

## 신질환 환아에서 초음파 골량측정법을 이용한 골상태 평가

을지대학교 의과대학 소아과학교실\*, 아주대학교 의과대학 소아과학교실, 예방의학교실†

강주형\* · 신윤희† · 배기수† · 조남한†

= Abstract =

### Assesment of Bone Strength Using a New Quantitative Ultrasound Device in Chidren with Renal Diseases

Ju Hyung Kang, M.D.\* , Yun Hye Shin, M.D.† , Ki Soo Pai, M.D.† and Nam Han Cho, Ph.D.†

*Departments of Pediatrics\* , College of Medicine, Eulji University, Daejeon, Departments of Pediatrics† and Preventive Medicine †, College of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea*

**Purpose :** Metabolic bone diseases have been major problems in children with renal diseases and steroid treatment is the main precipitating factor reducing bone mineral density(BMD). This study was performed to assess the prevalence of osteoporosis and to evaluate the clinical factors associated with decreased BMD in children with renal diseases.

**Methods :** Forty-four children with renal diseases who were diagnosed at the pediatric nephrology division of Ajou University hospital since Oct. 1994 were included. Using a new quantitative ultrasound device, BMD and the prevalence of osteoporosis were evaluated. The clinical and serological data were analyzed in association with decreased BMD.

**Results :** A total of 44 patients were evaluated. The age at initial diagnosis was  $6.7 \pm 4.2$  years. At the time of evaluation, the chronological and bone age was  $9.3 \pm 4.2$  years and  $8.2 \pm 4.6$  years, respectively. The renal diseases included nephrotic syndrome 24(54.5%), Henoch Schonlein purpura nephritis 7(15.9%), IgA nephropathy 6(13.9%), reflux nephropathy(RN) 2 (4.5%), and other renal disease 5(%). The prevalence of osteoporosis was 11%. There was no difference in the clinical factors between the long-term and the short-term treated steroid groups.

**Conclusion :** The prevalence of osteoporosis was 12% in 44 children with renal diseases. No significant factor was found in association with decreased BMD and there was no relationship between osteoporosis and steroid usage duration or cumulative dose. A new quantitative ultrasound, which is relatively easy to perform, especially in children, is expected to be in common use and will enable clinicians to evaluate metabolic bone disorders with ease. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:21-30)

**Key Words :** Nephrotic syndrome, Osteoporosis, Bone mineral density, Quantitative ultrasound device

접수 : 2005년 3월 10일, 승인 : 2005년 4월 3일  
책임저자 : 배기수, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5  
아주대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 031)219-5163 Fax : 031)219-5169  
E-mail : kisoopai@ajou.ac.kr

서 론

소아에서 만성 신장질환이 있을 경우 골대사의

이상으로 인하여 골다공증이 초래되거나 병적 골절이 생기고 성장장애가 초래될 수 있다. 이는 저알부민 혈증, 사이토카인의 작용, 스테로이드 장기 투여, 체내 칼슘 및 비타민 D의 대사이상 등에 의해 초래되는 것으로 알려져 있다[2]. 특히 신증후군은 대개 성인이 되기 전 치료가 되지만 치료과정 중 저알부민 혈증과 다양한 사이토카인에 의해 대사성 골질환이 직접적으로 발생할 수 있으며 신증후군의 치료로 고용량의 스테로이드를 장기간 투여하게 될 때 체내 칼슘과 비타민 D의 대사 이상이 초래되어 대사성 골질환이 발생할 수 있는 것으로 잘 알려져 있다[2]. 국내에서는 소아 만성 신질환 환아에서 골대사변화를 측정하거나 골밀도의 변화를 측정하는 등의 연구가 부족하여 그 유병률이나 골밀도 감소를 일으키는 위험요소에 대하여 알려진 바가 절대 부족하다. 그 이유는 대사성 골질환의 지표가 되는 골밀도를 측정하는데 있어서 현재까지 대부분의 연구에는 이중 에너지 방사선 흡수 계측법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)을 사용해 왔으나, 본 방법은 인종별로 측정값의 차이가 많고, 우리나라 정상 소아들을 대상으로 한 DEXA의 측정기준치가 없으며, 그 측정방법이 쉽지 않고, 측정시기에 따른 오차가 발생할 수 있다는 등의 단점이 있기 때문이다[3, 4]. 이에 본 연구에서는 초음파 골량측정법(Quantitative Ultrasound Device)을 이용하여 정상 소아의 성별 및 연령별 골강도 측정 기준값을 구하였고 신증후군 환자들을 포함한 신장질환환자를 대상으로 골밀도를 측정하여 골다공증의 유병률을 산출하고 골다공증과 관계된 여러 병인요소들 중 스테로이드의 치료기간 및 용량과의 연관성을 알아본 후 대사성 골질환의 예방과 조기치료를 통한 환자의 건강증진에 도움이 되는 정보를 제공하고자 이 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

1994년 이후 아주대학교병원 소아과를 내원하여 신장질환을 진단 받고 일정 시점에서 골밀도를 측정받았던 환자를 대상으로 하였다. 치료기간 중 누락이 되었었거나 타병원의 치료를 받은 적이 있는 환자는 제외하였다. 진단 당시 및 골밀도 측정 시점의 환자 나이, 질병이환기간, 성별, 체중, 신장을 계측 평가하였다. 골밀도 측정 시점에서의 골연령을 평가하기 위해 평소 잘 사용하지 않는 손과 손목의 X-ray를 시행하였다. 골밀도 측정 시점에서의 단백뇨량과 혈청 BUN, Creatinine(크레아티닌), 총단백질, 알부민, 칼슘, 인, Alkaline phosphatase(ALP), 부갑상선 호르몬 농도를 각각 측정하였다. 골대사에 관계된 혈중 생화학적 지표로서 혈중 carboxy terminal propeptides of type I collagen(PICP), osteocalcin, C-telopeptide crosslinks of type I collagen(ICTP)과 소변의 deoxypyridinoline (DPD)을 측정하였다. 스테로이드 치료시점으로 부터 골밀도 측정 시점까지 사용된 스테로이드의 축적 복용량과 사용기간을 조사하여 각각 mg/kg 와 month로 표시하였다. 골밀도 측정은 이스라엘 Sunlight사에서 개발한 골밀도 초음파기기(Omnisense)를 사용하였다. 골밀도 측정 부위는 오른손잡이일 경우에 왼쪽을 측정하는 방식으로 평상시 주로 사용하지 않는 쪽을 택하여 두 군데에서 측정하였다. 측정 1부위인 요골원위부(distal-radius) 측정은 팔꿈치에서 부터 손가락 중지 끝까지를 줄자로 재고 중간위치를 표시한 후 측정하였고, 측정 2부위인 경골(tibia)은 무릎골에서 부터 내측 복사골까지의 길이를 재고 중간부위에 표시를 한 후 측정하였다. 측정의 오차를 최소화하기 위해 3회 이상 측정한 후 평균값을 산출하였고, 이를 최종 값으로 사용하였다. 또한 골밀도를 측정한 두 부위 중 골밀도 측정치가 낮은 경우를 기준으로 평가하였다. 측정 결과는 SOS

(speed of sound, m/sec)로 기록하였다. SOS는 골밀도, 골두께, 골신축성, 골구조를 모두 포함한 측정값을 환산, 평균한 것으로 골강도를 의미하는 수치이다. Z값은 측정치에서 동일집단의 평균치를 뺀 것을 동일집단의 표준편차로 나눈 값으로, 정상 소아를 대상으로 측정 산출한 연령 및 성별에 따른 기준치(reference data)를 근거로 구하였다(Table 1). WHO 골다공증 진단 기준에 의거 정상(Z-값: >-1.1), 골감소증(Z-값: -1.1 ~ -2.5), 골다공증(Z-값: <-2.5)의 셋으로 구분하여 골상태를 평가하였다[4].

본 연구에서 얻어진 모든 자료를 Microsoft Excel 프로그램을 이용하여 입력하고 누적된 자료는 SPSS version 10.0을 이용하여 스테로이드를 6개월 미만으로 사용하였던 단기치료군(short term treatment group, 스테로이드를 사용하지 않은 환자 포함)과 6개월 이상 사용한 장기치료군(long term treatment group)의 두 군으로 나

누어 진단 당시 및 골밀도 측정 시점의 환자 나이, 질병이환기간, 성별, 체중, 골연령, 생화학적 검사 소견과 골밀도 측정값의 차이를 독립표본 T-검정을 통해 비교분석을 하였다. 모든 평가항목들은 평균±표준편차로 표시하였고 P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

## 결 과

골밀도를 측정하였던 만성 신장질환 환자는 총 44명으로 남녀비는 36:8이었으며, 처음 진단 당시 연령은 평균 6.7±4.2세이었다. 골밀도 측정 당시 역연령은 평균 9.3±4.2세인 반면 골연령은 평균 8.2±4.6세로 역연령에 비하여 골연령이 신질환 환아에서 감소되어 있음을 알 수 있었다(P<0.05)(Table 2). 환자의 진단에 따른 분포는 특발성 신증후군이 24명(54.5%), IgA신병증이 6명

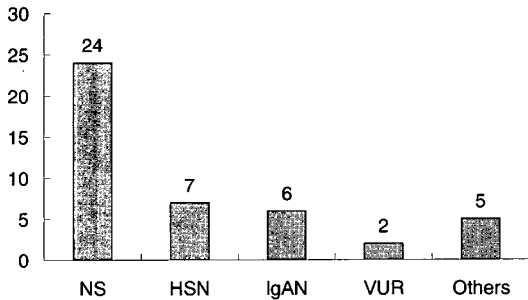
**Table 1.** Normal Value of Bone SOS in Children according to Age and Sex\*

Age (yr)	Male				Female			
	RadiS1	Radi-SD	TibiS1	Tibi-SD	RadiS1	Radi-SD	TibiS1	Tibi-SD
0	3105.0	-	3057.1	106.5	3250.0	-	3027.4	82.0
1	3316.4	196.0	3287.4	115.8	3281.8	121.0	3248.4	75.0
2	3432.3	138.6	3410.2	91.7	3452.1	150.8	3390.1	80.1
3	3558.2	99.4	3480.5	76.3	3501.9	192.7	3456.6	89.8
4	3591.3	131.4	3514.8	83.7	3604.3	122.6	3485.5	109.0
5	3643.2	122.3	3531.5	90.0	3616.9	127.0	3506.9	97.4
6	3668.2	86.9	3535.2	114.5	3661.2	92.8	3502.3	106.8
7	3661.9	86.6	3536.8	100.7	3662.8	102.4	3543.0	128.8
8	3699.0	18.1	3534.5	123.9	3671.9	104.5	3509.5	134.4
9	3703.3	108.5	3532.2	103.8	3716.4	76.9	3474.3	130.3
10	3676.9	101.4	3515.9	144.4	3685.5	95.8	3520.0	105.7
11	3725.2	100.0	3529.6	133.0	3718.4	97.6	3574.1	116.3
12	3763.2	112.7	3596.5	135.5	3753.3	131.0	3600.1	134.3
13	3741.2	127.4	3612.9	112.0	3826.6	73.9	3624.2	112.2
14	3719.4	102.4	3624.8	132.1	3833.7	128.1	3684.2	117.5
15	3788.2	97.0	3697.5	117.5	3897.1	99.4	3724.7	95.9

\*Data from personal communication with Dr. Nam Han Cho at Ajou university(in press)  
Abbreviations: SOS, speed of sound measured by the 'Quantitative Ultrasound Device'; RadiS1, radial SoS; Radi-SD, standard deviation of radial SoS; TibiS1, tibial SoS; Tibi-SD, standard deviation of tibial SoS

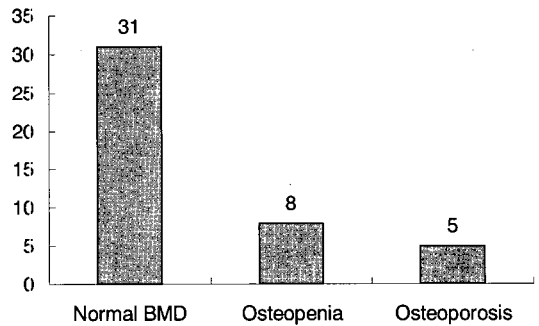
**Table 2.** Clinical Data of Patients with Renal Diseases

Number of Patients	44
Male/Female	36/8
Age at diagnosis(year)	6.7±4.2
Chronological age at bone evaluation(year)	9.3±4.2
Bone age at bone evaluation(year)	8.2±4.6



**Fig. 1.** Differential diagnosis of renal diseases of 44 pediatric patients. Abbreviations : NS, nephrotic syndrome; HSN, Henoch Schönlein purpura nephritis; IgAN, IgA nephropathy; VUR, Reflux nephropathy. Others include one patient each with Alport syndrome, polycystic kidney disease, renal hypoplasia, benign recurrent hematuria, and acute glomerulonephritis.

(13.6%), Henoch Shönlein purpura 신염(HSN)이 7명(15.9%), 역류성신병증이 2명(4.5%)이었으며, 그 외에 알포트증후군, 다낭성 신질환, 저신장형성증, 양성재발성혈뇨, 신사구체염(급성 사구체신염)이 각각 1명(2.3%)이었다(Fig. 1). 초음파 골량측정 결과 환자 44명 중 5명(11%)에서 골다공증의 소견이, 8명(18%)에서 골감소증의 소견이 있었으며, 나머지 31명(71%)의 환아는 정상 소견이었다(Fig. 3). 각 신장질환에 따른 골상태의 분포는 Table 3과 같다. 특발성 신증후군 환자 24명에서 질병 이환기간, 스테로이드의 총 투여기간 및 투여량에 따라 골 상태에 변화가 있는지를 Z-값을 기준으로 정상군, 골감소군, 골다공증군으로 나누어 서로 비교하였을 때 골다공증을 제외한 정상군과 골감소군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 4). 스테로이드를 6개월 이상 투여한 군과 6개월 이하 및 투여하지 않은 군 두 군



**Fig. 2.** Bone status of 44 pediatric patients with renal diseases.

에서 골밀도 측정값은 양 군에서 차이를 보이지 않았다(Table 5). 또한 스테로이드의 투여기간에 따른 환자군 사이의 혈액화학검사 소견도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6). 생화학적 골대사지표의 측정치들도 양 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 7).

## 고 찰

소아에서 스테로이드를 장기간 투여 받아야 하는 만성 신질환과 신증후군 같은 질병에서는 대사성골질환과 이로 인한 합병증의 발생이 보고되고 있다[5]. 소아는 성인이 되기까지 성장과정에 놓여있는 시기이기 때문에 대사성 골질환으로 인한 합병증의 예방과 조기치료는 성인에서보다 더욱 중요하다고 할 수 있다. 우리나라는 소아 만성 신질환과 연관된 골질환과 장기간 고용량의 스테로이드 제재 투여 후 발생하는 골다공증 및 대퇴두부 무혈성 골괴사와 같은 대사성 골질환의 합병증들이 외국의 신증후군 소아 환자보다 적은 것으로 되어 있다. 이는 국내에서는 이와 관련한 검사 및 치료가 현재 인정되고 있지 않을 뿐만 아니라 우리나라 정상 소아들의 성별 및 연령별 골밀도 측정값의 부재로 연구에 어려움이 있어왔기 때문으로 생각된다.

스테로이드 기인성 골다공증은 많은 연구결과를 통해 확인되고 있으며 그 기전에 대해서도 이

**Table 3.** Bone Status of 44 Pediatric Patients According to the Renal Disease

	Normal BMD N(%)	Osteopenia N(%)	Osteoporosis N(%)
Idiopathic NS	19( 79)	4( 17)	1( 4)
HSN	4( 57)	1( 14)	2( 29)
IgA nephropathy	6(100)	0	0
Reflux nephropathy	1( 50)	0	1( 50)
Alport syndrome	0	1(100)	0
Polycystic kidney disease	1(100)	0	0
Renal hypoplasia	0	1(100)	0
BRH	0	0	1(100)
PSGN	0	1(100)	0

Abbreviations : NS, nephrotic syndrome; HSN, Henoch Schönlein purpura Nephritis; PSGN, poststreptococcal glomerulonephritis; BRH, benign recurrent hematuria

**Table 4.** Comparison of Bone Status According to Steroid Usage Duration, Cumulative Dose and Duration of Disease in Patients with Minimal Change Nephrotic Syndrome(n=24)

	Normal BMD (n=19)	Osteopenia (n=4)	Osteoporosis (n=1)	P
Steroid treatment duration(month)	38.0±28.1	46.3±42.9	1.0	NS
Cumulative steroid dose(mg/kg)	346.8±244.9	334.6±382.8	81.6	NS
Disease duration(year)	3.3±2.4	3.8±3.58	0.08	NS

**Table 5.** Comparison of Bone Status According to the Duration of Steroid Treatment(n=44)

	Long-term Steroid Use (≥6mo) (n=29)	Short-term Steroid Use (<6mo) (n=15)	P
Disease duration(yr)	3.7±2.4	1.1±1.0	<0.05
Duration of Steroid(mo)	40.7±27.4	1.4±2.2	<0.05
Cumulative Steroid dose(mg/kg)	295.2±268.1	33.4±56.56	<0.05
Radial SOS(m/sec)	3715.4±107.0	3587.8±245.5	NS
Tibia SOS(m/sec)	3555.5±140.3	3532.8±134.9	NS

Abbreviation : SOS, speed of sound measured by the 'Quantitative Ultrasound Device'

**Table 6.** Comparison of Serum Biochemical Data by the Duration of Steroid Treatment

	Long-term Steroid Use (≥6mo) (n=29)	Short-term Steroid Use (<6mo) (n=15)	P
Calcium(mg/dL)	9.4±0.6	9.2±0.8	NS
Phosphate(mg/dL)	4.8±0.6	4.9±0.6	NS
ALP(mg/dL)	197.5±62.8	200.8±75.8	NS
BUN(mg/dL)	10.8±3.4	12.8±5.9	NS
Creatinine(mg/dL)	0.7±0.2	0.7±0.2	NS

Abbreviations : ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen

미 알려져 있다. 고용량 스테로이드의 사용이 골 밀도의 감소를 일으키는 기전에 대해서는 현재까지 두 가지 주장이 알려져 있는데 한 가지는 골 형성에 관여하는 골형성세포(osteoblast)의 활동을 억제하여 골아세포(osteoblast)의 분화를 막아 유골질(osteoid)의 합성을 방해하는 것이다[6-8]. 또 한가지는 장과 신세뇨관에서 칼슘의 흡수를 떨어뜨려 저칼슘혈증을 일으키면 그것이 2차적인 부갑상선 호르몬의 상승을 가져오게 된다는 것이다[9, 10]. 기존의 연구에 의하면 스테로이드 기인

**Table 7.** Comparison of Serum Bone Markers by the Duration of Steroid Treatment

	Long-term Steroid Use (≥6mo) (n=29)	Short-term Steroid Use (<6mo) (n=15)	P
Serum PICP(mg/dL)	350.6±144.4	400.6±156.0	NS
Serum osteocalcin (mg/dL)	60.2±47.4	74.3±56.8	NS
Serum ICTP (mg/dL)	13.3±4.9	16.1±9.1	NS
Urine DPD(mg/dL)	20.0±8.5	22.1±10.5	NS
PTH(pg/dL)	32.5±22.2	33.3±19.1	NS

Abbreviation : PTH, parathyroid hormone

성 대사성 골질환은 신증후군 뿐만 아니라 장기간 또는 고용량 스테로이드를 치료제로 사용하는 질환을 가진 환자들에서도 그 빈도가 높은 것으로 알려져 있다[11, 12]. 스테로이드 기인성 골다공증은 스테로이드 투여 후 6개월에서 12개월 사이에 골밀도가 급격히 감소하고 그 이후는 서서히 감소하는 양상을 보이는 것으로 알려져 있다[13]. 골다공증의 발생률도 스테로이드 치료 후 1년 이내에 30-50%로 나타나 있고 이중 약 25%에서는 골절이 반복적으로 발생한다고 알려져 있으며 1년 이내에 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다[5]. 본 연구에서 스테로이드를 투여한 기간이 6개월에서 12개월 사이였던 5명의 환자들에서는 측정된 골밀도가 모두 정상범위였으며 골절의 병력도 없었다. 이는 대상 환자들의 신질환이 동일하지 않은 점과 연구집단의 규모가 작은 점에 따른 결과의 차이로 생각된다.

본 연구에서 44명의 환자들 중 골다공증과 골감소증의 유병률이 각각 12%와 20%로 나타났고 골밀도 감소와 연관된 임상적 병인요소는 찾을 수가 없었고 스테로이드의 사용기간 및 용량에 따른 두 군의 임상적 병인요소 및 골밀도 측정값도 유의한 차이를 보이지 않았다. 1992년 Morin 등[14]은 소아 신증후군 환자를 대상으로 DEXA를 이용하여 골밀도를 측정하였고 1995년 Cesare 등[15]은 스테로이드 의존성 신증후군 환

자 24명을 대상으로 Single-photon absorptiometry의 방법을 이용하여 골밀도를 측정하여 투여된 스테로이드의 기간과 용량과의 연관성을 연구하였는데 두 연구 모두에서 투여된 스테로이드의 총량 및 기간은 골밀도 감소를 일으키는 병인요소가 되지 못한다고 보고하였다. 본 연구에서도 스테로이드 사용기간 및 용량에 따른 골상태의 차이가 없는 것으로 나타났으나, 환자의 구성상 같은 동일한 신질환이 아닌 점과 연구집단의 크기가 작은 점으로 인하여 결과 판독에 제한이 따랐다.

골밀도 측정에 흔히 이용되는 DEXA검사는 외국의 경우 정상인의 성별 및 연령별 측정 값이 있어서 역학적 연구뿐만 아니라 골성장과 골대사에 영향을 미치는 질환을 밝혀내고 그 환자를 치료하고 그 효과를 알아보기 위한 임상적 검사방법으로 유용하게 사용되고 있다. Van Der Sluis 등[16]은 만 4세부터 23세까지의 정상인 백인소아와 청소년을 대상으로 이미 성별 및 연령별 골밀도에 대한 참고치(reference values)를 제시한 바 있으며, Warner 등[17]도 6세에서 18세까지의 건강한 소아를 대상으로 이와 유사한 연구를 시행한 바 있다. DEXA는 현재까지 임상에게 골밀도를 측정하는 주된 수단으로 알려져 있다. 그러나 척추의 골밀도를 측정할 경우 성장이 멈춘 성인에서는 유용하지만 성장 과정 중에 있는 소아 연령에서의 사용에 있어서는 측정값의 오차가 발생할 수 있고, 신체의 지방함량 변화에 따라 측정값이 영향을 받게 되므로 그 사용에 제한을 두어야 한다는 주장이 있다[18]. 한 연구에 의하면 DEXA 골밀도 측정값이 많게는 20%까지 오류가 생긴다 보고 된 바 있다[19]. 또 DEXA 측정 당시 적은 양이지만 방사선 노출 위험이 있고, 측정하는 동안 움직여서는 안되므로 어린 연령의 소아에서는 협조가 어려워 측정이 힘든 단점이 있다. 이외에도 검사를 위한 준비시간이 길고 필요에 따라 마취의 과정이 요구되어 우리나라 실정에서는 DEXA 검사가 유용하지 못한 것

이 사실이다. 우리나라에서도 소아 신증후군 환자를 대상으로 DEXA를 이용하여 여러 약제를 이용한 골 질환의 예방 및 조기치료 효과를 알아본 몇몇의 연구보고가 있으나 참고로 하기에는 연구집단의 크기가 매우 작다. 소아에서 DEXA 측정법의 유용성에 대해서는 보다 많은 연구가 진행되어져야 하리라 생각된다.

소아에서의 대사성 골질환 발생이 소아관련 임상과의 주된 관심으로 대두되면서 DEXA를 비롯한 여러 골밀도 측정도구의 단점을 보완하고, 성장과정에 있는 소아들의 골밀도를 보다 쉽고 안전하게 측정하고자 하는 노력이 있어왔다. Harry [20] 등은 골밀도를 측정하는 다양한 방법을 제시하면서 보다 덜 침습적으로 측정되어져야 함을 주장한 바 있다. 본 연구에서 사용한 초음파 골량 측정법(Quantitative Ultrasound Device, QUD)이 가지는 장점은, 적은 비용과 사용이 편리하고 방사선 노출이 없는 점, 골질 여부를 알아보는 데 있어 예민한 점 등이다[20]. Lequin 등[21]은 코카시안계이면서 6세부터 19세까지의 정상 소아와 청소년을 대상으로 경골의 초음파 골밀도를 측정하여 성별 및 연령별 참고치를 보고하였고 Van Rijn 등[22]은 146명의 정상소아와 청소년을 대상으로 하여 골밀도 측정을 Tibial QUD와 DEXA 두 가지 방법으로 측정하였는데, 초음파 골량측정법이 대사성 골질환의 진단적 수단으로서 가치가 있음을 역설하였다. 이러한 주장에 힘입어 아주대학교병원의 Cho 등은 우리나라에서 처음으로 초음파 골량측정법을 이용하여 우리나라의 건강한 소아와 청소년을 대상으로 성별 및 연령별 측정값의 평균과 표준편차를 구하였으며(미발표, Table 1), 이를 근거로 소아 만성신질환 환자들의 대사성 골질환에 따른 골다공증의 유병률과 스테로이드 치료에 따른 골밀도 변화를 관찰할 수 있었다. 그러나 초음파 골량측정법은 주로 장골(long bone)의 골강도를 측정하는데 예민한 검사인 반면 해면골이 풍부하며 스테로이드 치료에 의한 골약화 현상이 가장 흔히 일어나는

척추의 골밀도를 측정하기는 힘든 단점을 가지고 있기 때문에 스테로이드 사용과 골밀도의 상관관계를 입증하지 못했던 이유들 중 하나가 될 수 있을 것으로 생각된다.

스테로이드에 의한 골감소 현상은 피질골(cortical bone) 보다 해면골(trabecular bone)에서 먼저 나타나고 더욱 심한 약화 현상을 보이는 것으로 알려져 있다. 골 구조상 피질골보다 주로 해면골로 이루어진 척추(vertebrate)가 가장 흔한 골질 부위이며 골질의 발생률이 15%에 이른다고 알려져 있다[23]. 본 연구에서 골밀도 측정부위로 선택된 요골 원위부의 경우 골간(diaphysis)은 주로 피질골로, 골간단(metaphysis)은 해면골로 이루어져 있다. 따라서 요골 원위부의 골간단이 스테로이드 효과에 의한 해면골의 변화를 관찰하기에 적절한 부위로 생각된다. 한 연구에 의하면 하루 10 mg 이상의 스테로이드 치료를 받은 환자에서 요골 원위부의 골간단에서 골간에서보다 더 현저한 골약화 현상이 관찰되었고, 스테로이드를 치료받지 않았던 환자군에서는 골간과 골간단의 골약화 정도가 차이가 없다고 보고하였다 [24].

고용량의 스테로이드 치료를 장기간 받아야 하는 신증후군의 경우 소변으로의 칼슘결합단백과 비타민 D 결합단백의 소실로 인해 혈청 총 칼슘의 농도가 감소하게 되고 장관과 신장에서의 칼슘의 흡수가 떨어져 저칼슘혈증이 지속되면 결국 2차성 부갑상선 호르몬의 분비증가에 의한 골대사의 이상으로 대사성 골 질환이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다[25-27]. 본 연구에서는 환자들의 부갑상선 호르몬의 평균 농도가 정상범주였고 혈청 칼슘과 인의 농도도 정상범주에 있었던 것으로 나타나서 이전 보고와는 상이한 결과를 나타내었다.

골형성 과정의 결과로 골관련 표지인자들이 혈액으로 유리되며 소변으로 배설된다. 대표적인 골흡수 표지인자들로는 혈중 ICTP와 소변으로 배설되는 DPD가 있고 골형성 표지인자들로는

혈청 ALP, osteocalcin과 PICP가 있다[28, 29]. 본 연구에서 측정된 골대사 관련 생화학적 지표들은 골밀도의 감소와 연관이 없는 것으로 나타났다. 골대사의 생화학적 표지인자들은 성인에서는 골대사의 민감한 생화학적 지표로 사용되고 있지만 스테로이드 사용에 의한 골대사의 변화와 소아에서의 골격의 재형성이 성인에 비해 많기 때문에[30] 소아에서는 민감하지 못한 것으로 되어 있어서 임상적 유의성에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

### 한 글 요 약

**목적 :** 소아 신질환 환자들의 골상태 평가 및 골다공증의 유병률을 산출하고 스테로이드 치료 기간 및 용량과의 연관성을 알아본 후 예방과 치료를 위한 진료에 지침을 마련하고자 시행하였다.

**방법 :** 1994년 이후 아주대병원 소아과에서 신장질환을 진단 받은 환자들을 대상으로 초음파 골량측정법으로 골밀도를 측정 후 한국 소아 표준골밀도치를 참조하여 골상태를 평가하였고 환자의 임상소견 및 생화학적 지표들의 평균값간에 차이가 있는지를 알아보았다.

**결과 :** 골밀도를 측정 받은 환자는 총 44명이었다. 진단시 나이는  $6.7 \pm 4.2$ 세였고, 골밀도 측정시 역연령은  $9.3 \pm 4.2$ 세, 골연령은  $8.2 \pm 4.6$ 세로 골연령이 저하되어 있었다. 질환별로는 특발성 신증후군 24명(54.5%), Henoch Shönlein 신염 7명(15.9%), IgA 신병증 6명(13.6%), 역류성 신병증 2명(4.5%), 기타 5명(11.4%)이었다. 환아 13명(29%)의 골밀도가 감소되어 있었고 이중 5명(11%)은 골다공증 범주에 속하였다. 질환별로는 특발성 신증후군 1명(4%), Henoch Shönlein 신염 2명(29%), 역류성 신병증 1명(50%), 기타 1명(23%)이었다. 정상, 골감소증, 골다공증 세 군으로 나누었을 때 골밀도 측정시점까지 스테로이드 투여기간은 각각  $26.5 \pm 27.3$ 개월,  $32.1 \pm 39.6$

개월,  $8.9 \pm 12.9$ 개월이었고, 투여한 축적 용량은  $221.7 \pm 248.6$  mg/kg,  $177.1 \pm 302.9$  mg/kg,  $49.9 \pm 45.5$  mg/kg이었으며 세 군간에 유의한 차이는 없었다. 스테로이드의 투여기간을 장기간(6개월 이상)과 단기간(6개월 미만)으로 나누어 비교했을 때 골밀도 측정값 및 골관련 생화학적 수치들은 차이가 없었다.

**결론 :** 초음파 골량측정법이 보편화되지 않았지만 정상 참고치와 비교가 가능하였으며 측정결과 골감소증은 29%, 골다공증은 11%로 상당수에서 골상태가 비정상임을 알 수 있었다. 본 연구에서는 스테로이드 사용기간 및 축적용량이 골상태의 변화에 특별한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 동일 환자들의 골상태의 변화관찰과 신질환 관련 골감소의 요인을 밝혀내기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Mushtag T. The impact of corticosteroids on growth and bone health. Arch Dis Child 2002;87:93-6.
- 2) Sanjeev G, Madan G, Uttam S, Kiran G, Arvind S. Are children with idiopathic nephritic syndrome at risk for metabolic bone disease? Am J Kid Dis 2003;41:1163-9.
- 3) Van Rijn RR, van Kuijk C. Bone Densitometry in children. Sminars in Musculoskeletal Radiology 2002;6:233-9.
- 4) Van Rijn RR, van der Sluis IM, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, et al. Bone densitometry in children: a critical appraisal. Eur Radiol 2003;13:700-10.
- 5) Abrass CK. Clinical spectrum and complications of the nephrotic syndrome. J Investig Med 1997;45:143-53.
- 6) Frost HM, Villaneuva AR. The effect of cortisone on lamellar osteoblastic activity. Horm Metab Res 1961;9:97-101.
- 7) Rajiv K. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Neph Hypertension 2001;10: 589-95.



- 8) Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
- 9) Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983;32:151-6.
- 10) Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects of short-term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:111-5.
- 11) Adinoff AD, Hollister JR. Steroid induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265-8.
- 12) Hahn TJ, Hahn BH. Osteopenia in patients with rheumatic diseases: principle of diagnosis and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1976;6:165-88.
- 13) Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: A three year follow-up. *J Rheumatol* 1996;23:995-1000.
- 14) Morin D, Kotzky PO, Valette H, et al. Measurement of bone mineral content by dual photon absorptiometry in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroid therapy over a long period. *Pediatr Nephrol* 1992;6:C129.
- 15) Ceasre P, Angela LM, Nicola T, Ersilia C, Giuseppa S, Maria P. Bone mineral content in nephrotic children on long term, alternate-day prednisone therapy. *Clin Pediatr* 1995;234-6.
- 16) Van Der Sluis IM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptionmetry in white children and young adults. *Arch Dis Child* 2002;87:341-7.
- 17) Warner JT, Cowan FJ, Dunstan FD, Evans WD, Webb DK, Gregory JW. Measured and predicted bone mineral content in healthy boys and girls aged 6-18 years: adjustment for body size and puberty. *Acta Paediatr* 1998;87:244-9.
- 18) Boloton HH. An analysis and quantitative exposition of patient-specific systematic inaccuracies inherent in planar DXA-derived in-vivo BMD measurements. *Med Phys* 1998;25:139-51.
- 19) Bolotin HH, Sievanen H, Grashuis JL, Kuiper JW, Jarvinen TL. Inaccuracies inherent in patient-specific dual energy x ray absorptionmetry bone mineral density measurements: comprehensive phantom-based evaluation. *J Bone Miner Res* 2001;16:417-26.
- 20) Harry KG, Klaus E, Thomas F, Claus CG, Stephen G, Steven TH, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996;11: 707-30.
- 21) Lequin MH, van Rijn RR, Robben SGF, Hop WCJ, van kuijk C. Normal values for tibial quantitative ultrasonometry in Caucasian children and adolescents. *Calcif Tissue Int* 2000;67:101-5.
- 22) Van Rijn RR, van der Sluis IM, Lequin MH, Robben SG, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hop WC. Tibial quantitative ultrasound versus whole-body and lumbar spine DXA in a Dutch pediatric and adolescent population. *Invest Radiol* 2000;359: 548-52.
- 23) Luengo M, Picado C, Del Rio L. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involution osteoporosis: a comparison study. *Thorax* 1991;46:803-6.
- 24) Hahn TJ, Boiseau VC, Avioli LV. Effect of chronic corticosteroid administration on diaphyseal and metaphyseal bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:274-82.
- 25) Freundlich M, Bourgoignie J, Zilleruelo G, Abitbol C, Canterbury JM, Strauss J. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986;108:383-7.
- 26) Celotti F, Bignamini A. Dietary calcium and mineral/vitamin supplementation: a controversial problem. *J Int Med Res* 1999;27:1-14.
- 27) Jehle MJ, Jehle DR. Use of corticosteroids

- in nephrology. Risk and prevention of osteoporosis induction. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:565-8.
- 28) Prummel MF, Wiersinga WM. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:392-6.
- 29) Harold NR. Biochemical markers of bone turnover: clinical utility. *Curr Opin in Endo Diabetes* 2003;10:387-93.
- 30) Kanis JA, Melton J, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone and Miner Res* 1994;9: 1137-41.