

골대사의 생화학지표

경희대학병원 핵의학과

김 덕 윤

Biochemical Markers of Bone Turnover

Deog-Yoon Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

Abstract

Biochemical markers of bone turnover has received increasing attention over the past few years, because of the need for sensitive and specific tool in the clinical investigation of osteoporosis. Bone markers should be unique to bone, reflect changes of bone loss, and should be correlated with radiocalcium kinetics, histomorphometry, or changes in bone mass. The markers also should be useful in monitoring treatment efficacy. Although no bone marker has been established to meet all these criteria, currently osteocalcin and pyridinium crosslinks are the most efficient markers to assess the level of bone turnover in the menopausal and senile osteoporosis. Recently, N-terminal telopeptide (NTX), C-terminal telopeptide (CTX) and bone specific alkaline phosphatase are considered as new valid markers of bone turnover. Recent data suggest that CTX and free deoxypyridinoline could predict the subsequent risk of hip fracture of elderly women. Treatment of postmenopausal women with estrogen, calcitonin and bisphosphonates demonstrated rapid decrease of the levels of bone markers that correlated with the long-term increase of bone mass. Factors such as circadian rhythms, diet, age, sex, bone mass and renal function affect the results of biochemical markers and should be appropriately adjusted whenever possible. Each biochemical markers of bone turnover may have its own specific advantages and limitations. Recent advances in research will provide more sensitive and specific assays. (Korean J Nucl Med 1999;33:341-51)

Key Words: Biochemical marker, Bone turnover, Osteoporosis

서 론

성인의 골격에서는 새로운 뼈가 오래된 뼈를 대체하는 골재형성(bone remodelling) 과정이 끊임없

이 반복된다. 정상에서는 신생골과 흡수된 골량이 균형을 이루지만 여러 가지 원인에 의해 이 과정에 이상이 생기면 골소실이 발생한다. 임상적으로 골소실의 정도와 속도를 아는 것이 골다공증의 진단과 치료에 가장 중요한 정보이다. 골조직 검사는 침습적인 검사로 쉽게 적용할 수 없는 점외에도 생검 부위에 국한된 정보만을 제공하는 한계가 있으며 Ca-47 역동학(kinetics) 또한 조작법이 까다로워 임상에서 쉽게 이용할 수 없다. 이에 비해 혈액이나 소변을 이용한 골대사의 생화학지표는 환자에게 부담을 주지 않고 간단하게 시행할 수 있으며 전신의 골대사

Received Aug. 2, 1999; revision accepted Aug. 6, 1999.
 Corresponding Author: Deog-Yoon Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyung Hee University Hospital, #1 Hoeki-dong, Dongdaemun-ku, Seoul 130-702, Korea.
 Tel: 82-2-958-8211, Fax: 82-2-968-1848,
 E-mail: deogyoon@chollian.net.

를 반영한다는 점에서 주로 이용되고 있다. 또한 골 밀도측정의 경우 약제에 대한 반응을 평가하려면 최소 1~2년의 기간이 경과되어야 하는 것에 비하여 골대사지표는 3~6개월 내에 약물 치료에 대한 반응을 알 수 있는 것이 장점이다.¹⁾ 골대사의 생화학지표는 골형성과 골흡수를 반영하는 지표로 나뉘어 진다(Table 1). 골형성지표는 조골세포가 생산하는 호소나 단백을 측정하거나 골형성 중에 유리되는 성분을 측정하며 골흡수지표는 골흡수과정 중에 유리되는 골기질성분이나 파골세포에서 만들어내는 호소를 측정한다. 골대사지표의 이상적 조건으로는 첫째 Ca-47 역동학, 골조직검사 등과 같은 전통적인 방법과 좋은 상관 관계를 보여야 하고, 둘째 골대사만을 특이하게 반영하고 골량의 변화를 정확하게 나타내며, 셋째 골형성과 흡수에 영향을 미치는 약물치료에 대한 효과를 반영해야 한다.²⁾ 골대사지표들은 그 종류나 대사성 골질환에 따라 예민도나 특이도가 다르며 새로운 지표들은 아직 그 임상적 의미가 충분히 검토되지 못한 상태이다. 또한 같은 골대사지표라도 측정 방법에 따라 다양한 결과를 나타낸다. 최근 새로운 지표들이 소개되면서 오랜 기간 동안 사용되던 기존의 지표들을 대체하는 추세이며, 특히 골다공증에 대한 신약을 대상으로 많은 연구 결과가 소개되면서 각종 골대사지표의 유용성에 대한 기존의 인식에도 많은 변화가 초래되고 있다. 골대사지표의 일부는 방사면역측정법으로 시행되고 있으며 임상적 중요성을 고려할 때 핵의학에서도 골대사지표 전반에 대한 이해가 필요하다고 생각된다. 따라서 현재 이용되는 골대사지표와 새로 개발된 지표들을 중심으로 장단점과 임상적 이용에 대하여 살펴보고자 한다.

골재형성과 뼈의 구성

골대사의 생화학지표는 골재형성과 연관된 성분을 측정하는 것이므로 골재형성 및 뼈의 구조에 대한 이해가 필수적이다. 파골세포가 골표면에 출현하여 골흡수가 일어난 후 조골세포가 나타나 콜라겐과 비콜라겐성 단백질을 합성하여 미숙골을 형성하게 되며 여기에 석회화가 진행되어 새로운 뼈가 형성된

다. 뼈는 무기질(mineral)과 기질(matrix)로 구성되어 있다. 무기질은 수산화인회석(hydroxyapatite) 결정체와 무정형의 칼슘인산염으로 구성되며 뼈의 2/3를 차지한다. 뼈의 나머지 1/3은 기질이며 이 중 90%가 제1형 콜라겐이다. 제1형 콜라겐의 생성과정은 전구 콜라겐의 α사슬에 존재하는 프롤린(proline)과 리신(lysine)이 해독 후 수산화반응에 의해 히드록시 프롤린(hydroxyproline)과 히드록시리신(hydroxylysine)으로 변하게 되고 3개의 콜라겐 α사슬이 삼중나선을 이루게 된다. 전구 콜라겐이 콜라겐으로 변환되는 과정 중에 양끝에 있는 전구 콜라겐 N-말단부(prococollagen type I N-terminal propeptide, PINP)와 C-말단부 첨가단백(prococollagen type I C-terminal propeptide, PICP)이 떨어져 나오게 된다(Fig 1). 제1형 콜라겐은 2개의 α1 사슬과 1개의 α2 사슬

Table 1. Biochemical Markers of Bone Turnover

Formation markers	
Most efficient markers:	
Serum	Osteocalcin (OC), Bone alkaline phosphatase (BALP)
Other markers:	
Serum	Total alkaline phosphatase (ALP) Procollagen I extension peptides (PICP, PINP)
Resorption markers	
Most efficient markers:	
Urine	Pyridinium crosslinks Pyridonoline (Pyr) Deoxypyridinoline (Dpy)
Urine or Serum	N-telopeptide (NTx) C-telopeptide (CTx)
Other markers:	
Urine	Hydroxyproline Hydroxylysine
Plasma	Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) Type I collagen C-terminal telopeptide (ICTP)

로 구성되어 있으며 콜라겐 섬유는 피리디늄 연결 사슬(pyridinium crosslink)로 연결되며 콜라겐에서 연결되는 부위는 N-말단단백(N-terminal telopeptide, NTX), C-말단단백(C-terminal telopeptide, CTX)으로 파골세포에 의해 연결사슬 형태로 유리되어 소변으로 제거된다(Fig. 2). 기질에는 콜라겐 이외에도 당단백질(glycoprotein), proteoglycan, T-carboxyglutamic acid (Gla)를 포함하는 비콜라겐 단백질인 오스테오칼신(osteocalcin, OC)이 존재한다. 골대사의 생화학지표는 대사과정 중 혈중이나 소변으로 방

출되는 뼈의 구성성분을 측정하는 것이다.

골흡수지표

현재 주로 이용되는 골흡수지표는 Table 2와 같다. 존재하는 히드록시프롤린의 요중 농도를 측정하는 방법이 과거로부터 이용되어 왔으나 뼈 이외의 여러 조직에도 포함되어 있으며 음식물 섭취에 영향을 받아 골흡수를 잘 반영하지 못한다.³⁾ 히드록시프롤린에 비해 대사가 되지 않고 음식물에 의한 영향

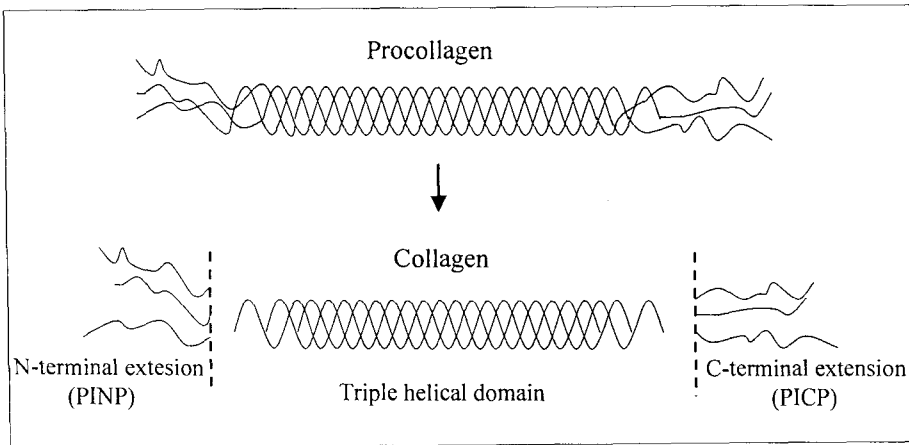


Fig. 1. Structure of the type I procollagen molecule. The amino- and carboxyterminal extensions (PINP and PICP) are cleaved off during extracellular processing prior to the inserion of the collagen molecule into bone matrix.

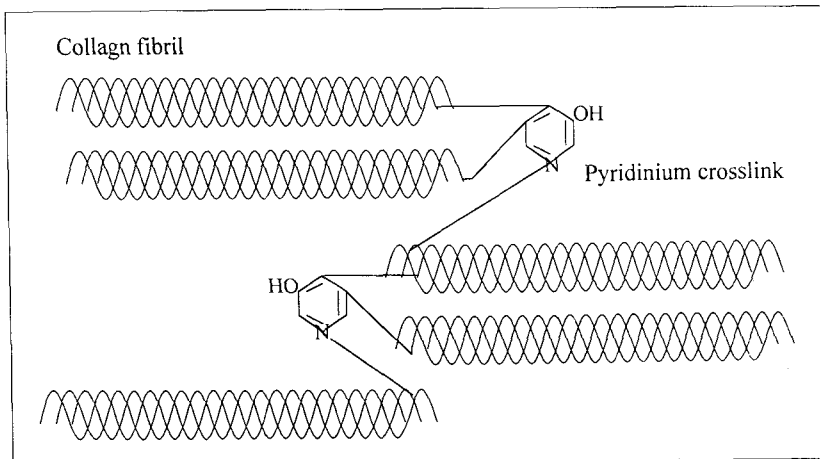


Fig. 2. Schematic presentation of pyridinium crosslinks (pyridinoline and deoxypyridinoline).

Table 2. Available Assays for Biochemical Markers of Bone Resorption

Analyte	Method	Assay name
Free Dpy	EIA*	Pyrilinks D
	RIA	Free Dpy
Free Pyr and free Dpy	EIA	Pyrilinks
Total Dpy	RIA	Total Dpy
Cross-linked N-telopeptide of type I collagen	ELISA	Osteomark
Cross-linked C-telopeptide of type I collagen	RIA	CTP
	ELISA	Crosslap

* EIA, Enzyme Immunoassay.

도 적은 히드록시리신을 이용하여 보다 긍정적인 임상결과가 보고되었으나,⁴⁾ 다른 문제점은 그대로 갖는 것으로 알려져 실제 이용도는 매우 낮다.²⁾

최근 10년 간에는 콜라겐 섬유 사이를 연결하는 피리디니움 연결사슬의 측정이 가장 유용한 골흡수 지표로 알려졌다. 최근에는 피리디니움 연결사슬과 결합되는 콜라겐 부위인 NTX, CTX가 소개되면서 그 이용이 증가되는 추세이고, 여러 골흡수지표간의 비교연구 등이 활발하게 진행되고 있어 어떤 지표가 골흡수를 가장 잘 반영하는지에 대하여 해답이 나올 것으로 기대된다.

1. 요중 피리디니움 연결사슬(Urinary pyridinium crosslinks)

새로 생산되어 세포외기질에 축적되는 콜라겐 섬유는 telopeptide 영역에 위치하는 리신과 히드로시리신 잔기에서 알데히드 중합반응 등에 의해 삼중구조의 연결사슬을 형성함으로써 구조적으로 안정된다. 이 연결사슬은 pyridinoline (or hydroxylysyl pyridinoline, Pyr)과 deoxypyridinoline (or lysyl pyridinoline, Dpy)의 두 종류가 있는데 파골세포에 의해 콜라겐이 파괴될 때 골기질로부터 유리되어 나온다. 체내에서는 대사되지 않은 상태로 신장에 의해 배설되는데 유리형이 40%, 펩티드 결합형이 60%를 차지하며 2/3 이상이 2 kDa 이하의 작은 분자이다.²⁾ Dpy는 뼈와 상아질에만 존재하는 데 비하여 Pyr는 뼈 이외에도 인대, 근육, 장 등에 존재하므로 Dpy가 골대사를 더 특이적으로 반영한다.^{5,6)} 뼈에서 Pyr/Dpy의 비는 3.5:1이며 다른 조직에서는 이

비율이 10:1 이상으로 높아진다. 따라서 소변 내 Pyr/Dpy의 비가 뼈와 비슷한 정도라면 요중 피리디니움 연결사슬이 주로 뼈에서 유래하였음을 알 수 있다. 그러나 골격근육에서 Pyr/Dpy의 비는 2:1 정도로 높으므로 근위축증과 같은 질환에서는 뼈 이외의 조직에서 유리되는 Pyr의 영향을 고려해야 한다. 피리디니움은 체내에서 대사되지 않고 음식으로부터 흡수되지도 않기 때문에 히드록시프롤린에 비하여 골대사를 특이적으로 반영한다.

요중 피리디니움 연결사슬은 HPLC (high performance liquid chromatography), ELISA (enzyme linked immunosorbant assay), RIA (radioimmunoassay) 등으로 측정된다. HPLC는 유리형과 펩티드 결합형을 모두 합한 총 피리디니움을 측정하는 것이 장점이지만 검사 방법이 번거롭고 엄격한 표준화를 요구하기 때문에 최근에는 ELISA나 RIA를 이용한 방법이 주로 사용된다. HPLC와 ELISA, RIA 사이에는 질화에 따라 중등도($r=0.67-0.79$)부터 높은 정도($r=0.82-0.97$)의 상관관계가 보고되며 최근 면역검사일수록 높은 상관관계를 나타낸다.^{2,7)} 대부분의 면역측정법은 유리형의 피리디니움을 측정하는데 Dpy의 경우 유리형 Pyr과의 교차반응이 1% 미만이고 펩티드 결합형과는 반응하지 않으며 측정내(intrassay), 측정간(interassay) 변이계수는 각각 10%와 15% 이하이다.^{7,8)} 피리디니움의 측정치는 일중변동(diurnal variation)이 있어 새벽 3시부터 아침 8시 사이에 최고치에 이르고 오후 2시부터 밤 11시 사이에 최저치를 나타내며,⁹⁾ 16~26% 정도의 일일 변화(day to day variation)도 보고된다.¹⁰⁾ 비타민 D

의 혈중 농도와 연관되어 계절적인 변화도 관찰되어 겨울철에 더 높게 측정된다.¹¹⁾ 대부분의 연구에서 아침 첫 번째나 두 번째 소변, 24시간 소변 사이의 상관관계는 매우 높다.^{10,12)} 따라서 각 검사실마다 적합한 방법을 선택할 수 있으며 최근에는 편의상 아침 두 번째 소변을 이용하는 경우가 많다. 검체는 2~8℃에서 7일까지 보관할 수 있고 HPLC 검체를 통한 연구에서는 -20℃에서 18개월까지도 안전하며 10번 정도는 얼리고 녹이는 과정을 반복해도 측정치에 영향이 없다.^{10,13)} 소변의 Dpy는 직사광선, 자외선 노출에 의해 파괴된다고 알려져 있으나,¹⁴⁾ 1시간 내의 실내광선에는 안전하다는 연구도 있다.¹⁵⁾

측정 방법에 따라 골흡수를 반영하는 정도에 차이가 있으나 폐경 후 골다공증에서는 같은 연령의 대조군에 비하여 2~3배 높게 측정되고 호르몬 치료 후에는 폐경전 수치로 돌아가며,¹⁶⁾ 비스포스포네이트 등의 약물치료 후에도 수치가 감소한다.¹⁷⁾ 이외에도 부갑상선기능항진증,¹⁸⁾ 갑상선기능항진증 등¹⁹⁾과 같이 골대체율이 증가된 환자에서 높게 측정되며 골조직검사서 측정된 골대체율과의 연관성도 높아 골흡수지표로 유용하게 사용되고 있다.²⁰⁾

2. 요중 N-말단단백과 C-말단단백(Urinary N-telopeptide, NTX and C-telopeptide, CTX)

콜라겐이 피리디니움과 연결사슬을 형성하는 주요 부분은 콜라겐 구조의 양끝에 있는 짧은 말단 부위의 펩티드 즉 NTX와 CTX이다. 콜라겐이 제거되면 이 telopeptide는 신장에 의해 제거되어 소변에서 피리디니움 연결사슬과 결합된 형태로 존재한다. NTX는 파골세포에 의해 콜라겐이 분해되면서 QY-DGKGVG sequence를 갖는 연결사슬과 결합된 형태의 $\alpha 2(1)$ telopeptide를 유리시키는데 대사되지 않고 소변으로 배설된다. 이 부위와 결합하는 단일 혹은 다세포균항체를 이용한 ELISA 방법을 이용하여 골흡수 정도를 측정한다.²⁾ 피리디니움과 연결되어 있지 않은 telopeptide의 전구물질이나, 유리형 피리디놀린, 피리디롤린의 잔기(residue) 등에는 반응하지 않는다.²¹⁾ 크라이티닌치로 보정이 필요하며 측정간, 측정 내 변이계수는 각각 10% 이내이고 검출예

민도는 20 nM이다.²⁾

CTX의 측정은 $\alpha 1(1)$ chain의 C-telopeptide에 존재하는 EKAHDGGR sequence에 대한 다세포균항체 항혈청을 이용한다.²²⁾ 측정간, 측정 내 변이계수는 10%와 13% 이내이고 검출민감도는 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 이다.²³⁾ NTX와 CTX 모두 피리디니움과 유사한 일중변화가 있으므로 오전 10시 전에 수집된 첫 번째 혹은 두 번째 소변을 검체로 이용한다.²⁴⁾ 첫 번째, 두 번째 소변 및 24시간 소변에서 측정된 NTX와 CTX 사이에는 상관관계가 매우 높다.²⁵⁾ 최근에는 혈청에서 NTX와 CTX를 측정하는 방법도 소개되었다.^{26,27)} 폐경기 여성에서 측정된 NTX나 CTX는 피리디니움 등 다른 골흡수지표에 비하여 현저하게 증가되어 있으며 에스트로겐 등 골흡수억제제에 대해 매우 민감하게 반응한다.²³⁾ 특히 최근 골다공증 치료제로 많이 이용되는 비스포스포네이트치료에 대해 다른 골대사지표보다 조기에 민감하게 반응을 나타내며 1~2년 후의 골밀도 변화를 반영한다고 알려지면서 임상적 이용이 증가하는 추세이다.^{17,28,29)} 이런 결과는 다른 골흡수지표보다 골흡수를 보다 특이하게 반영함을 시사한다. 그러나 비스포스포네이트 치료가 파골세포에 의한 콜라겐 분해작용시 유리형과 결합형의 피리디놀린의 비율이 NTX 측정에 유리하도록 변화되어 특이도가 높은 것처럼 보이는 것일 뿐이라는 반론도 있으며,²³⁾ 이에 대해서는 더 많은 임상연구가 필요할 것으로 생각된다. 최근 75세 이상의 여성 7,598명을 대상으로 시행된 대규모 연구인 EPIDOS 연구에서 BALP, OC, Dpy, NTX, CTX가 대퇴골 골절을 예견할 수 있는가를 관찰하였다.³⁰⁾ Dpy와 CTX가 정상인의 1표준편차 이상으로 증가되면 골절의 발생위험도가 1.9배와 2.2배로 증가하였다. 그러나 다른 지표들은 골절의 발생을 예견할 수 없었다. 특히 골밀도의 T-score가 -2.5이하인 골다공증 환자에서 Dpy와 CTX가 1표준편차 이상 증가하면 대퇴골 골절의 위험도가 4.1과 4.9로 급증하여 골밀도와 골대사지표를 함께 이용할 경우 골절의 위험도를 더욱 예민하게 평가할 수 있는 것으로 나타났다.

3. 혈청 1형 콜라겐 C-말단부말단단백(Serum type I collagen C-terminal telopeptide, ICTP)

피리디니움 연결사슬의 C-말단부의 telopeptide로 골흡수시 혈액으로 유리되어 나온다. 혈액에서 다체 포균 항혈청을 이용한 방사면역측정법으로 측정한다. 뼈가 아닌 다른 콜라겐의 분해에 의해서도 생성되므로 골흡수를 반영하는 특이도가 낮으며 실제 임상에서의 결과도 기대에 미치지 못한다. 폐경 후 여성에서 ICTP는 정상에 비하여 20% 정도로 경미하게 증가된 정도이며 에스트로겐이나 비스포스포네이트 후에도 미미한 변화를 나타낸다.^{31,32)}

4. 혈장 주석산염저항성 산성포스파타제 (Plasma Tartrate-Resistant Acid Phosphatase, TRAP)

활성화된 파골세포는 각종 효소를 분비하여 골흡수를 일으키는데 이 중 산성포스파타제도 분비한다.

산성포스파타제는 파골세포 외에도 전립선, 혈소판, 적혈구, 비장 등에 존재하는 리보솜 효소로 파골세포에서 유래된 포스파타제는 L-tartrate에 의해서 억제되지 않으므로 TRAP이라고 한다. 따라서 TRAP을 측정하면 골흡수를 특이하게 반영할 것으로 생각되나 동결된 검체의 불안정성과 혈청 내에 효소 억제제가 존재하고 현재의 면역측정법이 TRAP만을 특이하게 반영하지 못하기 때문에 이용도가 낮다.²⁾ TRAP 중 파골세포의 동종효소(isoenzyme)에 대한 단일세포균 항체를 이용한 새로운 면역학적검사가 개발되면 임상적 유용성이 기대된다.³³⁾

골형성지표

골형성지표에는 총알칼리성 포스파타제(total alkaline phosphatase, ALP), 골특이성 알칼리성 포스파타제(bone specific alkaline phosphatase, BALP), OC, PICP 등이 있다(Table 3). 이 중 가장 유용하게 사용되는 것은 OC이며 최근 BALP의 사용이 증가

Table 3. Available Assays for Biochemical Markers of Bone Formation

Analyte	Method	Assay name
BALP	IRMA*, double antibody	Tandem-R Ostase
	ELISA, single monoclonal antibody	Alkphase-B
Bovine OC	RIA, polyclonal antibody	Bovine osteocalcin
		Osteocalcin
		Ostk-PR
	ELISA, single monoclonal antibody	Novocalcin
Human OC	RIA, polyclonal antibody	Human osteocalcin
		Osteocalcin
		OSCAtest osteocalcin
Intact human OC	RIA, polyclonal antibody	Intact osteocalcin
	IRMA, double antibody	ELSA-OST-NAT
		Human osteocalcin
Intact and N-terminal OC fragment	ELISA, double antibody	Mid-Tact osteocalcin
Intact human OC and N-terminal mid molecule fragment	IRMA, double antibody	ELSA-OSTEO
PICP	RIA	Procollagen PICP
	ELISA, double antibody	Procollagen-C

* IRMA, Immunoradiometric assay.

하고 있다. BALP와 OC는 석회화과정을, PICP는 골기질의 합성과정을 주로 나타내는 등 각 지표마다 골형성과정의 다른 단계를 반영하는 것으로 생각된다.²⁾ 골형성지표는 질환의 종류에 따라 변화하는 정도에 차이가 있다. 예를 들면 파렛병에서 BALP는 매우 증가하나 OC는 경미한 증가만을 나타내며, 일차성 부갑상선기능항진증에서는 모두 현저하게 증가하지만 골형성이 억제되어 있는 당뇨코르티코이드에 의한 골다공증에서는 BALP에 비하여 OC가 현저하게 감소한다.³⁴⁾

1. 알칼리성 포스파타제(Alkaline phosphatase)

ALP는 파골세포에서 분비되는 당단백질로 임상에서 가장 흔히 이용되는 골형성 지표이다. 골연화증, 파렛병, 신성 골이영양증, 일차성 부갑상선기능항진증 등의 진단과 치료경과 추적에 유용한 검사로 50년 이상 널리 사용되어 왔다.³⁵⁾ 특히 파렛병에서는 병의 침범 정도와 활성도와와의 연관성이 매우 좋다.³⁶⁾ 연령증가에 따라 ALP는 증가하는 경향이 있으나 척추 골다공증 환자에서는 정상이거나 약간 증가된 정도이고, 장골 부위의 조직형태학 검사상 골형성과의 연관성도 매우 미약해서 임상적으로 골형성을 예민하게 반영하는 유용한 검사법이라 보기는 어렵다.³⁷⁾ ALP의 50% 이상이 뼈 이외의 장기 즉 간, 장, 신장, 태반 등에서 생성된 동종효소에 의한 것이기 때문에 검사의 특이도가 매우 낮다. 따라서 최근에는 뼈의 동종효소에만 반응하는 단세포균항체를 이용한 면역측정법이 주로 이용된다. Alk-phase-B (Metra Biosystem, Mountain View, CA)는 골육종세포주에서 정제된 BALP에 대한 단일세포균항체를 이용하여 측정하며 간에서 유래한 ALP와의 교차반응은 10% 이내이다.³⁸⁾ Two site IRMA (Tandem-R-Ostase, Hybritech, San Diego, CA)는 두 개의 단일세포균항체를 이용한 측정 방법으로 간의 ALP와의 교차반응은 16%이다.³⁹⁾ 아직 어떤 방법이 더 예민한지는 명확하지 않았으나 두 측정 방법 모두 폐경 후 여성에서 총 ALP에 비하여 유의하게 증가하므로 민감도와 특이도가 높으며 현재 임상연구가 활발하게 진행 중이다.

2. 오스테오칼신(Osteocalcin, OC)

OC는 뼈와 상아질에만 특이적으로 분포하며 뼈의 비콜라겐성 단백질 중 20%를 차지한다. 분자량 4.9 kD의 펩티드로 칼슘이 결합하는 아미노산 부위인 Gla 잔기를 갖고 있어서 Bone Gla Protein (BGP)이라고도 한다. Gla 잔기는 비타민 K에 의해 전사 후 변환과정을 거쳐 만들어지며 17, 21, 24번 아미노산 위치에 단일이황화물 결합으로 연결된 상태로 수산화인회석과 결합하도록 입체구조적 변화를 유도한다.⁴⁰⁾ OC의 기능에 대해서는 정확하게 알려져 있지 않으나 석회화과정에 관여하며 조골세포의 후기 분화를 반영하는 지표로 생각된다.²⁾ OC는 조골세포에서 생산되어 뼈의 세포외기질에 축적되는데 새로 합성된 것 중 약 30%가 혈중으로 방출되므로 이를 측정하면 골형성의 정도를 예측할 수 있다.⁴¹⁾ OC는 단세포균 혹은 다세포균항체를 이용한 RIA나 ELISA로 전체(intact) OC 또는 N-말단중간분절(N-terminal mid fragment)을 측정하는데 항체로는 소(bovine)나 사람의 항체를 사용한다. 정확한 항원결정기는 알려지지 않았지만 대부분의 항원결정기는 OC의 C-말단 부위와 반응한다. 인간과 소의 OC는 총 49개의 아미노산 중 5개가 다른데, 인간과 소에서 차이가 나는 중간 부위의 항원결정기에 대한 방사면역측정법이 소개된 후 인간과 소의 OC 사이에는 완벽한 교차반응이 일어나지 못하는 것으로 알려졌다.⁴²⁾ OC는 49개의 아미노산으로 구성되어 아미노산 체인의 2군데에서 Arg-Arg 결합으로 구성되어(19~20 사이, 43~44 사이) 이곳이 잘려서 분절을 형성하게 되는데 1~19번 아미노산이 N-말단분절, 20~43분절이 중간분절, 44~49번이 C-말단분절을 구성하며 1~43번의 N-말단중간분절과 20~49번의 C-말단중간분절이 존재할 수 있다(Fig. 3). 정상 성인의 혈청 내에서 측정되는 OC의 총면역반응의 36%는 전체 OC, 30%는 N-말단중간분절, 나머지 34%는 그밖의 분절에 의해 발생한다고 알려져 있으나,⁴³⁾ 측정방법에 따라 어떤 구조의 OC가 측정되는지가 다르고 실제로 어느 구조를 측정하는 것이 임상적으로 유효한지 아직 잘 모르고 있다. 여러 대사성 골질환에서 OC의 임상연구 결과는 상이한 결

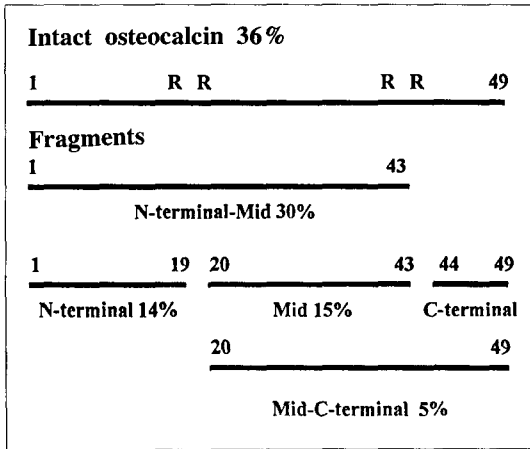


Fig. 3. Circulating immunoreactive forms of human osteocalcin. The fragments shown on the diagram can be released in vitro by trypsin digestion.

과를 나타내는데 그 이유로는 연구 대상의 차이, 측정법이, 표준물질의 차이 외에도 이와 같이 항체의 항원결정기의 특이성 차이와 OC가 분절화되면서 면역성을 잃게 되면 측정할 수 없기 때문이다. 실제로 채혈 후 실온에서 수시간 내에 혈액 내에 있는 OC는 N-말단중간분절로 변환되고 이는 흔히 사용하는 다세포군항체로는 측정되지 않는다. 따라서 전체 OC와 N-말단중간분절을 동시에 측정하는 방법이 이상적이며 최근 개발되는 측정법에서 주로 이용하고 있다.⁴⁴⁾

OC는 신장으로 배설되는데 사구체여과율이 20 ml/min/1.73 m² 이하로 감소되면 혈중치가 올라가므로 해석에 주의를 요한다.⁴⁵⁾ 또한 Pyr, Dpy 등과 유사한 일중 변동이 있고 생리주기 중 황체기에 가장 높으며 계절적으로도 20% 전후의 차이를 나타내서 2월경에 가장 높고 7월에 가장 낮다.^{2,25)} OC는 30대 이후부터 연령증가에 따라 점차 증가하며 폐경기에 이르면 정상에 비해 2배 정도 증가하고 에스트로겐 치료 후 감소된다.⁴⁶⁾ 골밀도의 변화와 골조직 검사와도 유의한 상관관계를 나타내며,⁴⁷⁾ 칼시토닌, 비스포스포네이트 등 여러 약제에 대한 효과를 반영한다.^{28,29)} 이외에도 여러 대사성 골질환에서 OC의 유용성에 대한 많은 연구 결과가 축적되어 있다.

3. 전구 1형콜라겐 C-말단부 첨가단백(Pro-collagen type I C-terminal propeptide, PICP)

전구 1형콜라겐이 1형콜라겐으로 변환되면서 콜라겐의 양끝의 첨가단백부분인 PICP와 PINP이 분해되어 혈액 내로 유리되는데 이를 측정하면 골형성의 정도를 알 수 있다. 혈청 PICP의 측정은 단세포군이나 다세포군 항체를 이용한 RIA나 ELISA 방법을 사용한다. PICP도 OC처럼 일중변동을 나타내나 채혈 검체에서 비교적 안정되고 검체를 여러번 열리고 녹여도 별로 영향을 받지 않으며 실온에서도 15일까지 보관이 가능하다. 또한 PICP의 분자량은 100,000 Da으로 신장으로 배설되지 않고 간에서 대사되므로 신장기능에 영향을 받지 않는 것도 장점이다. PICP가 다른 골형성 표지자에 비해 이론상 우수한 표지자로 생각되나 여러 대사성 골질환에서의 성적은 좋지 않다.⁴⁸⁾ 폐경기 골다공증에서도 PICP는 경미하게 증가한 정도이며 다른 표지자에 비하여 치료에 대한 변화폭도 적고 골조직 검사상의 골형성 정도와도 일치하지 않는 결과를 보였다.⁴⁹⁾ 이와 같이 이론상의 장점에도 불구하고 골형성을 예민하게 반영하지 못하는 이유에 대해 박테리아 콜라게나제에 의해 절단된 PICP에 대한 항혈청이 실제 PICP와는 다른 항원결정기(epitope)를 인지할 가능성이 제시된 바 있다.⁵⁰⁾ 그러나, 성장호르몬 결핍 소아에서는 혈청 PICP가 감소되었다가 성장호르몬 투여 후 초기부터 증가되며 1년 후의 성장속도와 골밀도를 잘 반영하므로 치료 효과를 미리 예측하는 데 도움이 된다.^{50,51)}

결론

혈액이나 소변에서 측정하는 골대사의 생화학지표는 골조직검사나 칼슘역동학에 비해 간편하게 골대사를 평가할 수 있고 골밀도의 변화와 치료에 대한 반응을 조기에 평가할 수 있는 것이 장점이며 약제선정에도 도움을 준다. 약제치료 후에는 골흡수지표가 골형성지표에 비하여 먼저 반응하지만 대개의 골대사질환에서 결국에는 골흡수와 골형성지표가

함께 증가하거나 감소한다. 그러나 스테로이드 유발성 골다공증과 같이 골형성이 감소된 질환에서는 골흡수지표만 증가되기도 한다. 경제적인 이유에서 대개 골흡수지표 중 하나, 골형성지표 중 하나를 선택하여 골대사를 평가한다. 골흡수지표로는 Pyn나 Dpy가 가장 많이 이용되어 왔으며 폐경기 골다공증을 비롯하여 각종 대사성 골질환에서 골흡수정도를 잘 반영한다. 최근에는 NTX, CTX가 새로운 지표로 사용되며 비스포스포네이트 치료 후 NTX가 다른 지표에 비하여 초기에 많은 변화를 나타낸다. 골형성지표로는 비특이적인 ALP보다 BALP가 유용한 정보를 제공하며 여러 대사성 골질환에서 연구가 진행되고 있다. OC는 가장 유용한 골형성지표로 사용되어 왔으나 측정되는 분절에 따라 결과에 많은 차이를 나타내므로 골흡수를 보다 특이적으로 반영하는 측정법을 선택하는 것이 중요하다. OC를 비롯하여 대부분의 골대사지표는 일중변화, 연령, 성별, 육체활동, 음식, 신체대사, 신장기능, 동반질환, 약물 등에 의해 측정값이 영향을 받기 때문에 이들 요인에 의한 영향을 파악해야 한다.

최근 시행된 대규모 임상연구에서 Dpy와 CTX가 다른 골대사지표에 비하여 대퇴골 골질의 위험도를 가장 잘 반영하는 것으로 나타났다.³⁰⁾ 이와 같은 결과에도 불구하고 아직까지 여러 골대사지표 중 어느 것이 더 좋다고 쉽게 단정짓을 수는 없으며 새로운 지표들을 중심으로 더 많은 대규모 임상연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Min Res* 1993;8 Suppl 2:S549-55.
- 2) Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996;17:333-68.
- 3) Eastell R, Robins SP, Colwell T, Assiri AMA, Riggs BL, Russell RGG. Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporosis Int* 1993;3:255-60.
- 4) Monro L, Modricky C, Rovis L, de Bernard B. Determination of galactosyl hydroxylysine in urine as a means for the identification of osteoporotic women. *Bone Miner* 1988;3:271-6.
- 5) Eyre DR, Dickson IR, Van Ness K. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. *Biochem J* 1988;252:495-500.
- 6) Eyre DR, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:263-70.
- 7) Seibel SM, Kung VT, Daniloff YN, Hesley RP, Gomez B, Nielsen LA, et al. Immunoassay for urinary pyridinoline: the new marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 1993;6:35-42.
- 8) Seibel MJ, Woitge H, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Duncan A, Nicol P, et al. Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen in population-based screening for overt vertebral osteoporosis: results of a pilot study. *J Bone Miner Res* 1994;9:1433-40.
- 9) Schlemmer A, Hassanger C, Jensen SB, Christiansen C. Marked diurnal variation in urinary variation in urinary excretion of pyridinium crosslinks in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:476-80.
- 10) Colwell A, Russell RGG, Eastell R. Factors affecting assay of urinary 3-hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption. *Eur J Clin Invest* 1993;23:341-9.
- 11) Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, Leidig-Bruckner G, Meyer K, Grauer A, et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: Results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:68-75.
- 12) McLaren AM, Isdale AH, Whiting PH, Bird HA, Robins SP. Physiological variations in the urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen. *Br J Rheumatol* 1993;32:307-12.
- 13) Gerrits MI, Thijssen JH, van Rijn HJ. Determination of pyridinoline and deoxypyridinoline in urine, with special attention to retaining their stability. *Clin Chem* 1995;41:571-4.
- 14) Sakura S, Fujimoto D, Sakamoto K, Mizuno A, Katsutoshi M. Photolysis pyridinoline, a crosslinking aminoacid of collagen by ultraviolet light. *Can J Biochem* 1982;60:525-9.
- 15) Yim CH, Kim SW, Chung HY, Han KO, Chang HC, Yoon HK, et al. Enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline in menopausal

- women. *Korean J Bone Metab* 1996;3:65-70.
- 16) Hesley RP, Shepard KA, Jenkins DK, Riggs BL. Monitoring estrogen replacement therapy and identifying rapid bone losers with an immunoassay for deoxypyridinoline. *Osteoporosis Int* 1998; 8:159-64.
 - 17) Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict their response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. *Bone* 1999;24:237-44.
 - 18) Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, Ratcliffe A, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary hydroxy-pyridinium cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:481-6.
 - 19) Song JH, Han KO, Kim DY, Woo JT, Kim SW, Yang IM, et al. Markers of bone turnover and bone mineral density in hyperthyroidism and effects of treatment. *Korean J Bone Metab* 1994;1:177-85.
 - 20) Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, Riis B, Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Min Res* 1991;6:639-44.
 - 21) Hanson DA, Weis MAE, Bollen A-M, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides. *J Bone Miner Res* 1992;7:1251-8.
 - 22) Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994;40:2022-5.
 - 23) Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res* 1995;10:641-9.
 - 24) Aoshima H, Kushida K, Takahashi M, Ohishi T, Hishino H, Suzuki M, Inoue T. Circadian variation of urinary type I collagen crosslinked C-telopeptide and free and peptide-bound forms of pyridinium crosslinks. *Bone* 1998;22:73-8.
 - 25) Delmas PD, Garnero P. Biological markers of bone turnover in osteoporosis. In: Choi YK, editor. *Proceedings of the first Korea Health Council on Osteoporosis international symposium on bone*; 1998 June 25-28; Seoul, Korea. Seoul: Korea; 1998. p. 93-107.
 - 26) Scariano JK, Glew RH, Bou-Serhal CE, Clemens JD, Garry PJ, Baumgartner RN. Serum levels of cross-linked N-telopeptides and aminoterminal propeptides of type I collagen indicate low bone mineral density in elderly women. *Bone* 1998;23: 471-7.
 - 27) Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Yuming, Keck AV, Horn E, Ziegler R, et al. Novel serum markers of bone resorption: Clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999;14:792-801.
 - 28) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
 - 29) Garnero P, Dartre C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone* 1999;24:603-9.
 - 30) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
 - 31) Hassager C, Risteli J, Risteli L, Christiansen C. Effect of the menopause and hormone replacement therapy on the carboxy-terminal pyridinoline cross-linked telopeptide of type I collagen. *Osteoporosis Int* 1994;4:349-52.
 - 32) Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1693-700.
 - 33) Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, Kakonen SM. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res* 1999;14:464-9.
 - 34) Kim DY. Biochemical markers of bone formation. *Korean J Bone Metab* 1994;1:233-9.
 - 35) Duda RJ, O'Brien JF, Katzmann JA. Concurrent assays of circulating bone GLA-protein and bone alkaline phosphatase: Effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*

- 1988;66:951-7.
- 36) Meunier PJ, Salson C, Mathieu L. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin Orthop* 1987;217:37-44.
 - 37) Podenphant J, Johansen JS, Thomsen K. Bone turnover in spinal osteoporosis. *J Bone Min Res* 1987;2:497-503.
 - 38) Gomez Jr B, Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cerelli MJ, Daniloff GY, et al. Monoclonal antibody assay for measuring bone specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem* 1995;41:1560-6.
 - 39) Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1046-53.
 - 40) Hauschka PV, Carr SA. Calcium-dependent α -helical structure in osteocalcin. *Biochemistry* 1982;21:2538-47.
 - 41) Price PA, Parthermore JG, Dofitos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest* 1980;66:878-83.
 - 42) Parvianinen M, Kuronen I, Kokko H, Lakaniemi M, Savolainen K, Mononen I. Two-site enzyme immunoassay for measuring intact human osteocalcin in serum. *J Bone Miner Res* 1994;9:347-54.
 - 43) Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994;9:255-64.
 - 44) Colford JW, Lueddecke BA, Salvati M, Hanna D, Sailer D, Khosla S, et al. Immunoradiometric assay for intact human osteocalcin (1-49) without cross-reactivity to breakdown products. *Clin Chem* 1999;45:526-31.
 - 45) Delmas PD, Wilson DM, Mann KG. Effect of renal function on plasma levels of bone GLA-protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1028-30.
 - 46) Johansen JS, Riss BJ, Delmas. Plasma BGP: An indicator of spontaneous bone loss and effect of estrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1988;18:191-5.
 - 47) Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Meunier PJ. Serum bone gla-protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984;1:1091-3.
 - 48) Ebeling PR, Peterson JM, Riggs BL. Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. *J Bone Min Res* 1992;7:1243-50.
 - 49) Hassager C, Fabbri-Mabelli G, Christiansen C. The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen. *Osteoporosis Int* 1993;3:50-2.
 - 50) Saggese G, Barancelli IG, Bertellani S, Cinquanta L, Nero GD. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993;122:37-45.
 - 51) Han KO, Kim DY, Yang HI, Woo JT, Kim SW, Yang IM, et al. Changes of bone turnover markers after treatment with growth hormone therapy in children with growth retardation. *J Korean Soc Endocrinol* 1994;9:344-9.