

만성폐쇄성폐질환 환자에서 스테로이드 투여 방법에 따른 골다공증의 발생빈도

전북대학교 의과대학 내과학교실, 임상의학연구소*

이양덕, 이강휴, 이흥범[†], 이웅철[†], 이양근[†]

=Abstract=

Incidence of Osteoporosis in Patients with COPD According to Different Methods of Glucocorticoid Administration

Yang Deok Lee, M.D., Kang Hyu Lee, M.D., Heung Bum Lee, M.D.,
Yong Chul Lee, M.D., Yang Keun Rhee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School
and Research Institute of Clinical Medicine**

Background : There are many risk factors for osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). These include smoking, a low body mass index, insufficient exercise, and the use of glucocorticoids. However, there is lack of data on the incidence of osteoporosis according to the different glucocorticoid administration methods in patients with COPD. This study compared the incidence of osteoporosis according to the different administration methods of glucocorticoid.

Methods : A matched case-controlled study (gender, age, cumulative steroid dose and pack-years of smoking) was conducted. Forty-five patients with documented COPD for at least a 3 year duration and a cumulative glucocorticoid dose above 1,000 mg were enrolled in study. The patients were classified into the following three groups. First, fifteen patients received continuous inhaled glucocorticoid with intermittent oral steroids but had no admission history due to an acute exacerbation(Group I). Secondly, fifteen patients received a multiple course of oral steroids with additional inhaled glucocorticoid but had no admission history due to their acute exacerbation(Group II). Lastly, fifteen patients received intermittent oral or inhaled glucocorticoids and had an admission history due to the acute exacerbation with intravenous steroid treatment for at least 2 weeks per year(Group III). The enrolled patients had

[†]본 연구는 1996년 전북대학교 부설 의학연구소 연구비 보조에 의하여 이루어졌음.

Address for correspondence :

Heung Bum Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University, Medical School
and Research Institute of Clinical Medicine, Keum-Am Dong, Chonju, Chonbuk, 561-712, Korea
Phone : 063-250-1660 Fax : 063-254-1609 E-mail : lhbrmd@moak.chonbuk.ac.kr

apulmonary function test and bone densitometry performed at the lumbar spine and femoral neck. Results : The patients from Group III had significantly high incidence of osteoporosis in the lumbar and femoral neck compared to Group I and Group II ($p < 0.01$).

Conclusion : The incidence of osteoporosis in patients with COPD appears to be strongly affected by the method of steroid administration. This result suggests that intravenous steroid administration is strongly associated with the risk of osteoporosis. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 54:15-21)

Key words : Osteoporosis, COPD, Glucocorticoid administration methods.

서 론

만성폐쇄성폐질환의 치료에 있어, 환자와 의사의 주요한 관심은 폐기능의 개선 및 유지이지만 질환이 진행하면서 환자는 활동력의 감소와 더불어 골다공증의 발생빈도가 증가하게 된다¹⁻³. 이러한 환자들은 골다공증의 발생과 골밀도 감소로 인하여 척추나 대퇴골절의 위험성이 증가하게 되고 골절의 발생은 통증의 발생과 활동력의 감소 및 폐기능의 저하를 일으키며 심지어는 사망률의 증가와도 연관된다⁴⁻⁷. 따라서 조기에 골다공증의 위험성을 인지하고 골절이 발생하기 전에 예방적 요법을 시행하는 것은 환자의 폐기능외에 만성폐쇄성폐질환 환자의 예후는 물론 삶의 질을 크게 향상 시킬 수 있는 인자로 생각된다. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 골다공증의 위험인자로는 흡연, 비타민 D 결핍, 지체중 질량지수, 생식샘 저하증 외에도 질환의 진행에 따른 활동력 감소 등이 있다. 또한 치료와 연관된 위험 인자로는 글루코코르티코이드 사용이 있다. 만성폐쇄성폐질환의 치료에서 글루코코르티코이드는 흔히 처방되는 약물 중의 하나로서, 규칙적으로 흡입성 제제를 사용했을 때에는 폐기능의 저하를 방지할 수는 없지만 기도과민성을 호전시키고 호흡기계 증상을 완화시키는 것으로 알려져 있다⁸. 또한 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화시에도 글루코코르티코이드는 흡입성 제제 요법중 인 상당수의 만성 폐쇄성폐질환환자에서 글루코코

르티코이드 의존성으로 인하여 전신적 투여가 요구되기도 한다. 연구에 의하면 골밀도 감소와 연관된 골절의 위험은 글루코코르티코이드의 일일 사용량과 밀접한 상관관계가 있음이 알려져 있다⁹. 그러나 글루코코르티코이드의 총사용량이 동일한 경우, 투여방법에 따른 골다공증의 발생빈도에 대한 연구는 현재까지 거의 없는 실정이다. 때문에 본 연구에서는 글루코코르티코이드의 총사용량이 동일한 환자에 대하여 투여방법에 따른 골다공증의 발생빈도를 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자는 병력상 골다공증이나 여성 환자의 경우 조기 폐경이나 폐경후 증후군 등으로 호르몬 대체 요법을 받는 환자는 배제하였으며, 확인된 내과적 및 외과적 동반 질환이 없고, 적어도 3년 동안 만성폐쇄성폐질환으로 치료 받아 왔으며 글루코코르티코이드의 총 투여량이 1,000 mg 이상인 환자 45명을 대상으로, 이전의 글루코코르티코이드 사용력에 따라 세 군으로 분류하였다. 각 군은 각각 15명으로, 제I군은 유지요법으로 지속적인 흡입성 글루코코르티코이드제를 사용하고, 증상이 악화된 경우 경구 글루코코르티코이드를 사용해 왔으나 급성 악화로 인한 입원력은 없었던 경우로 하였고, 제 II군은 증상이 악화된 경우 경구 글루코코르티코이드와 보조적으로 흡입성 글루코코르티

Table 1. Clinical and functional characteristics of patients

	Group I	Group II	Group III	Total/Mean
Sex (M/F)	11/4	11/4	11/4	33/12
Age (yr)	65.50±18.07	64.70±10.56	65.27±9.65	65.15±12.19
Smoke (+/-)	11/4	11/4	11/4	34/11
BMI (kg/m ²)	21.45±3.62	22.65±4.53	20.97±4.76	21.69±6.47
FEV ₁ (% pred)	63.50±7.52	62.60±7.74	56.10±6.58*	60.73±9.42
Cumulative GCs [#] dose (mg)	1.584±659	1.475±875	1,685±439	1.581±892

GCs[#] : glucocorticoides

*p<0.05, Group I vs. Group III

코이드를 사용해 왔으나 급성 악화로 인한 입원력은 없었던 경우로 하였다. 제 III군은 경구 혹은 흡입성 글루코코르티코이드를 사용중이던 환자로서, 최근 1년 안에 급성 악화로 입원하여 적어도 2주 동안 정주 글루코코르티코이드를 사용한 환자로서 하였다.

각 군의 글루코코르티코이드 총사용량은 1,584±659 mg, 1,475±874 mg, 1,685±439 mg으로 세군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나(Table 1), 총사용량의 50%이상 투여 방법에서 제 I군은 흡입성 글루코코르티코이드가 총용량의 50%이상, 제 II군은 경구 글루코코르티코이드가 총용량의 50%이상, 제 III군은 정주 글루코코르티코이드가 총용량의 50%이상을 차지하였다. 제 I군과 제 II군은 성비, 연령, 체중 질량지수, 글루코코르티코이드의 총 투여량, 흡연력에서 제 III군과 통계학적 차이가 없도록 외래환자 중에서 선별하였다¹⁰⁻¹³.

만성폐쇄성폐질환의 진단은 3년 전의 폐기능 검사와 최근 6개월 이내의 폐기능 검사 결과, 모두가 GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)¹⁴ 지침서 기준에서 Stage IIA이상인 경우만을 포함시켰다.

대상 환자들은 흡입성 글루코코르티코이드로는 fluticasone을 사용하였으며, 경구 및 정주 글루코코르티코이드로는 methylprednisolone을 사용하였

고, 폐기능 검사는 Spirometry(V6200 Autobox, Sensor Medics, USA)를 이용하였고, 골밀도는 dual energy X-ray absorptiometry(Lunar Corporation, Madison, WI)를 사용하여 측정하였다.

정상 성인의 평균치에서 2.5 SD(standard deviation)이상 감소된 경우를 골다공증(osteoporosis), 1-2.5 SD까지의 감소는 골감소증(osteopenia)으로 정의하였다.

통계적 분석은 SPSS for Windows(Version 10.0, SPSS Inc., USA)를 이용하였으며, 모든 측정치는 평균과 표준오차로 표기하였다. 각 군간의 비교는 ANOVA test를 사용하였다. p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

각 군간에 성비, 흡연량, 체중 질량지수, 글루코코르티코이드의 총사용량에 대해서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나, 제 III군에서 제 I군에 비해 노력성 1초 호기량(FEV₁)의 유의한 감소가 있었다(p<0.05, Table 1).

요추부 골밀도 검사 결과 T score상 제 III군(-2.36±1.75)은 제 I군(-0.79±1.70)과 제 II군(-0.85±1.65)에 비하여 유의하게 감소하였고(p<0.01, Fig. 1), 대퇴경부의 골밀도 역시 제 III군(-2.31±1.99)

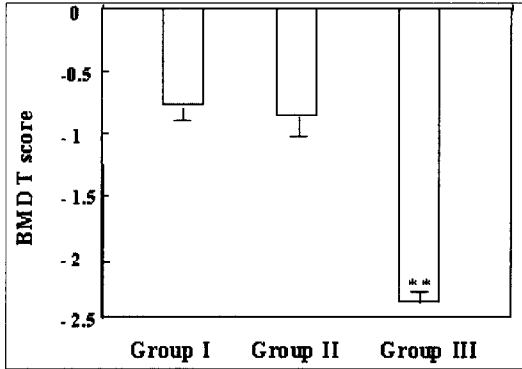


Fig. 1. BMD of L-spine revealed significantly lower T score in group III compared to group I and group II. **p<0.01.

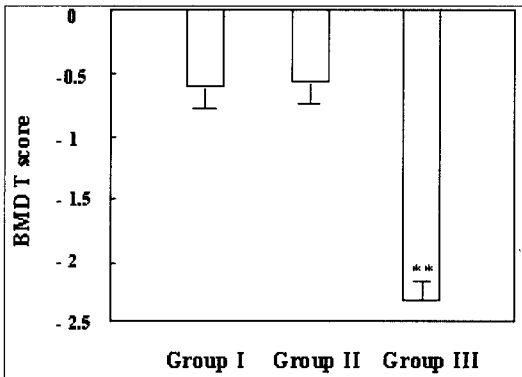


Fig. 2. BMD of femoral neck revealed significantly lower T score in group III compared to group I and group II. **p<0.01

에서 제 I군(-0.62±1.46)과 제 II군(-0.57±1.65)에 비하여 유의하게 감소하였다(p<0.01, Fig. 1).

요추부에서 골다공증과 골감소증의 발생빈도는 제 III군(각각 8명/7명)에서 제 I군(각각 4명/2명)과 제 II군(각각 4명/3명)에 비하여 유의하게 증가하였다(p<0.01, Fig. 3). 대퇴경부 역시 골다공증의 발생빈도가 제 III군(10명)에서 제 I군(3명)과 제 II군(4명)에 비하여 유의하게 증가하였지만(p<0.01, Fig. 4), 골감소증의 발생빈도는 제 III군(5명)에서 제 I군(4명)과 제 II군(3명)에 비하여 많았지만 통계학적인 의미는 발견할 수 없었다.

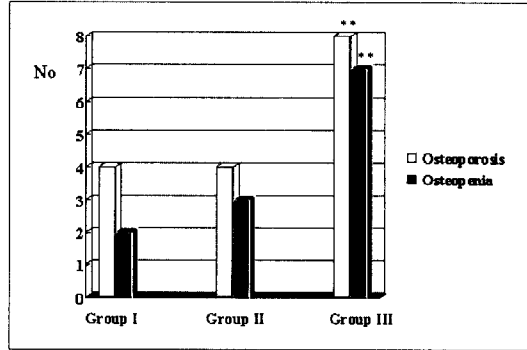


Fig. 3. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in L-spine. Group III showed significantly high incidence of osteoporosis and osteopenia compared to group I and group II. **p<0.01.

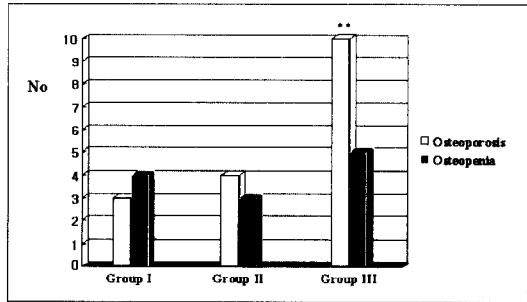


Fig. 4. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in femoral neck. Group III showed significantly high incidence of osteoporosis and osteopenia compared to group I and group II. **p<0.01.

고 찰

본 연구에서 저자들은 글루코코르티코이드의 총사용량이 유사할 때, 투여방법에 따른 골다공증의 발생빈도에 대해서 비교한 결과, 골다공증의 발생빈도는 투여 방법과 밀접한 연관성이 있으며, 투여 방법으로 정주 요법의 경우 골다공증의 발생빈도가 높음을 알 수 있었다.

골다공증은 골밀도가 감소되어 미세구조적 변화를 일으켜 골질의 위험을 증가시킨다¹⁵. 세계보건기구(World Health Organization)의 골다공증의 정

의는 골밀도에 의해 정의하고 있으며, 그 기준은 젊은 성인의 평균에 비해 2.5 SD를 초과하여 감소한 경우로 하고 있고, 골감소증은 1-2.5 SD 사이의 골밀도 감소를 나타낸 경우로 정의하고 있다¹⁶. 여러 연구 결과에서 만성폐쇄성폐질환의 35-72%에서 골감소증이 동반되어 있으며, 36-60%에서 골다공증이 동반되어 있다고 보고 된 바 있다¹⁻³. 또한 만성폐쇄성폐질환의 중증도가 심해질수록 경구 스테로이드의 사용이 많아지고, 그 결과로 인하여 기관지 확장제만을 사용하는 환자에 비하여 낮은 골밀도를 갖게 되고 높은 골절의 위험성을 동반하게 된다^{2,17}. 낮은 골밀도 자체만으로는 일반적으로 증상이 없고 또한 사망률을 증가시키지도 않지만, 골다공증의 결과로 발생하는 골절은 중대한 장애를 일으킬 수 있다. 흡추의 골절은 폐기능의 저하를 악화시키며^{6,7}, 대퇴부의 골절은 골다공증의 가장 심각한 합병증으로서, 환자의 활동성을 감소시키고 사망률을 증가시킨다¹⁸. 또한, 흡추 골절에 의한 척추 만곡증(kyphosis)은 폐활량을 감소시키고 제한성 환기장애를 일으키게 된다¹⁹.

글루코코르티코이드에 의한 골밀도 감소의 기전으로는 조골세포의 사멸유도로 인한 골생성의 감소와 파골세포의 수명 연장으로 인한 골소실의 증가로 알려져 있다²⁰. 그러나 만성폐쇄성폐질환 환자에서 종종 생명을 위협하는 급성 악화 기간 동안, 글루코코르티코이드의 사용은 필수 불가결한 요소이다.

이번 연구에서는 투여 방법에 따른 골다공증의 발생빈도를 알아보기 위해 세 군 간에 성비, 체중 질량지수, 글루코코르티코이드의 총 사용량, 흡연력 등과 같은 골다공증의 발생빈도와 관련된 부가 요소들이 통계학적으로 유의한 차이가 발생하지 않도록 하였지만, 대상 환자의 폐기능 검사상 제 III군에서 제 I군에 비해 노력성 1초 호기량의 유의한 감소가 있었다. 이러한 노력성 1초 호기량의 유의한 감소는 글루코코르티코이드 사용 이전부터

존재하였던 문제점일 수도 있으나, 역으로 골다공증 발생에 따른 이차적인 폐기능의 감소로 인한 것도 배제할 수 없다. 때문에 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 보다 전향적인 연구가 병행되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구 결과로서 동일 용량의 글루코코르티코이드를 사용하는 경우에는 정주로 투여하는 방법에서 골다공증의 발생빈도가 증가함을 알 수 있었고, 이는 단기간에 고용량의 글루코코르티코이드에 대한 노출이 골생성과 골파괴에 심각한 영향을 나타내는 것으로 생각된다. 때문에 환자의 상태가 경구투여나 흡입제제의 투여가 가능한 경우에는 정주 요법을 조기에 다른 투여방법으로 전환하는 것이 골다공증의 발생을 줄일 수 있는 한 방법으로 생각된다.

요 약

연구 배경 :

만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 흡연, 저체중 질량지수, 활동량의 저하, 스테로이드 사용 등과 같은 골다공증의 위험요소를 동반하고 있는 실정이다. 그러나 아직까지 투여방법에 따른 골다공증의 발생률에 대한 연구가 부족한 실정이다. 이에 저자들은 만성폐쇄성폐질환에서 스테로이드 투여방법에 따른 골다공증의 발생빈도의 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

스테로이드의 총 투여량이 1,000 mg이 넘는 환자를 대상으로 세군으로 분류하였다. 제 I군은 입원력이 없고 흡입성 스테로이드 제제를 지속적으로 사용하며 간헐적 경구투여를 시행한 환자 15명, 제 II군은 경구 스테로이드 제제를 주로 사용하고 보조적으로 흡입성 스테로이드 제제를 사용하였지만 급성악화로 인한 입원력이 없는 환자 15명, 제 III군은 경구 스테로이드 제제나 흡입성 스테로이드

제재를 단독 또는 병용하였지만 급성악화로 인한 입원력이 1년에 1회 이상인 환자로 입원중 스테로이드 정주요법이 2주 이상 시행된 환자 15명이었다. 대상 환자들에 대하여 요추와 대퇴경부의 골밀도 검사 및 폐기능 검사를 시행하였다.

결 과 :

세 군 간에 스테로이드의 총 투여량, 흡연량, 체중 질량지수 등에서는 유의한 차이가 없었으나, 제 III군에서 유의한 FEV₁ 감소($p < 0.05$)와, 요추부 및 대퇴경부의 골다공증 발생률이 제 I군과 제 II군에 비해 유의한 증가가 있었다($p < 0.01$).

결 론 :

이상의 결과로 보아 경구 스테로이드보다는 정주 스테로이드 요법 후 골다공증의 발생이 증가하였으며, 이는 일정량의 스테로이드 투여시 투여 방법에 따라 골다공증의 발생이 영향을 받을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262-9.
2. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining Bone Mass in Men With Chronic Pulmonary Disease: Contribution of Glucocorticoid Treatment, Body Mass Index, and Gonadal Function. *Chest* 1999;116:1616-24.
3. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, Basso S, Fuso L, Pagano F, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:1079-84.
4. Block JE, Stubbs H. Hip fracture-associated mortality reconsidered. *Calcif Tissue Int* 1997;61:84.
5. Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *Bone Miner Res* 1996;11:1935-42.
6. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:68-71.
7. Lisboa C, Moreno R, Fava M, Ferretti R, Cruz E. Inspiratory muscle function in patients with severe kyphoscoliosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:48-52.
8. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-9.
9. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
10. Cologne JB, Shibata Y. Optimal case-control matching in practice. *Epidemiology*. 1995;6: 271-5.
11. Rosenbaum PR. Case definition and power in case-control studies. *Stat Med*. 1984;3:27-34.
12. Rosenbaum PR, Rubin DB. The bias due to incomplete matching. *Biometrics*. 1985;41:103-16.
13. Rosenbaum PR. Sensitivity analysis for matched case-control studies. *Biometrics*. 1991;47:87-100.
14. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM,

- Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1256-76.
15. Hurley DL, Khosla S. Update on primary osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:943-9.
16. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-46.
17. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:704-9.
18. Myers AH, Robinson EG, Van Natta ML, Michelson JD, Collins K, Baker SP. Hip fractures among the elderly: factors associated with in-hospital mortality. *Am J Epidemiol* 1991;134:1128-37.
19. Culham EG, Jimenez HA, King CE. Thoracic kyphosis, rib mobility, and lung volumes in normal women and women with osteoporosis. *Spine* 1994;19:1250-5.
20. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;7:1061-6.
-