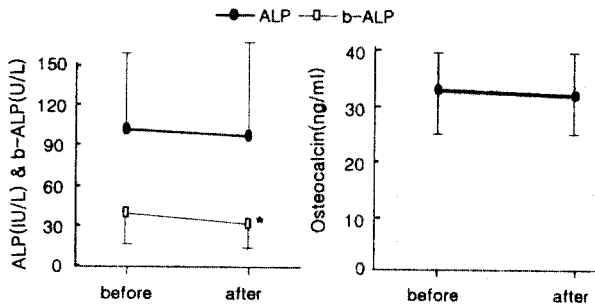


Fig. 3. Comparisons of serum ALP, bone ALP and osteocalcin between before and after calcitriol therapy in all patients.
*: p < 0.05 compared to baseline value.

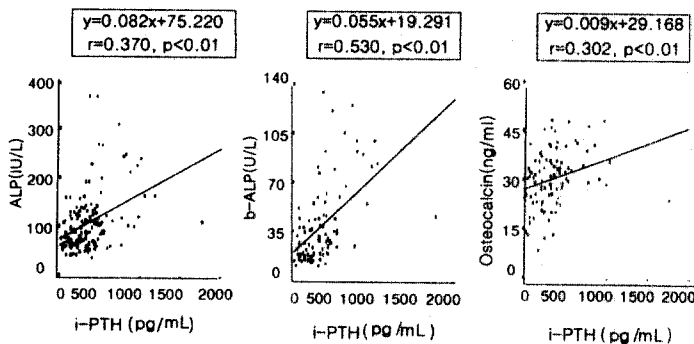


Fig. 4. Correlations between the baseline level of i-PTH and ALP, bone ALP, and osteocalcin.

증가와 더불어 골 조직 소견의 호전을 보고한 바 있다⁹⁾. 그러나 이후의 전향적인 대조 연구들에서는 투여 방법이나 간격의 차이가 치료효과나 안전성에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되기도 하였다¹⁰⁻¹²⁾.

CAPD 환자는 혈액투석 환자와는 달리 칼시트리올의 정맥 투여가 용이하지 않기 때문에, 칼시트리올의 복강내 주입이나 피하주사, 경구복용 등의 여러 방법에 대한 연구가 진행되어 왔는데^{4, 13-16)}, 최근 국내에서 피하주사, 경구복용, 복강내 주입의 세가지 방법을 비교해 본 결과 투여 경로에 따른 PTH의 억제 효과에는 차이가 없었으나, 복막염과 고칼슘혈증을 포함한 투여중의 합병증 및 환자의 순응도를 고려할 때 경구 투여를 권유할 수 있다고 하였다¹⁷⁾.

칼시트리올 경구 충격요법은 간헐적으로 고용량의 칼시트리올을 투여하는 방법으로 부갑상선 기능을 효과적으로 억제하면서도 혈청 칼슘의 상승정도가 낮은 것으로 보고된 바 있다^{4, 18)}. 그러나 경구 충격요법 역시 저용량의 칼시트리올로도 고칼슘혈증이 유발 가능하다는 보고도 있어 그 효과와 안전성에 대해서는 아직 논란이 많은 상태이다⁶⁾. 최근 CAPD 환자에서 칼시트리올의 경구 충격요법(매주 2회 3 μ g 투여)과 경구 매일요법(매일 0.75 μ g 투여)의 효과를 비교한 결과, 두 방법 모두 i-PTH를 효과적으로 감소시켰고 고칼슘혈증의 빈도도 낮아 안전한 방법이라고 보고되기도 하였는데¹⁹⁾, 고칼슘혈증은 취침 전에 칼시트리올을 투여하고 저칼슘 투석액을 사용함으로써 감소시킬 수 있을 것이라고 하였다. 또한 이들은 약동학적 연구를 통해 경구 충격요법시 칼시트리올의 최고 혈중농도가 훨씬 높았음에도 불구하고 매일요법군과 치료 효과에 차이가 없었기 때문에 PTH 분비를 억제하는데 있어서 칼시트리올의 최고 혈중농도보다는 총 투여량이 더 중요하다고 하여, 이전에 최고 혈중농도가 생리적인 비타민 D 농도 이상으로 유지되는 간헐적인 충격요법이 이차성 부갑상선 기능항진증의 치료에 더 효과적이라는 가설^{18, 20, 21)}과는 다른 의견을 제시하였다.

본 연구에서는 i-PTH 200pg/mL 이상인 환자를 대상으로 하였고 추적기간중 i-PTH 100pg/mL 이하로 감소한 경우 칼시트리올의 투여를 중단하였다. 그러나 실제로 임상에서 이러한 일률적인 기준을 가지고 칼시트리올을 사용하기는 어렵다. 왜냐하면 말기 신부전 환자에서 정상적인 골 형태가 관찰되었던 환

자의 혈청 i-PTH 농도가 100-450pg/mL으로 그 범위가 넓다고 보고되어, 혈액투석 환자에서는 i-PTH 200pg/mL, 복막투석 환자에서는 300pg/mL 정도가 약 80%의 환자에서 정상적인 골 형태를 예측할 수 있는 수치가 된다는 것이다^{22, 23)}. 따라서 말기 신부전증 환자에서 신성 골이양증을 유발하는 기전에 부갑상선 기능항진증뿐 아니라 다른 여러 인자가 관여하는 것으로 생각되어 칼시트리올 치료는 단순히 혈청 i-PTH 농도를 목표로 해서 이루어지면 안되며 환자 개개인에 맞추어서 적용되어야 할 것으로 사료된다.

혈청 ALP는 골 무기질대사의 지표로 이용될 수 있으며, 정상의 2배 이상 증가된 경우 부갑상선 기능항진증 또는 혼합형 골질환을 시사하고 골이영양증 치료시 골 치유의 지표로 유용한 것으로 보고되기도 하였다. 특히 조골세포의 합성 산물의 하나인 b-ALP는 혈청 ALP가 정상인 경우에도 증가될 수 있는데^{24, 25)}, 혈액투석 환자에서 i-PTH가 ALP 및 b-ALP와 유의한 양의 상관관계를 보였다는 보고²⁶⁾처럼 본 연구에서도 유의한 양의 상관관계를 관찰하였다. 그러나 본 연구에서 ALP는 칼시트리올 투여에 따라 의미있게 변화하지는 않았는데 이는 관찰기간이 짧았고, 치료 전 ALP가 정상 범주에 포함되는 환자들에게서는 ALP의 감소 소견이 뚜렷하게 관찰되지 않았기 때문으로 생각된다. 그런데 b-ALP는 칼시트리올 투여 후 의미있게 감소함을 관찰할 수 있었다. 조골세포에서만 합성되어 혈청내로 분비되고 조골세포의 활성도와 골교체를 반영하는 지표로 알려진 osteocalcin은 i-PTH, ALP와 양의 상관관계가 있다고 보고되기도 하였으며²⁶⁾, 본 연구에서도 i-PTH와 유의한 양의 상관관계를 관찰할 수 있었다.

결론적으로 CAPD 환자에서 동반된 경증 혹은 중등도의 이차성 부갑상선 기능항진증의 치료에 있어서 칼시트리올의 투여는 효과적인 치료법으로 사료되며, 투여방법에 따른 차이 즉, 매일요법과 간헐적 충격요법 사이에는 치료효과나 혈중칼슘과 인의 농도의 변화에 차이는 없었지만, 양군에서 고 칼슘혈증이 관찰되는 바 혈청칼슘과 인의 농도를 정기적으로 추적 관찰하면서 투여해야 할 것으로 사료된다.

= Abstract =

Comparison Between Oral Pulse and Daily Calcitriol(Calcio[®]) Therapy in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis(CAPD) Patients with Secondary Hyperparathyroidism

Dong Ryeol Ryu, M.D., Hyun Jin Noh, M.D.
Tae Hyeon Yoo, M.D., Hyun Jeong Roh, M.D.
Hyang Sook Yoon, R.N.^{*}, Jae Ha Hwang, M.D.
Hyun Yong Song, M.D., Sug Kyun Shin, M.D.
Shin Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.
Sung Kyu Ha, M.D., Ho Yung Lee, M.D.
and Dae Suk Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University
College of Medicine, The Institute of Kidney
Disease, Yonsei University, CAPD unit,
Severance Hospital Seoul, Korea

The most widely used method for treatment of secondary hyperparathyroidism(SH) in CAPD patients has been the administration of calcitriol by oral route. In this study, we compared the efficacy and safety of daily low dose calcitriol therapy with those of intermittent high dose pulse therapy. The study group consisted of 38 patients undergoing CAPD with serum intact PTH level of more than 200pg/mL. Twenty patients were randomly administered daily low dose calcitriol(0.25 µg/day for 1 month followed by 0.5 µg daily dose for the next 3 months) while 18 patients were given intermittent pulse therapy(0.5 µg-0.5 µg-0.75 µg 3 times a week for 1 month, increased to 1.0 µg-1.25 µg-1.25 µg 3 times a week for the next 3 months). Thirty five patients completed the study: 17 on daily oral calcitriol (M:F=0.7:1, mean age=47.3±10.6 years, mean duration of CAPD=48.9±41.1 months), and 18 on oral pulse calcitriol(M:F=1.6:1, mean age=41.5±12.7 years, mean duration of CAPD=49.2±41.6 months). The baseline serum levels of calcium, phosphorus, i-PTH, alkaline phosphatase, and total CO₂ were not different between daily and pulse group(9.5±0.8 vs 9.3±0.9mg/dL, 5.8±1.3 vs 5.1±1.2mg/dL, 443.1±162.5 vs 546.±385.9pg/mL, 91.8±47.7 vs 108.9±66.5IU/L, 23.7±1.9 vs 25.5±2.0mEq/L, p>0.05, respectively). The i-PTH level decreased significantly in daily calcitriol group after 1 month(332.8±214.8pg/mL, p<0.01), and at final evaluation(180.4±254.8pg/mL, p<0.01). In pulse calcitriol group, i-PTH level also decreased significantly to 400.4±225.8pg/mL(p<0.05), 89.4±122.6 pg/

mL(p<0.01), respectively. The rate of decline in i-PTH level from baseline were similar(daily=25.4±22.7 vs pulse=19.5±12.6%decline/month, p>0.05). The serum calcium increased similarly in both groups after treatment(daily=10.6±0.8 vs pulse=10.1±1.0mg/dL, p>0.05). Hypercalcemia(>11.0mg/dL) was rarely observed in all patients(daily=5, pulse=8 episodes). In conclusion, both daily and pulse calcitriol therapy were similarly effective and safe in control of SH.

Key Words : Calcitriol, Secondary hyperparathyroidism, CAPD

참 고 문 헌

- 1) Silver J, Russell J, Sherwood LM: Regulation by vitamin D metabolites of messenger RNA for pre-pro-parathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4270-4273, 1985
- 2) Andress DL, Endres DB, Maloney NA, Kopp JB, Coburn JW, Sherrard DJ: Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1163-1169, 1986
- 3) Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, Marie A, Moriniere P, Guerin J, Bouillon R, Fournier A: Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 73:516-524, 1991
- 4) Scanziani R, Dozio B, Bonforte G, Surian M: Effects of calcitriol pulse therapy per os in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 10:270-274, 1994
- 5) Juergensen P, Santacroce S, Mooraki A, Cooper K, Finkelstein FO, Kliger AS: Pulse oral calcitriol to treat hyperparathyroidism in 43 CAPD patients. *Adv Perit Dial* 10:259-260, 1994
- 6) Bechtel U, Mucke C, Feucht HE, Schiffl H, Sitter T, Held E: Limitations of pulse oral calcitriol therapy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 25: 291-296, 1995
- 7) Felipe C, Miranda B, Selgas R, Martinez ME, Miguel JL, Moreno F, Caparros G, Torie A, Sicilia LS: Secondary hyperparathyroidism in CAPD patients: its suppressibility with high doses of calcitriol. *Adv Perit Dial* 6:238-241, 1990
- 8) Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinol* 117:2114-2119, 1985

- 9) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984
- 10) Fischer ER, Harris DC: Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 40:216-220, 1993
- 11) Levine BS, Song M: Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7:488-496, 1996
- 12) Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, Lobaugh BA: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45:1710-1721, 1994
- 13) Salusky IB, Fine RN, Kangaroo H, Gold R, Paurier L, Goodman WG, Brill JE, Gilli G, Slatopolsky E, Coburn JW: "High dose" calcitriol for control of renal osteodystrophy in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 32:89-95, 1987
- 14) Delmez JA, Dougan CS, Gearing BK, Rothstein M, Marcos R, Windus DW, Rapp N, Slatopolsky E: The effects of intraperitoneal calcitriol on calcitriol on calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 31:795-799, 1987
- 15) Selgas R, Martinez ME, Miranda B, Bajo MA, Romero JR, Ausejo M, Sanchez-Cabezudo MJ, Lopez-Revuelta K, Sanchez-Sicilia L: The pharmacokinetics of a single dose of calcitriol administered subcutaneously in CAPD patients. *Perit Dial Int* 13:122-125, 1993
- 16) Rolla D, Paoletti E, Marsano L, Mulas D, Peloso G, Cannella G: Effects of subcutaneous calcitriol administration on plasma calcium and parathyroid hormone concentrations in CAPD uremic patients. *Perit Dial Int* 13:118-121, 1993
- 17) 이인희, 강신옥, 노현진, 신석균, 김은경, 최규현, 하성규, 유형식, 이호영, 한대석: 지속성 외래 복막투석 환자에서 투여경로에 따른 칼시트리올 효과의 전향적인 비교연구. *대한신장학회지* 18:148-158, 1999
- 18) Martin KJ, Ballal HS, Domoto DT, Blalock S, Weindel M: Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: preliminary observations. *Am J Kidney Dis* 19:540-545, 1992
- 19) Moe SM, Kraus MA, Gassensmith CM, Fineberg NS, Gannon FH, Peacock M: Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 13:1234-1241, 1998
- 20) Caravaca F, Cubero JJ, Jimenez F, Lopez JM, Aparicio A, Cid MC, Pizarro JL, Liso J, Santos I: Effect of the mode of calcitriol administration on PTH-ionized calcium relationship in uraemic patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 10:665-670, 1995
- 21) Reichel H, Szabo A, Uhl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxy vitamin-D3 in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44:1259-1265, 1993
- 22) Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH: Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 26:622-631, 1995
- 23) Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y: Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 26:836-844, 1995
- 24) Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC: Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialyzed patients. *J Am Soc Nephrol* 7:506-512, 1996
- 25) Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y, Takagi Y, Yoshida A, Nagaoka K, Kikawada R, Marumo F: The "oral 1,25(OH)2D3 pulse therapy" in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 57:23-28, 1991
- 26) Jarava C, Armas JR, Salgueira M, Palma A: Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 11(S3):43-46, 1996