

## B형 간염 보균자에서 골감소증의 빈도 및 간기능검사와의 연관성

나은희, 박재영, 김상인

한국건강관리협회 서울지부

### Incidence of Osteopenia in Female HBV Carrier and its Correlation with Liver Function Test

Eun Hee Nah M.D., Jae Young Park, Sang In Kim M.D.

*Korea Association of Health Promotion, Seoul, Korea*

**Background** : Osteopenia has been recognized as one of potential complication of chronic liver diseases. Its correlation with hepatitis B virus(HBV) carrier, however, has not been reported. Thus this study was aimed to clarify the relationship between the osteopenia and HBV carrier.

**Methods** : Bone densities in 192 HBV carrier women and 200 healthy women were measured; the lumbar spine and three sites of the proximal femur(neck, Ward's triangle, greater trochanter) by dual-photon absorptiometry. And liver function tests(AST, ALT, Albumin, GGT, ALP) were also performed.

**Results** : Bone densities at the four sites measured, were significantly correlated with one another( $r=0.34$  to  $0.99$ ,  $P<0.01$ ). Compared with control group, HBV carriers had significant decreases in bone densities of femur( $P<0.05$ ), particularly marked at Ward's triangle. A negative correlations between bone densities and serum total alkaline phosphatase were also found( $r=-0.44$ ,  $P<0.01$ ).

**Conclusions** : Osteopenia was more prevalent in HBV carrier, particularly in the groups

교신저자 : 나 은 희

우157-704 서울시 강서구 화곡 6동 1097  
한국건강관리협회 서울지부  
Tel : (02) 2601-7161  
e-mail : cellonah@hanmail.net

before-fifties. Serum total alkaline phosphatase was higher in those with reduced bone densities. Thus measurement of bone densities seems to be necessary in female HBV carriers.

**Key Words** : *Osteopenia, Female HBV carrier, Liver function test*

능검사 중에 어떤 검사가 골밀도 변화와 연관이 있는지 밝히기 위해 시도되었다.

## 1. 서 론

골감소증은 만성 간질환의 합병증의 하나로 알려져 있다[1, 2]. 만성 간질환에서의 골이영양증은 골연화증과 골다공증이 다양한 비율로 섞여 있지만 골다공증이 더 큰 영향을 주는 것 같다[3-6]. 간질환에서는 골형성과 골흡수가 모두 증가하지만 이들 사이의 불균형으로 인해 결국 골감소가 오며, 골감소증은 간질환이 심할수록 더욱 심하여 만성 간염에서보다 간경화에서 골밀도 감소가 더 심하다고 한다[2, 7]. 그러나 뚜렷한 간질환이 진단되지 않은 B형 간염 바이러스(HBV) 보균자들에서의 골밀도 변화에 대한 보고는 없다.

우리나라에서 B형 간염 바이러스(HBV) 보유율은 성인의 6-7%를 차지하여 서구에 비해서 높고[8], 만성 간염, 간경화, 간암의 원인이 되는 경우가 많으므로, HBV 보균자들에서는 주기적으로 생화학적, 방사선학적인 간기능검사를 하고 있다. 이러한 간기능검사 이외에 아직 뚜렷한 간질환이 진단되지 않은 HBV 보균자에서, 특히 남성보다 골다공증의 위험도가 높은 여성에서 골밀도 변화를 살펴보는 것은 골다공증 예방 측면에서 필요하리라 생각되었다.

그러므로 본 연구에서는 HBV 보균자인 여성에서 골감소증의 빈도를 알아보고 간기

## 2. 대상 및 방법

### 1) 연구대상

2003년 1월부터 2004년 8월까지 한국건강관리협회 서울시지부를 내원하여 건강검진을 받은 여성 내원자 중 30대, 40대, 50대, 60대의 연령대별로 무증상 B형 간염 보균자와 B형간염 비보균자 각각 50명씩 추출하였으며 단, 30대 B형간염 보균자의 경우 모집단이 50명을 충족시키지 못하여 42명으로 비교 하였다. 무증상 B형 간염 보균자는 B형 간염 바이러스 표면항원(HBs Ag)을 보유하고 있으나 간기능검사가 정상범위에 들며 복부초음파검사상 간질환 소견이 없는 B형간염 보균자로 하였다.

### 2) 연구방법

(1) B형 간염검사는 용혈이 없는 혈청을 분리하여 Elecsys 2010(Roche diagnostics, Indianapolis, IN, USA)를 이용하여 전기화학발광면역분석법(electrochemiluminescence immunoassay)에 의해 측정하였으며, HBs Ag의 역가가 2.54 cutoff index (COI) 이상

을 양성으로 하였다.

(2) 간기능 검사는 Hitachi 7600 (Hitachi, Nagashi, Japan)에 아산시약(아산제약, 화성, 한국)을 사용하여 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 알부민, alkaline phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT)를 측정하였다.

(3) 골밀도 측정은 미국 LUNAR사(Madison, WI, USA)의 양에너지 방사선 골밀도 측정기(dual energy X-ray absorptionmetry, DEXA)인 DPX-MD, DPX-IQ로 제2요추부터 제4요추까지의 평균 골밀도와 대퇴골 경부의 골밀도를 측정하였다. 골다공증의 판정기준은 세계보건기구(WHO)의 기준을 따라서 T-score를 기준으로 T-score > -1.0인 경우를 정상,  $-2.5 < \text{T-score} \leq -1.0$ 인 경우를 골감소증, T-score  $\leq -2.5$ 인 경우를 골다공증으로 판정하였다.

(4) SPSS(version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 상관관계 분석 및 t-test를 시행하였다.

### 3. 결 과

HBV 보균자 192명과 비보균자 200명에서의 간기능검사 결과 AST, ALT, ALP는 정상 범위 이내에서 비보균자보다 보균자에서 의의있게 더 높았으며, 알부민은 더 낮았다( $P < 0.05$ , Table 1). 연령대별로 비교해 보았을 때 보균자와 비보균자 모두에서 연령이 증가할수록 알부민을 제외한 간기능 검사수치가 증가하는 경향을 보였다.

골밀도검사 결과, 요추 및 대퇴 네 곳에서 측정한 골밀도는 비보균자에 비해 보균자에서 골밀도가 더 낮았으며 특히 대퇴의 대퇴경, Ward 삼각형, 대퇴돌기 세 곳에서의 골밀도는 통계적으로 의의있게 차이가 있었다( $P < 0.05$ , Table 2, Fig. 1). 골밀도는 보균자와 비보균자 모두 연령이 증가할수록 감소하였고, 연령대별로 보균자와 비보균자의 골밀도를 비교해 보았을 때 특히 30대에서 보균자의 대퇴경의 T-score는  $0.03 \pm 0.73$ , Ward 삼각형은  $-0.257 \pm 0.96$ , 대퇴돌기는  $-0.131 \pm 0.77$ 로 비보균자에서의  $0.41 \pm 0.96$ ,

Table 1. Laboratory features of subjects studied

	Age (Years)	N	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Albumin (g/dl)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)
Reference range			0-40	0-45	3.8-5.0	82-345	0-51
	30-39	42	20.3±5.1	18.1±7.0	4.27±0.2*	151.9±57.4	14.9±16.1
	40-49	50	24.0±9.5*	21.9±10.7*	4.22±0.2*	145.8±45.3	18.8±17.1
HBV (+)	50-59	50	25.5±6.2	24.4±11.2	4.35±0.3	204.9±79.8	24.5±27.7
	60-69	50	25.7±6.2*	26.7±12.5*	4.29±0.2	203.2±54.9	22.5±12.9
	Total	192	24.0±7.3*	23.0±11.1*	4.28±0.2*	177.5±66.5*	20.4±19.6
	30-39	50	19.6±5.7	17.7±10.5	4.49±0.2	133.7±40.8	15.1±7.5
	40-49	50	18.8±5.5	17.2±11.3	4.39±0.2	138.5±37.5	16.0±8.7
HBV (-)	50-59	50	23.3±10.9	20.9±12.6	4.34±0.2	189.5±59.9	28.0±30.4
	60-69	50	22.2±5.5	20.8±8.8	4.35±0.2	197.2±60.4	18.3±8.7
	Total	200	21.0±7.5	19.2±11.0	4.39±0.2	164.7±58.1	19.3±17.5

\*  $P < 0.05$  versus HBV (-) controls of each ages.

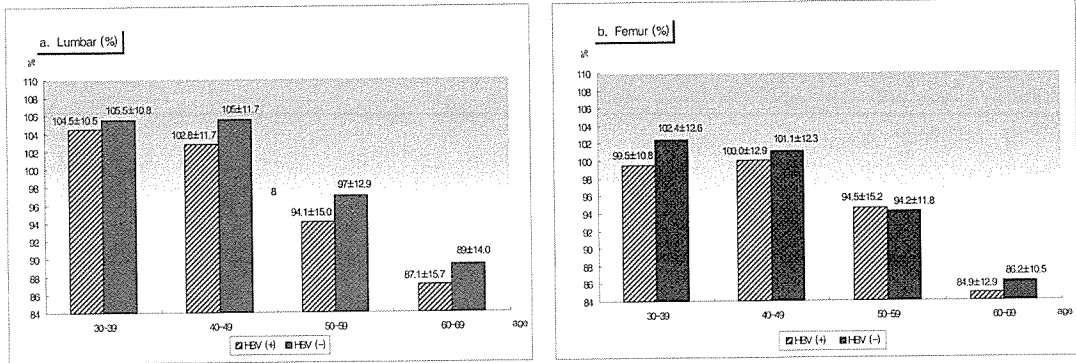


Fig. 1. Bone density of lumbar spine (a) and femur (b) in subjects studied. Percentage (±S.E.M) of age- and gender-matched controls.

Table 2. Bone density measurements in subjects studied

	Age (Years)	Lumbar	Femur (Age matched)		
			Neck	Ward's	Troch
HBV (+)	30-39	0.459 ± 0.97	0.03 ± 0.73*	-0.257 ± 0.96*	-0.131 ± 0.77*
	40-49	0.278 ± 1.12	0.26 ± 0.91	-0.090 ± 1.03	0.130 ± 0.98
	50-59	-0.530 ± 1.40	0.46 ± 1.09	0.030 ± 1.22	0.150 ± 1.10*
	60-69	-1.208 ± 1.49	0.60 ± 0.82	0.280 ± 0.93	0.330 ± 0.77
	Total	-0.279 ± 1.43	0.35 ± 0.90*	0.002 ± 1.06*	0.131 ± 0.93*
HBV (-)	30-39	0.520 ± 1.05	0.41 ± 0.96	0.197 ± 1.14	0.257 ± 1.04
	40-49	0.740 ± 2.07	0.51 ± 0.96	0.290 ± 1.13	0.460 ± 0.96
	50-59	-0.280 ± 1.23	0.74 ± 0.95	0.290 ± 0.97	0.670 ± 0.97
	60-69	-1.012 ± 1.35	0.70 ± 0.66	0.330 ± 0.82	0.560 ± 0.72
	Total	-0.008 ± 1.62	0.59 ± 0.90	0.275 ± 1.02	0.487 ± 0.94

\*P < 0.05 versus HBV (-) controls of each ages.

Bone density measurements were expressed as T-score (g/cm<sup>3</sup>).

Numbers of subjects in each group are as in Table 1.

0.197 ± 1.14, 0.257 ± 1.04보다 각각 의의 있게 더 낮았다(P < 0.05). T-score에 의해서 골감소증과 골다공증으로 나누어서 유병율을 살펴보았을 때, 보균자에서 골감소증은 7.3%(대퇴경)에서부터 23.4%(요추)까지 다양하였으며, 골다공증은 7.3%(요추)정도였다. 비보균자에서는 골감소증은 3.0%(대퇴경)부터 21.5%(요추)까지, 골다공증은 0.5%

(대퇴돌기)에서 5.0%(요추)까지였다. 연령대별 차이를 보기 위해 50대 이전과 이후로 나누어 비교해 보면, 50대 이전, 이후 모두 비보균자보다 보균자에서 골밀도 감소의 빈도가 더 높았다. 골감소증 또는 골다공증을 가진 사람의 비율이 50대 이후에서는 보균자에서 49.0%, 비보균자에서 46.0%를 보여 3.0%의 차이를 보인 반면, 50대 이전에는

보균자에서 19.6%, 비보균자에서 12.0%로 7.6%의 유병율 차이를 보였다(Table 3).

골밀도 측정부위간의 상관관계를 보기위해 상관분석을 해보았을 때 골밀도 측정부위간의 상관관계는 높은 편이었다( $r=0.34$

to 0.99,  $P<0.01$ ). 간기능검사 들과 골밀도와의 관계를 보기위해 상관분석을 하였을 때 ALP가 골밀도와 음의 상관관계에 있었으나( $r=-0.44$ ,  $P<0.01$ ), AST, ALT, GGT, 알부민 등과는 상관관계가 없었다.

Table 3. Prevalence of decreased bone densities in subjects studied

Age (Years)	BMD	Lumbar	Femur (Age matched)			Morbidity No. (%)	
			Neck	Ward's	Troch		
30~39	Osteopenia	3	4	9	5	9 (21.4)	
	Osteoporosis	0	0	0	0		
40~49	Osteopenia	6	4	8	7	9 (18.0)	
	Osteoporosis	1	0	0	0		
HBV (+)	50~59	Osteopenia	17	4	8	10	19 (38.0)
	Osteoporosis	2	0	0	0		
60~69	Osteopenia	19	2	3	1	30 (60.0)	
	Osteoporosis	11	0	0	0		
Total	Osteopenia	45 (23.4)	14 (7.3)	28 (14.6)	23 (12.0)		
	Osteoporosis	14 (7.3)	0	0	0		
30~39	Osteopenia	2	2	5	6	6 (12.0)	
	Osteoporosis	0	0	0	0		
40~49	Osteopenia	5	1	5	0	6 (12.0)	
	Osteoporosis	0	0	0	1		
HBV (-)	50~59	Osteopenia	19	3	4	2	20 (40.0)
	Osteoporosis	1	0	0	0		
60~69	Osteopenia	17	0	2	2	26 (52.0)	
	Osteoporosis	9	0	0	0		
Total	Osteopenia	43 (21.5)	6 (3.0)	16 (8.0)	10 (5.0)		
	Osteoporosis	10 (5.0)	0	0	1 (0.5)		

Abbreviations: BMD, bone mineral density.

Numbers of subjects in each group are as in Table 1.

Morbidity contains osteopenia or osteoporosis at more than one site of lumbar spine and femur.

#### 4. 고 찰

골밀도 감소의 위험인자로는 노화, 여성,

난소 적출술 및 스테로이드의 장기복용 이외에도 간질환을 들 수 있다[9-12]. 간질환에 의한 골밀도 감소는 비타민 D 대사이상, 담즙의 감소에 의한 비타민 D, 칼슘, 포스페

이트의 흡수 장애와 간에서의 비타민 D의 활성화 장애, 간기능 장애에 의한 단백질 생성 감소와 영양결핍에 의해서 골형성이 감소되어 생기는 것으로 알려져 있고[13, 14], 간기능 장애의 정도와 비례해서 골밀도 감소가 현저하다고 하였다[2]. 본 연구는 만성 간염이나 간경화 등의 뚜렷한 간질환이 없는 여성 B형 간염 보균자를 대상으로 비보균자에 비해 골밀도 감소가 있는지를 알아보고자 시행되었다. 이 들의 간기능 검사가 정상범위에 속해 있었으나 B형간염 표면항원(HBs Ag)이 없는 사람들에 비해서는 B형 간염 보균자에서 AST, ALT, ALP 등의 수치는 높았고 알부민 수치는 더 낮았다. 이는 생화학적, 방사선학적 간기능검사상으로 뚜렷한 간질환이 발견되지 않은 B형 간염 보균자라 할지라도 간기능에 어떠한 영향을 받지 않을까 하는 추측을 할 수 있었다. Hoofnagle 등과 Iwamura는 증상이 없고 생화학적, 방사선학적 간기능 검사 소견이 정상인 경우에도 조직검사상 만성간염이 발견되는 경우가 있다 하였다[15, 16].

골밀도 변화를 보면 B형간염 보균자 및 비보균자 모두에서 연령이 증가할수록 감소하였고, 비보균자보다 보균자의 골밀도가 더 낮았다. 골밀도 측정부위별로는 대퇴경, Ward 삼각형, 대퇴돌기 등 세곳에서의 골밀도가 통계적으로 유의 있게 차이를 보였고 특히 30대에서 그 차이가 뚜렷하였다. 이는 여러 가지의 간질환 환자에서 골밀도 감소가 Ward 삼각형 부위에서 가장 현저하였다는 보고와 일치하였다[1, 4]. Ward 삼각형은 대퇴골절이 일어나기 쉬운 부위이며 이러한 대퇴골절의 위험이 보균자에서 더 높고, 특히 골감소증의 위험도가 낮은 젊은 연령대

인 30대 보균자에서의 골밀도가 통계적으로 유의 있게 감소하였다는 것은 B형간염 보균자의 추적 관찰에서 골밀도 검사의 필요성을 시사하였다. 요추나 대퇴의 어느 한 부위에서라도 관찰되는 골밀도 감소는 연령대별로 보균자에서는 18.0%에서 60.0%로 비보균자에서의 12.0%에서 52.0%보다 높았다. 만성 간질환들에서의 골대사 질환의 유병율은 연구대상 집단과 골대사 질환의 정의 및 기준에 따라 13-70%로 보고 되고 있다 [1-3]. 50대 전후의 비교에서 50세 전에서의 골밀도 감소의 빈도가 보균자에서 더 현저하게 증가한 점은 대체로 50세이후 부터 폐경기임을 고려할 때 폐경의 영향을 배제할 수 있었다.

B형간염 보균자들의 정기적인 추적관찰의 검사로 AST, ALT, ALP, 알부민, GGT 등의 간기능검사를 권장하고 있다. 이러한 간기능검사들 중 골밀도와 상관성이 있어 골밀도를 예측할 수 있다면 간질환 환자들의 관리에 도움이 되리라 생각되었다. Tsuneoka 등[2]은 만성 B형 간염 및 간경화환자에서 간기능검사와 골밀도 연관성을 보았을 때 간질환이 심각할수록 그리고 혈청 알부민 수치가 낮을수록 골밀도가 감소하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 생화학적 간기능 검사들 중 ALP만이 골밀도와 약간의 음의 상관관계가 있었으며 이는 비보균자와 보균자 모두에서 관찰되었다. 다른 연구자들도 간질환에서 골밀도가 혈청 ALP와 약간의 음의 상관관계는 있지만 골밀도 감소의 예측인자로 사용하기 위해서는 골성 ALP 등을 검사할 필요가 있다고 하였다[1, 4, 17].

본 연구 결과, 생화학적, 복부초음파 검사가 정상범위에 속하는 여성 B형 간염 보균

자의 추적관찰에서 생화학적 간기능검사 및 복부초음파검사 이외에도 골밀도 감소에도 관심을 갖고, 이에 대한 예방 및 관리가 필요하다고 생각되었다.

## 5. 요 약

**배경** : B형간염 유병율이 높은 한국에서 B형간염 보균자에서의 골감소증의 빈도를 알아보고, 생화학적 간기능검사와 골밀도 변화의 상관성을 알아보고자 하였다.

**방법** : 192명의 무증상 여성 B형 간염 보균자와 B형간염이 없는 여성 200명에서 양 에너지 방사선 골밀도 측정기를 이용하여 요추 및 대퇴의 골밀도를 측정하고, 생화학적 간기능검사를 실시하였고, SPSS 를 이용하여 상관관계 분석 및 t-test를 시행하였다.

**결과** : 건강 대조군에 비해 B형 간염 보균자에서 골밀도가 더 낮았으며, 특히 대퇴경, Ward 삼각형, 대퇴돌기에서의 골밀도는 유의있게 더 낮았다( $P < 0.05$ ). 연령대별 골감소증의 빈도 차이에서 50대 이전의 HBV 보균자와 비보균자 차이가 50대 이후에서의 차이보다 훨씬 높았다. 생화학적 간기능검사 (AST, ALT, GGT, 알부민, ALP) 들 중 ALP 만이 골밀도와 음의 상관관계를 보였다( $r = -0.44$ ,  $P < 0.01$ ).

**결론** : 무증상 여성 HBV 보균자의 추적관찰에서 골밀도 감소에도 관심을 갖고 이에 대한 예방 및 관리가 필요하리라 생각되었다.

## 참 고 문 헌

1. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 273-80.
2. Tsuneoka K, Tameda Y, Tasake K, Nakano T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1996; 31: 669-78.
3. Idilman R, de Maria N, Uzunalimoglu O, van Thiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 574-8
4. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, Mendonca LM, Stabnov LM, Oliveira M, et al. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1022-7.
5. Guahabens N, Pares A, Marihoso L, Brancos MA, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1356-62.
6. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs BL, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 855-60.
7. Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of

- cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 417-21.
8. Kwang Ro Joo, Sung-Jo Bang, Byung-Cheo Song, Kwang Hee Youn, Yeon Ho Joo, Soohyun Yang, et al. Hepatitis B Viral Markers of Korean Adults in the Late 1990s: Survey Data of 70,347 Health Screenings. *Kor Gastroenterol* 1999; 33: 642-52.
  9. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Eng J Med* 1986; 314: 76-86.
  10. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 529-55.
  11. Olsson R, Johansson C, Lindstedt G, Mellstrom D. Risk factors for bone loss in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 753-6.
  12. Hirano Y, Kishimoto H, Hagino H, Teshima R. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence. *J Bone Miner Metab* 1999; 17: 119-24.
  13. Klein GL, Soriano H, Shulman RJ, Levy M, Jones G, Langman CB. Hepatic osteodystrophy in chronic cholestasis: evidence for a multifactorial etiology. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 136-40.
  14. Gallego-Rojo FJ, Gonzales-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor 1 and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-9.
  15. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis HBe antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 744-8.
  16. Iwamura K. Laparoscopic histologic abnormalities of the liver in chronic asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Tokai J Exp Clin Med* 1981; 6: 385-91.
  17. Steinberg KK, Bonkovsky HL, Caudill SP, Bernhardt RK, Hawkins M. Osteocalcin and bone alkaline phosphatase in the serum of women with liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21: 305-14.