

폐경 후 호르몬 요법시 초기 생화학적 골표지자와 골밀도 변화와의 상관관계

조지희, 공은희, 최영식, 김양수, 김홍열, 어완규, 홍기연

고신대학교 의과대학 가정의학교실, 내과학교실, 산부인과교실,
경희대학교 의과대학 내과학교실, 원광대학교 의과대학 산부인과교실

The Relationship Between Initial Biochemical Bone Markers and Change of Bone Mineral Density in Post Menopausal Women with Hormone Therapy

Chi Heui Cho, Eun Hee Kong, Young Sic Choi, Yang Soo Kim, Heung Yeol Kim, Wan Ky Eo, Ki Yeon Hong

Department of Family Medicine, Internal Medicine, and Obstetrics and Gynecology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea, Department of Internal Medicine, Kyung hee University College of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Wonkwang University College of Medicine

Abstract

Background : This study was aimed to estimate the relationship between bone mineral density after hormone therapy (HT) for one year and short-term changes of bone markers in postmenopausal women.

Methods : Biochemical markers of serum osteocalcin (OC) and urine deoxypyridinoline (Dpd) at 3 months and lumbar bone mineral density (BMD) were measured at 1 year in 80 operated postmenopausal women (PMW) taking HT.

Results : Serum OC and urine Dpd decreased from 10.85% at baseline to 7.87% at 3 months and BMD increased 2.2% after 1 year of treatment. 56 (80%) among 70 with decreased OC revealed increase of BMD, while 50 (78.1%) among 64 PMW with decreased urine Dpd showed increase of BMD. Serum OC of bone gainers was lower than of bone losers (10.18% vs 14.01%) and urine Dpd also lower than that of bone losers (7.29% vs 10.6%). No correlations between biochemical markers such as, serum OC ($r = -0.034$) and urine Dpd ($r = -0.031$) checked at 3 months and BMD at 1 year were seen in postmenopausal women.

Conclusion : Short-term changes of bone markers did not precisely predict the long-term changes of BMD in postmenopausal women.

Key words : Osteocalcin, Deoxypyridinoline, Bone Mineral Density, Postmenopausal

서론

폐경 후 여성에서 에스트로겐 요법은 장기적인 면에서 심혈관계 질환의 예방과 골다공증의 예방에 긍정적인 효과가 있는 것으로 알려져 예방의학 분야에서 매우 중요한 자리를 차지하게 되었다.¹⁻⁵⁾

골다공증은 골 조직이 골 미세조직의 파괴와 골량 감소에 의해 골절에 대한 감수성이 증가하는 것을 특징으로 하는 전신적인 골질환이다.⁶⁾ 일반적으로 폐경기 골다공증의 치료로는 호르몬 요법이 사용되어 왔고 그에 대한 골량의 반응 정도를 골밀도(Bone mineral density) 검사를 통해서 측정하였다. 하지만, 기술적인 제한으로 폐경기 여성의 골량의 변화를 골밀도 검사로 측정하는데 있어 적어도 12개월 이상의 상당한 기간을 요하게 되므로,⁷⁾ 실제 임상에서 치료

교신저자 : 김 홍 열
주소 : 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신의료원 산부인과 의국
TEL : 051-990-6120
E-mail : hykim@kosinmed.or.kr

에 대한 반응을 알아보는데 불편한 점이 많았다. 이에 따라 단기간의 골량의 변화를 측정할 수 있는 방법이 여러 연구에서 행하여졌고 그 연구 결과로 골표지자가 대두되었다.

현재 조골세포와 파골세포의 활동을 반영하는 많은 골대사 표지물질이 발견되어 사용되고 있는데 이들 표지 물질들의 검사의 장점은 비침습적 검사이며 가격이 상대적으로 저렴하고 검사의 반복이 가능하며 모든 골에서의 골세포의 활동을 반영할 수 있다는 것이다. 그러나 연구자나 연구 기관에 따라 골대사 측정을 위해 사용되는 표지 물질들의 종류가 다르며 어느 것이 골대사 상태를 잘 반영하는지에 대한 논란이 있어 왔고, 특히 골생성과 골흡수 표지물질의 병행 판독과 골밀도와의 관계에 대한 연구는 드문 실정이다.

골형성과 골흡수율은 조골세포와 파골세포의 alkaline acid phosphatase 같은 효소의 측정이나 또는 혈중이나 요중으로 분비되는 골기질 성분 즉 Osteocalcin, Pyridinoline cross-link 등을 이용하여 분석할 수 있다.⁸⁾ 이러한 것들을 골표지자라고 하고 현재 여러 가지가 임상에서 시험되고 있는데 본 연구에서는 혈중 Osteocalcin(이하 OC로 약함)과 요중 Deoxypyridinoline(이하 Dpd로 약함)을 처음 내원했을 때와 호르몬 요법 3개월 뒤에 각각 측정하였고 골밀도 검사 또한 내원했을 때와 호르몬 요법 1년 뒤에 각각 측정하여 골표지자의 3개월 단기간의 변화와 골밀도 검사의 1년간 장기간의 변화에 어떤 연관성이 있는지를 찾아 호르몬 요법 후 골표지자로 골변화를 미리 예측할 수 있는지를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 6월부터 2005년 5월까지 고신대학교 복음병원 가정의학과 및 산부인과 외래를 방문한 여성 중 자궁의 양성 질환으로 자궁 적출술 및 양측 난소 절제술을 시행한 여성 80명을 대상으로 12개월 동안 여성호르몬 에스트로겐(Premarine 0.625mg)을 투여

하였다. 모든 환자들은 최근 6개월 이내에 호르몬을 투여한 과거력이 없었고, 에스트로겐 요법을 시행하기 전 최근 6개월간 월경이 없거나 혈중 난포 자극 호르몬의 농도가 50mIU/ml 이상이고 혈중 E2치는 25pg/ml 이하인 경우로 하였다. 대상 환자들은 일상 생활을 별 불편 없이 지낼 정도의 건강을 유지하고 있었으며, 호르몬 요법의 절대 금기로 알려져 있는 급성 간질환, 만성 간기능 저하, 급성 혈관 질환, 유방암, 원인 불명의 질 출혈이 없는 환자들을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

약물의 투여는 1일 에스트로겐 0.625mg(Premarine 0.625mg)을 단독으로 경구 투여하였다. 에스트로겐 요법을 시작하기 전에 골밀도 검사 및 유방 촬영술을 시행하였고, 공복시 골대사 표지자를 측정하였다. 이후 매 3개월째 공복시 골대사 표지자의 농도 및 12개월째 골밀도를 측정하였다. 약물 투여 도중에 약제의 종류를 바꾸거나 용량을 변경한 경우는 연구 대상에서 제외하였고 2년 동안 추적이 이루어지지 않았거나 투약을 일시 중단하였다가 시작한 경우도 연구 대상에서 제외하였다.

① 골밀도 검사

DEXA형식의 골밀도 측정기인 QDR-4500(Hologic Inc. Waltham, MA, U.S.A.)를 이용하여 골다공증에 의한 골절이 자주 일어나며 유병률 및 사망률에 가장 큰 영향을 미치는 제2-4번 요추의 골밀도를 약물 투여 전후에 측정하였다.

② 생화학 검사

요중 Deoxypyridinoline의 측정은 대상 환자들이 하여금 검사 전날 밤부터 금식을 지시하고 검사 당일 새벽 6시에 첫 소변을 보게 한 후 아침 8시부터 10시 사이에 내원하여 소변을 채취하였으며 Metra Biosystem사(U.S.A.)의 Pylalink-D kit를 사용하였다. 이 검사는 Deoxypyridinoline에 대한 단일 항체로 미리 처리된 미세관(micro filter plate)에서의 경쟁성 효소 면역 측정법이다. 채취한 소변은 30분간 실온에

방치하여 부유물을 제거한 후 완충용액으로 10배가 되게 희석하였다.

혈청 검사는 대상 환자들로부터 혈액을 5ml씩 채취하여 3000xg에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 채취하여 실시하였다. 혈중 Osteocalcin은 Metra Biosystem사(U.S.A.)의 NovoCalcin kit를 사용하여 측정하였다.

③ 통계분석

모든 측정값은 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였으며, 통계분석은 윈도우용 SPSS11.5를 이용하였다. Hormone 치료 후의 골밀도 변화와 혈중 Osteocalcin과 요중 Deoxypyridinoline의 변화는 독립표본 t검정으로 분석하였다. 골밀도 검사의 loser와 gainer에 따른 혈중 Osteocalcin과 요중 Deoxypyridinoline의 증가와 감소의 관련성은 Chi-square test로 평가하였다. 골밀도 변화와 혈중 Osteocalcin과 요중 Deoxypyridinoline의 변화의 관련 정도를 보기위해 상관 분석을 이용하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 하였으며 상관 분석의 경우에는 $p < 0.01$ 로 하였다.

Table 1. General characteristics of the patient

Variable	Unit	Range	Mean $\pm$ SD
Age	years	48-59	53.0 $\pm$ 2.5
Menopausal age	years	47-53	49.7 $\pm$ 1.60
Height	cm	148-167	156.9 $\pm$ 4.86
Weight	kg	48-60	53.1 $\pm$ 3.5
L2-4 BMD*(baseline)	g/cm ²	0.79-0.97	0.88 $\pm$ 0.04
L2-4 BMD(12 month)	g/cm ²	0.80-1.0	0.9 $\pm$ 0.04
Osteocalcin(baseline)	ng/ml	7.4-8.8	8.1 $\pm$ 0.36
Osteocalcin(3 month)	ng/ml	6.1-8.6	7.2 $\pm$ 0.6
Dpd [†] (baseline)	nmol/mmol	11.9-13.9	12.9 $\pm$ 0.55
Dpd(3 month)	nmol/mmol	10.8-14.1	11.9 $\pm$ 0.76

BMD* : Bone mineral density

Dpd[†] : Deoxypyridinoline

결 과

1. 호르몬 치료 후 골밀도 변화와 골표지자의 변화

1년간의 호르몬 요법후 골밀도의 변화량은 baseline

0.88 $\pm$ 0.04에서 Post hormone therapy(이하HT로 약함) 후 12개월 뒤 0.9 $\pm$ 0.04로 변하여 2.2 $\pm$ 3.05%의 증가를 보였다(Table 2). 그리고 호르몬 요법 3개월 뒤에 측정된 골표지자인 혈중 Osteocalcin은 8.1 $\pm$ 0.36에서 7.2 $\pm$ 0.6로 변하였고, 요중 Dpd는 12.9 $\pm$ 0.55에서 11.9 $\pm$ 0.76로 변하여, 혈중 Osteocalcin은 10.85 $\pm$ 7.97% 감소하였고 요중 Dpd는 7.87 $\pm$ 6.87% 감소하였다(Table 3).

Table 2. BMD change after hormone therapy

	BMD(Mean $\pm$ SD)
Baseline	0.88 $\pm$ 0.04
Post HT*(12 month)	0.9 $\pm$ 0.04
%Change	2.2 $\pm$ 3.05

HT* : hormone therapy

Table 3. serum Osteocalcin and urine Deoxypyridinoline change

Biochemical marker	Baseline	3 month	%Change
Osteocalcin	8.1 $\pm$ 0.36	7.2 $\pm$ 0.6	-10.85 $\pm$ 7.97
Dpd	12.9 $\pm$ 0.55	11.9 $\pm$ 0.76	-7.87 $\pm$ 6.87

2. 골표지자의 변화에 따른 골밀도의 변화

호르몬 치료 3개월 뒤 혈중 Osteocalcin이 감소한 70명의 환자 중 56명(80%)이 1년 뒤 골밀도가 증가하였다(Table 4). 또한 요중 Dpd가 감소한 64명의 환자 중 50명(78.1%)에서 골밀도가 증가하였다(Table 5).

Table 4. Change of BMD and Serum Osteocalcin

		BMD		
		Decrease	Increase	Total
Osteocalcin	Decrease	14(20%)	56(80%)	70
	Increase	10(100%)	0(0%)	10

Table 5. Change of BMD and Urine DPD

		BMD		
		Decrease	Increase	Total
Dpd	Decrease	14(21.9%)	50(78%)	64
	Increase	0(0%)	100(100%)	16

Table 6. Comparison of change of bone markers between gainer and loser of BMD

BMD	Osteocalcin change			Dpd change		
	Baseline	3month	Change(%)	Baseline	3month	Change(%)
Gainer	8.0±0.35	7.2±0.65	-10.18±8.46%	12.96±0.5	12.0±0.79	-7.29±6.895
Loser	8.1±0.4	6.97±0.47	-14.01±3.87%	12.85±0.6	11.46±0.36	10.6±5.66
p value	0.741	0.149	0.012	0.504	0.000	0.096

3. 골밀도가 증가한 그룹과 감소한 그룹간의 골표지자의 비교

호르몬 요법 1년 뒤 골밀도가 그대로이거나 또는 증가한 환자를 증가한 그룹에 포함시켜 분류하였다. 골밀도가 증가한 그룹에서 혈중 Osteocalcin 변화는 $10.18 \pm 8.46\%$ 감소하였고, 요중 Dpd 변화는 $7.29 \pm 6.895\%$ 감소한 것으로 나타났다(Table 6).

4. 골밀도 변화와 골표지자의 상관관계

호르몬 요법 1년 뒤 골밀도의 변화와 3개월 뒤 골표지자의 변화 사이에 어떤 상관관계가 있는지를 조사하였으나 골밀도 변화와 혈중 Osteocalcin 변화 그리고 요중 Dpd 변화와의 상관관계는 없는 것으로 나타났다(Table 7). ($p < 0.001$)

Table 7. Correlation between change of bone markers at 3 months and change of BMD over 1 year

	BMD change	P value
Osteocalcin change(r)	$r = -0.034^*$	0.764
Dpd change(r)	$r = -0.031^*$	0.785

Correlation is significant at the $p < 0.01$ level

* : regression analysis

고 찰

골다공증의 임상적 중요성은 골절과 그 결과로 인한 합병증으로 높은 이환률과 사망률을 야기 시키며 재활을 위한 심각한 의료 비용을 가중 시킨다는데 있다.⁹⁾

골다공증의 원인은 다발적 요인으로 매우 복잡적

으로 발생한다. 일차적 원인 요인을 보면 연령, 유전적 배경, 흡연, 운동량 부족 및 체내 에스트로겐 상태 그리고 칼슘섭취 상태 등이 있다. 이중 연령 요인이 골밀도 소실의 가장 중요한 요인이며¹⁰⁾, 폐경 등에 의한 에스트로겐 결핍이 골다공증의 중요한 원인으로 알려져 있다. 에스트로겐이 감소하면 골아세포에 직접 작용하여 칼슘대사에 변화를 일으켜서 바람직하지 않은 방향으로 골대사가 일어난다. 폐경기 여성에서 에스트로겐의 결핍은 골의 흡수를 증가시키고 이차적으로 골의 균형을 유지하기 위해 골형성도 증가 시킨다.¹¹⁾ 그러므로 폐경 후 골다공증은 골형성과 골흡수 두 과정의 불균형(uncoupling)에 의한 골손실의 증가로 인해 초래되게 된다.

골다공증은 골의 조성의 변화 없이 단위 부피당 골량의 감소로 특징지어지는 질환으로 이의 발생을 예방하기 위해서는 폐경이 시작되는 시기부터 장기간의 호르몬 요법을 실시하는 것이 가장 효과적이다.¹²⁾ 이를 위해서는 조기진단이 필요하며 고위험군은 골밀도 측정을 통해 낮은 골량을, 그리고 골대사 표지물질의 측정으로 증가된 골 교체율을 추정하는 것이 중요하다.¹³⁾

폐경후의 골소실율은 골흡수와 골형성의 비로 결정되므로 골흡수에 특이한 표지 물질이 골량의 변화와 연관되어 있을 것이다. 그러나 어떤 골흡수 물질이 가장 적합한지는 현재까지 명백히 알려져 있지 않다.

그중 Osteocalcin은 분자량이 작음(4.9 kd) 비교적 질 단백으로서 칼슘과 결합할 수 있는 아미노산인 GLA(gamma-carboxyglutamic acid)를 3개 포함하고 있으며, 골조직과 치아 조직에만 특이하게 발견된다.

주로 조골세포에서 합성된 후 뼈세포의 기질에 결합되며, 새로 합성된 Osteocalcin의 일부가 혈액내로 흘러나오는데, 이를 방사면역 방법을 이용하여 측정할 수 있다.¹⁴⁾ 혈중 Osteocalcin은 조골세포에서 형성되는 골단백의 일종으로 조골세포의 활동성을 평가하고 골형성 정도를 조사하는데 매우 도움이 된다. 여성에서는 30대부터 연령이 증가할수록 혈중 Osteocalcin이 점차 증가하는데, 특히 폐경이 되면 2배 이상 증가하였다가 에스트로젠을 투여하면 다시 폐경 전 수치로 저하하는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 폐경이 된 여성을 치료 없이 골밀도를 계속해서 측정하면서 2-4년을 추적 관찰해본 결과 혈중 Osteocalcin이 가장 좋은 골 교체율의 생화학적 지표였다고 보고하고 있다.¹⁴⁾ 이 표지물질은 골흡수와 골형성이 동일하게 이루어 질 때는 골 전환의 우수한 지표가 되고 동일하지 않을 경우에는 골형성의 표지가 될 수 있다. 한편 골흡수 과정에서 유리되는 Osteocalcin은 골흡수를 반영할 수도 있다고 하나,¹⁴⁾ 골다공증의 예방적인 관점에서 후적 표지자로서의 그 가치는 아직 의문점을 간직하고 있다고 하였다.¹⁶⁾

최근에는 골흡수의 새로운 지표로서 소변내 Pyridium 교차 결합 물질이 제기되고 있으며 이들 교차 결합 결합물에는 Pyridinoline과 Deoxypyridinoline이 있다. 이들은 골흡수에 의해 골기질 파괴시에 유리되어 재사용되지 않으므로 골대사 상태를 반영하는 지표로 쓰이나 Pyridinoline에 비해 Deoxypyridinoline이 대부분 골에서만 발견되므로¹⁷⁾ 더 특이하게 골흡수를 반영하는 것으로 알려져 있어 본 연구에서는 Deoxypyridinoline을 사용하였다. 소변내 Dpd는 성숙된 교원질(collagen)의 nonreducible cross-links이며 이들은 음식물에 의해 영향을 받지 않는다는 장점이 있으며 대사가 되지 않은 상태로 소변으로 배설된다¹⁸⁾. 소변내 Dpd의 폐경후 골 상태에 대한,¹⁷⁾ 그리고 다른 여러 대사성 골 질환에서의 유용성이 보고 되었다.¹⁹⁾ Kawana 등²⁰⁾은 Osteocalcin과 Dpd가 폐경 전에

비해 폐경 후에 유의한 증가가 있음을 보고하였다. 이러한 표지물질의 용도는 골다공증의 병리 현상에 대한 연구와 급속 골소실이 있는 폐경 여성의 선별 및 치료의 반응을 예측하고 검사하는데 유용한 것으로 되어 있다. 그러나 골밀도 예측에 대한 유용성에 대해서는 아직 논란의 여지가 있는 상태이다. 또한 기존의 연구들은 폐경 여성에서 골대사 표지 물질들의 병행검사 결과와 골밀도와의 관계에 대한 연구가 미흡하였다.

본 연구는 수술적 폐경 여성을 대상으로 호르몬 요법 후 3개월과 1년 뒤에 골표지자와 골밀도를 측정하였다. 하지만 폐경이 되고 난 후 처음 얼마동안은 골대사율이 아주 현격하고 특히 골소실은 많지만 골밀도 측정에서의 차이가 없는 것이 특징으로,²¹⁾ 이 기간에는 골밀도의 변화로서 골량의 변화 정도를 예측하기에는 어려움이 많을 것으로 사료된다. 그러나, 호르몬 요법 후 3개월에 골표지자의 감소는 현격하게 나타났고 이것은 호르몬 요법이 골대사를 억제하는 것을 암시하는 좋은 지표로서 작용할 수 있고, 이러한 암시는 호르몬 요법 1년 뒤 골밀도의 변화를 측정함으로써 더욱 확실해질 수가 있다고 보았다. 본 연구에서는 호르몬 요법 3개월 후 골표지자인 혈중 OC는 10.9% 감소하였고 요중 Dpd는 7.9% 감소하였으며, 호르몬 요법 1년 뒤 골밀도의 변화는 2.2% 증가하여 호르몬 요법의 골밀도 증가에 대한 효능을 짐작하게 하였다.

그러면 골표지자의 변화와 골밀도의 변화 사이에 어떤 연관성이 있는가? 골표지자의 증가는 골밀도의 감소를, 골표지자의 감소는 골밀도의 증가를 예측한다는 Garner(1996)등의⁸⁾ 보고는 골표지자와 골밀도의 역상관 관계를 보여주는 것이다. 그들에 의하면 혈중 OC는 그 역상관 관계가 뚜렷해 상관계수 r 값이 -0.67에 이른다고 하였다. 또한 Bjarnason 등²²⁾ 골밀도의 변화와 혈중 OC의 변화는 r 값 -0.5의 상관 관계를 보인다고 하였다. 또한 Griesmacher 등²³⁾,

Keen 등²⁴⁾, Schneider 등²⁵⁾의 연구에서는, 골밀도와 골표지자와의 연관성이 없는 것으로 나타났다. 본 연구에서도 골밀도의 변화와 혈중 OC의 변화는 상관관계수 -0.034로서 연관성이 없게 나타났고, 골밀도의 변화와 요중 Dpd의 변화도 상관관계수 -0.031로 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이것을 종합해 볼 때 골표지자와 골밀도 변화 사이의 상관관계수에 상이성(Variance)이 골표지자로서 골밀도를 예측할 수 있을 정도의 상관관계를 찾기에는 너무 크다는 것을 알 수 있으며 그 연관성을 찾기에는 어려울 것으로 사료된다.

현재 여러 병원에서 측정하고 있는 골표지자들은 처음에 골소실의 진단과 그 치료에 대한 반응을 알아보기 위해 사용되어졌으나 실제 골소실과 골다공증의 진단에는 도움이 되지 못하였다. 다만 지금은 그 치료에 대한 반응을 초기에 알아낼 수 있음으로 임상에 활용되어지고 있을 뿐이다.²⁶⁾ 그러므로 골표지자를 이용하여 골소실과 골절을 예측하는 것은 부적절하며 골밀도를 대신하여 사용하는 것도 어렵다고 하였다.²⁶⁾

여러 종류의 골표지자들은 골소실과 치료에 따라 그 변화량이 서로 조금씩 다르게 나타난다. 이것은 골표지자 자체가 안고 있는 상업적인 속성, 즉 여러 골표지자에 대한 연구가 골표지자를 만든 회사에서 주관하여 이루어짐으로서 해석상 문제가 있을 수 있고 또한 한가지의 골표지자 만으로는 골소실과 치료에 따른 변화량을 정확히 알기 힘들다는 것을 말해준다. 그러므로 여러 가지의 골표지자를 동시에 측정함이 좀 더 신뢰성을 가질 수 있다. 하지만 Cosman등²⁷⁾에 의하면 여러 가지 골표지자라도 골밀도를 예측할 수가 없다고 하였다.

본 연구에서는 혈중 OC와 요중 Dpd를 측정하여 두 가지 골표지자가 골밀도와 어떤 상호 관계가 있는지를 알아보았다. 혈중 OC가 감소하는 환자 70명 중 56명(80%)이 골밀도에서 증가를 보였고 요중 Dpd가 감소하는 64명 중 50명(78%)이 골밀도에서 증

가를 보였다. 역으로 골밀도가 증가하는 그룹과 감소하는 그룹에서 혈중 OC와 요중 Dpd의 변화를 분석하였더니 골밀도가 증가하는 그룹에서 혈중 OC와 요중 Dpd는 10.2, 12.0% 감소하였고, 골밀도가 감소하는 그룹에서는 14.0, 11.5%의 증가를 보였다. 하지만 이것은 혈중 OC와 요중 Dpd가 호르몬 요법에 따른 반응을 초기에 반영하는 것이지 골밀도 자체를 예측할 수 있는 것은 아닌 것이다.

또한 요중 골표지자들은 일일 변화가 30-35% 정도로 매우 큰데 이것은 혈중 골표지자의 변화 5-10%와 비교된다.²⁸⁾ 특히 채취 시간, 식사 종류, 계절, 운동 같은 여러 외적인 원인에 따라 요중 골표지자의 값은 다양하게(30-35%) 나타난다. 하지만 크레아티닌의 보정에 의해 10-20%까지 낮출 수가 있다.²⁸⁾ 또한 요중 골표지자의 다양성을 낮추기 위해 10-20일의 여러 날에 걸쳐서 채취한 소변으로 골표지자를 측정하면 더욱 신뢰할 수 있는 결과치를 얻을 수 있다고 하나²⁹⁾ 본 연구에서는 임상적 한계성 때문에 요중 Dpd를 초기와 3개월 뒤 2회에 한해서 측정하여 그 측정 자체에서 다양성을 낮추기 위한 보정이 없었다. 그렇기 때문에 이번 연구에서 요중 Dpd는 신뢰성이 다소 떨어진다고 봐야한다.

이와 같이 골대사 표지 물질의 측정이 현재의 골밀도를 반영하지 못하고 특정부위의 골다공증을 구별하기 어렵다고 하나 골대사 표지물질의 병행판독 결과에 따른 각 골부위의 폐경 기간과 골밀도의 상관관계가 있으므로 폐경 후 초기 골대사 표지물질의 검사 결과의 병행 판독이 폐경기간에 따른 골밀도 감소를 예측하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

결론

2003년 6월부터 2005년 5월까지 고신대학교 복음병원 가정의학과 및 산부인과 외래를 방문한 여성

중 자궁의 양성 질환으로 자궁 적출술 및 양측 난소 절제술을 시행한 여성 80명을 대상으로 12개월 동안 여성 호르몬 에스트로겐(Premarine 0.625mg)을 투여 하였다.

처음 내원시 혈중 OC과 요중 Dpd 농도, 그리고 요추부 골밀도를 측정하고 호르몬 요법 시행 후 3개월 뒤 골표지 물질인 혈중 OC 및 요중 Dpd 농도와 골밀도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 호르몬 요법 후 3개월 뒤 혈중 OC와 요중 Dpd는 각각 10.85%, 7.87% 감소를 보였고 1년 뒤 골밀도는 2.2%증가를 보였다.
2. 3개월 뒤에 측정한 혈중 OC이 감소한 70명의 환자 중 56명(80%)이 골밀도에서 증가를 보였고 요중 Dpd가 감소한 64명의 환자 중 50명(78.1%)에서 골밀도의 증가를 보였다.
3. 골밀도가 증가한 그룹과 감소한 그룹간의 골표지자의 변화를 비교한 결과 증가한 그룹에서 혈중 OC 변화는 10.18% 감소하였고, 요중 Dpd 변화는 7.29% 감소한 것으로 나타났다.
4. 골밀도의 변화와 골표지자의 변화 사이의 상관관계는 혈중 OC가 $r=-0.034$, 요중 Dpd가 $r=-0.031$ 로 통계학적 의미가 없는 것으로 나타났다. ($p<0.001$) 이상의 결과로부터 호르몬 요법후 혈중 OC와 요중 Dpd 변화와 골밀도의 변화 사이에 어느 정도의 역 상관관계는 보이나 통계적 유의성은 없는 것으로 나타나 단기간의 골표지자의 변화로서 장기간의 골밀도의 변화를 미리 예측 할 수가 없을 것으로 생각 된다.

참고문헌

1. Lindsay R, Hart DM, Clark DM : The minimum effective dose of estrogen for the prevention of postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 63 : 759-764, 1984

2. 김홍열, 김성환, 김재도, 최영식, 어완규, 이재우, 박은동 : 폐경기 여성에서 호르몬 대체요법으로 인한 골대사표지자 변화에 관한 연구. 대한골대사회 4 : 1-8, 1997
3. 이천준, 김홍열, 박은동 : 폐경기 여성의 호르몬 대체요법 후 혈청내의 Osteocalcin, 칼슘, Alkaline phosphatase 그리고 소변내의 칼슘의 변화에 관한 연구. 한산부인과회지 40 : 2733-2740, 1997
4. 김홍열, 박은동 : 폐경후 여성에서 에스트로겐 보충 요법 시 병행 투여된 황체호르몬 제제가 골밀도와 골대사에 미치는 영향. 대한산부인과회지 41 : 564-575, 1998
5. 양형일, 공은희, 어완규, 최영식, 김기찬, 김성한, 김홍열, 김원규, 박은동 : 호르몬 보충 요법 시 병행투여된 황체호르몬 제제가 골밀도 및 지질대사에 미치는 영향. 대한 가정지 20 : 1000-1011, 1999
6. Consensus Development Conference : Dignosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 94 : 646, 1993
7. Chen JT, Hosoda K, Hasumi K, Ogata E, Shiraki M : Serum N-terminal osteocalcin is a good indicator for estimating responders to hormone replacement therapy in postmenopausal women. J Bone Miner Res, 1996, 509-16
8. Garnero P, Delmas PD : New developments in biochemical markers for osteoporosis. Calcif Tissue Int 59 suppl 1 : S2-S9, 1996
9. Delmas PD : Biochemical markers for the assessment of bone turnover. Osteoporosis. ; Etiology, Diagnosis, and Management of osteoporosis. Clin Invest Med 5 : 377-86, 1982
10. Heaney RP, Recker RR, Saville PD : Menopausal changes in calcium balance performance. J Lab Clin Med 92 : 953-63, 1978
11. Parfitt AM : The contribution of bone histology to understanding the pathology and improving the management of osteoporosis. Clin Invest Med 5 : 163-7, 1982
12. Chrischilles E, Shirenam T, Wallace R : Cost of health effect of osteoporotic fractures. Bone. 15 : 377-86, 1994
13. 정기욱, 김미란, 류순원, 권동진, 임용택, 김은중 : 폐경후 여성에서 골밀도 예측을 위한 골대사 표지물질 병행검사의 의의. 대한 산부인과회지 43(6) : 1066-70, 2000

14. Slovik DM, Gundberg CM, Neer R : Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurement in a hospital setting. *J Clin Endocrinol Metab* 59 : 228-36, 1994
15. Black D, Duncan A, Robbins SP : Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen using on paired reverse D phase high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 169 : 197-204, 1998
16. Rosenquist C, Bonde M, Fledelius C, Qvist P : A Simple enzyme-linked immunosorbent assay of human osteocalcin. *Clin Chem* 40 : 1258-64, 1994
17. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP : Urinary crosslinks of collagen : Specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trends Endocrinol Metab* 3 : 263, 1992
18. Colwell A, Eastell R, Assiri AMA, Russell RGG : Effect of diet on deoxypyridinoline excretion. *Proceedings of the Third International Symposium on Osteoporosis*, October : 14-20, 1990
19. Hassager C, Colwell A, Assiri AMA, Eastell R, Russell RGG, Christiansen C : Effect of menopause and hormone replacement therapy on urinary excretion of pyridinium cross-link : a longitudinal and cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 37 : 45-50, 1992
20. Kwana K, Kushida K, Takahashi M : The effect of menopause on biochemical markers and ultrasound densitometry in healthy females. *Calcif Tissue Int* 55 : 420-425, 1994
21. Johansen JS, Riis BJ, Delmas PD, Christiansen C : an indicator of spontaneous bone loss and the effect of estrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 18 : 191-5, 1986
22. Bjarnason NH, Bjarnason K, Hassager C, Christiansen C : The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 20 : 151-5, 1997
23. Griesmacher A, Pelchl P, Pointinger P, Mateau R, Broll H : Biochemical markers in menopausal women. *Scand J Clin Lab Invest* 57 Suppl 227 : 64-72, 1997
24. Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, Perry LA, Thompson PW, Spector TD : Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine? : a 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women osteoporosis *Intern Med* 6 : 399-406, 1996
25. Schneider DL, Barrett-Connor EL : Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 157 : 1241-5, 1997
26. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Editorial : serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 717-8, 1997
27. Cosman F, Nieves J, Wilkinson C, Schnering D, Shen V, Lindsay R : Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. *Calcif Tissue Int* 58 : 236-43, 1996
28. Propp-Snijders C, Lips P, Netelenbos JC : Intra-individual variation in bone resorption markers in urine. *Ann Clin Biochem* 33 : 347-8, 1996
29. Panteghini M, Pagani F : Biological variation in bone-derived biochemical markers in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 55 : 609-16, 1995