

# 중증 부갑상선 기능항진증에서 부갑상선 결절내 Calcitriol 직접 주입술 및 충격요법 병용치료의 장기간 연구결과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

신석균 · 황재하 · 송현용 · 노현진 · 강신욱  
최규현 · 임승길 · 하성규 · 한대석 · 이호영

## (요 약)

초음파 검사상 부갑상선 결절의 직경이 0.5-1cm 혹은 부피가 0.5cm<sup>3</sup> 이상인 경우이거나 i-PTH가 1,000pg/ml 이상을 나타내는 이차성 부갑상선 기능항진증은 calcitriol의 경구나 정주 충격요법에 저항성을 나타낼 수 있기 때문에 중증 혹은 저항성 부갑상선 기능항진증으로 불리어 지고 있다. 이런 중증 부갑상선 기능항진증 발생은 부갑상선내 비타민 D 수용체 수가 현저히 감소하여 어느 정도의 초생리적인 비타민 D의 혈중 농도에도 불구하고 부갑상선에 그 작용을 나타내지 못하는 것이 그 원인으로 알려져 있다. 이에 저자 등은 이런 환자들을 대상으로 초음파 감시하 부갑상선 결절내 calcitriol을 직접 주입하여 비타민 D 수용체 수의 상향조절(up-regulation)을 유도한 후 calcitriol 충격요법을 병행하는 것이 부갑상선 호르몬의 분비를 억제시킬 수 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

1997년 10월부터 1999년 6월까지 연세의료원에 내원한 중증 부갑상선 기능항진증을 가진 투석환자를 대상으로 부갑상선 결절내 3회 연속 calcitriol(Bonky® 1 µg/ml) 직접 주입술을 시행한 후 calcitriol을 1일 0.75-1.0 µg로 주 3회 경구 혹은 정주로 충격요법을 시행하였다. 치료와 함께 i-PTH, 칼슘, 인, 그리고 초음파 검사를 치료시작 후 1주일, 1개월, 6개월, 및 1년에 추적 관찰하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 대상 환자는 23예(혈액투석 환자 9예, 복막투석 환자 14예) 이었으며 남녀비는 0.9:1, 평균나이는 42.3세, 평균 투석기간은 9.5년이었다. 원인질환으로는 만성 사구체신염이 14예(60.9%), 고혈압 4예(17.4%), 낭창성 신염 2예(8.7%), 기타 3예(13.0%)였다. 치료 전 혈중 i-PTH 1355.3±379.4pg/ml, 칼슘 11.3±1.1mg/dL, 인 5.6±1.0mg/dL이었으며, 초음파 검사상 부갑상선 결절의 수는 1.3±0.5개, 결절들의 총 부피는 1.97±1.54cm<sup>3</sup>이었다.

2) 전체 환자에서 혈중 i-PTH(각각 1355.3±379.4 vs. 900.6±290.6, 702.2±253.8, 569.2±287.8, 599.3±491.3pg/ml, p<0.05)와 결절의 부피(각각 1.97±1.54 vs. 1.62±1.60, 1.61±1.63, 1.52±1.61, 1.64±1.70cm<sup>3</sup>, p<0.05)는 치료 전과 비교하여 치료 후 1주부터 유의하게 감소하여 1년까지 지속되었으며, 칼슘(각각 11.3±1.1 vs. 10.7±0.7, 10.5±0.6mg/dL, p<0.05)과 인(각각 5.6±1.0 vs. 4.9±1.1, 5.2±0.7mg/dL, p<0.05)은 치료전과 비교하여 치료 후 1개월까지는 차이를 보이지 않다가 6개월 이후부터 의미 있게 감소하였으며 1년까지 유지되었다.

3) 치료과정에서 완전 반응군(complete response group: CR, i-PTH≤350pg/ml)이 8예(34.8%), 부분 반응군(partial response group: PR, 350<i-PTH≤550pg/ml)이 8예(34.8%),

\*본 연구는 1998년 연세대학교 의과대학 교수 연구비의 보조로 이루어졌음.

책임저자: 이호영 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 02)361-3522, Fax: 02)364-7655, E-mail: hyl@yumc.yonsei.ac.kr

비반응군(non-response group: NRG, 550pg/ml<i>i</i>-PTH) 7예(30.4%)를 나타내었으며, 비반응군 환자에서 3예(42.8%)에서 부갑상선 절제술을 시행 받았다.

4) 치료과정 중 *i*-PTH의 최대감소율(%)은 완전 반응군에서 79.3±13.2%, 부분 반응군에서 66.1±11.0%, 비반응군에서 42.5±15.2%로 각 군간 유의한 차이를 보여주었다( $p<0.05$ ). 완전 반응군에 비하여 부분 혹은 비반응군 모두에서 유의하게 차이를 보인 지표들은 *i*-PTH(각각 1001.7±150.2 vs 1521.8±328.3, 1569.2±344.3pg/ml,  $p<0.05$ )와 결절의 부피(각각 0.9±0.2 vs 2.3±1.0, 2.7±2.2cm<sup>3</sup>,  $p<0.05$ )였으며, 이 두가지 지표는 반응군에 영향을 미치는 위험인자로 나타났다(로지스틱 다변량 회귀분석에 의하여, *i*-PTH:r=0.555,  $p=0.001$ , 결절부피:r=0.385,  $p=0.011$ ).

5) 완전 반응군의 *i*-PTH 평균과 표준편차를 합한 값의 근사치인 1,200pg/ml을 기준으로 하였을 때 이보다 작은 *i*-PTH를 보인 환자에서 완전 반응을 보일 양성 예측도는 77.8%, 음성 예측도는 92.8%를 나타내었으며, 완전 반응군 결절부피의 평균과 표준편차를 합한 값의 근사치인 1.5cm<sup>3</sup>을 기준으로 하여 이보다 작은 결절부피를 가진 환자에서 완전 반응을 보일 양성 예측도는 87.5%, 음성 예측도는 93.3%를 나타내었다.

6) 치료기간 동안에 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

결론적으로 부갑상선 결절내 calcitriol의 직접 주입술과 함께 calcitriol 충격요법의 병행은 중증 부갑상선 기능항진증을 보이는 투석환자에서, 특히 *i*-PTH가 1,200pg/ml 이하이거나 결절의 총 부피가 1.5cm<sup>3</sup> 이하인 경우, 높은 반응율을 나타내었다. 그렇지만 *i*-PTH가 1,200pg/ml 이상이거나 결절의 부피가 1.5cm<sup>3</sup> 이상인 환자에서는 더 많은 횟수의 calcitriol 주입술 후 충격요법 병행에 대한 전향적 연구나 수술적 요법에 대한 권유가 필요할 것으로 사료된다.

## 서 론

말기 신부전증 환자에서 삶의 질에 영향을 미칠 수 있는 주요한 합병증 중에 하나가 신성 골이영양증으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 이런 신성 골이영양증 중에서, 치료의 가능성 때문에, 고교체 질환군(high turnover disease group)에 대한 관심이 증가되고 있다.

고교체성 신성 골이영양증은 만성 신부전증 환자에서 저칼슘혈증(hypocalcemia)<sup>2)</sup>, 고인산염혈증(hyperphosphatemia), 그리고 혈중 calcitriol 농도의 감소 등이 원인이 되어 발생하는 것으로 알려진 이차성 부갑상선 기능항진증이<sup>3-6)</sup> 주요한 원인이 되고 있다. 혈중 부갑상선 호르몬을 적절한 농도로 유지하는 것이 고교체군 환자들의 치료에 목표가 되고 있으며, 치료방법으로는 적절한 혈중 인과 칼슘농도의 유지와 함께 calcitriol의 경구 충격요법(oral pulse therapy)이나 정주요법(intravenous injection therapy) 등이 이용되고 있다<sup>7-13)</sup>. 이런 치료법은 혈중내 calcitriol의 농도를 높임으로써 소화관을 통한 칼슘의 흡수가 증가되어 혈중

칼슘농도의 증가를 유도하고 이로써 부갑상선 호르몬의 생성을 억제하는 것이다<sup>2)</sup>. 다른 기전으로는, calcitriol이 preproparathyroid hormone을 생성하기 위한 m-RNA의 전사(transcription) 과정을 억제하는데, 혈중내 calcitriol의 농도가 증가하면 부갑상선내 비타민 D 수용체가 상향조절(up-regulation)됨으로써 부갑상선에 대한 calcitriol의 영향이 증가하게되고 이로써 더욱 강력하게 전사과정을 억제하게되어 부갑상선 호르몬의 생산을 억제하는 것이다<sup>14-16)</sup>.

그렇지만, 초음파 소견상 부갑상선 과형성 결절의 직경이 0.5-1cm 이상이거나 부피가 0.5cm<sup>3</sup> 이상인 경우 혹은 혈중 *i*-PTH가 1,000pg/ml 이상으로 증가된 중증 부갑상선 기능항진증 환자의 경우에는 이런 calcitriol 치료법에 저항성을 보일 수 있다<sup>17)</sup>. 이런 중증 부갑상선 기능항진증에서는 부갑상선내 비타민 D 수용체의 수가 현저히 감소하여<sup>18)</sup> 경구나 정주요법에 의하여 증가되는 calcitriol의 용량으로는 비타민 D 수용체의 상향조절을 유도하기 어렵고, 보다 높은 용량의 calcitriol을 사용하면 고인혈중, 고칼슘혈증 등이 합병되기 때문에 치료로서 용이하지 않다<sup>19-22)</sup>. 이런 중증

부갑상선 기능항진증의 치료는 수술적 요법으로<sup>23)</sup> 부갑상선 전절제술 및 부분절제술과 비수술적 요법으로 부갑상선 과형성 결절내 에탄올의 직접 주입술<sup>24-27)</sup> 등이 시도되고 있지만, 환자의 저조한 순응도, 저칼슘혈증 및 시술자체에 의한 합병증 등의 문제로 많이 시행되지 못하고 있으며, 더욱이 환자 예후에 대한 장기간 비교연구 결과가 없는 실정이고 시술 후 부갑상선 호르몬이 과다하게 감소하여 신성 골이영양증 중의 하나인 무형성 골질환(aplastic bone disease)을 유도할 수 있기 때문에 논란이 되고 있는 상태이다<sup>28)</sup>.

이에 연구자 등은 중증 이차성 부갑상선 기능항진증 환자를 대상으로, 비교적 간편하고 부작용의 발생이 크게 염려되지 않는 방법으로 생각되는, 초음파 감시하에 부갑상선 결절내 calcitriol의 직접 주사를 시행하였다. 이런 치료법은 부갑상선내에 국한적으로 calcitriol의 농도를 최대화하여 부갑상선내 비타민 D 수용체의 수를 급격히 상향 조절한 후 calcitriol 경구 혹은 정주로 충격요법을 병행함으로써 부갑상선 호르몬의 생성을 억제시키면서 고칼슘혈증이나 고인혈중 등과 같은 전신적 부작용의 감소와 함께 과형성 결절의 크기를 감소시킬 것으로 사료되어 본 연구를 시행하게 되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1997년 10월부터 1999년 6월까지 연세의료원에 내원한 투석환자들 중에서 부갑상선 기능항진증을 보이면서 다음의 포함기준을 만족하는 23예를 대상으로 하였다.

#### 1) 포함 기준

① 이차성 부갑상선 기능항진증을 진단받고 calcitriol 충격요법을 2개월 이상 시행받았지만 혈중 i-PTH 농도가 1,000pg/ml 이상인 환자.

② 경부 초음파 검사상 균질성 저에코음영 결절(homogeneous hypoechoic mass)이 1개 이상 관찰되면서 최대 직경이 1cm 이상이거나 부피가 0.5cm<sup>3</sup> 이상을 보이는 환자.

③ 초음파 유도하 부갑상선 과형성 결절을 세침흡입 생검하여 부갑상선 조직이 확인된 경우나 <sup>99m</sup>Tc-Sesta-MIBI 부갑상선 주사에서 배경으로 갑상선 동위원소 섭취가 충분히 있으면서 4시간 지연 동위원소 섭

취(4hour-delayed uptake)가 지속적으로 부갑상선 결절부위에 관찰됨으로써 초음파에서 관찰된 결절이 부갑상선 결절로 추정될 수 있는 환자.

④ 부갑상선 절제술의 필요성에 대하여 설명하였지만 동의하지 않은 환자.

⑤ 본 연구에 동의하고 가능성 있는 부작용(일시적인 음성의 변화, 출혈, 피하혈종, 심부정맥 등)과 재발 가능성에 대하여 이해를 한 환자.

### 2) 제외 기준

① Calcitriol 주입술에 대하여 동의하지 않은 환자.

② 경부 피부에 급성 염증 등으로 인하여 천자 및 calcitriol 주입 통로의 확보가 어려운 환자.

③ 부갑상선 결절이 초음파 유도하 calcitriol 직접 주입을 위한 목표표로서 위치가 용이치 않은 경우.

④ 이소성 부갑상선 과형성 결절(ectopic parathyroid nodule)이 함께 있는 환자.

⑤ 심한 출혈경향을 보이는 환자.

⑥ 직접 calcitriol 주입술 후 시행하는 calcitriol 충격요법을 지속적으로 시행 받지 않은 환자.

## 4. 방법

### 1) 부갑상선 초음파 검사

경부 초음파(ACUSON computer SONO, 7.0MHz probe) 검사에서 균질성 저에코음영 결절을 부갑상선의 과형성 결절로 추정하고 수를 확인하였다. 관찰된 모든 결절의 종단면과 횡단면을 투시하여 최대의 넓이, 길이, 깊이를 측정 3차원적 부피( $V = \pi \times \text{width} \times \text{depth} \times \text{length} / 6, \text{cm}^3$ )를 계산한 후 합산하여 주입할 calcitriol의 용량(Bonky<sup>®</sup> 1μg/ml)으로 정하였다(Fig. 1). 초음파 검사는 치료 경과에 따라서 결절들의 크기나 결절내 에코음영의 변화를 추적 관찰하기 위하여 치료 시작 후 1주일, 1개월, 6개월 및 1년에 시행하였다.

### 2) <sup>99m</sup>Tc-Sesta MIBI 부갑상선 주사

부갑상선 주사를 시행하여 이소성 부갑상선 결절이 있는지를 확인하고, 초음파에서 과형성 결절로 의심되었던 부위와 같은 위치에서 4시간 지연된 동위원소 섭취가 지속적으로 남아 있으면 부갑상선 주사상 과형성 결절로 간주하였다(Fig. 2).

### 3) 초음파 유도하 calcitriol 주입술 후 calcitriol 충격요법

경부 초음파 검사에서 발견된 부갑상선 결절내에 측정된 3차원 부피와 동량의 Bonky<sup>®</sup>(1μg/ml)를 초음

*Fig. 1. A representative dialysis patient with a single enlarged parathyroid gland larger than 1cm<sup>3</sup>. Transverse scan(a) of thyroid lobe shows small, 12.6mm right inferior parathyroid gland(G), and sagittal scan(b) of same gland shows diameter of 18.3mm (T=thyroid, C=carotid artery, V=internal jugular vein).*

*Fig. 2. <sup>99m</sup>Tc Sesta MIBI scan for enlarged or ectopic parathyroid gland. Initial scan(a) shows diffuse uptake on thyroid area and hot-uptake on right lower parathyroid gland, and 4 hours delayed scan(b) shows only hot-uptake of parathyroid gland.*

과 유도하에 주입하였다. 이때 사용한 주사바늘은 PEIT (percutaneous ethanol injection therapy) needle (21G)를 사용하였고, 주입시 통증을 고려하여 천천히 주입하면서 주사바늘 끝이 결절 중심부에 있는 지를 지속적으로 확인하였다(Fig. 3). 2-3일 간격으로 반복하여 calcitriol 주입술을 시행하여 1주일 동안에 3회를 실시하였으며, 마지막 3회 주입술이 종료된 다음날부터 경구 혹은 정주로 1일 Rocaltrol® 0.75-1.0 µg을 1주일에 3회 투여하면서 혈중 칼슘과 인 농도에 따라서 그 용량을 조절하였다.

#### 4) Intact PTH의 측정

혈청내 i-PTH를 측정하기 위하여 EDTA 튜브에

전혈을 채취하였으며, 원심분리 후 방사면역학적 검사법(INTACT PTH Parathyroid Hormone 100T Kit-Nichols Ins., USA)을 이용하여 측정하였다. 주입술을 시행하기 전과 시행 후 1주, 1개월, 6개월, 그리고 1년에 측정하여 관찰하였다.

#### 5) 기타 생화학적 지표들

칼슘, 인, alkaline phosphatase 등은 표준방법으로 측정하였다.

## 결 과

### 1. 전체 환자의 임상적 특성

대상 환자는 23예(혈액부석 9예, 지속성 외래 복막 투석 14예)였으며, 평균 투석기간은 9.5년, 평균 나이는 42.3세, 남녀비는 11:12, 말기 신부전증의 원인질환으로는 만성 사구체신염이 14예(60.9%), 고혈압성 신경화증 4예(17.4%), 낭성 사구체신염 2예(8.7%), 원인미상이 3예(13.0%) 이었다. 치료전 혈청학적 지표들은 i-PTH  $1355.3 \pm 379.4$ pg/ml, 칼슘  $11.3 \pm 1.1$ mg/dL, 인  $5.6 \pm 1.0$ mg/dL, 경부 초음파 검사상 평균 부갑상선 결절의 수는  $1.3 \pm 0.5$ 개, 총 결절의 3차원적인 부피는  $1.97 \pm 1.54$ cm<sup>3</sup>이었다(Table 1).

### 2. 치료에 따른 혈청학적 지표와 결절의 크기 변화

전체 환자에서 i-PTH(각각  $1355.3 \pm 379.4$  vs.  $900.6 \pm 290.6$ ,  $702.2 \pm 253.8$ ,  $569.2 \pm 287.8$ ,  $599.3 \pm 491.3$ pg/ml,  $p < 0.05$ )와 결절의 부피(각각  $0.9 \pm 0.2$  vs.  $2.3 \pm 1.0$ ,  $2.7 \pm 2.2$ cm<sup>3</sup>,  $p < 0.05$ )는 치료 전과 비교하여 치료시작 후 1주일부터 유의하게 감소하였으며 이후 지속적으로 감소하거나 감소된 상태로 유지되었으며, alkaline phosphatase(각각  $533.5 \pm 754.8$  vs.  $365.2 \pm 396.2$ ,  $339.9 \pm 366.8$ ,  $43.8 \pm 594.7$  IU/L,  $p < 0.05$ )는 치료시작 후 1개월부터 유의하게 감소하였으며, 칼슘(각각  $11.3 \pm 1.1$  vs.  $10.7 \pm 0.7$ ,  $10.5 \pm 0.6$ mg/dL,  $p < 0.05$ )과 인(각각  $5.6 \pm 1.0$  vs.  $4.9 \pm 1.1$ ,  $5.2 \pm 0.7$ mg/dL,  $p < 0.05$ )은 치료 후 6개월부터 유의하게 감소되었다(Table 2).

### 3. 치료 반응군에 따른 i-PTH의 변화와 치료기간중 최대 i-PTH 감소율

치료기간중 최대 감소된 i-PTH의 농도가 350pg/

Fig. 3. Sonogram used to monitor direct injection of calcitriol therapy into enlarged gland. Transverse scan shows a tip (arrow) of PEIT needle in homogenous hypoechoic mass (G).

Table 1. Clinical Characteristics of All Patients (N=23)

Age(years)	42.3±10.4
Sex(M:F)	11:12
Underlying disease: Chronic GN	14(60.9%)
Hypertension	4(17.4%)
Lupus nephritis	2( 8.7%)
Unknown	3(13.0%)
Mode of dialysis(patients) HD: CAPD	9:14
Duration of dialysis(years)	9.5±2.9
Serological parameters:	
Intact PTH(pg/ml)	1,355.3±379.4
Calcium(mg/dL)	11.3±1.1
Phosphate(mg/dL)	5.6±1.0
US findings of glands:	
Number	1.3±0.5
Total 3D-volume(cm <sup>3</sup> )	1.97±1.54

GN: glomerulonephritis, 3D: three dimension

Table 2. Changes of Serologic Markers and Gland Vol. during the Treatment in All Patients(N=23)

Variable	Before	1 week	1 month	6 months	1 year
i-PTH(pg/ml)	1,335.3±373.4*	900.6±290.6 <sup>a</sup>	702.2±253.8 <sup>a</sup>	569.2±287.8 <sup>a</sup>	599.3±491.3 <sup>a</sup>
ALP(IU/L)	533.5±754.8	450.2±563.6	365.2±396.2 <sup>a</sup>	339.9±366.8 <sup>a</sup>	403.8±594.7 <sup>a</sup>
Ca(mg/dL)	11.3±1.1	11.2±0.8	11.2±0.8	10.7±0.7 <sup>a</sup>	10.5±0.6 <sup>a</sup>
Phosphate(mg/dL)	5.6±1.0	5.5±1.2	5.5±1.2	4.9±1.1 <sup>a</sup>	5.2±0.7 <sup>a</sup>
Gland vol.(cm <sup>3</sup> )	1.9±1.5	1.6±1.6 <sup>a</sup>	1.6±1.6 <sup>a</sup>	1.5±1.6 <sup>a</sup>	1.6±1.7 <sup>a</sup>

\*: Mean±S.D., a:  $p < 0.05$  compared to "Before" by ANOVA test

ml 이하로 감소되었으면 완전 반응군, 350에서 550pg/ml 사이면 부분 반응군, 그리고 550pg/ml 이상이면 비반응군으로 나누었을 때 완전 반응군은 8예(34.8%), 부분 반응군 8예(34.8%), 비반응군 7예(30.4%)를 나타내었으며, 비반응군중 3예(42.8%)에서 부갑상선 절제술을 시행 받았다(Table 3). 각 군과 평균 i-PTH의 변화 및 calcitriol 총격요법 평균 용량( $\mu\text{g}/\text{week}$ )은 Fig. 4에 나타내었으며, 연구시작 전 사용된 평균 calcitriol의 양은 주당  $1.87 \pm 0.54 \mu\text{g}$ 이었으며 치료시작 후 1주일까지는  $2.14 \pm 0.51 \mu\text{g}$ , 1주일부터 1개월까지는  $2.31 \pm 0.74 \mu\text{g}$ , 1개월부터 6개월까지는  $1.85 \pm 0.68 \mu\text{g}$ , 6개월부터 1년까지는  $1.21 \pm 0.87 \mu\text{g}$ 이었다. 치료기간 중 치료 전과 비교하여 i-PTH의 최대 감소율(%)은 완전 반응군에서  $79.3 \pm 13.2\%$ , 부분 반응군에서  $66.1$

$\pm 11.0\%$ , 비반응군에서  $42.5 \pm 15.2\%$ 로 각 군간 유의한 차이를 보여주었다( $p < 0.05$ )(Fig. 5).

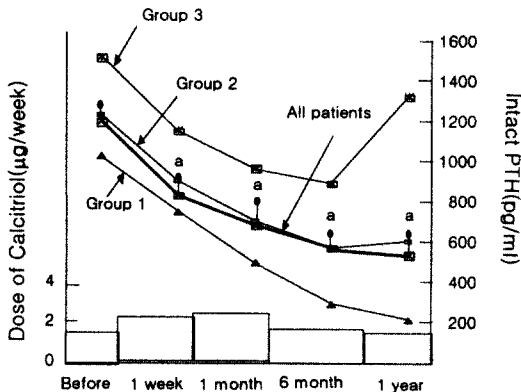
#### 4. 반응군간 임상적 및 혈형학적 지표들의 비교

평균 나이, 평균 투석기간, 그리고 평균 인의 농도는 각 반응군간 차이가 없었다. 부갑상선 절절의 부피(각각  $0.9 \pm 0.2$  vs  $2.3 \pm 1.0$ ,  $2.7 \pm 2.2 \text{cm}^3$ ,  $p < 0.05$ )와 i-PTH( $1001.7 \pm 150.2$  vs  $1521.8 \pm 328.3$ ,  $1569.2 \pm 344.3 \text{pg/ml}$ ,  $p < 0.05$ )는 부분 반응군과 비반응군에 비하여 유의하게 완전 반응군에서 낮았으며, alkaline phosphatase와 칼슘은 비반응군에 비하여 완전 반응군에서 유의하게 낮았지만 부분 반응군에는 차이가 없었다(Table 4). 치료에 완전 반응을 보이는데 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위하여 i-PTH, 부갑상선 절절의 부피, 나이, 투석기간, 칼슘, 인, alkaline

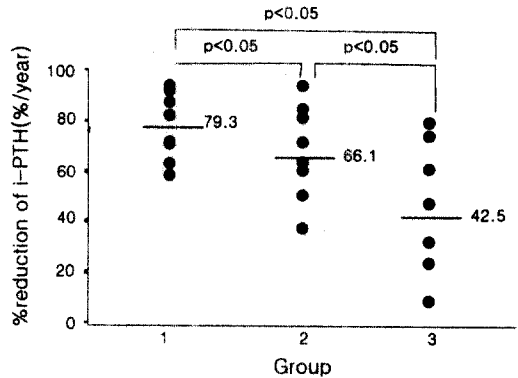
**Table 3. The Patterns of Response after Direct Calcitriol Injection Therapy in all Patients**

	Response		Non-response (G3)	
	Complete (G1)	Partial (G2)	No PTX	PTX
Category of i-PTH(pg/ml)	<350	350-550	550 ≤	
Numbers of patients(%)	8(34.8)	8(34.8)	4(17.4)	3(13.0)
Total(%)	16(69.6)		7(30.4)	

PTX : parathyroidectomy



**Fig. 4. The changing patterns of i-PTH and the dose of calcitriol after direct calcitriol injection and calcitriol pulse therapy(a:  $p < 0.05$  compared to baseline).**



**Fig. 5. The comparisons of the maximal percent reductions of i-PTH compared to baseline between groups.**

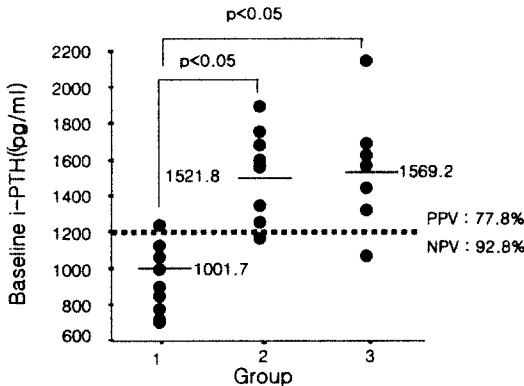
**Table 4. Comparisons of Clinical and Serological Baseline Markers Among the Groups**

Variable	Group 1	Group 2	Group 3
Age(year)	$46.8 \pm 14.6^c$	$41.1 \pm 6.2$	$38.6 \pm 7.8$
Duration(year)	$9.5 \pm 3.1$	$8.6 \pm 3.4$	$106. \pm 1.8$
i-PTH(pg/ml)	$1,001.7 \pm 150.2^{a,b}$	$1,521.8 \pm 328.3$	$1,569.2 \pm 344.3$
ALP(IU/L)	$156.1 \pm 45.3^b$	$598.8 \pm 1,059.8$	$890.4 \pm 656.9$
Ca(mg/dL)	$10.8 \pm 0.5^b$	$11.4 \pm 1.4$	$11.6 \pm 1.3$
Phosphate (mg/dL)	$5.7 \pm 1.1$	$5.9 \pm 1.2$	$5.0 \pm 0.6$
Gland volume ( $\text{cm}^3$ )	$0.9 \pm 0.2^{a,b}$	$2.3 \pm 1.0^a$	$2.7 \pm 2.2$

<sup>a</sup>: Mean  $\pm$  S.D., <sup>a</sup>:  $p < 0.05$  vs. group 2, <sup>b</sup>:  $p < 0.05$  vs. group 3

**Table 5. The Risk Factors Influencing the Response to Direct Calcitriol Injection Therapy by Logistic Multiple Regression Analysis**

Variables	Scores	r	p-value
Intact PTH(pg/ml)	11.147	0.555	0.001
Gland Vol.(cm <sup>3</sup> )	6.398	0.385	0.011
Age(year)	2.327	0.105	0.127
Duration(year)	0.000	0.000	1.000
Ca(mg/dL)	2.230	0.099	0.130
P(mg/dL)	0.220	0.000	0.639
Alkaline phosphatase(IU/L)	3.208	0.202	0.073

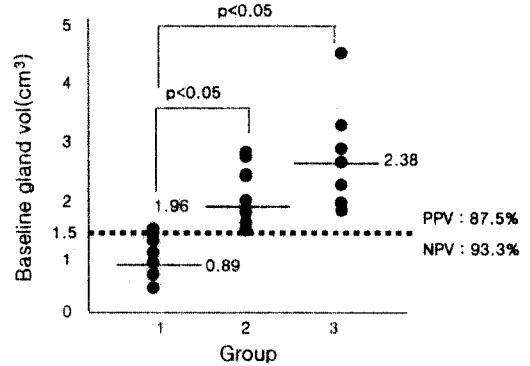


**Fig. 6. Comparisons of baseline i-PTH between groups and predictive value of complete response group in patients with i-PTH of less than 1,200pg/ml.**

phosphatase 등의 지표들을 이용한 로지스틱 다변량 회귀분석에서 i-PTH( $r=0.555$ ,  $p=0.001$ )와 결절의 부피( $r=0.385$ ,  $p=0.011$ )가 위험인자로 나타났다(Table 5).

### 5. 치료중 완전 반응군의 예측

치료 반응에 영향을 미치는 것으로 나타난 i-PTH와 결절의 부피를 이용한 완전 반응군의 예측은 완전 반응군 i-PTH의 평균과 표준편차를 합한 값의 근사값인 1,200pg/ml을 기준으로 하였을 때 i-PTH가 1,200pg/ml 이하인 환자에서 완전 반응군을 나타낼 양성 예측도(positive predictive value: PPV)는 77.8%, 음성 예측도(negative predictive value: NPV)는 92.8%를 나타내었으며(Fig. 6), 완전 반응군 결절 부피의 평균과 표준편차를 합한 값의 근사값인 1.5cm<sup>3</sup>을 기준으로 하였을 때 부갑상선 결절의 부피가 1.5cm<sup>3</sup> 이하인 환자들이 완전 반응을 보일 양성 예측도는



**Fig. 7. Comparisons of baseline gland volume between groups and predictive values of complete response group in patients with gland volume of less than 1.5cm<sup>3</sup>.**

87.5%, 음성 예측도는 93.3%를 나타내었다(Fig. 7).

### 6. 치료에 따른 부작용

연구기간중 발생 가능한 것으로 예측되었던 부작용들 즉, 음성의 변화, 부정맥, 피하출혈, 혈중 등은 관찰되지 않았다.

## 고 찰

투석환자에서 이차성 부갑상선 기능항진증은 고인혈중, 저칼슘혈증 및 혈중 활성형 비타민 D의 부족 등에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>1-6)</sup>. 이는 적절한 칼슘 농도와 활성형 비타민 D의 투여 및 혈중 인 농도의 조절 등으로 치료하고 있지만<sup>7, 8)</sup>, 장기간 투석환자에서 지속적으로 부갑상선 기능항진증이 발생할 수 있는데 이런 경우 calcitriol 충격요법이 효과적으로 부갑상선 호르몬 분비를 억제할 수 있는 것으로 보고되고 있다<sup>9-13)</sup>. 그렇지만 초생리적인 고용량의 calcitriol을 사용하는 경우 고인혈중이나 고칼슘혈증 등이 발생할 수 있기 때문에 지속적으로 사용하기가 어려울 수 있으며, 특히 초음파 검사상 부갑상선 결절의 최대 직경이 1cm 이상이거나 3차원적인 부피가 0.5cm<sup>3</sup> 이상인 경우에는 이런 고식적인 치료방법에 저항성을 보이는 경우가 많아 이들을 저항성 혹은 중증 부갑상선 기능항진증으로 불리어지고 있다<sup>17, 18, 23, 27)</sup>.

중증 이차성 부갑상선 기능항진증의 발생기전은 부갑상선 결절내 비타민 D의 수용체 수가 극도로 감소

하여 어느 정도의 초생리적인 calcitriol의 농도에 의해서 그 작용을 나타낼 수 없는 것이 주요한 원인으로 보고되고 있으며<sup>18)</sup>, 이외에도 결절의 과형성 및 세포의 비대성장과 함께 증식능이 증가하여 발생하는 것으로 알려지고 있다<sup>14, 15)</sup>. 그러므로 이런 환자에서 calcitriol 충격요법을 시행하면 부갑상선 호르몬 분비를 억제하지 못한채 고인혈중이나 고칼슘혈증 등의 부작용을 일으킬 수 있기 때문에 대개 수술적 치료가 권장되어 왔다. 그렇지만 수술 자체에 대한 환자들의 순응도가 저조하고 수술 후 발생할 수 있는 'Hungry bone syndrome'이나<sup>29)</sup> 저교체성 신성 골이영양증의 발생 가능성 때문에 수술적 요법의 합리성에 대하여 논란이 있는 상태이다<sup>28)</sup>. 다른 치료법으로 초음파 감시하 에탄올을 부갑상선 결절내 주입하여 탈수화 현상을 이용한 부갑상선 조직의 파괴와 섬유화 현상으로 부갑상선 호르몬의 분비를 억제하는 것이 유용하다는 보고들도 있다<sup>24-27)</sup>. 이런 에탄올 주입술은 재발 가능성과 주입시 반회후두신경 손상이 발생할 수 있기 때문에 치료법으로 추천하기에 용이하지가 않다. 이에 저자 등은 초음파 감시하 calcitriol을 직접 부갑상선 결절내 주입함으로써 결절내에만 국한되게 calcitriol의 농도를 증가시켜 부갑상선내 비타민 D 수용체 수의 상향 조절을 유도한 후 calcitriol 충격요법을 병행하는 것이 중증 부갑상선 기능항진증을 조절할 수 있는 지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 환자는 장기간(평균 9.5년간) 투석을 시행하고 있는 말기 신부전증 환자였으며, 원인질환으로는 만성 사구체신염이 14예(60.9%), 고혈압성 신경화증이 4예(17.4%), 남성 신염 2예(8.7%)로 나타났지만 저교체성 신성 골이영양증의 원인으로 알려지고 있는 당뇨병성 신증은 관찰되지 않았다<sup>30)</sup>. 초음파 검사상 대상 환자들의 치료 전 부갑상선의 결절의 수는 평균 1.3개(1-3개)였으며 결절의 부피는 평균 1.97cm<sup>3</sup>을 나타내었다. 치료기간중 전체 환자에서 i-PTH와 부갑상선 결절의 부피는 치료시작 후 1주일부터 치료전과 비교하여 유의하게 감소하여 6개월까지 지속적으로 감소한 후 계속 낮은 상태로 유지되었다. Alkaline phosphatase는 치료 전과 비교하여 치료시작 후 1개월부터 유의하게 감소를 시작하여 계속 유지되었지만, 칼슘과 인은 치료시작전과 비교하여 치료시작 후 6개월에서야 유의한 감소를 나타내었는데 이는 calcitriol 충격요법을 병행하면서 어느 정도 칼슘과 인의 흡수를 증가시

켰기 때문일 것으로 생각되며 치료시작 후 6개월에 calcitriol의 양이 감소하면서 칼슘과 인이 안정화 된 것으로 생각되었다. Torres 등<sup>31)</sup>은 투석환자에서 골조직을 정상적인 범위로 유지하기 위한 적절한 i-PTH는 100-400pg/ml으로 보고하였으며 대개 이 범위에 대하여 이의가 없는 실정이다. 본 연구에서 치료기간 중 최대로 감소한 i-PTH의 농도가 350pg/ml 이하인 환자들을 완전 반응군, 350-550pg/ml 사이인 경우를 부분 반응군, 550pg/ml 이상인 경우를 비반응군으로 구분하였는데, 완전 반응군 34.8%, 부분 반응군 34.8%, 비반응군이 30.4%로 나타났으며, 치료에 반응을 보인 것으로 생각할 수 있는 경우가 69.6%, 반응이 없는 경우가 30.4%로 나타나서 높은 치료반응을 보였다고 하겠다. 비반응군에 속하는 환자들 모두에게 부갑상선 절제술을 권유하였지만 실제로 수술을 받은 환자는 3/7(42.8%) 이었다. 치료 반응군 간에 유의한 차이를 보인 지표들은 i-PTH, alkaline phosphatase, 칼슘 및 부갑상선 결절의 부피였으며 이들 지표와 함께 치료반응에 연관이 있을 것으로 여겨지는 나이, 투석기간, 인의 농도 등을 다변량 회귀분석한 결과 치료전 i-PTH와 부갑상선 결절의 부피가 완전 반응을 보이는데 위험한 인자로 나타났다.

중증 부갑상선 기능항진증이 이런 치료에 어떻게 반응을 나타낼 것인지를 예측한다면 임상적으로 중요할 것이다. 본 연구에서 완전 반응을 나타내는데 위험인자로 판명된 i-PTH와 부갑상선 결절의 부피를 이용하여 알아보면, 완전 반응군의 평균 i-PTH와 결절의 부피에다가 각각 표준편차만큼 합한 값의 근사값인 i-PTH 1,200pg/ml, 결절의 부피 1.5cm<sup>3</sup>을 기준으로 하여 이보다 작을 경우 완전반응을 보일 양성 예측도는 각각 77.8%, 87.5%이었고 음성 예측도는 각각 92.8%, 93.3%를 나타내었다. 그러므로 i-PTH 1,200pg/ml, 결절의 부피가 1.5cm<sup>3</sup>을 기준으로 더 낮은 경우는 본 연구에서와 같이 calcitriol 직접 주입술과 함께 충격요법에 적용증이 된다고 할수 있겠다. 그리고 본 연구 기간 동안에 발생가능할수 있었던 부작용들 즉 반회후두신경마비로 인한 음성의 변화, 피하출혈, 혈종 등이 관찰되지 않아서 환자들의 순응도가 높았었다.

결론적으로 중증 부갑상선 기능항진증 환자에서 부갑상선 결절내 3회 연속 calcitriol 주입술 후 calcitriol 충격요법의 병행은 i-PTH가 1,200pg/ml 이하이거나



결절의 부피가  $1.5\text{cm}^3$  이하인 환자에서는 높은 치료반응률을 나타내어 치료방법으로 유용하였다고 할 수 있으며, 보다 높은 환자들에서는 더 많은 calcitriol 직접 주입술 후 충격요법에 대한 전향적 연구나 수술적 치료에 대한 권유가 필요할 것으로 사료된다.

= Abstract =

### Long-term Results of Direct Calcitriol Injection into Parathyroid Nodules and Calcitriol-pulse Combination Therapy in Resistant Hyperparathyroidism

S.K. Shin, M.D., J.W. Hwang, M.D.  
H.Y. Song, M.D., H.J. Noh, M.D.  
S.W. Kang, M.D., K.H. Choi, M.D.  
S.G. Lim, M.D., S.G. Ha, M.D.  
D.S. Han, M.D. and H.Y. Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Institute of  
Kidney Disease Yonsei University College of  
Medicine, Seoul, Korea

Severe hyperparathyroidism (i-PTH > 1,000 pg/ml, diameter of nodules > 1.0 cm, and hypercalcemia) in dialysis patients may be resistant to conventional calcitriol-pulse therapy. To assess the usefulness of direct calcitriol injections in restoring the responsiveness to calcitriol, we performed a prospective study in 23 dialysis patients (mean age 42.3 years, M:F 0.9:1, CGN 14, hypertension 4, lupus nephritis 2 & others 3, mean duration of dialysis 9.5 years, HD:CAPD 9:14) who had severe hyperparathyroidism resistant to calcitriol pulse therapy for more than 2 months and had no ectopic gland in Sestamibi parathyroid scan. We three repeatedly injected calcitriol of dose ( $\mu\text{g}$ ) equal to 3-D nodule volume ( $\text{cm}^3$ ) under U.S. (Acuson Computa Sono, California, USA, 7MHz probe) for 1 week and concurrently began calcitriol-pulse therapy (0.75-1.0  $\mu\text{g}/\text{day}$ , t.i.w.) after 3rd injection. All patients were followed up by serum i-PTH (Allegro Intact PTH kits, Nichols Ins.), calcium, phosphate, and U.S. after 7 days, 1 month, 6 months, and 1 year of 3rd calcitriol injection.

These combination therapy could significantly decrease i-PTH level and gland volume in patients with resistant secondary hyperparathyroidism on conventional calcitriol therapy and the response were maintained for one year after start of these therapy. The complete response group was the patients with lower baseline i-PTH levels compared to those with partial and non-response ( $1001.7 \pm 150.2$  vs.  $1521.8 \pm 328.3$ ,  $1569.2 \pm 344.3$  pg/ml,  $p < 0.05$ , respectively). The patients with

baseline i-PTH of less than 1,200 pg/ml or gland volume of less than  $1.5\text{cm}^3$  were well responded to the three consecutive direct calcitriol injection and pulse combination therapy (i-PTH: PPV 77.8%, NPV 92.8%, gland volume: PPV 87.5%, NPV 93.3%). No severe adverse effect was observed during this study.

In conclusion, direct calcitriol injections into the parathyroid nodules and pulse combination therapy could be useful in secondary resistant hyperparathyroidism patients with conventional calcitriol therapy especially in those with i-PTH of less than 1,200 pg/ml or gland volume of less than  $1.5\text{cm}^3$ . However, surgical management may be indicated in patients with higher i-PTH levels or larger gland volume than these.

**Key Words:** Severe secondary hyperparathyroidism, Calcitriol Injection therapy, dyslysis

### 참고문헌

- 1) Malluche HH, Faugere MC: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 321:317-319, 1989
- 2) Coburn JW, Hartenbower DL, Massry SG: Intestinal absorption of calcium and the effect of renal insufficiency. *Kidney Int* 4:96-104, 1973
- 3) Feinfeld DA, Sherwood LM: Parathyroid hormone and  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in chronic renal failure. *Kidney Int* 33:1049-1058, 1988
- 4) Brickman AS, Coburn JW, Norman AW: Action of  $1,25$ -dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D<sub>3</sub>, in uremic man. *N Engl J Med* 287:891-895, 1972
- 5) Larch F, Massry SG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 61:601-606, 1985
- 6) Felsenfeld AJ, Larch F: Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:771-789, 1993
- 7) Cantley LK, Rusell J, Lettieri D, Sherwod LM:  $1,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses parathyroid hormone secretion from parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinology* 117:2114-2119, 1985
- 8) Salusky I, Fine R, Kangaroo H: High dose calcitriol for control of renal osteodystrophy in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 32:89-95, 1987
- 9) Sausky JB, Ramirez JA, Belin T, Segre GV, Goodman WG: Pulse calcitriol therapy: A prospective randomized trial. *J Am Soc Nephrol (abstract)* 4:695, 1993
- 10) Johnson WJ, Glodsmith RS, Beabout JW, Jowsey

- J, Killy PJ, Armand CD: Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis. *Am J Med* 56:827-832, 1974
- 11) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984
  - 12) Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA, Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321:274-279, 1989
  - 13) Scanziani R, Dozio B, BonForte G, Surian M: Effects of calcitriol pulse therapy on CAPD patients. In: Khanna R, ed. *Advances in peritoneal dialysis*. Toronto: Peritoneal Dialysis Bulletin, 10:270-274, 1994
  - 14) 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 Nat Acad Sci USA* 82:4270-4273, 1985
  - 15) Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: Suppression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> of transcription of the parathyroid hormone gene. *Endocrinol* 119:2864-2866, 1986
  - 16) Muramoto H, Haruki K, Yoshimura A, Mimo N, Oda K, Tofuku Y: Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D. *Nephron* 58:288-294, 1991
  - 17) Fukugawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, Matsumoto T, Ogata E, Kurokawa K: Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* 68:221-228, 1994
  - 18) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92:1436-1443, 1993
  - 19) Fischer ER, Harris DCH: Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 40:216-220, 1993
  - 20) Levine BS, Song MM: Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7:488-496, 1996
  - 21) Quarles LD, Yohay DA, Carrol 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
  - 22) Bechtel U, Mucke C, Feucht HE, Schifflle H, Sitter T, Held E: Limitations of pulse therapy in continuous peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 25:291-296, 1995
  - 23) Page B, Zingraff J, Souberbielle JC, Coutris G, Sarfati E, Druke T, Moreau JF: Correction of severe secondary hyperparathyroidism in two dialysis patients: Surgical removal versus percutaneous ethanol injection. *Am J Kidney Dis* 19:378-381, 1992
  - 24) Solbiati L, Giangrande A, Pra LD, Bellotti E, Cantu P, Ravetto C: Ultrasound-guided percutaneous fine needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Radiology* 155:607-610, 1985
  - 25) Giangrande A, Castiglioni A, Sorbiati L, Allaria P: Ultrasound guided percutaneous fine needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary parathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 7:412-421, 1992
  - 26) Takeda S, Michigishi T, Takakura E: Successful ultrasonically guided percutaneous ethanol injection for secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 62:100-103, 1992
  - 27) Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, Kurokawa K: Reduction of functioning parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 46:1110-1117, 1994
  - 28) Goodman W, Ramirez J, Belin T, Chon Y, Gales B, Segre G: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46:1160-1166, 1994
  - 29) Brasher AR, Nussbaum SR: Hungry bone syndrome. *Am J Med* 84:654-660, 1988
  - 30) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manual A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder. *Kidney Int* 43:436-442, 1993
  - 31) Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, Hernandez A, Bonis ED, Darias E, Gonzalez-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodriguez M: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1163-1169, 1994