

천식 환아에서 흡입용 스테로이드의 사용이 골밀도와 골대사에 미치는 영향

고려대학교 의과대학 소아과학교실*, 고려대학교 안암병원 환경보건센터†

최익선* † □ 변정혜* † □ 이승민 † □ 라경숙* † □ 오연정* □ 유 영* † □ 이기형* □ 정지태* †

= Abstract =

Effects of inhaled corticosteroids on bone mineral density and bone metabolism in children with asthma

Ic Sun Choi, M.D.* †, Jung Hye Byeon, M.D.* †, Seung Min Lee, M.S. †, Kyong Suk La, M.D.* †, Yeon Joung Oh, M.D.*, Young Yoo, M.D.* †, Kee Hyoung Lee, M.D.* and Ji Tae Choung, M.D.* †

Department of Pediatrics*, Environmental Research Center†, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Purpose : Inhaled corticosteroids (ICS) are used as first-line agents for the treatment of persistent asthma; however, their use is accompanied by apprehension of potential systemic adverse effects. This study aimed to assess the effects of ICS on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in children with asthma.

Methods : From February 2008 to September 2008, 26 asthmatic children treated with ICS (ICS group), 15 asthmatic children treated with leukotriene receptor antagonist (LTRA) (LTRA group), and 30 healthy children (Control group) were selected from the Korea University Anam Hospital. BMD and serum bone-specific alkaline phosphatase (BALP) levels were measured. The asthmatic children underwent spirometry and methacholine bronchial challenge test.

Results : There were no significant differences in BMD in the lumbar spine ($P=0.254$) and proximal femur ($P=0.297$) among the 3 groups. The serum BALP levels were significantly higher in both the ICS ($P=0.017$) and LTRA ($P=0.025$) groups than in the Control group. None of the parameters pertaining to ICS use, such as the mean daily dose during the last 6 months, the total cumulative dose, duration of use, and age of commencement of use, showed significant correlations with BMD ($P>0.05$ for all parameters).

Conclusions : We demonstrated that a low dose of ICS does not exert any significant adverse effect on bone metabolism in asthmatic children. These findings support the current recommendations with regard to the use of ICS for asthmatic children. (Korean J Pediatr 2009;52:811-817)

Key Words : Inhaled Corticosteroids, Bone Mineral Density, Bone Metabolism, Asthma, Children

서 론

천식이 기도의 만성적인 염증에 의해 특징적인 증상과 임상 소견을 나타내는 질환으로 알려진 이후¹⁾, 성인과 소아의 지속성 천식에 흡입용 스테로이드(inhaled corticosteroid: ICS)가 주된 치료 약제로 사용되어 왔다. ICS는 천식 환자의 증상과 폐기능을

호전시키고 기도과민성, 악화 빈도, 속효성 기관지 확장제 사용 횟수, 경구용 스테로이드의 사용 빈도, 응급실 방문 및 입원 횟수 등을 감소시키기 위한 장기적인 조절제로 사용하게 된다²⁾.

스테로이드의 전신 부작용으로는 성장 지연, 부신 피질 억제, 골밀도 감소, 골절 및 키 성장 장애 등을 들 수 있다. 전신 스테로이드에 비해 ICS는 훨씬 적은 용량으로 기도에 투여되어 전신 부작용에 대한 위험은 상당 부분 줄었다고는 하지만 스테로이드가 가지는 다양한 전신 부작용에 대한 가능성과 우려가 완전히 불식되지 않고 있다³⁾.

특히 소아에서는 키 성장 비율과 최종 성인키에 대한 영향이 주된 관심사이며^{4, 5)}, 키 성장의 비율이 정상적인 골량의 획득과 비례하여 이루어지고, 생후 첫 수년과 청소년기에 급속한 골량의 획득이 이루어지는 것을 고려할 때 ICS의 장기적인 사용이 소아의 정상적인 골밀도 증가에 미치는 영향에 대한 평가는 매우 중

Received : 28 February 2009, Revised : 13 March 2009

Accepted : 12 May 2009

Address for correspondence : Young Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, Korea University Anam Hospital, 126-1 5-ga, Anam-dong, Sungbuk-ku, Seoul, 136-705, Korea

Tel : +82.2-920-5090, Fax : +82.2-922-7476

E-mail : yoolina@korea.ac.kr

This study was supported by Research Fund of Environmental Research Center Project (2007), Ministry of Environment, Republic of Korea.

요하다⁶⁾.

최근까지 외국에서는 소아 천식 환자에서 ICS 사용이 골밀도와 골대사에 미치는 영향에 대한 많은 연구 결과들이 있음에도 불구하고⁷⁻¹¹⁾, 국내에서는 아직까지 이에 대한 연구가 전무한 실정이다. 이에 저자들은 ICS를 장기간 사용하는 지속성 천식 환자에서 골밀도와 골대사를 측정하고, 골밀도 변화에 영향을 미치는 인자를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2008년 2월부터 2008년 9월까지 고려대학교 안암병원 소아청소년과에서 지속성 천식으로 최소 6개월 이상 ICS를 사용 중인 만 6세에서 12세 사이의 환자(ICS군)를 대상으로 하였다. 이들과 연령과 성별이 대응하는 1) ICS를 사용한 적이 없으면서 류코트리엔 조절제(leukotriene receptor antagonist: LTRA)를 사용 중인 천식 환자(LTRA군)와 2) 천식을 포함한 다른 기저 질환이 없는 건강한 소아(정상군)를 각각 천식대조군과 건강대조군으로 모집하였다. 모든 대상자들에서 미숙아 또는 저출생아의 기왕력이 있는 경우, 현재 신장이나 체중이 ± 2 표준 편차를 벗어나는 경우, 칼슘제나 비타민제, 그리고 성장이나 골대사에 영향을 미칠만한 약물을 복용하는 경우는 연구 대상에서 제외 하였다. 또한 두 천식군에서 최근 6개월 내에 전신 스테로이드를 사용한 경우와 치료 순응도가 낮은 환자는 제외하였다.

2. 방 법

1) 천식의 진단과 중증도 판정

천식의 진단은 만성 기침, 호흡 곤란, 천명 등의 전형적인 증상과 동시에 Chai 등¹²⁾에 의해 기술된 방법을 변형하여 시행한 메타콜린 유발 검사에서 PC₂₀ [provocative concentration causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)]이 16 mg/mL 이하인 경우로 하였다. 천식의 중증도는 National Asthma Education and Prevention Program¹³⁾에 따라 판정하였고 모두 경증 지속성과 중등증 지속성 천식이었다.

2) ICS 사용량 계산

ICS 사용은 의무 기록을 근거로 ICS의 하루 평균 사용량, 총 축적 용량, 사용 기간, 투여 시작 연령을 산출하였다. ICS의 용량은 budesonide (BUD)를 기준으로 하였으며, fluticasone propionate (FP)를 사용한 경우는 FP의 약물 역가가 BUD의 2배이므로 BUD의 용량으로 환산하여 적용하였다¹⁴⁾. 총 축적 용량은 하루 평균 사용량×365×사용 년수'로 계산하였다.

3) 골밀도 측정

모든 대상자들은 이중 에너지 X-선 흡수법(Dual Energy X-ray Absorptiometry [DEXA], QDR Discovery-W bone densitometer, Hologic, Boston, MA)을 이용하여 요추(L1-L4)와

대퇴골 상부에서 골밀도를 측정하였다. 측정된 골밀도 값은 사춘기의 시작이 골밀도에 미치는 영향을 배제하기 위하여 골연령으로 보정하여 결과 분석에 사용하였다⁷⁾. 골연령은 좌측 손을 X-선 촬영하고 Tanner-Whitehouse 3 (TW3) 법으로 판독하였다. 골밀도의 변화에 대한 연령의 증가와 성별의 영향은 골밀도 Z-점수 [(측정값-동일 연령대와 성별의 정상인 평균 골밀도)/표준편차]를 사용하여 분석함으로써 보정하였다. 세계보건기구(WHO)의 진단 기준¹⁵⁾을 참고하여 Z-점수가 -1.0에서 -2.5 사이에 있는 경우를 골감소증, -2.5 이하인 경우를 골다공증으로 정의하였다.

4) 혈청 골-특이 알칼리 인산효소(bone-specific alkaline phosphatase, BALP) 측정

ICS 사용이 골대사에 미치는 영향을 평가하기 위하여 모든 대상자에서 골형성 지표 중의 하나인 혈청 BALP 농도를 측정하였다. 방법은 채취한 혈액을 원심 분리하여 혈청을 얻고, 분석할 때까지 -70°C에 냉동 보관하였다가 효소면역측정법(enzyme immune assay; Metra™ BAP EIA kit, Quidel, USA)으로 측정하였다.

5) 연구 동의서 취득과 기관 윤리 심의

대상 소아들과 보호자들에게 본 연구의 목적과 방법을 구체적으로 설명한 후 자발적 참여 의사를 보인 경우 연구 동의서를 취득하였으며, 본 연구는 고려대학교 안암병원 임상 시험 윤리 위원회의 심의를 통과하였다(승인번호: AN08094).

6) 통계 분석

통계 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였고, 연속 변수의 결과는 평균±표준편차 또는 중앙값(범위)으로 제시하였다. 세 군에서 임상적 특징과 골밀도, 골밀도 Z-점수, BALP값의 비교에는 분산 분석(one-way ANOVA)을, 두 천식군 간에 연속변수 및 빈도의 비교는 각각 Student t-test와 chi-square test를 이용하였고, 골감소증의 위험도 비교에는 로지스틱 회귀 분석을 이용하여 분석하였다. ICS 사용에 따른 골밀도 Z-점수의 변화의 분석은 상관 분석(Pearson correlation)을 이용하였고, ICS 사용군에서 골밀도 Z-점수의 변화에 영향을 미치는 인자의 분석에는 다중 회귀 분석을 이용하였다. P<0.05인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 각 군의 임상적 특성

ICS군(26명), LTRA군(15명)과 대조군(30명)의 평균 연령, 남녀 비율, 신장, 체질량 지수는 유의한 차이가 없었다. 두 천식군 사이에 천식 시작 연령, FEV₁, FEV₁/FVC, 메타콜린 PC₂₀과 천식 중증도는 차이가 없었으나 천식의 유병 기간은 ICS군이 유의하게 더 길었다(Table 1).

ICS의 하루 평균 사용량은 238.30±10.11 μg으로, 3명(11.5%)을 제외하고는 저용량 ICS 범위에 해당하였다. ICS의 축적

용량과 사용 기간의 중앙값(범위)은 각각 126.0 mg (14.4–603.0)과 1.56년(0.40–7.45)이었다. 최근 6개월간 사용 중인 ICS는 BUD가 14명(53.8%), FP가 12명(46.2%)이었다.

2. 세 군의 골밀도 및 골밀도 Z-점수

ICS군의 요추 골밀도는 $0.57 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$ 으로 LTRA군($0.55 \pm 0.06 \text{ g/cm}^2$) 및 정상군($0.58 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$)과 유의한 차이를 보이지 않았고($P=0.254$), 대퇴골 상부의 골밀도도 ICS군에서 $0.70 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$ 로 LTRA군($0.66 \pm 0.06 \text{ g/cm}^2$) 및 정상군($0.70 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$)과 유의한 차이가 없었다($P=0.297$, Fig. 1). 골밀도 Z-점수 또한 세 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(요추: ICS군 -0.22 ± 0.78 vs. LTRA군 -0.16 ± 0.47 vs. 정상군 -0.19 ± 0.83 , $P=0.963$; 대퇴골 상부: ICS군 -0.12 ± 0.93 vs. LTRA군 0.16 ± 0.59 vs. 정상군 -0.04 ± 0.67 , $P=0.560$).

Z-점수가 -1 미만인 골감소증을 보인 환자의 빈도는 세 군간

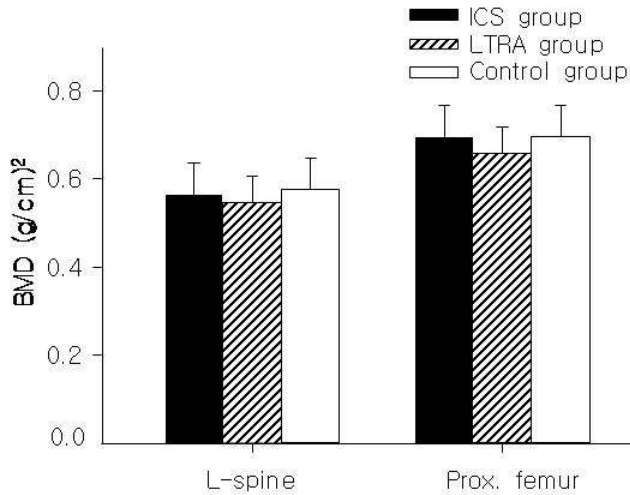


Fig. 1. Bone mineral density (BMD) in the lumbar spine and proximal femur of patients treated with inhaled corticosteroids (ICS group), of those treated with leukotriene receptor antagonist (LTRA group), and of healthy children (Control group).

에 유의한 차이가 없었고[요추: ICS군 5명(19.2%) vs. LTRA군 1명(6.7%) vs. 정상군 7명(23.3%), $P=0.391$; 대퇴골 상부: ICS군 4명(15.5%) vs. LTRA군 2명(13.3%) vs. 정상군 2명(6.7%), $P=0.566$], Z-점수 -2.5 미만인 골다공증에 해당하는 환자는 세 군 모두에서 한 명도 관찰되지 않았다. 로지스틱 회귀 분석으로 평가한 골감소증의 위험도 또한 ICS군에서 증가되지 않았다(Table 2).

3. 세 군의 혈청 BALP 농도

혈청 BALP 농도의 평균과 표준편차는 ICS군과 LTRA군에서 각각 $137.13 \pm 35.04 \text{ U/L}$ 과 $141.85 \pm 36.68 \text{ U/L}$ 로 정상군의 $115.18 \pm 36.12 \text{ U/L}$ 에 비해 유의하게 높은 소견을 보였다($P=0.017$, $P=0.025$, respectively) (Fig. 2).

4. ICS 사용과 골밀도 Z-점수의 변화

ICS군의 골밀도 Z-점수는 요추와 대퇴골 상부에서 모두 ICS의 총축적 용량, 최근 6개월간 하루 평균, 사용 기간, 사용 시작 연령과 유의한 상관 관계를 보이지 않았다(Fig. 3). 본 연구 대상 환자에서 ICS 총 축적 용량은 최소 14.4 mg에서 최대 603.0 mg으로 넓은 범위에 걸쳐 있었다. 따라서 기존에 보고된 연구¹¹⁾를 참고로 중앙값인 126.0 mg을 기준으로 고축적 용량군($\geq 126.0 \text{ mg}$, 13명)과 저축적 용량군($< 126.0 \text{ mg}$, 13명)의 골밀도 Z-점수를 비교하였다. 요추의 Z-점수는 고축적 용량군에서 $-0.03 \pm$

Table 2. Odds Ratio of Osteopenia in the 2 Asthma Groups

Groups	Osteopenia*	OR	95% CI	P value
ICS group	L-spine	0.30	0.032–2.849	0.294
	Prox. Femur	0.51	0.089–2.939	0.453
LTRA group	L-spine	1.28	0.351–4.649	0.709
	Prox. Femur	0.24	0.043–1.303	0.098

*Osteopenia was considered if Z-score was from -1 to -2.5. Abbreviations: ICS, inhaled corticosteroid; LTRA, leukotriene receptor antagonist; L-spine, lumbar spine; Prox. femur, proximal femur

Table 1. Clinical Features of Study Subjects

	ICS Group (n=26)	LTRA Group (n=15)	Normal Control (n=30)	P value
Age (yr)	8.99±1.70	7.91±1.54	9.02±1.66	0.083
Gender (M:F)	16:10	9:6	18:12	0.090
BMI (kg/m ²)	18.98±3.50	17.20±2.19	17.02±2.44	0.055
Bone age (yr)	8.82±1.90	7.83±1.52	8.56±1.88	0.259
Asthma onset age (yr)	6.02±2.29	6.88±1.95	NA	0.231
Asthma duration (yr)	2.96±1.45	1.03±0.65	NA	0.002
Asthma severity (mild : moderate)	23:3	15:0	NA	0.244
FEV ₁ (% predicted)	84.36±14.35	88.38±5.34	NA	0.478
FEV ₁ /FVC (%)	82.16±7.23	81.61±7.36	NA	0.824

Data are presented as means±SD. Abbreviations: ICS, inhaled corticosteroid; LTRA, leukotriene receptor antagonist; BMI, bone mineral density; FEV₁, Forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; NA, not applicable

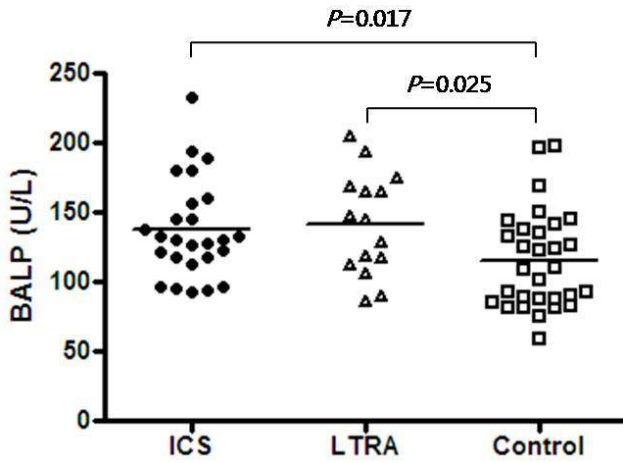


Fig. 2. Bone-specific alkaline phosphatase (BALP) levels in patients treated with inhaled corticosteroids (ICS group), in those treated with leukotriene receptor antagonist (LTRA group), and in healthy children (Control group).

0.77, 저축적 용량군에서 -0.42 ± 0.78 로 유의한 차이가 없었으며 ($P=0.216$), 대퇴골 상부에서도 각각 0.05 ± 0.02 와 -0.29 ± 0.83 로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.353$). 사용중인 ICS의 종류에 따른 골밀도 Z-점수의 차이는 없었다(오추: BUD 0.40 ± 0.54 , FP -0.21 ± 0.72 , $P=0.860$; 대퇴골 상부: BUD -0.11 ± 0.62 , FP -0.16 ± 0.08 , $P=0.820$). 다중 회귀 분석에서 ICS군의 기본폐기능, 천식의 중증도, 천식 시작 연령, 천식 유병기간 등은 골밀도 Z-점수에 유의한 영향을 미치지 않았다(Table 3).

고찰

본 연구 결과 소아 천식 환자에서 저-중간 용량의 ICS 사용이 골밀도에 유의한 영향을 미치지 않았고, 골형성 지표인 BALP는 오히려 증가되었다. ICS 군에서 골감소증의 위험도는 정상군에 비해 유의하게 높지 않았으며, ICS 사용과 관련된 변수, 즉 하루 평균 사용량, 총 축적 용량, 사용 기간, 투여 시작 연령과 골밀도

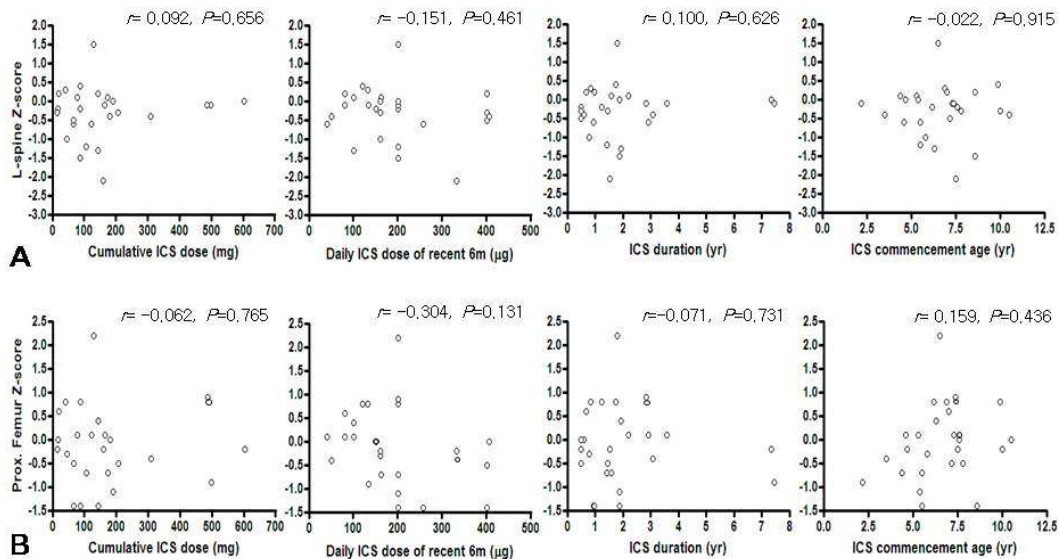


Fig. 3. Relationship between the Z-score of bone mineral density (BMD) and parameters pertaining to the use of inhaled corticosteroids (ICS) in the ICS group.

Table 3. Potential Compounding Factors Affecting the Z-score of Bone Mineral Density in the ICS Group

	Lumbar spine			Proximal Femur		
	Regression coefficient (95% CI)	β	P value	Regression coefficient (95% CI)	β	P value
Gender (M:F)	0.025 (-0.564-0.634)	0.025	0.905	0.067 (-0.596-0.821)	0.067	0.746
FEV ₁ (% predicted)	-0.184 (-0.027-0.010)	-0.184	0.369	0.092 (-0.017-0.027)	0.092	0.654
FEV ₁ /FVC (%)	-0.060 (-0.047-0.035)	-0.060	0.770	0.024 (-0.046-0.052)	0.024	0.906
Asthma severity, mild: moderate	-0.238 (-1.401-0.372)	-0.238	0.243	-0.065 (-1.246-0.913)	-0.065	0.753
Asthma onset age (yr)	-0.048 (-0.144 to 0.115)	-0.048	0.816	0.248 (-0.058 to 0.240)	0.248	0.221
Asthma duration (yr)	0.149 (-0.074 to 0.156)	0.149	0.468	-0.203 (-0.202 to 0.069)	-0.203	0.320

Abbreviations : ICS, inhaled corticosteroid; BMI, body mass index

Z-점수 사이에 유의한 상관 관계는 관찰되지 않았다.

소아기는 성인보다 골 교체(bone turnover)가 많고, 평균 30세 경에 도달하는 최대 골량을 획득함에 있어서 매우 중요한 시기이다⁶⁾. 따라서 이 시기에 정상적인 골량을 획득하지 못하면 최종 신장의 감소와 성인기의 골다공증의 위험성이 증가한다⁵⁾. 정상적인 골량의 획득에는 성장 호르몬, 성 호르몬, 유전과 같은 내인적 요인 외에 중증 전신 질환, 신체 활동량, 영양 상태, 비타민 D, 칼슘 섭취, 환경원제, 스테로이드와 같은 약제 등의 외인적 요인이 작용한다⁶⁾.

이러한 요인들 중에서 스테로이드는 조골세포의 활성을 억제하고 세포 자멸을 유도하여 골기질의 형성을 감소시켜 결국 골형성을 억제하고 골흡수를 증가시킴으로써 골 소실을 초래할 수 있다^{16, 17)}. 이러한 뼈에 대한 스테로이드의 영향에 있어서 기도에 국소적으로 사용되는 ICS는 전신 스테로이드에 비해 그 위험도가 낮다고 하겠지만, 일부는 전신적 생체이용성(systemic bioavailability)을 보여 골대사에 영향을 주게 된다⁶⁾. 기도에 들어온 ICS의 3/4은 전신 순환을 통해 조직이나 기관에 작용을 나타내기 때문에 국소 제제임에도 불구하고 전신 부작용을 야기할 가능성을 갖는다⁶⁾.

경구용 스테로이드가 골대사에 미치는 영향은 투여 직후부터 시작되어 대개 첫 6개월 이내에 현저하게 이루어지기 때문에 최소 6개월 이상의 ICS 사용이 골밀도와 골절에 미치는 위험에 대한 연구들이 시행되어왔다. 이러한 연구의 결과들이 모두 일관되지는 않지만, 중간 용량 이하의 ICS의 사용은 성인과 소아 모두에서 골밀도에 의미 있는 영향을 미치지 않는다는 보고가 대다수이다^{4, 8, 18-20)}. 소아를 대상으로 한 가장 광범위한 연구는 1,041명의 천식 환자를 세 군으로 나누어 각각 BUD 400 µg/day, nedrocromil 및 위약을 4-6년 동안 사용한 Childhood Asthma Management Program (CAMP) 연구의 결과이며, 세 군간에 골밀도의 증가에 유의한 차이를 보이지 않았다¹⁹⁾. 또한 각각 87명의 천식 환자에게 중간 용량의 ICS인 FP 200 µg/day와 nedrocromil을 2년 동안 투여한 전향적 연구에서는 통계적으로 유의한 차이는 아니었지만 FP 투여군에서 평균 골밀도 증가율이 더 높은 결과를 보여 오히려 적절한 ICS 사용의 필요성을 증명하였다⁸⁾. 그러나 고용량 ICS를 사용한 경우는 골밀도의 유의한 변화가 관찰되어 주기적인 골밀도 검사가 요구되며^{9, 14, 20)}, 특히 성인에서는 용량 의존적인 변화를 일으키는 것으로 보고된다^{21, 22)}.

반면에 최근 보고된 다른 연구에서는 최소 6개월 이상 사용한 중간 용량 (평균 286 µg/day)의 FP를 사용한 평균 12.3세의 천식 환자군에서 -1 표준 편차 이하의 낮은 골밀도를 보인 환자들의 비율이 유의하게 높았다²³⁾. 이처럼 아직까지도 ICS의 사용이 골밀도의 변화에 미치는 영향에 대해서는 논란이 있어 지속적인 연구가 필요한 실정이며, 특히 최대 골량에 도달하는 시기인 20-35세까지의 전향적 연구는 아직까지 이루어지지 않았다. 한편 최근 CAMP 연구 중¹⁰⁾ 877명의 추적 관찰에 따르면 7년 동안 사용된 ICS의 총 축적 용량은 남아에서 용량에 의존적이지는 않았

으나 골밀도의 증가를 유의하게 억제하여, 장기간 스테로이드의 사용이 골밀도의 증가에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러나 이들의 잦은 경구용 스테로이드의 사용(≥ 5 courses/7 years)이 더욱 유의하게 골밀도 증가의 억제와 골감소증 위험도의 증가를 유발하였기 때문에, 오히려 ICS를 적절하게 사용하여 경구용 스테로이드의 사용이 필요한 전식의 악화를 줄이는 것이 골밀도의 증가에 더 안전할 것이라고 하였다.

골밀도의 측정 외에도 혈액이나 소변에서 골형성과 흡수의 변화를 반영하는 다양한 생화학적 지표들을 측정할 수 있는데, 일반적으로 스테로이드에 의한 골대사의 영향 평가에서 골형성 지표 특히 BALP는 조골세포에서 분비되며 골형성의 활성도를 반영하는 민감도와 특이도가 높아 임상에서 주로 이용된다²⁴⁾. 본 연구 결과 BALP 농도는 예상과는 달리 천식 환자군에서 정상대조군에 비해 오히려 유의하게 높았는데, 다른 연구에서도 ICS 사용 후에 골형성 지표가 증가된 보고들을 찾아 볼 수 있다^{25, 26)}. 그 이유는 본 연구에서 ICS 사용군에서 골대사를 정상화하려는 신체의 보상 기전, 또는 각 군의 신체 활동량이 평가되지 않았지만 ICS군에서 골형성을 촉진하는 충분한 신체 활동이 이루어진 효과로 인한 결과 또는 ICS 사용 초기에 의미 있는 변화를 보인 지표들이 시간 경과에 따라 신체에서 골대사를 안정화시키려는 보상 기전에 의하여 이차적으로 그 변화가 둔화되기 때문일 가능성도 제시된다^{9, 27)}.

본 연구에서는 고용량 ICS를 사용중인 환자가 없어 이에 대한 골밀도와 골대사의 영향을 평가하지 못한 제한점이 있다. 그러나 ICS 총 축적 용량의 중앙값을 기준으로 한 고용량, 저용량의 비교에서 기존의 보고와¹¹⁾ 같이 골밀도에 대한 유의한 차이가 관찰되지 않았다는 점은 주목할 만한 결과로 생각된다. 또한 환자별 ICS 사용 순응도의 차이와 비강용 스테로이드제의 사용에 의한 영향을 분석에 포함하지 못하였지만, 이러한 점을 감안하더라도 저용량 ICS 사용의 골밀도와 골대사에 대한 안전성을 결정하는데는 무리가 없을 것으로 판단된다.

결론적으로 본 연구는 천식 소아에서 저용량의 ICS가 골밀도와 골대사에 유해한 영향을 미치지 않는 결과를 보였다. 비록 아직까지 ICS의 전신 부작용에 대한 우려가 완전히 해결되지는 않았지만, 적절한 유지 치료를 시행하지 않아 생기는 반복적인 천식의 악화로 주기적인 전신 스테로이드 사용의 위험성을 높이는 것을 고려한다면 장기간의 ICS의 사용이 초래하는 뼈에 대한 부작용은 미미하다고 하겠다. 따라서 ICS의 전신 부작용에 대한 환자나 보호자의 과도한 우려와 잘못된 인식으로 인해 약물 순응도가 감소되는 것을 막기 위한 교육과 함께, 전신 부작용을 막기 위한 가능한 ICS의 최저 유효 용량을 사용하려는 노력과 골감소증의 위험 요인에 대한 적절한 관리가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 소아 천식에서 흡입용 스테로이드의 장기간 사용이 골

밀도와 골대사에 미치는 영향에 대해 알아보하고자 하였다.

방 법 : 고려대학교 안암병원 소아청소년과에서 천식으로 진단되어 최소 6개월 이상 ICS를 사용 중인 만 6세에서 12세 사이의 환자(ICS군: 26명)를 대상으로 하였다. 대조군으로 연령 및 성별이 일치하면서 LTRA만을 사용한 천식 환자(LTRA군: 15명)와 골밀도에 영향을 미칠 만한 기저 질환이 없는 정상 소아(정상군: 30명)를 선정하여 이중 에너지 X-선 흡수법으로 요추와 대퇴골 상부에서 골밀도를 측정하고, 골대사에 대한 영향은 혈청 골-특이 알칼리인산효소(BALP)를 측정하여 평가하였다.

결 과 : ICS군의 요추 골밀도는 $0.57 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$ 로 LTRA군($0.55 \pm 0.06 \text{ g/cm}^2$) 및 정상군($0.58 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$)과 유의한 차이를 보이지 않았고($P=0.254$), 대퇴골 상부의 골밀도도 ICS군에서 $0.70 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$ 로 LTRA군($0.66 \pm 0.06 \text{ g/cm}^2$) 및 정상군($0.70 \pm 0.07 \text{ g/cm}^2$)과 유의한 차이가 없었다($P=0.297$). 골밀도 Z-점수 또한 세 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(요추: ICS군 -0.22 ± 0.78 vs. LTRA군 -0.16 ± 0.47 vs. 정상군 -0.19 ± 0.83 , $P=0.963$; 대퇴골 상부: ICS군 -0.12 ± 0.93 vs. LTRA군 0.16 ± 0.59 vs. 정상군 -0.04 ± 0.67 , $P=0.560$). 혈청 BALP 농도는 ICS군과 LTRA군에서 정상군에 비해 유의하게 높은 소견을 보였다($P=0.021$). ICS군에서 ICS의 최근 6개월간 사용량, 총 누적 용량, 사용 기간, 투여 시작 연령과 골밀도 Z-점수는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(모두 $P>0.05$).

결 론 : 천식 환자에서 저용량의 ICS 사용은 골밀도에 유의한 영향을 미치지 않음을 확인하여, ICS의 부작용에 대한 과도한 우려를 막고 치료 순응도를 높이는데 도움이 될 것으로 생각한다.

References

- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
- Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S94-138.
- Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr* 2006;53:101-10.
- Allen DB. Systemic effects of inhaled corticosteroids in children. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:440-4.
- Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med* 2006;100:1307-17.
- Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S1-40.
- Griffiths AL, Sim D, Strauss B, Rodda C, Armstrong D, Freezer N. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:116-21.
- Roux C, Kolta S, Desfougères JL, Minini P, Bidat E. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003;111:e706-13.
- Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P, Holmes S, Nery L, Wilson KB. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:188-93.
- Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC; CAMP Research Group. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood asthma management program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008;122:e53-61.
- Bahceciler NN, Sezgin G, Nursoy MA, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma. *J Asthma* 2002;39:151-7.
- Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
- National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma expert panel. Report 2. Bethesda, MD: US Dept of Health and Human Services, 1997. NIH publication 97-4051.
- Harris M, Hauser S, Nguyen TV, Kelly PJ, Rodda C, Morton J, et al. Bone mineral density in prepubertal asthmatics receiving corticosteroid treatment. *J Paediatr Child Health* 2001;37:67-71.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
- Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454-7.
- Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:178-83.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group (CAMP study). Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
- Jones G, Ponsonby AL, Smith BJ, Carmichael A. Asthma, inhaled corticosteroid use, and bone mass in prepubertal children. *J Asthma* 2000;37:603-11.
- Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78.
- Sivri A, Coplu L. Effect of the long-term use of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic women. *Respirology* 2001;6:131-4.
- Mainz JG, Sauner D, Malich A, John S, Beyermann H, Mentzel HJ, et al. Cross-sectional study on bone density-related sonographic parameters in children with asthma: correlation to therapy with inhaled corticosteroids and disease severity. *J Bone Miner Metab* 2008;26:485-92.
- Akil I, Yuksel H, Urk V, Var A, Onur E. Biochemical markers of bone metabolism and calciuria with inhaled budesonide therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:511-5.
- Chay OM, Goh A, Lim WH, Leong KH, Lou J. Effects of

- inhaled corticosteroid on bone turnover in children with bronchial asthma. *Respirology* 1999;4:63-7.
- 26) Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999;54:223-9.
- 27) Woodcock A. Effects of inhaled corticosteroids on bone density and metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S456-9.