



간이식 후 골다공증 관리

최호정¹ · 김보람¹ · 김윤희¹ · 이정화¹ · 이은숙¹ · 김은경² · 조재영³ · 최영록^{4*}

¹분당서울대학교병원 약제부, ²서울대학교 약학대학, ³분당서울대학교병원 외과, ⁴서울대학교병원 외과
(2019년 10월 11일 접수 · 2020년 3월 11일 수정 · 2020년 3월 12일 승인)

Management of Osteoporosis in Liver Transplant Recipients

Hojeong Choi¹, Boram Kim¹, Yoonhee Kim¹, Jungwha Lee¹, Eunsook Lee¹, Euni Lee²,
Jai Young Cho³, and YoungRok Choi^{4*}

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do 13620, Republic of Korea

²College of Pharmacy & Research Institute of Pharmaceutical Science, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

³Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do 13620, Republic of Korea

⁴Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

(Received October 11, 2019 · Revised March 11, 2020 · Accepted March 12, 2020)

ABSTRACT

Background: Prevention of osteoporosis and bone fracture is one of the important issues for liver transplant recipients because a long history of liver disease and lifelong use of immunosuppressants, including corticosteroids, may cause these diseases. In this study, we aimed to analyze liver recipient bone status, 10-year fracture risk, and medication history. **Methods:** The electronic medical records of adult patients aged >40 years who received liver transplantation at Seoul National University Bundang Hospital between January 2009 and June 2017 were reviewed retrospectively. On the basis of their bone mineral density and fracture history, their fracture risks were analyzed using the Korean fracture risk assessment tool. **Results:** A total of 57 liver transplant recipients were treated with corticosteroids during a mean of 8.8 months after transplantation, 30 patients (52.6%) showed bone metabolism dysfunction such as osteopenia or osteoporosis. The 10-year femoral fracture risk was 2.1%, and dual-energy X-ray absorptiometry monitoring was performed, including right before liver transplantation every 27.5±19.2 months. The mean femoral bone mineral density decreased by -7.2%±7.3%. Four patients (7.0%) had a fracture after liver transplantation. Osteoporotic fracture occurred in 3 patients with osteoporosis (25.0%). Among the osteopenia patients with moderate fracture risk who were not treated with bisphosphonate, 1 patient (12.5%) had a history of bone fracture after liver transplantation. **Conclusions:** Considering the deterioration of bone density and moderate fracture risk, medication for osteoporosis should be prescribed to liver transplant recipients with regular monitoring of bone density after transplantation.

KEYWORDS: Liver transplantation, osteoporosis pharmacotherapy, FRAX, bisphosphonate

질병관리본부 장기이식관리센터의 통계에 따르면 간 이식 후 생존율은 높아졌으며,¹⁾ 11년 이상 생존하는 수혜자도 71.6%로 보고되었다. 이에 따라 장기간 생존하는 환자들의 삶의 질 관리의 중요성이 대두되고 있다. 이식 후 골다공증을 비롯한 장기적인 합병증의 발생은 삶의 질을 저하시키고 신체 기능에 부정적인 영향을 미친다.²⁻⁴⁾ 이에 따라 이식 후 거부반응 억제

를 위해 면역억제제 및 corticosteroid 투여를 표준요법으로 적용한다. Cyclosporine, tacrolimus와 같은 칼시뉴린 억제제는 연구에 따라 골에 미치는 영향이 다르게 보고되어 있지만, corticosteroid를 3개월 이상 투여하는 경우 골밀도 감소, 골다공증, 골절 등의 부작용의 발생이 보고되었다.⁵⁻⁶⁾ Tacrolimus의 경우 심장과 간 이식 환자에서 빠른 소주골 소실이 일어나며,⁷⁾ cyclosporine의 경우 여성 류마티스 관절염 환자에서 bone mineral density (BMD)에 악영향을 주었다는 연구결과

*Correspondence to: YoungRok Choi, M.D., M.S., Associate Professor, Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea
Tel: +82-2-2072-2318, Fax: +82-2-766-3975
E-mail: choiyoungrok@gmail.com

가 있다.⁸⁾ 간 이식 환자에서는 2-24%가 척추 골밀도의 감소가 나타나고 25~60%의 환자가 골절이 발생하는 것으로 보고되어 있다.⁹⁾

본 연구는 분당서울대학교병원에서 간 이식을 받은 환자를 대상으로 골절 및 골밀도 현황, 관련 약제 투여 및 fracture risk assessment tool (FRAX) 분석¹⁰⁻¹²⁾을 통해서 적절한 골다공증 관리 방안을 제시하고자 계획되었다.

연구방법

연구대상

본 연구는 2009년 6월 1일부터 2017년 6월 30일까지, 분당서울대학교병원에서 간 이식을 받은 성인 환자를 대상으로 하였다. FRAX 분석 가능 연령 및 인종을 고려하여, 만 40세 미만 성인, 외국인 환자, 간 외에도 다른 장기를 이식 받은 환자 및 dual energy X-ray absorptiometry (DXA) 검사 수행이 2번 미만인 환자는 제외하였다.

자료 수집 및 분석 방법

수집 내용

전자의무기록(electronic medical record, EMR)을 후향적으로 검토하여 대상 환자의 기본 정보(성별, 연령, 신장, 체중, 간 이식 적응증, 간 이식 수술일, 수술 시 연령, 수술 후 경과일), 이식 후 투여한 면역억제제(tacrolimus, mycophenolate, cyclosporine, everolimus) 및 corticosteroid 이력(간 이식 수술 후 총 투여 일수, 총 투여 용량, 투여 제형의 종류, 거부반응으로 인한 투여 이력), 골밀도 검사 이력(날짜, T-score, Z-score, bone mineral density), 골절 발생 정보, 골질환 예방 및 치료 약제(calcium/vitamin D 제제, alendronate, risedronate, zoledronic acid, denosumab, teriparatide)의 투여 이력(투여 시작일, 투여 제형, 총 투여 일수)에 대한 정보를 수집하였다.

10년 내 골절위험도 분석

10년 내 골절위험도는 세계보건기구(WHO, World Health Organization)에서 제시한 골절위험도 평가 도구로, 일반 인구 집단에서 주요 골다공증성 골절 및 고관절 골절의 10년 내 발생 확률을 나타낸다.¹⁰⁾ FRAX는 BMD 값을 반영한 골절위험도와 반영하지 않은 골절위험도 2가지 모두 분석 가능하며 본 연구에서는 한국형 FRAX tool을 통해 BMD 결과를 반영한 간 이식 환자들의 10년 내 골절위험도를 계산하고, 골감소증 환자 중 골절위험도가 높은 환자의 비율을 분석하였다. 주요 골다공증성 골절위험도가 20% 이상이거나 고관절 골절위험도가 3% 이상이면 고 위험도, 주요 골다공증성 골절위험도가 10% 이상 20% 미만이거나 고관절 골절위험도가 1% 초과

3% 미만이면 중등도 위험도, 주요 골다공증성 골절위험도가 10% 미만이거나 고관절 골절위험도가 1% 이하면 저 위험도로 분류하였다.

간 이식 후 골밀도 변화 및 골절 분석

이식 전후 DXA 검사 결과를 비교하여 환자들의 골밀도 변화를 분석하였다. 간 이식 전 DXA 검사 결과가 다중으로 존재하는 경우 간 이식 시점으로부터 가장 최근의 DXA 검사 결과를 선택하였다. 간 이식 후 DXA 검사가 다중으로 존재하는 경우, 간 이식 후 첫번째 DXA 추적검사 결과를 선택하여 이식 전 DXA 검사 결과와 비교하였다. 간 이식 후 사망이나 전원 등의 이유로 지속적인 골밀도 검사를 수행할 수 없는 환자는 분석에서 제외하였다.

골다공증 관련 약제 투여

간 이식 프로토콜에서는 골다공증 예방을 위해 모든 간 이식 환자에게 calcium과 vitamin D 제제를 투여할 것을 권고하고 있다. 따라서, 간 이식 후 calcium과 vitamin D 제제의 투여 율 및 골밀도 검사에서 골다공증 및 골감소증으로 분류된 환자의 골다공증 치료 약제 시작 기간을 분석하였다. 2018년 10월부터 건강보험심사평가원 보험 급여 기준이 확대 적용됨에 따라 alendronate, risedronate, zoledronic acid의 급여 적용이 가능해진 환자의 약제 투여 여부를 분석하였다.¹³⁾

연구 대상자 보호

본 연구는 연구대상자의 안전 및 보호에 관한 사항 등을 포함한 연구 계획을 분당서울대학교병원 생명윤리심의위원회 (Institutional Review Board, IRB)로부터 승인(IRB: B-1808-484-123) 받았다.

연구 결과

연구 대상의 일반적 특성

2009년 6월 1일부터 2017년 6월 30일 내에 분당서울대학교병원에서 간 이식을 받은 성인 환자 총 57명을 대상으로 약제 투여 현황 및 골절위험도를 분석하였다. 남성과 여성이 각각 39명(68.4%)과 18명(31.6%)이었고, 연령은 53.7±7.2세였다. 이식 후 corticosteroid 투여 기간은 8.8±8.7개월이며 prednisolone으로 환산한 누적 용량은 5.2±3.2 g으로 확인되었다. 그러나, 간 이식 후 거부반응으로 인해 steroid pulse therapy를 경험한 환자 6명의 거부반응으로 인한 steroid 투여 기간 및 용량을 제외하는 경우, corticosteroid 투여 기간은 6.9±5.1개월이며, prednisolone으로 환산한 누적 용량은 4.3±1.2 g이었다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristic of selected patients (n=57)

	Characteristics	mean±SD
Gender	Male (%)	39 (68.4)
	Female (%)	18 (31.6)
Transplantation type	Living donor liver transplantation (%)	41 (71.9)
	Deceased donor liver transplantation (%)	16 (28.1)
Latest Immunosuppressant	Tacrolimus (%)	57 (100.0)
	Mycophenolate (%)	57 (100.0)
	Cyclosporine (%)	2 (3.5)
	Everolimus (%)	17 (29.8)
Age (years, mean±SD)		53.7±7.2
Height (cm, mean±SD)		164.1±8.8
Weight (kg, mean±SD)		66.8±13.2
Life span after liver transplantation (month, mean±SD)		61.9±24.5
Corticosteroid period (month, mean±SD)		8.8±8.7
Corticosteroid period except rejection period (month, mean±SD)		6.9±5.1
Prednisolone conversion cumulative dosage (g, mean±SD)		5.2±3.2
Prednisolone conversion cumulative dosage except rejection (g, mean±SD)		4.3±1.2
Femur neck T-score before liver transplantation (mean±SD)		-0.7±1.9
Lumbar spine T-score before liver transplantation (mean±SD)		-0.4±1.4

간 이식 전 골질환 유병률 및 10년 내 골절위험도

간 이식 환자 57명의 간 이식 전 DXA 검사를 통해 골밀도 변화를 확인하였다. 간 이식 환자 27명(47.4%)은 정상 골밀도로 확인되었고, 18명(31.6%)은 골감소증, 12명(21.1%)은 골다공증으로 총 30명(52.6%)이 골대사에 이상이 있었다. 간 이식 환자 57명의 이식 후 10년 내 주요 골다공증성 골절위험도는 6.7±5.7%로 저 위험도(low risk), 10년 내 고관절 골절위험도는 2.1±3.8%로 중등도 위험도(moderate risk)로 나타났다(Table 2). 18명의 골감소증 환자 중 10년 내 골절위험도가 중등도 위험도 이상인 환자는 8명(14.0%)으로 7명은 중등도 위험도(12.3%), 1명은 고 위험도(1.8%)이었다(Fig. 1).

간 이식 전후 골밀도 변화 및 골절

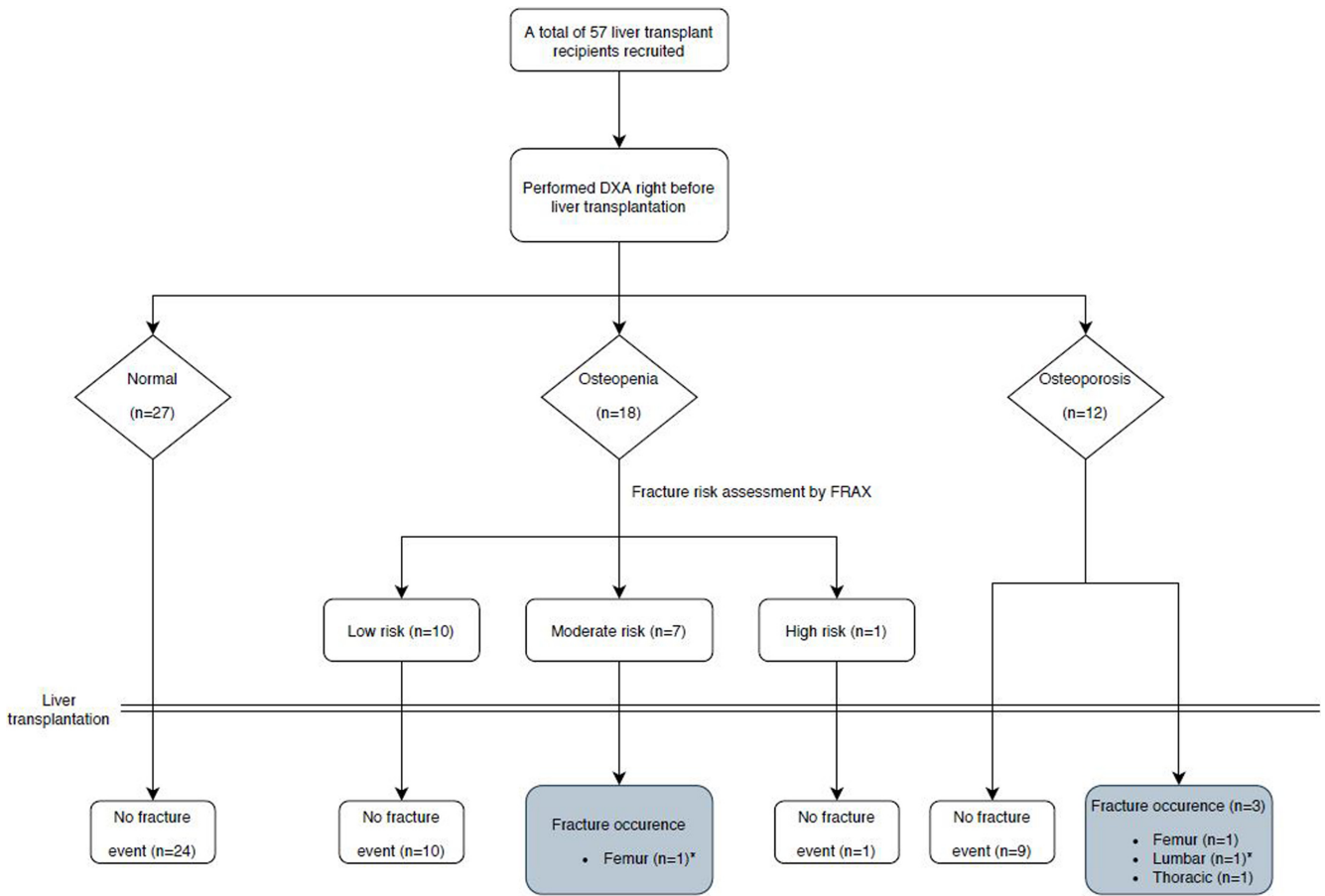
간 이식 후 골밀도 검사를 지속한 57명의 환자는 간 이식 직 전 DXA 검사를 포함하여 3.0±1.0회, 27.5±19.2개월 간격으로 DXA 검사를 추적하였다. 간 이식 후 추적 골밀도 검사는 29.7±30.0개월 후 수행되었고, 골밀도는 간 이식 전 대비 요추 1.2±1.0%, 대퇴골 -7.2±7.3%로 각각 증가 및 감소되었다(Table 2). 골다공증 환자 12명 중 3명에서 간 이식 후 요추, 대퇴골, 흉곽에 각각 골절이 새로 발생했으며, 이들 중 요추, 대퇴골에 골절이 발생한 2명은 간 이식 전 요추, 대퇴골에 기저 골다공증성 골절이 존재했던 환자이다. 다른 1명은 간 이식 전 골다공증성 골절이 없었으나, 간 이식 후 흉곽에 골다공증성 골절이 발생했다. 한편, 골감소증 환자 중 1명에서 간 이식 후 대퇴골에 새로운 골절이 발생하였는데 이 환자는 10년 내 골

Table 2. Bone assessment

	Prior to transplant N (%)	Post to transplant N (%)
Bone mineral density		
Normal*	27/57 (47.4)	27/57 (47.4)
Osteopenia [†]	18/57 (31.6)	22/57 (38.6)
Osteoporosis [‡]	12/57 (21.1)	8/57 (14.0)
Fracture site		
Osteopenia patient		
Lumbar	1/57 (1.8)	-
Femur	-	1/57 (1.8)
Osteoporosis patient		
Lumbar	1/57 (1.8)	1/57 (1.8)
Femur	1/57 (1.8)	1/57 (1.8)
Thoracic	-	1/57 (1.8)
	During the study period mean±SD	
DXA (dual energy X-ray absorptiometry)		
Total number of follow up DXA (visit)		3.0±1.0
Time interval; follow up every DXA (month)		27.5±19.2
Time interval; transplant to first DXA after liver transplant (month)		29.7±30.0
Lumbar bone density change (%)		1.2±1.0
Femur neck bone density change (%)		-7.2±7.3
Major osteoporotic fracture risk (%)		6.7±5.7
Hip fracture risk (%)		2.1±3.8

*Normal: T-score≥-1.0

[†]Osteopenia: -1>T-score>-2.5[‡]Osteoporosis: T-score≤-2.5



* Steroid pulse therapy done for rejection after liver transplantation

Fig. 1. Bone status before and after liver transplantation

절위험도가 중등도 위험도였다. 간 이식 전 요추에 골절이 있던 골감소증 환자 1명은 오래 전 골다공증으로 골절이 발생했으나 치료로 골감소증으로 개선되었고, 간 이식 당시 골감소증으로 분류되었다(Table 2). 간 이식 전 골밀도 정상군에서는 골다공증성 골절이 발생하지 않았다. 간 이식 후 골절이 발생한 환자 4명 중 2명이 간 이식 후 거부반응으로 steroid pulse therapy를 받았다(Fig. 1).

간 이식 전후 골다공증 관련 약제 투여

골다공증 예방 목적으로 57명 중 53명(93.0%)은 calcium/vitamin D 복합 제제인 calcium carbonate/cholecalciferol를 투여하였다. 57명 중 4명(7.0%)은 calcium/vitamin D 복합제제나 단일제제를 비롯한 골다공증 관련 약제를 투여하지 않았다. 간 이식 전 골밀도는 정상이 3명, 골감소증이 1명이었다. 이들의 lumbar BMD는 간 이식 직전에 비해 -0.1 ± 0.0 , femur BMD는 -0.2 ± 0.0 으로 변화하였다(Table 3).

간 이식 직전의 골밀도 검사에서 골감소증이지만 bisphosphonate 계열 약제인 alendronate를 투여한 환자는 2명이었다. 1명은 이

전부터 골다공증으로 alendronate를 투여해왔기 때문에 이식 전 골감소증으로 개선된 사례이며, 다른 1명은 이식 전 기저에 존재한 골절로 인해 alendronate를 투여하였다.

간 이식 전 골밀도 검사를 통해 골다공증으로 분류된 환자 12명 중 11명(91.7%)은 간 이식 후 27.5 ± 23.0 개월 내 bisphosphonate 투여를 통해 골다공증 치료를 수행하였으며, bisphosphonate 중 alendronate를 투여했다. 1명(8.3%)은 calcium carbonate/cholecalciferol 제제만 투여하였으며, 1년 후 추적한 골밀도 검사에서 골밀도 개선이 확인되어 bisphosphonate의 투여를 하지 않았다. 골다공증으로 분류된 이후 1년 내 bisphosphonate를 통한 골다공증 치료 약제를 시작한 환자는 4명(33.3%)으로 확인되었다.

간 이식 당시 골다공증으로 간 이식 후 골절이 발생한 환자 3명은 모두 골절 예방약으로 alendronate를 투여했다. 간 이식 전후 femur에 골절이 발생한 환자는 alendronate를 4년 동안 투여했음에도 간 이식 후 골절이 femur에 2회 발생하여 denosumab을 6개월 간격으로 4차례에 걸쳐 투여하였다. 이 환자의 요추 골밀도는 0.2로 증가하였으나, 대퇴골 골밀도는 -0.1

Table 3. Medication history after transplant and change of BMD

	n/n (%)	Lumbar BMD change	Femur BMD change
Bisphosphonate			
Alendronate	13/57 (22.8)	0.0±0.1	-0.1±0.1
Osteopenia [†]	2/18 (11.1)	0.0±0.1	-0.1±0.1
Osteoporosis [†]	11/12 (91.7)	-0.1±0.1	-0.1±0.1
Risedronate	1/57 (1.8)	0.0*	-0.1*
Denosumab	1/18 (5.6)	0.2*	-0.1*
Calcium/vitamin D			
Calcium carbonate/cholecalciferol	53/57 (93.0)	0.0±0.1	-0.1±0.1
No medication	4/57 (7.0)	-0.1±0.0	-0.2±0.0

*one patient; BMD, bone mineral density

로 감소하였다. 골감소증이면서 중등도 골절위험도인 이식 후 골절 환자 1명은 이식 후 calcium 제제만 투여받고 bisphosphonate 투여를 통한 관리는 받지 않았고, 2년 후 골절이 발생하였다.

본 연구에서 2018년 10월에 확대된 요양보험 급여 기준을 적용하여¹³⁾ 골다공증이나 골절 외에 추가적으로 bisphosphonate 급여 적용이 가능하게 된 환자는 6명(10.5%)이었으며, 이들의 이식 후 corticosteroid 투여 기간 동안 bisphosphonate, denosumab, teriparatide 등의 처방 및 투여는 이루어지지 않았다.

고 찰

골다공증은 이식 후 흔히 일어나는 합병증으로 이식 전에 골밀도가 정상이거나 골감소증이었던 환자도 골절이 일어날 수 있어 이식 후 모든 환자에서 예방과 치료가 필요하다.^{1,14)} AACE (The American Association of Clinical Endocrinologists) 2016년 가이드라인에 따르면, 만성 간질환, 장기이식, 면역억제제 및 corticosteroid 등은 2차성 골다공증을 유발하는 요인으로 제시되고 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서 간 이식 환자들은 이식 후 평균 8.8개월 동안 prednisolone으로 환산한 corticosteroid 누적 투여 용량은 5.2 g이었으나, 거부반응으로 인한 corticosteroid 투여를 제외하면, 간 이식 후 평균 6.9개월 간 누적 투여 용량 4.3 g으로 투여되는 것으로 확인되었다. 간 이식 후 환자에게 거부반응이 나타나면 corticosteroid pulse therapy로 500 mg에서 1000 mg으로 시작하여 점차 감량하기 때문에 거부반응이 있던 환자의 경우 corticosteroid의 투여 기간과 누적 투여 용량이 높은 것으로 고려할 수 있다.¹⁶⁾ 한편 분당서울대학교 병원의 간 이식 프로토콜의 corticosteroid 투여 지침에서는 간 이식 후 6개월 간 corticosteroid를 tapering하며 투여할 것을 권고하는데, 이 tapering schedule을 계산하면 6개월간 prednisolone으로 환산한 총 누적 투여 용량은 2.8 g이며, 15.9 mg/day로 계산되었다. 간 이식 후 의료진이 환자의 상태를 고려하면서 corticosteroid의 용량을 조절하고, 퇴원 후에도 외래에서도 환

자의 간 수치 및 거부반응을 고려하며 용량 및 기간을 조절하기 때문에 권고안보다 상대적으로 오랜 기간 동안 더 높은 용량으로 투여되는 경향이 보인다. Naylor 등의 연구에서는 신장이식 후 평균 1년의 투여 기간 동안 corticosteroid의 평균 투여 용량은 7.5 mg/day로 보고하였지만, corticosteroid의 누적 투여 용량과 누적 투여 기간을 보고하지 않아 정확한 해당 값을 비교할 수 없었다. 본 연구의 간 이식 환자에서는 하루 평균 투여 용량은 24.4 mg/day, 거부반응으로 인한 투여는 제외하더라도 21.4 mg/day로 선행 연구에 비해 더 높은 결과를 보였다.¹⁷⁾

본 연구는 한국인 간 이식 환자에서 10년 내 골절위험도를 처음으로 계산한 연구이다. 한국인 간 이식 환자의 평균 10년 내 주요 골다공증성 골절위험도는 6.7%로 저 위험도에 해당했고, 10년 내 고관절 골절위험도는 평균 2.1%로 중등도 위험도로 확인되었다. 이는 모든 환자들의 이식 후 3개월 이상 prednisolone 5 mg/day를 초과하여 투여하기 때문에 골절위험도를 높이는 위험 인자가 1개 이상 모두 존재하기 때문으로 파악된다. 대한골대사학회의 한국인 glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) 예방 및 치료 권고안에서는 FRAX를 통해 골절위험도를 분석할 것을 권고하며 중등도 이상의 골절위험도 환자는 골다공증 예방 및 치료를 위한 약제를 투여할 것을 권고한다.¹⁸⁾ 본 연구에서 골감소증이면서 중등도 이상의 골절위험도인 8명의 환자는 이식 후 따로 골다공증 약제를 통해 관리를 하진 않았는데, 이후 1명에게서 골절이 발생했다. 권고안과 이러한 결과를 고려하면 중등도 이상의 골절위험도 환자들은 bisphosphonate를 비롯한 골다공증 약제를 추가하여 골관리를 해줄 필요가 있겠다.

Naylor 등의 연구에서는 10년 내 고관절 골절위험도를 분석하지 않아 고관절 골절위험도는 본 연구 결과와 비교할 수 없으나, BMD를 반영한 10년 내 주요 골다공증성 골절위험도는 5.0%로 보고하여¹⁷⁾ 본 연구의 주요 골다공증성 골절위험도에 비해 소폭 낮은 결과임을 확인하였다. 이런 결과의 차이는 캐나다와 한국이라는 인종 차이, Naylor의 연구는 평균 45세로

본 연구에서 평균 연령인 53세보다 더 젊으며, 다른 장기의 이식이라는 점과 환자들의 기저 질환도 다르다는 점을 고려할 수 있을 것이다.

간 이식 환자들은 간 이식 전 수행한 골밀도 검사의 평균 29.7개월 후 두번째 골밀도 검사가 추적 수행되었고, 평균 3.0회, 27.5개월 간격으로 골밀도의 추적 관찰이 수행되었다. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)/AST (American society of transplantation) 2012년 가이드라인에서는 간 이식 후 초기 5년 동안 골밀도 검사를 수행하며, 골감소증 환자는 1년 마다, 정상 골밀도 환자는 2~3년 마다 정기적으로 추적검사할 것을 권고하고 있으나,^{15,19)} 본 연구에서 골감소증 환자가 1~2년 내에 정기적인 추적검사가 이루어지는 경우는 드물었다. 요양보험 급여에서 허용하는 골감소증 환자의 골밀도 추적검사 간격은 2년으로 권고안과 다른 점이 있고, 2년 째에 의료진이 골밀도 검사 오더를 발행하여도 환자가 다음에 방문하는 외래 기간 사이에 간격이 있어 1~2년 사이에 골밀도 추적검사가 이루어지는 경우가 드물었던 것으로 추정된다.

간 이식 후 29.7개월 후 수행된 골밀도 검사에서는 간 이식 전 대비 요추 1.2%로 대퇴골 -7.2%로 변화하여, 대퇴골의 골밀도 감소 영향이 더 큰 것을 확인할 수 있었다. 간 이식 후 corticosteroid 투여 영향이 있는 약 1년 사이의 DXA 검사 결과를 비교 및 확인하고 싶었으나, 간 이식 후 1년 내에 골밀도를 추적검사한 환자는 4명에 불과하여 분석에 어려움이 있었다.

간 이식 후 골절이 발생한 4명 중 2명은 간 이식 후 거부반응으로 corticosteroid pulse therapy를 받았다. 특히 간 이식 당시 골감소증이었으나 이후 femur에 골절이 발생했던 환자는 이식 후 거부반응이 3회 이상 발생하여 prednisolone을 5mg/day 이상으로 24.1개월로 장기간 투여받았으며 prednisolone 투여 종료 약 4개월 후 골절이 발생하였다. 하지만, 폐경과 당뇨가 골절에 영향을 주는 요소임을 고려하면,^{20,21)} 이 환자의 이식 후 골절에는 다양한 요인이 관여된 것으로 유추된다. 폐경과 당뇨가 있는 환자였기에 골절위험도가 상대적으로 높았고 corticosteroid 외에도 다양한 요소가 이 환자의 이식 후 골절에 영향을 주었을 것이다. 환자의 DXA 검사결과는 corticosteroid 투여 기간과는 다른 기간에 측정되어 골밀도 전후 비교를 하는데 어려움이 있었다. 다른 골절 환자의 경우 이식 후 3개월째 골절이 발생하였는데 이는 거부반응이 일어난 기간이 아니므로 steroid pulse therapy로 인한 골절로 보기에는 어려움이 있었다.

Jung 등의 선행 연구에서는 간 이식 전부터 골다공증을 가진 환자는 치료를 하여도 이식 후 병적 골절 발생률이 28%로 보고 하였고, 이식 후 골감소증의 치료와 병적 골절의 조기진단에 대한 인식이 부족함을 제시하였다.²²⁾ 본 연구에서도 간 이식 전 골다공증 환자 중 25%에서 병적 골절이 발생하여 이

전 연구와 비슷한 수준의 골절 발생률을 확인하였으며, 10년 내 골절위험도가 높은 골감소증 환자 1명에서도 골절이 발생하였다. 또한 간 이식 후 골절이 발생한 4명의 환자 중 2명이 기저 골다공증성 골절이 존재했던 환자임을 고려할 때, 간 이식 전 기저 골절이 존재하는 환자 및 10년 내 골절위험도가 높은 환자군은 간 이식 후 골절 합병증의 위험을 줄이기 위한 인식이 요구된다.

간 이식 환자의 93.0%에서 골밀도 감소 예방 목적으로 calcium과 vitamin D 제제의 처방 및 투여가 이루어졌으나, 7.0% 환자에게 calcium과 vitamin D 제제가 투여되지 않은 사유는 전자의무기록에 뚜렷하게 기록되어 있지 않아 처방의 누락 가능성을 고려할 수 있겠다. 대한골대사학회의 한국인 GIOP 예방 및 치료 권고안에서 3개월 이상 prednisolone 2.5 mg/day 이상으로 투여하는 모든 성인에게 calcium과 vitamin D 제제를 권장한다.¹⁸⁾ 이러한 점을 고려할 때, 약사가 prednisolone을 투여하는 간 이식 환자의 입원, 퇴원 및 외래 처방 시 calcium과 vitamin D 제제의 처방이 제대로 이루어지고 있는지 능동적으로 감시할 필요가 있겠다.

간 이식 환자 중 AACE 가이드라인의 bisphosphonate의 투여 권장 대상은 총 15명(26.3%)으로 골감소증이지만 골절이 존재했던 골감소증 환자 1명 및 골다공증 12명, 골감소증이면서 10년 내 골절위험도가 높은 2명을 투여 대상으로 고려해 볼 수 있다. 본 연구에서 간 이식 전 골다공증성 골절이 있던 환자 1명에게는 bisphosphonate가 투여되어 간 이식 후 골절은 일어나지 않았다. 하지만, 골절 이력이 없고, 골다공증은 아니지만 골절위험도가 높은 환자들에게는 bisphosphonate, teriparatide, denosumab 등의 투여는 이루어지지 않았다. 그리고 그 중 1명에게서 간 이식 후 대퇴골에서 골절이 발생했다. 2018년 10월 개정되기 이전의 요양보험 급여는 골다공증 환자 및 골절 환자에게만 bisphosphonate의 투여가 인정되었기 때문에 골감소증이면서 10년 내 골절위험도가 중등도 위험 이상으로 높은 2명의 환자에게는 bisphosphonate를 고려하기 힘들었다. 대한골대사학회의 한국인 GIOP 예방 및 치료 권고안에서 골다공증성 골절 이력이 존재하거나 10년 내 골절위험도가 중등도 위험 이상인 환자, 골다공증 환자, 고용량의 corticosteroid를 투여하는 환자에게 bisphosphonate, teriparatide, denosumab 등의 투여를 권고하고 있으며,¹⁸⁾ 개정된 요양보험 급여도 corticosteroid를 90일 이상 450 mg 초과하여 투여하는 골절위험도가 높은 환자들에게 bisphosphonate 투여를 권고한다.¹³⁾ 간 이식 당시 골절위험도가 높았던 골감소증 환자들은 이후에도 bisphosphonate를 비롯한 골다공증 약제를 투여하지 않았다. 이들은 요양보험 급여가 개정된 이후에는 이미 corticosteroid의 투여가 종료되어 급여 적용이 어려운 환자들이라 의료진에게 적극적인 bisphosphonate 권고를 하기 어려웠다. 따라서, 간 이식 초기 및 거부반응으로 인한 corticosteroid 투여가 90

일 이상 이루어지는 시점에 골절위험도를 판단하고 bisphosphonate의 투여 권고해야 할 것이다.

대한골대사학회의 한국인 GIOP 예방 및 치료 권고안에서도 bisphosphonate의 투여에도 골절이 여러 번 일어나는 경우, denosumab 등의 다른 골다공증 치료 약제로 전환할 것을 권고하였다.¹⁸⁾ 장기이식 환자에게 denosumab을 투여 시 골다공증 유병률이 유의하게 감소되고, 신장 질환이 있거나 bisphosphonate에 내성이 있는 환자에게 denosumab이 유용한 치료임을 제안한 연구도 존재한다.²³⁾ Mok CC등의 연구에서는 corticosteroid 장기간 투여 환자에서 bisphosphonate에서 denosumab으로 전환하여 투여하자 요추 골밀도가 증가되는 결과를 보였는데, 본 연구에서는 denosumab으로 전환한 환자가 1명이어서 유의성은 판단할 수 없으나, 비슷하게 요추 골밀도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다.²⁴⁾ 요양보험 급여가 확대되기 전에는 bisphosphonate를 1년 이상 투여해도 골다공증성 골절이 발생하거나, 골밀도가 이전보다 감소한 경우 등에 한하여 denosumab의 급여가 인정되었기 때문에 적극적인 사용이 어려웠다. 그러나 2018년도 요양보험 급여 확대로 denosumab이 골다공증의 1차 치료제에 포함되어 bisphosphonate에 유의한 반응을 보이지 않는 환자에게 denosumab의 처방도 고려할 수 있다.

본 연구는 단일 기관 환자의 전자의무기록을 후향적으로 검토하여 분석한 연구로, 대상자 수가 57명으로 부족하다는 것과 환자 방문 누락 및 전원, 사망으로 인해 골밀도 추적검사 자료가 충분하지 않은 것이 한계점으로 남아있다. 또한, 환자들의 골밀도 감소에는 나이, 당뇨, corticosteroid의 투여, tenofovir의 투여 등 다양한 요인이 존재할 수 있을 것이다. 그러나, 연구 대상이 부족하고, DXA 추적검사 기간이 정기적으로 이루어지지 않아 corticosteroid나 tenofovir 등을 투여한 기간 동안에 맞는 DXA 추적검사 결과가 부족하여 통계 분석을 시행하는데 어려움이 있었다. 그렇지만 본 연구는 한국인 간 이식 환자를 대상으로 처음으로 10년 내 골절위험도를 분석했다는 데 의의가 있다. 또한 간 이식 환자를 대상으로 간 이식 후 장기적인 삶의 질 측면에서 지속적인 골밀도 관리가 수행되는지 분석한 점에서 의의가 있다. 또한, 10년 내 골절위험도(FRAX)를 간 이식 환자에 적용하고 골절 양상을 확인하여, 골절위험도가 중등도 위험도 이상에 해당하는 골감소증 환자에서 실제 골절이 일어난 것을 확인할 수 있었다.

따라서 연구기간을 확대하여 10년 이상의 지속적인 골밀도 검사, 골절 관련 자료 및 약제 투여 자료가 누적된다면 간 이식 후 시기에 따른 골밀도의 변화 추이를 보다 면밀히 확인할 수 있을 것이다. 이를 바탕으로 간 이식 후 10년 내 골절위험도와 실제 골절 빈도를 확인하고, 간 이식 환자에서 10년 내 골절위험도의 유효성 또한 확인해 볼 수 있을 것으로 사료된다. 더 많은 환자를 대상으로 장기간의 전향적 연구가 필요할 것이며

bisphosphonate 및 denosumab 등의 골다공증 약제 투여로 corticosteroid로 인한 골다공증 예방 및 치료 효과를 확인할 수 있을 것이라고 사료된다.

결론

간 이식 후 환자들은 평균 8.8개월 이상 corticosteroid를 투여받고 10년 내 고관절 골절위험도가 평균적으로 중등도 위험도이므로 적극적인 골관리가 필요하다. 이에 따라 간 이식 후 환자의 골밀도 기준에 맞는 정기적인 골밀도 추적검사가 필요하고, 골절위험도가 중등도 이상인 환자는 골밀도 악화와 골절을 예방하기 위한 약제 사용이 필요하다. GIOP 가이드라인과 요양보험 급여 개정안을 참고하여 corticosteroid를 투여받는 환자의 골절 예방을 위해 bisphosphonate 투여를 의료진에게 독려할 수 있다. 골밀도 검사 후 약제 투여의 시작이 지연되지 않도록 관리가 필요하며, 기존 골절 이력이 있거나 1년 이상 bisphosphonate를 투여했음에도 효과가 없는 환자에게는 denosumab 등의 투여도 고려할 수 있겠다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Lee Y, Shin CS. Post-transplantation osteoporosis. J Korean Soc Transplant 2011;25(4):239-44.
2. Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. Liver Transpl 2008;14(10):1473-9.
3. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or =5 years after liver transplant. Transplantation 2000;69(5):781-9.
4. Navasa M, Forns X, Sánchez V, et al. Quality of life, major medical complications and hospital service utilization in patients with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. J hepato 1996;25(2):129-34.
5. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology 2000;39(12):1383-9.
6. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin invest 1998;102(2):274-82.
7. Kanda J, Izumo N, Furukawa M, et al. Effects of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus on bone metabolism in rats. Biomed Res 2018;39(3):131-9.
8. Stern PH. The calcineurin-NFAT pathway and bone: intriguing new findings. Mol interv 2006;6(4):193-6.
9. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related

- bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1483-90.
10. Kanis JA, Hans D, Cooper C, *et al.* Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos int* 2011;22(9):2395-411.
 11. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX[®] in osteoporosis. *Osteoporos int* 2010;21(2):407-13.
 12. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, *et al.* A meta analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016;31(5):940-8.
 13. Health insurance review assessment service. Osteoporosis treatment. 2018. Available from: <https://www.hira.or.kr/rd/insuadctr/InsuAdtCrtrPopup.do?mtgHmeDd=20181201&sno=1&mtgMtrRegSno=0008>. Accessed December 1, 2018.
 14. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003;14(8):617-30.
 15. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, *et al.* American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016. *Endocr Pract* 2016;22(Suppl 4):1-42.
 16. Young AL, Rao SK, Cheng LL, Wong AK, Leung AT, Lam DS. Combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine A in the treatment of corneal graft rejection: 5-year experience. *Eye* 2002;16(3):304-8.
 17. Naylor KL, Leslie WD, Hodsmen AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014;97(9):940-5.
 18. Park SY, Gong HS, Kim KM, *et al.* Korean guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Metab* 2018;25(4):195-211.
 19. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, *et al.* Long term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the american association for the study of liver diseases and the american society of transplantation. *Liver Transpl* 2013;19(1):3-26.
 20. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in post-menopausal women randomized to calcium+vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the womens health initiative clinical trials. *Menopause* 2017;24(4):371-378.
 21. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos int* 2007;18(4):427-44.
 22. Jung JW, Kim H, Park MS, *et al.* The characteristics and treatment of bone loss after liver transplant. *J Korean Soc Transplant* 2011; 25(4):249-56.
 23. Brunova J, Kratochvilova S, Stepankova J. Osteoporosis therapy with denosumab in organ transplant recipients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:162.
 24. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone* 2015;75:222-8.