

염증성 장질환 환자에서의 골밀도 저하의 위험인자 분석

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 의학연구소

박재정 · 정성애 · 노영욱 · 강민정 · 정지민 · 김성은 · 정혜경 · 심기남 · 김태현 · 유 권 · 문일환 · 홍영선

Analysis of Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Jae Jung Park, M.D., Sung-Ae Jung, M.D., Young Wook Noh, M.D., Min-Jung Kang, M.D., Ji Min Jung, M.D., Seong-Eun Kim, M.D., Hye-Kyung Jung, M.D., Ki-Nam Shim, M.D., Tae Hun Kim, M.D., Kwon Yoo, M.D., Il Hwan Moon, M.D., and Young Sun Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Ewha Medical Research Institute, Seoul, Korea

Background/Aims: Several clinical risk factors for low bone mineral density (BMD) in the patients with inflammatory bowel disease (IBD) have been suggested. However, its prevalence and pathophysiology in Korean population have not been fully studied. The aim of this study was to investigate the prevalence and risk factors for low BMD in Korean IBD patient. **Methods:** BMD of the lumbar spine and femur was evaluated using dual-energy X-ray absorptiometry in 30 patients with IBD. Biochemical parameters of bone metabolism, such as serum calcium, phosphorus, osteocalcin, and deoxypyridinoline were measured. The associations between low BMD and clinical parameters such as disease duration, disease activity, drug history, body mass index (BMI), and others were evaluated retrospectively using medical records. **Results:** Low BMD at the lumbar spine or femur was observed in 63.3% of the patients, and there was no significant difference between the patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Clinical and biochemical parameters were irrelevant to BMD. In the patients without glucocorticoid treatment prior to BMD measurement, already 50.0% of patients had low BMD. **Conclusions:** Low BMD is a common feature in Korean IBD patients, even those who do not use glucocorticoid. The multiple factors may be involved in the pathogenesis of low BMD. Therefore, BMD should be examined in all IBD patients, irrespective of glucocorticoid treatment. (**Korean J Gastroenterol 2010;55:237-244**)

Key Words: Inflammatory bowel disease; Bone mineral density; Crohn's disease; Ulcerative colitis

서 론

염증성 장질환이란 장에 발생하는 만성적인 염증성 질환이다. 넓은 의미로는 감염성 장염과 베체트 장염, 허혈성 장질환, 방사선 장염 등이 모두 포함되지만, 일반적으로 크론

병과 궤양성 대장염을 지칭한다.¹ 두 질병이 모두 젊은 연령에서 호발하여 평생동안 이환되는 만성병이므로, 병의 진행 및 치료 과정에서 생기는 다양한 전신 증상과 함께 오랜 치료 과정에서 발생하는 부작용이, 유병률의 증가와 함께 점차 더 중요하게 대두되고 있다.^{2,4} 이 중 뼈의 문제는 질병을

접수: 2009년 9월 25일, 승인: 2010년 1월 22일
연락처: 정성애, 158-710, 서울시 양천구 목동 911-1
이대목동병원 내과학교실, 의학연구소
Tel: (02) 2650-5272, Fax: (02)-2655-2076
E-mail: jassa@ewha.ac.kr

Correspondence to: Sung-Ae Jung, M.D.
Department of Internal Medicine, Division of Gastrointestinal Diseases, Ewha Womans University Mok-dong Hospital, 911-1, Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: +82-2-2650-5272, Fax: +82-2-2655-2076
E-mail: jassa@ewha.ac.kr

겪는 환자들이 아직 성장을 완료하지 못한 경우가 많고 장애로까지 이어질 수 있다는 점에서 결코 간과할 수 없는 부분이다.

골밀도는 이십대 중반 또는 삼십대 초반에 최대 골량이 형성되어, 30세에서 50세까지는 대체로 골량이 유지되지만, 이후 노화로 골형성 기능이 점차 감소되어 골밀도 감소가 진행된다.⁵ 염증성 장질환에서 골밀도 감소는 비교적 흔한 합병증으로 알려져 있으나, 최근까지 거의 서구의 다양한 인종 및 성인만을 포함한 환자군들을 대상으로 하고 있으며, 국내의 연구나 비교적 젊은 나이의 염증성 장질환 환자들에서의 골밀도 연구는 현재까지 제한적으로 보고되고 있다.^{6,7}

이에 저자들은 염증성 장질환 환자들에 있어 골밀도와 함께 이에 영향을 미칠 수 있는 글루코코르티코이드 복용여부, 골대사의 생화학적 지표, 체질량지수 등을 측정하여, 염증성 장질환 환자들의 골밀도 감소 유병률 및 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

이화여자대학교 부속 목동병원에서 대장내시경 소견, 병리 소견 등을 포함한 임상특징에 의하여 크론병과 궤양성 대장염으로 진단받은 환자 중 나이 및 폐경에 의한 골밀도 감소 효과를 배제할 수 있는 50세 이하 30명을 대상으로 하였다. 환자들에게 연구에 대한 설명과 함께 동의를 구한 후 골밀도 및 골대사 지표를 측정하였다. 환자들의 의무기록을 통하여 성별, 연령, 흡연력, 체질량지수, 내과 질환의 합병증 등을 조사하였고, 병변의 범위, 병변의 위치, 장외 증상, 유병기간, 글루코코르티코이드를 포함한 약물 복용력, 골절, 장절제 등의 수술력, 질병의 활성도, 기본 혈액 검사 소견을 골밀도 및 골대사지표 측정일을 기준으로 조사하였다.

2. 골밀도 측정

대상자들의 연령 및 신장, 체중을 측정한 후, 이중에너지 X-선 골밀도 측정기(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA: Lunar prodigy advance, the Lunar software version 11.20, Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA)를 이용하여 골밀도(g/cm^2)를 측정하였다. 20세 미만의 환자는 요추부만 골밀도를 측정하였으며, 그 외 환자들은 요추와 고관절 두 곳의 골밀도를 함께 측정하였다.

T-값은 세계보건기구(WHO)의 기준에 따라 T-값 -1 이하를 골감소증, -2.5 이하를 골다공증, 골절이 동반된 경우에는 심한 골다공증으로 정의하였으며, 소아, 청소년, 폐경 전

여성과 50세이전 남성에서는 T-값을 사용하지 않고 Z-값을 사용한다. Z-값이 -2.0 이하이면 '연령 기대치 이하(below the expected range for age)'라고 정의한다.⁵

이번 연구에서는 Z-값을 사용하여 요추와 고관절 중 한 부분에서라도 Z-값이 -1.0 이하를 보일 경우를 골밀도 감소로 정의하였다.

3. 골대사 지표(bone biochemical markers)의 측정

모든 환자에서 골밀도 측정 시, 골형성 지표로 혈청 인과 혈청 오스테오칼신(osteocalcin)을 측정하였고, 골흡수 지표로 혈청 칼슘, 데옥시피리디놀린(deoxypyridinoline)을 측정하였다.

혈청 오스테오칼신은 방사면역법(radioimmunoassay)을 이용한 Osteocalcin Myria kit (Technogenetics, Italy)를 사용하여 측정하였으며, 혈청 데옥시피리디놀린은 효소면역검사법(enzyme linked immunoassay)을 이용한 Pylink-D kit (상정인터내셔널, Korea)를 사용하여 측정하였다. 혈청 인과 오스테오칼신의 정상값은 각각 $2.3-4.5$ mg/dL, $8.0-36.0$ ng/mL이었고, 혈청 칼슘 및 데옥시피리디놀린의 정상값은 각각 $8.2-10.5$ mg/dL, $2.3-5.4$ nM/mM이었다.

4. 통계 분석

골감소증과 골다공증의 유병률을 구하고 정상 골밀도와 낮은 골밀도를 보인 그룹을 비교 분석하고, 크론병 환자와 궤양성 대장염 환자 그룹 간 비교 분석을 하였다.

집단 간의 연속 변수에 대한 분석은 비모수 검정법 중 Mann-Whitney test를 사용하였고, 비연속 변수의 분석을 위해 Fisher exact test를 사용하였다. $p < 0.05$ 일 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다. 모든 결과는 SPSS 16.0 for windows를 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특징

총 30명 중 크론병 환자는 17명으로 평균 연령은 27세였고, 궤양성 대장염 환자는 13명으로 평균 연령은 33세였다. 크론병 환자는 궤양성 대장염 환자보다 유병기간이 더 길었으나, 의미있는 차이는 없었으며, 체질량지수에서도 의미있는 차이를 볼 수 없었다.

크론병 환자 17명 중 8명에서 소장까지 침범한 병변을 확인할 수 있었고, 9명에서는 대장에 국한된 병변을 보였다. 궤양성 대장염 환자 13명 중 6명은 광범위 대장염에 이환되어 있었다. 다른 내과적인 질환과 동반된 경우는 없었으며, 크론병 환자 중 3명에서 각각 장피누공 및 직장부위 협착,

항문주위 농양으로 수술치료를 받은 병력이 있었다.

염증성 장질환 환자 30명 중 22명 즉 크론병 환자 13명 (76.4%), 궤양성 대장염 환자 9명(69.2%)에서 글루코코르티코이드를 사용하였으며, 각각의 평균 누적 용량은 3.1 ± 2.4 g, 4.3 ± 2.4 g이었다. 골밀도 및 골대사 지표의 측정 당시 두 질환 모두에서 CRP 수치가 증가되었으며, 크론병 환자에서 궤양성 대장염 환자에서보다 수치가 유의하게 높았다 (1.1 ± 0.9 vs. 0.4 ± 0.5 , $p < 0.01$, Table 1).

2. 골밀도 측정 결과

골밀도 측정 결과 전체 염증성 장질환 환자의 평균 Z-값은 -1.06 ± 1.03 g/cm²이었으며, 크론병 환자에서는 -0.92 ± 1.24 g/cm², 궤양성 대장염 환자에서는 -1.24 ± 0.68 g/cm²로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다($p=0.46$, Table 2).

골밀도가 정상인 군과 골밀도가 감소된 군의 임상 특징을 비교했을 때, 연령, 질병의 유병 기간 및 활성도, 체질량지수, 글루코코르티코이드 사용기간 및 총누적량 및 병변의 위치 등에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

전체 환자 중 압박성 골절을 보인 경우는 없었으며, Z-값

이 -2.0 이하인 ‘연령 기대치 이하(below the expected range for age)’는 2명의 환자에서 확인되었다. 이 중 1명은 26세의 남자로 크론병 환자이며 요추부에서 측정한 Z-값이 -2.8 이었다. 유병기간은 132개월로서 글루코코르티코이드 복용력은 없었고, 체질량지수는 21.4 kg/m²이었다. 진단 이후 합병증은 없었으며, 진단 이후 추가의 질병 활성기는 경험하지 않았다. 질병 진단시 CRP는 1.7 mg/dL까지 증가하였었으며, 흡연력은 없었다. 다른 1명은 72개월의 유병기간을 보인 크론병 환자로 24세 남자환자였으며, 요추부에서 측정한 Z-score가 -3.0 이었다. 누적 글루코코르티코이드 용량은 7.6 g이었고, 체질량지수는 22.5 kg/m²이었으며 치료 중 체질량지수의 변화는 없었다. 질병 진단 시 항문주위 농양으로 수술을 받았으며, 골밀도 측정 36개월 전에 한 번의 질병 활성기를 경험하여, 입원하여 약물치료로 관해유도된 적이 있었다. 활성기의 CRP는 8.4 mg/dL까지 상승한 적이 있었고, 흡연력은 없었다.

3. 골대사 지표의 혈액 내 농도 측정

총 30명의 염증성 장질환 환자 중 23명에서 골대사 지표를 측정하였다. 골형성 지표로 측정한 오스테오칼신은 2명

Table 1. Clinical Characteristics of IBD Patients

	Inflammatory bowel disease (n=30)	Crohn's disease (n=17)	Ulcerative colitis (n=13)
Sex (M:F)	24:6	16:1	8:5
Age (years)	30 ± 9 (18-50)	27 ± 7 (18-41)	33 ± 9 (18-50)
Body mass index (kg/m ²)	21.5 ± 2.2 (17.8-27.7)	21.4 ± 1.9 (17.8-25.0)	21.6 ± 2.5 (18.8-27.7)
Smoker:Non smoker (number)	3:18	2:12	1:6
Duration of disease (months)	56.4 ± 35.9 (12.0-132.0)	59.2 ± 40.9 (12.0-132.0)	53.1 ± 30.3 (12.0-108.0)
Disease location			
Small bowel involvement	8	8	0
Colon only	22	9	13
Pancolitis			6
Left colitis			2
Proctitis			5
Comorbidity	3	3	0
Small bowel resection	2	2	0
Number of patients who has episodic period prior to the measurement	13	6	7
Glucocorticoid use	22	13	9
Duration of using glucocorticoid (months)	13.3 ± 24.1 (1-118)	15.4 ± 31.2 (1-118)	10.2 ± 7.1 (1-24)
Glucocorticoid cumulative dose (g)	3.6 ± 2.4 (0.8-10)	3.1 ± 2.4 (1.3-10)	4.3 ± 2.4 (0.8-7.5)
CRP (NR 0-0.3 mg/dL)	0.8 ± 0.8 (0.02-3.53)	$1.1 \pm 0.9^*$ (0.02-8.4)	0.4 ± 0.5 (0.02-1.58)
Immunosuppressive drug	2	2	0

NR, normal range.

Data are presented as group mean $\pm$ SD (range).

All other variables tested showed no significant differences between the groups.

* $p < 0.05$, Significance values compared Crohn's disease with ulcerative colitis.

Table 2. Measurements of BMD

	Inflammatory bowel disease (n=30)	Crohn's disease (n=17)	Ulcerative colitis (n=13)	p-value
BMD in lumbar spine				
Z score	-1.06±1.03 (-3.00-0.90)	-0.92±1.24 (-3.00-0.90)	-1.24±0.68 (-2.10-0.70)	0.46
Low Z score	16 (53.3%)	7 (43.7%)	9 (56.3%)	
T score	-1.06±1.15 (-2.50-1.30)	-0.96±1.20 (-2.50-0.90)	-1.16±1.13 (-2.50-1.30)	0.50
Low T score	12 (40.0%)	6 (50.0%)	6 (50.0%)	
BMD in femur neck				
Z score	-0.29±0.76 (-1.60-0.80)	-0.23±0.73 (-1.30-0.80)	-0.37±0.81 (-1.60-0.70)	0.55
Low Z score	7 (23.3%)	3 (17.6%)	4 (30.7%)	
T score	-0.28±0.76 (-1.90-1.00)	-0.21±0.65 (-1.50-0.60)	-0.36±0.90 (-1.90-1.00)	0.45
Low T score	6 (24.0%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	

BMD, bone mineral density.

Data are presented as group mean±SD (range).

p-values, compared Crohn's disease with ulcerative colitis.

Table 3. Comparison of Clinical and Biochemical Parameters between Patients with a Normal and a Low BMD

	Normal BMD (n=11)	Low BMD (n=19)	p-value
Sex (M:F)	8:3	16:3	0.45
Age (years)	29±9 (19-45)	30±8 (18-50)	0.15
CD:UC	7:4	10:9	0.39
Body mass index (kg/m ²)	21.7±1.8 (18.8±23.9)	21.4±2.4 (17.8±27.7)	0.33
Disease duration (months)	56.7±40.9 (12.0-132.0)	56.2±33.9 (12.0-132.0)	0.54
Smoker:Non smoker (number)	1:8	2:13	0.86
CRP (NR 0-0.3 mg/dL)	0.7±0.7 (0.02-1.86)	1.5±2.1 (0.02-8.4)	0.33
Number of patients who use glucocorticoid prior to BMD measurement (%)	8 (72.7)	14 (73.6)	0.95
Duration of using glucocorticoid (months)	20.8±39.6 (1-118)	9.0±6.4 (1-24)	0.81
glucocorticoid cumulative dose (g)	3.3±2.9 (0.8-10)	3.8±2.1 (1.5-7.6)	0.40
Number of patients who has episodic period prior to the BMD measurement	5	8	0.80

BMD, bone mineral density; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; NR, normal range.

Data are presented as group mean±SD (range).

Significance values (p<0.05) by Mann-Whitney test, compared normal BMD with low BMD.

Table 4. Comparison of Bone Biochemical Markers between Patients with a Normal and a Low BMD

	Normal BMD (n=11)	Low BMD (n=19)	p-value
Serum calcium (NR 8.2-10.5 mg/dL)	8.5±0.3 (8.1-9.3)	8.6±0.3 (7.9-9.3)	0.48
Serum phosphorus (NR 2.3-4.5 mg/dL)	3.7±0.6 (2.9-4.8)	3.4±0.5 (2.6-4.5)	0.49
Serum osteocalcin (NR 8.0-36.0 ng/mL)	21.1±13.9 (8.1-49.7)	17.3±7.9 (2.8-28.6)	0.40
Serum deoxypyridinoline (NR 2.3-5.4 nM/mM)	6.6±2.3 (4.2-10.2)	5.1±1.6 (2.7-8.7)	0.47

BMD, bone mineral density; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; NR, normal range.

Data are presented as group mean±SD (range).

Significance values (p<0.05) by Mann-Whitney test, compared normal BMD with low BMD.

(8.6%)에서 감소하였는데, 모두 궤양성 대장염 환자였으며, 골흡수 지표로 측정된 테옥시피리딘놀린은 10명(43.4%)에서 증가하였는데, 전체 크론병 환자 중 4명(33.3%), 전체 궤양성 대장염 환자 중 6명(54.5%)에서 증가하였다. 오스테오칼신이 감소한 2명은 모두 테옥시피리딘놀린의 증가를 보였었다(data not shown).

비정상적인 골대사 지표를 보인 10명(43.4%)의 경우, 크론병 환자는 4명(17.3%), 궤양성 대장염 환자는 6명(26.1%)이었으며, 평균 나이는 30 ± 11 세, 평균 Z-값은 -1.72 ± 0.5 , 평균 체질량지수는 $20.8 \pm 2.0 \text{ kg/m}^2$ 으로 정상 골대사 지표를 보인 13명의 환자와 비교할 때 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 비정상적인 골대사 지표를 보인 10명의 환자 중 5명(50%)에서 낮은 골밀도가 관찰되었다(data not shown).

골밀도가 정상인 군과 골밀도가 감소된 군의 골대사 지표의 혈액 내 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

혈청 인과 혈청 칼슘은 모든 환자에서 정상 범위를 보였다. 크론병 환자에 비해 궤양성 대장염 환자에서 평균 혈청 오스테오칼신은 유의하게 더 낮았으며, (23.8 ± 10.0 vs. $12.7 \pm 7.5 \text{ ng/mL}$, $p < 0.01$) 혈청 인과 혈청 칼슘, 테옥시피리딘놀린은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

4. 글루코코르티코이드 사용 유무에 따른 비교

글루코코르티코이드 사용 유무에 따른 골밀도 및 골 대사 지표의 비교에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

골밀도 측정 전에 글루코코르티코이드를 사용하지 않았던 환자는 총 8명(26.6%)이었으며, 크론병 환자가 3명이었고, 궤양성 대장염 환자는 5명이었다. 평균 나이는 29세(크론병 22 ± 3 , 궤양성 대장염 34 ± 10)이었으며, 남자가 6명(크론병 3명, 궤양성 대장염 3명)이었다. 평균 체질량지수는 $21.7 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ (크론병 $21.7 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$, 궤양성 대장염 $21.7 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$)이었고, 골밀도 측정 시 평균 Z-값은 $-0.8 \pm 1.3 \text{ g/cm}^2$ (-2.8 – 1.1 g/cm^2)이었는데, 크론병 환자의 평균 Z-값은 $-0.3 \pm 2.1 \text{ g/cm}^2$ (-2.8 – 0.9 g/cm^2), 궤양성 대장염 환자의 평균 Z-값은 $-1.2 \pm 0.3 \text{ g/cm}^2$ (-1.8 – 0.8 g/cm^2)이었다. 총 8명 중 4명(50.0%)에서 골밀도가 감소되어 있었는데, 이 중 크론병 환자가 1명(33.3%), 궤양성 대장염 환자가 3명(60.0%)이었다. 골밀도 감소를 보인 4명 중 3명에서, 대퇴부의 골밀도는 유지된 반면, 요추부의 골밀도만 감소한 양상을 보였으며, 2명에서 체질량지수 19 kg/m^2 이하의 저체중을 보였다(Table 7).

Table 5. Measurement of Bone Biochemical Markers

Bone biochemical marker (normal range)	Inflammatory bowel disease (n=30)	Crohn's disease (n=17)	Ulcerative colitis (n=13)
Serum calcium (NR 8.2-10.5 mg/dL)	8.6 ± 0.3 (7.9-9.3)	8.6 ± 0.3 (8.1-9.3)	8.6 ± 0.3 (7.9-9.1)
Serum phosphorus (NR 2.3-4.5 mg/dL)	3.5 ± 0.6 (2.6-4.8)	3.6 ± 0.6 (2.7-4.8)	3.4 ± 0.5 (2.6-4.5)
Serum osteocalcin (NR 8.0-36.0 ng/mL)	18.7 ± 10.4 (2.8-49.7)	$23.8 \pm 10.0^*$ (9.6-49.7)	12.7 ± 7.5 (2.8-28.6)
Serum deoxypyridinoline (NR 2.3-5.4 nM/mM)	5.7 ± 2.0 (3.4-10.2)	5.6 ± 2.2 (3.4-10.2)	5.8 ± 1.9 (2.7-9.6)

NR, normal range.

Data are presented as group mean $\pm$ SD (range).

All other variables tested showed no significant differences between the groups.

* $p < 0.05$, compared crohn's disease with ulcerative colitis.

Table 6. Comparison of BMD and Bone Biochemical Markers according to the Glucocorticoid Treatment

	Total (n=30)	Glucocorticoid treatment (n=22)	No glucocorticoid treatment (n=8)	p
Z score	-0.9 ± 1.1 (-2.8 – 1.4)	-1.0 ± 1.0 (-3.0 – 1.4)	-0.8 ± 1.3 (-2.8 – 1.1)	0.82
Serum calcium (NR 8.2-10.5 mg/dL)	8.6 ± 0.3 (7.9-9.3)	8.6 ± 0.3 (7.9-9.1)	8.6 ± 0.4 (8.1-9.3)	1.00
Serum phosphorous (NR 2.3-4.5 mg/dL)	3.5 ± 0.6 (2.6-4.8)	3.5 ± 0.5 (2.7-4.7)	3.5 ± 0.7 (2.6-4.8)	0.94
Serum osteocalcin (NR 8.0-36.0 ng/mL)	18.7 ± 10.4 (2.8-49.7)	17.0 ± 8.7 (2.8-33.0)	22.9 ± 13.7 (9.0-49.7)	0.42
Serum deoxypyridinoline (NR 2.3-5.4 nM/mM)	5.7 ± 2.0 (2.7-10.2)	5.4 ± 1.7 (3.4-8.7)	6.4 ± 2.6 (2.7-10.2)	0.22

BMD, bone mineral density; NR, normal range.

Data are presented as group mean $\pm$ SD (range).

Significance values ($p < 0.05$) by using Mann-Whitney test, compared glucocorticoid treatment with no glucocorticoid treatment.

Table 7. Subgroup Analysis of No Glucocorticoid Treatment Group

	Diagnosis	Age	Sex	Disease duration (months)	BMI	Smoking	Episodic period prior to BMD (number)	CRP (NR 0-0.3 mg/dL)	BMD
1	CD	23	M	84	17.8	N	0	1.86	Low
2	CD	19	M	36	19.3	N	0	0.73	Normal
3	CD	26	M	132	22.7	N	1	1.41	Normal
4	UC	42	M	60	20.2	NC	1	0.69	Low
5	UC	34	M	12	27.7	NC	1	0.02	Normal
6	UC	18	F	60	18.8	N	1	0.03	Normal
7	UC	32	M	60	18.8	NC	0	0.03	Low
8	UC	45	F	12	23.1	N	0	0.87	Low

BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis.

N, no smoking history; NC, not checked.

고 찰

골다공증은 “골강도의 약화로 골절의 위험성이 증가하게 되는 골격계질환”으로 미국 국립보건원(NIH)에 의해 정의되었으며,⁵ 주로 골밀도에 의해 표현된다.⁵ 골밀도 분석에서 T-값은 ‘(환자의 측정값-젊은 집단의 평균값)/표준편차’로 골절에 대한 절대적인 위험도를 나타내기 위해 골량이 가장 높은 젊은 연령층의 골밀도와 비교한 값이며, Z-값은 ‘(환자의 측정값-동일 연령집단의 평균값)/표준편차’로 같은 연령대의 평균 골밀도와 비교한 수치이다.⁵

골다공증은 골량의 감소와 미세구조 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로, 골다공증을 일으키는 중요한 두 가지 위험인자는 청장년기에 낮게 형성된 최대 골량과 노화 및 폐경으로 인한 빠른 골 소실이다.⁵ 이 중 최대 골량의 형성은 크게 유전적 인자와 환경적 인자에 의하여 결정된다. 유전적 인자와 관련하여 골다공증은 백인이나 동양인에서 흑인보다 높은 빈도가 보고되고 있다.⁸ 소화기질환, 내분비질환, 골수 장애, 결체조직질환 등이 병합되어 있을 때에도 골다공증이 발생할 수 있다고 알려져 있다.⁵

서양 연구에 의하면 심한 골다공증을 보인 환자들의 18.1%에서 만성 염증성 질환이 있었으며, 23.5%에서 약물 복용력이 있었음을 보고하였다.⁹ 또한 류마티스 질환이 있는 소아 환자에 있어서 골밀도 감소를 포함한 골질환의 위험이 증가하며,¹⁰ 전신성 홍반성 루푸스 환자나 류마티스 관절염이 있는 환자에서 질환 자체에 의해 골밀도가 의미있게 감소한다는 보고가 있었다.¹¹

염증성 장질환에서 골밀도 감소는 비교적 흔한 합병증으로 알려져 있어, 서양인의 염증성 장질환 환자들의 경우 29-59%정도에서 골밀도 감소를 관찰할 수 있으며,^{12,13} 이들의 골밀도는 정상인에 비해 10% 정도 낮은 것으로 보고되고 있다.¹³ 하지만, 대개의 연구가 서구 사회의 다양한 인종

을 포함한 환자군을 대상으로 하고 있으며, 한국인의 염증성 장질환 환자들에서의 골밀도 감소 유병률과 병태생리에 관한 연구 결과는 드문 실정이다.

본 연구 결과 한국인 염증성 장질환 환자의 63.3%에서 골밀도 감소를 관찰할 수 있었으며, 이러한 골밀도 감소의 빈도는 서구 염증성 장질환 환자에서 보고된 골밀도 감소와 비슷한 것으로, 염증성 장질환에서의 골밀도 감소는 다양한 인종에서 나타나는 공통적인 현상이라는 것을 알 수 있었다.

이전의 연구에 의하면, 크론병은 궤양성 대장염에 비해 보다 긴 병력 기간과 흡수 장애를 동반하는 전신적 질환이기 때문에 더 낮은 골밀도를 보인다는 결과가 제기되었으나, 최근에 두 질환 사이에 차이가 없다는 결과들도 보고되어 있다.¹⁴⁻¹⁶ 이번 연구에서도 크론병과 궤양성 대장염 모두에서 골밀도 감소가 있었으며 통계적으로 유의한 차이가 없어, 골밀도 감소는 두 질환 모두에게 발생하는 공통된 현상임을 확인할 수 있었다.

염증성 장질환에서 골밀도 감소의 병인으로는 질병에 의한 영양학적 요소, 사용 약제의 부작용, 질병 자체의 영향 등이 중요한 원인으로 거론되고 있다.⁵ 최근의 몇몇 연구에 의하면, 염증성 장질환에서의 골밀도 감소의 원인으로 영양학적 요소는 중요하지 않다고 보고하였으며,^{14,17} 질병에 의해 발생하는 사이토카인이 골 흡수와 형성에 직접적인 영향을 미쳐 골밀도 감소를 유발시키는 것으로 보고하였다.^{9,18} 이번 연구에서는 질병의 유병기간 및 체질량지수 등의 영양학적 요소와 골밀도는 유의한 연관성을 보이지 않았다.

약제 원인에 의한 골밀도 감소인지를 조사하기 위해 글루코코르티코이드 사용기간과 누적 용량 및 항염증제, 면역억제제 사용과 골밀도 감소와의 연관성을 분석하였다. 글루코코르티코이드를 비롯한 약제들과의 연관성이 보이지 않았고, 글루코코르티코이드를 투여한 적이 없었던 환자에서도

50.0%의 환자들에서 골밀도 감소가 있었다. 최근에 글루코코르티코이드 등의 약제 사용전에 36%의 한국인 염증성 장질환 환자에서 골밀도 감소를 관찰하여 염증성 장질환 환자에서 글루코코르티코이드가 골밀도에 미치는 영향에 대하여 의문을 제기한 국내 보고도 있었는데,⁷ 이러한 결과들은 염증성 장질환 환자들에서 골밀도 감소의 근본적인 병인이 글루코코르티코이드 등의 약제보다는 사이토카인 농도의 증가가 골대사에 직접 영향을 미치는 것으로 보고한 최근의 연구들을 더 지지하는 소견들이다.^{9,14}

이번 연구의 제한점으로는 우선 환자수가 적고, 환자들의 유병기간이 평균 53-59개월로 짧은다는 점이다. 또한 질병의 병태생리에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려진 염증 유발성 사이토카인과 골농도 간의 상관관계 측정을 시행하지 못하였다는 한계가 있었으나, 질병의 활성도를 간접적으로 측정하기 위하여 CRP를 분석하여 질병 활성도와 골밀도 감소의 관계를 조사하고자 하였다. 그러나 CRP값은 사이토카인의 분비를 부분적으로 평가하여 상대적으로 염증정도가 낮게 반영되었을 가능성이 있으며, 포함된 환자 중 질병이 심각했던 환자가 적어, 골밀도 감소와 병의 활성도 간의 관련성이 나타나지 않았을 가능성이 있다. 따라서 추후 사이토카인을 포함한 대규모 장기간의 연구가 필요할 것으로 보인다.

이번 연구에서는 추가로 골형성과 골소실의 혈청 지표를 측정하여, 염증성 장질환 환자들에서 골형성과 골소실의 균형 관계를 알아보고, 골소실의 병태생리적 기전을 알아보고자 하였다. 골형성의 지표인 혈청 오스테오칼신과 콜라겐 교차결합물로 골흡수를 반영하는 지표인 테옥시피리딘놀린 등의 생화학적 표지자를 측정하였는데, 각각의 평균값은 크론병과 궤양성 대장염 모두에서 정상범위를 보였으며, 전체 환자 중 10명(43.4%)에서 비정상적인 골대사 지표를 관찰할 수 있었으나, 정상 골대사 지표를 보인 환자들에 비해 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않아 염증성 장질환 환자들에서의 골소실을 설명할 수는 없었다. 최근의 연구 결과에서도, 골밀도 감소 환자에 있어 1,25(OH)2D가 정상 골밀도 환자들보다 높은 것 외에는 다른 골흡수 지표나 골형성 지표는 유의한 상관관계가 없어,⁷ 골대사 지표의 영향은 간접적이며 인터루킨-1, -6와 같은 사이토카인에 의한 직접적인 골소실 가능성을 보고하였으며,¹⁷ 한국인 염증성 장질환에서의 염증성 유전자의 연관성이 보고되기도 하였다.¹⁹

결론으로 서구에서와 마찬가지로, 한국인에서도 크론병과 궤양성 대장염 환자 모두에서 골감소가 흔하게 관찰되며, 인종에 차이없이 흔하게 발생하는 합병증임을 알 수 있다. 또한 염증성 장질환 환자들에서는 진단 초기부터 글루코코르티코이드 사용 여부와 상관없이 골다공증의 진단 및 예방과 치료에 보다 적극적인 관심을 가져야 할 것이다. 이

번 연구를 통해, 골밀도 감소의 직접적인 원인은 명확하게 밝혀지지 않아 향후, 대규모의 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다

요 약

목적: 염증성 장질환에서 골밀도 감소는 비교적 흔한 합병증이며 이와 연관된 위험인자들이 보고되고 있으나, 한국의 염증성 장질환 환자에서의 연구는 미미하다. 본 연구는 염증성 장질환 환자에서의 골밀도 감소의 유병률 및 위험인자를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 30명의 염증성 장질환 환자를 대상으로 X선 골밀도 측정기에 의해 골밀도를 측정하였다. 혈청 인, 칼슘, 오스테오칼신과 테옥시피리딘놀린을 포함한 인자들을 측정하였다. 의무기록을 후향적으로 검토하여 질병의 유병기간, 활성도, 약물력, 체질량지수 등을 조사하고 골감소와의 연관성을 분석하였다. **결과:** 전체 환자의 63.3%에서 골밀도 감소가 있었으며 크론병과 궤양성 대장염에서의 유의한 차이는 없었다. 골밀도 감소와 임상적 지표들 간의 유의한 연관성이 없었고, 골대사의 지표들과 골밀도 사이에 유의한 상관관계가 없었다. 골밀도 검사 전 글루코코르티코이드를 사용하지 않았던 염증성 장질환 환자의 50.0%에서 골밀도 감소를 보였다. **결론:** 한국의 염증성 장질환 환자에서도 서구와 마찬가지로 골밀도 감소가 빈번하며, 이러한 골감소의 원인은 명확하지는 않지만 다양한 인자들이 복합적으로 관여할 것으로 여겨진다. 따라서, 글루코코르티코이드 사용 여부와 상관없이 염증성 장질환 환자에서 골밀도 측정이 필요하다.

색인단어: 염증성 장질환, 골밀도, 크론병, 궤양성 대장염

참고문헌

1. Song IS. Inflammatory bowel disease in Korean. Korean J Med 1999;57:661-674.
2. Kim SJ, Cho YK, Rhee JE, Yoon CM. Two cases of ulcerative colitis. Korean J Gastroenterol 1970;2:29-33.
3. Kim KY, Suh SH, Chang MW, Min KS. Crohn's disease. Korean Surg Soc 1964;6:121-131.
4. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID Study. Inflamm Bowel Dis 2008;14:542-549.
5. Chung HY. Osteoporosis diagnosis and treatment. J Korean Soc Endocrinol 2008;23:76-108.
6. Zali M, Bahari A, Firouzi F, et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. Int J

- Colorectal Dis 2006;21:758-766.
7. Baek IH, Yang SK, Kim WH, et al. Bone mineral density in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. Korean J Gastroenterol 2000;53:439-447.
8. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. J Endocrinol 2000;166:235-245.
9. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. Gastroenterology 2003;125:1591-1597.
10. Burnham JM, Leonard MB. Bone disease in pediatric rheumatologic disorders. Curr Rheumatol Rep 2004;6:70-78.
11. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. Ann Rheum Dis 2000;59:110-115.
12. Campieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. Gut 2001;48:132-135.
13. Pigot F, Roux C, Chaussade S, et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1992;37:1396-1403.
14. Lopes LH, Sdepanian VL, Szejnfeld VL, de Morais MB, Fagundes-Neto U. Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2008;53:2746-2753.
15. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1995;37:71-76.
16. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Peripheral blood monocyte cytokine production and acute phase response in inflammatory bowel disease. Gut 1992;33:773-778.
17. Lee SH, Kim HJ, Yang SK, et al. Decreased trabecular bone mineral density in newly diagnosed inflammatory bowel disease patients in Korea. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:512-518.
18. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA. Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. J Bone Miner Res 2002;17:695-702.
19. Kim TH, Kim BG, Shin HD, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease. Korean J Gastroenterol 2003;42:377-386.