

골반부 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자의 골밀도 변화와 관련 인자 분석

고신대학교 의과대학 *가정의학교실, †방사선종양학교실

이 순 신* · 정 태 식†

목적: 골반부 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자에서 골밀도 검사 부위인 요추부위와 대퇴골 경부에서 방사선 치료 범위에 인접한 부위와 원격 부위의 골밀도 양상 및 골밀도 관련 인자와의 관련성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 고신대학교 복음병원 방사선 종양학과에서 골반부 방사선 치료를 받고 외래에서 추적 관찰하면서 2002년 11월부터 2006년 12월까지 골밀도 검사를 받은 자궁경부암 환자중 96명을 대상으로 제 1 요추부위, 제 4 요추부위와 대퇴골 경부 전체 부위에서 T-score와 Z-score를 조사하여 각 평균치가 각 부위별로 유의하게 차이가 있는지 분석하였다. 환자군의 특성과 관련하여 연령, 체중, 체질량 지수(BMI), 방사선 치료 종료 후 골밀도 검사일 까지의 경과 기간, 자궁강내 근접치료(ICR) 추가 유무, 여성 호르몬 치료(HRT) 여부에 따른 T-score와의 관계를 각 부위별로 분석하였다.

결과: 전체 연령대의 각 부위별 T-score의 평균치는 제 1 요추부위가 -1.94, 제 4 요추부위가 -0.42, 대퇴골 경부 전체가 -0.53이었고 각 부위별 Z-score의 평균치는 제 1 요추부위가 -1.11, 제 4 요추부위가 -0.40, 대퇴골 경부 전체가 -0.48이었다. 제 4 요추부위 및 대퇴골 경부의 T-score와 Z-score는 제 1 요추부위와 유의한 차이를 보였으나($p < 0.05$), 제 4요추부위와 대퇴골 경부사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 60세 미만의 연령군에서도 같은 결과를 보였다. 각 부위별 T-score 모두에서 연령, ICR 여부 변수에 대해서 유의한 음의 상관 관계를 보였고($p < 0.05$), 체중, HRT 여부 변수에 대해서는 유의한 양의 상관 관계를 보였다($p < 0.05$). 체질량 지수에 대해서는 제 4 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score와 유의한 양의 상관 관계를 보였다($p < 0.05$). 각 변수들이 각 부위별 T-score에 미치는 고유한 영향력을 알아보기 위한 다중 회귀 분석에서 연령은 제 1 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score와 유의한 음의 연관을 보였으나($p < 0.05$) 제 4 요추부위와는 유의한 연관이 없었다. 체중은 각 부위 모두에서 T-score와 유의한 양의 연관을 보였다($p < 0.05$). ICR 여부 변수는 제 1 요추부위의 T-score와만 유의한 음의 연관을 보였다($p < 0.05$). HRT 여부 변수는 제 4 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score와 유의한 양의 연관을 보였다($p < 0.05$).

결론: 본 연구에서는 제 4 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score와 Z-score가 제 1 요추부위의 값보다 유의하게 높은 결과를 보였는데 일반인을 대상으로 한 일부 연구와는 다른 결과였다. 각 부위 간의 의미있는 차이에 대해서 노화나 다른 요인의 영향을 고려해 볼 수 있으며 방사선 치료 범위에 인접하거나 포함된 부위에서 더 높은 T-score와 Z-score를 보인 점에서 그 중 방사선의 영향도 부분적으로 작용하였을 것으로 생각된다. 방사선 치료 환자군의 골밀도 특성의 임상적인 의미에 대한 장기간의 추가적인 연구가 필요하며 이에 따라서 방사선 치료 환자에서 골밀도 검사에 의한 골다공증의 진단에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

핵심용어: 방사선치료, 골밀도, T-score, 자궁경부암

서 론

이 논문은 2008년 10월 20일 접수하여 2008년 12월 15일 채택되었음.
책임저자: 정태식, 고신대학교 복음병원 방사선종양학과
Tel: 051)990-6392, Fax: 051)990-3040
E-mail: jtsig@kosin.ac.kr

골다공증은 전신성 골 질환 중 가장 흔한 질환으로 골량이 감소하고 골 조직의 미세구조 손상이 동반되어 골절의 위험이 증가된 상태이다.¹⁾ 일반적으로 노인에서 유병률이 높으며 골절을 유발하여 많은 합병증과 의료비의 증가를

초래하고 이로 인해 환자 뿐 아니라 사회적으로도 큰 문제가 되고 있다.²⁾

골다공증의 진단을 위하여 흔히 골밀도 검사가 이용되고 있는데 골밀도 검사는 ISCD (International Society for Clinical Densitometry)에서 65세 이상의 여성, 골다공증의 위험인자를 갖고 있는 65세 미만의 폐경후 여성, 70세 이상의 남성, 골다공증성 골절 병력이 있는 성인, 낮은 골량이나 골소실과 연관된 질환이 있는 성인, 낮은 골량이나 골소실을 유발하는 약제를 복용하는 성인, 골다공증 약물 치료를 고려하는 경우, 골다공증 치료 효과 판정 등에 이용할 것을 권고하고 있다.³⁾

방사선으로 인해라도 골절의 위험이 증가할 수 있으며, 방사선으로 인한 일반적인 골 손상 및 합병증에는 골감소증(osteopenia), 골경화증(osteosclerosis), 골괴사증(osteonecrosis), 부전 골절(insufficiency fracture), 골의 악성종양(sarcomatous transformation) 등이 있다.⁴⁾ 또한 방사선은 골량의 감소 없이 골의 강도(bone strength)를 감소시켜 쉽게 골절이 발생할 수도 있다.⁵⁾

또한 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자들은 고령, 폐경 상태 또는 방사선 치료로 인한 조기 폐경 등으로 인한 골다공증의 위험성도 함께 가지고 있어 골절의 위험성이 더 증가할 수 있으므로 방사선 치료 후 골절 위험의 평가를 위해 정기적인 골밀도 검사가 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 골밀도 검사 부위로 제 1 요추부위(L1)에서 제 4 요추부위(L4)와 대퇴골 경부 전체(F)를 검사하고 있다. 요추부위(L1~L4)는 골반부 방사선 치료범위에 포함되지 않지만 치료범위 주변에 위치하며 대퇴골 경부의 경우는 치료방향에 따라 치료범위 안에 포함된다. 따라서 방사선의 확산(divergence)에 의한 반음영(penumbra),⁶⁾ 산란(scattering)이나 치료방향으로 인해 검사부위가 방사선의 영향을 받을 것으로 생각되며, 방사선의 영향은 치료범위로부터 떨어진 정도에 따라 차이가 있을 것으로 생각된다.

골밀도에 관한 많은 연구들 중 골반부 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자를 대상으로 골밀도의 양상과 연관 인자들에 대한 연구는 매우 드물다.

Chen 등의 연구 결과에 의하면 골반부 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자군과 정상 대조군 사이에서 의미있는 골밀도 차이는 없었고 제 2 요추부위와 제 5 요추부위간의 골밀도 차이도 의미있는 변화가 없는 것으로 조사되었으나 통계학적으로 유의하지는 않았지만 정상 대조군에 비해 환자군에서 제 5 요추부위가 제 2 요추부위보다 골밀도가 높은 경향을 보인다고 보고하였다.⁷⁾

이에 저자는 골반부 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환

자에서 요추부위와 대퇴골 경부에서 방사선 치료 범위에 인접한 부위와 원격 부위의 골밀도 양상 및 골밀도 관련 인자와의 관련성을 조사하여 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자에서의 골밀도의 특성을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

고신대학교 복음병원 방사선종양학과에서 골반부 방사선 치료를 받고 외래에서 추적 관찰 중인 자궁경부암 환자 중에서 2002년 11월부터 2006년 12월까지 골밀도 검사를 받은 111명의 환자를 대상으로 후향적으로 자료를 수집하였다.

과거 척추나 고관절 수술을 받은 환자, 골밀도 검사 시 촬영 사진에서 심한 퇴행성 변화를 보인 환자, 대동맥주위 림프절 전이 등으로 전골반 부위보다 더 넓은 범위에 방사선 치료를 받은 환자, 원발성 병변 주변(요추, 질)에 전이 또는 재발하여 추가 치료를 받은 환자를 제외한 총 96명의 환자를 대상으로 자료를 분석하였다.

자궁경부암에 대해 6 MV 광자선으로 전후 좌우 4방향에서 방사선을 조사하는 4문 조사법으로 방사선 치료를 하였다. 골반부 외부 방사선 치료 범위로 상측 경계를 L4~L5 사이로, 하측 경계를 폐쇄구멍(obturator foramen)의 아래로, 좌우 양측 경계를 진골반(true pelvis)에서 2 cm 밖으로 잡았다. 여기에 전후면 방사선 조사시 양측 대퇴골 두부 이하를 방사선 차폐물로 차폐하였다. 수술의 적응증이 되지 않은 경우 치료 선량으로 총 46 Gy를 1.15 Gy씩 1일 2회 나누어 조사하거나 총 50.4 Gy를 1.8 Gy씩 1일 1회 나누어 조사하였고 외부 방사선 치료에 추가하여 코발트(⁶⁰Co) 동위원소를 이용한 자궁강내 근접 치료(intracavitary radiotherapy, ICR)를 하였다. 강내치료는 A점에 3.5 Gy씩 주 2회로 총 6회 또는 8회 시행하거나 3 Gy씩 주 3회로 총 8~9회 시행하였다. 수술후 방사선 치료의 경우 총 57.5 Gy를 1.15 Gy씩 1일 2회 나누어 조사하거나 총 50.4~63 Gy를 1.8 Gy씩 1일 1회 조사하였다.

2. 연구 방법

골밀도는 미국 Lunar사의 DPX Expert(Lunar Corp., USA)를 사용하여 이중에너지 방사선 흡수법(Dual energy X-ray Absorptiometry, DXA)으로 제 1~4 요추부위와 대퇴골 경부 전체의 골밀도를 측정하였다. 방사선 치료 범위의 상측 경계부에서 가장 떨어진 제 1 요추부위 및 가장 근접한 제

4 요추부위와 대퇴골 경부 전체부위에서 측정된 각각의 골밀도와 관련된 T-score와 Z-score를 조사하였다. T-score는 젊은 성인의 최대 골밀도의 평균값에서 몇 표준편차만큼 떨어져 있는지를 표시하는 값으로써 골절의 위험도를 반영하며, Z-score는 같은 연령대의 평균 골밀도 값에서 몇 표준편차 만큼 떨어져 있는지를 표시하는 값으로써 현재의 골밀도 값이 얼마나 병태적인가를 반영하고 있다.⁸⁾

모든 대상자들은 골밀도 측정 시 전자 측정기에 의해 키와 체중을 직접 측정하였으며, 키와 체중의 실측치를 이용하여 「체중(kg)/키의 제곱(m²)」의 계산공식으로 체질량 지수(Body Mass Index, BMI)를 산출하였으며 비만의 분류는 아시아 태평양 기준을 이용하였다. 의무기록지를 참조하여 방사선 치료 종료 후 골밀도 검사일까지의 경과 기간(개월 수), ICR 추가 유무, 갱년기 증상 조절 및 골다공증 예방을 위한 여성 호르몬 치료(hormonal replacement therapy, HRT) 여부에 대해 조사하였다.

3. 통계적 분석

각 부위별 T-score와 Z-score의 평균치가 각각 부위별로 통계학적으로 유의하게 차이가 있는지 ANOVA 및 post-hoc test를 이용해 분석하였다. 노화에 의한 퇴행성 변화가 T-score에 미치는 영향을 감안하여 Z-score를 함께 분석하였고 아울러 60세 미만의 연령군만을 대상으로 같은 분석을 하였다.

환자군의 특성과 관련하여 연령, 체중, BMI, 방사선 치료 종료 후 골밀도 검사일까지의 경과 기간, ICR 추가 유무, HRT 여부에 따른 골밀도 관련 T-score와의 관계를 각 부위별로 알아보기 위해 상관 분석(Pearson correlation) 및

다중 회귀 분석(multiple linear regression)을 시행하였다.

통계 프로그램은 SPSS 12.0 for Windows (Korean version)을 이용하였다. 통계적 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 환자 대상군의 일반적 특성

연구 대상자의 평균 연령은 59.5세로 50대와 60대가 전체의 62%를 차지했다. BMI에 따라 저체중군은 4명(4%), 정상체중군은 30명(31%), 과체중군은 22명(23%), 비만군은 40명(42%)이었다. ICR를 받은 경우가 많았고, 여성 호르몬 치료군은 적었다(Table 1).

2. 각 부위별(L1, L4, F) T-score, Z-score 평균치의 비교

전체 연령대의 T-score와 Z-score는 둘 다 각 부위별로 비교 시 제 4 요추부위(L4) 및 대퇴골 경부(F)는 제 1 요추부위(L1)와 유의한 차이를 보였으나 제 4 요추부위(L4)와 대퇴골 경부(F)사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 60세 미만의 연령군에서도 같은 결과를 보였다(Table 2).

3. 대상자의 일반적 특성들과 각 부위별 T-score와의 상관 관계

모든 부위별 T-score는 연령, ICR 여부에 대해서 유의한 양의 상관관계를 보였고, 체중, HRT 여부에 대해서는 유의한 양의 상관관계를 보였다. 체질량 지수에 대해서는 제 4 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score와 유의한 양의 상관관

Table 1. General Characteristics of Study Subjects (N=96)

Variables	N (%)	Mean±SD*	Minimum	Maximum
Age (years)		59.5±10.1	37	79
	< 50			
	50~59			
	60~69			
	≥70			
Height (cm)		153.5±5.7	139.0	166.7
Weight (kg)		58.1±9.4	39.0	84.5
BMI [†] (kg/m ²)		24.7±3.6	16.6	33.9
Post-RT duration [‡] (months)		49.2±40.0	1.0	227.0
ICR [§]	Yes			
	No			
HRT	Yes			
	No			

*standard deviation, [†]body mass index, [‡]Post-RT (radiotherapy) duration is the elapsed time since radiotherapy has completed, [§]intracavitary radiotherapy, ^{||}hormonal replacement therapy

Table 2. T-score and Z-score at Different Site* (Mean±SD[†])

	1 st lumbar spine (L1)	4 th lumbar spine (L4)	Femur neck	p-value [†]	p-value [§]
Total age (N=96)					
T-score	-1.94±1.27	-0.42±1.60	-0.53±1.15	< 0.001	< 0.05
Z-score	-1.11±1.21	0.40±1.44	0.48±1.02	< 0.001	< 0.05
Age < 60 year (N=50)					
T-score	-1.42±1.02	0.18±1.32	-0.13±1.11	< 0.001	< 0.05
Z-score	-1.27±1.22	0.32±1.44	0.31±1.13	< 0.001	< 0.05

*T-score and Z-score at different sites are compared by one way ANOVA and post-hoc test, [†]standard deviation, [‡]by ANOVA, [§]by post-hoc test: there was significant difference between L1 and L4 as well as significant difference between L1 and femur neck, but no significant difference between L4 and femur neck

Table 3. Correlation between T-score and Variables at Different Site*

	T-score		
	1 st lumbar spine (L1)	4 th lumbar spine (L4)	Femur neck
Age	-0.449 [¶]	-0.377 [¶]	-0.429 [¶]
Weight	0.243 [#]	0.348 [¶]	0.350 [¶]
BMI [†]	0.164	0.252 [#]	0.242 [#]
Duration [‡]	0.067	0.160	0.117
ICR [§]	-0.293 [¶]	-0.220 [#]	-0.246 [#]
HRT	0.283 [¶]	0.369 [¶]	0.407 [¶]

*values are pearson's correlation coefficients, [†]body mass index, [‡]duration: the time elapsed since radiotherapy has completed, [§]intracavitary radiotherapy, ^{||}hormonal replacement therapy, [¶]p<0.01, [#]p<0.05

계를 보았다(Table 3).

4. 연령, 체중, HRT 여부, ICR 여부와 각 부위별 T-score와의 다중 회귀 분석

대상자의 특성들 중에서 각 변수들 간에 높은 Pearson 상관계수를 보이는 연령, 체중, BMI, HRT 여부 변수, ICR 여부 변수를 선택하여 각 변수들의 상호작용을 보정한 후의 각 변수들이 각 부위별 T-score에 미치는 고유한 영향력을 알아보기 위해 다중 회귀 분석을 하였는데 체중과 BMI와의 매우 강한 상관 관계 때문에 다중 공선성(multicollinearity)의 문제가 있어 개별 변수들의 유의성 검정을 위해 체질량 지수를 제외하고 다중 회귀 분석을 하였다.

4개의 독립변수(연령, 체중, ICR 여부, HRT 여부)들은 각 부위별로 제 1 요추부위의 T-score 변동의 27.5%, 제 4 요추부위의 T-score 변동의 29.1%, 대퇴골 경부의 T-score 변동의 34.0%를 설명하였다.

연령은 제 1 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score와 유의한

Table 4. Factors Relating to T-score at Different Site by Multiple Regression Analysis

Dependent variables	Independent variables	Standardized coefficients	R ²	p-value
T-score at 1 st lumbar spine (L1)			0.275	< 0.001
	Age	-0.316		0.002
	Weight	0.202		0.035
	ICR* HRT [†]	-0.210 0.081		0.035 0.410
T-score at 4 th lumbar spine (L4)			0.291	< 0.001
	Age	-0.190		0.060
	Weight	0.305		0.002
	ICR* HRT [†]	-0.157 0.214		0.108 0.030
T-score at femur neck (F)			0.340	< 0.001
	Age	-0.234		0.017
	Weight	0.296		0.001
	ICR* HRT [†]	-0.163 0.235		0.084 0.014

*intracavitary radiotherapy, [†]hormonal replacement therapy

음의 연관을 보였으나 제 4 요추부위와는 유의한 연관이 없었다. 체중은 각 부위 모두에서 T-score와 유의한 양의 연관을 보였다. ICR 여부 변수는 제 1 요추부위의 T-score와만 유의한 음의 연관을 보였다. HRT 여부 변수는 제 4 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score와 유의한 양의 연관을 보였으나 제 1 요추부위와는 유의한 연관이 없었다(Table 4).

고안 및 결론

본 연구에서는 제 4 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score

와 Z-score가 제 1 요추부위의 값보다 더 높은 결과를 보였는데 이는 방사선 치료 범위에 인접하거나 부분적으로 포함된 부위에서 높은 T-score와 Z-score를 보여 방사선의 영향과의 관련성을 의심해 볼 수 있는 소견이라 생각된다.

Sahota 등은 폐경 초기의 일반 여성(45~60세) 150명을 대상으로 개별적인 요추부위의 T-score의 차이를 분석한 결과 각 요추부위간에 T-score의 넓은 변이를 보였으며, 제 4 요추부위의 T-score가 가장 낮은 경우가 제일 많았고, 그 다음이 제 1 요추부위였고, 제 2 요추부위가 가장 적었다고 보고하였다.⁹⁾ 비록 이 연구 대상군이 본 연구의 대조군으로 사용되기에는 적합하지 않은 점이 있고 인종별, 나라별 차이가 있을 수 있지만 일반인을 대상으로 한 개별적인 요추부위의 골밀도 차이에 대한 연구조사가 드물어 이 연구 결과를 참조하여 본 연구 결과와 비교해 본다면 본 연구에서 제 1 요추부위보다 제 4 요추부위의 T-score가 높게 나타난 것은 의미있는 소견으로 볼 수 있으리라 생각된다.

또한 Ryan 등은 1,000명의 정상 여성(40~60세)을 대상으로 연구한 결과 개별적인 요추부위의 골밀도 절대치(g/cm^2)는 제 1 요추부위에서 제 4 요추부위로 내려갈수록 증가하는 결과를 보였으나 개별부위간에 Z-score의 유의한 차이는 없는 것으로 보고하였다.¹⁰⁾ 이 연구결과와 달리 본 연구에서는 60세미만의 연령군에서 제 1 요추부위와 제 4 요추부위의 Z-score가 유의한 차이를 보였다. 따라서 본 연구 결과는 일반인을 대상으로 한 일부 연구들과는 다른 골밀도 양상을 보이는 것으로 생각된다.

골반부 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자군과 정상 대조군을 비교 분석한 이전 연구에 의하면 통계학적으로 유의하지는 않았지만 정상 대조군에 비해 환자군에서 제 5 요추부위가 제 2 요추부위보다 골밀도가 높은 경향을 보인다고 보고하였다.⁷⁾ 이 연구에서는 표본 수가 적고 방사선 치료 후 경과기간이 7년까지인 자료만을 분석하였기에 좀 더 많은 표본 수로 좀 더 긴 기간 추적 관찰해 본다면 통계학적으로 유의한 차이를 보일 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 결과에 대해서 상대적으로 높은 T-score를 보인 것이 방사선의 영향으로 인한 것인지, 아니면 노화에 의한 퇴행성 변화와 같은 다른 요인이 관여된 것인지 분 명치 않다.

노화에 의한 골과 관절의 퇴행성 변화(osteophyte, intervertebral arthrosis) 때문에 척추골의 골밀도가 DXA 검사법으로 실제 골밀도 수치보다 높게 측정될 수 있다. 골밀도 측정을 위해 흔히 사용되는 DXA 검사법은 현재 골밀도 측정의 표준 장비이며 연조직용 저에너지와 골조직용 고 에너지 방사선을 사용해서 투과물질의 방사선 투과율의

차이를 측정하여 물질의 밀도를 산출하는 방식이다.¹¹⁾ 이러한 검사법은 노화 현상으로 인한 골의 퇴행성 변화(osteophyte, sclerosis)가 동반될 경우 골밀도 수치가 실제치보다 높게 나올 수 있는 단점이 있다.¹²⁾

본 연구에서 노화에 의한 퇴행성 변화가 미치는 영향을 줄이기 위해 따로 60세 미만의 연령군 만을 대상으로 해서 일반인을 대상으로 한 일부 연구들과의 간접 비교에서도 요추부위 간에 의미있는 차이를 보였기에 노화 외에 다른 요인의 영향을 고려해 볼 수 있으며 그 중 방사선의 영향도 부분적으로 작용하였을 것으로 생각된다.

골에 대한 방사선의 주된 영향은 골의 위축(atrophy)이다. 이러한 발병기전에 관여하는 인자들로는 혈류 감소를 초래하는 혈관성 변화와 조골세포(osteoblast)의 감소를 일으키는 세포 변화 등이 고려되는 데 이로 인해 결국 골량의 감소를 초래할 것으로 생각하고 있다.¹³⁾

하지만 여러 연구들에서 일치된 결과를 보이지 않았다. 일부 연구에서는 방사선을 받은 부위의 골량 측정에서 골량의 증가를 보이는 경우가 일부 있었는데 골조직의 재생 능력이 여전히 유지되어 미세골절(microfracture) 후에 나타나는 골 재형성(bone remodelling)과 관계가 있을 것으로 생각된다고 하였다.¹³⁾ Reinbold 등의 연구에서도 방사선이 골 무기질 소실을 억제하여 정상 골 조직의 골밀도를 증가시킬 수 있다고 보고하였으나 Hamada 등의 연구에서는 골 무기질 대사를 방해하여 골밀도가 감소되는 결과를 보고 하였다.^{14,15)} 윤 등의 국내 연구결과에 의하면 골반부 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자군의 요추골의 골 무기질 함량(bone mineral content, mg/ml)은 정상 대조군에 비해 현저한 감소를 보였으며, 방사선 조사 범위에 있는 제 5 요추의 골 무기질 함량이 훨씬 낮게 나타나 방사선 조사가 요추골의 골 무기질 함량의 감소에 영향을 끼치는 것으로 보고 하였다.¹⁶⁾ 반면 Stutz 등은 골밀도와 방사선 치료와의 관련성을 발견할 수 없었다고 보고하였다.¹⁷⁾

본 연구의 결과에 대해서 방사선과 관련하여 정확히 설명할 수 없지만 먼저 제 4 요추부위의 경우 치료범위 인접 부위에는 최대선량의 50% 미만의 적은 선량이 들어 가므로⁶⁾ 앞서 언급한 일부 연구의 주장처럼 정상 골의 재생 능력이 어느 정도 잘 유지되어 골 재형성으로 인해 높은 골 밀도를 나타낸 것으로 생각해 볼 수도 있다.

방사선에 의한 골 변화로 일반적으로 골의 위축(atrophy)으로 인한 골감소증을 보이고 시간이 지나면서 나중에 산발적으로 국소적인 골 형성으로 인한 골밀도 증가를 보이는 경화성 변화가 동반되어 비균질적인 골밀도(heterogeneous bone density) 양상을 보이는 경향이 있다.¹⁸⁾ 따라서 치

료범위에 부분적으로 포함되는 대퇴골 경부의 경우 이처럼 방사선에 의한 골 변화 중에서 골 경화성 변화가 동반될 경우에 골밀도 측정에 영향을 주어 골밀도 수치가 높게 측정될 가능성도 생각해 볼 수 있다.

반면에 생역학(biomechanics)적인 측면에서 방사선의 간접적인 영향도 생각해 볼 수 있다. 방사선 치료부위인 골반내 골관절 및 연부 조직의 섬유화로 인해 주변 골에 대한 장력이 증가된다면 이로 인한 물리적 스트레스가 골세포의 재형성과 강화에 있어서 중요한 자극이 되어 골밀도를 증가시킬 수 있기 때문이다.¹⁹⁾

제 4 요추부위의 경우 다중 회귀 분석을 통해 연령과의 유의한 연관성을 보이지 않았는데 이것은 제 1 요추부위와 대퇴골 경부에서 연령과의 일반적인 음의 연관성을 보이는 것과는 다른 결과이다. 대퇴골 경부는 노화와 같은 퇴행성 변화에 영향을 덜 받는 부위로 알려져 있다.²⁰⁾ 그래서 노화에 의한 퇴행성 변화가 잘 일어날 수 있는 부위별 차이를 고려해 볼 때 제 4 요추부위와 대퇴골 경부는 T-score의 평균치가 서로 유의한 차이가 없이 제 1 요추부위보다 높지만 연령과의 관계에서 서로 다른 연관성을 보이므로 제 4 요추부위의 T-score 평균치에 노화에 의한 퇴행성 변화가 부분적으로 영향을 주었을 것으로 생각된다. 따라서 제 4 요추부위의 골밀도는 연령이 높을수록 실제 골밀도보다 높게 측정될 수도 있으므로 골밀도에 대한 해석 시 과평가 가능성에 대해 유의해야 할 것으로 생각된다.

대퇴골 경부의 경우는 피질골의 구성비율이 높아서 해면골의 구성비율이 높은 요추골과는 다른 골 조성 비율을 보여 골 대사량에 따른 골 소실의 차이가 있을 수 있어 직접 비교하기는 어렵다.²¹⁾ 본 연구에서 대퇴골 경부의 T-score가 제 4 요추부위의 T-score와 같이 높게 측정되었는데 방사선의 영향으로 인한 골변화가 있는 것인지 해부학적, 조직학적 차이에 의해 나타난 현상인지는 확인하지 못했다. 다만 대퇴골 경부는 방사선 치료 시 제 4 요추부위와 달리 치료 범위에 부분적으로 포함되는 부위로 방사선이 대퇴골 경부의 골밀도에 미치는 영향 여부를 떠나서 방사선의 영향을 더 많이 받고 있는 부위이다. 실제로 방사선이 골에 미치는 영향 중에서 골량의 변화 없이도 골질의 위험이 높아질 수 있다.⁵⁾ 그러므로 높게 측정된 골밀도만을 가지고 골의 강도를 단순히 평가한다면 골질의 위험성을 간과할 수 있으므로 골밀도 해석에 주의가 필요하다고 생각된다.

2001년 미국 보건원에서 발표한 골다공증의 정의에 따르면 골다공증은 골의 강도(bone strength)가 약화됨으로 골질의 위험이 높아지는 골 질환이며 골의 강도는 골밀도

(bone density)와 골의 질(bone quality)의 통합을 의미한다고 하여 과거의 정의에 비하여 골의 질이라는 개념을 보강하였다.²²⁾ 물론 낮은 골밀도가 골질의 위험에 중요한 요소이지만 골격계의 질적인 변화도 골질의 위험에 영향을 미칠 수 있음을 인식하게 된 것이다. 아울러 다양한 비골격계 인자(nonskeletal factor)도 골질의 위험에 영향을 줄 수 있다.^{23,24)} 따라서 골밀도 검사에 의해 골다공증에 대한 진단을 할 때 골질의 다른 위험인자에 대한 평가가 동시에 이루어질 필요가 있다고 하였다.²⁵⁾

일반적으로 체중이 많이 나갈수록 골밀도가 높은 양상을 보여 골다공증의 위험도를 낮추는 것으로 잘 알려져 있다.²⁶⁾ 본 연구에서도 각 부위 모두에서 체중이 많이 나가는 사람일수록 T-score가 높아지는 유의한 양의 연관성을 보였다.

여성 호르몬이 골밀도에 미치는 영향에 대해서는 일반적으로 여성 호르몬 비치료군에 비해 여성 호르몬 치료군에서 의미있는 골밀도의 증가와 골질의 감소 효과가 있는 것으로 잘 알려져 있다.²⁷⁾ 본 연구에서는 제 4 요추부위와 대퇴골 경부에서 여성 호르몬 치료군이 비치료군에 비해 높은 골밀도의 결과를 보였다.

ICR 치료 여부에 따른 골밀도 양상에 대해서는 ICR로 인한 방사선이 주위 골에 미치는 영향은 방사선 물리적으로 볼 때 미미하므로 제 4 요추부위와 대퇴골 경부에서는 유의한 연관이 없었으나 제 1 요추부위에서만 ICR 치료군일수록 ICR 치료를 받지 않은 군에 비해 낮은 골밀도를 보였다. 그 이유는 알 수 없지만 두 군 사이에 수술과 같은 다른 요인의 영향을 고려해서 좀 더 체계적인 연구와 분석이 필요하리라 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 단면 연구이기 때문에 여러 요인들과 골밀도간의 인과 관계를 제시하는데 어려움이 있다. 둘째, 연구 대상자가 일개 대학병원에 한정된 점과 대상자에 대한 선택 편견(selection bias)의 문제가 있을 수 있다. 셋째, 본 연구에 대조군이 포함되지 않았고 방사선 치료 전 자료가 없어서 방사선 치료의 영향에 대해 설득력이 높은 연구가 되지 못한 점이다. 하지만 정상 대조군을 위한 별도의 표본을 수집할 경우 변이(variation)로 인한 대표성 문제가 있을 수 있고 T-score와 Z-score의 정의상 일반 여성들의 기초 자료값을 기준으로 계산된 값이므로 일반인들의 골밀도 양상과의 비교가 가능할 것으로 생각된다. 넷째, 연구 대상자를 선정할 때 골의 퇴행성 변화를 정확히 진단하기 위한 방사선학적 촬영을 하지 못하고 골밀도 검사 시 촬영 영상으로 평가함으로써 퇴행성 변화를 완전히 배제하지 못했을 가능성이 있다.

따라서 향후 좀 더 의미있는 결과를 얻기 위해서 방사선 치료 전과 치료 후의 자료를 가지고 대조군과의 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 방사선 치료 범위 인접 부위의 높은 골밀도 수치가 어떤 임상적 의미를 가지는지 알아 보기 위해 골밀도와 골질의 위험성과의 상관성이 일반인과 방사선 치료 환자군 간에 차이를 보이는지 장기간의 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 제 4 요추부위와 대퇴골 경부의 T-score와 Z-score가 제 1 요추부위의 수치보다 더 높은 결과를 보였는데 일반인을 대상으로 한 일부 연구와는 다른 결과였다. 각 부위간의 의미 있는 차이에 대해서 노화나 다른 요인의 영향을 고려해 볼 수 있으며 방사선 치료 범위에 인접하거나 포함된 부위에서 더 높은 T-score와 Z-score를 보인 점에서 그 중 방사선의 영향도 부분적으로 작용하였을 것으로 생각된다. 또한 방사선 치료 환자군의 골밀도 양상이 임상적으로 어떤 의미를 가지는지에 대한 장기간의 추가적인 연구가 필요하며 이에 따라서 방사선 치료 환자에서 골밀도 검사에 의한 골다공증의 진단에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. **Consensus Development Conference.** Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650
2. **Chang JS.** Senile musculoskeletal disorder. *J Korean Med Assoc* 2005;48:247-253
3. **Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC.** Official positions of the International society for clinical densitometry. *J Clin Densitom* 2004;7:1-6
4. **Williams HJ, Davies AM.** The effect of X-rays on bone. *Eur Radiol* 2006;16:619-633
5. **Nyaruba MM, Yamamoto I, Kimura H, Morita R.** Bone fragility induced by X-ray irradiation in relation to cortical bone mineral content. *Acta Radiol* 1998;39:43-46
6. **Khan FM.** The physics of radiation therapy. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:199-201
7. **Chen HH, Lee BF, Guo HR, Su WR, Chiu NT.** Changes in bone mineral density of lumbar spine after pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;62:239-242
8. **Koh JM.** Examples of osteoporosis diagnosis. *J Korean Soc Osteoporos* 2005;3(suppl 2):49-54
9. **Sahota O, Pearson D, Cawte SW, San P, Hosking DJ.** Site-specific variation in the classification of osteoporosis and the diagnostic reclassification using the lowest individual lumbar vertebra T-score compared with the L1-L4 mean in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11:852-857
10. **Ryan PJ, Blake GM, Herd R, Parker J, Fogelman I.** Distribution of bone mineral density in the lumbar spine in health and osteoporosis. *Osteoporos Int* 1994;4:67-71
11. **Yang SO.** Importance and proper evaluation of osteoporotic fracture. *J Korean Soc Osteoporos* 2005;3(suppl 2):17-30
12. **Yu W, Glüer CC, Fuerst T, et al.** Influence of degenerative joint disease on spinal bone mineral measurements in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1995;57:169-174
13. **Hopewell JW.** Radiation-therapy effects on bone density. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:208-211
14. **Reinbold WD, Wannemacher M, Hodapp N, Adler CP.** Osteodensitometry of vertebral metastases after radiotherapy using quantitative computed tomography. *Skeletal Radiol* 1989;18:517-521
15. **Hamada K, Hon R, Shigekawa K, et al.** The early changes in bone mineral metabolism due to radiation-measurement of bone mineral density in lumbar vertebra by quantitative computed tomography. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991;43:1-7
16. **Youn SM, Choi TJ, Koo ES, Kim OB, Lee SM, Suh SJ.** Effect of pelvic irradiation on the bone mineral content of lumbar spine in cervical cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1997;15:145-152
17. **Stutz JA, Barry BP, Maslanka W, Sokal M, Green DJ, Pearson D.** Bone density: is it affected by orchidectomy and radiotherapy given for stage I seminoma of the testis? *Clin Oncol* 1998;10:44-49
18. **Mitchell MJ, Logan PM.** Radiation-induced changes in bone. *Radiographics* 1998;18:1125-1136
19. **Park JY.** Exercise prescription for the prevention and treatment of osteoporosis. *J Korean Med Assoc* 2005;48:847-856
20. **Marshall D, Johnell O, Wedel H.** Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259
21. **Han KO.** Basic physiology of bone in understanding osteoporosis. *J Korean Soc Osteoporos* 2005;3(suppl 2):3-7
22. **NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy.** Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-795
23. **Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, et al.** Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ* 1993;307:1111-1115
24. **Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P.** Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11:134-140
25. **Kanis JA, Glüer CC.** An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202
26. **Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Lauque S, Grandjean H, Vellas B.** Body composition and osteoporosis in elderly women. *Gerontology* 2000;46:189-193
27. **Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.** Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-1738

Abstract

Analysis of Bone Mineral Density and Related Factors after Pelvic Radiotherapy in Patients with Cervical Cancer

Sun Shin Yi, M.D.* and Tae Sig Jeung, M.D., Ph.D.†

Departments of *Family Medicine and †Radiation Oncology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: This study was designed to evaluate the effects on bone mineral density (BMD) and related factors according to the distance from the radiation field at different sites. This study was conducted on patients with uterine cervical cancer who received pelvic radiotherapy.

Materials and Methods: We selected 96 patients with cervical cancer who underwent determination of BMD from November 2002 to December 2006 after pelvic radiotherapy at Kosin University Gospel Hospital. The T-score and Z-score for the first lumbar spine (L1), fourth lumbar spine (L4) and femur neck (F) were analyzed to determine the difference in BMD among the sites by the use of ANOVA and the post-hoc test. The study subjects were evaluated for age, body weight, body mass index (BMI), post-radiotherapy follow-up duration, intracavitary radiotherapy (ICR) and hormonal replacement therapy (HRT). Association between the characteristics of the study subjects and T-score for each site was evaluated by the use of Pearson's correlation and multiple regression analysis.

Results: The average T-score for all ages was -1.94 for the L1, -0.42 for the L4 and -0.53 for the F. The average Z-score for all ages was -1.11 for the L1, -0.40 for the L4 and -0.48 for the F. The T-score and Z-score for the L4 and F were significantly different from the scores for the L1 ($p < 0.05$). There was no significant difference between the L4 and F. Results for patients younger than 60 years were the same as for all ages. Age and ICR were negatively correlated and body weight and HRT were positively correlated with the T-score for all sites ($p < 0.05$). BMI was positively correlated with the T-score for the L4 and F ($p < 0.05$). Based on the use of multiple regression analysis, age was negatively associated with the T-score for the L1 and F and was positively correlated for the L4 ($p < 0.05$). Body weight was positively associated with the T-score for all sites ($p < 0.05$). ICR was negatively associated with the T-score for the L1 ($p < 0.05$). HRT was positively associated with the T-score for the L4 and F ($p < 0.05$).

Conclusion: The T-score and Z-score for the L4 and F were significantly higher than the scores for the L1, a finding in contrast to some previous studies on normal women. It was thought that radiation could partly influence BMD because of a higher T-score and Z-score for sites around the radiotherapy field. We suggest that a further long-term study is necessary to determine the clinical significance of these findings, which will influence the diagnosis of osteoporosis based on BMD in patients with cervical cancer who have received radiotherapy.

Key Words: Radiotherapy, Bone mineral density (BMD), T-score, Uterine cervical cancer