ORIGINAL ARTICLE

다발골수종 환자에서 비타민 D 농도와 골격계 합병증 사이의 상관관계에 대한 연구

이민성, 김세형, 윤진아, 김찬규, 박성규, 홍대식

순천향대학교 의과대학 부천병원 내과

Associations Between Serum Vitamin D Level and Skeletal Complications in Multiple Myeloma Patients

Min Sung Lee, Se Hyung Kim, Jina Yun, Chan Kyu Kim, Seong Kyu Park, Dae Sik Hong

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Objective: Vitamin D deficiency can either cause or aggravate osteopenia and osteoporosis, and that can lead to an increased risk of fracture. We studied associations between serum vitamin D level and skeletal complications including bone pain in multiple myeloma patients.

Methods: This study reviewed the medical records of 35 multiple myeloma patients in Soonchunhyang University Bucheon Hospital from January, 2013 to May, 2014. The patients were classified as three groups according to the total vitamin D level: above 20 ng/mL as sufficient group, from 10 to 20 ng/mL as insufficient group, and below 10 ng/mL as deficient group.

Results: The incidence of fracture complication, the number of fracture, and the number of the cases of severe fracture that needed surgical intervention did not show statically significant difference in the three groups according to the total vitamin D level. As the results presented as graphs, the number of indicator of skeletal complications and total vitamin D level showed negative relationship. In the logistic regression analysis, analgesic use due to bone pain and the number of total analgesic use were significantly different in three groups ($P=0.036$, $P=0.041$), respectively, and showed a negative correlation between the level of vitamin D and number of analgesics had negative correlation.

Conclusion: The measurement of serum total vitamin D level at the initial diagnosis in multiple myeloma patients and the proper treatment in the deficient patients would reduce the skeletal complications and moreover improve the quality of life.

Keywords: Multiple myeloma; Vitamin D; Bone fractures; Pain

서 론

비타민 D는 지용성 비타민으로서 칼슘과 인, 철, 마그네슘 등 여러 미량 원소들의 흡수 및 대사와 무기질 침착(mineralization)에 관여하여 근·골격계를 포함한 전신적인 항상성의 유지에 중요한 역할을 수행한다. 뿐만 아니라 근·골격계 호르몬의 조절에도 관여하여 기관의 형성과 세포 주기 등에도 영향을 미친다[1]. 인간은 태양 빛에의 노출을 통한 생합성이나 식이 혹은 식이 보충제를 통하여

비타민 D를 공급받을 수 있으며, 특히 채소나 과일 등의 식물성 식품을 통해서도 섭취할 수 있으며, 육류에 풍부하게 존재한다[2].

1924년 비타민 D의 발견 및 구루병(rickets)과의 관계가 Science 지에 발표[3]된 이후로 비타민 D의 작용 및 효능에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 비타민 D의 결핍상태를 나타내는 농도에 대한 확실한 정의는 아직 정해진 바가 없으나 대부분의 전문가들은 20 ng/mL 이하를 비타민 D의 결핍상태로 정의하고 있다[4]. 비타민 D의 결핍은 미량 원소 대사와 단백질 구성에 영향을 주며, 근세포의

유전적 구성 및 세포 구성에 영향을 미쳐 근위약과 근위축을 야기할 수 있다[5,6]. 또한 비타민 D 결핍증은 골감소증 및 골다공증을 유발하거나 악화시키며 이는 골절의 위험성의 증가로 이어질 수 있으며 이에 대해서는 Diamond 등[7]이 2009년 발표한 논문에서 골 밀도검사 및 비타민 D 농도의 사분위수의 비교연구에서 유의한 상관관계를 증명한 바 있다.

다발골수종 환자에서는 다른 악성종양의 골 전이와 달리 골격계 합병증이 사망률의 주요한 원인이 된다[8]. 다발골수종의 골격계 합병증으로 골 흡수 증가로 인한 고칼슘혈증, 골 파괴로 인한 심한 골 통증, 병적 골절(pathologic fracture) 등이 있으며, 특히 이러한 골격계 합병증은 골용해성 특성을 가지므로 치료가 진행되어도 새로운 골조직으로 복원이 되지 않는다[9]. 골격계 항상성 유지에 큰 역할을 하는 비타민 D의 기능을 고려할 때 비타민 D 결핍증은 다발골수종 환자에서 골격계 합병증과 상관관계를 가지리라고 유추할 수 있다.

본 연구에서는 다발골수종 환자에서 혈중 총 비타민 D의 농도에 따른 골절 및 골 통증 등의 합병증의 발생 빈도와 그 심각도의 상관관계에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2013년 1월 28일부터 2014년 5월 19일까지 순천향대학교부천병원에서 다발골수종으로 진단된 환자에서 혈중 비타민 D의 농도가 측정된 총 35명의 환자를 대상으로 의무기록을 통해 진단 시 임상적 특징과 함께 골절 및 골통증을 포함한 골격계 합병증 관련 자료를 조사하였다. 한 환자에서 혈중 비타민 D의 농도가 중복 측정된 경우는 분석에서 제외하였다.

대상 환자들에 대해 성별, 혈중 총 비타민 D 농도를 측정할 당시의 연령, 다발골수종의 진단시기, 유병기간, 병기(international scoring system, ISS) 등을 확인하였으며, 연구대상 환자의 기저 혈액검사소견으로 hemoglobin, creatinine, β_2 -microglobulin, 알부민, M-단백질, 면역글로불린, 칼슘, 인 등을 확인하였다. 혈중 총 비타민 D 및 비타민 D2, 비타민 D3의 농도는 이중질량분석(tandem mass)법으로 분석하였으며, 대상 환자들은 혈중 총 비타민 D 농도에 따라 다음과 같이 세 가지 형태로 분류하였다. 20 ng/mL 이상인 경우를 비타민 D 충분(sufficient)상태로, 10 ng/mL 이상이며 20 ng/mL 미만인 경우를 부족(insufficient)상태로, 10 ng/mL 미만인 경우를 결핍(deficient)상태로 정의하였다.

골격계 골절의 발생 및 그 심각성에 대한 지표로는 골절 합병증 발생의 유무, 골절의 발생 개수, 심각한 골절 발생으로 인한 수술적 치료의 유무를 이용하였다. 골통증의 지표로는 통증 평가방법으로 시각통증등급(visual analogue scale)을 이용하였으며, 통증조절을 위해 사용한 진통제의 비마약성, 마약성 진통제의 각각의 구

분에 따른 사용 여부를 확인하였고, 그 중에서도 대표적으로 비마약성 진통제 중에서는 아세트아미노펜(acetaminophen)제제의 사용 유무를 확인하였으며, 마약성 진통제는 환자가 사용한 마약성 진통제의 총량을 모르핀(morphine)의 정맥 투여 용량으로 전환하여 합산하였다.

모든 통계분석은 SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)와 R ver. 3.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하여 분석하였고, 혈중 총 비타민 D 농도의 상태의 각 군에 따른 골격계 합병증의 차이를 확인하기 위해 연속변수에 대해서는 크루스칼-월리스 검정(Kruskal-Wallis test)을 사용하였고, 범주형 변수에 대해서는 피셔의 정확성 검정(Fisher's exact test)을 사용하여 분석하였다. 또한 비타민 D 농도에 따른 진통제 사용에 대해서는 로지스틱회귀분석(logistic regression analysis)을 시행하였다. 분석결과와 통계적 유의성은 P-value가 0.05 미만인 경우로 판단하였다.

결 과

1. 연구대상자의 일반적 특성

총 35명의 연구대상자 중 남자는 20명(57.14%), 여자는 15명(%)이었으며, 평균 연령은 64세였다(Table 1). 비타민 D 충분, 부족, 결핍 상태의 각 군에는 10명, 16명, 9명의 환자가 배정되었으며, 해당 환자군의 평균 총 비타민 D 농도는 각각 25.0 ng/mL, 13.5 ng/mL, 8.9 ng/mL로 확인되었다. 혈중 비타민 D 농도를 측정할 당시의 연령, 다발골수종의 진단시기, 유병기간, 병기에서 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. M 단백질을 제외한 다른 혈중 hemoglobin과 creatinine, β_2 -microglobulin, 알부민 등의 기본 혈액학적 검사에서도 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 골 대사와 연관된 혈액검사 수치인 혈중 칼슘과 인 농도 역시 세 군 사이에 차이는 나타나지 않았다.

2. 골절 합병증과의 상관관계

세 군 간의 골절 합병증의 발생 유무에 대한 분석에서 P-value는 0.183으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 충분, 부족, 결핍군에서 각각 골절 합병증이 보고되었던 환자의 비율은 70%, 87.5%, 100%로 확인되었으며(Table 2), 이를 그래프로 표현하였을 때 총 비타민 D 농도와 골절 합병증의 발생은 음의 상관관계를 가지는 추세를 보였다(Fig. 1). 골절의 발생 개수에 대한 분석에서도 충분, 부족, 결핍군에서 골절 개수의 중간값은 각각 2개, 2개, 3개로 확인되었으며 P-value는 0.269로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

심각한 골절 발생으로 인한 수술적 치료 여부에 대한 분석에서는 충분, 부족, 결핍군에서 각각 5명(55.56%), 4명(25%), 2명(20%)의

Table 1. Baseline characteristics per group according to vitamin D total level

Characteristic	Deficient (n=9)	Insufficient (n=16)	Sufficient (n=10)	Total (n=35)	P-value ^{a)}
Baseline clinical characteristics					
Age (yr)	64 (61–72)	60 (58.25–65.75)	73.5 (71–76.25)	64 (60–74)	0.076
Sex					0.259
Male	3 (33.33)	10 (62.5)	7 (70)	20 (57.14)	
Female	6 (66.67)	6 (37.5)	3 (30)	15 (42.86)	
Diagnosis of myeloma					0.254
First	2 (22.22)	2 (12.5)	0	4 (11.43)	
Ongoing	7 (77.78)	14 (87.5)	10 (100)	31 (88.57)	
Disease duration (mo)	12 (3–48)	6.5 (1.75–15.75)	24 (8–84)	11 (3.5–33)	0.099
International scoring system					0.644
1	2 (22.22)	7 (43.75)	5 (50)	14 (40)	
2	6 (66.67)	7 (43.75)	3 (30)	16 (45.71)	
3	1 (11.11)	2 (12.5)	2 (20)	5 (14.29)	
Vitamin D level					
Vitamin D total level	8.9 (6.2–9.6)	13.5 (12.28–17.55)	25 (22–31.95)	13.6 (10–20.65)	< 0.001 ^{1-2, 1-3, 2-3}
Vitamin D2 level	0.2 (0.1–0.4)	0.45 (0.2–0.925)	0.45 (0.3–0.85)	0.4 (0.2–0.8)	0.535
Vitamin D3 level	8.2 (5.3–9.2)	12.9 (11.08–17.15)	24.45 (21.35–31.5)	13.4 (9.3–20.2)	< 0.001 ^{1-2, 1-3, 2-3}
Baseline laboratory findings					
Hemoglobin (g/dL)	10 (9.4–10.2)	9.95 (8.725–11)	9.6 (7.85–11.53)	10 (8.65–10.95)	0.856
Creatinine (mg/dL)	1.1 (1–1.2)	1 (0.9–1.125)	1.1 (1.1–1.175)	1.1 (0.95–1.2)	0.12
β2 microglobulin (mg/L)	3,654 (2,908–4,319)	3,528.7 (2,083–4,973)	2,611 (2,460–5,335)	3,129 (2,460–4,888)	0.894
Albumin (mg/dL)	3.6 (2.8–4)	3.8 (3.45–4.025)	3.7 (3.525–3.95)	3.7 (3.4–4)	0.818
M protein (g/dL)	0.89 (0.53–3.66)	0.37 (0–0.875)	0 (0–0.165)	0.37 (0–1.015)	0.009 ¹⁻³
IgG (mg/dL)	1,401 (1,025–2,450)	1,093 (608–1,330)	1,020 (795.2–1,169)	1,053 (795.2–1,429)	0.394
IgA (mg/dL)	44 (31.5–669.5)	125 (39–297)	135 (49–393)	125 (37.75–393)	0.918
IgM (mg/dL)	47 (40–58)	40 (40–44)	40 (40–149)	40 (40–56)	0.464
IgA	2 (22.22)	2 (12.5)	0	4 (11.43)	0.254
IgG	7 (77.78)	14 (87.5)	10 (100)	31 (88.57)	
Bone marrow cellularity (%)	30 (15–75)	20 (20–25)	45 (10–82.5)	20 (12.5–67.5)	0.585
Calcium (mg/dL)	8.7 (7.4–8.9)	8.65 (8.275–8.975)	9 (8.7–9.175)	8.7 (8.25–9.15)	0.25
Phosphorus (mg/dL)	3.8 (3.6–4.3)	3.65 (2.925–4.225)	3.95 (3.675–4.525)	3.8 (3.4–4.3)	0.366

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). Post hoc comparison: i–j means that i-th group and j-th group had significant differences (i, j = 1, 2, 3; group 1 = deficient, group 2 = insufficient, group 3 = sufficient). Bold type is considered statistically significant.

Ig, immunoglobulin.

^{a)}Calculated by Kruskal-Wallis test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

Table 2. Fracture and drug use for musculoskeletal problem according to vitamin D status

Variable	Deficient (n=9)	Insufficient (n=16)	Sufficient (n=10)	Total (n=35)	P-value ^{a)}
Fracture related factors					
Fracture	9 (100.00)	14 (87.50)	7 (70.00)	30 (85.71)	0.183
No. of fracture	3 (1–5)	2 (1–4.25)	2 (0.25–3)	2 (1–4)	0.269
Operation due to fracture	5 (55.56)	4 (25.00)	2 (20.00)	11 (31.43)	0.244
Drug use					
Analgesic use	6 (66.67)	10 (62.50)	7 (70.00)	23 (65.71)	1
Acetaminophen use	4 (44.44)	3 (18.75)	3 (30.00)	10 (28.57)	0.405
Opioid use	5 (55.56)	10 (62.50)	7 (70.00)	22 (62.86)	0.904
Dosage of opioids	1.5 (0–10)	6.5 (0–10)	5 (1.25–5)	5 (0–10)	0.829

Values are presented as number (%) or median (interquartile range). Post hoc comparison: i–j means that i-th group and j-th group had significant differences (i, j = 1, 2, 3; group 1 = deficient, group 2 = insufficient, group 3 = sufficient).

^{a)}Calculated by Kruskal-Wallis test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

경우에서 골수종과 연관성이 있는 골절로 인하여 수술적 치료를 시행 받은 것으로 확인되었으며, P-value는 0.244로 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 하지만 이 역시 골절의 발생 유무

와 유사하게 그래프를 통하여 확인하였을 때 골절 발생으로 인한 수술적 치료 여부는 총 비타민 D 농도와 반비례하는 양상을 나타냈다(Fig. 3).

Fig. 1. Proportion of fracture per group.

Fig. 2. Comparison of numbers of fractures per group.

3. 골 통증과의 상관관계

다발골수종으로 인한 골 통증을 조절하기 위해 투약된 진통제의 사용에 대한 연구에서 첫 번째로, 비마약성과 마약성 진통제를 모두 포함한 진통제의 사용 여부를 확인하였고, 세 군 모두에서 각각 6명(66.67%), 10명(62.5%), 7명(70%)의 환자들이 진통제를 사용하였으며 각 군 간에 차이는 없었다($P=1.000$) (Table 2). 또한 비마약성 진통제 중 대표적으로 선택하였던 아세트아미노펜 제제의 사용 유무 및 사용한 마약성 진통제의 총량에 대한 분석에서도 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 하지만, 약물 사용에 대해 로지스틱회귀분석으로 분석한 결과(Table 3)에서 통증조절을 위해 진통제를 사용한 환자의 경우가 비타민 D 부족 혹은 결핍상태의 환자에 비해 충분상태의 환자 오즈비(odds ratio)는 각각

Fig. 3. Proportion of operation due to fracture per group.

Table 3. Logistic regression analysis for drug use

Variable	Univariable		Multivariable 1		Multivariable 2	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Vitamin D total level (reference: sufficient)						
Insufficient	-	0.996	-	0.995		
Deficient	3 (0.41–27.13)	0.283	6.37 (0.45–89.44)	0.17		
Drug use						
Analgesic	11 (1.38–233.38)	0.044	21.48 (1.23–375.92)	0.036	24.22 (1.15–511.5)	0.041
Acetaminophen use	1.71 (0.21–36.05)	0.65				
Opioid use	9.33 (1.18–196.82)	0.06				
Dosage of opioids	1.39 (1.04–2.52)	0.104				

Bold type is considered statistically significant.
OR, odds ratio; CI, confidence interval.

21.48과 24.22로 통계적으로 유의하게 높게 확인되었다(각각 $P=0.036$, $P=0.041$).

고 찰

비타민 D는 인체에서 주로 식이를 통해 흡수되거나 태양광에서 295–297 나노미터 영역의 자외선(effective UVB)의 영향을 받아 피부에서 생성되어 순환계로 흡수되는[10] 미량 원소로 근골격계 항상성과 밀접한 연관성을 가지고 있으며, 흔히 알려진 골 대사뿐만 아니라 근위부 근육의 근력 약화와 같은 다양한 근육기능에도 영향을 미친다. 실험연구에서 비타민 D의 대사물질이 근육세포의 성숙에도 직접적으로 영향을 미친다는 점이 확인되었다[11].

비타민 D 결핍증과 근력 약화와 같은 근육이상은 특히 노령 인구집단에서 많이 발생한다. Bischoff 등[12]에 의한 319명의 거동이 가능한 65세부터 95세의 고령 인구에서 비타민 D 결핍증과 근력소실의 상관관계에 대해 단면연구(cross-sectional study)에서 여성의 12%, 남성의 18%에서 비타민 D 결핍증이 확인되었고, 비타민 D 대사물질의 농도와 다리의 신전근력과 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 증명하였으며, Mowe 등[13]에 의한 246명의 입원 환자와 103명의 자택에 있는 고령의 환자를 대상으로 하였던 연구에서도 혈중 칼시디올(calcidiol) 농도는 상완근력, 계단을 오르는 능력, 낙상 가능성 등의 운동능력지표들에 비례하여 증가하였고, 혈중 칼시트리올 농도 역시 입원 환자군에서 일상생활 수행능력(activity of daily living)에 대해 통계적으로 유의하게 비례관계를 나타냈다. 그 외에도 여러 연구들에서 비타민 D 결핍증과 악력과 평지 이동 능력 등 다양한 근육기능과의 상관관계를 밝혀낸 바 있다[14,15]. 이와 같은 결과는 다발골수종을 비롯한 여러 암 환자들에 있어서도 대상 연령군 등을 고려할 때 비슷한 결과를 나타내리라고 유추할 수 있다.

비타민 D의 흔히 알려진 칼슘 및 골 대사와 관련된 영향으로는 소장에서 칼슘을 비롯한 미량 원소의 흡수에 관여하는 단백질의 조절에 관여하며, 골모세포에서 receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand의 생성을 촉진시킴으로써 뼈파괴세포(osteoclast)의 생성 및 활성화를 유발함으로써 골 재흡수에도 관여하고, 콩팥의 콩팥 요세관에서 칼슘의 재흡수에 역시 관여함으로써 혈중 칼슘 농도조절에 영향을 미치게 된다. 또한 부갑상선호르몬의 분비를 조절하여 이는 이차에서 섬세포의 작용을 조절하며, 결과적으로 면역체계에 관여하게 되며 이로 인하여 암과도 연관성을 나타내게 된다[4]. 국내 말기 암 환자를 대상으로 혈중 비타민 D의 농도와 생존기간과의 관련성에 대하여 2012년 5월부터 15개월 동안 국내 일개 병원의 말기 암환자 96명을 대상으로 한 후향적 의무기록 조사 결과에 따르면, 말기 암환자에서 혈중 비타민 D 결핍은 매우 심각하며, 혈중 활성 비타민 D (25-hydroxyvitamin D) 농도는 평균

8.60 ± 7.16 ng/mL이었으며, 특히 대상 환자 중 75명(78.1%)은 혈중 활성 비타민 D 농도가 10 ng/mL 이하로 확인되었다. 하지만 이러한 비타민 D의 중증 결핍이 생존기간에 영향을 미치지지는 않았다[16].

제4기 국민건강영양조사에 따르면 대한민국의 일반 인구집단에서 20 ng/mL 이하를 기준으로 한 비타민 D 결핍증의 유병률은 남성에서 47.3%, 여성에서는 64.5%로 보고되었다[17]. 하지만 다발골수종 환자군에서 비타민 D 결핍증의 유병률에 대해 대규모로 조사된 바는 아직까지 없다. 몇 가지 소규모 연구결과를 보면 2006년 메릴랜드 대학에서 시행된 다발골수종 환자에서 100명의 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구에서 비타민 D 결핍증의 유병률은 40%로 확인된 바 있으며[18], 영국에서 셰필드 수련병원(Sheffield teaching hospital)의 외래 환자 중 다발골수종 환자로 조혈모세포 이식 등 집중 치료를 받는 32명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 내분비적 이상의 유병률이 높으며, 비타민 D 결핍의 유병률 역시 일반 인구에 비해 높아 59%까지 보고하였다[19]. 다발골수종 환자에서 비타민 D 결핍의 유병률이 높은 구체적인 원인은 아직 명확히 밝혀진 바는 없으나, 노령 인구에서 비타민 D 결핍의 흔한 원인을 구명하기 위한 여러 연구에서 식이섭취 감소, 움직임의 감소와 보호시설 재원 등의 이유로 인한 일광욕의 감소, 피부 두께의 감소, 장에서 흡수의 감소, 간과 신장에서 하이드록실화(hydroxylation)의 감소[20-23] 등이 원인으로 확인된 바 있으며, 다발골수종 환자도 환자군의 특성상 이러한 노령 인구집단과 비슷한 요인들을 공유하리라 생각된다.

다발골수종 환자군에서 비타민 D 결핍증이 질병의 예후에 미치는 영향에 대해 연구가 이루어진 바 있다. 2004년부터 2008년까지 메이요 클리닉에서 148명의 다발골수종 환자에서 비타민 D 결핍증에 관한 연구를 시행하였다. ISS에 따른 비타민 D 결핍증의 유병률 차이 연구에서 ISS 점수가 올라갈수록 비타민 D 결핍증의 유병률이 상승함이 확인되었고, 골용해성 병변이나 장골 골절, 척추 압박 골절 등의 지표를 통하여 측정된 근골격계 합병증에 의한 사망률은 비타민 D 결핍증과 유의한 상관관계를 보이지는 않았다. 하지만 비타민 D 결핍 환자에서 C-reactive protein과 creatinine 수치가 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며, 이는 다발골수종에서 비타민 D 결핍증이 예후에 나쁜 영향을 미칠 수 있는 요인으로 작용할 수 있다는 것을 시사하였다[9].

본 연구에서는 다발골수종 환자에서 혈중 총 비타민 D의 농도에 따른 골절 및 골 통증 등의 합병증의 발생 빈도와 그 심각도의 상관관계에 대해 알아보았다. 혈중 비타민 D 농도에 따른 세 군 간에 골절 합병증의 발생 유무, 심각한 골절로 인해 수술적 치료가 필요했던 경우에 대한 분석에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 그래프를 통하여 추세를 확인하였을 때 비타민 D 농도와 골절 합병증의 발생은 음의 상관관계를 나타냈다. 또한 골 통증과의 상관관계의 연구에서는 진통제 사용에 대해 로지스틱회귀분석

결과 비타민 D 부족 혹은 결핍 환자가 충분한 환자에 비해 진통제의 사용 비율이 더 높게 확인되었다. 다발골수종 환자에서 골격계 합병증은 그 자체가 가지는 문제뿐만 아니라 환자의 삶의 질 및 의료비 지출 등과도 밀접한 연관성을 가지므로 더 큰 의미를 가진다. 그 예로 미국의 다발골수종 환자에서 골격계 합병증의 발생 빈도 및 그로 인한 경제적 비용에 대한 Nash Smyth 등[24]의 연구에서 1,028명의 환자들 중 596명의 환자에서 1가지 이상의 골격계 합병증이 확인되었고, 의료비 지출 및 병원 치료의 이용 빈도가 골격계 합병증이 있는 환자에서 높게 확인된 바 있다. 따라서 다발골수종 환자에서 초기 진단 시에 비타민 D 농도를 측정하고, 비타민 D 결핍상태로 확인된다면 적극적으로 비타민 D의 보충을 시행하며, 추가적으로 비스포스포네이트(bisphosphonate) 투약 등의 치료를 통해 골 대사를 조절하는 것이 환자의 골격계 합병증을 줄이며 더 나아가 환자의 삶의 질을 개선하는 것에 도움이 될 것이다.

이 연구의 한계점은 첫째로, 단일기관에서 이루어졌으며, 연구에 포함된 대상 환자의 수가 적었던 점을 들 수 있다. 대상 환자수의 수가 증가한다면 본 연구에서 추세로만 확인되었던 비타민 D 결핍상태와 골격계 합병증과의 연관관계에 대해 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있을 것으로 보인다. 두 번째로, 비타민 D의 농도를 확인한 시점이 환자마다 일치하지 않아 일부 환자는 초 진단 당시 비타민 D의 농도를 확인하였고, 일부 환자는 질병 진단 후 항암 치료를 진행하는 상태에서 측정되었다. 이 점은 본 연구에 있어 혼란변수로 작용하였을 가능성이 있다.

이 연구는 다발골수종 환자에서 삶의 질과 큰 연관성을 가지는 골격계 합병증과 혈중 총 비타민 D 농도와의 상관관계를 밝히고자 한 연구였다. 다발골수종 환자에서 혈중 비타민 D 농도에 따른 세 군 간에 골절 합병증에 대한 분석에서 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 비타민 D 농도와 골절 합병증의 발생은 반비례하는 양상을 보였으며, 골 통증으로 인한 진통제 사용에 대한 연구에서 비타민 D 결핍 환자에서 골 통증으로 인하여 진통제 사용 빈도가 증가하는 것이 확인되었다. 다발골수종 환자에서 초기 진단 시에 비타민 D 농도를 측정하여 보충 등의 치료를 시행하여 골 대사를 조절하는 것이 환자의 골격계 합병증을 줄이며 더 나아가 환자의 삶의 질을 개선하는 것에 도움이 될 것이다. 앞으로 보다 큰 연구 집단에서 다른 혼란변수를 배제한 상태의 추가연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol* 2015;410:3-10.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
- Steenbock H. The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light. *Science* 1924;60:224-5.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013;34:33-83.
- Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976;1:626-9.
- Diamond T, Golombick T, Manoharan A. Vitamin D status may effect the skeletal complications of multiple myeloma. *Am J Hematol* 2010;85:302-3.
- Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:999-1009.
- Ng AC, Kumar SK, Rajkumar SV, Drake MT. Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2009;84:397-400.
- Holick MF. Photobiology of vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. 3rd ed. London: Academic Press; 2011. p. 113-22.
- Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehrensam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:54-8.
- Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:220-6.
- Torgerson D, Campbell M. Calcium, vitamin D, and hip fractures: vitamin D alone may be helpful. *BMJ* 1994;309:193.
- Mets T. Calcium, vitamin D, and hip fractures: incidence of falls may have decreased. *BMJ* 1994;309:193.
- Choi SY, Choi YS, Hwang IC, Lee JY. Relationship between vitamin D level and survival in terminally ill cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2015;18:120-7.
- Choi HS. Vitamin d status in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28:12-6.
- Badros A, Goloubeva O, Terpos E, Milliron T, Baer MR, Streeten E. Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2008;142:492-4.
- Greenfield DM, Boland E, Ezaydi Y, Ross RJ, Ahmedzai SH, Snowden JA, et al. Endocrine, metabolic, nutritional and body composition abnormalities are common in advanced intensively-treated (transplanted) multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:907-12.
- Boucher BJ. The problems of vitamin d insufficiency in older people. *Aging Dis* 2012;3:313-29.
- Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS. Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1225-33.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61(3 Suppl):638S-645S.
- Nash Smyth E, Conti I, Wooldridge JE, Bowman L, Li L, Nelson DR, et al. Frequency of skeletal-related events and associated healthcare resource use and costs in US patients with multiple myeloma. *J Med Econ* 2016;19:477-86.