대한신장학회지 : 제 18 권 제 1 호 1999

1)

지속성 외래 복막투석 환자에서 투여 경로에 따른 칼시트리올 효과의 전향적인 비교 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선과학교실*, 신장질환연구소

이인희 · 강신욱 · 노현진 · 신석균 · 김은경*
최규헌 · 하성규 · 유형식* · 이호영 · 한대석

<요 약>

말기 신부전증 환자에서 흔히 동반되는 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료 목적으로 칼시트리올의 투여 효과에 대해서 많은 연구가 보고되고 있으나 말기 신부전증으로 지속성 외래 복막투석(continuous ambulatory peritoneal dialysis, 이하 CAPD) 치료를 받고 있는 환자들에서 투여 경로에 따른 효과의 비교 연구는 미미한 실정이다. 이에 저자 등은 CAPD를 시행 받고 있는 환자를 대상으로 칼시트리올 사용시 효과적이고 가장 경제적인 투여 경로를 규명하고자 본 연구를 시행하였다. 대상 환자는 CAPD를 6개월 이상 시행받고 있으면서 혈청 intact parathyroid hormone(이하 iPTH)이 250pg/mL 이상으로 증가되어 있는 33명으로 하였고, 칼시트리올을 1일 1회씩 1.0μg을 투석액을 통해 복강내로 투여한 군(IP군, 11명), 1주에 3회씩 1.0μg을 피하로 주사한 군(SC군, 11명) 및 1주 3회씩 0.5-1.0μg을 경구로 복용한 군(PO군, 11명)의 세군으로 나누어 6개월간 투여하였으며, iPTH, alkaline phosphatase, bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin 및 1,25(OH)2D3 등을 추적 검사하면서 칼시트리올의 효과와 부작용이 각군 사이에 차이가 있는 지를 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 연구 기간 중 11명(11/33, 33.3%)이 중도 탈락하였는데, IP군에서 6명(6/11, 54.5%), SC군에서 4명(4/11, 36.4%), 그리고 PO군에서 1명(1/11, 9.1%)이 각각 탈락하였다. 전체 탈락자 11명 중 5명이 재발성 복막염으로 탈락하였는데, 복막염으로 인해 탈락한 환자는 IP군에서 SC군과 PO군에 비해 의의있게 많았다($P < 0.05$).

2) 6개월 기간의 투여를 종료한 환자들에서 칼시트리올 투여 6개월 후에 iPTH치는 IP군, SC군 및 PO군에서 47.8±22.8%, 58.8±20.9% 및 29.2±34.1%로 감소하여 세군 모두 기저치에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였으나($P < 0.05$), 각군 사이에는 통계적으로 의의있는 차이가 없었다.

3) 칼시트리올 투여 6개월 후 alkaline phosphatase, bone-specific alkaline phosphatase 및 osteocalcin치는 각각의 기저치에 비해 IP군에서 50.1±14.6%, 33.5±11.6%, 52.3±10.9%, SC군에서 80.9±14.8%, 67.4±20.8%, 54.4±11.1%, 그리고 PO군에서 48.8±24.4%, 36.6±23.5%, 54.2±11.6%로 감소하였으며, 세군 모두 기저치에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였으나($P < 0.05$), 각군 사이에는 통계적으로 의의있는 차이가 없었다.

4) 혈청 Vit-D3(pg/mL)는 세군에서 기저치(IP군; 6.6±2.9, SC군; 7.8±1.4, PO군; 7.8±2.7)에 비해 3개월 및 6개월 후에 의의있게 증가하였다($P < 0.05$).

5) 6개월간의 투여를 마친 22명 중 고칼슘혈증(≥10.5mg/dL)이 발생한 환자는 모두 7명(7/22, 31.8%)이었으며, IP군과 SC군에서 각각 2명(2/5, 40%), 5명(5/7, 71.4%)으로 PO군(0/10,

책임저자 : 한대석 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-5419, Fax : 02)393-6884

0%)에 비해 통계적으로 유의하게 많았다($P < 0.05$).

이상의 결과로 CAPD 환자에서 이차성 부갑상선 기능 항진증 치료 목적으로 칼시트리올을 투여할 경우 투여 경로에 따른 억제 효과에는 차이가 없었으나, 복막염, 고칼슘혈증 등을 포함한 투여 중의 합병증 및 환자의 순응도를 고려할때 경구 투여를 권유할 수 있을 것으로 사료된다.

서 론

만성 신부전증 환자에서는 점차적인 사구체 여과율의 감소와 더불어 인 배설의 저하로 인한 고인산혈증, 저칼슘혈증[1], 이차성 부갑상선 기능 항진증[2,3], 혈청내 1,25(OH)2D3의 감소[4,5], 대사성 산증[6] 등의 복합적인 기전에 의한 골 개형(bone remodelling)의 장애로 인해 신성 골이영양증이 발생하며, 이러한 신성 골이영양증은 말기 신부전증 환자에서 효과적인 신대체 요법으로 생존기간이 길어짐에 따라 관심의 대상이 되어 왔다[7]. 신성 골이영양증은 골생검에 의한 조직 형태학적 소견에 의해 섬유성골염이나 이차성 부갑상선 기능 항진증 등의 high turnover 골질환군, 골연화증이나 adynamic bone disease 등의 low turnover 골질환군, 그리고 혼합형 골질환군의 세가지 유형으로 분류된다[2,8]. 이중 이차성 부갑상선 기능 항진증은 말기 신부전 환자의 약 50-60%에서 나타나며, 최근의 연구에 의하면 활성형 Vit-D3인 칼시트리올의 결핍이 이차성 부갑상선 기능 항진증의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 또한 부갑상선 세포에도 칼시트리올 수용체가 존재하여 칼시트리올에 의해서 부갑상선 호르몬의 유전자 전사가 조절되는 것으로 알려져 있기 때문에[9-12] 혈액투석을 시행받고 있는 신부전증 환자에서 칼시트리올을 투여함으로써 이차성 부갑상선 기능 항진증이 치료되었다는 보고가 있어 왔다. 임상에서 흔히 사용하는 Vit-D3 계통의 약제로는 alfacalcidol[1α-(OH)D3]과 칼시트리올이 있는데, alfacalcidol은 간에서 25-hydroxylation의 과정을 거쳐야만 활성형이 되기 때문에 간기능에 이상이 있는 경우에는 효과가 없을 뿐만 아니라, 칼시트리올에 비해 약효가 느리게 나타난다는 단점이 있다. 칼시트리올은 경구 복용시 소장에서 흡수될 때 일부는 파괴되고 또한 흡수된 일부는 간을 지나는 동안에 활성이 감소된다는 문제점이 제기되어 최근 주사용 칼시트리올이 개발되어 사용되고 있다. 주사용 칼시트리올은 경구용에 비해 혈액투석 환자의 경우 투석후 혈관접근으로 주사할 수 있다는 편리성과 더불어 부갑상선 호르몬의 억제 효과가 탁월한 반면에 혈중 칼슘치의 상승 효과가 경미한 것으로 보고되고 있다[13]. 그러나 혈액투석 환자와는 달리 CAPD 환자에서 칼시트리올을 정맥으로 투여한다는 것이 용이하지 않기 때문에 경구 복용[14,15], 복강내 주입[16] 및 피하주사[17] 등의 투여 방법을 사용하여 부갑상선 호르몬의 억제 효과가 있었다는 연구결과가 종종 보고되고 있다. 그러나 이들 환자에서 칼시트리올의 가장 적절한 투여 방법에 대한 확고한 정설이 없을 뿐만 아니라 투여 경로에 따른 효과를 비교한 전향적인 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 저자 등은 CAPD를 시행 중인 말기 신부전증 환자에서 칼시트리올 투여시 투여 경로에 따른 치료 효과와 합병증을 비교 분석하여 적절한 투여 경로를 결정하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에서 6개월 이상 CAPD를 시행받고 있는 말기 신부전증 환자 중 혈청 iPTH치가 250pg/mL 이상(범위 : 273.3-1881.4 pg/mL)이면서 이차성 부갑상선 기능 항진증의 증상이나 방사선학적인 소견이 동반되어 있는 환자 33명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 대상 환자의 평균 연령은 44.5±12.3세(범위 : 18-70세)이었고, 남자가 19명, 여자가 14명이었다. 평균 투석기간은 42.8±33.0개월(범위 : 6-108개월)이었으며, 원인 신질환은 만성 사구체 신염 15명, 당뇨병 1명, 고혈압 10명, 그리고 기타 질환 7명이었다. 부갑상선 절제술을 시행받았거나 연구 개시전 2개월 동안 칼시트리올, 비타민D 유도체 및 부신피질 호르몬 제제 투여의 병력이

있는 환자는 대상에서 제외하였다. 대상 환자는 3.5 mEq/L의 칼슘을 포함하는 2L의 표준 복막투석액을 1일 4회 교환하였으며, 칼시트리올 투여 경로에 따라 세군으로 나누어 6개월 동안 투여한 후 각군 사이에 칼시트리올의 효과와 투여 중의 합병증을 비교 분석하였다.

2. 방 법

1) 칼시트리올 투여 방법

대상 환자를 무작위로 세군으로 나누어 복강내, 피하, 경구의 세가지 경로로 칼시트리올(Bonky®, 유유산업)을 투여하였다. 복강내 투여군(IP군, n=11)에서는 1일 1회씩 1.0μg을 취침전 투석액내에 주입하여 6-8시간 동안 복강내에 야간 잔류시켰으며, 피하 투여군(SC군, n=11)에서는 1.0μg을 1주일에 3회 피하에 주사하였고, 경구 투여군(PO군, n=11)에서는 1주일에 3회 0.5μg의 칼시트리올을 취침전 경구로 투여하기 시작하여, 4주 후에는 1주일에 3회 1.0μg으로 증량 투여하였다. 연구 기간 동안 혈청 칼슘은 8.5-10.0mg/dL, 혈청 인은 6.0mg/dL 이하, 그리고 혈청 칼슘과 인의 곱이 60 이하로 유지되도록 하였는데, 칼시트리올 투여 중 혈청 칼슘치가 10.5mg/dL 이상 또는 혈청 인이 7.0mg/dL 이상으로 증가하는 경우에는 칼시트리올 용량을 1/2로 감량하고 인결합제를 적절히 투여하였으며, 2주일 후 혈청 칼슘과 인을 재측정하였다. 또한 혈청 iPTH치가 150-200pg/mL까지 감소되면 칼시트리올 투여량을 1/2로 감량시켰다.

2) 추적 지표

(1) 혈중 추적지표의 검사

혈청 칼슘, 인, iPTH 및 alkaline phosphatase는 칼시트리올 투여 전과 투여 2주 및 4주 후에, 그리고 이후에는 매 1개월 간격으로 측정하였고, bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin 및 Vit-D3는 칼시트리올 투여 전과 투여 후 매 3개월 마다 측정하였다. 혈청 칼슘, 인 및 alkaline phosphatase는 SMA-12 자동분석기(CX-Ⅲ, USA)를 이용하여 측정하였고, 혈청 iPTH는 immunoradiometric assay (CAC IRMA kit, DPC®, LA, USA) 방법으로 측정하였다(정상치 : 12-75pg/mL). Bone-specific alkaline phosphatase는 ALKPHASE-B TM kit (Metra Biosystems, USA)를 이용하여 측정하였고 (정상치; 남자 : 15.0-41.3U/L, 여자 : 11.6-30.6U/L), osteocalcin과 Vit-D3는 immunoradiometric assay (Nichols Institute, San Juan Caspistriano, CA, USA)를 이용하였으며 각각의 정상치는 osteocalcin: 2.4-11.7ng/mL, Vit-D3: 19.9-67.0pg/mL이었다.

(2) 골밀도 검사

칼시트리올 투여 전과 6개월 투여 후 이중 에너지 방사선 촬영술(Dual energy X-ray absorptiometry, 이하 DEXA)을 이용하여 골밀도를 측정하였고, DEXA는 Lunar사의 DPX-L 모델(Lunar Radiation, Madison, WI, USA)을 사용하였다.

(3) 부갑상선 초음파 검사

칼시트리올 투여 전과 6개월 투여 후 경부 초음파 (Acuson Corp, Mountainview, CA, USA) 검사를 시행하여 부갑상선내 종괴 유무 및 그 용적의 변화를 측정하였다. 부갑상선의 용적은 Fukagawa 등의 방법에 의하여 구하였다[18].

3. 통계 분석

검사 측정치는 SPSS program release 6.1을 이용하여 분석하였고 결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 각군 내에서 검사 결과의 변화는 paired student t-test를 사용하였고, 각군 사이의 비교는 Chi-square test와 one way analysis of variance (ANOVA)를 이용하여 분석하였으며, P 값이 0.05 미만일 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 칼시트리올 투여 전의 혈청학적 지표

칼시트리올 투여 전 혈청 iPTH의 평균치는 IP군, SC군 및 PO군에서 각각 798.2±370.2, 720.9±467.8 및 615.1±502.8pg/mL로 각군 간에 통계적 차이는 없었으며, 혈청 alkaline phosphatase(IU/L)와 bone-specific alkaline phosphatase(U/L)치는 각각 IP군에서 216.9±112.7, 104.9±60.4; SC군에서 213.2±73.9, 93.4±41.7; 그리고 PO군에서 271.2±126.7, 70.7±72.3로 세군 모두 정상에 비해 증가되어 있었으나 각군 간에 통계학적으로 의의있는 차이는 없었다. Osteocalcin은 세군 모두에서 증가되어 있었으며, Vit-D3는 세군 모두에서 감소되어 있었다(Table 1).

Table 1. Comparison of Parameters among the 3 Groups Prior to Calcitriol Treatment

	IP group(n=11)	SC group(n=11)	PO group(n=11)
Ca(mg/dL)	9.0 ± 0.7	8.9 ± 1.2	8.2 ± 0.6
P(mg/dL)	5.5 ± 1.0	5.4 ± 1.3	4.5 ± 1.3
Alkaline phophatase(ALP)(IU/L)	216.9 ±112.7	213.2 ± 73.9	272.1 ±126.7
Bone-specific ALP(U/L)	104.9 ± 60.4	93.4 ± 41.7	70.7 ± 72.3
iPTH(pg/mL)	798.2 ±370.2	720.9 ±467.8	615.1 ±502.8
Osteocalcin(ng/mL)	33.2 ± 8.3	31.9 ± 9.7	33.1 ± 8.9
Vit-D3(pg/mL)	7.8 ± 3.9	8.1 ± 1.9	7.6 ± 2.7
Bone mineral density(g/cm2)	1.02± 0.15	0.97± 0.11	1.01± 0.08

Values are expressed as mean±SD

Table 2. Patients Status in the 3 Groups during Study Period

	IP group(n=11)	SC group(n=11)	PO group(n=11)
No. of drop out patients(%)	6(54.5)	4(36.4)	1(9.1)*#
Causes of drop out			
Peritonitis	5	0*	0*
Transplantation	0	1	0
Persistent hypercalcemia & hyperphosphatemia	1	2	0
Noncompliance	0	1	1
No. of patients completed 6 months study(%)	5(45.5)	7(63.6)	10(90.9)*#

**P<0.05, vs. IP group, #P<0.05, vs. SC group*

2. 연구 종료 상태

33명의 대상 환자 중 11명이 연구 기간 중 중도 탈락하였는데(11/33, 33.3%), 탈락된 환자는 IP군에서 6명(6/11, 54.5%), SC군에서 4명(4/11, 36.4%), 그리고 PO군에서 1명(1/11, 9.1%)으로 PO군에 비해 IP군과 SC군에서 의의있게 많았다($P<0.05$). IP군에서는 5명이 재발성 복막염으로, 그리고 1명이 지속적인 고칼슘혈증과 고인산혈증으로 탈락하였으며, SC군에서는 지속적인 고칼슘혈증과 고인산혈증으로 2명, 신이식으로 1명 그리고 칼시트리올 투여에 비협조적이었던 1명 등 총 4명이 탈락하였다. 복막염으로 탈락한 환자는 IP군에서 SC군과 PO군에 비해 의의있게 많았다($P<0.05$)(Table 2).

3. 혈청학적 지표 및 골밀도의 변화

6개월 동안의 칼시트리올 투여를 종료한 환자들에서 투여 6개월 후 혈청 iPTH치는 IP군, SC군 및 PO군에서 각각 기저치의 47.8±22.8%, 58.8±20.9% 및 29.2±34.1%로 감소하여 세군 모두 기저치에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였으나($P<0.05$), 각군 사이에는 통계적으로 의의있는 차이가 없었다(Fig. 1). 6개월 후 alkaline phosphatase, bone-specific alkaline phosphatase 및 osteocalcin치는 각군의 기저치에 비해 IP군에서 50.1±14.6%, 33.5±11.6%, 52.3±10.9%, SC군에서 80.9±14.8%, 67.4±20.8%, 54.4±11.1%, 그리고 PO군에서 48.8±24.4%, 36.6±23.5%, 54.2±11.6%로 감소하였으며, 세군 모두 기저치에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였으나

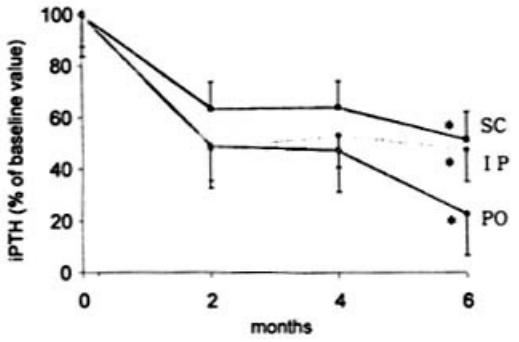

Fig. 1. *Changes in iPH level(percentage of baseline value) in 3 groups. *P<0.05 vs. baseline value.*

($P<0.05$), 각군 사이에는 통계학적으로 의의있는 차이가 없었다(Fig. 2). 혈청 Vit-D3(pg/mL)는 세군에서 기저치(IP군; 6.6±2.9, SC군; 7.8±1.4, PO군; 7.8±2.7)에 비해 3개월 및 6개월 후에 의의있게 증가하였다(P<0.05)(Fig. 3). DEXA로 측정한 골밀도(g/cm2)는 모든 군에서 증가하는 경향을 보였으나(IP군; 1.02±0.15 vs. 1.09±0.22, SC군; 0.97±0.11 vs. 0.97±0.13, PO군; 1.01±0.08 vs. 1.09±0.10), 기저치에 비해 통계학적 차이는 없었다.

4. 골지표 사이의 상관관계

칼시트리올 투여 전 부갑상선 호르몬은 alkaline phosphatase(r=0.778), bone-specific alkaline phosphatase(r=0.806)와 의의있는 양의 상관관계를 보였으며($P<0.05$), DEXA로 측정한 골밀도와는 유의한 음의 상관관계를 보였다(r=-0.503, $P<0.05$). Osteocalcin은 bone-specific alkaline phosphatase와 통계학적으로 의의있는 양의 상관관계를 보였으나(r=0.391, $P<0.05$), alkaline phosphatase와는 유의한 상관관계가 없었다(r=0.220, $P>0.05$)(Table 3).

5. 부갑상선 용적의 변화

칼시트리올 투여 전 경부 초음파검사상 부갑상선의 용적 측정이 가능하였던 환자는 IP군 1명, SC군 2명, 그리고 PO군 2명이었는데, 6개월 동안의 칼시트리올 투여 후 부갑상선의 용적(cm3)은 세군에서 기저치에 비해 의의있게 감소하였다(IP군: 0.46 vs. 0.09; SC군: 1.86±2.36 vs. 1.22±1.70; PO군: 0.18±0.16 vs. 0.04±0.05cm3)($P<0.05$)(Table 4).

Table 3. Correlation Matrix among the Parameters Prior to Calcitriol Therapy

	iPTH	ALP	B-ALP	Osteocalcin
ALP	0.778*			
B-ALP	0.806*	0.963*		
Osteocalcin	0.185	0.220	0.391*	
Bone mineral density	-0.503*	-0.343	-0.295	0.125

$P<0.05$

6. 합병증

6개월 동안 칼시트리올을 투여받은 22명의 환자 중 1회 이상의 고칼슘혈증(Ca≥10.5mg/dL)이 있었던 환자는 IP군과 SC군에서 각각 2명(2/5, 40%)과

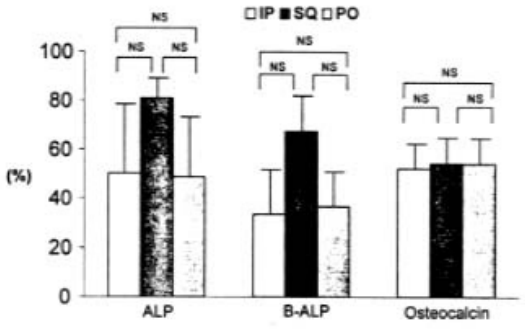

Fig. 2. *Comparison of alkaline phosphatase(ALP), bone-specific ALP(B-ALP) and osteocalcin among the 3 groups after 6-months calcitriol therapy(% of baseline values).*

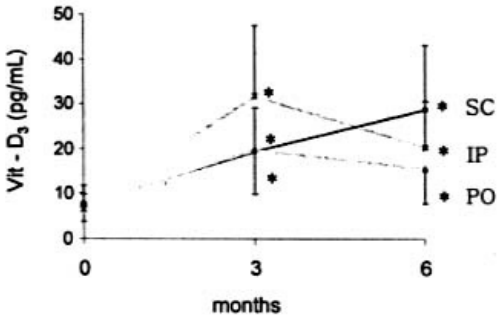

Fig. 3. *Changes in serum Vit-D3 level groups. *P<0.05 vs. baseline value.*

Table 4. Changes of Parathyroid Gland Size by Ultrasonography in 3 Groups during Study Period

	IP group(n=5)	SC group(n=7)	PO group(n=10)
Numbers of patients with enlarged parathyroid gland	1	2	2
Gland volume(cm3) initial	0.46	1.86± 2.36	0.18± 0.16
6 month	0.09	1.22± 1.70	0.04± 0.05
% decrease in gland volume	80.43	63.1 ±44.76	41.52±78.80

Values are expressed as mean±SD

Table 5. Complications of Calcitrol Therapy in 3 Groups during Study Period

	IP group (n=5)	SC group (n=7)	PO group (n=10)
Hypercalcemia(%) (≥10.5mg/dL)	2/5(40)	5/7(71.4)	0/10(0)*
Hyperphosphatemia (%)(≥7.0mg/dL)	2/5(40)	1/7(14.3)	1/10(10)*#

**P<0.05, vs. SC group, #P<0.05, vs. IP group*

Table 6. Comparison of Calcitriol and Phosphate Binders Given during 6 Months among the 3 Groups

Total dose/ patient	IP group (n=5)	SC group (n=7)	PO group (n=10)
Calcitriol(μg)	155.6± 11.8	70.3± 2.9*	63.5± 2.5*
$CaCO_3$(g)	619.8±151.5	540.0±95.3	655.2±130.1
$Al(OH)_3$(g)	22.7± 36.5	21.6±57.1	44.4± 96.4

**P<0.05, vs. IP group*

5명(5/7, 71.4%)으로 고칼슘혈증을 보인 환자가 없었던 PO군(0/10, 0%)에 비해 통계학적으로 의의있게 많았으며($P<0.05$), 고인산혈증($P \geq 7.0$mg/dL)을 보였던 환자도 IP군에서 2명(2/5, 40%)으로 SC군(1/7, 14.3%)과 PO군(1/10, 10%)에 비해 많았다($P<0.05$) (Table 5).

7. 칼시트리올 및 인결합제 투여 용량

6개월 동안 투여한 칼시트리올의 총 용량은 IP군에서 155.6±11.8μg로, SC군(70.3±2.9μg)과 PO군(63.5±2.5μg)에 비해 의의있게 많았으나($P<0.05$), 인결합제로 사용한 탄산칼슘과 수산화알루미늄의 총 투여용량은 각군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 6).

고 찰

만성 신부전증 환자에서는 신장에서의 점차적인 사구체 여과율의 감소와 더불어 인배설의 저하로 인한 혈청 인의 증가와 이에 따른 혈청 칼슘의 저하[1], 이차성 부갑상선 기능 항진증[2,3], 혈청내 1,25(OH)2D3의 감소[4,5], 산혈증이나 요독으로 인한 무기질 골침착의 장애[6], 인결합제로부터 흡수되는 알루미늄의 골침착[7] 등의 다양한 원인으로 신성 골이영양증이 발생하는 것으로 알려져 있는데, 최근에는 효과적인 신대체요법으로 생존기간이 길어짐에 따라 말기 신부전증 환자에서 골대사 장애에 대한 관심이 높아지고 있다. 신성 골이영양증 중 골 조직학상 high turnover 골질환군으로 분류되는 이차성 부갑상선 기능 항진증은 말기 신부전증 환자의 약 50-60%에서 나타나며, 이의 치료를 위해 식이요법을 통한 인산염 섭취의 제한, 장에서의 인 흡수를 감소시키는 인결합제[19] 및 경구 칼슘제의 투여[20,21], 투석액내의 적절한 칼슘 농도 유지 등의 보존적인 치료가 시행되고 있다. 그러나 인의 축적을 엄격히 조절함에도 불구하고 이차성 부갑상선 기능 항진증을 예방하거나 충분히 교정할 수 없는 경우가 종종 있는데, 이러한 경우 Vitamin-D 제제의 투여[22] 및 부갑상선 절제술[23] 등의 치료가 시도되어 왔다. 최종 활성형 Vitamin-D인 칼시트리올은 1972년 Brickman 등[4]이 처음으로 말기 신부전증 환자에게 경구로 투여하여 저칼슘혈증이 개선되었다고 보고한 이후, 최근에는 부갑상선 세포에도 칼시트리올 수용체가 존재하며, 칼시트리올이 부갑상선 호르몬 합성의 초기 단계인 prepro-PTH에 대한 mRNA의 전사를 억제시키고, 칼시트리올 결핍시에는 부갑상선에 대한 억제 작용의 소실로 인해 부갑상선 호르몬의 분비가 증가된다는 사실이 알려지면서[9-12] 칼시트리올 결여가 이차성 부갑상선 기능 항진증의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 판명되었다[24-26].

이차성 부갑상선 기능 항진증 치료를 위해 칼시트리올을 경구로 복용할 경우 부갑상선 호르몬을 효과적으로 감소시켜 골질환을 호전시킬 수 있지만 소장에서 칼시트리올의 일부가 파괴될 뿐만 아니라 흡수된 일부는 간을 지나는 동안에 활성이 감소되기도 하며, 또한 장내 수용체에 대한 직접적인 효과로 인해 장내 칼슘의 흡수가 증가되어 고칼슘혈증이 자주 유발되는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 제한점과 혈액투석 환자의 경우 투석 후 혈관접근으로 주사할 수 있다는 편리성으로 인해 칼시트리올의 정맥 투여가 시도되었다. Slatopolsky 등[13]은 혈액투석을 받고 있는 말기 신부전증 환자 20명을 대상으로 칼시트리올을 6개월간 매일 0.5μg 경구 투여한 경우에는 혈중 부갑상선 호르몬치에 큰 변화가 없었으나, 칼시트리올을 1주일에 3회 0.5-4.0μg 정맥 투여한 경우에는 혈중 부갑상선 호르몬치가 기저치에 비해 평균 70.1±3.2% 감소한 반면 혈청 칼슘은 비교적 경한 증가

만을 보였다고 하였다. 그들은 칼시트리올 정맥 투여 시 혈청내 높은 농도의 칼시트리올이 부갑상선 세포를 직접 억제하기 때문에 경구 투여에 비해 더 효과적이라고 하였다. Andress 등[27]도 칼시트리올 경구 투여로 효과가 없었던 섬유성 골염이 동반되어 있는 혈액투석 환자 11명을 대상으로 칼시트리올을 1주일에 3회 정맥으로 투여한 결과 골형성 속도, 골아세포성 골양(osteoid) 및 골섬유화가 의의있게 감소되었다고 보고하였다. 그러나 혈액투석 환자에서 칼시트리올의 정맥 투여와 간헐적인 경구 투여 사이에 부갑상선 호르몬 억제 효과나 부작용에 차이가 없었다는 보고[28-30]도 있다.

혈액투석 환자와는 달리 CAPD 환자에서는 칼시트리올의 정맥 투여가 용이하지 않기 때문에 경구 투여, 복강내 주입, 또는 피하 주사 등의 방법들이 시도되었다. Salusky 등[14]은 CAPD를 시행 중인 16명의 소아 환자에게 16개월 동안 매일 0.6μg의 칼시트리올을 경구 투여한 결과 부갑상선 호르몬은 감소하였고, 혈청 총 칼슘이 증가하였고, 상당수에서는 전혀 효과가 없었다고 보고하였다. Scanziani 등[31]은 경구 충격요법에 관한 보고를 하였는데, 그들은 19명의 CAPD 환자를 대상으로 0.75-1.5μg의 칼시트리올을 1주일에 3회 취침 전에 경구 투여한 결과 부갑상선 호르몬치가 기저치에 비해 50% 이상 감소한 환자가 3개월, 6개월, 12개월 및 18개월 후에 각각 20%, 57%, 87% 및 100% 이었다고 하였으며, 고칼슘혈증의 발생 빈도도 약 10-20%로 낮았다고 보고한 바 있다. Martin 등[32]도 3.5mEq/L의 칼슘을 포함한 투석액을 사용하는 5명의 CAPD 환자에게 1주 2회 5μg의 칼시트리올 경구 투여로 4-6주 후에 부갑상선 호르몬치가 기저치의 60%까지 감소하였지만, 혈청 칼슘이나 인은 상승하지 않았다고 보고하면서 경구 충격요법이 CAPD 환자에게 효과적이라고 주장하였다. 그러나 Bechtel 등[33]은 15명의 CAPD 환자에게 1주 2회 0.5μg의 칼시트리올을 취침 전에 경구 투여한 결과 8주 후에는 부갑상선 호르몬이 기저치의 39%까지 감소하였으나 5명의 환자에서 고칼슘혈증이 발생된 것으로 보아 저용량의 칼시트리올으로도 일부 환자에서 고칼슘혈증이 발생될 수 있다고 보고하였다. Delmez 등[34]도 2.5mEq/L의 칼슘을 포함하는 투석액을 사용한 CAPD 환자에서 유사한 결과를 보고하였으며, 고칼슘혈증이나 고인산혈증이 칼시트리올 투여 중단의 중요한 원인이라고 주장하였다. 본 연구에서는 0.5-1μg의 칼시트리올을 1주 3회 취침 전에 경구 투여한 군에서 6개월 후 부갑상선 호르몬치가 기저치의 약 30%까지 감소하였고, 고칼슘혈증이나 고인산혈증을 보인 환자는 1명으로 비교적 낮은 발생빈도(1/10, 10%)를 보였으며 이로 인한 중도 탈락 환자도 없어 Scanziani 등[31]의 보고와 유사한 결과를 보였다. CAPD 환자에서 칼시트리올 투여 중 고칼슘혈증이나 고인산혈증의 발생 빈도는 칼시트리올의 투여 용량과 투여 방법 외에도 대상 환자의 선정, 대상 환자의 식이 습관, 투석액내 칼슘 농도, 그리고 인결합제의 용량이나 종류 등에 의해서 보고자마다 차이가 있을 것으로 생각된다.

또한 CAPD 환자에서 칼시트리올을 피하 또는 복강내로 투여하는 방법도 시도되어 Delmez 등[35]은 11명의 환자를 대상으로 1일 0.5-2.0μg의 칼시트리올을 취침 전에 투석액을 통해 주입하여 혈중 부갑상선 호르몬치를 기저치의 53.9%까지 감소시켰으며, 혈중 칼시트리올치가 주입 전에는 측정되지 않았던 것이 주입 후에는 47.7pg/dL로 상승하여 복강내 투여로도 칼시트리올의 전신적 효과를 기대할 수 있다고 보고하였다. Vieth 등[36]은 복막투석액에 칼시트리올을 주입할 경우 칼시트리올이 투석액 용기와 투석관에 흡착되어 주입 용량의 63%만이 복강내에 도달하며 투석액 용기에 잔류하는 시간이 길수록 더 많은 양이 흡착되어 생체이용효율(bioavailability)을 감소시키는 주된 인자가 된다고 보고하였으며, Selgas 등[17]은 칼시트리올의 복강내 주입 방법이 복막염의 위험도를 증가시키며 칼시트리올이 복강내 대식세포에 의해 대사되기 때문에 복강내 주입시에는 정맥 투여 용량의 약 4배를 사용해야 하므로 장기적인 투여 방법으로 부적합하다고 주장하면서 동일한 용량으로 정맥 투여와 유사한 효과를 얻을 수 있는 피하주사 방법을 제안하였다. Rolla 등[37]도 7명의 CAPD 환자에서 2μg의 칼시트리올을 주 3회 피하주사한 결과 부갑상선 호르몬의 평균치가 349pg/mL에서 158pg/mL로 감소되어 효과적이었다고 보고하였으며, Torregrosa 등[38]은 2μg의 칼시트리올을 정맥과 피하주사 후 혈청내 칼시트리올 농도를 측정한 결과 양군에서 약물역동학적으로 유사하였다고 보고하면서 피하 주사가 복막투석 환자나 신이식 환자에서 부갑상선 기능 항진증의 치료에 효과적인 투여 방법이 될 수 있다고

주장하였다.

CAPD 환자를 대상으로 세가지 경로로 칼시트리올을 투여한 본 연구에서는 지속적인 고칼슘혈증과 고인산혈증으로 인해 복강내 투여군과 피하 주사군에서 각각 1명, 2명씩 총 3명이 중도 탈락하였고, 6개월 동안의 연구를 완료한 환자 중 고칼슘혈증과 고인산혈증을 보인 환자의 비율도 복강내 투여군과 피하 주사군에서 경구 투여군에 비해 의의있게 많아 고칼슘혈증과 고인산혈증이 칼시트리올 투여의 중단 원인이 됨을 알 수 있으며, 이는 칼시트리올 투여 용량과 상관이 있을 것으로 생각되나 투여 경로에 따른 약물역동학적인 차이에 대해서는 추후 더 연구가 필요할 것으로 사료된다. Jones 등[39]은 칼시트리올의 복강내 투여시 복막염의 발생 빈도가 증가되지 않았다고 보고하였으나, 본 연구에서는 복강내 투여군에서 중도 탈락한 6명 중 5명이 재발성 복막염으로 탈락하였다. 복막염의 원인균은 대부분 그람 양성균으로 확인되어 투석액내 칼시트리올 주입시 주입구의 오염에 의한 피부 상존 균주의 침입이 복막염의 중요한 원인으로 추정되었으며, 이러한 재발성 복막염이 칼시트리올의 복강내 투여시 중요한 투여 중단의 원인으로 생각될 수 있었다. 이외에도 피하 주사군에서 1명의 환자가 주사부위 동통으로 투여를 거부함으로써 투여시 동통의 발생도 환자의 순응도를 감소시키는 하나의 요인으로 작용할 수 있을 것으로 사료된다. CAPD 환자에서 칼시트리올 투여시 환자의 순응도면에서 복강내 투여는 적절치 않은 것으로 사료되며, 경구 또는 피하 주사로 투여하는 것이 보다 효과적일 것으로 생각된다.

신성 골이영양증은 단일 질환이라기 보다는 다양한 양상을 보이는 복합적인 질환으로, 골 조직검사를 이용한 형태 계측이 가장 정확한 진단 방법으로 알려져 있으나 기술적인 어려움을 동반한 관혈적인 시술로 인해 보편적으로 널리 시행하기는 어려운 실정이다. 따라서 골질환의 유형 및 중증도에 대한 예견 인자로 혈청 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬, alkaline phosphatase(이하 ALP), bone-specific alkaline phosphatase(이하 B-ALP), osteocalcin, 칼시트리올 및 aluminum 등의 혈청 생화학적 지표와 단순 방사선 촬영, 골밀도 검사 및 방사성 핵종 주사법 등의 비관혈적인 방법들이 신성 골이영양증의 진단적 접근에 이용되면서 골조직 소견과의 상관관계를 알아보기 위한 연구 결과들이 보고되고 있으나 현재까지 명확한 상관관계는 규명되어 있지 않은 실정이다. 조골세포의 중요한 합성 산물의 하나인 혈청 ALP는 골무기질 대사의 지표로 널리 이용되는데 정상의 2배 이상 증가된 경우 부갑상선 기능 항진증 또는 혼합형 골질환을 시사하며 골이영양증 치료시 골 치유의 지표로 유용한 것으로 보고되고 있다[40,41]. 특히 B-ALP는 혈청 ALP가 정상 범위인 경우에도 증가될 수 있으며, Jarava 등[42]은 혈액투석 중인 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자 56명을 대상으로 골조직 소견을 포함한 골지표에 대한 연구에서 부갑상선 호르몬이 ALP($r=0.85$) 및 B-ALP($r=0.79$)와 유의한 양의 상관관계가 있다고 하였다. 또한 그들은 부갑상선 호르몬과 B-ALP가 골조직 검사결과상의 형태계측 지표와 가장 좋은 상관관계가 있으며, 특히 high turnover 골질환 환자에서 골대사의 지표로 유용하다고 주장하였다. 본 연구에서도 칼시트리올 투여 전 각 혈청 생화학적 골지표 사이의 상관관계를 조사한 결과 부갑상선 호르몬과 ALP($r=0.778$, $P<0.05$), 부갑상선 호르몬과 B-ALP($r=0.806$, $P<0.05$)와 유의한 양의 상관관계를 보여 유사한 성적을 보였다. 조골세포에서만 합성되어 혈청내로 분비되고 조골세포의 활성도와 골교체를 반영하는 지표로 알려진 osteocalcin[41,43,44]은 B-ALP 사이에서만 유의한 양의 상관관계를 보여($r=0.391$, $P<0.05$), osteocalcin이 부갑상선 호르몬과 ALP와 유의한 양의 상관관계가 있다고 보고한 Jarava 등[42]의 연구와 상이한 결과를 보였다. 이차성 부갑상선 기능 항진증으로 인한 골병변은 단순 방사선 촬영상 골막하 흡수의 유무에 따라 진단하기도 하였으나 적어도 30-40%의 골밀도가 감소하여야 진단이 가능하다고 알려져 있어[46], 최근에는 DEXA를 이용한 골무기질 밀도 측정으로 치료 효과를 예측하는 방법이 이용되고 있다. 이 등[46]은 신부전증 환자에서 신부전의 정도가 심할수록, 부갑상선 호르몬치가 증가할수록 골밀도가 감소한다고 보고하였다. DEXA를 이용하여 골밀도를 측정한 본 연구에서도 부갑상선 호르몬과 골밀도사이에 음의 상관관계를 보였으며($r=-0.503$, $P<0.05$), 6개월 동안의 칼시트리올 투여 후 세군 간에 차이는 없으나 모든 군에서 기저치에 비해 골밀도가 증가하는 경향을 보였는데 칼시트리올 투여 후 골조직학적 호전 정도는 향후 추가 연구를 통해 판단해야 할 것으로 생각된다. Fukagawa 등[18]은 이차성 부갑상선 기능 항진증에서 칼시트리올 치

료시 경부 초음파상 부갑상선 용적의 변화가 유용한 지표가 될 수 있다고 보고하였는데, 본 연구에서도 칼시트리올 투여 후 세군 모두에서 투여 전에 비해 6개월 투여 후 부갑상선의 용적이 의의있게 감소하였으나 부갑상선 용적 측정이 가능하였던 환자가 적어 투여 경로에 따른 차이를 비교할 수는 없었다. 본 연구에서는 이차성 부갑상선 기능 항진증의 임상적 증상이나, 방사선학적 소견이 있으면서 부갑상선 호르몬치가 250pg/mL 이상(범위 : 273.3-1881.4 pg/mL)으로 섬유성 골염 등의 high turnover 골질환이 의심되는 환자를 대상으로 하였지만 low turnover 골질환이나 혼합형 골질환을 완전히 배제하지는 못하였을 것으로 생각되며 향후 더 많은 연구를 통해 골조직 소견과 비관혈적 골지표 사이의 명확한 상관관계를 확립하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 CAPD 환자에서 이차성 부갑상선 기능 항진증의 억제 목적으로 칼시트리올 투여시 투여 경로에 따른 부갑상선 호르몬 억제 효과에는 의의있는 차이가 없었으나 치료 중단의 중요한 원인이 되는 복막염, 고칼슘혈증 및 고인산혈증 등을 포함하는 합병증의 발생과 환자의 순응도를 고려할 때, 경구 투여가 적절할 것으로 사료되며 아울러 투여 경로에 따라 칼시트리올 투여량, 인결합제 사용량, 투석액내 칼슘 농도 등에 대한 신중한 고려가 필요할 것으로 생각된다.

= ***Abstract*** =

A Prospective Study of the Effect of Calcitriol Treatment according to Administration Route in CAPD Patients

In Hee Lee, M.D., Shin Wook Kang, M.D.
Hyun Jin Noh, M.D., Sug Kyun Shin, M.D.
Eun Kyung Kim, M.D*., Kyu Hun Choi, M.D.
Sung Kyu Ha, M.D., Hyung Sik Yoo, M.D.*
Ho Yung Lee, M.D. and Dae Suk Han, M.D.

Departments of Internal Medicine and Diagnostic Radiology, College of Medicine, Institute of Kidney Disease, Yonsei University, Seoul, Korea*

To determine the optimal administration route of calcitriol in CAPD patients with secondary hyperparathyroidism, we conducted a prospective study on 33 patients who performed CAPD for more than 6 months and whose intact parathyroid hormone(iPTH) level was higher than 250pg/mL. The patients were randomized into 3 groups : IP(n=11); 1.0μg of calcitriol once daily via intraperitoneal route by overnight retention with dialysate, SC(n=11); 1.0μg of calcitriol three times a week via subcutaneous route, and PO (n=11); 1.0μg of calcitriol three times a week by ingestion. 11 out of 33 patients(6 in IP, 4 in SC, and 1 in PO) dropped out during the 6-months study period, and 5 among the 6 patients in IP were due to recurrent peritonitis. Biochemical data including calcium, phosphorus, iPTH, alkaline phosphatase, bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin and 1,25(OH)2D3 were measured regularly, and the data of 22 patients who had completed the 6-months study were analyzed. There was a statistically significant decrease in iPTH level(pg/mL) in the three groups after 6-months calcitriol therapy(IP; 812.0±276.7 vs. 354.7±129.4, PO; 571.8±330.7 vs. 159.6±192.3, SC; 786.1±535.0 vs. 551.8±729.9, respectively, $P<0.05$), but there were no differences in the percentage of decrease in iPTH from baseline values among the three groups. Alkaline phosphatase, bone-specific alkaline phosphatase and osteocalcin also decreased significantly in all three groups(IP; 50.1±14.6, 33.5±11.6, 52.3±10.9% of baseline value; SC; 80.9±14.8, 67.4±20.80, 54.4±11.1% of baseline value; PO; 48.8±24.4, 36.6±23.5, 54.2±11.6% of baseline value, respectively, $P<0.05$), but they were not different with each other. Among 22 patients who completed the 6-months study, hypercalcemia($Ca \geq 10.5$ mg/dL) occurred in 7 patients(31.8%). IP(2/5, 40%) and SC groups(5/7, 71.4%) had significantly higher incidence of hypercalcemia than PO group(0/10, 0%) ($P<0.05$). IP group(2/5, 40%) also experienced significantly higher incidence of hyperphosphatemia than SC(1/7, 14.3%) and PO groups(1/10, 10%). Peritonitis occurred significantly more in IP than in SC and PO groups($P<0.05$). In conclusion, calcitriol treatment resulted in a significant decrement in iPTH levels in CAPD patients and no significant differences were noted in the iPTH-suppressive effect of calcitriol according to the administration route. Because of higher incidence of peritonitis and hypercalcemia in IP and SQ groups, oral ingestion may be the most optimal route for calcitriol treatment in CAPD patients with secondary hyperparathyroidism.

Key Words : CAPD, Secondary hyperparathyroidism, Calcitriol

참 고 문 헌

1) Coburn JW, Hartenbower DL, Massry SG : *Intestinal absorption of calcium and the effect of renal insuffiency. Kidney Int* ***4:****96-104, 1973*

2) Hruska KA, Kopplement R, Rutherford WE, Klahr S, Slatopolsky E : *Metabolism of immunoreactive parathyroid hormone in the dog, the role of the kidney and the effects of chronic renal disease. J Clin Invest* ***56:****39-48, 1975*

3) Feinfeld DA, Sherwood LM : *Parathyroid hormone and 1,25(OH)2D3 in chronic renal failure. Kidney Int* ***33:****1049-1058, 1988*

4) Brickman AS, Coburn JW, Norman AW : *Action of 1,25-dihydroxychole-calciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D3, in uremic man. N Engl J Med* ***287:****891-895, 1972*

5) Satomura K, Seino Y, Yamaoka K, Tanaka Y, Ishida M, Yabuuchi H, DeLuca HF : *Renal 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase in patients with renal disease. Kidney Int* ***34:****712-716, 1988*

6) Lefebvre A, Vernejoul MCD, Gueris J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C : *Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. Kidney Int* ***36:****1112-1118, 1989*

7) Malluche HH, Faugere MC : *Renal osteodystrophy. N Engl J med* ***321:****317-319, 1989*

8) Sherrad DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manual A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV : *The spetrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disoder. Kidney Int* ***43:****436-442, 1993*

9) Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM : *1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses parathyroid hormone secretion from parathyroid cells in tissue culture. Endocrinology* ***117:****2114-2119, 1985*

10) 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*

11) Russell J, Lettieri D, Sherwood LM : *Suppression by 1,25(OH)2D3 of transcription of the parathyroid hormone gene. Endocrinol* ***119:****2864-2866, 1986*

12) Silver J, Naveh-Many T, mauer H, Schmeizer HJ, Popovtzer MM : *Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo by the rat. J Clin Invest* ***78:*** *1296-3001, 1986*

13) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ : *Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholcalciferol in uremic patients. J Clin Invest* ***74:****2136-2143, 1984*

14) Salusky I, Fine R, Kangarloo H : *High dose calcitriol for control of renal osteodystrophy in children on continuous ambulatory perotoneal dialysis. Kidney Int* ***32:****89-95, 1987*

15) 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)2 vitamin D. Nephron* ***58:****288-294, 1991*

16) Salusky JB, Ramirez JA, Belin T, Segre GV, Goodman WG : *Pulse calcitriol therapy : A prospective randomized trial. J Am Soc Nephrol (abstract)* ***4:****695, 1993*

17) Selgas R, Martinez ME, Miranda B : *Pharmacokinetics of a single dose of calcitriol administered subcutaneously in CAPD patients. Perit Dial Int* ***13:****122-125, 1993*

18) Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, Matsumoto T, Ogata E, Kurokawa K : *Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is anoher marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. Nephron* ***68:****221-228, 1994*

19) Johnson WJ, Glodsmith RS, Beabout JW, Jowsey J, Killy PJ, Arnand CD : *Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis. Am J Med* ***56:****827-832, 1974*

20) Diskin CJ, Thomas CE, Zellner CP : *Time of administration of calcium acetate and phosphate binding. N Engl J med* ***321:****904-905, 1989*

21) Daelemans R, Verhelst JA, Moorkens GH, Zachee P, Lins RL : *Calcium carbonate as phosphate binder in patients on low-calcium dialysate. Am J Nephrol* ***9:****348, 1989*

22) Tougaard L, Sorenssn E, Mortensen JB, Christensen MS, Rodbro P, Sorensen WS : *Controlled trial of 1-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. Lancet* ***1:****1044-1047, 1976*

23) Massry SG, Popovizer mm, Coburn JW, mackff DL, Maxwell MH, Kleeman CR : *Intrctable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia : disappearance of itching following subtotal parathyroidectomy. N Engl J Med* ***279:****697-700, 1968*

24) Jara A, Bover J, Felsenfeld A, Nemeth M, Levine BS : *Divalent ion metabolism, in Current Nephrology, edited by GONICK HC, p133, 1996*

25) Larch F, Massry SG : *On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal failure. J Clin Endocrinol Metab* ***61:****601-606, 1985*

26) Felsenfeld AJ, Larch F : *Parathyroid gland func-*

tion in chronic renal failure. Kidney Int ***43:****771-789, 1993*

27) Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA, Sherrad DJ : *Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. N Engl J Med* ***321:****274-279, 1989*

28) Fischer ER, Harris DCH : *Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol* ***40:****216-220, 1993*

29) Levine BS, Song MM : *Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol* ***7:****488-496, 1996*

30) Quarles LD, Yohay DA, Carrol BA, Spritzer CE, Minda SA, BartholomayD, Lobaugh BA : *Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. Kidney Int* ***45:****1710-1721, 1994*

31) Scanziani R, Dozio B, BonForte G, Surian M : *Effects of calcitriol pulse therapy per os in CAPD patients. In : Khanna R, ed. Advances in peritoneal dialysis. Toronto : Peritoneal Dialysis Bulletin,* ***10:****270-274, 1994*

32) 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*

33) Bechtel U, Mucke C, Feucht HE, Schiffle H, Sitter T, Held E : *Limitations of pulse therapy in continuous peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis* ***25:****291-296, 1995*

34) Delmez JA : *Avoiding renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. Seminars in Dialysis* ***8****(6):****373-377, 1995*

35) Delmez JA, Dougan CS, Gearing BK, Marcos R, Windus DW, Rapp N, Slatopolsky E : *The effects of intraperitoneal calcitriol on calcium and parathyroid hormone. Kidney Int* ***31:****795-799, 1987*

36) Vieth R, Lederman SE, Kooh SW, Balfe JW : *Losses of calcitriol to peritoneal dialysis bags and tubing. Perit Dial Int* ***9:****277-280, 1989*

37) Rolla R, Paolett E, Marson L, Mulas D, Peloso G, canella G : *Effects of subcutaneous calcitriol administration on plasma calcium and parathyroid hormone concentrations in CAPD uremic patients. perit Dial Int* ***13:****118-121, 1993*

38) Torregrosa JV, Campistol JM, Mas M, Montesinos M, Martinez de Osaba MJ : *Usefulness and pharmacokinetics of subcutaneous calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant* ***11****(S 3):****54-57, 1996*

39) Jones CL, Veith R, Spino M, Lederman SE, Kooth SW, Balfe J, Balfe JW : *Comparison between oral and intraperitoneal 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in children treated with peritoneal dialysis. Clin Nephrol* ***42:****44-49, 1994*

40) Duursma SA, vonKesteren RG, Visser WJ : *Serum alkaline phosphatase : Its relation to bone cells and its significance as an indicator for vitamin D treatment in patients with renal insufficiency. In Norman WW, Schaefer K, Grigoleit HG(eds) : Vitamin D and Problems Related to Uremic Bone Disease. Walter de Gruyter, Berin, p 167, 1975*

41) Pablo Urena, Milan H, Anibal F, Kim S. Ang, Vernejoul MC : *Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol.* ***7:****506-512, 1996*

42) Jarava C, Armis JR, Salgueira, palma A : *Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. Nephrol Dial Tranplant* ***11****(S3):****43-46, 1996*

43) Price PA, Otsuka SA, Poser WJ, Kritaponis J, Raman N : *Characterization of a* γ*-carboxyblutamic acid-containing protein from bone. Proc Natl Acad Sci USA* ***73:****1447-1451, 1976*

44) Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, Price AP : *Plasma levels of bone gla protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. Kidney Int* ***26:****869-874, 1984*

45) Cohen MEL, Cohen GF, Ahad V, Kaye M : *Renal osteodystrophy in patients on chronic hemodialysis, a radiologic study. Clin Radiol* ***21:****124-134, 1972*

46) **이석훈, 정호연, 이태원, 임천규, 김명재** : **만성 신부전환자의 골밀도. 대한내과학회지** ***38:****145-152, 1990*