

한국여성의 연령별 골밀도와 생화학적 지표와의 관계 -대구지역을 중심으로-

계명대학교 대학원 식품영양학과, 의과대학 내과*

이희자 · 이인규*

- Abstract -

The Relationship of Bone Markers to Bone Mineral Density of Korean Female in Taegu

Hee-Ja Lee, In-Kyu Lee*

*Department of Food and Nutrition, Keimyung University, Taegu, Korea
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea**

The main objective of this study was to assess the age related changes of biochemical indices of bone turnover in healthy female, and determine the associations of these factors with bone mineral density(BMD) of lumbar spine, femur(neck, ward's triangle, trochanter) and total body measured by dual energy X-ray absorptiometry(DEXA) in Korean women. Subjects were 242 healthy female in the range of 7~67 years old. The markers of bone turnover such as bone formation(ALP, osteocalcin measured in serum) and resorption(PYD/Cr measured by ELISA in fasting urine) markers in children. In G4(50-67), postmenopausal women had higher level of ALP and lower level of BMD of lumbar spine and total body compared with premenopausal women. Age was significantly related to these markers. It was additionally observed the significant relationships between osteocalcin and ALP, and between these two markers and PYD/Cr. There were significantly negative correlations between ALP, osteocalcin and PYD/Cr and BMD in G1(7-16), G3(35-49) and G4(50-67) after age adjustment. Multiple regression analysis showed that ALP and osteocalcin may be an important independent predictor to BMD, and the osteocalcin was remarkably related to BMD in G4(50-67). These results indicate that the markers measured in our study are potential markers to predict the age related change of BMD, and the higher bone turnover rate the lower BMD. Consequently, the combination of BMD measurement and assessment of bone turnover by a battery of specific markers is likely to be helpful in the future for the screening of patients at risk of osteoporosis who should be treated.

Key Words : BMD, DEXA, ALP(alkaline phosphatase), Osteocalcin,
PYD/Cr (Pyridinoline/Creatinin)

I. 서 론

골 대사 과정에는 파골세포(osteoclast)에 의한 골 흡수(bone resorption)와 조골세포(osteolast)에 의한 골형성(bone formation)이 결합되어 반복적으로 일어나며 이러한 과정을 통해 신체의 무기질의 균형과 뼈의 재형성(bone remodeling)이 이루어진다. 골 대사 질환의 정확한 진단을 위하여 현재 사용되고 있는 골 생검외에 비교적 골흡수와 골형성의 속도를 정확히 평가할 수 있는 비관혈적인 생화학적 지표(biochemical marker)의 필요성이 요구되고 있다. 이에 따라 골 대사의 생화학적 지표 중 골형성을 나타내는 지표로는 osteocalcin, total and bone-specific alkaline phosphatase(ALP) 등을, 골흡수를 반영하는 생화학적 지표로는 urinary Ca/Cr ratio, hydroxyproline, pyridinoline(PYD), deoxypyridinoline(DPD) 등을 개발하여 사용하고 있다. 그러나 이상의 대부분의 생화학적 지표는 외국에서 개발되었고 따로 우리나라의 정상치에 관한 연구가 적으며, 연령별 정상치에 대하여서는 더욱 미미한 실정이다. 이에 저자들은 아동기에서 노년기에 이르는 242명의 건강한 여성을 대상으로 한국인 여성에서 골대사의 생화학적 지표들의 연령별 정상치를 조사하고, 이를 지표들과 DEXA로 측정된 요추, 대퇴골 세부위 및 전신의 골밀도와의 상관성을 검토하여 골다공증의 예방 및 치료를 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

II. 연구방법

1. 조사 대상 및 기간

1992년 12월 말부터 1993년 5월까지 대구시에 거주하는 7~67세의 여성을 대상으로 무작위 추출한 후 예비조사를 통하여, 자궁이나 난소를 적출하여 폐경이 된 여성, 단순 척추 방사선 검사상 압박 골절이 있는 여성, 폐 질환, 갑상선 질환, 당뇨병 및 뇌하수체 질환 등 내분비 대사성 질환이나 혹은 만성 질환이 있는 경우, 호르몬 치료 등으로 골밀도에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 과거력이 있는 여성은 대상에서 제외하고 이 연구에 협조적인 건강한 여성 242명을 선정하여 조사하였다.

2 골밀도 측정

연구 대상자들의 연령 및 신장, 체중을 측정한 후, 이중 에너지 방사선 골밀도 측정기(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA; Lunar Radiation corp., Madison, Wisconsin, U.S.A)를 이용하여 체중이 실리는 부위인 요추(lumbar spine, LS)와 대퇴골의 세 부위 즉 대퇴경부(femoral neck, FN), ward's triangle(WT), 대퇴전자부(trochanter, TC) 및 전신(total body, TB)의 골밀도를 측정하였다. 요추 골밀도는 전후면 투영(Anteroposterior projection, AP)으로 측정하였고, 요추 골밀도로 표현되는 수치는 제 2 요추에서 제 4 요추까지의 골밀도의 평균 수치를 사용하였다.

3 혈액, 뇨 채취 및 분석

검사 전날부터 10시간 정도 금식을 시킨 후 다음 날 아침 첫 소변을 채취하여 냉동 보관(-20°C) 하였다. 오전 8시경 공복상태에서 전주정맥에서 1인당 10ml 채혈하여 2500rpm에서 원심 분리(Vision scientific Co., LTD, Korea)한 후 상층액을 분리하여 냉동 보관(-20°C) 후 사용하였다. Ca¹, Ip(inorganic phosphorus)², TP(total protein)³, ALB(albumin)², ALP(alkaline phosphatase)⁵는 auto chemical analyzer (CHEM-1, Technicon Co., NY., U.S.A)로 측정하였다. 측정 시약은 Technicon CHEM-1(Technicon Co., NY., U.S.A)시약을 사용하였다. 혈청 내에 있는 osteocalcin은 immunoradiometric assay(IRMA) kit (#40-2235) (Immutopics Inc., CA., U.S.A)를 사용하여 gamma counter(ICN Co., 4/600 HE model, Alabama, U.S.A)로 측정하였다⁶.

Pyridinoline(PYD)과 creatinin(Cr)은 collagen crosslinks kit(Metra Biosystems Inc., CA., U.S.A)를 이용하여 공복시 첫 뇨에서 측정하여, 이를 사이의 비를 구하므로써 콜라겐 교차 결합물 양을 얻었다(PYD/Cr). Pyridinoline 분석은 ELISA법⁷에 의해서 ELISA reader (RADIM, Austria)기로 측정하였고, creatinine 분석은 modified Jaffe법⁸에 의해서 측정하였다.

4. 자료 처리 및 분석방법

평균과 표준편차를 구하고 연령군별 유의성 검증은 one-way ANOVA를 사용하였으며, 다중 범위 비교(multiple range test)는 scheffe test를 이용하였다. 골밀도와 여러 변수와의 상관성은 Pearson의 correlation coefficient로 구하였다. 골밀도와 관련인자의 상관성을 검토함에 있어 연령에 대한 차이를 배제하고 분석(Partial correlation coefficient)하였다. 단계적 다중 회귀 분석(multiple regression analysis, stepwise method)을 통하여 골밀도에 미치는 상대적인 강도를 측정하였다. 이상의 모든 통계 분석은 SPSS 통계 Package Program을 사용하였고 유의수준은 0.05미만으로 하였다.

III. 연구결과

1. 생화학적 지표의 연령군별 비교

골흡수와 골형성의 속도 즉 골교체율(bone turnover rate)을 연령별로 나누어 평가하기 위해서 혈액과 뇌에서 생화학적 지표를 측정하여 연구 대상자들의 나이를 5년 단위로 나누어 그 결과를

Figure 1, 2, 3에 나타내었다. ANOVA를 사용하여 유의성을 검증한 결과 생화학적 지표는 12개 연령군간에 통계적으로 유의한 차이($p < 0.001$)를 보였다. 다시 scheffe test로 다중 범위 비교(multiple

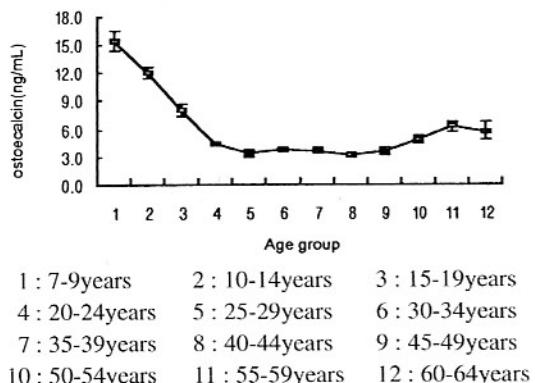


Fig. 2. Serum osteocalcin of female subjects(n=242) studied according to age.

P<0.05: 1, 2 vs 3, 5, 10, 11, 12

P<0.05: 1, 2, 3 vs 4, 5, 6, 7, 8, 9

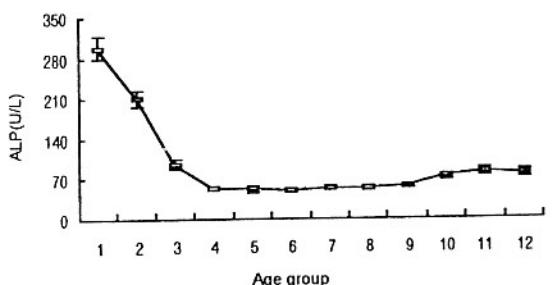


Fig. 1. Total alkaline phosphatase(ALP) of female subjects(n=242) studied according to age.

P<0.05: 1 vs 2

P<0.05: 1,2 vs 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

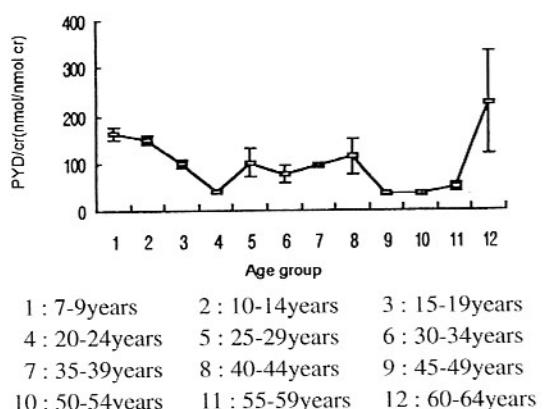


Fig. 3. Urinary pyridinoline(PYD/cr) of female subjects(n=242) studied according to age.

P<0.05: 4 vs 2, 12

P<0.05: 9, 10 vs 1, 2, 12

range test)를 실시한 결과 골형성 지수인 혈청 ALP의 경우 10-14세는 7-9세와 유의적인 차이 ($p < .05$)가 있었고, 15-67세는 7-14세와 유의적인 차이 ($p < .05$)가 있었다.

특이도가 높은 골형성 지표로 알려진 osteocalcin의 경우 20-24세와 30-49세는 7-19세와 유의적인 차이 ($p < .05$)가 있었고, 15-19세와 25-29세 및 50-67세는 7-14세와 유의적인 차이 ($p < .05$)가 있었다.

골흡수 지표인 PYD/Cr의 경우 20-24세는 10-14세 및 60-67세와 유의적인 차이 ($p < .05$)가 있었고, 45-54세는 7-14세 및 60-67세와 유의적인 차이 ($p < .05$)가 있었다.

성장기에는 ALP, osteocalcin 및 PYD/Cr의 수치가 모두 높았다 ($p < .05$). 45세 이후의 변화를 살펴볼 때 ALP, osteocalcin 및 PYD/Cr의 수치는 통계적인 유의성은 없었지만 55~59세까지는 모두 증가하다가 55~59세이후에는 ALP와 osteocalcin

은 감소하였는데 비해 PYD/Cr은 오히려 증가하였다.

조사 대상자의 연령 분포는 7-67세까지 였으며, 청소년기까지를 1군(7~16세), 34세까지를 2군(17-34세), 49세까지를 3군(35-49세), 그 이후를 4군(50-67세)으로 나누어 골밀도와 생화학적 지표를 측정하였을 때, 혈청 ALP 수치는 1군에서 가장 높았고 ($p < .05$), osteocalcin 수치는 1군에서 가장 높았으나 ($p < .05$) 점차 감소하다가 4군에서 다시 유의적으로 증가 ($p < .05$)하였다. 노중 PYD/Cr은 1군에서 가장 높았다 ($p < .05$) (Table 1).

폐경 유무에 따라 4군을 구분하였을 때 ALP (64.83 vs 82.40, $p < .05$), osteocalcin (5.01 vs 5.88, ns), PYD/Cr (35.84 vs 75.88, ns) 수치는 폐경 후 여성 (평균 연령 56.6세)이 폐경 전 여성 (평균 연령 53.0세, $p < .01$) 보다 높았으나 ALP 만 통계적으로 유의 ($p < .05$)하였다. 그러나 모든 부

Table 1. Age, bone mineral density and some biochemical indices of bone turnover in 242 normal subjects

Group	G1 (n=83)		G2 (n=57)		G3 (n=55)		G4 (n=47)	
Age range	7-16 yr		17-34 yr		35-49 yr		50-67 yr	
Mean age	12.2	2.7	26.6	5.0	42.3	4.4	55.7	3.8
BMD LS (g/cm ²)	.92	.20a	1.21	.11b	1.19	.14b	.98	.16a
FN	.81	.15a	.92	.15b	.91	.11b	.78	.14a
WT	.76	.14a	.89	.18b	.84	.14b	.66	.15c
TC	.76	.18a	.86	.19b	.81	.12a	.72	.11c
TB	.96	.11a	1.15	.08b	1.16	.09b	1.04	.09c
Biochemical markers in serum								
Ca(mg/dl)	9.84	.96a	9.04	.44b	8.99	.55b	9.03	.68b
IP(mg/dl)	4.99	.84a	4.13	.47b	3.98	.50b	3.99	.54b
TP(g/dl)	8.53	.82a	8.34	.37a	8.28	.48a	8.14	.39b
ALB(g/dl)	4.63	.42	4.66	.27	4.63	.28	4.53	.30
ALP(IU/l)	191.17	104.57a	51.62	15.97b	54.89	12.88b	77.91	26.21b
Osteocalcin (mg/ml)	11.54	4.78a	4.19	1.34b	3.48	1.32b	5.65	2.49c
Biochemical markers in fasting urine								
PYD/Cr (nmol/nmol Cr)	137.08	57.96a	66.10	70.07b	77.66	124.82b	65.65	111.87b

* Values with different superscripts within the row are significantly different at $p < .05$ by multiple range test(scheffe test)

BMD : bone mineral density

LS : lumbar spine

FN : femoral neck

WT : ward's triangle

TC : trochanter

TB : total body

ALP (alkaline phosphatase)

PYD/Cr (Pyridinoline/Creatinin)

위의 골밀도는 폐경 전 여성이 폐경 후 여성보다 높았고, 특히 요추와 전신의 골밀도는 유의적인 차이가 있었다($p<.01$).

2. 골밀도와 생화학적 지표와의 관련성

(1) 연령 및 생화학적 지표들간의 상관관계

연령과 ALP는 1군($r=-.77$, $p<.001$)과 2군($r=-.28$, $p<.05$)에서 음의 상관관계를 나타내었고, osteocalcin도 1군($r=-.57$, $p<.001$)과 2군($r=-.32$, $p<.01$)에서 음의 상관관계를 나타내었다. PYD/Cr

은 1군($r=-.49$, $p<.001$)에서는 음의 상관관계를 나타내었으나, 4군에서는 양의 상관관계($r=.37$, $p<.01$)를 나타내었다(Table 2).

골형성 지표인 osteocalcin과 ALP 두 지표간에는 1군($r=.75$, $p<.001$), 2군($r=.41$, $p<.001$), 3군($r=.29$, $p<.05$), 4군($r=.68$, $p<.001$)에서 모두 높은 유의적인 양의 상관성이 있었으며, 이들 두 지표는 PYD/Cr과도 유의적인 상관성을 나타내었다. 즉 PYD/Cr은 osteocalcin과 1군에서 양의 상관성($r=.54$ $p<.001$)을 나타내었고, PYD/Cr은 ALP와 1

Table 2. Correlation coefficients(r) of age and biochemical markers of female subjects studied^a

Variable	G1 (n=83)	G2 (n=57)	G3 (n=55)	G4 (n=47)	All (n=242)
Ca	-.18ns	-.28*	-.16ns	.07ns	-.41***
IP	-.51***	-.35**	.15ns	-.10ns	-.54***
TP	.06ns	.08ns	-.02ns	-.09ns	-.22***
ALB	-.07ns	-.12ns	.15ns	-.14ns	-.09ns
ALP	-.77***	-.28*	.16ns	.17ns	-.55***
Osteocalcin	-.57***	-.32**	.02ns	.18ns	-.56***
PYD/Cr	-.49***	.24ns	-.16ns	.37**	-.26***

The variables listed in each group are correlated with age.

a Pearson correlation coefficients

* $p<.05$ ** $p<.01$ *** $p<.001$ NS : not significant

Table 3. Correlation coefficients(r) of bone markers(ALP, osteocalcin, PYD/Cr) of female subjects studied^a

Group	Variable	ALP	Osteocalcin	PYD/Cr
G1	ALP	1		
	Osteocalcin	.75***	1	
	PYD/Cr	.61***	.54***	1
G2	ALP	1		
	Osteocalcin	.41***	1	
	PYD/Cr	.12 ^{ns}	.14 ^{ns}	1
G3	ALP	1		
	Osteocalcin	.29*	1	
	PYD/Cr	.29*	.00 ^{ns}	1
G4	ALP	1		
	Osteocalcin	.68***	1	
	PYD/Cr	-.05 ^{ns}	-.10 ^{ns}	1
ALL	ALP	1		
	Osteocalcin	.86***	1	
	PYD/Cr	.39***	.35***	1

The variables listed in each group are correlated each other

a Pearson correlation coefficient

* $p<.05$ ** $p<.01$ *** $p<.001$ NS : not significant

군($r=-.61$, $p<.001$)과 3군($r=.29$, $p<.05$)에서 양의 상관성을 나타내었다. PYD/Cr는 osteocalcin보다 ALP와 더 큰 상관관계를 나타내었다(Table 3).

(2) 골밀도와 생화학적 지표와의 상관관계

골밀도와 생화학적 지표와의 상관성을 연령을 통제하고 분석하였다. 1군에서 요추 골밀도는 ALP($r=-.33$, $p<.01$), osteocalcin($r=-.24$, $p<.05$)과 음의 상관관계, 대퇴경부 골밀도는 Ca($r=.26$, $p<.05$), TP($r=.23$, $p<.05$)와 양의 상관관계, Ward's triangle 골밀도는 Ca($r=.24$, $p<.051$)과 양의 상관관계, 전신 골밀도는 IP($r=-.24$, $p<.05$), ALP($r=-.38$, $p<.01$), osteocalcin($r=-.29$, $p<.01$) 및 PYD/Cr($r=-.28$, $p<.05$)과 음의 상관관계가 있었다.

2군에서 요추 골밀도는 IP($r=-.27$, $p<.05$)와 음의 상관관계, 대퇴경부 골밀도는 IP($r=-.28$, $p<.05$), TP($r=-.27$, $p<.05$)와 음의 상관관계, Ward's triangle 골밀도는 TP($r=-.31$, $p<.05$)와 음의 상관관계, 대퇴전자부 골밀도는 IP($r=-.29$, $p<.05$)와 음의 상관관계, 전신 골밀도는 IP($r=-.30$, $p<.05$)와 음의 상관관계가 있었다.

3군에서 요추 골밀도는 ALP($r=-.31$, $p<.05$)와 음의 상관관계, 전신 골밀도는 ALP($r=-.34$,

$p<.05$), osteocalcin($r=-.29$, $p<.05$)과 음의 상관관계가 있었다.

4군에서 요추 골밀도는 ALP($r=-.60$, $p<.001$), osteocalcin($r=-.58$, $p<.001$)과 모두 음의 상관관계, 대퇴경부 골밀도는 osteocalcin($r=-.32$, $p<.05$)과 음의 상관관계, Ward's triangle 골밀도는 ALP($r=-.41$, $p<.01$) 및 osteocalcin($r=-.40$, $p<.01$)과 음의 상관관계, 전신 골밀도는 ALP($r=-.61$, $p<.001$), osteocalcin($r=-.63$, $p<.001$)과 음의 상관관계가 있었다.

골형성 지표(ALP, osteocalcin) 및 골흡수 지표(PYD/Cr)는 골밀도와 음의 상관관계를 나타내었다(Table 4).

(3) 골밀도와 생화학적 지표와의 다중 회귀 분석

골밀도와 상관성을 보이는 여러가지 생화학적 지표 중 어느 요인이 가장 커다란 영향을 미치는지를 검토하기 위해 실시한 다중 회귀 분석 결과는 Table 5와 같으며, F검증을 통하여 model의 적합성 여부를 검증한 결과 모두 적합하였다(sig F<.05).

1군에서 요추 골밀도에는 ALP($p<.001$)가 음의 영향(음의 상관)을 나타내었고, 대퇴경부 골밀도에는 ALP($p<.001$)가 음의 영향을, TP($p<.01$)가 양의 영향(양의 상관)을 나타내었으며, ward's tri-

Table 4. Age adjusted partial correlation coefficients(r) of bone mineral density and biochemical markers of female subjects studieda

group	variable	LS	FN	WT	TC	TB
G1	Ca	.01NS	.26*	.24*	.18 ^{NS}	.11**
	IP	-.17 ^{NS}	.01 ^{NS}	-.05 ^{NS}	.07 ^{NS}	-.22*
	TP	-.01 ^{NS}	.23*	.20 ^{NS}	.13 ^{NS}	.07 ^{NS}
	ALP	-.33**	-.09 ^{NS}	-.14 ^{NS}	-.13 ^{NS}	-.38**
	Osteocalcin	-.24*	-.08 ^{NS}	-.18 ^{NS}	-.03 ^{NS}	-.29**
	PYD/Cr	-.21 ^{NS}	-.08 ^{NS}	-.10 ^{NS}	-.16 ^{NS}	-.28*
G2	IP	-.27*	-.28*	-.21 ^{NS}	-.29*	-.30*
	TP	-.10 ^{NS}	-.27*	-.31*	-.12 ^{NS}	-.12 ^{NS}
G3	ALP	-.31*	-.15 ^{NS}	-.20 ^{NS}	-.03 ^{NS}	-.34*
	Osteocalcin	-.21 ^{NS}	-.22 ^{NS}	-.25 ^{NS}	-.24 ^{NS}	-.29*
G4	ALP	-.60***	-.27 ^{NS}	-.41**	-.18 ^{NS}	-.61***
	Osteocalcin	-.58***	-.32*	-.40**	-.20 ^{NS}	-.63***

The variables listed in each group are significantly correlated with BMD among Ca, IP, TP, ALB, ALP, osteocalcin, PYD/Cr variables.

a Partial correlation coefficients, adjusted for age

* $p<.05$ ** $p<.01$ *** $p<.001$ NS : not significant

Table 5. Results of significant stepwise multiple regression analysis^a

	dep.var	indep.var	B	SE B	β	P value	R2
G1	LS	ALP	-.001374	1.4521E-4	-.726644	.0000	.528
	FN	ALP	-6.74876E-4	1.3530E-4	-.480984	.0000	.280
		TP	.047351	.017139	.266413	.0071	
	WT	Ca	.037965	.015126	-.399020	.0141	.176
		ALP	-5.25317E-4	1.4000E-4	.266906	.0003	
	TB	ALP	-8.08315E-4	8.2743E-5	-.739521	.0000	.551
	TP	.020977	.010504	.151173	.0493		
G2	LS	IP	-.084387	.031492	-.345424	.0098	.119
	FN	TP	-.111854	.055091	-.268637	.0474	.072
	WT	TP	-.145813	.063420	-.301151	.0255	.091
	TB	IP	-.057776	.020150	-.366454	.0059	.134
G3	LS	ALP	-.003886	.001674	-.306480	.0242	.094
	TB	Osteocalcin	-.019563	.009136	-.282179	.0369	.080
G4	LS	ALP	-.002195	9.3474E-4	-.364115	.0234	.429
		Osteocalcin	-.022290	.009845	-.351090	.0286	
	FN	Osteocalcin	-.020150	.007693	-.367284	.0120	.135
	WT	Osteocalcin	-.026419	.008077	-.442240	.0021	.096
	TB	ALP	-.001125	5.0800E-4	-.396797	.0320	
		Osteocalcin	-.013971	.005350	-.336628	.0123	.452

a Regressions in BMD of lumbar spine, femur(neck, ward's triangle, trochanter), total body with Ca, IP, TP, ALB, ALP, osteocalcin, PYD/Cr variables.

Variables are listed in order of entry into model by forward stepwise multiple regression.

angle골밀도에는 Ca ($p < .01$)이 양의 영향을, ALP ($p < .001$)가 음의 영향을 나타내었고, 전신 골밀도에는 ALP ($p < .001$)가 음의 영향을 TP ($p < .05$)가 양의 영향을 나타내었다.

2군에서 요추 골밀도에는 IP ($p < .01$)가 음의 영향을 나타내었고, 대퇴경부 골밀도에는 TP ($p < .05$)가 음의 영향을 나타내었으며, ward's triangle의 골밀도에는 TP ($p < .05$)가 음의 영향을 나타내었고, 전신 골밀도에는 IP ($p < .01$)가 음의 영향을 나타내었다.

3군에서 요추 골밀도에는 ALP ($p < .05$)가 음의 영향을 나타내었고, 전신 골밀도에는 osteocalcin ($p < .05$)이 음의 영향을 나타내었다.

4군에서 요추 골밀도에는 ALP ($p < .05$) 및 osteocalcin ($p < .05$)이 음의 영향을 나타내었고, 대퇴경부 골밀도에는 osteocalcin ($p < .01$)이 음의 영향을 나타내었으며, ward's triangle 골밀도에도 osteocalcin ($p < .01$)이 음의 영향을 나타내었고, 전신 골밀도

에도 ALP ($p < .05$) 및 osteocalcin ($p < .01$)이 음의 영향을 나타내었다.

IV. 고 찰

정상인에서는 골흡수와 골형성이 균형을 이루고 있으나 골다공증을 포함한 많은 대사성 골 질환에서는 이 균형이 깨어지게 된다. 골흡수와 골형성의 속도 즉 골교체율의 생화학적 지표 또는 골지표(bone marker)는 임상적으로 골다공증 위험 요소를 가진 대상의 선별 검사, 대사성 골질환 진행의 평가, 치료에 대한 반응의 관찰 등에 사용할 수 있다^{9~14)}. 그 중 osteocalcin (bone-gla-protein, BGP)은 골 기질에 존재하는 비콜라겐 단백질로서 칼슘과 결합하는 비타민 K 의존성으로 폐경 후 여성에게 비타민 K를 투여하면 osteocalcin 농도가 증가한다고 한다¹⁵⁾. 혈청 osteocalcin은 골교체율을 반영하는 가장 좋은 단일 지표로 보고되었다¹⁵⁾. 혈중 osteocalcin은 골형

성과 골흡수가 연계(coupling)된 경우에는 골교체율의 좋은 지표가 되며, 골형성과 골흡수가 연계되지 않은(uncoupling) 경우에는 특별히 골형성의 지표로 사용된다¹²⁾.

Hassager 등¹⁶⁾의 보고에 의하면 혈청 osteocalcin은 하루 중 변동이 있어 오후보다 밤에 20-25% 높았으며, osteocalcin은 03:30에 최대치를 나타내 있고 혈청내의 골흡수 지수는 2시간 후인 05:30에 최대치를 나타내어 조골 및 파골세포의 활성이 밤에 주로 일어남을 시사하였다. 성장기 어린이¹⁷⁾ 및 폐경 후 여성¹⁸⁾에게서 골교체율이 빨라지면서 osteocalcin 농도는 증가하며, 폐경 후 여성의 경우 estrogen을 투여하면 감소된다고 한다. Sherman 등¹⁸⁾에 의하면 젊은 남자의 요골과 여자 노인의 요골 및 요추 골밀도는 연령을 조정하였을 때 osteocalcin과 유의적인 음의 상관성을 나타내었는데 이는 상승된 골재형성이 골밀도가 감소하게 되는 주요한 요인이 되었다고 한다. Johansen 등¹⁹⁾은 요골, 요추의 골밀도를 반복 측정하여 골소실 정도를 조사한 결과, 혈중 osteocalcin과 유의한 상관관계가 있었으며, 골교체율이 높을수록 골소실율은 더 높아졌다고 한다. 저자들의 연구에서도 osteocalcin 농도가 성장기 어린이(1군) 경우 가장 높았고, 폐경 연령 이후부터 다시 증가하는 동일한 결과를 보였으며, 폐경 후 여성의 폐경 전 여성보다 증가되어 있어서 성장기 어린이와 폐경 후 여성에게서 골교체율이 빠름을 알 수 있었다. 또한 골밀도와 osteocalcin은 유의적인 음의 상관관계를 나타내었고, 연령과 osteocalcin 사이에도 유의적인 음의 상관관계가 성립하여 폐경 후 연령이 증가할수록 골밀도 감소가 심해지고, 이에 대한 반응으로 조골세포의 활성도가 증가됨을 시사하였다. Price 등¹⁹⁾의 보고에 의하면 Paget병, bone metastases, primary hyperparathyroidism, osteopenia, 신성 골이영양증(renal osteodystrophy)과 같이 조골세포 활성이 증가된 환자에게서 정상 성인에 비해 혈중 osteocalcin 농도는 높았고, 간질환 환자의 경우 ALP는 정상인에 비해 높았는데도 불구하고 osteocalcin은 정상치를 나타내어 골질환을 위한 ALP 측정은 특이성이 결여되었다. 또한 여자 정상인의 osteocalcin($r=-.44$ $<.0005$)과 ALP($r=.30$ $P<.0005$)는 연령과 상관성이 있었고, osteocalcin과 ALP 두 지표간에는 남자

($r= .40$ $P< .0005$)의 경우는 상관성이 있었으나 여자의 경우는 유의적인 상관성이 없었다. 저자들의 연구에서도 osteocalcin(1군 $r= -.57$ $p< .001$, 2군 $r= -.32$ $p< .05$)과 ALP(1군 $r= -.76$ $p< .001$, 2군 $r= -.28$ $p< .05$)는 연령과 유의적인 상관성이 있었고, osteocalcin과 ALP 두 지표간에는 1군($r= .75$, $p< .001$), 2군($r= .41$, $p< .001$), 3군($r= .29$, $p< .05$), 4군($r= .68$, $p< .001$)에서 높은 유의적인 상관성이 있었으며, 이들 두 지표는 PYD/Cr과도 유의적인 상관성(-osteocalcin: 1군 $r= .54$ $p< .001$, -ALP: 1군 $r= .61$ $p< .001$, 3군 $r= .27$ $p< .05$)을 나타내었다.

ALP는 이미 널리 사용되고 있는 골형성 지표이나 민감도와 특이도는 비교적 낮은 것으로 알려져 있다^{19, 20)}. 저자들의 연구에서는 osteocalcin과 비슷한 분포 양상을 나타내었던 total ALP 역시 골밀도와 음의 상관관계를 나타내었으며, 다중 회귀 분석 결과 역시 ALP 및 osteocalcin은 골밀도에 음의 영향을 나타내었다. 이러한 사실들은 특히 어린이와 폐경 연령 이후 골흡수에 따른 연계 현상으로 골형성의 증가가 뚜렷하고 골밀도가 낮은 경우 골교체율이 높음을 시사해 준다.

최근 소변에 유리되는 콜라겐 교차결합물인 DPD, PYD/Cr은 특이도가 높아 골흡수를 반영하는 가장 유망한 골 지표로 알려져 있다. 이러한 콜라겐 교차 결합물의 장점은 골교체에 비교적 특이적이고 뇨로 배설되기 전에 체내에서는 더 이상 대사되지 않으며, 소변내에 포함된 교차결합물의 양은 식이에 전혀 영향을 받지 않는다는 것이다. 즉 gelatine에 포함된 PYD와 DPD가 장내에 흡수되지 않기 때문에 식이를 제한하지 않고도 뇨를 채취할 수 있다²¹⁾. 건강한 폐경 전 여성은 대상으로 24시간 동안 매 3시간마다 상기 두 교차결합물을 측정한 결과, 모두 일중 변동(PYD/cr; P= .03, DPD/cr; P=.0006)이 있었다²¹⁾. 즉 저녁(17~20시)에 최저치에 이른 교차 결합물은 한밤중 부터는 항진되어 이른 아침(5~8시)에 최고점에 이른 후 점진적으로 감소하여 저녁(17~20시)에 다시 최저치에 이르렀다. 아침 8시에 측정된 교차결합물의 평균값은 20시에 측정된 값보다 100% 더 높았다 한다. 12시간 overnight sample 또는 아침 첫 소변을 이용할 경우 교차결합물의 일중 변동을 고려해 볼 때 골흡수가 가장 많은 시기의 소변을 채취해 되고 동시에 방

광내에서 소변이 한데 모아져 섞이므로 이상적이어서 진단 및 역학연구에 적당하다고 한다^{21,22)}. Fujimoto 등²³⁾에 의하면 어린이들은 성인에 비해 뇨 중 교차결합물이 상당히 높았고, 소년들은 12세 이후, 소녀들은 11세 이후에 급격히 감소하였으며, 성장호르몬 치료에 의해 어린이의 골흡수가 가속화되었다고 한다. 이는 골흡수가 성인에 비해 어린이 경우 상대적으로 증가되어 있고 성장율이 현저히 상승되는 사춘기 동안 뇨중 PYD와 DPD가 증가됨을 시사한다. Kanzaki 등¹⁷⁾은 성장호르몬 치료중 적어도 6개월 동안 osteocalcin 농도가 지속적으로 증가하였는데 이것은 골흡수의 증가로 자극을 받은 조골세포가 증식한 2차적인 결과로 인해서 골형성이 상승되었기 때문이며 정상적인 골재형성에 있어서 골혈성과 골흡수는 서로 면밀하게 조절된다고 하였다. Kamel 등²⁴⁾은 건강한 성인의 경우 골흡수 지표치가 남자보다 여자가 더 높았고, 비타민 D가 결핍된 노인들은 성인에 비해 약 3배 정도 높았다고 하였으며, 신체활동이 적거나 감소되면 골흡수가 증가된다고 하였다^{18,25-27)}. Gineyts 등²⁸⁾은 성상인의 경우 폐경으로 인해서 hydroxylysylPYD와 lysylPYD가 2-3배 높아 폐경 후 골교체율의 증가를 잘 반영하였으며, primary hyperparathyroidism, Paget병의 경우 정상인에 비해 3배, 12배 높았다고 하였다. 골다공증이 없는 폐경 후 여성에 비해 골다공증이 있는 폐경 후 여성의 경우 교차결합물이 더 크게 증가하였고, 아침까지 지속적으로 증가되어 있다는 보고²⁹⁾도 있으며, 이러한 소견은 골교체율과 골흡수가 저녁에 증가하며 골다공증 환자에서 더욱 심하다는 것을 반영하고 있다. 공복시 아침 첫 소변을 사용한 저자들의 연구에서는 PYD/Cr은 성인에 비하여 어린이에게서 현저하게 높았고 60세 이후 다시 크게 높아졌으며 폐경 전보다 폐경 후 여성에서 높았다. PYD/Cr은 1군의 전신 골밀도($r=-.28$, $p<.05$)와 유의한 음의 상관 관계가 있었다. 연령과의 관계에 있어서는 1군에서 유의한 음의 상관관계 ($r=-.49$, $p<.001$), 4군에서 유의한 양의 상관관계 ($r=.37$, $p<.01$)가 성립하여 골흡수에 따른 골밀도의 연령별 변화를 예전하는 지표로서 사용 가능성이 있음을 보여주고 있다. 이상의 결과를 종합해보면 어린이와 폐경 여성에서 골교체율이 높으며, 골지표와 골밀도는 음의 상관성을 나타내어 골밀도가 높을 경우 골

교체율이 낮음을 알 수 있었다.

Uebelhart 등³⁰⁾은 평균 연령이 비슷한 폐경 전후의 아침 첫 뇨(fasting urine) 중의 교차결합물을 측정한 결과 폐경 전이 폐경 후보다 높았다(PYD/Cr: 62%, DPD/Cr: 82%). 24시간 뇨중의 농도가 아침 첫 뇨보다 낮았고, 두 지표간의 상관정도는 24시간 뇨에서는 $r=.83$, 아침 첫 뇨에서는 $r=.85$ 이었다. PYD와 osteocalcin과의 상관정도는 $r=.29$ ($p<.05$)이었다. 아침 첫 뇨중의 한번의 PYD 측정은 폐경 후 여성의 2년 동안의 요골 골밀도를 반복 측정하여 평가된 골소실율과 유의적인 상관성 ($r=.34$ $p<.05$)이 있었다. 그러나 혈중 osteocalcin과 뇨중의 hydroxyproline/Cr, PYD(DPD)를 단 한번 병행 측정하였을 때 폐경 후 여성의 2년 동안의 요골 골밀도를 반복 측정하여 평가한 골소실율(PYD $r=.75$ $p<.0001$, DPD $r=.77$ $p<.0001$)을 잘 반영해 주었다고 하였다. 각 개인의 골소실 정도에 따라 골량의 급속한 감소가 일어나는 군(fast loser)과 골량의 감소가 천천히 일어나는 군(slow loser)으로 분류할 경우, 폐경 후 오랫동안 골소실 정도가 같은 군에 속할 것인가는 논란의 대상이 되고 있으나 이는 장기적인 추후 연구에 의해서 평가되어야 할 것이다. Hansen 등³¹⁾의 추적 연구에 의하면 폐경 당시 골밀도를 측정하고 골소실율을 평가하기 위해 골지표를 측정하여 세군으로 분류(slow loser, border line loser, fast loser)하고 12년이 지난 후 골밀도를 다시 측정하여 세군간의 골밀도를 비교 분석한 결과, 폐경시 골밀도는 세군이 모두 비슷 하였으나 12년 후의 골량은 유의한 차이(fast loser군과 slow loser군과의 10.0% 차이, $P<.001$)가 있었고, 예상된 골량과도 유사($r=0.9$, $y=0.9x+3.2$, x :predicted BMC, y :actual BMC)하였다고 한다. 골량의 감소가 급속하게 일어나는 군(fast loser)과 골량의 감소가 천천히 일어나는 군(slow loser)과의 골량의 10.0% 차이는 65~70세의 골절이 있는 여성과 없는 여성 사이에서 보여지는 차이와 유사하였다고 한다. Civitelli 등³²⁾의 보고에서도 골다공증 환자는 정상인에 비해 요추와 대퇴부 골량이 낮았고($p<.001$) osteocalcin($p<.05$)과 hydroxyproline/Cr($p<.01$)은 높았다. 그리고 골교체율이 빠른 군과 정상인 군의 요추와 대퇴부의 골량에는 유의적인 차이가 없었으나 osteocalcin과 hydroxyproline/Cr에 있어서

는 골교체율이 빠른 군이 훨씬 높았다($p<.001$). 따라서 골밀도 측정과 함께 골교체율의 평가는 장차 치료를 받아야 될 골다공증 위험인자를 가진 사람을 미리 선별하는데 많은 도움을 준다는 것을 알 수 있었다.

V. 결 론

골다공증 예방을 위한 기초 자료를 제공하기 위하여 7세에서 67세에 이르는 242명의 여성을 대상으로 골형성과 골흡수를 나타내는 생화학적 지표의 연령별 정상치를 조사하고, 이중 에너지 방사선 골밀도 측정기(DEXA)로 측정한 요추, 대퇴골 및 전신의 골밀도와 생화학적 지표와의 관련성을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈청 ALP의 경우 7-9세는 10-14세와 유의적인 차이($p<.05$)가 있었고, 7-14세는 15-67세와 유의적인 차이($p<.05$)가 있었다. Osteocalcin의 경우 7-19세는 20-24세 및 30-49세와 유의적인 차이($p<.05$)가 있었고, 7-14세는 25-29세 및 50-67세와 유의적인 차이($p<.05$)가 있었다. PYD/Cr의 경우 20-24세는 10-14세 및 60-67세와 유의적인 차이($p<.05$)가 있었고, 45-54세는 7-14세 및 60-67세와 유의적인 차이($p<.05$)가 있었다.

ALP, osteocalcin 및 PYD/Cr의 수치는 성장기에 모두 유의하게 높았다($p<.05$).

2. 4군(50-67세)의 경우 ALP는 폐경 후 여성(평균 연령 56.6세)이 폐경 전 여성(평균 연령 53세, $P<.01$)보다 유의적으로 높았으나($p<.05$), 요추와 전신의 골밀도는 폐경 전 여성이 폐경 후 여성보다 유의적으로 높았다($P<.01$).

3. 연령과 ALP는 1군($r=-.77$, $p<.001$)과 2군($r=-.28$, $p<.05$)에서, osteocalcin은 1군($r=-.57$, $p<.001$)과 2군($r=-.32$, $p<.01$)에서 음의 상관관계를 나타내었다. PYD/Cr은 1군($r=-.49$, $p<.001$)에서는 음의 상관관계를 나타내었으나, 4군에서는 양의 상관관계($r=.37$, $p<.01$)를 나타내었다.

4. Osteocalcin과 ALP 두 지표간에는 1군($r=.75$, $p<.001$), 2군($r=.41$, $p<.001$), 3군($r=.29$, $p<.05$), 4군($r=.68$, $p<.001$)에서 모두 높은 유의적인 양의 상관관계가 있었으며, PYD/Cr은 osteocalcin과 1군에서 양의 상관관계($r=.54$, $p<.001$)를

나타내었고, PYD/Cr은 ALP와 1군($r=.61$, $p<.001$)과 3군($r=.29$, $p<.05$)에서 양의 상관관계를 나타내었다.

5. 1군(7-16세), 3군(35-49세), 4군(50-67세)에서 골형성 지수(ALP, osteocalcin) 및 골흡수 지수(PYD/Cr)는 골밀도와 유의적인 음의 상관관계($p<.05$)를 나타내었고, 그 상관정도는 4군에서 가장 높았다($p<.05$).

6. 골밀도와 생화학적 지표와의 다중 회귀 분석 결과 골형성 지표인 ALP와 osteocalcin이 골밀도에 많은 영향을 미치는 요인으로, osteocalcin이 특히 골밀도에 많은 영향($p<.05$)을 미치는 시기는 4군(50-67세)이었다.

결론적으로 본연구에서 측정된 지표들은 골밀도의 연령별 변화를 예전하는 지표로서 유용함을 보여주었다. 어린이와 폐경 여성에서 골교체율이 높으며, 골지표와 골밀도는 음의 상관성을 나타내어 골밀도가 높을 경우 골교체율이 낮음을 알 수 있었으므로 골밀도 측정과 함께 골교체율의 평가는 장차 치료를 받아야 될 골다공증 위험인자를 가진 사람을 미리 선별하는데 많은 도움을 줄 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Gitelman HJ. An improved automated procedure for the determination of calcium in biological specimens. *Anal Biochem* 18 : 521-531, 1967
- 2) Atkinson A, Gatenby AD, Lowe AG. The determination of inorganic ortho-phosphate in biological systems. *Biochem Biophys Acta* 320 : 195-204, 1973
- 3) Skeggs LTjr, Hochstrasser H. Multiple automatic sequential analyses. *Clin Chem* 10 : 918-936, 1964
- 4) Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. *Clin Chem Acta* 31 : 87-96, 1971
- 5) Morgenstern S, Kessler G, Auerbach J, Flor RV, Klein B. An automated p-nitrophenyl phosphate serum alkaline phosphatase procedure for the auto-analyzer. *Clin Chem* 11 : 876-888, 1956
- 6) Price PA, Porthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest* 66 : 878-883, 1980
- 7) Robin S. Evaluation of urinary hydroxypyridinium

- crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *Eur J Clin Invest* 21 : 310-315, 1991
- 8) **Owen JA, Scandrett FJ, Stewart CP.** The determination of creatinine in plasma or serum, and in urine ; a critical examination. *Biochem J* 58 : 426, 1954
 - 9) **Wand JS, Green JR, Hesp R, Bradbeer JN, Sambrook PN, Smith T, Hampton L, Zanelli JM, Reeve J.** Bone remodeling does not decline after menopause in vertebral fracture osteoporosis. *Bone Miner* 17 : 361-375, 1992
 - 10) **Delmas PD, Stenner D, Wahner HW.** Serum bone glaprotein increase with aging in normal women implications for the mechanism of age related bone loss. *J Clin Invest* 74 : 1316-1321, 1983
 - 11) **Johansen JS, Riss BJ, Delmas PD.** Plasma BGP : An indicator of spontaneous bone loss and of the effect of estrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 18 : 191-195, 1988
 - 12) **Delmas PD.** Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis. *Osteoporosis Int (Suppl)* : 81-86, 1993
 - 13) **Delmas PD.** Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic disease. *Endocrine Metab Clin North America* 19(1) : 1-18, 1990
 - 14) **Reid R, Chapman GE, Fraser TRC.** Low serum osteocalcin levels in glucor-corticoid treated asthmatics. *J Clin Endocrinol metab* 2 : 379-383, 1986
 - 15) **Knapen MHJ, Hamulyak K, Vermeer C.** The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med* 111 : 1001-1005, 1989
 - 16) **Hassager C, Risteli J, Risteli J, Jensen SB, Christiansen C.** Diurnal variation in serum markers of type I collagen synthesis and degradation in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 7(11) : 1307-1311, 1992
 - 17) **Kanzaki S, Hospda K, Morwake T.** Serum propeptide and intact molecular osteocalcin in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker of bone growth and response to GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 75 : 1104-1109, 1992
 - 18) **Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, Gundberg CM, Roy TA, Plato CC.** Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. *7(10)* : 1123-1130, 1992
 - 19) **Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ.** New biochemical marker for bone metabolism: Measurement by radioimmunoassay of bone gla protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 66 : 878-883, 1980
 - 20) **Farley JR, Chestnut CJ, Baylink DJ.** Improved method for quantitative determination of serum alkaline phosphatase of skeletal origin. *Clin chem* 27 : 2002-2007, 1981
 - 21) **Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Christian C.** Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridium cross-links in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 74 : 476-480, 1992
 - 22) **Abbiati G, Bartucci F, Longoni A, Fincato G, Galimberti S, Rigoldi M, Castiglioni C.** Monitoring of free and total urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in healthy volunteers: sample relationships between 24-h and fasting early morning urine concentrations. *Bone Miner* 21 : 9-19, 1993
 - 23) **Fujimoto S, Kubo T, Tanaka H, Miura M, Seino Y.** Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in healthy children and in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 80(6) : 1922-1928, 1995
 - 24) **Kamel S, Brazier M, Picard C, Biotte F, Samson L, Desmet G, Sebert JL.** Urinary excretion of pyridinolines crosslinks measured by immunoassay and HPLC techniques in normal subjects and in elderly patients with vitamine D deficiency. *Bone Miner* 26 : 197-208, 1994
 - 25) **Lips P, van Ginkel FC, Netelenbos JC, Wiersinga A, van der Vijgh WJF.** Lower mobility and markers of bone resorption in the elderly. *Bone Miner* 9 : 49-57, 1990
 - 26) **Nauta J, van der Wiel HE, Lips P, Netelenbos JC, Hazenbergh GH.** Biochemical parameters of bone turnover during ten days of bed rest and subsequent mobilization. *Bone Miner* 13 : 123-19, 1991
 - 27) **Woo J, Swaminathan R, Pang CP, Mak YT, Macdonald D.** A comparison of biochemical indices of bone turnover in elderly institutionalized and free-living subjects. *Bone Miner* 8 : 31-38, 1990
 - 28) **Gineys E, Ubelhart D, Chapuy MC, Delmas PD.** Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner* 8 : 87-96, 1990

- 29) **Eastell R, Calvo MS, Burrit MF, Offord KP, Russel RG, Riggs BL.** Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 74 : 487-494, 1992
- 30) **Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen J, Gineyts E.** Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslinks. *J Clin Endocrinol Metab* 72 : 367-373, 1991
- 31) **Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ.** Role of peak bone mass & bone loss in postmenopausal osteoporosis : 12 year study. *Br Med J* 303 : 961-964, 1991
- 32) **Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F.** Bone turnover in postmenopausal osteoporosis : Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 82 : 1268-1274, 1988