

국문요약

스테로이드 장기치료 신증 환아의 골밀도 및 골지표 분석

장기간의 스테로이드 치료는 이차적인 골다공증을 유발시키는 심각한 위험인자이다. 또한 장기간의 스테로이드 치료를 하는 대표적인 질병인 신증후군 소아에서 골밀도와 골대사에 관한 연구는 현재까지 우리나라에 거의 보고된 경우가 없다. 본 연구는 장기간의 스테로이드 치료를 받은 신증후군 소아에서 골밀도와 골지표의 변화를 관찰하여 체계적인 진단 및 치료를 하고자 하였다.

대상은 1990년 1월부터 2003년 2월까지 신증후군으로 진단되었던 소아들 중에서 2개월 이상 스테로이드를 복용한 환자들 중에서 2003년 9월부터 2004년 2월까지 외래에서 골밀도 측정이 가능하였던 45명으로 하였다.

골밀도는 이중방사선흡수에너지법을 이용하여 제 1번 요추에서 제 4번 요추까지 측정하였다. 그리고 혈청 칼슘, 이온화 칼슘, 인, 알카라인 포스파타제, 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone, PTH), 25(OH) 비타민 D3를 측정하였다. 골다공증 (osteoporosis)은 골밀도 z-score -2.5 이하로, 골감소증(osteopenia)은 z-score -2.4 부터 -1.0 까지로 정의하였다.

총 45명중 6명(13.3%)의 환자에서 골다공증이 있었고, 18명(40.0%)의 환자에서 골감소증이 있었다. 정상군, 골감소군, 골다공증 세 그룹으로 나누어 분석한 결과, 골다공증이 발생한 그룹에서 현재 평균 연령이 많았고, 치료기간이 길었고, 스테로이드 축적용량이 많았다($P < 0.05$).

골다공증이나 골감소증이 있었던 모든 환자들은 골밀도 정상군과 비교하여 통계학적으로 유의하게 혈청 총 칼슘, 혈청 이온화 칼슘, 혈청 PTH, 혈청 25(OH) 비타민 D3가 낮았다($P < 0.05$).

따라서 소아 신증후군 환자들 중 장기간 스테로이드로 치료하는 환자들은 골다공증의 빈도가 높기 때문에 반드시 정기적인 골밀도 검사를 통하여 정확한 판단이 필요하고 이에 따른 적절한 치료가 병행되어야 할 것으로 사료된다.

핵심되는 말 : 소아 신증후군, 스테로이드 치료, 골다공증, 골감소증

스테로이드 장기치료 신증 환아의 골밀도 및 골지표 분석

<지도교수 이재승>

연세대학교 대학원 의학과

박 지 민

I. 서론

소아의 신증후군은 스테로이드를 장기간 고용량으로 사용한다. 스테로이드의 부작용으로는 쿠싱양상, 성장지연, 골다공증, 백내장 등으로 잘 알려져 있으나, 소아에서 골밀도 및 골다공증에 대한 연구는 드물다. 골다공증을 진단하려면 z-score가 -2.5 이하로 감소되어 있어야 하는데 소아에서 지금까지 유용한 z-score가 없었기 때문에 소아의 골다공증은 진단되기 어려웠다. 하지만 최근 외국의 보고에는 영아뿐 아니라 소아에서도 정상 z-score 수치¹⁻⁴가 발표되는 추세여서 소아의 골다공증은 연령과 성별을 교정한 z-score를 사용하여 진단하는데 큰 무리가 없을 것으로 여겨진다. 반면에 현재 우리나라의 소아에서는 정상 자료에 대한 연구가 없는 상태이다. 소아에서 원발성 골다공증은 매우 드물지만 스테로이드를 장기간 사용하는 질환을 가진 소아들에서는 이차적으로 골다공증이 발생하며 여기에는 신증후군 이외에도 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 낭창, Celiac 병, 염증성 장질환, 콜라겐 혈관성 질환, 성선 기능저하증, 무월경, 쿠싱 증후군, 이분 척추, 낭성 섬유증, 스테로이드 의존성 천식, 골형성 부전증, 갑상선 기능항진증, 부갑상선 기능항진증, 골수이식 등이 있으며 소아신장 분야에서는 재발을 반복하는 신증후군, 신이식, 만성신질환 등이 있다⁵. 소아에서 신증후군은 스테로이드를 고용량(2mg/kg)으로 스테로이드 의존성 신증후군 환자에서 장기 투여하므로 반드시 골밀도 검사가 필요하지만 현재 우리나라에 검사종류와 실시횟수, 실시간격에 대해서 알려져 있지않다. 그리고 골밀도가 감소되어 있다면 어떤 종류의 약물이 적절한지에 대한 연구도 없는 상태이다. 저자는 성장기에 해당하는 소아들에서 스테로이드를 복용하는 기간 동안만 골다공증이 발생하였다가 스테로이드를 중단하면 이것이 가역적으로 회복이 되는지

의 여부 역시 앞으로도 장기간 추적관찰이 필요할 것으로 사료되며, 우리나라 소아에서도 앞으로 체계적으로 골다공증의 진단 및 치료가 이루어져야 한다고 생각하여 본 연구를 시행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

대상은 연세대학교 세브란스 병원 소아과에서 1990년 1월부터 2003년 2월까지 신증후군으로 진단되었던 소아들 중에서, 스테로이드 치료를 2개월 이상 받았던 환자들로서, 2003년 9월부터 2004년 2월까지 외래에서 골밀도 검사가 가능하였던 45명으로 하였다.

2. 방법

골밀도 검사는 이중방사선흡수에너지법(Dual X-ray energy absorptiometry, DXA, Hologic QDR 4500A, Waltham, USA)을 이용하여 1번 요추에서 4번 요추까지 전방에서 후방으로 촬영하여 측정하였다. 그리고 혈청 칼슘, 이온화 칼슘, 인, 알카라인 포스파타제, PTH와 25(OH) 비타민 D3를 측정하였다.

3. 골다공증과 골감소증의 정의

골다공증(osteoporosis)은 골밀도 z-score -2.5 이하로 하였고, 골감소증(osteopenia)은 z-score -2.4부터 -1.0까지로 정의하였다.

4. 통계

SPSS 12.0 for windows(SPSS Inc., Chicago, Illinois)로 정상 그룹, 골감소증 그룹, 골다공증 그룹의 세 군으로 나누어 성별, 현재나이, 치료기간, 신증후군 발병나이, 스테로이드 축적용량, methyl-prednisolone pulse 치료의 유무에 따라 ANOVA test와 cross-table chi-square 테스트를 사용하여 비교 분석하였다. 골밀도 z-score의 감소와 스테로이드 용량과의 관계는 스테로이드를 2 mg/kg로 사용한 용량을 개월수로 환산하여 단순선형 회귀분석을 사용하여 분석하였다. 골대사와 관련된 칼슘, 이온화 칼슘, 인, 알카라인 포스파타제, PTH, 25(OH) 비타민 D3는 ANOVA test와 cross-table chi-square 테스트를 사용하여 비교분석하였다. *P*값이 0.05미만인 경우를 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

III. 결과

총 45명의 환자중 남아는 27명, 여아는 18명으로 현재나이 분포는 Fig. 1과 같았으며 4-6세가 62%를 차지하였다.

총 45명의 환자들의 신장질환은 특발성 신증후군이 25명(55.6%), 미세변화형 신증이 12명(26.7%), 국소분절성 사구체경화증이 5명(11.1%), 루프스 신염이 2명(4.4%), 면역글로불린 M 신증이 1명(2.2%)의 순으로 있었다(Table 1).

총 45명중 6명(13.3%)의 환자에서 골다공증이 있었고, 18명(40.0%)의 환자에서 골감소증이 있었다. 골밀도가 -1보다 높았던 21명의 환자들의 평균 골밀도 z-score는 -0.8 ± 0.65 였고, 현재 평균연령은 6.2세였으며, 평균 치료기간은 1.5 ± 0.8 년이였다. 골감소증이 있었던 18명의 환자들의 평균 골밀도 z-score는 -1.5 ± 0.36 이였고, 현재 평균연령은 11.4세였으며, 평균 치료기간은 4.7 ± 3.2 년이였다. 골다공증이 있었던 6명의 환자에서 평균 골밀도 z-score는 -3.0 ± 0.52 였고, 현재 평균연령은 15.0세였으며, 평균 치료기간은 8.7 ± 5.5 년이였다. 골다공증 환자 1명에서 병적 골질의 병력이 있었다(Table 2).

모든 환자들은 단순 선형 회귀분석 상에서 스테로이드를 2mg/kg/month로 사용한 기간으로 환산하여 기간이 길수록 골밀도의 z-score가 통계학적으로 의미있게 감소하였다(P -value < 0.05 , $R^2 = 0.466$, $R = 0.682$, Fig. 2).

골다공증이나 골감소증이 있었던 모든 환자들은 정상 골밀도 군과 비교하여 통계학적으로 유의하게 혈청 칼슘이 낮았고, 혈청 이온화 칼슘이 낮았고, 혈청 PTH가 낮았고, 25(OH) 비타민 D3가 낮았다(Table 3).

골다공증 환자 6명의 현재 나이, 스테로이드 축적용량, 골밀도 z-score, 신장, 신장 SDS, 기저질환을 비교하였다(Table 4).

치료는 9명에서 골감소군과 골다공증 환자에서 칼슘과 비타민 D를 사용 중이며 1명에서 알렌드로네이트를 사용 중에 있다.

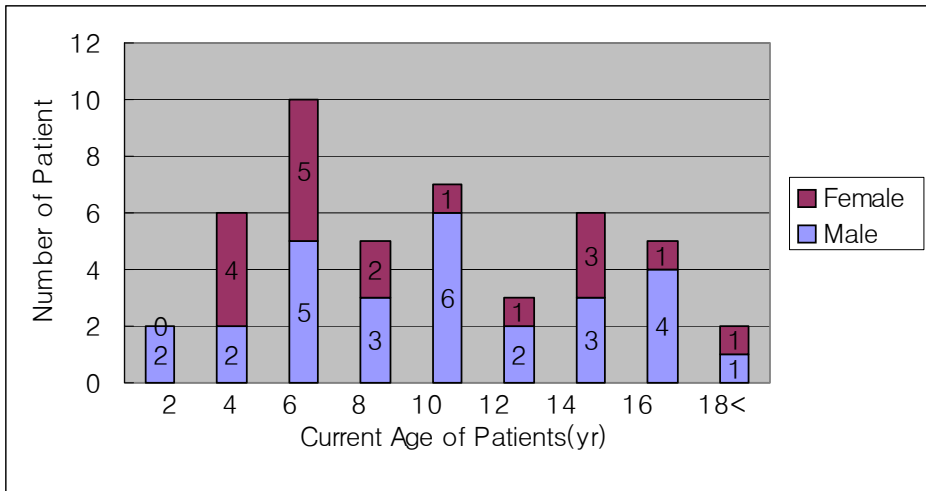


Fig. 1. The Sex and Age Distribution of Nephrotic Syndrome Children treated with Long-Term Steroid Therapy.

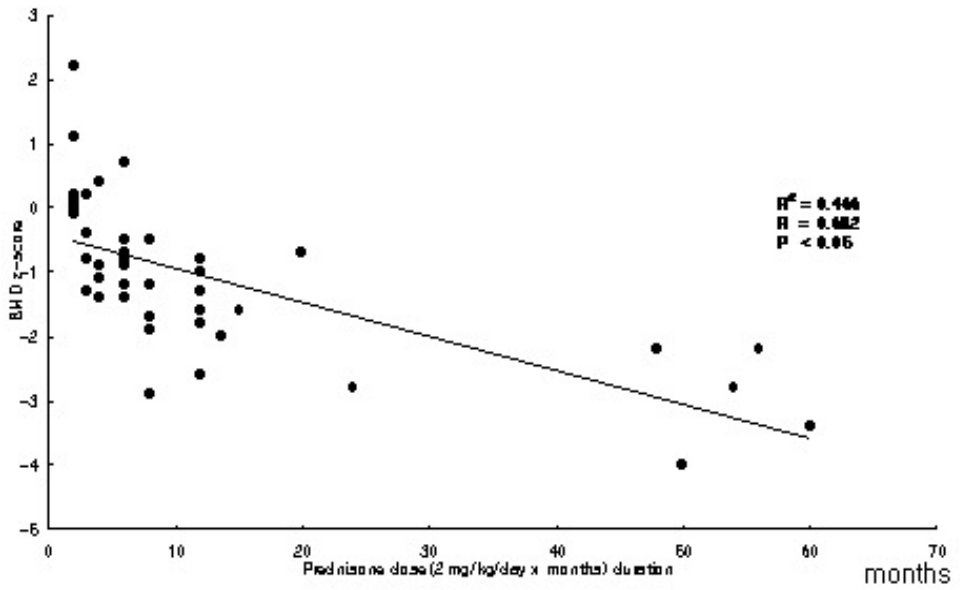


Fig. 2. Correlation between Total Dose of Prednisolone(2mg/kg/day × months) and Bone Mineral Density(BMD) z-score.

Table 1. Kidney Disease of the Patients

	The Number of Patients	(%)
Idiopathic nephrotic syndrome	25	55.6
MCD	12	26.7
FSGS	5	11.1
Lupus nephritis	2	4.4
Ig M nephropathy	1	2.2

MCD: Minimal change disease

FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis

Ig M nephropathy: Immunoglobulin M nephropathy

Table 2. Clinical Characteristics according to BMD z-score in Children with Long-term Steroid Treatment in Nephrotic Syndrome

	Normal BMD ^a (n=21)	Osteopenia (n=18)	Osteoporosis (n=6)	P-value
Male/female	11/10	12/6	4/2	0.621
Mean BMD z-score	-0.8±0.65	-1.5±0.36	-3.0±0.52	<0.001
Current mean age(yr)	6.2(2-12)	10.1(2-14)	15.0(12-18)	<0.001
Treatment duration(yr)	1.5±0.8	4.7±3.2	8.7±5.5	<0.001
Mean Age of onset of NS ^b (yr)	5.6(2-10)	7.2(2-12)	6.0(2-10)	0.347
Steroid cumulative dose(g)	5.0±3.1	10.5±10.6	19.0±7.0	<0.001
M-P ^c pulse tx (No. of patients)	4	8	2	

a: Bone mineral density, b: Nephrotic syndrome, c: Methyl-prednisolone pulse therapy

Table 3. Bone Parameter Comparison according to BMD z-score in Children with Long-term Steroid Treatment in Nephrotic Syndrome

	Normal BMD (n=21)	Osteopenia (n=18)	Osteoporosis (n=6)	<i>P</i> -value
Serum calcium(mg/dL)	10.3±0.92	9.7±0.64	9.1±0.53	<0.001
Serum ionized calcium (mg/dL)	4.8±0.42	4.7±0.22	4.4±0.42	<0.001
Serum phosphorus(mg/dL)	4.0±0.5	4.2±0.6	3.9±0.6	0.45
Serum ALP(mg/dL)	188.6±40.4	197±53.5	192±52.2	0.32
25(OH) vitamin D3 (ng/mL)	38.2±2.7	28.2±4.4	9.9±6.5	<0.001
PTH(pg/mL)	44.3±21.0	38.4±12.7	18.0±12.9	<0.001

ALP: Alkaline phosphatase

PTH: Parathyroid hormone

Table 4. Clinical characteristics of osteoporosis patients

	Sex	Age (yr)	Steroid cum. dose (g)	BMD z-score	Height (cm)	Ht SDS	Disease
Case 1	M	16yr	30	-2.8	140	-5.3	MCD ^a
Case 2	M	15yr	14	-2.9	142	-3.9	FSGS ^b , DM ^c
Case 3	M	12yr	12	-2.6	146	-0.4	INS ^d
Case 4	M	18yr	25	-4.0	161	-1.8	MCD ^a
Case 5	F	12yr	18	-2.8	135	-2.0	FSGS ^b
Case 6	F	15yr	15	-3.4	141	-3.4	MCD ^a

a: Minimal change disease

b: Focal segmental glomerulosclerosis

c: Diabetes mellitus

d: Idiopathic nephrotic syndrome

cum: cumulative

Ht SDS : Height Standard deviation score

IV. 고찰

부신피질 호르몬은 피부질환, 기관지 천식, 신증후군과 기타 자가면역 질환 등에 광범위하게 사용되어지고 있으며, 장기간에 걸쳐 스테로이드로 치료를 받을 경우 골다공증 발생 사실은 이미 널리 알려진 사실이다. 일반적으로 골의 구성비는 치밀골이 80%, 해면골이 20% 정도로 이루어져 있으며 척추와 같은 특정골에서는 해면골이 50% 이상 차지하고 있다. 스테로이드에 의한 골감소는 치밀골보다는 특징적으로 해면골이 감소하고 골수강이 확장되는 소견을 보이는 것으로 알려져있다. 이는 해면골이 치밀골에 비해 영성하게 구성되어 있으며, 체액과 접촉하는 골표면이 많아 골대사의 변화에 민감하기 때문이라고 한다. 따라서 스테로이드 사용과 관련된 골밀도의 감소는 척추 부위에서 가장 현저하게 일어나게 된다^{6,7}. 스테로이드 사용에 따른 골밀도의 변화는 몇몇 보고자들에 의하면 고용량의 스테로이드(하루 7.5 mg 이상) 치료를 받을 경우 1년내에 13.9 %까지 해면골의 감소를 초래한다고 하였고 Andinoff와 Hollister 등⁸은 매일 혹은 격일로 1년 이상 스테로이드 치료를 받은환자의 11%에서 골절이 발생하였다고 보고하였다.

부신피질 호르몬으로 인한 골밀도 저하의 병리기전에 대한 논란은 많지만 첫째, 부신피질 호르몬이 조골세포에 의한 교원질 합성을 감소시키고⁹, 둘째, 부신피질 호르몬에 의한 칼슘결합 단백질의 합성을 억제시켜 이로 인한 장관내 칼슘 흡수를 저하시키며¹⁰, 셋째, 칼슘의 신세뇨관 재흡수로 인하여 뇨중 칼슘 분비를 감소시키며¹¹, 혈중 칼슘치 감소로 인한 이차성 부갑상선 호르몬의 증가로 파골세포의 골흡수 작용이 증가되기 때문이라고 하는 주장들이 있다¹².

또한 신증후군 환자에서는 스테로이드 투여와 관계없이 체외로 비타민 D 결합 단백질이 소실됨으로써 25(OH)-cholecalciferol과 1,25(OH)²-cholecalciferol이 감소되어 더욱 골밀도의 감소를 초래할 수 있다.

비타민 D 부족증은 소장에서 적절한 칼슘을 흡수하거나 골아세포의 활동을 자극하는 1,25(OH)² 비타민 D3를 충분히 합성할 수 없는 상태로 정의할 수 있다. 그러나 혈중 1,25(OH)² 비타민 D3의 농도는 이차성 부갑상선 항진증의 정도에 좌우되기 때문에 1,25(OH)² 비타민 D3의 정상 범위를 결정하기 어려우므로 비타민 D 부족증을 정의할 때는 임상적으로 혈중 비타민 D의 농도를 가장 잘 반영하는 25(OH) 비타민 D3를 사용한다. 소아에서 정상범위는 1세 이후에는 성인과 같아 7.3-53.5 ng/mL로 보고되고 있다. 과거에는 비타민 D 부족증을 25(OH) 비타민 D3가 5 ng/mL 이하인 경우로 정의하였으나

최근 많은 연구자들이 25(OH) 비타민 D3의 적정농도에 관한 의견을 제시하는 바 적어도 칼슘 항상성에 영향을 주지 않고 부갑상선 호르몬이 증가하지 않는 정도야 한다는데 의견의 일치를 보이고 있으며, Mawer와 Davis 등¹³은 25(OH) 비타민 D3의 농도가 5-20 ng/mL인 경우를 비타민 D 부족증으로 정의하였다. 본 연구에서는 혈중 25(OH)비타민 D3 농도를 측정된 결과 평균 9.9 ± 6.5 ng/mL로 감소한 소견이 있었는데, 그 기전에는 아직까지 논란이 많지만, 이는 골다공증 치료에 비타민 D3를 사용하는 데 좋은 지침이 되리라 생각한다.

최근에 스테로이드를 장기간 사용한 소아 신증후군 환자에서 골대사에 관한 연구로 Freundlich 등¹⁴은 스테로이드를 장기간 사용한 환자에서 골생검 상 골연화증(osteomalacia) 내지는 무동적 골병소(adynamic bone lesion)이 발생한다고 하였다. 본 연구에서도 골다공증 환아와 골감소증 환아에서 혈중 PTH의 농도가 감소하고, 비타민 D3의 농도가 감소하는데는 이러한 과정의 일환으로 보여진다.

본 연구에서는 또다른 골지표로서 골형성 지표로 osteocalcin과 골흡수 지표로 crossed linked N-telopeptide of type I collagen (NTX)를 사용하였는데, 둘다 나이에 따른 정상치의 변동이 심하여 비연속형 변수를 사용하여 분석하였다. 소변의 NTX는 성인에서는 민감한 골지표로 사용되고 있으나 소아에서는 골격의 재형성이 많이 일어나므로 민감하지 않다고 Kanis 등¹⁵은 보고하였는데, 본 연구에서는 통계학적으로 숫자가 적어서 제외하였다.

최근 성인에서 비타민 D 제제와 함께 많이 사용되어지는 bisphosphonate는 inorganic pyrophosphate 유사체로 pyrophosphate의 P-O-P bond 대신에 P-C-P bond로 대체되어 화학물질 및 효소에 의해 쉽게 가수분해되지 않음으로서 체내에서 오랫동안 작용하며 파골세포의 활동을 억제하는 작용을 이용하여 골다공증의 치료에 사용되고 있다. 파골세포의 억제기전은 분명치 않지만 bisphosphonate가 침착된 골을 파골세포가 섭취하게 됨으로써 파골세포의 활동이 억제된다고 생각되어 지고 있다. Adler와 Hochberg 등¹⁶은 스테로이드를 하루에 7.5 mg이상 3개월 이상 쓰는 모든 환자들에서 척추골절의 위험성을 줄이기 위하여 bisphosphonate를 사용하여야 한다고 주장하였다. 최근 Bianchi 등¹⁷은 병적골절이 있는 소아나 스테로이드를 6개월 이상 복용하는 소아에서는 alendronate를 20kg 미만에서 5 mg, 20 kg 이상에서 10 mg 복용하는 것이 골손실을 줄인다고 주장하였었다. 그러나 아직까지 합병증에 대한 장기 데이터가 없고 드물게 성장하는 청소년에서 골화석증 (osteopetrosis)의 보고가 있어 조심스럽게 사용되어야 할

것이다¹⁸. 우리나라에서 김 등¹⁹은 소아 신증후군 환아에서 발생한 60명의 골다공증 환아를 대상으로 골밀도를 검사하여 이 중 30명에서 1 alpha -(OH)D3를 30명에서는 pamidronate를 사용하여 치료전과 치료후의 골밀도를 비교하여 의미있게 증가하였다고 보고하였다. 하지만 이것은 골밀도의 양(g/cm^2)를 비교한 것이었고 성과 연령을 교정한 z-score를 사용하지 않은 것이었다. 따라서 앞으로 스테로이드를 장기간 복용하는 우리나라 신증후군 소아들에서도 골밀도 검사가 체계적으로 이루어져야 할 것이며 약 치료방침에 대해서도 골흡수 지표가 증가되어 있는 연장아에 대해서는 bisphosphonate가 고려되어야 할 것으로 생각되며, 혈중 비타민 D 농도를 참고하여 칼슘과 활성형의 비타민 D3를 치료약으로 선택하는 것이 바람직하리라고 생각된다.

또한 골다공증이 있었던 환아들 중 대다수가 심한 성장장애를 동반하고 있어 이들 환아들에 대해서도 따라잡기 성장(catch up growth)을 할 수 있게 성장호르몬 치료를 병행하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

Gulati 등⁴은 신증후군 환아 100명에서 골밀도 검사를 시행한 결과 이중 22명이 골다공증이 있었다고 하였고, 연장아일수록, 칼슘 복용량이 적을수록, 스테로이드 축적용량이 많을수록 골밀도의 z-score가 낮게 나온다고 하였다. 본 연구에서도 스테로이드 축적용량이 많을수록 골밀도의 감소가 있었던 것으로 비슷한 결과가 나왔다.

신증후군 환자들은 스테로이드 외에도 cyclophosphamide, cyclosporine A 등의 면역억제제를 쓰는데 대개 스테로이드와 병행하기 때문에 정확히 스테로이드 자체에 의한 골밀도의 손실을 판정하려면 이들 환아들을 배제하는 것이 적절하나 본 연구에서 cyclophosphamide나 cyclosporine A을 사용하였던 환자들은 모두 스테로이드를 장기간 사용한 환자들이었고, cyclosporine A에 의한 요추 골밀도는 영향을 받지 않기 때문에 본 연구에 포함시켰다. Cueto 등은 신장이식 환자에서 cyclosporine A를 단독으로 쓴 그룹과 immuran과 prednisone을 같이 사용한 그룹의 골밀도와 골생검을 비교한 결과 두 그룹 모두 사지 골밀도 검사에서는 골밀도 감소 소견이 있었지만, 요추부위에서는 cyclosporine A가 척추를 잘 보존하고 있다고 하였다²⁰.

스테로이드의 축적용량과 골다공증의 발생에 대해서는 Tsugeno 등²¹은 성인에서는 총용량 10 g 이상일 때 골다공증의 위험이 높다고 하였으며, 현재까지 26-37 g 이상일 때 골감소의 위험이 있다고 하였다²²⁻²⁶. 본 연구에서도 스테로이드의 축적용량이 많을수록

골다공증의 위험이 의미있게 증가한 것으로 나타나 장기간의 스테로이드 치료를 하는 소아에서, 특히 청소년기에는 세심한 주의가 필요로 할 것이다. 그리고 연장아에서 발생한 신증후군 환자에서 골다공증을 더 주의해야 하는데, 그 이유로는 만성 신장염 중 연장아에서는 국소분절성 경화성 사구체 신염의 빈도가 높고, 스테로이드 용량이 더 많기 때문으로 저자는 생각되어진다.

최근에 Gafni 등²⁷은 소아에서 골다공증이 과장되게 진단되는 이유에 대하여 소아의 골밀도 검사를 시행시, 골밀도 검사의 해석에 대한 문제점을 지적하였는데, 첫째로, 가장 많은 실수는 소아에서 T-score를 사용하기 때문에 골다공증이 실제로 없는데도 불구하고 골밀도가 낮게 나온다고 하였다. 실제로 12세 소아에서 골밀도를 해석할 때 T-score를 사용하면 -3.4로 매우 심한 골다공증이 있는 것으로 해석되나, z-score를 사용하면 -0.9로 정상범주 안에 들기 때문에 소아에서 골밀도를 시행할 때는 반드시 성별과 그 나이에 맞는 z-score를 사용하여 해석하여야 한다고 하였다. 1994년에 WHO(World Health Organization)의 골다공증과 골감소증의 기준은 T-score -2.5와 -1.0 미만으로 각각 기술되어있으나, 이것은 소아에는 적합하지 않다고 하여 최근에 NIH(National Institutes of Health)²⁸에서는 골다공증을 모든 연령에서 골질의 위험성을 증가시키는 골장력의 부족함으로 인한 골격질환으로 정의하고 있다. 소아에서 골다공증과 골감소증의 기준은 z-score를 사용하는 것이 합당하나, 아직까지 정확히 명시되어 있는 z-score의 골다공증 기준과 골감소증 기준은 없다. 최근에 International Society for Clinical Densitometry²⁹에서는 골다공증의 WHO 기준은 폐경기 이후의 여성에만 국한된 것이라 하여, 남성, 폐경기 이전의 여성, 소아에서 골다공증의 정의를 다시 하면서, 20세 이전의 소아는 z-score -2.0 미만은 역연령에 비해 낮은 골밀도(low bone density for chronologic age)라고 말하는 것이 적합하다고 하였다. 둘째로, 소아의 골밀도 검사를 시행할 때 실수는 골밀도를 해석할 때 성별과 민족성 차이를 고려하지 않기 때문이라고 하였다. 정상 남아와 여아의 골밀도 정상 참고치는 다른데 이것을 고려하지 않고 골밀도를 해석하면 실제로 사춘기의 남아에서는 낮은 골밀도로 잘못 해석될 수 있다고 한다³⁰. 민족성의 차이는 Bachrach 등³¹의 보고에 의하면, 건강한 423명의 소아를 네 그룹(아시아인, 흑인, 백인, Hispanic,)으로 나누어 4년간 골밀도 검사를 연속적으로 시행한 결과 흑인에서 흑인이 아닌 민족보다 대퇴 경부, 전체 신체, 전체 신체 골 미네랄 함유량/신장 비율이 더 높았다고 하였다. 본 연구에서는 대조군이 없이 골밀도 정상치를 백인 남아와 여아의 수치를 사용하였으나, 지금까지 보고에

의하면 민족에 따른 차이는 백인과 동양인에서는 현저하지 않았고, 또한 척추부위의 골밀도는 민족성에 의해 덜 영향을 받는 것으로 알려져 있어 비록 백인의 자료이지만 z-score로 참고하는데 큰 무리가 없을 것으로 여겨지나, 앞으로 우리나라에서도 소아의 정상 z-score가 보고되어야 할 것으로 생각되어진다. 셋째로 기술적인 부정확성 등이 있을 수 있다고 한다.

이처럼 소아에서 골밀도를 시행하는데는 정확한 골밀도 검사의 촬영과 올바른 해석이 필요하고, 스테로이드를 장기간 사용하는 소아에서는 언제나 이차적인 골다공증이 올 수 있으므로, 정기적인 골밀도 검사로 골손실을 예방하는 것이 앞으로 필요하리라고 사료된다.

V. 결론

본 연구는 장기간 스테로이드를 사용하는 신증후군 소아에서 골밀도와 골지표를 알아보고, 이에 대한 골손실을 예방하기 위하여 세브란스 병원에서 신증후군으로 진단받고 외래에서 2개월 이상 스테로이드를 복용한 환자에서 골밀도와 골지표를 시행하였다.

총 45명중 6명(13.3%)의 환자에서 골다공증이 있었고, 18명(40.0%)의 환자에서 골감소증이 있었다.

모든 환자를 정상군, 골감소군, 골다공증 세 그룹으로 나누어 분석한 결과, 골다공증이 발생한 그룹에서 통계학적으로 의미있게 현재 평균 연령이 높았고, 치료기간이 길었고, 스테로이드 축적용량이 많았다. 모든 환자들은 스테로이드 치료기간을 스테로이드를 최대용량으로 사용한 기간으로 환산하여($2\text{mg/kg/day} \times \text{months}$) 그 기간이 길수록 골밀도의 z-score가 통계학적으로 의미있게 감소하였다.

골다공증이나 골감소증이 있었던 모든 환자들은 골다공증이 없었던 환자들과 비교하여 통계학적으로 유의하게 혈청 칼슘이 낮았고, 혈청 이온화 칼슘이 낮았고, 혈청 PTH가 낮았고, 25(OH) 비타민 D3가 낮았다.

치료는 9명에서 골감소군과 골다공증 환아에서 칼슘과 비타민 D를 사용 중이며 1명에서 알렌드로네이트를 사용 중에 있다.

따라서 소아 신증후군 환자들 중 장기간 스테로이드를 복용하는 환자들은 반드시 정기적인 골밀도를 통하여 골다공증의 유무를 정확히 판단하고 이에 따른 적절한 치료가 병행되어야 할 것이다. 하지만 스테로이드를 장기간 사용하는 것은 예측할 수 없으므로 모든 신증후군 환아에서 기초자료로 골밀도 검사를 시행하여 주기적으로 검사해보는 것이 좋을 것으로 생각되어진다.

참고문헌

1. Van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x-ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child* 2002;87:341-7.
2. Yeste D, del Rio L, Gussinye M, Carrascosa A. Bone mineral density in nursing infants and young children (0-4 years old) at the level of the lumbar spine. The normal patterns. *An Esp Pediatr* 1998;49:248-52.
3. Fewtrell MF. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: use and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003;88:795-8.
4. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis* 2003;41:1163-9.
5. Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in pediatrics. *Pediatr Rev* 2001;22:56-65.
6. Bockman RS, Weinerman SA. Steroid-induced osteoporosis. *Orthop Clin North Am* 1990;21:97-107.
7. Pons F, Peris P, Guanabens N, Font J, Huguete M, Espinosa G, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal woman. *Br J Rheumatol* 1995;34:742-6.
8. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fracture and bone loss in patients with asthma. *N Eng J Med*. 1983;309:265-8.
9. Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, Murphy WA, Teitelbaum SL, Hahn TJ, etc. Effect of oral 1,25-dihydroxy vitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1984;27:1336-43.
10. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
11. Hodsmann AB. Fragility fractures in dialysis and transplant

patients. Is it osteoporosis, and how should it be treated? *Perit Dial Int* 2001;21:S247-55.

12. Abrass CK. Clinical spectrum and complications of the nephrotic syndrome. *J Clin Invest Med*. 1997;45:143-53.

13. Mawer EB, Davis M. Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Rev End Met Dis* 2001;2:153-64.

14. Freundlich M, Jofe M, Goodman WG, Salusky IB. Bone histology in steroid-treated children with non-azotemic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:400-7.

15. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone and Miner Res*. 1994;9:1137-41.

16. Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluations and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of veterans Affairs. *Arch Intern Med* 2003;24:2619-24.

17. Bianchi ML. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:9:1960-66.

18. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Eng J Med* 2003;31:349:457-63.

19. 김성도, 전해원, 조병수. 신증후군 환자에서 스테로이드에 의한 골다공증 치료에 1 α -(OH)D₃와 Pamidronate의 효과. *대한소아신장학회지* 2002;10:209-17.

20. Cueto-Manzano AM, Konel S, Crowley V, France MW, Freemont AJ, Adams JE, et al. Bone histopathology and comparison between cyclosporine A monotherapy and prednisolone plus azathioprine dual immunosuppression. *Transplantation* 2003;27::2053-8.

21. Tsugeno H, Fujita T, Goto B, Sugishita T, Hosaki Y, Ashida K, et al. Vertebrae fracture and cortical bone changes in

- corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2002;13:650-6.
22. Eastell R: Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Intern Med* 1995;237:439-47.
23. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Escofet-Roig D, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal woman with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheumatol Dis* 1995;54:274-6.
24. Kipen Y, Buchibinder R, Forbes A, Strauss B, Littlejohn G, Morand E. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroid. *J Rheumatol* 1997;24:1922-9.
25. Jardinet D, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Houssiau FA. Longitudinal analysis of bone mineral density in premenopausal female systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology* 2000;39:389-92.
26. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroid. *Arthritis Rheum* 2000;4:1801-8.
27. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004;144:253-7.
28. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1-45.
29. The Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom* 2004;7:17-26.
30. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Felman HI. Discrepancy in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999;135:182-8.
31. Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and

Caucasian youth: a longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab
1999;84:4702-12.

Abstract

Bone mineral density and bone metabolism in children with nephrotic syndrome receiving long-term steroid therapy

Jee Min Park
*Department of Medicine,
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Jae Seung Lee)

Few studies on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in nephrotic syndrome children have been reported. Long-term steroid therapy is a serious risk factor for secondary osteoporosis. This study aimed at evaluating bone mineral density and bone markers in children with nephrotic syndrome receiving long-term steroid therapy.

We performed BMD in 45 children with nephrotic syndrome treated with steroid more than 2 months.

Bone mineral density was measured by dual-energy X-Ray absorptiometry (DXA) scan on lumbar spine L1-L4. Evaluation of calcium, ionized calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone (PTH), and 25(OH) vitamin D3 level were performed. Osteoporosis was defined as a BMD z-score of 2.5 SDS (Standard deviation score) below normal. Osteopenia was defined as a BMD z-score from -2.4 SDS to -1.0 SDS below normal.

Six out of 45 patients (13.3%) had osteoporosis. Eighteen out of 45 patients (40.0%) had osteopenia. We divided patients into three groups (normal BMD, osteopenia, osteoporosis). In patients

with osteoporosis, had high current mean age, long-term treatment period, and more steroid cumulative dose. The dose of prednisone during steroid treatment also correlated with the decrease of BMD z-score.

All osteoporotic or osteopenic patients had low calcium, low ionized calcium, low PTH, and low 25(OH) vitamin D3 level comparing with normal BMD patients ($P < 0.05$). Children with nephrotic syndrome are risk for osteoporosis, especially in long-term steroid use. These children should undergo regular BMD and appropriate therapy.

Key words : Nephrotic syndrome, Steroid Therapy,
osteoporosis, osteopenia

