

신이식 후 부갑상선 호르몬 및 골대사 지표의 자연경과

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

김정은 · 황은아 · 박진호 · 진규복 · 윤정수 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

Change of Parathyroid Hormone and Markers of Bone Metabolism after Renal Transplantation

Jung Eun Kim, M.D., Eun Ah Hwang, M.D., Jin Ho Kwak, M.D., Kyu Bok Jin, M.D.
Jeong Soo Yoon, M.D., Seung Yeup Han, M.D., Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Kidney Institute

Purpose : The aims of this retrospective study were to evaluate the sequential changes of parathyroid hormone (iPTH) and calcium metabolism after renal transplantation (RTP) and to identify risk factors for hypertension (HPT).

Methods : Biochemical bone parameters were reviewed in 264 patients at pre-transplant, 6, 12, 36 and 60 months after RTP.

Results : iPTH levels fell significantly during the first six months after RTP and remained substantially stable thereafter. The mean total serum calcium level showed significant increase during the first six months and progressive and significant decline after the first year. The mean serum phosphorus level returned to the normal range during the first six months and remained normal thereafter. The serum alkaline phosphatase (ALP) level increased during the first year and gradually decreased after then. The prevalence of persistent HPT was 17.8%. Patients with persistent HPT had significantly elevated serum levels of iPTH at the time of RTP and had spent a longer time on dialysis. Significant positive correlations were observed between the serum iPTH levels on the one hand and the pre-transplant iPTH, serum ALP, and creatinine levels on the other hand.

Conclusion : The prevalence of persistent HPT after RTP is not uncommon. The patients with long duration of dialysis showing high serum level of iPTH at the time of transplantation are at risk for persistent HPT.

Key Words : Calcium, Secondary hyperparathyroidism, Phosphorus, Renal transplantation

서 론

이차성 부갑상선 기능항진증은 투석 환자에서 매우 흔히 동반되는 대사성 합병증으로 신기능 감소로 인한 체내 인산의 저류 및 신장에서의 비타민 D의 생성 감소가 그 주된 원

인으로 알려져 있다^{1, 2)}. 성공적인 신이식으로 이러한 대사성 및 내분비 이상이 효과적으로 교정됨이 알려져 있으나 약 10~50%의 환자에서는 성공적인 신이식 후에도 이차성 부갑상선 기능항진증이 그대로 지속됨이 보고되어 있다³⁻⁶⁾.

외국의 경우 신이식 후 골지표 및 부갑상선 호르몬의 자연경과에 대한 연구가 다수 보고되어 있으나⁷⁻¹⁰⁾, 국내의 경우는 신이식 후 정상 신기능을 유지하는 환자에서 부갑상선 호르몬의 변화를 조사하여 보고한 성 등¹¹⁾ 및 소수 환자를 대상으로 한 연구들¹²⁻¹⁴⁾이 있을 뿐이다. 이에 저자들은 신이식 후 장기간에 걸친 부갑상선 호르몬 및 칼슘 대사의 자연경과를 관찰하고 이식 후에도 지속되는 부갑상선 기능항진증의

접수 : 2007년 4월 19일, 승인 : 2007년 7월 9일

본 연구는 제 26차 대한 신장학회 춘계학술대회에서 포스터 전시되었음

김현철 대구시 중구 동산동 194번지

계명대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 053)250-7355, Fax : 053)254-8168

E-mail : k780121@dsmc.or.kr

발생 빈도 및 위험인자에 대해 후향적으로 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 3월부터 2005년 1월까지 계명의대 동산병원에서 신장이식을 받은 환자 365명 중 이식 전 1개월 이내 부갑상선 호르몬 (iPTH) 치를 측정하였던 264명의 환자를 대상으로 하였다. 전체 환자의 평균연령은 38.3 ± 10.9 세 (최소 17세, 최장 67세)였으며, 남녀 비는 1.3:1이었다. 당뇨병 환자의 빈도는 4.5%였다. 이식 전 투석 치료를 받은 기간은 평균 26.8 ± 35.6 개월 (최단 0.3개월, 최장 204개월)이었다 (Table 1).

2. 면역억제요법

대상환자에서의 면역억제요법은 일차 면역억제제로 cyclosporine를 투여받은 환자가 110예 (41.7%), tacrolimus를 투여받은 환자가 154예 (58.3%)였으며 모든 환자가 스테로이드를 투여받았다. 각 약제의 투여방법은 다음과 같다. Cyclosporine은 수술 2일전부터 6 mg/kg을 2회 분할하여 경구 투여하였고, 수술 당일부터 약 10일간 10 mg/kg의 용량을 1일 2회로 나누어 경구 투여하였으며 이후 3일에 걸쳐 1 mg/kg씩 감량하여 수술 1개월째 5 mg/kg까지 감량하였다. Cyclosporine의 전혈 최저혈중농도는 이식 후 첫 3개월간은 200-400 ng/mL, 3개월 이후부터는 100-200 ng/mL가 되도록 용량을 조절하였다. Tacrolimus는 수술 2일전부

터 0.1 mg/kg의 용량으로 시작하여 1일 0.2 mg/kg의 용량을 2회 나누어 경구 투여하였다. 이식 후 2일째부터 tacrolimus의 전혈 중 최저 농도를 측정하여 첫 3개월 동안은 15-20 ng/mL, 3개월 이후는 5-15 ng/mL가 되도록 용량을 조절하였다. 스테로이드는 수술 당일 methylprednisolone 500 mg을 정맥 주사한 후 250 mg으로 감량하여 2일간 더 주사한 후 경구로 바꾸어 1일 prednisolone 30 mg으로 투여하였다. 그 후 계속적으로 감량하여 1개월째는 10 mg으로 감량 유지하였다. MMF는 수술 후 2일째부터 2 g을 2회로 나누어 경구 투여하는 것을 원칙으로 하였다.

3. 방 법

재이식을 받은 환자 43명을 제외한 총 264명의 환자가 연구에 포함되었으며 이식전 부갑상선 절제술을 받은 환자는 한 예도 없었다. 대상환자의 이식 전 및 이식 후 6개월, 1년, 3년, 5년째의 혈청 크레아티닌, 총 칼슘, 인, alkaline phosphatase (ALP), iPTH치를 후향적으로 조사하였다. 신이식 후 지속적인 이차성 부갑상선 기능항진증은 신이식 후 1년 이내에 부갑상선 절제술을 시행받았거나 신이식 후 1년째 iPTH 치가 100 pg/mL 이상으로 지속될 때로 정의하였다. 부갑상선 절제술의 적응증은 내과적 치료에 반응이 없거나 타 장기에 석회화가 진행되는 경우, calciphylaxis가 동반된 경우로 하였다. 이차성 부갑상선 기능항진증의 중증도는 Evenepoel 등⁶⁾이 제시한 바와 같이 혈청 iPTH치가 정상치의 2배 이하로 증가되었을 때를 경증, 2-10배로 사이로 증가되었을 때 중등도, 10배 이상 증가되었을 때를 중증으로 분류하였다.

Table 1. Demographics of Study Populations

No. of patients	264
Age (yr)	38.3 ± 10.9 (17-67)
M:F	151:113 (1.3:1)
% of DM	12 (4.5)
Duration of dialysis (mos)	26.8 ± 35.6 (0.3-204)
Maintenance immunosuppression (%)	
CyA	110 (41.7)
Tacrolimus	154 (58.3)
Steroid	264 (100.0)
MMF	207 (78.4)
AZA	7 (2.7)
Follow up duration (range, mos)	59.4 ± 31.1 (12-130)

Abbreviations : CyA, cyclosporin A; MMF, mycophenolate mofetil; AZA, azathioprine

4. iPTH 및 골대사 지표 측정방법

혈청 iPTH의 측정은 immunoradiometric assay, (Immuno-Tech[®], 독일)법으로 시행하였고 정상치는 50 pg/mL 이하일 때로 하였다. 혈청 총 칼슘, 인 및 ALP의 측정은 생화학 자동 분석기 (HITACHI 747, 일본)를 이용하였으며 정상범위는 혈청 총 칼슘 8.5-11.0 mg/dL, 인 2.5-4.5 mg/dL, ALP 40-122 U/L이다.

5. 자료 및 통계처리

모든 자료는 평균 $\pm$ 표준 편차 또는 중간값으로 표시하였

다. 통계적 분석은 SPSS 12.0 (Window용)을 이용하여 연령 등 연속 변수의 비교에는 독립표본 t검정을, 각 군간의 성별과 같은 비연속 변수의 비교에는 교차분석을 통한 χ^2 검정을, 연속 변수들간의 관련성은 Spearman 상관계수를 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 신이식 후 부갑상선 호르몬 및 칼슘 대사의 변화

이식 전 이차성 부갑상선 기능항진증의 정도는 경증 40.9%, 중등증 46.2%, 중증 12.9%였다. 이식 후 iPTH

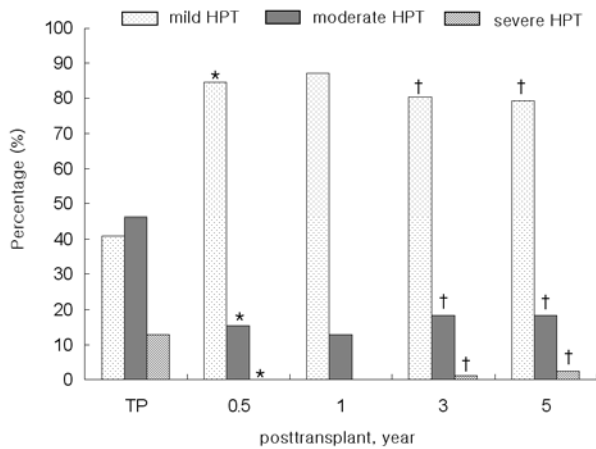


Fig. 1. Proportion of mild, moderate, severe HPT after renal transplantation. Abbreviation: TP, at the time of transplantation, *p<0.05 vs. TP, †p<0.05 vs. 1 year.

치는 이식 전 150.9 pg/mL에서 이식 후 6개월째 49.5 pg/mL로 급속히 정상화된 후 이식 1년째 54.1 pg/mL, 3년째 55.9 pg/mL, 5년째 57.5 pg/mL로 시간이 경과함에 따라 다시 약간 증가하는 양상을 보였다. 혈청 칼슘치는 이식 전 9.2 ± 1.1 mg/dL에서, 이식 후 6개월째 9.8 ± 0.8 mg/dL로 유의하게 증가하였으며 (p<0.05) 이후 감소되는 추세를 보였다. 혈청 인치는 이식 전 5.6 ± 1.6 mg/dL에서 이식 후 6개월째 3.4 ± 0.7 mg/dL로 정상범위까지 감소하였으며 (p<0.05) 이후에도 지속적으로 정상 범위를 유지하였다. 혈청 ALP치는 이식 전 81.8 ± 56.9 U/L에서 이식 후 6개월째 97.8 ± 50.3 U/L로 유의하게 증가하였다가 (p<0.05) 1년째까지 유지된 후 다시 감소하여 이식 후 3년, 5년째 각각 78.7 ± 31.1 U/L, 77.1 ± 28.0 U/L로 이식 후 1년째에 비해 유의하게 감소되었다 (p<0.05) (Table 2).

경증 부갑상선 기능항진증의 빈도는 이식 전 40.9%였던 것이 이식 후 6개월째 84.7%, 1년째 87.2%로 유의하게 증가하여 이후에도 비슷한 정도를 유지하였고, 이식 후 중등도 부갑상선 기능항진증의 빈도는 이식 전 46.2%에서 이식 후 6개월째 15.3%, 1년째 12.8%로 유의하게 감소하였다가 이후 18.3%로 다시 증가하였다. 중증 부갑상선 기능항진증의 빈도는 이식 전 12.9%에서 이식 후 1년째까지는 한 예도 없다가 이후 3년 및 5년째 1.2% 및 2.4%로 다시 증가하였다 (Fig. 1).

2. 이식 당시 이차성 부갑상선 기능 항진증의 중증도에 따른 이식 후 부갑상선 호르몬 및 칼슘 대사의 변화

이식 당시 iPTH치를 정상의 2배 미만인 대조군과 2배 이

Table 2. Sequential Changes in iPTH, Calcium Metabolism after Renal Transplantation

	TP	6 month	1 year	3 year	5 year
No. of patients	264	242	242	164	82
iPTH (pg/mL)	150.9	49.5*	54.1	55.9	57.5
Ca (mg/dL)	9.2 ± 1.1	$9.8 \pm 0.6^*$	9.7 ± 0.6	$9.4 \pm 0.6^+$	$9.2 \pm 0.7^+$
PO4 (mg/dL)	5.6 ± 1.6	$3.4 \pm 0.7^*$	3.4 ± 0.6	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.7
ALP (U/L)	81.8 ± 56.9	$97.8 \pm 50.3^*$	98.1 ± 43.0	$78.7 \pm 31.1^+$	$77.1 \pm 28.0^+$
iPTH level (pg/mL)					
< 100 (%)	108 (40.9)	205 (84.7)*	211 (87.2)	132 (80.5) ⁺	65 (79.3) ⁺
100 ≤, <500 (%)	122 (46.2)	37 (15.3)*	31 (12.8)	30 (18.3) ⁺	15 (18.3) ⁺
≥500 (%)	34 (12.9)	0 (0)*	0 (0)	2 (1.2) ⁺	2 (2.4) ⁺
S-Cr (mg/dL)	10.9 ± 2.9	$1.5 \pm 0.4^*$	1.4 ± 0.4	$1.6 \pm 0.9^+$	$1.7 \pm 0.8^+$

iPTH was expressed as median value. Abbreviations: TP, at the time of transplantation; Ca, calcium; PO₄, phosphate; ALP, alkaline phosphatase; HPT, hyperparathyroidism; S-Cr, serum creatinine; *p<0.05 vs. TP, ⁺p<0.05 vs. 1year, Statistical significance was evaluated by student t-test and Chi-square test

상인 부갑상선 기능항진증 환자군으로 나누어 그 경과를 관찰하였다. 대조군과 부갑상선 기능항진증 군간의 환자 연령, 남녀 비, 투석 기간에는 유의한 차이가 없었다. 부갑상선 기능항진증 군에서는 이식 후 6개월째 iPTH치가 유의하게 감소 ($p<0.05$)한 반면 정상 대조군에서는 이식 전후에 유의한 차이가 없었다. 혈청 칼슘치는 대조군에서는 이식 전후 유의한 변화가 없었으나 부갑상선 기능항진증 군에서는 이식 전 혈청 칼슘치가 대조군 보다 유의하게 낮았으며 ($p<0.05$), 혈청 칼슘치는 이식 전 8.9 ± 1 mg/dL에서 이식 후 6개월째 9.8 ± 0.7 mg/dL로 유의하게 증가하였다 ($p<0.05$). 이후 1년째까지 지속되었으나 다시 감소하여 이식 3년, 5년째는 이식 1년째에 비해 유의하게 감소하였다 ($p<0.05$). 이식 전 혈청 인치 변화는 양 군사이에 유의한 차이가 없었으며 양군

모두 이식 후 정상범위로 감소되었다. 이식 전 혈청 ALP 치는 부갑상선 기능항진증군에서 대조군에 비해 유의하게 높았으며, 양 군 모두에서 이식 후 6개월에서 1년까지는 증가하는 경향을, 이후에는 감소하는 경향을 보였다 (Table 3).

3. 신이식 후 지속적 부갑상선 기능항진증의 발생 빈도 및 관련 인자

신이식 후 1년째 혈청 iPTH가 100 pg/mL 이상인 지속적 부갑상선 기능항진증 환자는 31명으로 12.8%를 차지하였다. 지속적 부갑상선기능 항진증군과 대조군으로 나누어 이들 환자군의 면역억제제 종류, 이식 당시 iPTH, 칼슘 및 인치 등을 비교하였다. 지속적 부갑상선기능 항진증군에서 환자 연령이 유의하게 높았으며 (42.2 ± 9.3 , vs. 37.9 ± 11.4 , $p=0.043$), 이식 전 투석 기간이 유의하게 길었다 (42.1 ± 45.6 , vs. 22.6 ± 32.9 , $p=0.025$). 지속적 부갑상선기능 항진증군에서 이식 전 iPTH치 중간값은 유의하게 높았으며 (196.2 pg/mL, vs. 128.4 pg/mL, $p=0.035$), 혈청 칼슘, 인, ALP치에는 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

4. 이식 후 시간경과에 따른 부갑상선 호르몬 치와 다른 생화학 검사치와의 상관관계

이식 후 iPTH치와 관련된 인자를 분석하였을 때, 이식 전 iPTH치, 혈청 ALP 치와는 유의한 양의 상관관계를 보였다. 이식 후 iPTH치는 혈청 크레아티닌치과는 이식 초기에는 유의한 상관관계가 없었으나 3년째부터 유의한 양의 상관관계를 나타내기 시작하였다 (Table 5).

고 찰

신이식 후 iPTH치의 자연 경과는 이식 첫 3-6개월 이내에 거의 정상 범위로 회복되며, 이는 신이식 후 신기능이 정상으로 회복됨과 동시에 칼슘 및 인 대사 장애가 급속히 회복되기 때문이다^{6, 9, 10, 15}. 그러나 이식신 기능이 완전히 회복된 후에도 iPTH치는 정상 상한치 또는 정상 보다 약간 높다고 보고되어 있다^{6, 10}. Evenepoel 등⁶은 iPTH치는 이식 후 서서히 감소하여 이식 1년 이후는 정상 상한치를 유지하였고 보고하였고, Messa 등¹⁰은 이식 후 첫 3개월에 iPTH치가 현저히 감소하되 정상보다는 다소 높게 유지됨을 보고하였다. 특히 Messa 등¹⁰은 이식 초기에 iPTH치가 정상 범위

Table 3. Changes in iPTH, Calcium Metabolism According to iPTH Level at the Time of Transplantation

	Control (n=108)	HPT (n=156)	p
Age (yr)	38.0 ± 10.8	38.5 ± 11.9	NS
M:F	1.8:1	1.1:1	NS
Dialysis duration (mos)	28.8 ± 35.1	24.0 ± 35.0	NS
iPTH (pg/mL)			
TP	43.3	276.3	0.000
6 mo	44.1	53.3*	
1 yr	49.7	56.6	
3 yr	51.0	55.8	
5 yr	50.1	61.4	
Ca (mg/dL)			
TP	9.6 ± 1.2	8.9 ± 1.0	0.000
6 mo	9.7 ± 0.6	$9.8\pm 0.7^*$	
1 yr	9.5 ± 0.6	9.8 ± 0.6	
3 yr	9.4 ± 0.6	$9.4\pm 0.7^+$	
5 yr	9.3 ± 0.6	$9.1\pm 0.8^+$	
PO ₄ (mg/dL)			
TP	5.4 ± 1.4	5.7 ± 1.7	NS
6 mo	3.5 ± 0.6	$3.3\pm 0.7^*$	
1 yr	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.6	
3 yr	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.9	
5 yr	3.4 ± 0.9	3.3 ± 0.6	
ALP (U/L)			
TP	64.5 ± 22.2	93.9 ± 69.3	0.000
6 mo	$92.1\pm 49.5^*$	101.7 ± 50.7	
1 yr	100.1 ± 48.1	96.7 ± 39.1	
3 yr	74.2 ± 28.4	$82.4\pm 32.9^+$	
5 yr	74.4 ± 25.7	$78.6\pm 29.2^+$	

Abbreviations: TP, at the time of renal transplantation; Control, iPTH<100 pg/mL; HPT, hyperparathyroidism (iPTH ≥ 100 pg/mL). iPTH was expressed as median value, * $p<0.05$ vs. TP, $^+p<0.05$ vs. 1 year, Statistical significance was evaluated by student t-test and Chi-square test

Table 4. Clinical and Laboratory Parameters at the Time of Transplantation; with vs. without pHPT at 1st year after Transplantation

	without pHPT (n=211)	with pHPT (n=31)	p [*]
Age	37.9±11.4	42.2±9.3	0.043
Sex	1.4:1	1.1:1	NS
Dialysis duration	22.6±32.9	42.1±45.6	0.025
Maintenance IS (%)			
Cyclosporine	89 (42.2)	10 (32.3)	NS
Tacrolimus	122 (57.8)	21 (67.7)	NS
MMF	161 (76.3)	26 (83.9)	NS
At the time of transplantation			
iPTH (pg/mL)	128.4	196.2	0.035
Ca (mg/dL)	9.2±1.1	9.2±1.2	NS
PO ₄ (mg/dL)	5.6±1.6	5.8±1.3	NS
ALP (IU/L)	77.4±40.0	107.6±119.0	NS

iPTH was expressed as median value, pHPT; persistent hyperparathyroidism, *with vs without pPTH, Statistical significance was evaluated by student t-test and Chi-square test

Table 5. Spearman Correlation Analysis of iPTH and other Biochemical Variables at Various Time Points

		serum iPTH vs.				
	n	serum iPTH at TP	serum calcium	serum phosphorus	serum ALP	serum creatinine
6 months	258	0.202 [*]	-0.047	-0.244 [*]	0.224 [*]	-0.075
1 year	258	0.178 [*]	-0.001	-0.219 [*]	0.147 [†]	0.025
3 year	171	0.071	-0.060	0.052	0.244 [*]	0.219 [*]
5 year	84	0.181	-0.262 [*]	-0.241 [†]	0.301 [*]	0.445 [*]

Abbreviation: TP, at the time of renal transplantation; *p<0.01, †p<0.05

로 회복된 환자군에서는 이후에도 정상치가 지속적으로 유지되었으나, 첫 3개월 이내 iPTH치가 정상으로 회복되지 못한 환자군에서는 이후에도 iPTH치가 높게 유지됨을 보고하였다. 저자들의 경우 이식 후 초기 경과를 알 수 없었던 아쉬움이 있으나 전체 환자의 iPTH치의 변화는 이식 후 6개월째는 정상 상한치까지 감소하였고 이식 후 1년째부터는 정상보다 약간 높은 정도로 유지되었다. 이식 전 iPTH치가 정상치의 2배 미만인 환자군에서는 이식 후 iPTH치를 정상 상한치로 유지할 수 있었으나, 이식 당시 iPTH치가 정상치보다 2배 이상 높았던 환자군에서는 이식 후에도 iPTH치가 정상 범위보다 높게 유지되어 Messa 등¹⁰⁾과 유사한 결과를 보였다. 이는 이식 당시 iPTH치는 만성신부전 상태에서 과증식된 부갑상선의 크기를 반영하며 과증식된 부갑상선이 이식 후 정상으로 회복되는 데 상당한 기간이 소요될 뿐 아니라 완전히 정상을 회복하지 못하기 때문으로 생각되고 있다^{10, 16, 17)}.

이식 후 혈청 칼슘치는 증가하는 것으로 알려져 있는데, 신이식으로 인해 말초 기관의 부갑상선 호르몬에 대한 반응도 회복, 신장에서 비타민 D의 생성 증가, 위장관을 통한

칼슘 흡수 증가, 골격으로부터의 칼슘 방출, 신장을 통한 칼슘 재흡수 등이 그 기전으로 제시되어 있다^{15, 18, 19)}. 이식 환자의 대부분은 이식 초기에 칼슘치가 증가하였다가 서서히 감소하여 이식 후 1년째는 거의 정상으로 회복되는 일시적 고칼슘혈증의 상태를 보이나, 드물게는 이식 초기부터 혈청 칼슘 치가 12 mg/dL 이상으로 증가하는 아급성 고칼슘혈증이 발생하는 경우도 있다^{15, 19)}. Messa 등¹⁰⁾은 이식 초기 1년간 혈청 칼슘치를 관찰하였을 때 첫 3개월째는 일시적으로 감소하였다가 이후부터 서서히 증가하는 양상을 보이며, 특히 이식 초기에 iPTH치가 정상으로 회복되지 못한 군에서 정상 회복군에 비해 혈청 칼슘치가 높은 경향을 보인다고 하였다. Evenepoel 등⁶⁾은 이식 후 첫 1년째 혈청 칼슘치는 이식 전과 비슷하고 이후에는 이식 전에 비해 낮은 정도를 유지한다고 하였으며, 고칼슘혈증의 빈도는 시간이 경과함에 따라 감소하여 이식 후 5년째는 이식 전에 비해 현저히 감소한다고 보고하였다. 저자들의 경우는 이식 후 6개월째 혈청 칼슘치가 이식 전에 비해 유의하게 증가하여 이식 후 1년째까지는 비슷한 정도를 유지하였으며 이후에는 서서히 감소하는 양상을

보여 외국의 연구들과 유사한 결과를 보였다^{6, 9, 10}. 이식 전 iPTH치에 따라 환자를 나누어 분석하였을 때는 이식 전 iPTH치가 2배 이상 높았던 환자군에서 이식 초기에 혈청 칼슘치의 증가가 뚜렷하여 1년째는 iPTH치가 2배 미만이었었던 군에 비해 유의하게 높았으며, 이는 Evenepoel 등⁶ 및 Messa 등¹⁰과 같은 결과이다. 이와 같은 혈청 칼슘의 변화는 성공적인 신이식으로 인해 고인산혈증 및 비타민 D 결핍의 교정 등은 신속히 일어나는데 비해 이식 전 iPTH치가 높았던 환자에서는 칼슘의 항상성이 상대적으로 빠르게 회복되지 않기 때문으로 생각되고 있다²⁰.

신이식 후 혈중 인 농도의 변화는 이식 초기부터 급격히 감소하는데 이는 세뇨관에서의 인 재흡수 감소, 위장관에서의 흡수 감소, 스테로이드를 포함한 면역억제제의 사용으로 인한 신장에서의 인 배설 증가 및 부갑상선 기능의 회복 지연 등이 관여하는 것으로 알려져 있다^{15, 21-25}. Ambuhl 등²⁶은 이식 환자의 93%가 이식 첫 2주에 저인산혈증을 보이나 12주 경과 후에는 거의 대부분이 정상 범위를 회복하였다고 보고하였고, Alsina 등⁷도 이식 후 첫 수일에 걸쳐 혈청 인치가 급격히 감소하였다가 이후에는 정상 범위를 유지한다고 하였다. 본 연구에서도 이식 후 혈청 인치가 유의하게 감소하여 정상을 회복하였으며 이후에도 지속적으로 정상 범위를 유지하였다. 그러나 이식 후 혈청 인치는 혈청 칼슘과는 달리, 이식 전 iPTH치와는 상관이 없었다. 이는 Rosenbaum 등²⁵이 이미 지적했듯이 이식 환자에서 인산 재흡수율이 감소되는 것은 iPTH 및 칼슘에 대한 신장의 반응이 정상을 회복하지 못하기 때문으로 설명되고 있다.

골형성 지표의 하나인 혈청 ALP치는 혈청 iPTH치와 깊은 연관성을 가지는데 이식 전 iPTH치가 높은 부갑상선 기능 항진증 환자의 경우는 이식 초기 iPTH치가 급격히 정상화되는 것과 비례하여 혈청 ALP치 또한 감소하는 것으로 알려져 있다^{7, 8}. Gonzalez 등⁸은 혈청 ALP치가 이식 후 15일째까지는 감소하는 경향을 보였다가 1개월 이후부터는 증가함을 보고하였고, Alsina 등⁷도 이와 유사하게 이식 후 첫 1개월째 가장 큰 폭으로 감소하였다가 이후 증가하여 이식 18개월째는 이식전과 같은 수준으로 회복된다고 하였다. 이와는 달리 이식 전 무형성 골질환이 동반된 환자의 경우는 이식 후에도 혈청 iPTH치에 유의한 변화는 없으며, 혈청 ALP치가 이식 전에 비해 이식 6개월째 유의하게 증가하였다는 보고도 있다²⁷. 본 연구의 경우 이식 초기의 ALP치에 대한 조사가 이루어지지 않았다는 점, 무형성 골질환 환자를 따로 분석하지 않았다는 점 등의 한계는 있지만 이식 후 6개월째

ALP치가 이식 전에 비해 유의하게 증가하였으며 1년 이후에는 이식 전과 비슷한 정도로 유지되어 Alsina 등⁷과는 유사한 결과를 보였다.

신이식 후 부갑상선 기능항진증의 빈도는 연구자에 따라서 매우 다양한 빈도로 보고되어 있는데, 이는 부갑상선 기능항진증의 정의 및 조사 시기가 연구자에 따라 서로 다르기 때문으로 생각된다. Alsina 등⁷은 이식 후 1년째 iPTH치가 정상 상한치 이상인 환자를 81%로 매우 높게 보고하였으나, 국내의 방 등¹⁴은 42%, Giannini 등²⁸은 31%로 보고하였으며, Messa 등¹⁰은 이식 후 3개월째 50% 환자에서 iPTH치가 정상보다 높다고 보고하였다. Evenepoel 등⁶은 이식 후 2년째 iPTH치가 정상의 2.5배 이상인 환자를 지속적 부갑상선 기능 항진증으로 정의하였을 때 17%의 환자가 이에 해당한다고 보고하였으며, Torres 등⁵은 이식 후 2년 이상 경과한 환자의 약 23%만이 iPTH치가 정상을 유지하였으며 27%의 환자가 정상치의 2배 이상으로 증가되어 있다고 보고하였다. 국내의 성 등¹¹은 이식신 기능이 정상인 환자만을 대상으로 하였을 때 약 7%의 환자에서만 iPTH치가 정상보다 높다고 하여 비교적 낮은 빈도를 보고하기도 하였다. 저자들의 경우는 이식 1년째 iPTH치가 정상의 2배 이상인 경우를 지속적 부갑상선 기능 항진증으로 정의하였으며 그 빈도는 약 13%로 외국의 보고에 비해서 낮은 빈도를 보였다.

신이식 후에도 부갑상선 기능 항진증이 지속되는 데는 부갑상선 증식의 불완전한 소실이 그 원인으로 알려져 있으며 여기에 관여하는 인자에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 이식 전 iPTH치가 이식 후 부갑상선 기능 항진증의 위험인자로 알려져 있는데^{5-7, 10, 29} 이는 장기간 투석을 받은 환자에서 부갑상선의 증식 정도가 더욱 심하며 부갑상선의 크기와 iPTH치는 비례하기 때문으로 알려져 있다^{16, 17, 30, 31}. 또한 이식 후 부갑상선 기능 항진증이 있는 환자에서 혈중 칼시트리올치가 낮다는 보고가 있는데³² 여기에는 이식 후 스테로이드의 사용 및 비타민 D 수용체 유전자의 다형성 등이 관련 있는 것으로 알려져 있다^{10, 32-35}. 그 외 혈청 ALP치 및 이식 후 혈청 크레아티닌치가 iPTH치와 양의 상관관계가 있으며^{9, 11, 28}, iPTH치와 이식 전 혈청 칼슘치와의 상관성에 대해서는 서로 상반된 결과들^{6, 7, 9, 29, 36}이 보고되어 있어 아직 명확한 결론이 나 있지 않다. 저자들의 경우 지속적 부갑상선 기능 항진증군에서 대조군에 비해 이식 당시 연령, 투석 기간이 유의하게 길었으며 이식 전 iPTH치가 유의하게 높았다. 그러나 혈청 칼슘, 인, ALP치는 양군에서 비슷하였다.

이식 후 iPTH치에 영향을 미치는 인자로는 이식 전 iPTH치, 혈청 ALP, 칼슘, 이식신 기능 등이 거론되고 있다. Evenepoel 등⁶⁾은 이식 후 4년째까지는 이식 전 iPTH치가 영향을 미치며 그 외 혈청 칼슘, 혈청 크레아티닌치 등도 양의 상관관계를 가지는 것으로 보고하였으며 성 등¹¹⁾은 이식 전과 후의 혈청 ALP치만이 iPTH치와 관련이 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 이식 후 iPTH치에 영향을 미치는 인자로 이식 전 iPTH, ALP가 유의한 양의 상관관계를 보였고, 이식신 기능은 이식 후 3년째부터 유의한 양의 상관관계를 보였다.

결론적으로 성공적인 신이식 환자에서 부갑상선 기능항진증은 비교적 흔히 동반되는 질환이며 이식 전 환자의 iPTH치 및 투석 기간과 관련이 있을 것으로 생각한다. 특히 지속되는 부갑상선 기능항진증은 이식 후 골질환의 중요한 위험인자 일 뿐 아니라 혈관 석회화 및 심혈관계 위험인자로 잘 알려져 있으므로 이식 환자들에서 이러한 합병증을 예방하기 위해서는 신장이식 전 대기 환자들을 대상으로 부갑상선 기능항진증의 보다 철저한 관리가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 신이식 환자에서 부갑상선 호르몬 및 칼슘 대사의 자연경과를 관찰하고 이식 후에도 지속되는 부갑상선 기능항진증의 빈도 및 위험인자에 대해 조사하였다.

방 법 : 1995년 3월부터 2005년 1월까지 계명대의 동산병원에서 신장이식을 받은 환자들 중 이식 전 iPTH 농도를 측정하였던 환자 264명을 대상으로 하여 이식 후 6개월, 1년, 3년, 5년째 iPTH, 총 칼슘, 인, ALP, 크레아티닌치를 후향적으로 조사하였다.

결 과 : 이식 후 iPTH치는 이식 후 6개월째 정상범위로 감소하였다가 이후 정상보다 약간 높게 유지되었다. 혈청 총 칼슘치는 이식 후 6개월째 유의하게 증가하였다가 이후 감소하는 추세를 보였으며 혈청 인치는 이식 후 6개월째 정상범위까지 감소한 후 정상을 유지하였다. 혈청 ALP치는 이식 후 6개월째 유의하게 증가하였다가 이후 감소하는 추세를 보였다. 이식 후 1년째 iPTH치가 2배 이상으로 증가된 지속적 부갑상선 기능항진증 환자는 전체 환자의 12.8%를 차지하였으며 대조군에 비해 연령, 투석 기간, 이식 당시 iPTH치가 유의하게 높았다. 이식 후 iPTH치는 이식 전 iPTH, 혈청 ALP치와는 유의한 양의 상관관계를 보였으며 혈청 크레아티닌치와는 이식 후 3년째부터 유의한 양의 상관관계를 보였

다.

결 론 : 신이식 환자에서 부갑상선 기능항진증은 비교적 흔한 질환이며 이식 전 부갑상선 호르몬치 및 이식 전 투석 기간과 관련이 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Garvin PJ, Castaneda M, Linderer R, Dickhans M: Management of hypercalcemic hyperparathyroidism after renal transplantation. *Arch Surg* 120:578-583, 1985
- 2) DAlessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, Vernon WB, Belzer FO, Starling JR: Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation : operative indications. *Surgery* 106:1049-1055, 1989
- 3) Tajima A, Ishikawa A, Ohta N, Suzuki K, Kawabe K, Aso Y: Parathyroid function after kidney allografting. *Transplant Proc* 28:1629-1630, 1996
- 4) Ihara H, Ichikawa Y, Koide T, Ishibashi M, Arima M, Sagawa S, Takaha M, Sonoda T, Takahara S, Hashinaka Y, Nagano S, Fukunishi T: Parathyroid function in renal transplant recipients and significance of parathyroidectomy (authors transl). *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 72:1492-1499, 1981
- 5) Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, Garcia S, Rufino M, Martin B, Perez L, Machado M, de Bonis E, Losada M, Hernandez D, Lorenzo V: Parathyroid function in long-term renal transplant patients : importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 3):94-97, 1998
- 6) Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y: Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 19:1281-1287, 2004
- 7) Alsina J, Gonzalez MT, Bonnin R, Ricart Y, Castela AM, Gonzalez C, Grino JM: Long-term evolution of renal osteodystrophy after renal transplantation. *Transplant Proc* 21:2151-2158, 1989
- 8) Gonzalez MT, Bonnin R, Cruzado JM, Garcia R, Moreso F, Fulladosa X, Alsina J, Navarro MA, Grino JM: Course of three biochemical bone markers after kidney transplantation. *Transplant Proc* 27:2266-2271, 1995
- 9) Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, Heemann UW, Reinwein D, Philipp T, Mann K: Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13:436-442, 1998

- 10) Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G: Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 54:1704-1713, 1998
- 11) Sung YJ, Kim YO, Sung KY, Park JH, Yang CW, Kim YS, Jang YS, Bang BK: The incidence of hyperparathyroidism in renal allograft recipients with stable renal function. *Korean J Nephrol* 18:159-167, 1999
- 12) Yoo JS, Choi BK, Kim YH, Lee TW, Ihm CG, Kim MJ: Change in bone metabolism index after transplantation in patients with end stage renal disease. *Korean J Med* 36:19-28, 1989
- 13) Jeon JH, Hong SP, Ahn JH, Lee TW, Ihm CG, Kim MJ: Changes of bone mineral density and total body calcium after kidney transplantation. *Korean J Nephrol* 9:453-459, 1990
- 14) Bang DS, Lee TW, Kim JW, Ahn JH, Ihm CG, Kim MJ, Kim YH: Changes of bone metabolism indices following successful renal transplantation. *Korean J Nephrol* 10:593-613, 1991
- 15) Julian BA, Quarles LD, Niemann KM: Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 19:99-120, 1992
- 16) Parfitt AM: The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 52:3-9, 1997
- 17) McCarron DA, Muther RS, Lenfesty B, Bennett WM: Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int* 22:662-670, 1982
- 18) Parfitt AM: Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab* 8:92-112, 1982
- 19) Torres A, Lorenzo V, Salido E: Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 13: 551-558, 2002
- 20) Somerville PJ, Kaye M: Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int* 16:552-560, 1979
- 21) Moorhead JF, Wills MR, Ahmed KY, Baillod RA, Varghese Z, Tatler GL: Hypophosphataemic osteomalacia after cadaveric renal transplantation. *Lancet* 1: 694-697, 1974
- 22) Ingbar SH, Kass EH, Burnett CH, Relman AS, Burrows BA, Sisson JH: The effects of ACTH and cortisone on the renal tubular transport of uric acid, phosphorus, and electrolytes in patients with normal renal and adrenal function. *J Lab Clin Med* 38:533-541, 1951.
- 23) Nielsen HE, Christensen MS, Melsen F, Topping S: Bone disease, hypophosphatemia and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Adv Exp Med Biol* 81:603-610, 1977
- 24) Farrington K, Varghese Z, Newman SP, Ahmed KY, Fernando ON, Moorhead JF: Dissociation of absorptions of calcium and phosphate after successful cadaveric renal transplantation. *Br Med J* 1:712-714, 1979
- 25) Rosenbaum RW, Hruska KA, Korkor A, Anderson C, Slatopolsky E: Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 19:568-578, 1981
- 26) Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U: Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis* 34:875-883, 1999
- 27) Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V, Draibe SA, Carvalho AB: Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 44:747-756, 2004
- 28) Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Antonello A, Di Landro D, Marchini F, Plebani M, Zaninotto M, Rigotti P, Sartori L, Crepaldi G: Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol* 56:353-363, 2001
- 29) Mourad M, Malaise J, Chautems RC, Hanique G, Squifflet JP: Early posttransplant calcemia as a predictive indicator for parathyroidectomy in kidney allograft recipients with tertiary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 32:437-440, 2000
- 30) Gittes RF, Radde IC: Experimental hyperparathyroidism from multiple isologous parathyroid transplants: homeostatic effect of simultaneous thyroid transplants. *Endocrinology* 78:1015-1023, 1966
- 31) Parfitt AM: Relation between parathyroid cell mass and plasma calcium concentration in normal and uremic subjects. A theoretical model with an analysis of the concept of autonomy and speculations on the mechanism of parathyroid hyperplasia. *Arch Intern Med* 124:269-273, 1969
- 32) Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL: Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplant* 9:277-281, 1995
- 33) Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284-287, 1994
- 34) Torres A, Machado M, Concepcion MT, Martin N, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez AP, Rodriguez A,

- de Bonis E, Gonzalez-Posada JM, Hernandez A, Salido E: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 50:1726-1733, 1996
- 35) Rubello D, Giannini S, D'Angelo A, Nobile M, Carraio G, Rigotti P, Marchini F, Zaninotto M, Dalle Carbonare L, Sartori L, Nibale O, Carpi A: Secondary hyperparathyroidism is associated with vitamin D receptor polymorphism and bone density after renal transplantation. *Biomed Pharmacother* 59:402-407, 2005
- 36) Claesson K, Hellman P, Frödin L, Rastad J: Prospective study of calcium homeostasis after renal transplantation. *World J Surg* 22:635-642, 1998