

자궁경부 상피세포위축과 골다공증의 상관관계 분석

이대일[†], 남하경, 이미화, 박민정, 이현정, 이수배, 흥광선

한국건강관리협회 서울지부

Analysis of the Correlation between atrophy of exocervical epithelial cell and osteoporosis

Dae Il Lee[†], M.D., Ha Kyung Nam, Mi Hwa Lee, Min Jung Kwak,
Hyung Jung Lee, Soo Bae Lee, Kwang Sean Hong

Korea Association of Health Promotion, Seoul Branch

Background

: Osteoporosis and atrophic cell pattern in Pap smear are frequent findings in postmenopausal women due to loss of ovarian function. The present study attempted to find out possible correlation between morphologic characteristics of Pap smear and osteoporosis.

Material & methods

: The subjects were 825 women (age from 35 to 80) who had undergone Pap smear and bone mineral density (BMD) at The Korea Association of Health Promotion, Seoul Branch, from March 8 to May 10, 2005. Pap smears from 825 women were reviewed and classified either mature cell pattern or atrophic cell pattern by their cytologic patterns. BMD were measured using LUNAR DPX MdiQ (Minster, Ohio, USA). BMD value of lumbar spine (L1, L2, L3 and L4) were measured from 825 women and BMD value of proximal region of femur (neck NK, Wards triangle WT, and trochanter TR) were measured from 818 women

교신저자 : 이 대 일

우 157-704 서울시 강서구 화곡6동 1097번지
한국건강관리협회 서울지부
전화 : 02-260-7161, Fax : 02-2601-2449
E-mail : daleeekr@yahoo.co.kr

and their bone status were classified as normal (T -score: >-1.0), osteopenia (T -score: $-1 \sim <-2.5$) and osteoporosis (T -score: ≤ -2.5). And age distribution of Pap smear, average T -value and frequency of osteoporosis of each region of the bone, percentage of osteoporosis of each bone region by age group and changing pattern of percentage of osteopenia and osteoporosis in certain postmenopausal period were compared between mature and atrophic cell pattern.

Results

: Pap smears revealed total mature cell pattern 53.9%(445/825) and total atrophic cell pattern 46.1%(380/825). Percentage of mature cell pattern decreased from 98.2%(168/171) under 44 age group to 13.3%(17/128) over 65 age group and mature cell pattern increased from 1.8%(3/171) under 44 age group to 86.7%(111/128) over 65 age group.

Mean T -value of each region of lumbar spine and femur of mature cell pattern were lower than that of atrophic cell pattern about -1.5. And osteoporosis has noted in atrophic cell pattern showing odds ratio L1 13.9, L2 15.3, L3 12.0, L4 10.4, NK 6.7, WT 10.9 and TR 4.1.

Atrophic cell pattern started to increase after 45 years of age and osteoporosis of atrophic cell pattern started after 55 years of age.

During 50 to 64 years of age period, L3, L4 and WT revealed parallel increased of osteopenia and osteoporosis and L1, L2 revealed decreased of osteopenia and increased of osteoporosis.

Conclusion

: Above findings suggest that atrophic cell pattern of Pap smear precedes osteoporosis about 10 years and one of predictor of osteoporosis.

1. 서 론

골다공증은 골밀도의 감소, 골조직 미세 구조의 황폐 및 취약성골절을 특징으로 하며 갱년기 이후 여성에서 흔히 보는 질환으로 50세 캐나다 백인 여성 중 40%는 잔여 생애 중 골다공증으로 인하여 15.6%는 척추골절을, 16%는 손목 골절을, 그리고 17.5%는 고관절골절을 경험할 것이라는 보고가 있다¹⁾. 골다공증은 통증을 유발하지 않으며 척추골절의 경우 임상적으로 진단되는 예는 3분의 1에 불과하다. 골밀도 감소는 40대 초 또는 그 이전에 시작하여³⁻⁸⁾ 난소기능이 종료되는 폐경기 이후 5년에서 10년 사이에 급속도로 진행되므로^{9,10)} 골밀

도 검사를 통하여 골다공증에 의한 골절을 사전에 대비할 수 있다. 일반적으로 골밀도 검사와 판정은 이중 에너지 X-선 흡수율 측정법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)¹¹⁻¹²⁾으로 골밀도(bone mineral density, BMD)를 측정한 후 그 값(gram/cm²)을 젊은 성인의 정상치와 비교하여 정상 (T -score: >-1), 골결핍증 (T -score: $-1 \sim <-2.5$), 골다공증 (≤ -2.5)으로 판정한다.

한편 자궁경부암의 조기진단과 예방을 목적으로 시행하는 파파니콜로 도말검사(Pap smear)는 단순하고 안전한 비침윤성 세포학적 검사로 거의 대부분의 성인 여성을 대상으로 정기적으로 시행하고 있으며 부수적으로 편평상피세포의 형태학적 특징

을 통하여 피검자의 에스트로겐 분비 상황을 짐작할 수 있다. 즉 난소에서 분비되는 에스트로겐의 영향을 충분히 받고 있는 피검자의 도말표본은 주로 표층성숙세포로 구성되는데 반하여 난소의 기능이 종료된 피검자의 도말표본은 주로 방기저세포 즉 위축세포로 구성된다. 그러나 폐경기 이후 여성의 도말표본 검사 시 모든 예가 위축세포 유형을 보이지는 않는다. 일부의 예에서는 성숙세포 유형을 보이고 있다. 이들은 월경을 유도하기에는 불충분하지만 자궁경부 상피세포의 성숙을 유도하기에는 충분한 양의 에스트로겐을 분비하기 때문인 것으로 추측된다.

본 연구는 DEXA에 의한 골밀도 검사와 Pap 도말검사를 실시한 35~ 80세 여성 825명을 대상으로 위축세포유형과 골다공증 간의 상관관계를 분석하고자 하였다.

2. 연구방법

본 연구는 2005년 3월8일에서 5월10일 사이에 Pap세포진검사와 골밀도검사를 같은 날 시행한 35-80세 여성 1,000명 중 자궁절제, 최근 3개월 이내 호르몬제제 복용, 판독에 부적합하게 제작된 도말표본, 질트리코모나스 또는 칸디다 알비칸스 등 미생물 감염에 의한 세포의 형태학적 변형 등 세포유형의 분류에 부적합한 175예를 제외한 825명을 대상으로 하였다. Pap도말표본의

세포학적 검사에 의해 주로 자궁외경부 상층세포와 중간층세포로 구성된 도말표본은 성숙세포군으로, 주로 방기저층세포로 구성된 도말표본은 위축세포군으로 분류하였다. 골밀도측정은 Lunar DPX MD,IQ densitometer (Minster, Ohio, USA)를 사용하였고 요추는 825명, 대퇴골은 818명이 검사하였다. 골밀도 표준측정은 대퇴골근위부의 경부(Neck, NK), Wards triangle(WT), 대퇴돌기(Trochanter, TR)와 1~4번 요추(L1, L2, L3 및 L4)에서 시행하였다. 골밀도검사 결과 얻은 T-값을 기준으로 정상(T-score:>-1), 골결핍증(T-score :-1~->-2.5), 골다공증(\leq -2.5)으로 분류하였다. 검사 자료는 Microsoft Excel software (2003; Microsoft, Redmont. WA, USA)를 사용하여 개인용 컴퓨터에 입력 처리하였다.

3. 결 과

1) 위축세포유형의 빈도

Pap 도말표본을 세포학적 검사에 의해 성숙세포군과 위축세포군으로 분류한 결과 위축세포군은 46.1%(380/825)에서 관찰되었고 연령군별 빈도는 \leq 44세군과 45-49세군은 각각 1.8%(3/171), 11.5%(13/113)이었으나 이후 연령 증가에 따라 급속히 증가하여 55-59세군은 73.6%, 60-64세군은 84.5%, \geq 65세군은 86.7%(111/128)이었다.(표1)

Table 1. Age distribution of mature and atrophic cell pattern of Pap smear

Age group	Mature cell pattern	Atrophic cell pattern	Total
	No. of case(%)	No. of case(%)	No. of case(%)
≤44	168(98.2)	3(1.8)	171(100)
45-49	100(88.5)	13(11.5)	113(100)
50-54	100(71.4)	40(28.6)	140(100)
55-59	43(26.4)	120(73.6)	163(100)
60-64	17(15.5)	93(84.5)	110(100)
≥65	17(13.3)	111(86.7)	128(100)
Total	445(53.9)	380(46.1)	825(100)

2) 세포군별 골밀도검사 성적과 골다공증 빈도

골밀도검사를 시행한 예는 요추(L1~L4) 825예와 대퇴골(NK, WT, TR) 818예 이었다. 성숙세포군의 검사부위별 평균 T값의 범위는 0.44±1.37~-0.67±1.16이었으며 요추에서는 L1이 가장 낮았고(-0.43±1.23) 대퇴골에서는 WT가 제일 낮았다(-0.67±1.16). 위축세포군의 검사부위별 평균 T값의 범위는 -0.65±0.93~-2.06±1.06으로 성숙세포군에 비하여 현저히 낮았으며(P<0.0001) 요추에서는 L1이 가장 낮았고(-1.90±1.12) 대

퇴골에서는 WT가 가장 낮았다(-2.06±1.06). 세포군별 부위별 골다공증 빈도를 검사한 결과 성숙세포군은 WT 5.2%, L1 3.4%, L2 2.9%, L3 1.6%, L4 1.1%, NK 0.9%, TR 0.5%이었으며 위축세포군은 WT 32.5%, L1 27.9%, L2 27.0%, L3 13.7%, L4 9.0%, NK 5.0%, TR 1.6%로 모든 검사부위에서 성숙세포군에 비하여 위축세포군의 골다공증 빈도가 현저히 높았으며 NK(교차비 6.7)와 TR(교차비 4.1)을 제외한 모든 검사부위에서 골다공증의 교차비는 10.4 이상이었다. (표2)

Table 2. Mean T-values and number of osteoporosis by BMD regions and cellular patterns of Pap smear

BMD regions	Mature cell pattern		Atrophic cell pattern		Odds ratio
	T-value Mean(SD)	No. of Osteoporosis(%)	T-value Mean(SD)	No. of Osteoporosis(%)	
L1	-0.43(1.23)	15(3.4)	-1.90(1.12)	124(27.9)	13.9
L2	-0.19(1.40)	13(2.9)	-1.76(1.28)	120(27.0)	15.3
L3	0.28(1.34)	7(1.6)	-1.22(1.35)	61(13.7)	12.0
L4	0.44(1.37)	5(1.1)	-1.06(1.67)	40(9.0)	10.4
NK	-0.14(0.99)	4(0.9)	-1.16(0.89)	22(5.0)	6.7
WT	-0.67(1.16)	23(5.2)	-2.06(1.06)	143(32.5)	10.9
TR	0.18(1.00)	2(0.5)	-0.65(0.93)	7(1.6)	4.1

Number of BMD test : Lumbar vertebra 825 case(mature cell patten 445 and atrophic cell pattern 380 cases), Femur 818 case(mature cell pattern 440 and atrophic cell pattern 378 cases)
 *, % of mature cell pattern. **, % of atrophic cell pattern.

3) 세포군 및 연령군별 골다공증 빈도

그림1은 세포군별 연령군별 골다공증 빈도를 검사한 성적이다. 성숙세포군의 요추(A)와 대퇴골(C) 골다공증은 50세 이후에 소수(4.7% 미만)에서 관찰되며 연령증가에 따른 증가양상을 보이지 않음에 반하여 위축세포군의 요추 골다공증(B)은 50세 이후

연령증가에 따라 그 빈도가 증가하는 양상을 보이며 ≥65세군의 부위별 빈도는 L2 40.6%, L1 34.4%, L3 22.7%, L4 20.3%이었다. 위축세포군의 대퇴골 중 WT의 골다공증 빈도는 연령증가에 따라 현저히 상승하여 ≥65세군은 60.6%이었고 NK와 TR의 골다공증 빈도는 성숙세포군과 차이가 없었다.

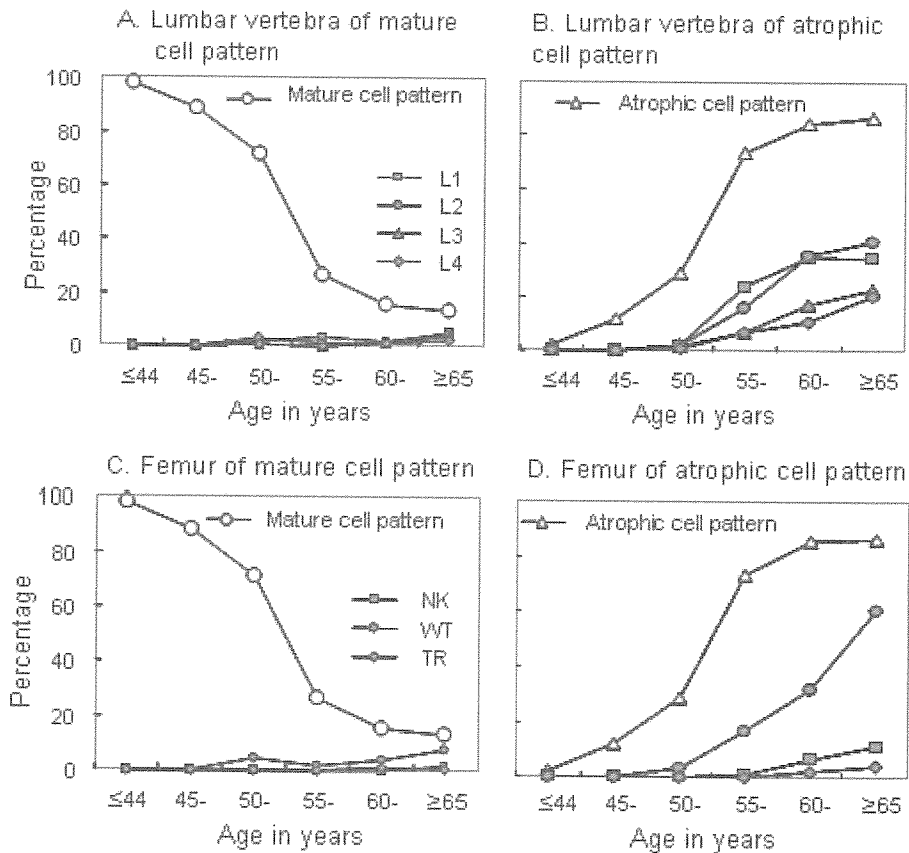


Fig. 1. Percentage of osteoporosis of vertebra and femur of mature and atrophic cell pattern by age groups

4) 위축세포군의 골결핍증과 골다공증 진행

부위에 따른 골다공증 빈도의 차이를 이해할 목적으로 위축세포군을 중심으로 연령군별 정상골, 골결핍증, 골다공증의 빈도를 부위별로 검사하였다.

L1의 골결핍증 빈도는 44세이하군에 이미 33.3%에 달한 후 50-54세군에 57.5%로 약 24% 증가한 후 65세이상군까지 지속되었으며 골다공증의 빈도는 50-54세군의 7.5%에서 60-64세군의 40.9%로 증가하였다.

L2의 골결핍증 빈도는 이미 44세이하군의 66.7%에서 관찰된 후 연령증가에 따라 서

서히 감소한 반면 골다공증 빈도는 50-54세군 7.5%에서 65세이상군 46.8%로 증가하였다.

L3의 골결핍증의 빈도는 44세이하군 0%에서 55-59세군 45%로 증가 후 65세이상군까지 지속되었으며 골다공증 빈도는 50-54세군 5%에서 65세이상군 26.1%로 증가하였다.

L4의 골결핍증 빈도는 44세이하군에서 50-54세군까지 30.7~33.3%를 유지 후 60-64세군 50.5%로 증가하였으며 골다공증의 빈도는 50-54세군 2.5%에서 65세이상군 23.4%로 증가하였다.

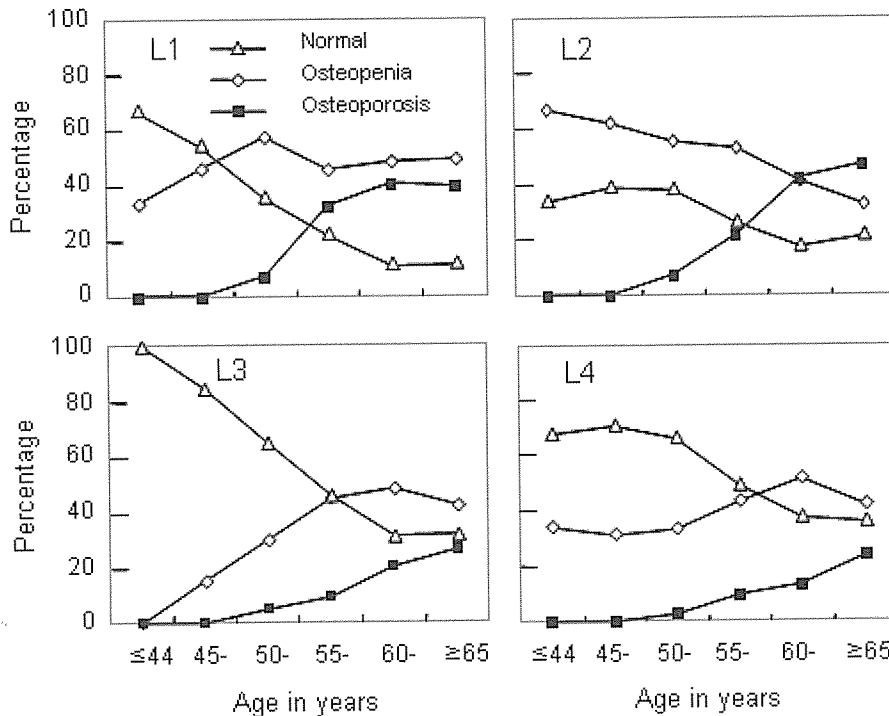


Fig. 2. Percentage of normal bone, osteopenia and osteoporosis of lumbar Vertebra of atrophic cell pattern by age group

NK의 골결핍증 빈도는 44세이하군 0%에서 65세이상군 64%로 급격히 증가하였으며

골다공증빈도는 55-59세군 0.8%에서 65세이상군 12.6%로 증가하였다.

TR의 골결핍증 빈도는 45세이하군에서 55-59세군까지 30%대를 유지 후 65세이상군에 55%로 증가하였으며 골다공증 빈도는 60-64세군 2.2%에서 65세이상군 4.5%로 약간

증가하였다.

WT의 골결핍증 빈도는 44세이하군 33.3%에서 55-59세군 65.5%로 증가 후 65세이상군 23.6%로 감소하였으며 골다공증 빈도는 50-54세군 10%에서 65세이상군 70%로 현저히 증가하였다.

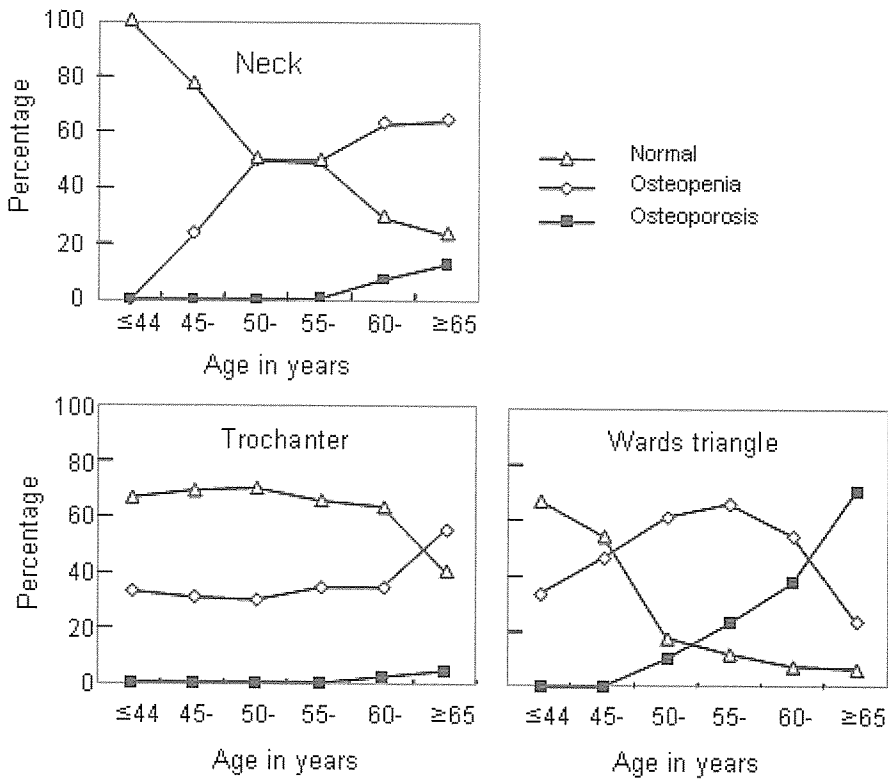


Fig. 3. Percentage of normal bone, osteopenia and osteoporosis of femur of atrophic cell pattern by age group

4. 고찰 및 결론

폐경기 이후 여성은 심혈관 질환, 악성종양, 골다공증, 당뇨병 등에 이환 될 가능성이 높다. 따라서 이들의 무증상 질병에 대한 예방과 조기진단을 위해 위험인자를 사

전에 파악할 필요가 있다. 이들 질환 중 골다공증은 골다공증성 골절을 유발하므로 많은 나라에서 중요 보건문제로 대두되고 있다. 2003년 국립골다공증재단(미국, National Osteoporosis Foundation)이 제시한 자료에 의하면 골다공증 위험인자는 주 위험인자와 보조 위험인자로 구분하고 주 위험인자

는 성인기 골절 과거력, 직계가족 중 유약성 골절병력, 저체중, 흡연(현재), 3개월 이상 경구 코르티코스테로이드 복용 등이며 보조 위험인자로는 시력장애, 45세 이전에 에스트로겐 결핍, 치매 건강불량/허약, 최근 넘어짐, 저칼슘섭취(평생), 육체적 활동 저하, 1일 2회 이상 음주 등이다¹³. 위의 예측 인자에 포함되지 않았지만 연령은 골다공증의 강력한 예언자이다¹⁴. 65세 이상의 연령은 그 자체가 골다공증의 위험인자이므로 골밀도검사에 의한 골다공증 예의 색출이 요구 된다^{2,13,15-19}. 문헌보고에 의하면 골손실은 40대 또는 그 이전에 서서히 시작되어³⁻⁷ 난소의 기능이 종료되는 폐경기 이후 5-10년간에 급속히 진행 한다^{9,10}. 이 시기에 급속히 진행되는 골손실은 음성개형불균형(negative remodelling imbalance)에 의한 골생성의 감소²⁰와 파골세포의 활성 증가에 의한다²¹. 저지는 자궁경부암 검색을 위하여 성인 여성을 대상으로 시행하는 Pap도 말표본 검사과정에 부수적으로 관찰되는 위축세포유형이 폐경기 이후 여성에서 흔히 관찰되는 점에 착안하여 위축세포유형과 골밀도감소 간의 상관관계를 이해할 목적으로 본 연구를 시행하였다. 검사 결과 골다공증은 거의 대부분 위축세포군에서 관찰되었다. 골밀도 검사 부위 중 골다공증의 빈도가 가장 높은 WT의 경우 성숙세포군은 5.2%(23/440)에 불과하지만 위축세포군은 32.5%(143/338)에 달하였으며 교차비는 10.9이었다. 다음으로 골다공증 빈도가 높은 L1의 경우 성숙세포군은 3.4%(15/445)에 불과하였고 위축세포군은 27.9%(124/380)에 달하였으며 교차비는 13.9이었다. 골밀도검사 부위 중 골다공증 빈도가 가장 낮은 TR

의 경우 성숙세포군은 0.5%(2/440)이었으며 위축세포군은 1.6%(7/337)이었고 교차비는 4.1이었다. 세포유형에 따라 연령군별 골다공증 빈도를 검사한 성적에 의하면 위축세포유형이 45세 이후에 출현하여 65세이상군까지 증가하는데 반하여 L1-L4 및 WT의 골다공증은 55세 이후에 출현한 후 증가하는 점으로 미루어 이들 부위의 골다공증은 성숙세포유형이 위축세포유형으로 전환된 후 10년 후에 발생하는 것으로 추정된다. 성숙세포군의 골다공증 발생양상은 검사에 의 수가 적은 관계로 통계학적 분석이 불가능하였다.

위축세포군을 중심으로 요추의 연령군별 정상골, 골결핍증 및 골다공증의 백분율을 조사한 성적에서 L1과 L2는 50세 이후 골결핍증의 백분율이 감소함에 반하여 골다공증의 백분율은 증가하였다. 이와 같은 소견은 이 기간 골다공증의 증가가 골결핍증에서 골다공증으로의 전환에 기인한 것으로 추정된다. 한편 L2와 L3의 골결핍증과 골다공증은 50세 이후에 백분율의 증가를 보인바 골밀도의 감소가 활발하게 진행함을 암시한다. WT는 검사부위 중 골다공증의 백분율이 가장 높았으며 50-54세군에서 55-59세군 기간에 골결핍증과 골다공증의 백분율이 증가한 후 골결핍증의 백분율은 감소한 반면 골다공증의 빈도는 계속 증가하였다. 이 소견은 50대 에는 골밀도의 감소가 활발하여 양자의 백분율이 증가한 후 60대 에는 골결핍증에서 골다공증으로 전환 하는 것으로 추정된다. NK와 TR은 골다공증의 백분율이 낮아 특이할 소견이 없다.

이상의 성적으로 미루어 대부분의 골다공증은 위축세포유형에서 관찰되며 위축

세포유형은 골다공증보다 약 10년 전에 관찰되는 점으로 미루어 위축세포유형은 골다공증의 전구위험인자인 것으로 추정되는바 이에 관한 추가 연구가 요망된다.

5. 참고문헌

1. Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL Perspective, how many women have osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1992; 7:1005-10
2. Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Diaz-Granados N, Dodin S. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in post-menopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*, 2004; 170:1665
3. Hansson T and Roos B. Age changes in the bone mineral density of the lumbar spine in normal women. *Calcified Tissue International*, 1986; 38:249-251
4. Mazess RB. On aging bone loss. *Clinical Orthopaedics*, 1982; 165:239-252
5. Mazess RB, Barden HS, Ettinger M et al. Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in US white women. *Bone and Mineral*, 1987; 2:211-219
6. Riggs BL, Wahner HW, Dunn W et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin. Invest*, 1981; 67:328-335
7. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ et al. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women: evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest*, 1986; 77:1487-1489-1491
8. Rodin A, Murby B, Smith MA et al. Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 Caucasian women. *Bone*, 1990;11: 1-5
9. Genant HK, Cann CE, Ettinger B and Gilbert SG. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Medicine*, 1982; 97:699-705
10. Recker R, Lappe J, Davies KM and Heaney R. Characterisation of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Mineral Res*, 2000; 15: 1965-1973
11. Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry. Clinical application. *JAMA* 2002; 288:1889-900
12. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. Scientific review. *JAMA* 2002; 288:1889-97
13. National Osteoporosis Foundation. Physicians Guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2003. <http://www.nof.org/physguide/inside-cover.htm>.
14. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:710

15. Management of post-menopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2002; 9:84-101
16. The Canadian Consensus Conference on Menopause and Osteoporosis 2002 Update. The Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada, p. 1-88
<http://sogc.medical.org/COGCnet/sogc-doca/common//pdfs/osteomeno.pdf>.
17. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Osteoporosis in Post-menopausal Women. *Ann Intern Med*, 2002;137:526-28
18. Scottish intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis. A National Clinical Guideline. Edinburgh (Scotland); Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN publication; no. 71; 2003. 45p
19. Hodgson SF, Watta NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of post-menopausal osteoporosis: *Endocr Pract* 2003; 9:544-564
20. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiological Reviews* 2001; 81:419-447
21. Comston JE, YamaguchiK, Croucher PI et al. The effects of gonadotrophin-releasing hormone agonists on iliac crest cancellous bone structure in women with endometriosis. *Bone* 1995; 16:261-267