

골다공증 치료를 받지 않는 류마티스 관절염 환자의 골밀도 검사 간격

인하대학교 의과대학 인하대병원 ¹류마티스내과, ²직업환경의학과

조민재¹ · 정경희¹ · 권성렬¹ · 임미진¹ · 박신구² · 박 원¹

Bone Mineral Density Measurement Intervals for Rheumatoid Arthritis Patients Not Treated for Osteoporosis

Min-jae Jo¹, Kyong-Hee Jung¹, Seong-Ryul Kwon¹, Mie-Jin Lim¹, Shin-Goo Park², and Won Park¹

¹Division of Rheumatology, Departments of Internal Medicine and ²Occupational and Environmental Medicine,
Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Background/Aims: Osteoporosis occurs more frequently in rheumatoid arthritis (RA) patients than in healthy individuals. This study investigated the appropriate bone mineral density (BMD) measurement interval and risk factors associated with osteoporosis for RA patients.

Methods: A retrospective study was performed on 511 RA patients aged more than 40 years old who had undergone BMD testing more than once and who had normal BMD or osteopenia at the baseline BMD test and no history of any fracture of the spine or femur. The subjects were categorized into four subgroups: normal BMD (T-score > -1), mild (-1 ≥ T-score > -1.5), moderate (-1.5 ≥ T-score > -2), and advanced (-2 ≥ T-score > -2.5) osteopenia. The BMD testing interval was defined as the estimated time for 10% of the RA patients to make the transition to osteoporosis without osteoporotic fracture or the administration of any osteoporosis drug.

Results: The observation period was 2,214 patient-years, with an average of 4.3 years. The estimated BMD testing interval was more than 10 years for normal, 4.3 years for mild, 2.5 years for moderate, and 1.5 years for advanced osteopenia in each of the RA patient groups.

Conclusions: Our study indicated that in normal or osteopenic RA groups, a baseline BMD T-score is the most important factor in estimating the interval in which osteoporosis is predicted to occur. In addition, we recommend that the BMD measuring interval should be greater than 10 years in normal BMD RA patients, 4 years in mild, 2 years in moderate, and 1 year in advanced osteopenic RA patients on the basis of L-spine BMD. (Korean J Med 2016;91:166-173)

Keywords: Bone density; Interval; Osteoporosis; Arthritis, Rheumatoid

Received: 2016. 2. 1

Revised: 2016. 8. 24

Accepted: 2016. 8. 29

Correspondence to Won Park, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, 366 Seohae-daero, Jung-gu, Incheon 22332, Korea

Tel: +82-32-890-3483, Fax: +82-32-882-6578, E-mail: parkwon@inha.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

골다공증은 낮은 골밀도와 골조직의 미세구조의 악화를 특징으로 하며, 골강도의 저하 및 골절률의 증가를 가져올 수 있는 전신적인 골질환이다[1].

류마티스 관절염은 염증성 관절염이며, 지속적인 염증에 의해 전신적 골다공증 및 국소적 골소실이 동시에 발생된다. 또한, 골대사의 불균형, 관절의 통증 및 변형으로 인한 운동량 감소, 글루코코르티코이드의 사용 등으로 인해 일반 인구에 비해 골다공증 및 골절의 위험성이 더욱 높다[2,3].

대규모 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 한 Haugeberg 등[4]의 연구에서도 류마티스 관절염 환자들의 골다공증의 발생 빈도는 일반인에 비해 약 2배 정도로 높게 나타났으며, 골절 위험의 위험도도 골절 부위나 연령에 관계없이 평균 1.5배 정도 높게 나타났다. 류마티스 관절염 환자들의 감소된 골밀도나 높은 골절률은 고령, 성별, 체중 저하, 피로골절의 병력, 글루코코르티코이드의 사용, 신체활동 저하, 류마티스 인자 양성 반응 등과 연관이 있는 것으로 나타났다[4].

류마티스 관절염 환자들의 골다공증의 선별 검사와 검사 방법, 진단 시점에 관한 권고안은 근거 중심으로 발표되고 있지만, 추적 검사 간격에 대해서는 의견이 통일되지 않은 상태이다[1,5-9].

2011년 U.S. preventive services task force recommendation (USPSTF)은 우연오차(precision error) 및 골 교체 시기를 고려하여, 최소 2년의 추적 검사 간격을 권고하였을 뿐, 골절 위험의 예측을 향상시키기 위한 근거가 있는 검사 간격은 제시하지 못하였다[10].

이에 저자들은 일반인에 비해 골다공증 및 골다공성 골절이 더 많이 발생하는 류마티스 관절염 환자군의 골다공증 및 골절 발생, 그에 연관된 위험 인자와 특성 등에 따른 추적 검사의 적절한 주기에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2005년 1월부터 2015년 1월까지 10년간 한 대학병원 류마티스 센터를 방문하여 골밀도 검사(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)를 시행한 만 40세 이상의 혈청 양성 류마티스 관절염 환자는 1,248명이었다.

그중, 초기골밀도 검사에서 정상 및 골감소증이며, 과거 골절의 기왕력이 없으며, 연구 기간 동안 골밀도 검사를 2회

이상 시행한 511명을 대상으로 후향적 관찰 연구를 시행하였다.

1,248명 중 737명은 제외되었는데, 536명은 이미 이전의 검사에서 골다공증이 진단되어 골다공증 치료 중이었고, 23명은 골절의 기왕력이 있었으며, 178명은 1회만 골다공증 검사를 실시하여 제외하였다.

정상 및 골감소증으로 확인된 환자들의 병력과 흉추, 요추 및 골반, 대퇴부 X선 단순촬영을 검토하여 골절 유무를 확인하였으며, 골밀도 검사로 측정된 대퇴골 경부 및 요추 전체의 T-score 및 bone mineral density (BMD) 값을 추적 관찰하였다.

추적 검사에서 T-score -2.5 이하의 골다공증이 발생하거나 골절의 발생, 또는 골다공증 약을 복용하는 시점을 사건 발생으로 정의하여 추적 관찰을 종료하였다.

골다공증 및 골절 발생의 상관 요인으로 나이, 성별, body mass index (BMI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), 흡연 및 음주, 글루코코르티코이드 복용(누적 복용량, 일 평균 복용량), 폐경 여부 등을 고려하였으며, ESR 및 hs-CRP 등의 생화학적 검사 결과는 DXA 검사 일을 기준으로 최근 3개월 이내의 측정값을 사용하였다.

초기골밀도 측정 결과를 바탕으로, 요추나 대퇴골에서 가장 낮은 값을 기준으로 하여 각각 정상군(T-score > -1) 및 경증(-1 ≥ T-score > -1.5), 중등도(-1.5 ≥ T-score > -2), 중증(-2 ≥ T-score > -2.5)의 골감소증군으로 나누었다.

초기골밀도 검사 결과에 따른 각 군의 일반적 특성을 비교하기 위해 교차 분석(chi-square test) 및 일원배치 분산 분석(ANOVA)을 실시하였다.

Kaplan Meier 생존 분석 및 생존표 분석으로 통해 각 군에서 골다공증이 발생할 것으로 예측되는 평균 기간을 확인하였고, Gourlay 등[11]이 발표하였던 자료를 참고하여 각 군의 10%의 환자가 골다공증으로 누적 발생할 것으로 예측되는 기간을 추정하였다.

골다공증 및 골절 발생에 영향을 미치는 요인을 찾기 위해 Cox proportional hazard model을 사용하였으며, 연간 골밀도 감소율(annual BMD loss rate)과 골다공증 관련 위험 인자와의 상관성을 검증하기 위해 Pearson 상관 분석 및 독립 t-검정을 실시하였다.

모든 통계치의 유의수준은 $p < 0.05$ 수준에서 실시되었으며, 본 연구에서 수집된 자료의 통계처리는 IBM SPSS Statistics

Version 19 (IBM, New York, NY, USA)을 이용하였다.

검사에 사용된 DXA 측정 장비는 Lunar Prodigy Advance (GE Medical Systems Lunar, Milwaukee, WI, USA)였으며, 이 장비로 측정된 값을 기준으로 하였다.

결 과

총 관찰 기간은 2,214인년(patient-year)이었으며, 개인당 평균 4.3년이었다.

초기골밀도 결과에 따른 각 군의 일반적 특성을 비교한 결과는 표 1과 같다. 중등도 및 중증 골감소증군이 정상군에 비해 평균 연령이 유의하게 높았으며, 체중 및 BMI가 유의하게 낮았다. 또한 흡연 및 폐경인 경우의 비율도 유의하게 높았다.

각 군에서의 골다공증 발생 및 골밀도 측정에서 골다공증 진단 전 골절 발생에 관한 결과는 표 2와 같다.

추적 관찰 검사에서 요추에서 골다공증 진단 전 골다공성 골절이 발생한 환자는 15명(요추 7명, 흉추 7명, 요추 및 흉추 동시골절 1명)이었고, 골절 없이 골다공증만 발생한 환자는 56명이었다. 대퇴골 경부에서는 골다공증 진단 전 골다공성 골절이 한 명도 없었으며, 총 22명이 골다공증으로 진단되었다.

BMD의 감소 속도를 나타내는 연간 골밀도 감소율(annual BMD loss rate)은 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

요추 및 대퇴골 경부에서 골다공증이 발생하기까지의 평균 기간 및 10% 환자가 누적 발생하기까지의 기간을 나타낸 표는 아래의 표 3과 같다.

요추에서 각 군의 발생 평균 기간은 정상군 9.4년(9.29-9.49, 95% confidence interval [CI]), 경증 골감소증군 9.2년(8.58-9.71, 95% CI), 중등도 골감소증군 7.9년(6.94-8.76, 95% CI), 중증 골감소증군 5.4년(4.61-6.21, 95% CI)으로 나타났다. 대퇴골에서는 정상군 9.4년(9.25-9.53, 95% CI), 경증 골감소증군 9.1년(8.94-9.22, 95% CI), 중등도 골감소증군 9.4년(8.93-9.87, 95% CI), 중증 골감소증군 8.6년(7.68-9.50, 95% CI)으로 나타났다.

또한 각 군에서 10 %의 환자가 골다공증이 누적 발생하기까지의 기간은 요추에서 정상군은 10년 이상(1.00-1.00, 95% CI), 경증 골감소증군 4.3년(0.82-0.97, 95% CI), 중등도 골감소증군 2.5년(0.44-0.84, 95% CI), 중증 골감소증군 1.5년(0.27-0.59, 95% CI)으로 나타났으며, 대퇴골에서는 정상군 및 경증 골감소증군은 10년 이상(1.00-1.00, 95% CI), 중등도 골감소증군 7.5년(0.89-0.96, 95% CI), 중증 골감소증군 2.2년(0.91-0.96, 95% CI)으로 나타났다.

그림 1은 각 군에서 10%의 환자가 누적으로 골절 또는 골

Table 1. Comparisons of the general characteristics of the enrolled patients by baseline BMD

	Normal group (n = 144)	Mild osteopenia (n = 102)	Moderate osteopenia (n = 145)	Advanced osteopenia (n = 120)	p value
Age, yrs	49.10 ± 7.01 ^a	51.71 ± 8.53 ^b	53.70 ± 8.87 ^{b,c}	54.09 ± 8.99 ^c	<0.001
Sex					
Male	14 (9.7)	14 (13.7)	28 (19.3)	21 (17.5)	0.114
Female	130 (90.3)	88 (86.3)	117 (80.7)	99 (82.5)	
Height, cm	159.32 ± 6.24	158.48 ± 6.03	158.58 ± 6.63	157.88 ± 6.33	0.328
Weight, kg	61.30 ± 9.08 ^a	58.06 ± 7.74 ^{b,c}	59.45 ± 8.25 ^{a,b}	56.40 ± 8.24 ^c	<0.001
BMI, kg/m ²	24.13 ± 3.14 ^a	23.12 ± 2.85 ^{b,c}	23.62 ± 2.70 ^{a,b}	22.61 ± 2.84 ^c	<0.001
Current smoker, %	6 (4.2)	3 (2.9)	13 (9.0)	13 (10.8)	0.045
Current drinker, %	9 (6.3)	10 (9.8)	12 (8.3)	9 (7.5)	0.775
Menopause, %	53 (40.8)	48 (54.5)	79 (67.5)	63 (63.6)	<0.001
Steroid use, %	113 (78.5)	81 (79.4)	114 (78.6)	93 (77.5)	0.989
ESR, mm/h	23.52 ± 25.31	20.52 ± 20.73	25.05 ± 24.23	24.00 ± 25.08	0.531
hs-CRP, mg/dL	0.91 ± 1.92	0.95 ± 2.01	1.36 ± 3.12	1.58 ± 3.21	0.136

Values are presented as mean ± S.D. or n (%). Means with different superscript letters are significantly among times according to Duncan's post hoc test.

BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; ESR, erythrocyte sedimentation rate; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

^ap < 0.001, compared with mild and advanced osteopenia.

^bp < 0.001, compared with normal and advanced osteopenia.

^cp < 0.001, compared with normal, mild, and moderate osteopenia.

밀도가 -2.5 이하를 나타낼 때까지의 기간을 나타낸 그래프이다. 요추부 및 대퇴골 경부 각각 log rank (Mantel-Cox)가 $p < 0.001$, $p = 0.002$ 로 각 군 간의 골다공증 발생 시간에 유의한 차이가 있었다.

표 4는 Cox proportional hazards model을 적용하여 요추 및 대퇴골에서의 골다공증 및 골절 발생 위험 인자의 비례위험도를 나타낸 결과이다.

요추에서 골다공증 또는 골절 발생의 비례위험도(hazard ratio, HR)를 살펴보면, 초기골밀도 분류에 따른 정상군에 비

해 경증 골감소증군은 15.8배(95% CI = 1.93, 130.31), 중등도 골감소증군은 54.0배(95% CI = 7.13, 409.20), 중증 골감소증군은 139.8배(95% CI = 18.58, 1052.12)로 비례위험도가 높았으며, 스테로이드를 사용하는 경우(3.0배, 95% CI = 1.32, 6.79) 및 평균 사용량이 고용량(high dose)인 경우(5.0배, 95% CI = 2.13, 11.81), hs-CRP가 높은 경우 1.2배(95% CI = 1.01, 1.32), 연평균 요추 골밀도 감소율 1% 증가에 따라 1.3배의 위험도가 증가하였다(95% CI = 1.18, 1.37).

대퇴골에서 골다공증 및 골절 발생의 비례위험도는 정상

Table 2. Overview of the study

	Normal group (-1 < T-score)	Mild osteopenia (-1.5 < T-score ≤ -1)	Moderate osteopenia (-2 < T-score ≤ -1.5)	Advanced osteopenia (-2.5 < T-score ≤ -2)
L-spine (n = 511)				
Number of patients	241	95	98	77
Study period, pt-yr	1097.1	439.9	486.5	417.3
Newly diagnosed osteoporosis without fracture	1 (0.4)	4 (4.2)	18 (18.4)	33 (42.9)
Vertebral fracture with T > 2.5	1 (0.4)	3 (3.2)	6 (6.1)	5 (6.5)
Final BMD, g/cm ²	1.18 ± 0.14 ^b	1.05 ± 0.12 ^c	1.01 ± 0.16 ^d	0.92 ± 0.16 ^e
Final T-score	0.26 ± 1.16 ^b	-0.80 ± 0.91 ^c	-1.15 ± 1.00 ^d	-1.66 ± 1.09 ^e
Bone loss rate ^a , %	1.35 ± 3.64	1.36 ± 4.03	1.71 ± 5.74	1.04 ± 4.75
Femur neck (n = 511)				
Number of patients	209	114	116	72
Study period, pt-yr	935.8	543.6	599.2	337.2
Newly diagnosed osteoporosis without fracture	1 (0.5)	1 (0.9)	5 (4.3)	15 (20.8)
Hip fracture with T > 2.5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Final BMD, g/cm ²	0.94 ± 0.10 ^b	0.84 ± 0.09 ^c	0.79 ± 0.10 ^d	0.73 ± 0.11 ^e
Final T-score	-0.07 ± 0.79 ^b	-0.78 ± 0.66 ^c	-1.20 ± 0.71 ^d	-1.61 ± 0.78 ^e
Bone loss rate ^a , %	1.71 ± 3.88	2.01 ± 5.18	2.61 ± 5.05	1.88 ± 4.6

Values are presented as mean ± SD or n (%). Means with different superscript letters are significantly among times according to Duncan's post hoc test.

pt-yr, patient-year; BMD, bone mineral density.

^aBone loss rate (%): (Final BMD-Baseline BMD) × 100 / Baseline BMD / follow up period (yrs).

^b $p < 0.001$, compared with mild, moderate, and advanced osteopenia.

^c $p < 0.001$, compared with normal, moderate, and advanced osteopenia.

^d $p < 0.001$, compared with normal, mild, and advanced osteopenia.

^e $p < 0.001$, compared with normal, mild, and moderate osteopenia.

Table 3. Interval between baseline testing and the development of osteoporosis

Baseline BMD	Mean interval between baseline testing and the development of osteoporosis		Interval between baseline testing and the development of osteoporosis in 10% of each group	
	Lumbar spine	Femur neck	Lumbar spine	Femur neck
Normal	9.4 (9.29-9.49) ^a	9.4 (9.25-9.53) ^a	> 10	> 10
Mild osteopenia	9.2 (8.58-9.71) ^a	9.1 (8.94-9.22) ^a	4.3	> 10
Moderate osteopenia	7.9 (6.94-8.76) ^a	9.4 (8.93-9.87) ^a	2.5	7.5
Advanced osteopenia	5.4 (4.61-6.21) ^a	8.6 (7.68-9.50) ^a	1.5	2.2

BMD, bone mineral density.

^aNo. of years (95% confidence interval).

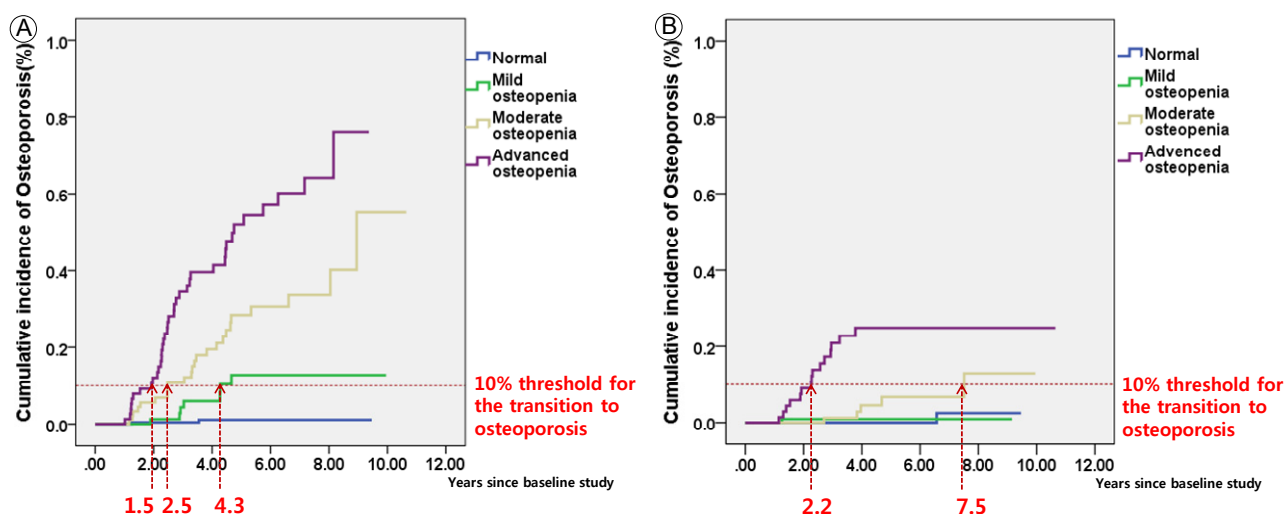


Figure 1. Cumulative incidence of osteoporosis according to baseline T-score range, (A) L-spine, (B) femur neck.

Table 4. Risk factors related to the occurrence of osteoporosis

Variables	Lumbar spine			Femur neck		
	HR	95% CI	<i>p</i> value	HR	95% CI	<i>p</i> value
Baseline group						
Mild osteopenia	15.84	1.93-130.31	0.010	10.17	0.08-1326.17	0.351
Moderate osteopenia	54.01	7.13-409.20	<0.001	8.55	0.08-929.98	0.370
Advanced osteopenia	139.82	18.58-1052.12	<0.001	286.13	2.48-33051.72	0.020
Age, yrs	1.03	0.98-1.07	0.276	1.09	0.99-1.19	0.075
Women	2.08	0.68-6.39	0.199	0.43	0.08-2.42	0.341
Height, cm	1.23	0.78-1.95	0.369	1.05	0.51-2.14	0.904
Weight, kg	0.69	0.37-1.29	0.249	0.87	0.29-2.61	0.805
BMI, kg/m ²	2.31	0.51-10.38	0.274	1.26	0.10-6.00	0.859
Current smoker (Y or N)	0.68	0.07-6.22	0.730	2.58	0.00-28233.08	0.842
Current drinker (Y or N)	0.00	0.00-58.37	0.965	0.24	0.00-2049.03	0.754
Menopause (Y or N)	1.27	0.58-2.80	0.555	0.81	0.11-5.78	0.835
Steroid use (Y or N)	2.99	1.32-6.79	0.009	7.19	1.02-50.78	0.048
Cumulative steroid, mg	1.00	1.00-1.00	<0.001	0.99	0.99-1.00	0.012
Mean steroid (low or high) ^a	5.02	2.13-11.81	<0.001	3.29	0.46-23.53	0.235
ESR, mm/h	0.99	0.97-1.01	0.200	0.98	0.95-1.01	0.263
hs-CRP, mg/dL	1.15	1.01-1.32	0.038	0.97	0.72-1.31	0.864
Bone loss rate, %	1.28	1.18-1.37	<0.001	1.84	1.42-2.39	<0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; Y, yes; N, no; ESR, erythrocyte sedimentation rate; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

^aCut-off value; low dose steroid means ≤ 5 mg/day, high dose steroid means > 5 mg/day.

골밀도군에 비해 중증 골감소증군은 286.1배(95% CI = 2.48, 33051.72) 높았으며, 스테로이드를 사용하는 경우 7.2배(95% CI = 1.02, 50.78), 연평균 대퇴골의 골밀도 감소율 1% 증가에 따라 1.8배의 위험도가 증가하였다(95% CI = 1.42, 2.39).

평균 골밀도 감소율과 골다공증 관련 위험 인자와의 관련성은 표 5와 6에 제시하였다. 요추의 연평균 골밀도 감소율이 연령($r = 0.138$, $p = 0.002$), 일 평균 스테로이드 용량($r = 0.101$,

$p = 0.022$), ESR ($r = 0.123$, $p = 0.005$) 및 hs-CRP ($r = 0.120$, $p = 0.007$)와 양의 상관관계를 보였다. 즉 연평균 골밀도 감소율이 클수록 연령이 높았으며, 일평균 글루코코르티코이드 사용량이 많았고, ESR과 hs-CRP가 높았다. 또한, 폐경 이전의 여성에서 골밀도 감소율이 유의하게 증가함을 의미한다.

대퇴골의 연평균 골밀도 감소율은 연령($r = 0.181$, $p < 0.001$), 일평균 글루코코르티코이드 사용량($r = 0.092$, $p = 0.037$) 및

Table 5. Risk factors for rapid bone loss

Variables	Annual BMD loss, %		Δ Lumbar spine		Δ Femur neck	
			<i>r</i>	<i>p</i> value	<i>r</i>	<i>p</i> value
Age, yrs			0.138	0.002	0.181	<0.001
Height, cm			-0.036	0.415	-0.038	0.392
Weight, kg			-0.076	0.087	-0.007	0.868
BMI, kg/m ²			-0.062	0.161	0.018	0.686
Cumulative steroid, mg			-0.054	0.222	-0.079	0.073
Daily glucocorticoid, mg/day			0.101	0.022	0.092	0.037
ESR, mm/h			0.123	0.005	0.086	0.051
hs-CRP, mg/dL			0.120	0.007	0.128	0.004

Analyzed with the use of Pearson's correlation analysis.

BMI, body mass index; ESR, erythrocyte sedimentation rate; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

Table 6. Risk factors for rapid bone loss

Variables	Rate of bone loss, %		Δ Lumbar spine		Δ Femur neck	
			Rate of bone loss, %	<i>p</i> value	Rate of bone loss, %	<i>p</i> value
Sex (Female of Male)			2.34±4.31/1.21±4.68	0.038	2.62±4.69/1.97±4.67	<0.260
Current smoker (N or Y)			0.98±5.46/1.41±4.58	0.655	1.56±5.36/2.10±4.62	0.565
Current drinker (N or Y)			2.05±3.51/1.32±4.78	0.231	1.60±5.14/2.10±4.63	0.554
Menopause (N or Y)			0.82±4.55/1.70±4.81	0.053	1.44±4.38/2.63±4.98	0.009
Steroid use (N or Y)			1.25±4.39/1.87±5.45	0.273	1.96±4.63/2.44±4.82	0.360
Mean steroid (low or high dose)			1.41±4.58/0.98±5.46	0.655	2.10±4.62/1.56±5.36	0.565

Analyzed with the use of an Independent *t*-test.

N, no; Y, yes.

hs-CRP ($r = 0.128$, $p = 0.004$)와 유의한 양의 상관관계를 보였다.

고 찰

정상 및 골감소증 환자의 추적 관찰에 관한 첫번째 연구는 Hillier 등[12]이 2007년에 발표한, 건강한 노인 여성을 대상으로 한 전향성 코호트 연구로서, 초기 골밀도 측정 후 8년 이내의 추가적인 골밀도 검사는 골다공성 골절을 예측하는데 있어 초기골밀도 검사에 비해 어떠한 추가적인 이득도 얻을 수 없다고 발표했다.

후속된 Gourlay 등[11]의 연구 역시 초기골밀도 검사가 추후 골다공증의 발병을 예측하는데 가장 중요한 역할을 한다고 주장하며, 초기골밀도 검사 결과로부터 정상 및 골감소증 환자를 세분화시킨 후, 각 군에서 10%의 인원에서 골다공증이 누적 발생할 것으로 예측되는 기간을 제시하였다. 또한 검사 대상자의 골다공증 발생위험도를 세분화하여, 초기골밀도 검사의 T-score -1.5를 기준으로 위험도에 따른 검사 시행 주기의 차별화가 필요하다고 주장하였다[11,13].

사실 그 이전부터 골감소증 환자의 추적 관찰 기간을

T-score만으로 정할 수 있는냐에 대한 의문은 계속 제기되어 왔다[14].

Siris 등[15]이 2004년에 발표한 대규모 관찰상 코호트 연구인 National osteoporosis risk assessment (NORA)에서도 나타난 바와 같이 골다공성 골절 발생에 T-score -2.5라는 기준이 골절 발생률에서는 의미가 있으나 절대적인 골절 발생 숫자는 오히려 골감소증 인구에서 나타났다는 연구 결과도 있었다.

그 이후에도 골다공증의 위험 인자가 있을 때 골다공증 및 골절의 발생 기간이 앞당겨질 수 있고, T-score가 아닌 임상적인 위험 인자에 대한 측정을 통해 골밀도 검사의 검사 간격을 정해야 한다는 주장 또한 논의되고 있다[16].

DXA는 측정 부위나 측정 기술에 따른 오차 및 기준 데이터베이스 인구의 평균과 표준편차에 따른 차이가 있을 수 있으며, 추가적인 위험 인자 및 골질(bone quality)에 대한 정보가 포함되지 않는 등 여러 제한점이 있다[17].

그러나 DXA가 골다공증의 정의 및 진단, 추적 관찰의 표준 검사로써 널리 인정되고 있고, 마땅한 대체 가능한 검사방법이 현재 개발되어 있지 않고 있다. 물론 trabecular bone score (TBS)라든지 fracture risk assessment tool(FRAX[®]; World Health

Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK)가 보완적으로 개발되어 연구되고 있으나, DXA는 여전히 진단뿐만 아니라 골절 위험의 추정 및 치료 반응의 평가에도 기준이 되는 검사임을 부인할 수 없다[17].

따라서, 본 연구는 현재 상용화되고 있고, 일선에서 계속 시행되고 있는 DXA 검사 결과를 토대로 추적 관찰 검사의 효용성을 아직 골다공증으로 진단되지 않은 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 시행하였으며, 그 결과는 일반 여성을 대상으로 했던 앞선 연구 결과와 상통하는 면이 있다.

즉 골다공증으로 진단받지 않아 골다공증에 대한 치료를 받지 않고 있는 40대 이후의 남녀 류마티스 관절염 환자의 골밀도 결과를 추적 관찰하여 골다공증의 발생 예상 시기를 추측하였고, 일반적으로 알려진 골다공증 발생의 위험 인자와 류마티스 관절염 환자의 상대위험도를 평가하였다.

기존의 연구 결과와 비슷하게 류마티스 관절염 환자군에서의 골다공증 유병률은 약 40% 정도로 확인되었으며, 대퇴골 골절에 비해 척추에서의 골절이 많이 관찰되었다[18-20].

65세 이상의 일반 여성들의 대퇴골을 대상으로 한 연구에서 Gourlay 등[11]은 환자군을 정상 및 경증, 중등도, 중증의 골감소증군으로 구분한 후, 각 군의 10%에서 골다공증이 발생할 것으로 예측되는 기간을 제시하였는데, 정상 및 경증 골감소증에서 15년, 중등도 골감소증에서 5년, 중증 골감소증에서 1년의 골밀도 검사 간격을 추천하였다. 그러나 본 연구는 그에 비해 대퇴골의 골다공증 발생은 오히려 더 늦을 것으로 예측되었다. 그 원인으로는 우선 Gourlay 등[11]의 연구는 요추 검사를 시행치 않았다는 사실과 류마티스 관절염 환자에서 척추 골절이 대퇴골 골절에 비해 더 많이 발생한다는 Brennan 등[18] 및 Ghazi 등[19]의 연구 결과와 연관하여 그 결과를 해석해야 할 것으로 보인다. 또한 Gourlay 등[11]은 상대적으로 고령의 여성만을 대상으로 하였다는 점 또한 차이가 나는 원인으로 생각된다.

T-score를 기준으로 한 골다공증 발생에 가장 중요한 요인은 기존 연구[11,12]와 마찬가지로 요추 및 대퇴골 모두에서 초기골밀도 검사 결과였으며, 그 다음으로 대퇴골에서는 연령이, 요추에서는 평균 스테로이드 용량이 연관 있는 것으로 보인다.

또한 본 연구에서는 T-score가 가진 상대성을 감쇄하고 연속성을 확인하기 위해연간 골밀도 감소율과 위험 인자와의 연관성을 분석하였는데, 요추에서는 여성의 골감소율이 남

성보다 더 큰 것으로 나타났으며, 연령이나 평균 스테로이드 복용량, 염증 표지자들과도 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 대퇴골에서는 연령과 평균 스테로이드 복용량, hs-CRP와 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다.

여성의 폐경 여부는 오히려 폐경 전일 경우 골감소율이 더 높은 것으로 보이는데, 이는 류마티스 관절염의 발병률이 40대에 높아 질병의 초기에 해당하며, 또한 이들이 관찰 기간 중 폐경기(mean 44.8, range 40-52.6)에 다다르기 때문으로 생각된다.

본 연구를 통해 골밀도가 정상이거나 골감소증인 40세 이후의 류마티스 관절염 환자에서의 적절한 골밀도 검사 주기 및 위험 인자에 대한 고찰을 시행하였다.

골다공증의 진단 및 치료, 추적 관찰에서 중요한 점은 골절이 발생하기 전에 조기 발견하여, 적절한 치료를 통해 개인의 삶의 질 및 사회적 치료 비용을 감소시키는 것이라 할 수 있다. 또한 류마티스 관절염 환자는 그 질환이 갖고 있는 특성으로 인해 일반 인구보다 더 자주 BMD를 측정해야 할 것이다.

골감소증의 추적 관찰 기간을 골밀도나 T-score만으로 정하는 것은 개인 특성에 따른 차이 및 골구조의 상이성 등으로 인해 문제점이 있으므로, DXA 뿐만 아니라 FRAX®, TBS 등이 포함된 새로운 권고안에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이라 생각된다.

그러나 본 연구의 결과에 비추어 볼 때, 골절의 위험도가 낮으면서 초기골밀도 검사 결과가 정상 또는 경증 골감소증인 류마티스 관절염 환자들에게 1-2년마다 골다공증 검사를 반복하는 것은 글루코코르티코이드를 복용하는 류마티스 관절염 환자에서도 무의미할 수 있다.

그러므로 현 시점에서는 초기골밀도 검사 결과가 정상인 류마티스 관절염 환자의 골밀도 추적 검사는 10년 이후에 시행하는 것이 타당할 것으로 보이며, 경증 골감소증 환자는 4년, 중등도 골감소증 환자는 2년, 중증 골감소증 환자는 1년마다 추적 검사를 시행하는 것이 타당할 것으로 보인다.

요 약

목적: 저자들은 골다공증 치료를 받지 않고 있는 류마티스관절염 환자들에서 골다공증의 위험 요인과 골밀도 검사의 적절한 간격을 알아보고자 하였다.

방법: BMD 측정을 두 번 이상 실시받고, 골다공증을 진단 받지 않은 40세 이상의 류마티스 관절염 환자 511명을 후향

적으로 조사하였다. 이들을 기저치 BMD가 정상(T-score > -1), 경증 골감소(-1 ≤ T-score > -1.5), 중등도 골감소(-1.5 ≤ T-score > -2), 중증 골감소(-2 ≤ T-score > -2.5)의 4군으로 분류하였다. 각 군에서 10%의 환자가 골다공증 또는 골절이 발생하는 기간을 추정하였다.

결과: 총 관찰 기간은 2,214인-년이었고 평균 4.3인-년이였다. 각 군에서 10%의 환자가 골다공증 또는 골절이 발생하는 기간은 정상군은 10년 이상, 경증군은 4.3년, 중등도군은 2.5년, 중증군은 1.5년이였다.

결론: 초기 BMD 측정의 T-score가 추후 골다공증이 발생하는 가장 강력한 인자였다. 그러므로 류마티스 관절염 환자에게서 초기 BMD의 결과에 따른 다음 검사의 적절한 간격 조정이 필요하다.

중심 단어: 골밀도 검사; 골다공증 검사 간격; 골다공증; 류마티스 관절염

REFERENCES

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381.
2. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996;35:309-322.
3. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-27.
4. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-530.
5. Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Timing of repeat BMD measurements: development of an absolute risk-based prognostic model. *J Bone Miner Res* 2009;24:1800-1807.
6. Hillier TA, Stone KL, Bauer DC, et al. Evaluating the value of repeat bone mineral density measurement and prediction of fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:155-160.
7. Koch L. Bone: Osteoporosis screening intervals. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:194.
8. Clunie G. Screening for postmenopausal osteoporosis with any modality is cost-effective including screening initiation at 55 years of age. *Evid Based Med* 2012;17:195-196.
9. Ott SM. What should be the interval between bone density screenings? *Cleve Clin J Med* 2013;80:240-242.
10. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153:99-111.
11. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med* 2012;366:225-233.
12. Hillier TA, Stone KL, Bauer DC, et al. Evaluating the value of repeat bone mineral density measurement and prediction of fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007;167:155-160.
13. Gourlay ML, Preisser JS, Lui LY, Cauley JA, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. BMD screening in older women: initial measurement and testing interval. *J Bone Miner Res* 2012;27:743-746.
14. Doshi KB, Khan LZ, Williams SE, Licata AA. Bone mineral density testing: is a T score enough to determine the screening interval? *Cleve Clin J Med* 2013;80:234-239.
15. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-1112.
16. Leslie WD, Morin SN, Lix LM. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;366:1547; author reply 1547-1548.
17. Faulkner KG. The tale of the T-score: review and perspective. *Osteoporos Int* 2005;16:347-352.
18. Brennan SL, Toomey L, Kotowicz MA, Henry HJ, Griffiths H, Pasco JA. Rheumatoid arthritis and incident fracture in women: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:13.
19. Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2012;23:581-587.
20. Mobini M, Kashi Z, Ghobadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Caspian J Intern Med* 2012;3:447-445.