

류마티스관절염 환자의 골절 위험요인에 대한 메타-분석

인하대학교 간호학과¹, 인하대학교 의학전문대학원 인하대학교병원 류마티스내과²,
인하대학교 간호학과 인하대학교병원 외과계 중환자실³

오현수¹ · 박 원² · 서화숙¹ · 박종숙³

= Abstract =

Meta-analysis on the Risk Factors for Fracture in Patients with Rheumatoid Arthritis

Hyun Soo Oh¹, Won Park², Wha Sook Seo¹, Jong Suk Park³

*Department of Nursing, Inha University¹, Division of Rheumatology, School of Medicine,
Inha University, Inha University Hospital², Graduate Student, Department of
Nursing, Inha University, Inha University Hospital, Surgical Intensive Care Unit³*

Objective: This study was conducted by using a meta-analysis to calculate the mean effect sizes of the risk factors for fracture of patients with rheumatoid arthritis (RA) and to perform tests for the significance of the calculated mean effect sizes.

Methods: Eleven studies that directly examined the relationships between fracture and risk factors were selected from 179 related studies identified from PubMed, MEDLINE, COCHRAN and CINAHL with the key words being 'rheumatoid arthritis', 'fracture' and 'risk factors'.

Results: The mean effect size of age on fracture was significant. The mean effect sizes of steroid use and the duration of RA on fracture were also significant. However, all of these effect sizes (age, the use of steroid and the duration of disease) were small (bar D=0.15, 0.16 and 0.12, respectively). The mean effect size of the BMD at the lumbar spine was significant and the effect of the BMD at the L-spine was of medium size (bar D=0.47). The mean effect sizes of the other risk factors such as disability, disease activity, the BMD at the femur neck, BMI and a smoking habit were not significant.

Conclusion: From the study results, it was noted that the efforts to prevent fracture of RA patients should focus on patients with an older age, the patients who used steroid, the patients with a longer duration of RA and the patients who present with low BMD at the lumbar spine.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Fracture, Risk factor

< 접수일 : 2009년 11월 25일, 수정일 : 2010년 1월 29일, 심사통과일 : 2010년 2월 4일 >

※통신저자 : 오 현 수

인천시 남구 용현3동

인하대학교 간호학과

Tel : 032) 860-8206, Fax : 032) 874-5880, E-mail : hsoh@inha.ac.kr

본 연구는 2010년도 인하대학교 교내 연구비 지원에 의해 수행되었음.

서 론

류마티스관절염(Rheumatoid arthritis)을 앓는 환자들의 경우 골절이 빈번하게 발생함으로써 활동장애를 더욱 악화시키는 한편, 노인 환자의 경우는 생명을 위태롭게 하는 요인이 되는 것으로 보고되었다(1-3). 류마티스관절염 환자에게 발생하는 골절은 대부분 스트레스 골절이기 때문에 진단이 쉽지 않아 염증의 악화로 오진하는 경우가 빈번하여 관리가 적절하게 이루어지지 않는 경우가 흔하며 이로 인해 심각한 결과가 초래되기도 한다(4).

류마티스관절염 환자에서 골절이 잘 일어나는 부위는 척추와 둔부(hip)이다(5,6). 특히 류마티스관절염을 7년 이상 앓은 환자의 경우 둔부 골절이나 척추 골절이 발생할 상대적 위험도가 류마티스관절염을 앓지 않은 대조군에 비해 2.0~2.4배 높은 것으로 나타났다(5). 한편, 일본인을 대상으로 수행된 연구 결과에 따르면 50세 이상의 여성 류마티스관절염 환자 중 9.3%에서 아무런 외상 과거력 없이 골절이 초래된 것으로 판명되었으며(6) 일본 여성들을 대상으로 수행된 또 다른 연구에서는 건강한 여성들의 경우 척추 골절이 발생할은 5%이었던 반면, 동일한 연령의 류마티스관절염 환자의 경우는 21%인 것으로 보고하였다(7). 국내 류마티스관절염 환자의 골절 발생빈도에 대한 정확한 통계자료는 없으나 국외 자료들과 크게 다르지 않을 것으로 추정된다.

류마티스관절염 관련 연구들을 통해 가장 많은 관심이 집중된 위험요인으로는 스테로이드 복용과 골밀도 저하를 들 수 있다(1,5-8). 그러나 스테로이드의 복용이 골절에 미치는 영향에 대한 연구 결과들은 전체적으로 일관되지 않은 양상을 보이는 것으로 보고되었다(1). 골밀도에 대한 결과들 역시 스테로이드 복용과 마찬가지로 일관되지 않은 양상을 보였는데 일부의 연구에서는 골밀도의 저하가 골절에 유의한 영향을 미치는 것으로 보고한 반면(6,7), 다른 연구들에서는 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다(1,4).

그 외 골절의 위험요인으로 제시된 것은 연령(7,9), 질환 활동성(5,9), 체중(5) 등이었다. 이러한 요인들이 골절에 미치는 영향 또한 연구에 따라 다르게

제시되었다.

류마티스관절염 환자에게 골절이 흔히 발생하며 이러한 골절의 발생은 대상자의 장애 정도를 악화시키고 삶의 질을 심각하게 저하시키는 요인이므로(10, 11), 류마티스관절염 환자들 중에서도 특히 골절의 위험이 높은 환자를 선별하여 골절을 예방하기 위한 치료를 조기에 제공하는 것이 환자 관리에 있어 무엇보다 중요하다 할 수 있다. 따라서 류마티스관절염 환자의 골절에 대한 위험요인을 분명하게 규명하는 한편, 각 위험요인들이 골절에 미치는 영향력이 얼마나 큰가를 분석할 필요가 있음이 인식되었다. 즉 메타-분석을 통해 그동안 류마티스관절염의 골절과 관련되어 다소 일관되지 않게 보고되어 온 위험요인들의 영향을 종합하여 류마티스관절염 환자의 골절에 유의한 영향을 미치는 위험요인들을 규명하고 각 위험요인의 평균 효과크기를 산출함으로써 위험요인의 중요도를 분석할 필요가 있는 것으로 판단되었다.

1. 연구의 목적

본 연구는 메타-분석을 통해 류마티스관절염 환자의 골절에 유의한 영향을 미치는 위험요인들을 규명하는 한편, 각 위험요인들의 평균 효과크기를 산출하고 이에 대한 유의성을 검증하고자 수행되었다.

대상 및 방법

1. 연구 설계

본 연구는 류마티스관절염 환자의 골절과 관련된 위험요인들의 효과크기를 산출하고 산출된 효과크기의 유의성을 검증하고자 수행된 비실험 설계, 메타-분석 연구이다.

2. 연구 대상

‘Rheumatoid arthritis’, ‘fracture’, ‘risk factor’, ‘correlates’ 등의 주요어를 사용하여 PubMed, COCHRAN, Medline, CINAHL 등을 탐색하여 관련된 주제의 연구 179편의 목록을 도출하였다. 179편의 연구들의 초록을 고찰하여 류마티스관절염 환자의 골절의 위험요인들을 직접적으로 규명한 15편의 연구를 선택하였다. 다음으로 15편의 연구의 전문을 고찰하여

다음의 기준에 부합된 11편의 연구를 본 메타분석의 대상 논문으로 선정하였다: 1) 성인 류마티스관절염 환자를 대상으로 골절의 영향요인을 분석한 연구, 2) 정확한 통계 수치를 보고한 연구(t , p , F , r , Z , Chi-square 등). 제외된 4편의 연구는 소아성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 연구, 여러 유형의 관절염을 동시에 포함한 연구, 고찰 또는 메타분석 연구, 그리고 정확한 통계수치를 보고하지 않은 연구 등이었다.

3. 자료수집 절차

위의 메타-분석 대상 논문 기준에 적합한 연구들의 연구 목적, 방법, 결과 등을 상세히 고찰하였으며 메타-분석을 위해 필요한 자료들을 수집할 수 있는 도구를 개발하여 이를 사용하였다(표 1). 우선 연구 목적을 통해 각 연구가 류마티스관절염 환자의 골절 및 골절 위험요인을 규명하기 위한 연구인가를 확인하였으며 연구 방법론에 대한 고찰을 통해 연구 설계, 표본 추출 관련 자료들(표본 크기, 표본 추출 방식, 표본의 특성), 그리고 골절 및 위험요인들에 대한 측정과 관련된 자료들을 수집하였다. 마지막으로 연구 결과를 고찰하여 메타-분석을 위해 필요한 통계수치들(t -값, r -값, p -값 등)을 수집하였으며 정확한 통계수치를 보고하지 않고 평균과 표준편차를 보고한 경우는 평균과 표준편차를 사용하여 t -값을 산출하였으며 실험군과 비교군에서의 대상자의 비율을 보고한 경우는 Z -값을 산출하였다.

4. 질 평가(Quality assessments)

고찰된 11편의 연구의 질을 평가하기 위해 5점 척도의 평가 도구를 개발하여 적용하였다. 이 도구는 다른 메타-연구에서 비실험 설계 연구들을 평가하기 위해 적용한 도구들을 참조하여 (12) 개발되었으며 본 연구에서는 연구 방법 중 설계, 표본, 그리고 측정 영역을 평가함으로써 각 연구의 질을 평가하였다.

우선 연구 설계에 대한 평가는 후향적 조사 설계(0점)와 전향적 조사 설계(1점)로 구분하여 시행되었으며 표본에 대한 평가는 3문항으로 이루어졌는데 표본의 크기 <100명 미만(0점), 100명 이상(1점)>, 표본추출 방식 <편의추출(0점), 무작위추출(1점)>,

그리고 대상 기관의 수 <단일 기관 대상(0점), 다기관 포함(1점)> 등이었다. 측정에 대한 평가는 연구의 주요 변수들(골절 판정 및 골절의 위험요인들)을 측정하는 도구가 타당도와 신뢰도가 높은 도구인가로 평가하였다.

고찰된 연구들이 모두 비실험 설계를 적용하였으며 류마티스관절염이라는 특정한 질환을 앓는 사람들을 대상으로 하였기 때문에 표본을 무작위추출하기는 어려운 제한점이 있었다. 따라서 평가 도구가 5점 척도로 설계되긴 하였으나 3~4점이면 질이 높은 연구로 평가하였다. 연구들에 대한 평가는 2명의 연구자에 의해 수행되었으며 두 연구자의 동의율은 Kappa=0.9이었다. 연구자들 사이의 평가가 일치하지 않는 경우는 논의를 통해 합일점을 찾았다.

5. 자료 분석

자료 병합과 분석은 Song이 개발한 메타분석 통계 프로그램을 적용하여 수행되었다 (13). 이 프로그램은 다양한 통계값(t -값, F -값, p -값, r -값, chi-square 값)을 사용하여 효과크기를 산출할 수 있도록 개발된 것으로 자료의 동질성 검정과 산출된 효과크기의 유의성에 대한 검정도 가능하게 한다. 동질성 검정은 연구들이 서로 동질한가를 검정하는 것으로 검정 결과 p -값이 0.05보다 큰 경우 분석에 포함된 연구들이 서로 동질한 것으로 판단하며 이렇게 연구들이 서로 동질한 것으로 제시된 경우에 한해서 연구들의 효과크기를 병합하여 평균 효과크기를 산출할 수 있다 (14).

메타-분석 통계 프로그램의 단계는 우선 개별 연구로부터 보고된 통계량을 기초로 해당 위험요인이 골절에 대해 가지는 효과크기를 산출하며, 다음 단계로는 이렇게 산출된 효과크기들을 종합하여 평균 값을 산출하는데 이를 평균 효과크기 (\bar{D})라 한다. 즉 해당 위험요인이 골절에 대해 가지는 평균 효과크기를 의미한다. 끝으로 산출된 평균 효과크기 (\bar{D})는 유의성 검정을 통해 유의한 것으로 판명되어야만 해당 위험요인이 골절을 설명하는데 있어 유의한 효과를 가지는 것으로 해석할 수 있으며 Song의 메타-분석 프로그램에서는 통계량 U -값을 참조하여 유의성을 검정하도록 설계되어 있다 (13). 이 메타-분석 통계 프로그램에서는 평균 효과크기로 \bar{D} -

Table 1. The sample size, sample characteristics, fracture site, BMD site, and results, and the quality score of the reviewed studies

Author	1. Sample size		1. Fracture site		1. % of fracture patients		Quality score
	2. Subjects' characteristics	3. Study design*	2. BMD sites		2. Risk factors and statistics [†]		
1. Spector, et al. (1)	1. 191 2. Menopausal RA women		1. Spine fx 2. Femur neck, L ₁₋₄	1. 12.1% 2. 1) Age: p=0.02, 2) Duration of disease: p=0.37, 3) ESR: t= -0.10, 4) HAQ: t=0.04, 5) Disability: p=0.14, 6) Duration of disease: t=0.99, 7) Menopausal age: p=0.60, 8) BMI: p=0.41, 9) Use of steroid: Z= -0.58, 10) BMD: L (t= -0.6), femur (t= -1.75), 11) Smoking: p=0.04		4	
2. Peel, et al. (27)	1. 76 2. Menopausal RA women (duration: 90%, 15 years; steroid: 85%, >10 years)		1. Vertebral fx 2. Lumbar, femur	1. 27.6% (vertebral deformity) 2. 1) L: t= -0.75, 2) Femur: t= -0.5		4	
3. de Nijs, et al. (8)	1. 500 2. RA patients		1. Spine 2. —	1. 19.0% 2. 1) Use of steroid: Z=3.0 (vertebral fracture)		4	
4. Perez-Edo, et al. (9)	1. 66 2. RA patients		1. Spine fx 2. Radius, Lumbar	1. 30% 2. Age: p=0.04		2	
5. Arai, et al. (7)	1. 117 2. Menopausal RA women (Japan)		1. Vertebral fx 2. Lumbar (L2-L4)	1. 21% 2. 1) Use of steroid: Z=2.75, 2) BMD: Z=3.91, 3) Age: Z=3.5		3	
6. Kay, et al. (4)	1. 36 2. RA patients		1. Stress fx 2. Femur, lumbar	1. 0.8% 2. 1) Age: p=0.41, 2) Duration of disease: p=0.37, 3) RF: p=0.18, 4) Disability: p=0.14, 5) Arthroplasty: p=0.73, 6) Menopausal age: p=0.60, 7) BMI: p=0.41, 8) Use of steroid: p=0.32, 9) BMD: Lumbar (p=0.77), femur (p=0.59), 10) Smoking: p=0.81		2	
7. Michel, et al. (24)	1. 395 2. RA patients (mean age: 49 years, duration: 9.3 years)		1. Fracture all over the body 2. —	1. 13.2% 2. 1) Steroid: p=0.026, 2) Duration: p=0.083		4	
8. Furuya, et al. (6)	1. 1,635 2. RA women above 50 years old		1. Fracture all over the body (spine, wrist, hip, pelvis, ribs) 2. —	1. 17.6% 2. Selected only vertebral fracture 1) Age: t= -1.08, 2) BMI: t=0.11, 3) Smoking: Z=0.33, 4) Alcohol: Z= -0.83, 5) Duration of disease: t= -0.80, 6) RF: t= -0.53, 7) ESR: t= -0.64, 8) Pain: t= -0.74, 9) HAQ-J: t= -1.52, 10) Prior fx: Z=1.25, 11) Orthopedic surgery: Z=0.44, 12) Use of steroid: Z=2.44		4	

*All of the studies included in this meta-analysis adopted a non-experimental correlational research design, [†]If Z or t ≥ 1.96 , p ≤ 0.05 ; if Z or t ≥ 2.54 , p ≤ 0.01

Table 1. Continued

Author	1. Sample size 2. Subjects' characteristics 3. Study design*	1. Fracture site 2. BMD sites	1. % of fracture patients 2. Risk factors and statistics [†]	Quality score
9. Michel, et al. (22)	1. 1,110 2. RA patients (mean age: 54, mean duration of disease: 8.4 years)	1. Fracture all over the body 2. —	1. 20.4% 2. 1) Duration of steroid use: Z=6.0, 2) Grip power: Z=3.67, 3) Disability: Z=5.0, 4) Duration: Z=3.75, 5) BMI: Z=4.58, 6) Age: Z=4.4	4
10. Nampei, et al. (28)	1. 209 2. RA outpatients	1. Vertebral+non vertebral + insufficiency fx 2. —	1. 11.5% 2. Only vertebra fx (multivariate analysis) 1) Steroid: p=0.032	3
11. Coulson, et al. (29)	1. 8,419 2. RA female patients	1. Spine, hip, nonspine (wrist, ribs, pelvis, other) 2. L-spine, femur	1. 431/8,419(5.1%) subjects with fracture (spine: 99, hip: 77, others: 326) 2. Spine fracture 1) Postmenopausal: p=0.15, 2) BMI: p=0.38, 3) Marital status: p=0.86, 4) HAQ: p=0.77, 5) Steroid: 0.52, 6) TNF: p=0.08, 7) TNF+MTX: p=0.51, 8) DMARDS: p=0.35, 9) MTX-DMARDS: p=0.62	3

*All of the studies included in this meta-analysis adopted a non-experimental correlational research design, [†]If Z or t ≥ 1.96 , $p \leq 0.05$; if Z or t ≥ 2.54 , $p \leq 0.01$

값 뿐 아니라 R^2 -값도 산출하는데 D^2 -값은 실험군과 대조군 사이의 표준화된 평균값의 차이로 효과크기를 나타내는 반면 R^2 -값은 실험군과 대조군에서의 발생율의 차이로 효과크기를 나타낸다.

본 연구에서는 평균 효과크기의 유의성을 검정하기 위해 랜덤 효과 모형을 적용하였다. 이 모형은 각 연구의 계수들이 무작위로 변화한다고 가정한다. 즉 각 연구가 전체 인구에서 무작위로 추출한 표본이기 때문에 연구 결과를 일반화할 수 있는 것으로 가정한다는 의미이다 (13). 그리고 출판 편차를 사정하기 위한 민감도 검정은 Fail-Safe Number로 판단하였다. Fail-Safe Number는 유의하지 않은 결과를 얻은 연구 몇 편을 분석에 추가하게 되면 메타-분석을 통해 얻어진 유의한 결과가 유의하지 않는 것으로 바뀌는지를 제시하는 숫자이다. 이 숫자가 클수록 유의하지 않은 결과를 보인 연구를 많이 추가하여야 메타-분석 결과가 바뀔 수 있다는 의미이므로 메타-분석을 통해 얻은 결과가 출판 편차로부터 안전함을 나타낸다 (13).

결 과

1. 메타-분석에 포함된 연구들에 대한 기술적 통계

본 메타-분석에 포함된 논문은 총 11편이었으며 모두 비실험 설계, 상관관계 조사 연구이었다(표 1). 9편의 연구는 전향적 설계를 적용하였으나 2편은 후향적 설계를 적용하였으며 9편의 연구는 횡단적 조사 설계를 적용하였으나 2편은 4~5년에 걸쳐 자료를 수집한 종단적 조사 설계를 적용하였다. 5편의 연구는 여성 환자만을 대상으로 하였으나 나머지 6편은 남성과 여성을 모두 포함하였다. 여성 환자만을 대상으로 한 연구들 중 1편은 연령을 제한하지 않았으나 나머지 4편은 폐경기 연령대 또는 폐경기 이후의 여성을 대상으로 하였다.

본 메타-분석에 포함된 연구들에서 보고된 류마티스관절염 환자들의 골절 발생율은 연구 대상자의 성별과 연령층에 따라 0.8~30%로 다양하였으나 평균 발생율이 16.2%로 비교적 높은 편이었다. 6편의 연구에서는 척추 부위의 압박골절만을 포함시켰으나 나머지 5편은 척추 외에 다른 부위에 발생한 스트레스 골절을 모두 포함하였다. 2편의 연구에서는 골절

판정 기준을 구체적으로 제시하였으며 나머지 연구들은 방사선 검사에 대한 해석을 통해 골절로 판정하였다고 보고하였다.

류마티스관절염과 관련하여 발생하는 골절은 대부분 병리적 골절(특히 압박골절)이나 스트레스 골절(특히 부전골절)이 주류를 이루므로 골절을 진단하는데 있어 어려움이 있는 것으로 보고된 바가 있다(4). 2편의 연구에서 적용한 척추골절 진단 기준은 흉추에서 요추에 이르는 정상적 길이(100 cm)가 20% 이상 감소된 경우 골절이 발생한 것으로 판정하는 방식과, 척추 중심부 높이에 대한 전방 척추 높이의 비율과 척추 중심부 높이에 대한 후방 척추 높이의 비율을 산출하여 비율이 0.8 이하이거나 또는 전방과 후방의 비율을 산출하여 그 비율이 0.75 이하일 때 골절이 발생한 것으로 판정하는 방식 등이었다.

연구들에서 주로 많이 포함한 위험요인들은 인구학적 요인으로 연령, 생활습관 요인으로 흡연, 질병 관련 요인으로 스테로이드 복용, 활동장애, 질환 활

동성, 그리고 질병 기간 등이었으며 그 외 골밀도(BMD), 폐경 여부, 비만도(BMI) 등도 흔히 포함되었다. 스테로이드의 경우는 대부분 복용 여부를 측정하였으며 활동장애는 Health Assessment Questionnaire (HAQ)의 하위도구인 Disability Index를 사용하여 측정하였다. 그리고 질병 활동성에 대한 검사는 주로 혈액검사를 통해 이루어졌는데 흔히 측정된 지수는 ESR과 류마티스 인자(rheumatoid factor: RF) 등이었다. 골밀도를 측정하기 위해 사용된 검사는 dual energy X-ray absorptiometry이었으며 측정 부위는 요추 부위(L₁-L₄)와 대퇴 경부(femur neck)이었다.

연구의 표본 크기는 36명에서 8,419명으로 매우 다양하였는데 100명 미만을 대상으로 한 연구가 3편, 100명 이상이면서 1,000명 미만을 대상으로 한 연구가 5편, 그리고 나머지 3편은 1,000명 이상의 대표본을 대상으로 하였다. 1,000명 이상의 대표본을 대상으로 한 연구들은 여러 기관이 참여하여 구축한 데이터 은행의 자료를 사용하여 분석을 수행하였다.

Table 2. The results of the meta-analyses for the fracture risk factors of rheumatoid arthritis patients

Domain	Parameters	n	$\bar{D}^*(95\% \text{ CI})$	Sig. [†] U (p)	\bar{R}^\ddagger	Homogeneity [§] Q (p)	nfs
Age		6	0.15 (0.08~0.22) [†]	17.68 (<0.001)	0.08	4.53 (0.211)	2.18
Medication	Use of steroid treatment	7	0.16 (0.08~0.24)**	16.24 (<0.001)	0.08	10.83 (0.060)	1.23
Disability	Health assessment Questionnaire-disability index	6	0.03 (-0.007~0.007)	2.65 (0.100)	0.02	5.54 (0.242)	4.21
Duration of disease		5	0.12 (0.05~0.18)	11.76 (0.011)	0.06	6.06 (0.200)	2.08
Disease activity	ESR (mm/hr), Rheumatoid factor (U/ml)	4	0.03 (-0.03~0.10)	0.83 (0.362)	0.02	0.67 (0.881)	3.39
Bone mineral	Lumbar spine BMD (%)	4	0.47 (0.21~0.74) ^{††}	12.60 (<0.001)	0.23	4.57 (0.102)	4.17
Density	Femur BMD (%)	3	0.20 (-0.03~0.42)	2.92 (0.092)	0.10	0.42 (0.813)	1.00
Body weight	Body mass index (kg/m ²)	4	0.01 (-0.03~0.05)	0.11 (0.741)	0.003	0.04 (0.982)	2.90
Health habit	Smoking status (smoker vs non smoker)	3	0.04 (-0.05~0.13)	0.94 (0.333)	0.02	2.96 (0.231)	2.34

*Mean effect size the analysis was done by using the meta-analysis SAS program developed by Song HH (14)>, [†]Significant test for \bar{D} , [‡]Mean effect size r, [§]Similarity test among studies, ^{||}Fail safe numbers (the magnitude of the publication bias), [†]5 results were included in calculating the mean effect size (1 was excluded because of violation for homogeneity), ^{**}6 results were included in calculating the mean effect size (one study was excluded because of violation for homogeneity), ^{††}3 results were included in calculating the mean effect size (one study was excluded because of violation for homogeneity)

연구의 질을 평가한 점수는 평균 3.4점(범위: 2~4 점, 5점 척도)이었다. 3점 이상이면 연구의 질이 높은 것으로 판정하였는데 본 메타-분석에 포함된 논문들은 2편을 제외하고는 모두 연구의 질이 높은 것으로 제시되었다(표 1).

2. 골절에 대한 위험요인들의 효과 분석

1) 골절에 대한 연령의 효과

6편의 연구가 골절과 연령과의 관련성에 대한 결과를 제시하였다. 그러나 이 6편의 연구들이 서로 동질한가를 검정한 결과 동질하지 않은 것으로 나타나, Song이 제안한 방법을 참조하여 (13) 동질성을 저하시키는 요인을 가진 연구가 있는지를 검토하였다. 이러한 검토 과정을 통해 효과크기가 다른 연구들에 비해 지나치게 작아 동질성을 저하시키는 것으로 판단되는 연구 1편을 제외하고, 5편의 연구(N=1,110명)로 동질성을 다시 검정한 결과 동질한 것으로 나타났다(Q=4.53, p=.211). 연구들이 서로 동질한 것으로 나타나 연구 결과를 병합하는 것이 가능하였으므로 연구의 효과크기들을 병합하여 평균 효과크기를 산출하였다(그림 1A). 산출된 평균 효과크기(\bar{d})는 0.15로 통계적으로 유의하였으나(U=17.68, p<0.001) 연령이 골절에 미치는 평균 효과크기는 작은 것으로 나타났다(표 2). 연령대가 높은 사람의 골절 발생률이 연령대가 낮은 사람의 발생률 보다 8% 더 높은 것으로 나타나 연령에 의한 골절 발생률의 차이가 그다지 크지 않은 것으로 제시되었다(\bar{R} =0.08).

2) 골절에 대한 스테로이드 복용의 효과

7편의 연구가 골절과 스테로이드 복용과의 관련성에 대한 결과를 제시하였다. 그러나 이 7편의 연구들이 서로 동질한가를 검정한 결과 동질하지 않은 것으로 나타나 위에서 설명한 방식을 적용하여 동질성을 저하시키는 요인을 가진 연구가 있는지를 검토하였다. 이러한 검토 과정을 통해 효과크기가 다른 연구들에 비해 지나치게 작아 동질성을 저하시키는 것으로 판단되는 연구 1편을 제외하고, 6편의 연구(N=12,403명)로 동질성을 다시 검정한 결과 동질한 것으로 나타났다(Q=10.83, p=0.06). 6편의 연구들이 서로 동질한 것으로 나타났으므로 6편의 연구의 효과크기들(그림 1B)을 병합하여 평균 효과크기를 산출하였다. 산출된 평균 효과크기(\bar{d})는 0.16이었으며

통계적으로 유의하였으나(U=16.24, p<0.001) 연령과 마찬가지로 스테로이드 복용이 골절에 미치는 효과 크기는 작았다(표 2). 스테로이드를 복용하는 환자의 골절 발생률이 스테로이드를 복용하지 않는 환자의 발생률 보다 불과 8% 더 높은 것으로 나타나 스테로이드 복용에 의한 골절 발생률의 차이가 그다지 크지 않았다(\bar{R} =0.08)).

3) 골절에 대한 활동장애의 효과

6편의 연구가 골절과 활동장애와의 관련성에 대한 결과를 제시하였으며 6편의 연구들(N=10,490명)이 서로 동질한가를 검정한 결과 동질한 것으로 나타났다(Q=5.54, p=0.242). 6편의 연구들이 서로 동질한 것으로 나타났으므로 6편의 연구의 효과크기들(그림 1C)을 병합하여 평균 효과크기를 산출하였다. 산출된 평균 효과크기(\bar{d})는 0.03이었으며 통계적으로 유의하지 않았다(U=2.65, p=0.1)(표 2). 즉 활동장애가 골절에 미치는 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

4) 골절에 대한 질병 기간의 효과

5편의 연구가 골절과 질병 기간과의 관련성에 대한 결과를 제시하였으며 5 편의 연구들(N=3,367명)이 서로 동질한가를 검정한 결과 동질한 것으로 나타났다(Q=6.06, p=0.2). 5편의 연구들이 서로 동질한 것으로 나타났으므로 효과크기들(그림 1D)을 병합하여 평균 효과크기를 산출하였다. 산출된 평균 효과크기(\bar{d})는 0.12이었으며 통계적으로 유의하였다(U=11.76, p=0.011)(표 2). 연령이나 스테로이드 복용과 마찬가지로 질병 기간이 골절에 미치는 효과는 통계적으로 유의하였으나 효과의 크기는 작은 편이었다. 질병 기간이 긴 환자의 골절 발생률이 질병 기간이 짧은 환자의 발생률 보다 불과 6% 더 높은 것으로 나타나 질병 기간에 따른 골절 발생률의 차이가 그다지 크지 않은 것으로 나타났다(\bar{R} =0.06).

5) 골절에 대한 질환 활동성의 효과

4편의 연구가 골절과 질환 활동성과의 관계에 대한 결과를 제시하였는데 4편의 연구들(N=420명)이 서로 동질한가를 검정한 결과 동질한 것으로 나타났다(Q=0.67, p=0.881). 4편의 연구들이 서로 동질한 것으로 나타났으므로 효과크기들을 병합하여 평균 효과크기를 산출하였다(그림 1E). 산출된 평균 효과크기(\bar{d})는 0.03이었으며 통계적으로 유의하지 않았다(U= 0.83, p=0.362)(표 2). 즉 질환 활동성이 골절에

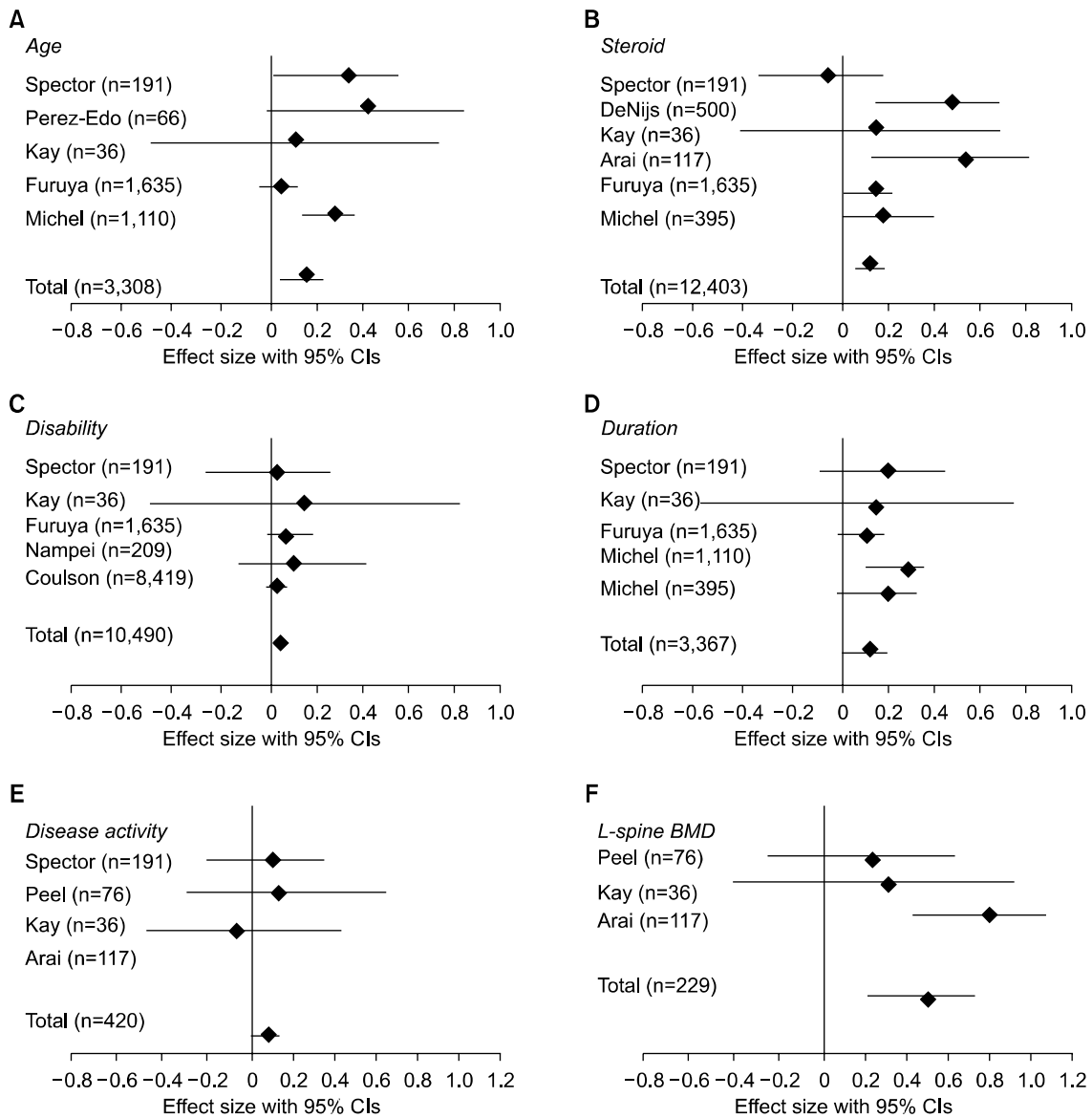


Fig. 1. Effect size of individual study for risk factors on fracture of rheumatoid arthritis patients. (A) Effect size of age on fracture, (B) Effect size of steroid on fracture, (C) Effect size of disability on fracture, (D) Effect size of duration on fracture, (E) Effect size of disease activity on fracture, (F) Effect size of L-spine BMD on fracture, (G) Effect of Femur BMD on fracture, (H) Effect of BMI on fracture, (I) Effect of smoking on fracture.

미치는 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

6) 골절에 대한 골밀도의 효과

요추 부위의 골밀도가 골절과 관련이 있는 가를 분석한 연구가 4편이었으며 대퇴 경부의 골밀도가 골절과 관련이 있는가를 분석한 연구가 3편이었다

(N=229명). 우선 요추 부위의 골밀도의 골절에 대한 효과를 병합하기 위해 연구들 사이의 동질성을 검정한 결과 동질하지 않은 것으로 나타나 위에서 언급한 방식을 적용하여 동질성을 저해하는 1편의 연구를 제외하고 다시 동질성 검정을 수행하였다. 검정

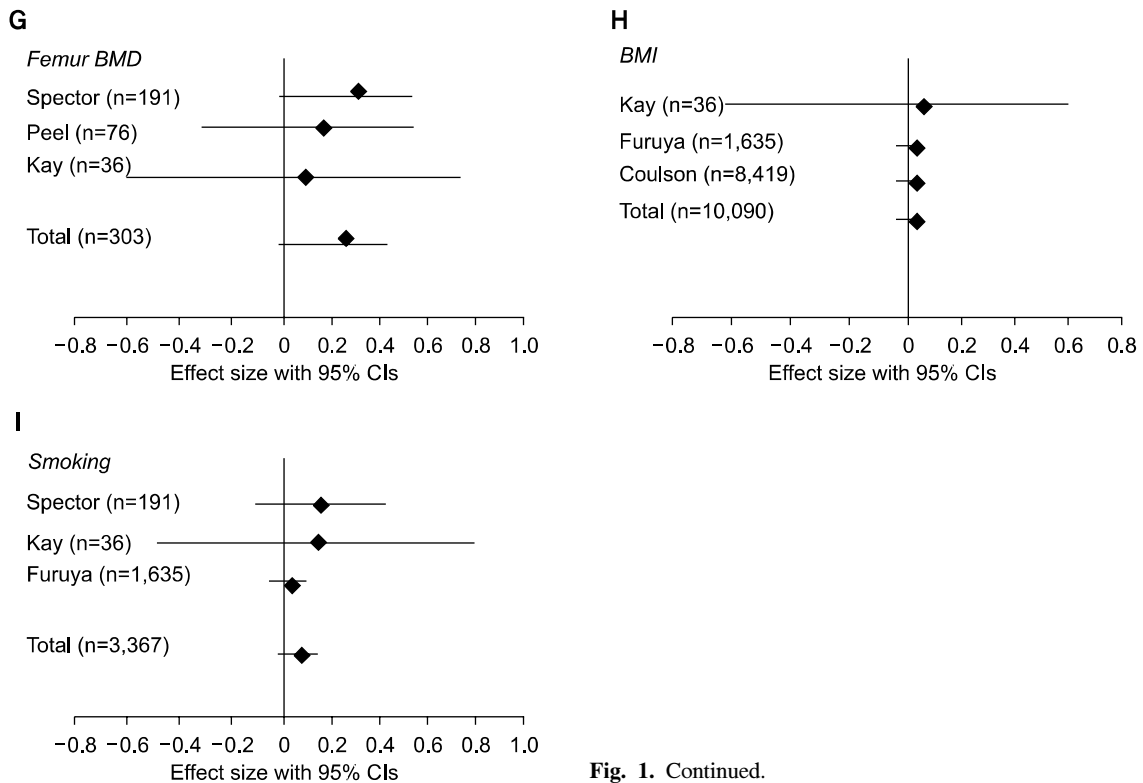


Fig. 1. Continued.

결과 동질한 것으로 나타나($Q=4.57$, $p=0.102$) 효과크기들(그림 1F)을 병합하여 평균 효과크기를 산출하였다. 산출된 평균 효과크기(\bar{d})는 0.47이었으며 통계적으로 유의하였다($U=12.60$, $p<0.001$)(표 2).

요추 부위의 골밀도가 골절에 미치는 효과는 다른 위험 요인들에 비해 큰 것으로 나타났으며($\bar{d}=0.47$) 중간 크기의 효과이었다. 요추 부위의 골밀도가 낮은 사람의 골절 발생률이 골밀도가 양호한 환자의 골절 발생률 보다 23% 더 높은 것으로 나타나 요추 부위의 골밀도에 따른 골절 발생률의 차이가 비교적 큰 것으로 제시되었다($\bar{r}=0.23$). 한편, 대퇴 경부의 골밀도와 골절과의 관련성을 분석한 3편의 연구들(그림 1G)($N=303$ 명)은 서로 동질한 것으로 나타나($Q=0.42$, $p=0.813$) 평균 효과크기를 산출한 결과 $\bar{d}=0.20$ 이었으나 이러한 효과는 통계적으로 유의하지 않았다($U=2.92$, $p=0.092$)(표 2).

7) 골절에 대한 비만도 및 흡연의 효과

비만도와 골절의 관련성을 분석한 연구는 4 편($N=10,090$ 명), 흡연과 골절의 관련성을 분석한 연구

는 3편이었다($N=3,367$ 명)(그림 1H, I). 골절에 대한 비만도의 영향을 분석한 4편의 연구들이 서로 동질하였으며 흡연의 영향을 분석한 3편의 연구들이 서로 동질한 것으로 나타나($Q=0.04$, $p=0.982$; $Q=2.96$, $p=0.231$ 순) 평균 효과크기를 산출한 결과 비만도의 평균 효과크기는 0.01, 흡연은 0.04이었다. 그러나 비만도와 흡연이 골절에 미치는 효과는 통계적으로 유의하지 않았다($U=0.11$, $p=0.741$; $U=00.94$, $p=0.333$ 순).

3. 민감도 검정

민감도 검정은 출판 편차(publication bias)의 정도를 사정하기 위해 수행되는 것으로 본 연구에서는 fail-safe number (nfs)를 사용하여 출판 편차의 정도를 판단하였다. 분석 결과 모든 위험요인들에 대한 연구 결과들이 출판 편차로부터 자유롭다고 보기 어려웠다. 즉 fail safe number가 1.00~4.21인 것으로 나타났는데 이는 유의하지 않은 연구 1~4편을 메타-분석에 추가함으로써 통계적으로 유의한 효과크기가 유의하지 않은 것으로 바뀔 수 있음을 의미하므로

본 메타-분석을 통해 제시된 결과들이 출판 편차의 위험을 가지고 있다고 볼 수 있다. 이처럼 출판 편차에 대해 안전하지 않은 결과가 제시된 것은 실제로 출판 편차가 존재하기 때문일 수도 있지만 메타-분석에 포함된 위험요인들에 대한 연구의 수가 적었다는 점도 하나의 이유가 될 수 있다. 민감도 검정을 통해 출판 편차의 위험성이 있는 것으로 나타났으므로 본 메타-분석의 결과에 대한 해석에 있어 주의가 요망된다.

고 찰

본 메타-분석 결과 문헌들에서 제시된 여러 위험요인들 중 연령, 스테로이드 복용, 질병 기간, 요추 부위-BMD 등이 골절 발생에 미치는 평균 효과크기는 유의하였던 반면, 활동장애, 질병 활동성, 대퇴부 위-BMD, 비만도, 흡연 등이 미치는 평균 효과크기는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다. 연령이 높을수록 골절의 위험이 높아진다는 사실은 비단 류마티스 관절염 환자에게만 해당되는 것은 아니다. WHO에서 골다공증으로 인한 골절의 위험도를 예측하기 위해 개발한 FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)에도 연령이 골절에 대한 주요 예측인자로 포함되어 있다 (15). 또한 일본인을 대상으로 FRAX를 검정한 연구에 따르면 골다공증으로 인한 골절의 발생률이 50대의 연령층에서는 5%이나 80대에 이르면 20%로 높아지며 연령이 높아질수록 여성에게서 골절이 발생할 가능성이 남성에 비해 현저하게 높아진다고 한다 (15). 본 연구에서 메타-분석을 통해 류마티스 관절염 환자에서 연령이 골절에 미치는 영향을 종합한 결과, 연령이 골절에 미치는 평균 효과크기는 유의한 것으로 나타났다. 그러나 연령이 골절에 미치는 효과크기는 작은 것으로 제시되었다.

스테로이드는 칼슘의 흡수를 감소시키는 한편, 배출을 증가시키며 골아세포의 생성과 골아세포가 골기질에 밀착되는 것을 억제함으로써 골다공증을 일으키는 것으로 알려져 있다 (16). 한편 스테로이드의 용량과 투여 기간도 골절과 관련이 있는 것으로 보고되었는데 특히 용량의 경우는 하루 7.5 mg 이상을 투여하게 되면 골절 및 골소실의 위험이 높아지는 반면 (17), 적은 용량을 투여하면 골밀도가 감소하는

것으로 보고되었다 (18). 그러나 스테로이드의 복용이 골절에 미치는 영향에 대한 연구 결과들은 전체적으로 일관되지 않은 양상을 보였다. 일부의 연구에서는 스테로이드의 복용이 뼈에는 해로운 영향을 미친다고 보고한 반면 (18,19), 일부의 연구에서는 적은 용량으로 복용한다면 해로운 영향을 미치지 않는다고 보고하였다 (20,21).

Michel 등은 스테로이드 복용에 대한 연구들이 이렇게 일관되지 못한 결과를 보인 이유는 대부분의 연구들이 연구 방법상의 문제를 가지고 있었기 때문이기도 하지만 스테로이드 복용과 골절 사이의 관련성에는 복잡한 역동성이 존재하기 때문이라고 주장하였다 (22). 이 연구자들은 류마티스관절염에서 스테로이드는 질환의 활동성이 심한 상태이며 질환의 기간이 길고 다른 류마티스 관절염 치료제에 반응을 보이지 않는 중증 환자들에게 주로 처방되기 때문에 골절은 스테로이드 복용 여부 보다는 질환의 활동성이나 질병 기간과 관련이 있는 것으로 설명하였다.

한편, 스테로이드 복용은 둔부골절에서 보다 척추골절에 있어 주요 위험요인인 것으로 보고되었는데 한 역학적 연구에 따르면 척추골절에 비해 둔부골절에서는 스테로이드의 복용이 상대적으로 덜 중요한 것으로 보고되었다 (23). 본 연구에서 메타-분석을 통해 연구들을 통해 다소 일관되지 않은 결과를 보인 스테로이드와 골절 사이의 관련성을 종합한 결과 효과크기는 작으나 스테로이드의 복용은 골절에 유의한 효과를 미치는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 본 메타-분석에 척추골절을 대상으로 한 연구들이 많이 포함되었다는 사실과 관련이 있을 수 있다.

본 메타-분석에서는 스테로이드 복용 여부만을 포함시켰을 뿐, 스테로이드의 용량과 투여 기간에 대한 연구가 1~2편 밖에 존재하지 않아 이러한 변수들에 대한 메타-분석이 이루어지지 못한 제한점이 있다. 추후 스테로이드 용량 및 투여 기간에 대한 종합적인 분석이 수행된다면 골절에 대한 스테로이드의 영향을 총체적으로 조명할 수 있을 것으로 사료된다.

본 메타-분석을 통해 질병 기간이 골절에 미치는 영향을 종합한 결과 질병 기간은 골절에 효과크기는 작지만 유의한 효과를 미치는 것으로 나타났다. 즉 질병 기간이 길어질수록 골절의 위험이 커지게 되는

것으로 제시되었는데 질병 기간이 길어진다는 의미는 환자의 연령이 높아진다는 점과 스테로이드를 복용하는 환자의 경우 복용 기간이 길어진다는 점 등을 모두 포괄하는 의미이므로 질병 기간이 길어질수록 골절의 위험이 높아지는 것은 논리적으로 합당한 결과라 할 수 있다. Michel 등은 류마티스관절염으로 진단을 받은 시점부터 골다공증이 진행되고 있었던 환자의 경우는 5년이 경과된 시점에서 골절이 가장 많이 일어나는 것으로 보고하였다 (24).

류마티스관절염의 경우 여러 요인으로 인해 골밀도의 감소나 골다공증이 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다. 류마티스관절염에서 골다공증을 일으키는 대표적인 요인으로선 우선 질환과 관련하여 많이 분비되는 인터루킨 1, 인터루킨 6, 알파 종양괴사 인자, 감마 인터페론 등이 뼈의 재흡수를 증가시키는 것과 (25) 위에서 이미 언급한 바와 같이 류마티스관절염환자들에게 흔히 처방되는 스테로이드 또한 골다공증을 일으키는 것으로 알려져 있다 (16). 즉 류마티스관절염 자체로 인한 병태-생리적 변화 뿐 아니라 질환의 치료와 관련된 요인 또한 골밀도에 영향을 줌으로써 골절이 초래된다는 의미이다.

그러나 류마티스관절염 환자의 골다공증과 골절과의 관련성은 일관되지 않는 양상을 보였는데 일부의 연구에서는 골다공증이 심한 환자들에게 골절이 더 많이 발생하였던 반면 (1,7), 다른 연구들에서는 골다공증과 골절 사이에 유의한 상관관계가 없는 것으로 보고되었다 (1,4). 특히 스테로이드를 복용하는 환자들에게서 골밀도의 변화는 크지 않음에도 불구하고 골절 발생율이 높은 것으로 보고되기도 하였다 (17). 이에 대해 Dequecker와 Geusens는 스테로이드의 복용이 뼈의 무기질의 양에는 변화를 초래하지 않는 반면, 뼈의 질에 변화를 초래함으로써 골절 발생율을 높이는 것으로 설명하였다 (26).

본 메타-분석을 통해 골밀도가 골절에 미치는 영향을 종합한 결과 골밀도는 골절에 유의한 효과를 미치는 것으로 나타났으며 효과크기는 중간 크기로 다른 위험요인들에 비해 월등히 효과가 큰 것으로 나타났다. 다만 요추부위의 골밀도는 골절에 유의한 효과를 미치는 것으로 나타난 반면, 대퇴 경부의 골밀도의 효과는 유의하지 않았다. 이는 본 메타-분석에 포함된 연구들이 주로 척추부위의 골절에 초점을

맞추었기 때문인 것으로 판단된다. 이러한 판단은 골절 여부는 골밀도가 저하된 부위와 관련이 있다는 연구 보고를 근거로 내려졌다. 즉 척추골절은 대퇴 경부의 골밀도 보다 요추 부위의 골밀도와 더욱 밀접한 관계를 보이며 둔부 골절의 경우는 요추부위에서 측정된 골밀도 보다 대퇴 경부에서 측정된 골밀도와 유의한 관련이 있는 것으로 보고된 바가 있다 (1).

그 외 류마티스관절염 환자의 골절에 대한 위험요인으로 알려진 활동장애, 질병 활동성, 비만도, 흡연 등의 효과를 종합한 결과 모두 유의하지 않은 것으로 나타났다. 이러한 결과를 통해 볼 때 이 요인들은 직접적으로 골절에 영향을 미치는 요인이기 보다는 본 메타-분석을 통해 유의한 효과를 미치는 것으로 나타난 요인들(연령, 스테로이드 복용, 골다공증)에 영향을 줌으로써 골절이 초래되도록 하는 간접 또는 매개 효과를 가진 요인들일 것으로 추론되었다.

그러나 그동안의 연구들이 활동장애, 질병의 활동성, 대퇴 경부의 골밀도, 비만도, 흡연 등이 골절에 미치는 직접적인 영향에 대해서만 분석이 수행되었을 뿐 이들 변수가 스테로이드 복용이나 골밀도를 통해 골절에 간접적으로 미치는 영향이나 매개효과 등에 대해서는 검정이 이루어진 바가 없어 이에 대한 검정이 이루어진다면 류마티스관절염 환자의 위험요인들과 골절에 대한 일관되지 못하고 모호한 관계들이 보다 분명하게 제시할 수 있을 것으로 사료된다. 또한 본 연구 결과를 통해 류마티스관절염 환자의 골절을 예방을 위한 노력들이 연령이 높으면서 스테로이드를 장기간 복용하며 류마티스관절염을 앓아 온 기간이 긴 사람들을 대상으로 더 많이 집중되어야 할 것으로 인식되었다.

한편, 골절 부위에 따라 골절 위험 요인이 달라질 수 있다. 이를 위해 연구들을 고찰한 결과 본 메타-분석에 포함된 연구들 중 6편은 척추 골절을 대상으로 반면 나머지 연구들은 모든 부위의 골절을 망라하여 분석함으로써 부위별 위험요인에 대한 메타-분석을 수행하기 어려운 제한점이 있었다. 또한 성별과 폐경기 유무에 따라 위험요인들의 영향력이 달라질 수 있기 때문에 이와 관련하여 연구들을 고찰한 결과 성별의 경우 5편의 연구에서 폐경 후의 여성 류마티

스관절염 환자를 포함시킨 반면 나머지 연구들에서는 남성과 여성 환자를 모두 포함시킴으로써 성별에 따른 위험요인에 대한 메타-분석이 가능하지 않았다. 폐경기 유무의 경우도 3편의 연구에서는 폐경 후 여성을 대상으로 하였으나 나머지 연구에서는 남성과 여성을 모두 포함시키거나 폐경에 대한 사항을 보고하지 않아 폐경 유무에 따른 위험요인들에 대한 메타-분석이 가능하지 않았다. 추후 류마티스관절염 환자를 대상으로 골절의 위험요인을 조사한 연구들이 더 많이 수행된다면 골절 부위, 성별, 그리고 폐경 유무에 따른 위험요인들에 대한 세부적 메타-분석이 수행됨으로써 이와 관련하여 더 많은 정보를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

본 연구는 류마티스관절염 환자들의 주요 건강 문제 중 하나인 골절에 대한 위험요인들에 대한 연구 결과들을 병합하여 어떤 위험요인들이 골절에 대해 종합적으로 유의한 효과를 미치는가를 분석하는 한편, 각 위험요인이 골절 발생에 미치는 효과크기는 어느 정도인가를 규명하기 위해 11편의 연구들을 메타-분석하였다. 분석 결과 연령이 높은 류마티스 관절염 환자일수록 골절의 위험이 유의하게 높으며 스테로이드를 복용하는 류마티스관절염 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 골절의 위험이 유의하게 높았다. 또한 질병 기간이 길수록 골절의 위험도가 높아지며 골밀도의 경우는 요추부위에서 측정된 골밀도가 낮을수록 골절의 위험이 높아지는 것으로 나타났다. 그러나 연령, 스테로이드의 복용, 질병 기간이 골절에 미치는 효과의 크기(\bar{d})는 0.12, 0.15, 0.16으로 유사한 수준으로 작은 편에 속하였다. 그 외 활동 장애, 질병의 활동성, 대퇴 경부의 골밀도, 비만도, 흡연 등의 위험요인들이 골절에 미치는 종합적인 효과는 유의하지 않은 것으로 나타났다. 이러한 요인들이 골절에 대한 위험요인으로 널리 알려져 있음에도 불구하고 평균 효과가 유의하지 않은 것으로 나타난 것은 이러한 요인들이 골절에 직접적으로 영향을 주기 보다는 연령이나 스테로이드 복용, 그리고 질병 기간에 영향을 줌으로써 골절에 이차적으로 영향을 주는 변수들일 수도 있다는 것이 추론되었다.

참고문헌

- 1) Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1993;306:558.
- 2) Kim JY, Lee YW, Ham OK. Factors related to fall in elderly patients with osteoporosis. *J Korean Acad Adult Nurs* 2009;21:257-67.
- 3) Oh HY, Im YM. Functional status and health care utilization among elders with hip fracture surgery from fall. *J Korean Acad Adult Nurs* 2003;15:432-40.
- 4) Kay LJ, Holland TM, Platt PN. Stress fractures in rheumatoid arthritis: a cross series and case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1690-2.
- 5) van Staa TP, Geusens P, Bijlsman JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104-12.
- 6) Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. *J Rheumatol* 2007;34:303-10.
- 7) Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J, Nakazono K, et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or post menopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Metab* 2006;24:118-24.
- 8) de Nijs RNJ, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Lems WF, Laan RFJM, Houben HHM, et al. On behalf of the Osteoporosis Working Group of the Dutch Society of Rheumatology Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:1375-83.
- 9) Pérez-Edo L, Díez-Pérez A, Mariñoso L, Vallés A, Serrano S, Carbonell J. Bone metabolism and histomorphometric changes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31:285-90.
- 10) Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2003;14:895-904.
- 11) Lee HY, Bak WS. The risk factors of osteoporosis in Korean postmenopausal women. *J Korean Acad Adult*

- Nurs 2009;21:303-13.
- 12) Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 1998;21:127-35.
- 13) Song HH. Meta-Analysis for Researches in Medical, Nursing, and Social Science. Seoul, Chung-Moon Gak, 1998.
- 14) Kim NC, Song HH, Kim JO. Effects of nursing interventions applied to surgery patients: a meta-analysis. *J Korean Acad Adult Nurs* 1998;10:523-34.
- 15) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, et al. Development and application of a Japanese model of WHO fracture risk assessment tool (FRAXTM). *Osteoporos Int* 2008;19:429-35.
- 16) Gronowicz G, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and disease β -1 integrin levels. *Endocrinology* 1995;136:598-608.
- 17) Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986;45:852-7.
- 18) Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ, Lemmens JA, Rujs SH, van de Putte LB. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol* 1992;31:91-6.
- 19) Butler RC, Davie MW, Worsfold M, Sharp CA. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: Relationship to low-dose steroid therapy. *Br J Rheumatol* 1991;30:86-90.
- 20) Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, Pocock NA, Eberl S, Champion GD, et al. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:535-8.
- 21) Leboff MS, Wade JP, Mackowiak S, Fuleihan, Zangari M, Liang MH. Low dose prednisolone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:330-44.
- 22) Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fracture in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1666-9.
- 23) Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkens VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and hip fracture. *Ann Int Med* 1981;95:28-31.
- 24) Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:804-8.
- 25) Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:305-15.
- 26) Dequeker J, Geusens P. Osteoporosis and Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990;49:276-80.
- 27) Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801-6.
- 28) Nampei A, Hashimoto J, Koyanagi J, Ono T, Hashimoto H, Tsumaki N, et al. Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008;18:170-6.
- 29) Coulson K, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis inpatients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of north america (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol* 2009;15:155-60.