

REVIEW ARTICLE

## 염증성 장질환 환자에서의 근감소증과 그 임상적 의미

김성은

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

### Clinical Implication of Sarcopenia in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Seong-Eun Kim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Recent studies have shown that inflammatory bowel disease (IBD) patients are affected by altered body composition, especially low muscle mass or sarcopenia. Detection of sarcopenia is important, as it can independently predict osteopenia, sarcopenic obesity, and poor disease outcomes during IBD progress. The challenges are needed to identify diagnostic and managing strategies for sarcopenia in IBD to improve disease outcomes and increase the quality of life in patients with IBD. (Korean J Gastroenterol 2018;71:308-314)

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Sarcopenia; Body composition; Obesity; Bone diseases, metabolic

## 서론

염증성 장질환 환자는 영양 흡수/감소 및 장 소실 증가로 영양결핍에 이환될 가능성이 높으며, 염증 자체에 의한 열량 요구량이 증가하므로 활동기 환자에서는 영양불량이 더욱 심화될 수 있다. 영양불량은 궤양성 대장염보다 크론병 환자에서 더 흔하게 관찰되는데,<sup>1</sup> 크론병으로 입원한 환자 중 75%의 환자에서 영양불량이 관찰되고, 30%가 넘는 환자에서 체질량 지수가 20 kg/m<sup>2</sup> 미만으로 확인되었다. 관해 상태에 있는 크론병 환자의 60%에서도 낮은 골격근량을 보이는 것으로 확인되었다.<sup>2,3</sup>

근감소증(sarcopenia)은 원래 노화에서 일어나는 신체 변화를 일컫었으나, 최근에는 질병, 신체활동 및 영양상태로 인한 이차성 발생이라는 관점에서도 점차 관심을 받게 되었다.<sup>4</sup> 염증성 장질환에 의한 근감소증은 아직까지 그 이론과 연구가

초보적인 단계에 머물러 있어 많은 임상 의들에게 생소한 주제이지만, 최근의 환자 맞춤형 치료(personalized medicine) 및 삶의 질 향상이라는 치료 경향을 고려할 때 더 이상 미룰 수 없는 연구 분야이다. 본고에서는 근감소증 개념의 역사 및 기존의 기전 연구 내용들을 살펴보고, 염증성 장질환 환자에서 어떠한 임상적 중요성을 가질 수 있는지 고찰해보고자 한다.

## 본론

### 1. 근감소증 개념의 변화와 용어의 선택

근육량 감소를 의미하는 ‘근감소증’ 용어는 통상적으로 sarcopenia를 의미하지만, myopenia 혹은 low muscle mass의 세밀한 차이를 구분하여 표현할 적절한 용어가 현재까지 없어서 하나의 용어로 혼용되고 있다.

Sarcopenia의 어원은 근육을 뜻하는 그리스어 ‘Sarx’와 소

Received June 4, 2018. Revised June 15, 2018. Accepted June 16, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김성은, 07985, 서울시 양천구 안양천로 1071, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Seong-Eun Kim, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-ku, Seoul 07985, Korea. Tel: +82-2-2650-2845, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: kimse@ewha.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

실된다는 뜻의 'penia'가 합성된 단어이다. 현대 노인의학의 아버지로 불리는 Nathan Shock가 1970년대에 노화와 관련된 근육량 감소의 개념을 발표하였는데, 1989년 Irwin Rosenberg가 'sarcopenia'라는 용어로 개념을 정리하였다. 1990년대 들어서 미국 국립보건원(National Institutes of Health)에서도 이 개념에 관심을 가지고 연구에 대한 지원을 시작하게 되었다.<sup>5</sup>

근감소증에 대한 연구는 초기에는 주로 사지에 분포한 골격근 근육량의 감소에만 집중하였는데,<sup>6</sup> 근육량의 감소 자체가 근력 저하에 미치는 영향은 크지 않고 두 인자 간에 상관관계가 유의하지 않다는 보고들이 나오자 연령에 따른 근력 감소를 의미하는 dynapenia라는 용어와 함께 근력 저하의 중요성이 제기되었다.<sup>7</sup> 2010년에 European Working Group on Sarcopenia in Older People에 의해 발표된 합의에서는, sarcopenia를 전신 골격근 근육량 감소(low muscle mass)를 반드시 포함하고, 두 가지 근육 기능 즉, 근력의 감소(low muscle strength) 또는 신체 수행능력 감소(low physical performance) 중 하나를 포함하는 것으로 정의하였다.<sup>4</sup> 근육 기능 저하의 정도에 따라 sarcopenia의 단계가 결정되는데, 전단계 근감소증(presarcopenia)은 근육량은 적지만 근육기능의 장애를 동반하지 않은 상태, 근감소증(sarcopenia)은 근육량 감소와 근육 기능 중 어느 하나가 감소된 단계, 심한 근감소증(severe sarcopenia)은 근감소와 두 가지 근육기능이 모두 저하된 단계이다. 즉, 현재까지 정리된 sarcopenia의 개념은 골격근육의 양 및 근력이 전반적으로 점차 소실되어 삶의 질을 떨어뜨리고 신체활동의 제한을 일으키는 증후군으로, 엄격하게는 노화와 연관된 신체 상태만을 일컫는다.<sup>5</sup> 노화 과정에서 제지방량(lean body mass) 중에서도 골격근육량이 줄어들게 되는데, 40대부터 매 10년간 약 8%씩 감소하던 근육량은 70대가 되면 10년간 15%로 감소율이 증가한다.<sup>8,9</sup> 그리고, 근육이 감소된 자리는 상대적으로 체지방이 차지하게 되어 체지방율은 증가한다.

그러나 근육량의 감소와 근력의 저하, 근감소성 비만은 단순히 노화 과정에서만 나타나는 것이 아니라, 영양불량, 침상 생활, 전신 염증성 질환 등 여러 요인들에 의해서도 나타날 수 있다. 최근의 여러 연구에서 연령에 관계없이 발생하는 근감소증(sarcopenia)의 현상을 같은 용어로 광범위하게 사용

하면서 학계 내에서도 논란이 발생하고 그 정의에 대한 혼란이 가중된 바 있다. 이러한 혼동을 피하기 위하여 연령에 관계 없는 근육량 감소는 low muscle mass라는 용어를 사용하고, 마찬가지로 연령에 관계없이 근육량과 근력의 감소로 인하여 건강상의 문제가 발생할 위험이 높아지는 것에 대한 정의로 myopenia라는 용어를 사용할 것이 권고되기도 하였다.<sup>10-12</sup>

European Working Group on Sarcopenia in Older People에서는 노화에 의한 근감소증을 일차성 근감소증, 연령과 관련 없이 질병, 신체활동, 영양문제로 발생한 근감소증을 이차성 근감소증으로 구분하여 사용할 것을 권하고 있다(Table 1). 질병에 이환된 많은 노인 환자들의 경우, 연령뿐 아니라 상기한 여러 인자들이 복합적으로 작용하여 근감소증이 발생하기 때문에 일차성인지 혹은 이차성인지 구분하는 것은 어렵다.<sup>4</sup>

한편, 악액질(cachexia)의 어원은 'bad condition'이라는 그리스어로부터 만들어진 용어로 심한 신체 소모성 상태를 뜻한다. 염증, 인슐린 저항성, 식욕저하, 근육에서의 단백질 소실 상태와 연관되어 나타날 수 있다. 지방질의 소실을 동반 혹은 동반하지 않은 근육 소실의 상태를 의미하는데, 일반적으로 대부분의 악액질 환자는 근감소증을 가지고 있지만, 대부분의 근감소증 환자가 악액질 상태인 것은 아니다.<sup>4</sup>

## 2. 염증성 장질환에서 근감소증 발생의 병태생리: 염증에 의한 체성분 균형의 손상

우리 몸의 조성은 지방과 제지방(lean body)으로 나눌 수 있고, 제지방은 근육과 뼈 그리고 그 외 결합조직 등으로 이루어진다. 체중은 크게 지방, 근육, 뼈의 3가지 주요 구성 요소로 이루어진다. 과거에는 지방, 근육과 뼈 조직들이 호르몬의 표적 기관이면서 서로 간에 물리적인 자극을 주고 받으며 영향을 끼치는 것으로 여겨졌으나, 최근에는 이들 조직들에서 다양한 펩티드들이 분비되어 전신적으로 영향을 주거나, 주변 조직에 직접적인 영향을 끼치기도 한다는 것이 밝혀졌다.<sup>10</sup> 따라서, 영양 상태뿐 아니라 근육, 뼈, 지방의 체성분(body composition) 조직이 복잡한 상호 작용을 통하여 균형이 잘 유지되어야 신체의 성장과 에너지 대사 조절이 안정적으로 이루어지고 외부 환경에 적절한 대응도 가능해진다. 어떠한 원인에 의해서든 질병으로 인하여 이러한 체성분 균형이 깨지면 전신

**Table 1.** Categories of Sarcopenia<sup>4</sup>

Primary sarcopenia	
Age-related sarcopenia	No other cause evident except ageing
Secondary sarcopenia	
Activity-related sarcopenia	Can result from bed rest, sedentary lifestyle, deconditioning or zero-gravity conditions
Disease-related sarcopenia	Associated with advanced organ failure (heart, lung, liver, kidney, brain), inflammatory disease, malignancy or endocrine disease
Nutrition-related sarcopenia	Results from inadequate dietary intake of energy and/or protein, as with malabsorption, gastrointestinal disorders or use of medications that cause anorexia

대사에도 문제가 발생하게 된다. 염증성 장질환, 감염, 간경변증, 심부전 및 신부전 등은 근육, 뼈, 지방과 연관된 대사의 이상을 일으켜 조직간 항상성 및 균형을 깨고, 영양 불량 및 체성분 이상을 일으키는 대표적인 전신 질환이다.<sup>13</sup>

염증성 장질환 환자에서 발생하는 근감소증의 병태생리를 이해하기 위해서는 근육 조직 한 가지만을 따로 생각해서는 안되고, 염증으로 인해 지방 및 뼈 조직과의 상호작용에도 어떠한 병적 변화가 발생하는지를 통합적으로 살펴볼 필요가 있다.

#### 1) 염증성 장질환에서 근육과 지방 조직 간의 상호작용 변화

골격근은 우리 몸에 가장 넓게 분포된 조직으로 당의 섭취(uptake) 및 대사와 같은 중요한 생리학적 기능을 수행할 뿐만 아니라, 단백질 합성에도 중요한 조직이다. 골격근에서의 단백질 turnover 동안 우리 몸에 필요한 아미노산의 약 65-80%가 단백질로 재합성 된다.<sup>14</sup> 최근에 대두된 골격근의 또 다른 중요 역할은 다양한 사이토카인 즉, myokine을 분비하는 내분비기관이라는 점이다.<sup>15</sup> 근육이 수축하면, IL-6(interleukin-6)이 우선적으로 분비되고 이어서 interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor receptor (TNF-R)의 항염증 사이토카인들이 분비된다. 흥미롭게도 근육 내 IL-6의 발현은, 전신 염증유발 반응을 일으키는 Nuclear factor kappa B 신호전달 경로에 의한 염증세포 내의 IL-6 신호 체계와는 다른 기전을 따른다.<sup>16</sup> 즉, 근육에서 분비되는 사이토카인들은 항염증 작용을 가지게 된다.

근감소증의 기전에 대하여 과거에는 신체활동 부족으로 인한 근 위축이 원인이라고 설명하였으나, 최근의 이론은 신체활동 부족 자체보다는 비만, 고혈당, 고지방산혈증 그리고 저산소증과 같은 병적 상태에서 내장지방이 축적되어 인슐린 저항성과 염증이 발생함으로써 근육줄기세포가 지방세포로 전환될 수 있다고 제시되었다. 근감소성 비만이 일어나기 쉬운 몸 상태가 되는 것이다. 실제로 근육세포 내에 지질(intramyocellular lipid)의 침착은 2형 당뇨병 및 인슐린 저항성과 관련이 있음이 밝혀진 바가 있다.<sup>17</sup> 근육 사이 지방조직(interamuscular adipose tissue)은 근육과 근육 사이 또는 근육 내에 세포들로 구성되어 있는데, 이렇게 지방조직을 많이 함유한 근육 역시 인슐린 저항성과 관련이 있으며 심혈관질환의 위험요인으로도 연관성이 있다.<sup>10</sup>

염증성 장질환과 같은 전신 염증으로 인한 질병 상태에서는 혈중 TNF-alpha와 IL-6가 증가하는데, 이는 간 및 근육 내 성장호르몬의 저항성을 야기함으로써 혈장 및 근육 내의 insulin-like growth factor (IGF)-1의 생성을 유의하게 감소시키게 된다. 결과적으로 근육 내 단백질의 turnover가 변화하여 단백질의 분해가 더 많이 일어나게 되고 근원섬유성 단

백질이 감소하여 근육 크기와 근육량이 줄고 근 수축 기능에 손상을 받게 된다. 이 과정에 다양한 세포 신호 경로의 조절 네트워크가 관여하며 인슐린, 성장호르몬, IGF-1을 비롯한 여러 호르몬과 사이토카인이 네트워크에 작용하는 것이다. 이에 더하여 TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6 등 염증성 사이토카인의 직접적인 영향에 의해서도 근육 소모가 진행된다.<sup>13</sup> 크론병 환자의 근 조직을 분석한 연구에서 phosphorylated: total Akt 비가 감소되어 있어서 근육 내 단백질 생성 기전이 손상됨을 보여주었다. 이 과정에는 염증성 사이토카인들이 관여할 것으로 의심된다.<sup>18</sup>

#### 2) 염증성 장질환에서 뼈와 근육 조직 간의 상호작용 변화

뼈의 성장과 회복에 있어서 근육의 물리적 혹은 기계적 자극은 중요하다고 알려져 왔다. 즉, 근육의 위축으로 인하여 골밀도도 감소하게 되고 골절의 위험도 증가한다는 것이다. 그러나 최근에는 근육 자체의 건강 상태가 중요하다는 보고들이 있었는데,<sup>19</sup> 근육이 뼈의 성장과 회복에 영향을 주는 성장인자들을 분비하고 있기 때문이다. 근육이 분비하는 myokine 중 IGF-1, basic fibroblast growth factor (FGF)-2, myostatin (growth/differentiation factor 8) 및 IL-15 등이 이에 속한다.<sup>10</sup> 반대로 뼈에서 근육의 대사를 조절하거나 변화시키는 신호의 종류들과 기전에는 어떠한 것들이 있는지에 대해서는 아직 연구가 더 필요한 실정이다.

염증성 장질환 환자에서 근육량의 감소는 골밀도와 유의한 상관 관계를 보였다.<sup>20</sup> 염증성 장질환 환자에서는 위의 기전 외에도, 장내 염증 자체가 근육 줄기세포의 재생 능력에도 영향을 끼치기 때문에 기능적인 뼈-근육 단위(functional bone-muscle unit)가 염증으로 인하여 손상을 받을 수 있다.<sup>21</sup>

#### 3) 염증성 장질환에서 지방과 뼈 조직 간의 상호작용 변화

과거 오랜 기간동안 뼈 질량은 체중 및 체질량지수와 양의 상관관계가 있으며, 비만이 골다공증의 방어인자라고 여겨져 왔었다. 그러나 여러 체성분 측정법의 발달 등과 함께 저체중이 반드시 지방량이 적다는 것을 의미하지는 않고, 지방량보다는 제지방량이 골밀도와의 관련성이 높다는 것이 밝혀지게 되었다. 오히려, 비만이 아닌 아시아계 남녀를 대상으로 한 연구에서는 체지방 비율이 골밀도와는 음의 상관관계를 보여주었다.<sup>22</sup>

지방조직은 에너지 대사 및 뼈의 성장에 관여하는 중요한 내분비 기관으로 인지되고 있는데, 면역 세포의 활성화 및 림프구의 분화에도 관여하는 면역 반응 조절 기관이기도 하다. 만성 염증 상태에서는 지방조직의 면역 기능들에도 문제가 발생하여 체지방이 많은 경우 전신 염증이 더욱 심해지고 지속될 수 있는데, 지방 조직에서 분비되는 leptin, IL-6, TNF-al-

pha 등은 골 형성을 억제하거나 장애를 주기도 한다.<sup>10,13</sup>

염증성 장질환 환자에서는, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1에 의하여 뼈의 리모델링이 손상됨으로써 뼈 생성과 재흡수 과정 간의 균형이 깨지고 뼈의 소실이 일어나게 된다.<sup>23</sup> 뼈의 대사는 지방 조직에 의해서도 직접적으로 영향을 받는데, 지방 조직이 분비하는 사이토카인인 adipokine은 조골세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast) 간의 정교한 균형을 흐트러뜨려서 뼈의 대사를 방해한다. Resistin은 분화 파골세포의 수를 증가시키고, adiponectin은 골량(bone mass)과는 역상관관계를 보이는 연구 결과들이 보고되었다.<sup>24,25</sup>

### 3. 염증성 장질환에서 근감소증의 임상적 의의

#### 1) 골감소증의 위험성이 증가한다

근감소증-골다공증이 공존하는 Sarco-Osteoporosis의 개념은 2009년도에 처음으로 소개되었으며, 역시 노인 환자에 국한된 연구로 시작되었다. 근감소증과 골감소증은 여러 연구에서 의미 있는 연관성이 확인되었고, 낮은 제지방량, 근감소증, 낮은 체질량지수 모두 골감소증과 골다공증의 독립적 위험인자로 증명되었다. 두 가지 문제가 함께 있는 경우에 골다공증과 근감소증 중 한 가지만 가진 경우보다 낙상 및 골절 위험성 및 삶의 질 저하 그리고 사망 위험까지 높아질 수 있음이 제기되었다.<sup>26</sup>

대략적으로 골감소증은 크론병 환자의 30%, 궤양성 대장염 환자의 36%에서 이환되어 있다.<sup>20</sup> 특히 노인에서의 근감소증은 뼈에서 미네랄 감소를 일으켜 병적 골절을 일으키고 심혈관질환, 입원 가능성 증가, 신체활동의 감소로 이어질 수 있으므로,<sup>13</sup> 노인 염증성 장질환 환자에서 더욱 주의를 요한다. 염증성 장질환에서 낮은 근육량과 근감소증은 각각 골감소증 및 골다공증의 독립적인 예측인자이지만, 체질량지수는 골감소증과 의미 있는 연관성이 없었다.<sup>20</sup> 소아 염증성 장질환 환자에서도 제지방량 및 비타민 D 감소가 함께 나타나는 경우가 많은데, 비타민 D 감소가 있던 환자의 57.1%에서 근감소증이 동반되어 있었다.<sup>27</sup>

#### 2) 근감소성 비만의 위험성이 있다

Sarcopenia 연구에서는 근감소에 더하여 지방이 근육 사이로 침윤하게 되는 체성분의 변화가 밝혀졌지만, 근감소증과 비만이 동시에 발생하는 것에 대한 연구는 아직까지 초보적 단계에 있다.<sup>28</sup> 다만, 1996년 임피던스(bioelectrical impedance analyses, BIA) 분석에 의하여 비만과 근감소증이 공존하는 집단이 있음이 확인되어 근감소성 비만(sarcopenic obesity)이 처음 소개되었는데,<sup>10,29</sup> 이는 신체적 손상뿐 아니라 대사 이상으로 이어질 수도 있어 노인 환자의 질병 악화 및 사망률

까지 증가시킬 수 있음이 보고되었다.<sup>13</sup>

비만과 염증성 장질환과의 연관성에 대해서는 어떠한 신체계측법을 썼는가에 따라 논란이 있고 연구가 시행된 국가의 비만 유병률에 따라 차이는 있지만, 다수의 연구에서 서로 연관성이 있음으로 보고된 바 있다. 약 30% 남짓의 염증성 장질환 환자가 비만 체형인 것으로 조사되었는데, 이들이 근감소증형 비만은 아닌지 살펴볼 필요가 있다.<sup>2</sup> 한 후향 연구에서는 근감소증으로 확인된 염증성 장질환 환자의 약 20%가 과체중 혹은 비만이었는데, 기존의 영양상태 측정 도구를 사용하였을 때에는 이러한 체성분 변화의 문제가 발견되지 않았다고 보고하였다.<sup>30</sup> 이러한 환자들에서는 피부두께 측정과 같은 신체계측에서는 영양결핍 상태가 드러나지 않을 수 있다.<sup>1</sup>

비만의 염증성 장질환 환자에서 항문 및 항문 주위 합병증은 더 흔하지만, 질병의 임상 경과에는 비교적 양호한 것으로 보고한 연구들이 있는 반면, 비만 환자에서 생물학적 제제의 용량 증가가 필요하고 약물효과 소실(loss of response)의 확률이 증가하며, 스테로이드 치료율, 입원율이 증가한다는 상반된 보고도 있었다.<sup>13,31,32</sup>

한편, 내장지방은 염증성 장질환에서 나쁜 예후와 연관 있다. 크론병 환자에서 내장지방의 증가가 흔히 관찰되는데, 특히 장간막 지방에서 발견된다. 염증이 있는 장의 둘레를 둘러싸는 장간막 지방인 “creeping” 지방은, 체질량지수와는 연관성이 없고 질병 활성을 나타내는 중요한 인자로서, 장 전층(transmural)의 염증과 그 합병증인 협착 및 장루와 연관성이 있다.<sup>33</sup> 또한, 장간막 지방의 지방세포는 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 그리고 leptin과 resistin 등의 adipokine 등 다양한 염증성 사이토카인을 분비하므로 크론병의 병인 및 합병증 발생과 연관이 있을 가능성이 있다.<sup>34</sup> 골격근량은 낮으면서 내장비만이 증가되어 있는 크론병 환자에서 수술 후 내시경 병변 재발의 위험이 증가했다는 보고가 있다.<sup>35</sup>

#### 3) 낮은 치료 반응과 나쁜 질병 예후의 위험인자일 수 있다

크론병 환자에서의 anti-TNF 치료는 아직까지 체중 혹은 체질량지수에 따라 약물 용량 결정을 하고 있으나, 약동학(pharmacokinetic) 분석에 의하면 anti-TNF 농도는 체중이나 체질량지수와는 상관성이 매우 떨어진다.<sup>36,37</sup> 최근의 연구에 의하면 anti-TNF 치료에 있어서 근육이 중요하게 여겨지고 있는데, anti-TNF의 저장소로 작용할 가능성이 높고 myokine을 분비하여 항염증 작용을 할 수 있기 때문이다. 즉, 근육량이 감소하게 되면 약동학적인 적절 용량의 예측에 실패할 가능성이 있게 되는 것이다.<sup>15,37</sup>

따라서, 질병에 의한 체성분의 병적 변화를 고려하고 환자 맞춤형치료(personalised medicine)의 관점을 고려한다면, 현재의 투여 용량 결정법은 재고할 필요가 있어 보인다. 해마다

보고되는 상당 수의 약물 일차 무반응 환자들이나 과도한 부작용을 나타내는 환자들에서의 체성분 특성에 대한 연구도 필요하다. 실제 한 후향적 코호트 연구에 의하면, anti-TNF 치료에 일차 무반응을 보였던 24.5%의 크론병 환자 중 57.7%에서 근감소증이 확인되었다(교차비 4.69).<sup>37</sup> 따라서, 크론병 환자에서의 근감소증은 anti-TNF 일차 치료반응을 예측하는 중요한 지표 중 하나로 고려해 볼 수 있다.

전산화단층촬영(computed tomography, CT)으로 골격근량을 측정 한 후향 연구에 의하면, 근감소증이 크론병에서 장 절제술을 시행하게 되는 유의한 인자로 확인되었고,<sup>38</sup> 골격근량이 감소된 크론병 환자에서 수술 후 합병증 발생이 유의하게 증가하였다.<sup>39</sup> 또한 근감소형 비만이 있는 염증성 장질환 환자에서는 질병 경과 중 수술을 하게 될 위험성이 증가하였다.<sup>30</sup> 급성의 중증 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서도 질병 양상, 혈액 검사 결과, 내장비만, 피하지방은 예측인자가 되지 못하였지만, CT에서 확인된 근감소증의 유무로 구제 치료(rescue therapy)의 필요성을 유의하게 예측할 수 있었다.<sup>40</sup>

물론, 환자가 심한 저체중인 경우 anti-TNF의 청소율(clearance)이 증가하고, 알부민, 약제에 대한 항체 역시 일차 치료 반응에 중요한 영향을 끼친다는 것이 잘 알려져 있으며, 염증성 장질환의 예후는 질병 자체의 심각도를 비롯한 다양한 임상 상황이 복합적으로 작용하므로, 근감소증은 이러한 점들을 고려한 하나의 질병 예후인자로서 제시되어야 할 것이다.<sup>41-43</sup>

#### 4) 소아 환자에서의 성장 및 신체 발달 장애로 이어진다

소아 크론병 환자에서 진단 당시 영양불량이 흔하고 치료에도 불구하고 지속되는 경우가 많다. 이에 비하여 궤양성 대장염의 경우 영양불량이 진단과 함께 곧바로 뚜렷하게 나타나지는 않아서 키와 체중 계측만으로는 알아채기 어려운 경우가 종종 있다.<sup>1</sup> 영양불량이 지속되면 사춘기 2차성징 발달이 지연되고 성장 속도가 둔해질 수 있으며, 염증성 장질환 환자의 약 15-40%에서 충분한 성장을 이루지 못한다. 대개 소아 염증성 장질환의 영양불량의 원인은 염증 상태의 지속과 질병으로 인한 만성적인 영양섭취의 감소 때문이다. 뼈 질량의 감소 및 구조적 변화, 비타민 D의 결핍, 골격근량의 감소는 소아 염증성 장질환 환자에서 흔히 볼 수 있는데, 염증 자체에 의해도 뼈의 성장 과정이 손상될 수 있어 환자의 체형 결정에 부정적으로 작용할 수 있다. 반면에 환자에게 늦지 않게 적극적으로 적절한 치료가 이루어지고 충분한 영양공급이 일어나면 뼈의 생성 및 성장이 다시 회복될 수 있다.<sup>21</sup>

#### 4. 근감소증의 진단

체성분 평가를 위한 신체계측에는 기본적으로 체중, 키, 체

질량지수, 신체둘레 및 피부두께 측정이 포함되는데, 팔과 종아리 둘레 측정은 에너지 저장상태와 근육량을 평가하기에 유용한 검사이다. 근감소증을 진단하기 위해서는 근육량의 측정과 함께 근력 및 신체적 수행능력의 측정도 시행되어야 한다.

과거에는 사람의 근육량을 반영하는 지표로 24시간 소변 내 creatinine치를 사용하였으나, 영상의학 검사의 발달로 최근에는 다양한 영상 검사들이 진단에 이용될 수 있다.

우선, 근육량 측정을 위한 표준 영상 검사는 이중 에너지 방사선 흡수 계측법(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)이다. DXA는 체성분을 골무기질량(bone mineral content), 체지방량(body fat mass) 그리고 제지방량(lean body mass)으로 구분하여 측정하는데, 반복 측정 시 각 체성분의 변이가 매우 적어 정확한 측정법으로 알려져 있다. 무엇보다 신체를 각 구획별로 구분하여 측정하는 장점이 있다.<sup>44</sup> 이 중 양측 팔 다리의 제지방량에서 골무기질량을 뺀 근육량의 합을 사지 골격근량(appendicular skeletal muscle mass, ASM)이라고 하며 근감소증의 주요 지표로 사용하기도 한다. 최근의 연구에 의하면, 전신 DXA 검사의 ASM 지수로 평가하였을 때에는 크론병 환자의 12%가 근감소증에 이환되어 있다고 보고되었다.<sup>20</sup> DXA를 이용한 골격근량은 다절편(multislice) CT나 자기공명촬영(magnetic resonance imaging, MRI)을 이용한 골격근량의 측정 결과와 잘 일치되는 결과를 보여주었고, CT 및 MRI 역시 근육량을 측정하는데 유용한 검사법이지만 고가의 검사이므로 실제 임상 적용에는 한계가 있다. CT에서 3번 요추 수준의 단면에서 보이는 골격근의 면적 값을 이용한 L3 skeletal muscle index (SMI)가 총 골격근 측정을 대신해서 사용될 수 있다.<sup>38</sup>

최근 검진 등에서 많이 이용되고 있는 생체전기저항분석법(Bioelectrical impedance analysis, BIA)은 낮은 검사비용으로 DXA 검사를 대체할 수 있다. 그 외에도 total body electrical conductivity (TOBEC), 초음파 검사, infrared interactance, nuclear magnetic resonance (NMR) 등이 이용될 수 있다.

근력의 측정은 악력측정검사(grip strength test)가 있는데, 저렴한 비용이면서도 쉽게 이용할 수 있는 동력계 검사(dynamometer)이다.<sup>4,13</sup> 한 다변량 분석에서는 악력측정 검사가 BMI보다 appendicular skeletal muscle index (ASMI) 지수와 더 유의한 역상관성을 보였다.<sup>20</sup> 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 악력측정 검사 연구에서, 질병 관해기의 좋은 영양 상태를 가진 환자들임에도 악력이 유의하게 저하되어 있음이 관찰되었다.<sup>45</sup> 따라서, 기존의 영양 및 신체계측 측정 도구로는 드러나지 않는 체성분의 병적 변화를 조기에 발견하는데 유용하다.

신체 수행능력의 측정을 위해 다양한 방법들이 제시되었는

데, 간편 신체 수행 검사(short physical performance battery, SPPB), 보행 속도 측정(usual gait speed), 일어나 걸어가기 검사(timed get-up-and-go test), 계단 오르기 검사(stair climb power test) 등이 널리 사용되는 평가 방법이다.<sup>4</sup> SPPB는 신체 수행능력의 표준 측정법으로 권장되지만, SPPB의 부분 검사인 보행 속도(usual gait speed)로 간략히 측정하기도 한다.

## 5. 예방 및 치료법

현재까지 근감소증의 전반적인 이론이 체계적으로 정립된 것은 아니기 때문에, 그 예방 및 치료법에 대해서는 향후 많은 연구가 필요하다. 노화에 의한 근감소증에서의 권고 사항을 고려해보다면, 균형 있는 영양식단과 함께 유산소운동, 저항성 운동 및 복합운동을 포함한 운동요법이 신체조성의 불균형으로 인해 발생하게 되는 여러 합병증을 예방하는 데 도움을 줄 것으로 여겨진다.<sup>10</sup> 또한 당뇨병, 심혈관질환 및 자가면역성의 류마티스질환에서도 운동에 의한 근육 수축으로 근육의 myokine 분비를 자극함으로써 전신의 항염증 상태를 유도하고 환자의 예후를 좋게 할 것이라는 근거들이 보고되고 있다.<sup>15,16</sup>

크론병 환자에서 심한 활동기 질환일 때에는 운동보다는 근육 이화작용을 고려한 고단백질의식이섭취를 늘리고, 환자 상태에 따라 칼슘섭취 및 비타민 D 공급을 늘리는 것이 현실적일 것이다. 어느 정도 환자 상태가 안정된다면, 질병 활성도에 따라 강도의 차이를 두더라도 꾸준한 근력 운동(muscle-building exercise)이 질병의 염증 악화를 막고 약물 치료 반응을 유지 향상시키는 데 도움이 될 것이다.<sup>20,37,42</sup>

## 결 론

염증성 장질환 환자에서 질병 치료뿐 아니라 삶의 질을 높이는 것이 중요해진 현 시점에서, 환자 맞춤형의 영양공급 및 신체건강 관리 역시 중요한 건강문제로 다가와 있다. 염증성 장질환 환자에서의 근감소증은 근력의 저하와 함께 삶의 질을 낮출 뿐 아니라, 불필요한 체지방의 증가로 인한 신체 대사 및 산화능력의 병적 변화를 일으키게 되며, 결과적으로 환자의 질병 예후에도 악영향을 끼치게 된다고 요약할 수 있다. 전신 염증성 질환과 연관된 근감소증과 그 합병증인 골다공증, 근감소성 비만 등의 생애병리에 대한 심화된 연구들과 함께, 이러한 체성분 변화 합병증에 대한 예방 및 치료법이 개발되어 환자들이 보다 건강한 삶을 유지할 수 있게 되기를 기대한다.

## REFERENCES

- Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017;36:321-347.
- Hebuterne X, Filippi J, Schneider SM. Nutrition in adult patients with inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets* 2014;15:1030-1038.
- Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1562-1568.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;39:412-423.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990S-991S.
- Metter EJ, Conwit R, Tobin J, Fozard JL. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:B267-276.
- Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition* 2012;28:495-503.
- Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clin Physiol* 1983;3:209-218.
- Ryu SW. Clinical characteristics of sarcopenia and cachexia. *J Clin Nutr* 2017;9:2-6.
- Kim TN. Diverse abnormal body composition phenotypes: interaction between muscle, fat, and bone. *Korean J Obes* 2015;24:9-16.
- Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Body size phenotypes and low muscle mass: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:811-817.
- Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:1-3.
- Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or sarcopenia? A practical guide. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:8646495.
- Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M911-916.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:457-465.
- Perandini LA, de Sá-Pinto AL, Roschel H, et al. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2012;12:218-224.
- Vettor R, Milan G, Franzin C, et al. The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E987-998.
- van Langenberg DR, Della Gatta P, Hill B, Zacharewicz E, Gibson PR, Russell AP. Delving into disability in Crohn's disease: dysregulation of molecular pathways may explain skeletal muscle loss in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:626-634.
- Hamrick MW. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk. *Bonekey Rep* 2012;1:60.

20. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:895-906.
21. Sylvester FA, Gordon CM, Thayu M, et al. Report of the CCFA pediatric bone, growth and muscle health workshop, New York City, November 11-12, 2011, with updates. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2919-2926.
22. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:35-43.
23. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000;11:905-913.
24. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006;99:824-834.
25. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006;99:196-208.
26. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". *J Clin Densitom* 2009;12:413-416.
27. Mager DR, Carroll MW, Wine E, et al. Vitamin D status and risk for sarcopenia in youth with inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:623-626.
28. Zoico E, Corzato F, Bambace C, et al. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57:411-416.
29. Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996;64:472S-477S.
30. Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, et al. Sarcopenia is common in overweight patients with inflammatory bowel disease and may predict need for surgery. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1182-1186.
31. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:213-225.
32. Blain A, Cattani S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002;21:51-57.
33. Olivier I, Théodorou V, Valet P, et al. Is Crohn's creeping fat an adipose tissue? *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:747-757.
34. Gambero A, Maróstica M, Abdalla Saad MJ, Pedrazzoli J Jr. Mesenteric adipose tissue alterations resulting from experimental reactivated colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1357-1364.
35. Holt DQ, Moore GT, Strauss BJ, Hamilton AL, De Cruz P, Kamm MA. Visceral adiposity predicts post-operative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1255-1264.
36. Lie MR, Peppelenbosch MP, West RL, Zelinkova Z, van der Woude CJ. Adalimumab in Crohn's disease patients: pharmacokinetics in the first 6 months of treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1202-1208.
37. Ding NS, Malietzis G, Lung PFC, et al. The body composition profile is associated with response to anti-TNF therapy in Crohn's disease and may offer an alternative dosing paradigm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:883-891.
38. Bamba S, Sasaki M, Takaoka A, et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. *PLoS One* 2017;12:e0180036.
39. Zhang T, Cao L, Cao T, et al. Prevalence of sarcopenia and its impact on postoperative outcome in patients with Crohn's disease undergoing bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41:592-600.
40. Cushing KC, Kordbacheh H, Gee MS, Kambadakone A, Ananthakrishnan AN. Sarcopenia is a novel predictor of the need for rescue therapy in hospitalized ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2018 May 12. [Epub ahead of print]
41. Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2247-2259.
42. Ding NS, Malietzis G, Hart AL. Editorial: anti-TNF therapy and myopenia in Crohn's disease-another step towards personalised medicine. authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:142-143.
43. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:350-5.e2.
44. Park SW. Sarcopenia of the old age. *J Korean Endocr Soc* 2007;22:1-7.
45. Valentini L, Schaper L, Buning C, et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008;24:694-702.