Korean Journal of Pediatrics Vol. 48, No. 5, 2005

□ 원저 : 임상 □

장기간 항경련제를 복용하고 있는 소아 간질 환아들의 골밀도 및 골대사 지표들

단국대학교 의과대학 소아과학교실

이순범 · 강소영 · 유지숙

Bone Mineral Density and Bone Markers in the Children with Epilepsy Taking on Chronic Anticonvulsants

Soon Bum Lee, M.D., So Young Kang, M.D. and Jeesuk Yu, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Purpose : Long-term administration of anticonvulsants in children with epilepsy may cause short stature, hypocalcemia and low bone mineral density. This study was performed for the early detection of abnormal bone metabolism in children with epilepsy on taking anticonvulsants.

Methods : Thirty children aged 5 to 16 years who were diagnosed with epilepsy were enrolled in this study. All had taken anticonvulsants for more than one year. Bone mineral density of lumbar vertebra was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Serum calcium, phosphorous, alkaline phosphatase, 25-hydroxycholecalciferol[25(OH)D_3], parathyroid hormone, and urine deoxypyridinoline were measured as biochemical bone markers. Bone age and body mass index were also calculated.

Results : Bone minreal density, body mass index, bone age, and height were significantly decreased in two female patients who had taken two antiepileptic drugs for more than four years and they also had chronic diseases such as cerebral palsy with microcephaly, encephalomalacia, and microcephaly with atrial septal defect. Bone mineral density had significant positive correlations with body mass index($P<0.01$) and bone age($P<0.01$).

Conclusion : This study showed chronic medication of anticonvulsants in children may cause low bone mineral density and short stature. Bone age and body mass index could be the important surrogate markers to find the population at risk. More studies, including a large study population and long term cohort study, will be required. (Korean J Pediatr 2005;48:527-533)

Key Words : Bone mineral density, Bone markers, Child, Epilepsy, Anticonvulsants

서 론

골의 대사는 호르몬, 유전 등의 내부적인 요인과 영양결핍, 운동부족, 일조량, 흡연, 항경련제나 스테로이드 같은 약물 등의 외부적인 요인들에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다[1]. 항경련제를 장기 복용하면 골밀도가 감소된다는 연구들이 많이 있으며, 국내에서도 성인 및 소아에서 항경련제를 장기 복용한 후에 골밀도의 감소가 보고된 예들이 있으나[2-6] 이견이 있는 보고들도 있다[7-9].

항경련제가 골대사에 작용하는 기전은 현재까지 명확하지 않으나 크게 비타민 D대사를 통한 기전과 비타민 D 대사와 무관한 기전이 있는 것으로 생각되고 있다. 비타민 D 대사를 통한 기전은 항경련제가 간내의 P450 미소체효소(microsomsal enzyme)를 활성화시켜 활성 비타민 D의 분해를 증가시키고 활성형 비타민 D의 담도내 배출을 증가시키며, 비활성 비타민 D로의 전환이 증가되어 골밀도를 감소시키는 것으로 알려져 있다[10, 11]. 반면 비타민 D를 보충하여 25(OH)D_3 농도는 증가해도 저칼슘혈증은 좋아지지 않아 비타민 D 대사와 무관한 기전으로 인한 골밀도 저하도 있을 것으로 추측되고 있다[12, 13].

성장기의 소아는 성인과 달리 영양섭취가 충분해야하며 골 축적이 골 흡수보다 많은 양성 골평형을 이루는 골격의 광화 작용이 활발한 시기이므로 연령에 따라 골밀도 및 골대사의 차이가 있다[14]. 특히 사춘기 같은 급성장기에는 성장에 비례하여 골대사

본 연구는 2003학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.
접수 : 2004년 12월 2일, 승인 : 2005년 1월 13일
책임저자 : 유지숙, 단국대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Jeesuk Yu, M.D.
Tel : 041)550-3938 Fax : 041)550-3905
E-mail : dryujs@dankook.ac.kr

율이 증가하므로 연령에 따른 비교가 중요하다. 국내에서도 장기간 항경련제를 복용하고 있는 소아 환아들을 대상으로 한 연구들에서 골밀도의 저하가 보고되고 있으나 대조군의 제한으로 인해 연령에 따른 대조군과의 비교가 어려운 점이 있었다[3-6]. 소아 간질 환아에서 장기간 항경련제를 투여시 저신장, 저칼슘혈증, 골밀도 저하가 올 수 있으므로 골밀도 및 골표지자의 연구를 통해 골대사 질환의 위험을 조기 발견할 수 있는지 알아보는 것은 중요하다고 하겠다. 따라서 저자들은 1년 이상 항경련제를 복용하고 있는 간질 환아들을 대상으로 골밀도 및 골표지자들에 대한 연구를 통하여 이들의 골대사를 보고자 하였으며 골밀도의 감소를 조기에 발견할 수 있는 지표가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 단국대학교병원 소아과에서 간질로 진단받고 항경련제 치료를 받고 있는 환자들 중 항경련제를 최소한 12개월 이상 복용한 5-16세의 환아 30명을 대상으로 하였으며 2003년 7월부터 2004년 2월 사이에 본 연구를 시행하였다.

2. 방 법

환아의 신장과 체중을 측정하여 체질량지수(body mass index : kg/m^2)를 구하였고 요추 2번에서 4번까지의 골밀도를 측정하여 평균치를 산출하였으며, 혈청을 채취하여 칼슘, 인, 알칼리성 인산화효소(alkaline phosphatase), 25(OH)D_3(25-Hydroxyvitamin D ^{125}I RIA, HP, USA), 오스테오칼신(osteocalcin elecys, Roche, Germany), 부갑상선호르몬(PTH IRMA, IBL, Germany)을 측정하였고, 소변내 deoxypyridinoline(Gamma-BCT Dpd, IDS, England)을 측정하였다. 수부의 단순 X-ray 촬영 후 Greulich-Pyle의 atlas를 이용하여 골연령을 측정하였다. 골밀도는 이중 에너지 X-선 흡수법으로 NORLAND 사의 XR-26 MARK II/HS bone densitometer를 이용하여 측정하였으며 골밀도의 단위는 골무기량을 특정 해부학적 영역으로 나눈 절대값(g/cm^2)으로 표시하였다. 검사는 모두 같은 조사자에 의하여 시행되었다.

3. 통 계

모든 수치는 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였으며, 통계 처리와 자료분석은 SPSS(ver 11.5)를 이용하였다. 골밀도에 대한 대조군은 1995년 Kim 등[15]과 1997년 Boot 등[16]이 발표한 정상 소아의 골밀도값을 이용하였고 대상 환아들을 성별, 연령별로 나누어 대조군의 평균과 표준편차를 이용한 SDS로 표시하였다. 각 변수별 상관관계는 ANOVA를 이용하였고 골밀도와 체질량 지수, 골표지자 또는 골연령과의 관계는 Pearson 상관분석을 이용하였다. P값 0.05 미만을 통계학적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 임상적 특징

남아 12명, 여아 18명으로 총 30명이었으며, 검사 당시 평균 연령은 10.4±3.1세(5-16세)이었다. Carbamazepine 단독 투여군 10명, valproic acid 단독 투여군 6명, 2가지 이상의 약물을 투여 받은 복합 투여군이 14명이었다. 복합 투여군 중 2가지 약물을 투여 받은 환아 11명, 3가지 약물을 투여 받은 환아는 2명, 4가지 약물을 투여 받은 환아는 1명이었다. 이들 14명의 복합 투여군 중에는 뇌성마비 2명, 소두증 2명, 뇌연화증 1명, 선천성 심장병(심방중격결손증) 1명이 포함되었다(Table 1).

Carbmazepine 단독 투여군의 평균 연령은 10.9±3.2세(6-16세), 투약 기간은 평균 39.2±26.5개월(12-95개월)이었고, valproic acid 단독 투여군의 평균 연령은 12±2.6세(8-15세), 투약 기간은 평균 25.3±19.8개월(12-65개월)이었다. 병합 투여군의 평균 연령은 9.7±2.9세(5-15세), 투약 기간은 평균 65.2±29.1개월(19-144개월)이었다(Table 1). 각 약물군간의 남녀별, 연령별, 투여기간 및 투여 시작 나이는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Each Study Group According to the Anticonvulsants

		Carbamazepine(n=10)	Valproate(n=6)	Combination*(n=14)†	Total(n=30)
Age(years)	Mean±SD	10.9±3.2	12±2.6	9.7±2.9	10.4±3.1
	Range	6-16	8-15	5-15	5-16
Sex(M : F)		5 : 5	3 : 3	2 : 5	2 : 3
Duration of medication(months)	Mean±SD	39.2±26.5	25.3±19.8	65.2±29.1	48.5±31.1
	Range	12-95	12-65	19-144	12-144
Age of start(months)	Mean±SD	99.8±26.7	94.1±56.4	66.6±46.3	83.2±44.8
	Range	49-134	8-164	4-150	4-164

*Combind diseases were present in the combination group(Cerebral palsy in 2 cases, Microcephaly in 2 cases, Encephalomalacia in 1 case, Congenital heart disease in 1 case)

†Valproic acid+Oxcarbamazepine(n=5), Valproic acid+Carbamazepine(n=1), Valproic acid+Vigabatrin(n=1), Carbamazepine+Vigabatrin(n=2), Carbamazepine+Phenobarbital(n=1), Oxcarbamazepine+Vigabatrin(n=1), Carbamazepine+Vigabatirne+Phenobarbital(n=1), Carbamazepine+Vigabatrine+Lamotrigine(n=1), Valproic acid+Phenobarbital+Vigabatrin+Lamotrigine(n=1)

2. 항경련제 종류에 따른 요추 골밀도 및 골표지자들의 검사결과

Carbamzepine을 단독 투여한 군의 요추 골밀도의 평균값은 0.706±0.163 g/cm^2(95% CI 0.567-0.914)이었고, valproic acid를 단독 투여한 군의 골밀도의 평균값 0.740±0.165 g/cm^2(95% CI 0.582-0.829)이었으며, 복합 투여군의 골밀도의 평균값은 0.659±0.166 g/cm^2(95% CI 0.563-0.755)으로 각 군간의 요추 골밀도의 차이는 없었다. 또한 각 군간의 혈청 칼슘, 인, 알칼리성 인산화효소, 25(OH)D$_3$, 부갑상선호르몬, 오스테오칼신, 소변 deoxypyridinoline의 농도 및 골연령의 차이도 없었다(Table 2).

3. 남자 환아들에서 연령별 요추 골밀도, 체질량지수, 골표지자들의 검사결과

모두 12명이 대상인 남아들에서 연령별 요추 골밀도 검사, 체질량지수, 골표지자들의 검사결과는 Table 3과 같다. Kim 등[15]의 대조군과 비교한 골밀도 SDS가 Boot 등[16]의 대조군과 비교한 골밀도 SDS보다 전반적으로 높게 나와 있었다. 11세 남아 2명에서 Kim 등[15]의 대조군과 비교한 골밀도의 SDS는 -1.88, -0.9를 보이고 있었으며, Boot 등[16]의 대조군과 비교한 골밀도의 SDS는 -3.07, -2.37을 보이고 있었으나 다른 골표지자의 이상소견은 보이지 않았고, 한국 소아의 정상 표준신장과 비교한 신장의 SDS는 -0.21, -0.12를 보이고 있었다. 6세 남아에서 25(OH)D$_3$는 81.8 ng/mL로 정상범위보다 증가되어 있었으나 골밀도 및 다른 생화학적 골표지자들은 정상이었다(Table 3).

4. 여자 환아들에서 연령별 골밀도, 체질량지수, 골표지자들의 검사결과

모두 18명이 대상인 여아들에서 연령별 요추 골밀도 검사, 체질량지수, 골표지자들의 검사결과는 Table 4와 같다. 5세 여아에서 Kim 등[15]의 대조군과 Boot 등[16]의 대조군과 비교한 골밀도의 SDS는 -7.65와 -3.95를 보였고 15세 여아에서 Boot 등[16]의 대조군과 비교한 골밀도의 SDS는 -4.16으로 -2.5 SDS 이하의 점수를 보여 의미있는 골밀도의 감소를 나타내었다. 이들의 체질량지수는 각각 13.4 kg/m^{2}와 15.3 kg/m^{2}으로 연령별, 성별, 체질량지수의 5 percentile 미만으로 현저한 감소를 보이고 있었으며 골연령에서도 각각 2세 6개월과 11세로 역연령보다 2.5세 이상의 감소를 보여주고 있었다. 한국 소아의 표준 신장에 대한 연령별 신장의 SDS에서도 각각 -3.11과 -3.65로 유의한 감소를 보였다. 이러한 감소를 보인 두 명의 환아 중 5세 환아는 심방중격결손증과 소두증을 보인 환아였으며, 생후 4개월부터 항경련제 투약을 시작하였고 carbamazepine과 phenobarbital의 두 가지 항경련제를 4년 9개월간 투약 받고 있었다. 15세 여아는 생후 40일경에 발생한 뇌출혈로 인한 뇌성마비가 있었고, 3세부터 vigabatrin과 carbamazepine을 12년간 투약 받고 있었으며, 10세에 좌하지 골절로 인해 입원치료를 받은 기왕력이 있었다. 5

Table 2. Bone Mineral Density and Biochemical Profiles According to the Anticonvulsants

		Carbamazepine(n=10)	Valproate(n=6)	Combination(n=14)	Total(n=30)
L2-4 BMD*(g/cm^2)	Mean±SD	0.706±0.163	0.740±0.165	0.659±0.166	0.69±0.165
	95% CI†	0.567-0.914	0.582-0.829	0.563-0.755	0.629-0.754
Calcium(mg/dL)	Mean±SD	9.9±0.3	10.2±0.4	9.9±0.5	10.0±0.4
Phosphorous(mg/dL)		4.7±0.6	4.6±0.5	4.3±0.6	4.5±0.6
Alkaline phosphatase(IU/L)		235.9±98.1	222.6±113.8	335.5±281.7	279.3±209.7
25(OH)D$_3$(ng/mL)		34.1±13.7	52.2±34.4	42.7±19.9	42.3±22.5
Deoxypyridinoline(nM/mMCr)		15.9±8.0	14.1±6.0	16.5±8.8	15.8±7.9
Parathyroid hormone(pg/mL)		19.8±7.0	18.3±5.7	44.3±50.0	31.3±36.6
Osteocalcin(ng/mL)		67.0±23.8	63.9±26.5	54.3±21.5	60.5±23.6
Bone age(years)		11.7±3.3	12.6±4.9	9.4±3.6	10.8±3.9

*Average of lumbar spine(L2-4) BMD(g/cm^2), †CI : confidence interval

Table 3. Results of Bone Mineral Density(BMD), and Body Mass Index(BMI) and Bone Markers in the Male Patients According to the Chronologic Ages

Age (year)	BMD (g/cm^2)	BMD SDS*	BMD SDS†	Bone age (year)	Height SDS	BMI (kg/m^2)	Calcium (mg/dL)	Phos-phorous (mg/dL)	Alkaline phospatase (IU/L)	Osteocalcin (ng/mL)	Parathyroid hormone (pg/mL)	25(OH)D$_3$ (ng/mL)	Deoxy-pyridinoline (nM/mMC)
6(n=2)	0.5	-0.95	-2.17	5	0.51	15.2	10.0	5.1	249	62.7	13.3	81.8‡	20.3
7§(n=3)	0.6±0.11	0.03	-1.75	6	-0.07	19.9±5.3	10.2±0.3	4.7±0.5	335.3±98.2	59.0±5.5	34.3±16.6	55.9±9.4	19.2±2.0
9§(n=3)	0.62±0.09	-0.33	-1.73	9 yr 4 m	0.55	18.4±2.8	9.8±0.2	5.1±0.3	256.6±38.1	74.9±9.3	25.6±9.0	38.0±18.4	13.4±6.4
10(n=1)	0.58	-0.08	-1.83	10	0.03	15.2	9.7	4.3	288	50.6	14.5	61.2	8
11(n=2)	0.6	-1.4	-2.72	11	-0.17	19.5	10.4	5.5	318.5	91.3	25.6	56	10.5
15(n=1)	0.85	?	-2.09	17	-0.12	25.6	10.5	4.6	104	44.7	16.4	31.2	8.5

*Calculated using the data by kim et al., †Calculated using the data by Boot et al., ‡Normal value : 8.9-46.7(ng/mL), §Each values are described as mean±SD

Table 4. Results of Bone Mineral Density(BMD), and Body Mass Index(BMI) and Bone Markers in the Female Patients According to the Chronologic Ages

Age (year)	BMD (g/cm^2)	BMD SDS*	BMD SDS†	Bone age (year)	Height SDS	BMI (kg/m^2)	Calcium (mg/dL)	Phosphorous (mg/dL)	Alkaline phospatase (IU/L)	Osteocalcin (ng/mL)	Parathyroid hormone (pg/mL)	25(OH)D_3 (ng/mL)	Deoxypyridinoline (nM/mMC)
5(n=1)	0.4	-7.65	-3.95‡	2 yr 6 m	-3.11	13.4	10.6	3.7	249	54.4	19.2	82.0	15.5
6(n=1)	0.51	-1.20	-2.48	5 yr 9 m	-1.85	12.6	10	4.9	277	40.1	31.6	46.3	21.5
8(n=1)	0.73	?	-0.11	?	0.16	19.3	9.7	4.3	199	61.4	18.5	40.5	24.3
9(n=2)	0.63	-0.04	-1.48	8 yr 10 m	-0.02	22.3	10.2	4.5	308	75.3	42.7	36.8	19.4
10(n=1)	0.63	0.10	-1.26	11	0.90	24.6	9.6	4.3	312	?	24.7	41.4	38
11(n=1)	0.99	6.25	0.76	14	2.34	24.8	9.8	3.4	187	54.9	8.6	27.0	15.5
12(n=4)	0.72±0.03	-0.13	-1.69	13 yr 1 m	0.27	21.2±3.6	10.2±0.4	4.7±0.2	290±59	81.8±23.1	31.4±10.5	32.5±10.1	15.8±11.5
13(n=2)	0.96	0.13	-0.56	15	1.26	23.5	10.3	3.7	142	37.1	22.11	30.4	11.1
14(n=2)	0.76	?	-2.47	13 yr 6 m	0.30	18.9	9.6	4.9	157	61.5	19.5	20.8	16.1
15	0.74	?	-4.16§	11	-3.65	15.3	8.5	3.2	1,289	66.1	212.9	2.1	?
	1.01	?	-1.91	17	0.19	21.8	10.3	3.9	94	29.2	9.0	30.9	9.6
16(n=1)	0.92	?	-2.04	17	-1.44	18.9	10	4.2	81	29.2	28.9	52.8	4.5

*Calculated using the data by kim et al., †Calculated using the data by Boot et al., ‡Congenital heart disease, Microcephaly, §Cerebral palsy, Encephalomalacia, Left leg fracture history

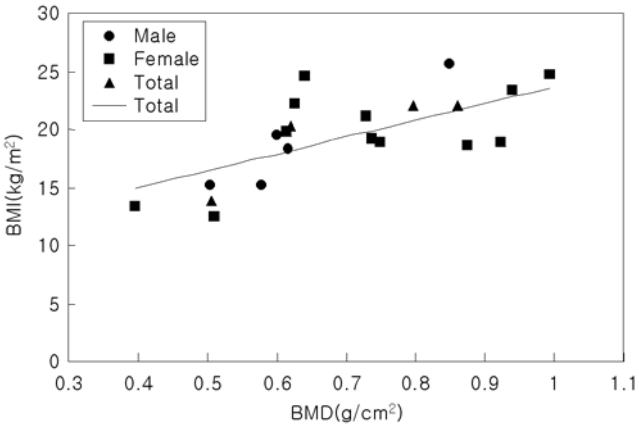

Fig. 1. Correlation of bone mineral density(BMD) with body mass index(BMI). r(correlation coefficient)=0.622(P<0.01).

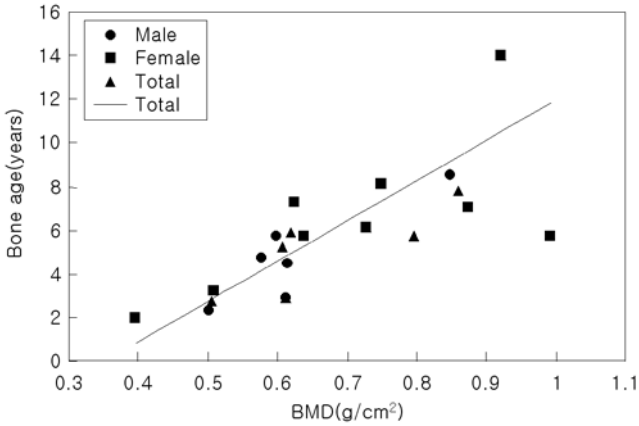

Fig. 2. Correlation of bone mineral density(BMD) with bone age. r(correlation coefficient)=0.850(P<0.01).

세 여아의 경우 칼슘, 인, 알칼리성 인산화효소, 부갑상선호르몬, 25(OH)D_3 모두 정상이었으나 15세 여아는 칼슘과 인은 정상이었으나 알칼리성 인산화효소는 매우 증가되어 있었고 비타민 D 결핍 및 이에 따른 부갑상선호르몬의 상승을 보이고 있었다(Table 4).

5. 골밀도와 체질량지수, 골연령, 골표지자들과의 상관관계

골밀도와 체질량지수는 상관계수 0.622(P<0.01)의 양의 상관관계를 보였으며(Fig. 1) 골밀도와 골연령은 상관계수 0.850(P<0.01)의 양의 상관관계를 보였다(Fig. 2). 한편 골밀도와 25(OH)D_3는 상관계수 -0.485(P<0.01)로 음의 상관관계를 보였다. 골밀도와 다른 골표지자들과는 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다.

고 찰

성인에서는 골의 생성과 흡수의 동적 평형을 유지하고 있으나 소아연령에서는 성장이 급격하게 일어나면서 골격계의 광화작용이 활발하게 일어나며 골의 축적이 골 흡수보다 많은 양성 골 평형을 이루고 있다[14]. 골의 대사에 영향을 끼치는 것으로는 갑상선호르몬, 부갑상선호르몬, 성호르몬, 성장호르몬 및 유전 등의 내부적인 요인과 영양결핍, 운동부족, 일조량, 흡연, 음주, 장기간의 항경련제나 스테로이드 등의 약물 사용 같은 외부적인 요인이 있다[1].

Schmid[17]는 항경련제를 장기간 복용한 간질 환자에서 항경련제가 비타민 D 대사에 작용하여 이차적으로 골변화를 초래하여 골연화증이 발생한다고 보고하였으며 Dent 등[18], Hunter 등[19]과 Crosley 등[20]이 장기간 항경련제를 복용한 간질환자에서 골연화증과 구루병의 발생을 보고하였다. 국내에서도 성인 및 소아에서 항경련제 장기 복용시 골밀도의 감소가 보고되어 있다[2-6].

항경련제가 골대사에 작용하는 기전 중 비타민 D 대사와 무관한 다른 기전으로 Jubiz 등[21]은 항경련제를 사용한 환자에서 혈청 25(OH)D_3가 감소하였으나 혈청 1,25(OH)2D_3는 정상이거

나 증가됨을 관찰하였다. Andress 등[22]에 의하면 같은 연령대의 젊은 성인에서의 항경련제 복용군이 정상군에 비해 골 형성 또는 골 흡수 지표가 증가되어 있음은 항경련제가 직접적으로 골의 대사에 영향을 준다고 하였다. 이외에도 장에서의 칼슘 흡수를 직접적으로 억제하는 기전[23]이 알려져 있으며 이는 항경련제가 세포단위에서 무기질 대사에 영향을 주는 것을 추측하게 한다.

골밀도(Bone mineral density, BMD)의 측정은 대사성 골질환의 조기발견과 장기 약물 투여에 의한 골밀도의 변화 판정 및 치료에 유의한 역할을 하고 있으며 정확한 골무기질량의 평가는 임상치료에 중요하다. 골밀도 측정의 단순 방사선 촬영은 30-40%의 골량 감소가 있는 경우에만 가능하므로[24] 초기의 골소실을 검출할 수 없고 관찰자에 따라 변이가 커서 골밀도의 판정에 어렵다. 골조직 생검법은 정밀하기는 하지만 침습적 이며 반복검사에 어려운 점이 있다. 비침습적인 골밀도 검사법으로 이중에너지 X선 흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)이 골밀도 측정에서 정확도와 예민도가 높고 검사시간이 짧으며 전신 측정이 가능하며 골다공증이나 골연화증으로 인한 골절의 위험이 높은 척추나 대퇴골의 골밀도의 검사에 유용하게 쓰이고 있다[25].

골 대사지표[26]는 골아세포(osteoblast)나 파골세포(osteoclast)에서 생성되어 분비되는 단백질이나 효소들과 파골세포에 의해 파괴된 골의 분해산물로 혈청이나 소변에서 측정되고 있는데 이러한 골 형성 지표나 골 흡수 지표는 골 대사를 평가하는 비 침습적인 방법으로 많이 이용될 수 있다. 골형성의 생화학적 표지자로 알칼리성 인산화효소는 골아세포에서 분비되며 뼈 이외에도 간, 장, 태반 등에서 50%이상 생성되어 민감도와 특이도가 낮다[27]. 또 오스테오칼신은 비타민 K 의존성 단백질로 골아세포에서 형성되며 저녁에 가장 높은 농도, 아침에 낮은 농도를 보이며[28] 성장기 어린이, 갑상선 기능항진증, 부갑상선 기능항진증, 골연화증 및 신장기능 저하, 비타민 D가 부족한 노인에서도 증가한다. Deoxypyridinoline은 파골세포에 의해 콜라겐이 분해되면서 생기며 생체 내에서 대사되지 않고, 약 40%는 유리형으로 배설이 되고, 약 60%는 펩티드 결합형으로 배설이 된다. 이는 거의 전부 뼈아 상아질에 존재하여 요중 특이도가 높은 골흡수 표지자로 이용될 수 있다[29]. 골밀도와 생화학적 표지자와의 상관관계는 Chung 등[30]의 연구에서 요추 골밀도와 혈중 알칼리성 인산화효소, 오스테오칼신, 그리고 요중 deoxypyridinoline농도가 각각 약한 음의 상관관계를 보인다고 하였으며 본 연구에서도 요추 골밀도와 오스테오칼신과 deoxypyridinoline는 음의 상관관계를 보였으나 상관계수는 각각 -0.309와 -0.278이었으며, 통계적으로 의미 있지는 않았다(P>0.05).

Heller 등[31]은 임상 양상이 다양하며 초기에는 증상이 심하지 않으며 신체활동의 제한이 없는 간질 환자에서는 적절한 태양광선에 노출되어 비타민 D 부족이 드물고, 새로운 항경련제의 골밀도 및 골대사에 미치는 영향에 대한 정보가 적기 때문이라고 하였다.

본 연구에서는 carbamazepine, valproic acid, oxcarbamazepine, vigabatrin, phenobarital, lamotrigine을 1년 이상 단독 또는 병합치료한 간질환아 30명을 대상으로 연구를 시행한 결과, carbamazepine과 valproic acid 단일 약제 투여군과 2가지 이상 복합 투여군간의 골밀도의 차이는 없었으며 각 군간의 혈청 칼슘, 인, 알칼리성 인산화효소, 25(OH)D_3, 오스테오칼신, 부갑상선호르몬, 소변 deoxypyridinoline, 골연령의 통계적인 유의한 차이는 없었다. 연령에 따른 골밀도의 대조군과의 비교에서 남아에서는 Kim 등[15]의 대조군과 비교한 SDS가 Boot 등[16]의 대조군과 비교한 SDS가 전반적으로 낮게 나와 있으며 이러한 차이에 대한 향후의 정확한 연구를 위하여 나이, 성별, 키, 체중이 일치하는 한국인 정상 대조군을 설정하여 환자군과 비교해야 하겠다. 대상 환아 중 5세 및 15세 여아에서 각각의 대조군과 비교한 SDS는 -2.5 SDS 미만의 점수를 보여 의미 있는 골밀도의 감소를 관찰하였다. 이들의 체질량지수는 각각 13.4 kg/m^2와 15.3 kg/m^2로 5 percentile 미만을 보이는 현저한 감소를 보였다. 이중 15세 여아의 경우 25(OH)D_3는 2.06 ng/mL으로 현저히 낮았으며 알칼리성 인산화효소는 1,289 mg/dL로 증가되어 있었고 부갑상선호르몬은 212.9 pg/mL으로 증가되어 비타민 D 저하에 의한 골밀도 저하를 시사하였다.

신경학적으로 손상이 있거나 잘 조절되지 않는 경련 환아는 고용량의 항경련제 병합요법이 필요한 경우가 많고, 신체활동이 저하되어 있으며 적절한 영양상태를 유지하기 어렵다. 따라서 이런 환아들은 골대사에 이상을 초래하는 인자들을 여러 가지 갖고 있다고 하겠고 따라서 좀 더 세심한 진찰 및 검사가 필요하다고 하겠다. Drezner[32]는 항경련제를 투여받는 모든 환자에게 항경련제 투여를 시작하면서 예방적으로 하루 비타민 D 2,000 IU 및 칼슘 600-1,000 mg의 보충이 필요하며 골연화증이나 골다공증이 있으면 하루 비타민 D 2,000-15,000 IU의 치료용량이 필요하다 하였다.

본 연구에서는 골밀도와 체질량지수, 골밀도와 골연령간에 통계적으로 각각 의미있는 양의 상관관계를 보이고 있어 골밀도를 대변하는 지표로 체질량 지수 및 골연령이 중요한 인자가 될 수 있을 것으로 생각되었다. 하지만 본 연구에서 일정시간 후의 추적검사가 이루어지지 않았으며 골밀도와 의미있는 상관관계를 보이는 골대사지표를 발견할 수 없었다. 이는 향후 더 큰 대상군을 바탕으로 한 연구가 필요할 것으로 생각되어진다. 또한 대상군이 적어 향후 검사상의 어려움으로 deoxypyridinoline을 아침 첫소변으로 검사하지 못하였으며, 1,25(OH)D_3는 측정하지 못하였다.

장기간 항경련제를 복용하는 소아환자들에 있어 특히, 신체활동이 제한되어 있거나 다른 만성질환을 동반한 경우에는 골대사에 대한 세심한 주의가 필요하며 주기적으로 키, 몸무게를 측정하여 체질량지수 및 신장의 SDS를 산출하는 것이 골대사에 대한 간단하면서도 중요한 검사가 될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 소아 간질 환아에서 장기간 항경련제를 투여시 저신장, 저칼슘혈증, 골밀도 저하가 올 수 있는 것으로 알려져 있다. 저자들은 골밀도 및 골표지자의 연구를 통해 항경련제 투여 환아의 골대사 질환의 위험을 조기 발견할 수 있는지 알아보고자 하였다.

방 법 : 간질로 단국대학교병원 소아과에서 12개월 이상 항경련제 치료를 받고 있는 환자들 중 5-16세의 환아 30명을 대상으로 2003년 7월부터 2004년 2월 사이에 본 연구를 시행하였다. 대상 환아들을 carbamazepine과 valproic acid를 단독 투여군과 2가지 이상의 항경련제를 병합투여한 군으로 나누었고, 요추부 골밀도, 체질량지수, 골연령 및 골표지자들을 측정한 후, 남녀별, 연령별로 분류하여 대조군과 비교하였다.

결 과 : 총 30명이었으며, 검사 당시 평균연령은 10.4±3.1세(5-16세)이었다. Carbamazpine 단독 투여군 10명, valproic acid 단독 투여군 6명, 2가지 이상의 약물을 투여 받은 복합 투여군이 14명이었고 복합 투여군 중에는 뇌성마비 2명, 소두증 2명, 뇌연화증 1명, 선천성심장병 1명이 포함되었다. 각 투여군 간에는 요추 골밀도, 칼슘, 인, 알칼리성 인산화효소, 25(OH)D_3, 오스테오칼신, 부갑상선호르몬, deoxypyridinoline, 골연령 등의 차이는 없었다. 남녀별, 연령별로 나누었을 때 5세 및 15세 여아에서 -2.5 SDS 미만의 의미있는 골밀도의 감소를 보였으며, 체질량지수는 5 percentile 미만의 현저한 감소를 보이고 있었고, 골연령 및 신장도 감소되어 있었다. 이러한 감소를 보인 두 명의 환아 중 5세 환아는 심방중격결손증 및 소두증을 가지고 있었으며 15세 여아는 뇌성마비 및 뇌연화증이 있었고 좌하지 골절의 기왕력이 있었으며 두 환아 모두 2가지 항경련제를 4년 이상 투약 받았다. 골밀도는 체질량지수 및 골연령과 통계적으로 의미있는 양의 상관관계를 보였다.

결 론 : 장기간 항경련제를 복용하는 소아환자들에 있어 특히, 신체활동이 제한되어 있거나 다른 만성질환을 동반한 경우에는 골대사에 대한 세심한 주의가 필요하며 주기적으로 키, 몸무게를 측정하여 체질량지수 및 신장의 SDS를 산출하는 것이 골대사에 대한 간단하면서도 중요한 검사가 될 수 있을 것으로 생각된다.

References

1) Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986;314:1676-86.
2) Cho YW, Lee IK, Seung HH. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in women with epilepsy. Korean J Endocrinol 2002;17:218-25.
3) Suh YS, Kim YG, Lee JH, Yoo KH, Lee JW, Tockgo YC. The effect of long-term phenobarbital administration on the bone mineral density of children. J Korean Pediatr Soc 1994;37:368-75.
4) Kim TJ, Suh ES. Bone mineral density in epileptic children who received long-term anticonvulsant drugs. J Korean Child Neurol 1997;5:52-8.
5) Juhng WS, Kim SJ, Cho SC, Joo CU. Effect of antiepiletpic drugs on bone metabolism and growth in epileptic children. J Korean Pediatr Soc 1999;42:1078-85.
6) Oh HH, Jang YC, Choe BH, Park IH, Kwon SH. Effect of the chronic use of antivonculsants on bone mineral density in children with epilepsy. Korean J Pediatr 2004;47:965-9.
7) Timperlake RW, Cook SD, Thomas KA, Harding AF, Bennett JT, Haller JS et al. Effect of anticonvulsant drug therapy on bone mineral density in a pediatric population. J Pediatr Orthop 1988;8:467-70.
8) Livingston S, Berman W, Pauli LL. Anticonvulsant drugs and vitamin D metabolism. JAMA 1973;224:1634-5.
9) Ala-Houhala M, Korpela R, Koivikko M, Koskinen T, Koskinen M, Koivula T. Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. Neuropediatrics 1986;17:212-6.
10) Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad Jr. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. N Engl J Med 1972;287:900-4.
11) Hann TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. J Clin Invest 1972;51:741-8.
12) Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:1003-9.
13) Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj F. Effect of antiepileptic durgs on bone density in ambulatory patients. Neurology 2002;58:1348-53.
14) Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Llich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. J Clin Invest 1994;93:799-808.
15) Kim BY, Kim YG, Kim YJ, Yoo KH, Lee JW, Kim SK. A study of bone mineral density in korean children of normal growth and development. J Korean Pediatr Soc 1995;38:612-8.
16) Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents : relation to puberty, calcium intake, and physical activity. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:57-62.
17) Schimid F. Osteopathien bei antiepileptischer daurbehandlung. Fortscher Med 1967;95:381-2.
18) Dent CE, Richens A, Rowe DJ, Stamp TC. Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. BMJ 1970;4:69-72.
19) Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, Parsons V, Williams R. Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. BMJ 1971;4:202-4.
20) Crosley CJ, Chee C, Berman PH. Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric outpatient population. Pediatrics 1975;56:52-7.
21) Jubiz W, Haussler MR, McCain TA, Tolman KG. Plasma

1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients receiving anticonvulsant drugs. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:617-21.
22) Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. Arch Neurol 2002;59:781-6.
23) Koch HV, Kratf D, von Herrath D. Influence of diphenylhydantion and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. Epilepsia 1972;13:829-34.
24) Finsen V, Anda S. Accuracy of visually estimated bone mineralization in routine radiographs of the lower extremity. Skeletal Radiol 1988;17:270-5.
25) Paul LK, Donal EO, Banta D, Feinstein AR, Frazier HS, Hronick Richard, et al. Radiologic methods to evaluate bone mineral content. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Ann Intern Med 1984;100:908-11.
26) Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. J Bone Miner Res 1993;8:549-55.
27) Moss DW. Alkaline phosphatase isoenzymes. Clin Chem 1982;28:2007-16.
28) Tsutsumi H, Katagiri K, Morimoto M, Nasu T, Tanigawa M, Mamba K. Diurnal variation and age-related changes of bone turnover markers in female Gottingen minipigs. Lab Anim 2004;38:439-46.
29) Eyre DR, Dickson IR, Van Ness K. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroxypyridinium residues. Biochem J 1988;252:495-500.
30) Chung HY, Jang HC, Kim CJ, Min YK, Moon IG, Han IK. Urinary pyridinium cross links as bone markers in postmenopausal osteoporosis. J Korean Soc Bone Metabol 1994;1:34-9.
31) Heller HJ, Sakhaee K. Anticonvulsant-induced bone disease : a plea for monitoring and treatment. Arch Neurol 2001;58:1352-3.
32) Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. Epilepsy Behav 2004;5:41-7.