

신증후군 환아에서 스테로이드 유발 대사성 골질환에 대한 Alendronate의 치료 효과

인하대학교 의과대학 소아과학교실, 숙명여자대학교 임상약학대학원 임상약학과*,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과†

이지은 · 이현옥* · 백경훈† · 이숙향* · 진동규†

= Abstract =

Therapeutic Efficacy of Alendronate for Glucocorticoid Induced Metabolic Bone Disease in Children with Nephrotic Syndrome

Ji Eun Lee, M.D., Hyun Ok Lee, M.S.*, Kyung Hoon Paik, M.D.†
Suk Hyang Lee, Ph.D.* and Dong Kyu Jin, M.D.†

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon,
Department of Clinical Pharmacology, Graduate School of Clinical Pharmacy,*
Sookmyung Women's University,
Department of Pediatrics†, College of Medicine, Sungkyunkwan University,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Purpose : Children with nephrotic syndrome(NS) are under high risk for metabolic bone disease(MBD) as a complication of long-term glucocorticoid therapy. We prospectively evaluated the effect of oral bisphosphonate(alendronate) therapy in children with NS, which has proven efficacy in adult patients with glucocorticoid induced MBD.

Methods : Among 58 children with NS, aged 5 to 8 years and having a disease duration of more than 2 years, 30(51.7%) were enrolled to meet the selection criteria, less than -1.0 Z-scores of lumbar spine bone mineral density(BMD) by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). These 30 children were divided into three groups and each were assigned to receive alendronate, calcitriol, and no-medication, respectively for one year. Lumbar spine BMD was followed up every 6 months and the biochemical indexes were measured before and 1 year after the treatment. There were no significant difference among groups with respect to the average age, the initial BMD, and the cumulative steroid doses. Analysis of the treatment efficacy was done by the % change of BMD and by the changes in Z-scores of lumbar spine BMD.

Results : Mean age and disease duration of patients at the initial lumbar spine BMD evaluation was 7.4 ± 1.7 years and 2.2 ± 1.2 years, respectively. Twenty-three of 30 children(76%) had osteopenia, and seven(23%) had osteoporosis. There was no difference in the biochemical values among the groups, before and 1 year after the treatment($P < 0.05$). Twenty two children(73.3%) with frequent relapsing or steroid dependant NS had more frequent MBD, compared to the 8 children(26.6%) with infrequent relapsing NS. The one year % changes of BMD were 8.56 in alendronate group, 5.79 in calcitriol group, and 1.9 in no-medication group. The changes in Z-score of lumbar spine BMD increased in the alendronate group and

접수 : 2004년 3월 30일, 승인 : 2004년 4월 20일

책임저자 : 진동규, 서울시 강남구 일원동 50, 성균관대의대 삼성서울병원 소아과

Tel : 02)3410-3525 Fax : 02)3410-0043 E-mail : jindk@smc.samsung.co.kr

the calcitriol group, but not in the no-medication group. One year % changes of BMD were different among groups($P=0.0002$). Significant differences were found between the alendronate and the no-medication group, and between the calcitriol and the no-medication group($P<0.05$). There was no difference between the alendronate and the calcitriol group. No serious adverse effect was observed in the alendronate group.

Conclusion : Children with NS receiving high dose steroids are under the high risk of BMD and should undergo regular BMD evaluation. Z-score of lumbar spine BMD was a useful parameter in diagnosing low bone mass in children. Alendronate weekly oral therapy was effective and relatively safe in increasing the lumbar spine BMD in children with NS having steroid induced MBD. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:33-42)

Key Words : Alendronate, Nephrotic syndrome, Glucocorticoid induced metabolic bone disease, Bone mineral density, Z-score

서 론

소아의 특발성 신증후군은 만성 재발성 경과를 가진 질환으로 대개 성인이 되기 전 치유되는 특징이 있지만, 잦은 재발로 인해 표준 치료 약제인 당류 코르티코이드의 과량 및 장기투여가 필요하게 된다. 스테로이드 과량 및 장기투여는 여러 가지 합병증을 유발하는데, 그 중 골격계 합병증으로 골 무기질 함량(bone mineral content) 감소, 대퇴골두 괴사유발, 골다공증 발생 등이 알려져 있다[1, 2]. 스테로이드 투여로 인한 대사성 골질환 합병증의 경우, 성인에 비해 소아에서의 발생은 더욱 문제가 되는데, 그 이유로는 첫째, 소아기는 높은 골 교체율 시기로 골 형성이 빠르게 일어나는 성장기이며 둘째, 사춘기 이후는 최고 골량(peak bone mass)에 이르는 시기로, 여러 원인으로 인해 최고 골량 형성에 지장을 받게 되면 이차성 골다공증이 발생하기 쉽고 셋째, 스테로이드 치료를 받는 많은 소아기 질환들이 골다공증과 관련있다는 점이다[1].

이미 1970년대부터 신증후군 소아에서 대사성 골질환의 위험이 높은 것으로 알려졌는데[3], 이는 골과 무기질 대사의 교란 뿐만 아니라 질환 자체로 인한 칼슘과 비타민 D의 비정상적 대사 변화로 혈중 단백질과 무기질이 소변으로 소실되어, 그 위험이 더 가중되는 특징이 있다[4, 5].

Gulati 등[6]은 소아 특발성 신증후군 중 스테로이드 약제를 다량 투여하게 되는 ‘빈번 재발형(frequent relapsing type)’과 ‘스테로이드 의존형’, ‘스테로이드 저항형’ 신증후군이 재발이 적은 ‘드문 재발형(infrequent relapsing type)’ 신증후군에 비해 골밀도 감소가 현저했으며, 이는 치료 약제인 스테로이드 축적 용량과 상관 관계를 보인다고 하였다.

신증후군 소아에서의 골밀도 감소는 스테로이드 투여가 주된 원인으로 밝혀져 있으며, 치료 및 예방 목적으로 칼슘과 비타민 D, 성장 호르몬 등의 약제가 시도되어 왔다.

1990년대 말부터 신약의 등장으로 성인에서의 골다공증 치료는 획기적인 전기를 마련하였고, 특히 스테로이드 유발성 골다공증의 치료와 예방에는 bisphosphonate 계열의 약물이 각광 받아 현재 널리 사용되고 있다. 소아의 경우 특정 질환에서 제한된 사용만이 보고[7]되어 있으며, 소아 신증후군의 스테로이드 유발 대사성 골질환에서 치료효과에 대한 연구는 드물다. 따라서 저자들은 골밀도 감소가 있는 소아 신증후군 환아에서 bisphosphonate 약물 중 2세대인 alendronate를 경구 투여하여 요추 골밀도 및 생화학적 지표를 평가함으로써 소아에서의 alendronate의 효과에 대하여 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

소아과에서 International Society of Kidney Disease in Children (ISKDC) 기준에 따라 신증후군으로 진단 받고 스테로이드 치료를 2년 이상 받아온 5-8세의 환자 58명에게 2001년 4월부터 2002년 4월 사이에 요추 골밀도 검사를 시행하였으며, 이중 요추 골밀도 Z-score가 -1 이하인 환자 30명을 대상으로 연구를 시행하였다.

2. 방 법

본 연구는 전향적 연구로 대상 환자들을 연구 참여순서에 따라 임의로 세 군으로 나누었다. 제 1군은 alendronate(Fosamax[®])를 12개월간 투여하였으며 제 2군은 비타민 D를 투여하였고 제 3군은 치료 약제를 투여하지 않았다. 연구기간 중에도 신증후군이 재발한 경우에는 스테로이드 치료를 하였다. 대상 환자 선정은 보호자가 동의한 경우로 한정하였으며 연구계획은 숙명여대 임상약학대학원 임상약학과의 도움을 받아 작성하였다.

제 1군 환자에서 alendronate 투여량은 Bianchi 등[8]의 보고를 참고하여, 몸무게 25 kg 이하의 환자에게는 35 mg, 25 kg 이상의 경우는 70 mg으로 매주 1회 경구 투여하였다. 복용준수 정도에 따른 부작용 및 약효발현 차이를 줄이기 위해, 환자에게 아침식전 30분에 다량의 물과 함께 복용하도록 하였으며, 위장관 부작용을 줄이기 위해 최소 30분간 눕지 말고 몸을 세우도록 하였다. 제 2군은 비타민 D의 활성형인 calcitriol (Poscal[®])을 0.1 μg -0.2 $\mu\text{g}/\text{day}$ 복용 시켰다. 모든 환자군에서 하루 식사 중 칼슘 500 mg 이상을 섭취하게 하였는데, 이는 bisphosphonate 투여시 저칼슘혈증의 부작용이 있을 수 있기 때문으로, 골밀도에 미치는 영향을 제거하기 위해 세 군 모두에게 투여하였다[9].

3. 치료 효과 평가

1) 골밀도 측정

골밀도 검사는 '이중 에너지 방사선 흡수 계측법(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)'을 사용하여 치료 전, 치료 후 6개월, 치료 후 12개월에 요추 L1-L4를 측정하였다.

골밀도 측정기기는 Hologic QDR 2000을 사용했으며, L1-L4 사이의 골밀도를 평가 인자로 하여 골밀도 %변화율과 Z-score의 변화로 분석하였다. Z-score는 피험자의 측정값을 동일연령 및 동일성별군의 평균 골밀도와 비교하여 나타난 값으로 국내에서는 아직 신뢰할 만한 연령별 소아 골밀도 기준치가 없기 때문에, 백인 소아의 정상치를 기준으로 분석하였고[10, 11], 참고치의 측정 기종에 따른 차이는 기종간 환산 공식을 이용하여 교정하였다.

소아에서의 골다공증 진단기준은 1994년 제시된 세계보건기구(WHO)의 성인기준을 따라 다음과 같이 분류하였다. 동일한 연령, 성별의 정상 골밀도 값에 비해 -1 표준편차점수(Z-score)보다 높은 경우를 정상, -1에서 -2.5 이내의 표준편차점수 범위를 골감소증(osteopenia), -2.5 표준편차점수 이하를 골다공증(osteoporosis)으로 정의하였다.

2) 생화학적 검사 및 신체계측

치료 전과 치료 후 12개월에 신체 계측 및 사구체 여과율(GFR), 혈청 칼슘, 혈청 인, 혈청 alkaline phosphatase 등을 측정하였으며, 부갑상선 기능 이상을 배제하고자 치료 전 혈중 부갑상선 호르몬(intact PTH)을 측정하였다.

4. 통계분석 방법

통계 분석은 SAS version 8.1을 이용하였고 모든 평가 항목들은 평균 \pm 표준 편차로 표시하였다. 치료 전, 치료 후 6개월 및 12개월 시점에 세 군간 골밀도의 차이는, 치료 기간별 %변화율을 변수로 하여 ANOVA와 multiple comparison test(Scheffe's method)로 유의성을 평가하

이지은 외 4인 : 신증후군 환아에서 스테로이드 유발 대사성 골질환에 대한 Alendronate의 치료 효과였다. 생화학적 수치와 각 인자의 세 군간 비교는 ANOVA로 분석하였다. P 값이 0.05 미만일 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 기본 요추 골밀도를 측정하여 선정된 연구 대상 환아는 총 30명이었다. 남녀 비는 2:1, 첫 골밀도 검사시 평균 나이는 7.4 ± 1.7 세(5-8세)였다. 신증후군 이환기간은 평균 2.2 ± 1.2 년이었으며 검사 당시 스테로이드 총투여량, 키와 체중은 군간에 서로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 각 군간 스테로이드 반응성에 따른 신증후군의 감별 진단제 1군은 빈번 재발형 신증후군 6명, 스테로이드 의존성 2명, 드문 재발형 신증후군 2명이었고, 제 2군은 빈번 재발형 5명, 스테로이드 의존형 2명, 드문 재발형 신증후군 3명이었으며, 제 3군은 빈번 재발형 6명, 스테로이드 의존형 1명, 드문 재발형 신증후군 3명으로 세 군간 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$).

3. 대상 환자 30명 중 골감소증은 총 23명(76.7%), 골다공증은 7명(23.3%)이었으며, 각 군

간 골 감소의 중등도에는 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$)(Table 1).

4. 혈청 intact PTH 수치는 치료 전 정상이었으며, 혈중 칼슘, 인, alkaline phosphatase, GFR은 모두 정상 범위였다. 각 군에서 치료 전후의 유의한 차이는 없었으며, 각 군간의 비교에서도 유의한 차이는 없었다(Table 2).

5. 골밀도 %변화율 및 Z score 수치 변화(Fig. 1, 2)

치료 전, 치료 후 6개월, 12개월 시점에 요추 L1-L4 골밀도를 측정하여 각 군간의 골밀도 변화율과 Z-score 값의 변화를 비교해 보았을 때, 1군, 2군, 3군 순으로 증가율의 크기 차이를 보였다. Alendronate를 투여한 1군은 6개월에 4.24%, 1년 후에 8.56%의 골밀도 증가를 보였고 Z-score는 -1.20에서 -0.88로 되어, 골밀도 감소상태에서 치료 1년 후 정상 범위로 회복되는 것을 볼 수 있었다. Calcitriol 투여군인 2군은 치료 6개월 3.35%, 1년 후 5.79%의 골밀도 증가를 보였고, Z-score는 -1.28에서 -1.02로 호전되었으나, 여전히 골밀도 감소증에 해당되었다. 치료 약제를 투여하지 않은 제 3군의 골밀도는 1년 경과

Table 1. Comparisons of the Base-Line Demographics and the Clinical Values among Three Different Treatment Groups

	Group I	Group II	Group III
Patients(male : female)	10(7 : 3)	10(5 : 5)	10(8 : 2)
Mean age at onset(y)	5.4 ± 1.63	4.4 ± 2.5	4.9 ± 3.5
Mean age at the basal BMD(y)	7.7 ± 1.63	7.5 ± 2.5	7.1 ± 3.0
Duration of follow-up(y)	2.1 ± 1.0	2.0 ± 0.9	2.6 ± 2.3
Height(cm)	112.8 ± 15.3	114.7 ± 18.1	109 ± 20.6
Weight(kg)	22.5 ± 10.3	20.2 ± 7.5	23.5 ± 11.7
Classification of NS(n)			
FRNS	6	5	6
SDNS	2	2	1
IFRNS	2	3	3
Cumulative dosage of prednisolone(g)	4.7 ± 2.7	3.8 ± 1.5	4.9 ± 1.2
Z-score(n)			
-2.5--1.0	7	8	8
≤ -2.5	3	2	2

Abbreviations : FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome; SDNS, steroid dependant nephrotic syndrome; IFRNS, infrequently relapsing nephrotic syndrome

Table 2. Comparison of Biochemical, and BMD Values among Three Different Treatment Groups

	Group I		Group II		Group III	
	Basal	12 mo	Basal	12 mo	Basal	12 mo
Serum calcium(mg/dL)	9.3±0.9	8.9±1.3	9.0±0.7	9.8±0.4	9.3±0.4	8.8±1.3
Serum phosphorus(mg/dL)	5.1±0.9	5.6±1.2	6.0±3.1	5.2±1.5	6.2±4.1	4.7±2.9
Serum ALP(IU/L)	205±103	216±75	187±91	195±47	171±49	200±86
iPTH(pg/mL)	28.6±11.5	—	25.5±18.25	—	22.2±10.5	—
GFR(mL/min/1.73m ²)	92±12.5	85±10.7	90±18.8	102±7.3	89±17.5	95±10.6
Lumbar BMD(g/cm ²)	0.523±0.03	0.568±0.08	0.516±0.10	0.550±0.05	0.520±0.08	0.530±0.05
Z-score	-1.2	-0.88	-1.28	-1.02	-1.21	-1.47

Abbreviations : ALP, alkaline phosphatase; iPTH, intact Parathyroid Hormone; GFR, glomerular filtration rate

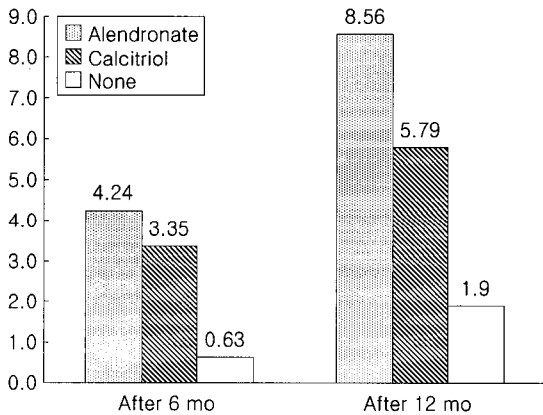


Fig. 1. The change in BMD of lumbar spine L1 to L4 among three different medication groups.

후 평균 1.9%의 증가가 있었으나, Z-score는 -1.21에서 -1.47로 더욱 저하되는 것을 확인할 수 있었다. 이 연령대의 정상적인 골밀도 변화율은 연간 3-4% 증가하므로[8, 9], 3군의 경우 골밀도 변화율의 절대적 수치는 증가하였지만, 정상 소아에 비하여 골밀도가 상대적으로 감소되었음을 알 수 있었다. 골밀도 %변화율은 각 군간 유의한 차이를 보였지만($P=0.0002$), alendronate 군과 약제 무투여군, calcitriol 군과 약제 무투여군 간에만 유의한 차이가 있었고($P<0.05$), alendronate 투여군과 calcitriol 투여군간에는 차이가 없었다.

6. Alendronate 투여에 따른 부작용

복통 및 소화 장애 등의 위장 증상을 보인 예

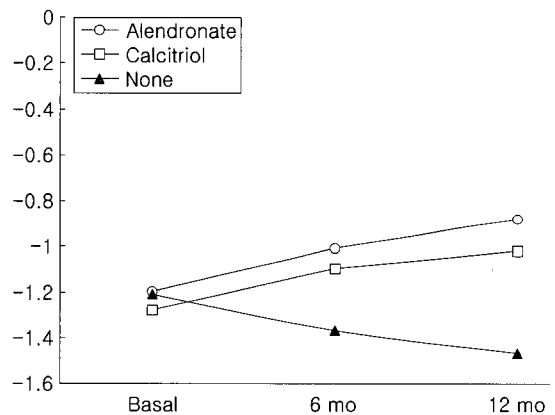


Fig. 2. The change in Z scores of lumbar spine L1 to L4 among three different medication groups.

는 1명이었고, alendronate 투여 1일째 발열 등의 급성 반응을 보인 예는 1명 있었으나, acetaminophen 복용 후 증상호전 되었다.

심각한 부작용 발생으로 약 복용을 중단한 경우는 없었다.

고 찰

소아의 신증후군 질환은 기본적 치료 약제가 스테로이드라는 점과 골 성장을 하는 소아라는 이유로 대사성골질환의 발생이 빈번하며, 골절 위험과 청년기 이차성 골다공증 발생 위험이 높다. 그러나 골다공증은 진단 자체가 용이하지 않고, 대다수 환자에서 증상이 없으며, 골절 및 체형

이지는 외 4인 : 신증후군 환자에서 스테로이드 유발 대사성 골질환에 대한 Alendronate의 치료 효과 변화 등의 증상은 질환이 상당히 진행된 단계에서 발견된다. 따라서 대사성골질환의 경우 조기 진단과 조기 치료가 무엇보다 중요하다 하겠다.

스테로이드에 의한 골 소실은 소주골(trabecular bone)과 피질골(cortical bone) 모두에서 일어나지만 주로 척추와 같은 소주골에서 현저히 일어난다. 이는 피질골에 비하여 소주골의 골대사가 단위 부피당 4배 정도 활발하게 일어나기 때문이며, 이를 근거로 스테로이드 투여로 발생하는 대사성골질환 진단시 요추 골밀도 검사를 기준 척도로 삼는다. 골 소실은 약제 투여 용량 및 투여 기간과 관련이 있는데[12, 13] 치료 초기 수개월 동안 10-15% 정도 소실이 일어나며, 이후 연간 2-5% 정도로 그 속도 진행이 느려진다 [14].

투여 용량은 하루 prednisolone 7.5 mg 이상일 경우 골소실과 골절의 위험이 유의하게 증가된다고 한다. 기전으로는 조골 세포기능의 직접적 억제, IGF-1과 testosterone 생산 억제, 조골 세포와 골세포의 apoptosis 증가 등등에 의해 골형성감소가 유발되며, androgen과 estrogen의 분비 감소, 성선자극호르몬 분비억제, 부갑상선호르몬 분비증가로 인하여 골 흡수가 증가되고, 궁극적인 골량 감소가 초래되는 것으로 설명되고 있다.

2003년 Gulati 등[6]은 소아 신증후군 환자군 중 특히 고용량의 스테로이드를 투여해야 하는 경우, 낮은 골량을 초래할 위험이 크기 때문에, 정기적인 골밀도 측정이 필요하며 적절한 치료 계획을 세워야 한다고 주장했다. 그들은 진단 후 평균 3년이 경과한 신증후군 소아 100명 중 61명(61%)이 골감소증이었고, 22명(22%)이 골다공증으로, 대사성골질환 합병증 유병률이 총 83%라 하였다. 또한 낮은 골밀도를 예견할 수 있는 인자로 발병시 높은 연령, 총 칼슘 섭취량의 감소, 과다 축적 스테로이드 총량 등으로 발표하였다. 본 연구에서 이환기간이 평균 2년인 5-8세 신증후군 환자의 골밀도감소 유병률은 51.7%(30/

58)였다. 이들의 스테로이드 반응에 따른 신증후군 분류는 빈번 재발형 17명(56.2%), 스테로이드 의존형 5명(16.6%), 드문 재발형 신증후군 8명(26.6%)으로 스테로이드의 과량 투여가 요구되는 빈번 재발형과 스테로이드 의존형 신증후군에서 대사성골질환의 빈도가 높음을 확인할 수 있었으며, 이는 기존 외국 연구보고와 일치하였다. 따라서 국내에서도 스테로이드 과량 투여가 예상되는 신증후군 환자에서 정기적인 골밀도 검사가 필요한 것으로 판단된다.

소아에서의 골밀도 감소의 진단은 성인처럼 DEXA로 측정된 후 나이, 성별, 종족간의 정상치와 비교하여 해석하는 것이 일반적이며 Z-score를 사용한다. T-score는 젊은 성인의 정상 골밀도를 기준으로 해서 나타낸 값인 반면, Z-score는 성별, 연령별로 설정된 정상치와의 차이를 표준편차로 나눈 표준편차점수(standard deviation score)로, 주로 소아나 청소년기의 골밀도 해석에 이용한다. 이 연구에서 치료에 따른 골밀도 변화를 평가할 때 골밀도 변화율과 Z-score로 분석하였는데, 성인과 달리 소아는 골성장과 골밀도 증가가 지속되므로 골밀도 변화율만으로는 대사성골질환의 평가가 어렵기 때문이다. 본 연구 결과에서도 치료 약제를 투여하지 않은 3군에서도 1년 경과 후에 1.9%라는 골밀도 절대치 증가가 있었으나, 이것이 연령별 정상 골밀도 변화율보다는 작았기 때문에 상대적으로는 1년 전보다 골밀도 감소가 더욱 진행한 것으로 평가되었다. 약제 무투여군에서의 진행된 골밀도 감소는 기존의 스테로이드 투여량 이외에도 연구기간 동안 신증후군 재발로 인한 스테로이드 추가 투여가 영향을 끼친 것으로 보인다.

2004년 세계보건기구[15]는 20세 미만 소아에서의 골다공증을 ‘역연령에 비해 낮은 골밀도 (low bone density for chronologic age)’라는 명칭으로 바꾸어 동일연령에 비해 Z-score -2이하의 골밀도를 갖는 경우라 정의하였으나, 저자들은 연구개시 당시의 기존분류법을 따라서 Z-

score -1 이하인 환아를 대상으로, 골감소증과 골다공증을 모두 포함시켰다.

생리적인 골량의 형성은 출생 후부터 사춘기 이전까지는 남녀간의 차이가 없으나 사춘기에 이르러 급격한 골량의 증가가 일어나는데, 이는 성별에 따라 다르다. 본 연구에서는 국내 연령별 소아 골밀도 정상기준치의 부재와 성별에 따른 분석의 어려움을 줄이기 위해 이차 성징을 나타내지 않는 연령군을 대상으로 남녀 구별 없이 분석하였다.

현재 골다공증에 대한 치료제로 흔히 쓰이는 약제는 bisphosphonate와 비타민 D, 칼슘 등이며 이중 신약인 bisphosphonate는 생체내 무기질 침착과 용해를 조절하는 pyrophosphate의 유도체로서, 파골 세포의 대사장애를 유발하여 골재흡수 억제와 골교체를 감소를 통하여 골다공증을 예방 및 치료한다. 소아에서 bisphosphonate를 투여할 수 있는 치료 적응증은, 고 칼슘혈증과 골 형성의 구조적 결함이 있는 골형성 부전증, 스테로이드를 장기 투여해야 하는 만성질환 등이며, 일부에서는 스테로이드 유발성 골다공증의 예방, 뇌성마비와 같이 부동(immobilization)으로 인해 생기는 골다공증 예방, 만성 질환과 연관된 골다공증 예방 등으로 소아에서도 예방적 투여가 권장되고 있다[16].

성인의 경우 스테로이드 투여를 받고 있는 환자에서 요추 골소실은 연간 2% 일어나며, 칼슘과 비타민 D 투여시 요추 골밀도는 1년간 0.7% 증가하는 것으로 알려져 있다[17].

Sambrook 등[18]은 스테로이드 투여 중인 성인군을 세 군으로 나누어 비타민 D와 칼슘, calcitriol, alendronate와 칼슘을 각각 2년간 투여한 결과 alendronate와 칼슘(5.9%), 비타민 D와 칼슘(2.2%), calcitriol(-3.2%) 순으로 골밀도 증가율을 보였다고 하였다. 다른 연구에서도 비타민 D에 비해 bisphosphonate 투여가 성인의 골다공증 치료와 예방 효과에 더 뛰어난 것으로 보고되었다[19].

Blanchi 등[8]은 2000년 장기간의 스테로이드 투여에 따른 골다공증 환아에서 alendronate를 투여 후 골밀도가 개선됨을 소아환자를 대상으로 처음으로 보고하였는데, 흥미로운 것은 치료 전 연간 골밀도 증가율이 $1.03 \pm 6.3\%$ 였던 16명의 환아가 치료 후 $15.3 \pm 9.9\%$ 로 현격한 증가를 보였다는 점이다. Bisphosphonate 치료는 연간 목표 골밀도를 Z-score 0.5-1.0 만큼 증가시키는데, 본 연구에서 alendronate 투여군은 Z-score 0.32, calcitriol군은 Z-score 0.25 정도의 비교적 낮은 증가량을 보였다. 이는 대상군의 환자구성이 중증의 골다공증 환자보다 골감소증 환자가 대부분 차지하므로 치료에 따른 Z-score 변화율도 작았을 것으로 추측된다.

2002년 Kim 등[20]은 스테로이드 유발 2차성 골다공증이 있는 신증후군 환아를 pamidronate와 비타민 D 투여군으로 나누어 6개월간 치료 후 골밀도를 비교하였는데 각각 15%, 12%의 골밀도 증가를 보였으나, 유의한 차이는 없으므로 국내 연구결과를 보고한 바 있다. 저자들의 연구에서는 1년간 치료 후 alendronate 군에서 8.5%, calcitriol 투여군에서 5.7%의 골밀도 증가율을 보였지만 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

본 연구의 한계로는 첫째, 연구 참여 환아의 수가 30명으로 대상자 수가 매우 적었다는 점이다. 작은 표본 크기로 투여 약제의 효능을 비교, 분석하기에는 제한이 있었다. 다수의 환자군을 대상으로 한다면 성인과 유사한 결과를 보일 가능성도 있다.

둘째, 국내 소아 골밀도 정상치의 부재로 인해 외국 자료를 기준으로 산출한 Z-score를 근거로 대사성 골 질환을 진단하였다는 점이다. 골다공증에 대한 진단과 치료가 활발히 이루어지고 있는 성인의 경우도 국내 표준 정상치 부재로 인해 외국 정상치를 근거로 한 T-score로 진단과 평가를 하고 있는 실정임을 고려한다면 제한적이지만 진단적 근거는 있다고 여겨진다. 정확한 대사

이제는 외 4인 : 신증후군 환아에서 스테로이드 유발 대사성 골질환에 대한 Alendronate의 치료 효과 성골질환의 진단을 위해서는 ‘국내 소아의 정상 기준치’ 마련이 절실히 요구된다.

소아와 청소년기의 골대사 질환에 대한 치료 약제 선택에는 성인과는 달리 약물 투여로 인한 약물의 효능뿐만 아니라, 골격의 성장과 골 재형성(remodeling)과 연관한 부작용을 고려해야 하는데, bisphosphonate의 부작용으로는 단기간 투여에 따른 발열 등의 급성 반응, 저칼슘혈증, 위장장애 등이 알려져 있으며, 장기간 투여의 경우 골 무기질침착 장애, 약제의 장기간 골침착으로 인한 미지의 부작용 등이 있을 수 있다[16]. 아직 사람에서의 보고된 적은 없지만 동물 실험에서 bisphosphonate 치료가 수직 성장 장애와 관련 있다고 보고된 바 있다[21]. 논란의 여지는 있으나 bisphosphonate는 장기간 사용해도 비교적 안전하다고 현재까지는 평가되고 있으며, Brummen 등[22]은 증상성 골다공증 소아환자에게 pamidronate나 olpadronate를 장기간(2-8년) 투여하며 안전성과 효과를 평가하였는데, 환아 모두에서 정상 범위의 키 성장이 있었고, 골 생검으로 무기질 침착의 결함 없음을 확인하여 안전성을 보고한 바 있다. 새로 개발된 alendronate 등의 2, 3세대 약제들은 이론적으로 골격 성장과 무기질 침착 결함의 위험이 적고 경구 투여가 가능하다. 특히 매주 1회 투여하는 경구용 alendronate는 매일 투여해야 하는 약제와 비교시, 동일한 효능을 보이면서 위장관 부작용이 적고 약 순용도를 높일 수 있어, 소아에서도 단기간 부작용 없이 안전하게 투여할 수 있을 것으로 판단된다. 본 연구에서는 비록 소수를 대상으로 하였지만, 1년간 치료하였을 때 복약 중단을 요하는 급성 부작용은 발현되지 않았고, 주 1회의 경구투여 요법은 순용도가 높았고 안전하였다.

그러나 bisphosphonate는 투여기간을 비롯하여 투여량 등의 적절한 사용에 대해 치료 지침이 아직 정해진 바 없기 때문에, 소아에서의 투여 지침을 정립하기 위해서는 향후 대규모적인 추가 연구와 평가가 요구된다는 것을 유념해야 할 것

이다[14].

결론적으로, 스테로이드 과량 투여가 예상되는 신증후군 환아에서는 정기적인 요추 골밀도 측정이 필요하며, 그 평가 방법으로 Z-score를 사용하는 것이 유용하였다. 또한 alendronate 및 calcitriol은 모두 소아기 신증후군에서 발생하는 스테로이드 유발 대사성 골질환에 안전하고 효과적인 약제임을 확인할 수 있었다.

한 글 요 약

목 적 : 소아 신증후군에서 스테로이드 장기 투여에 따른 대사성 골질환은 흔한 합병증 중의 하나이다. 저자들은 성인에서의 스테로이드 유발성 골다공증 치료에 유효한 bisphosphonate (alendronate)를 투여하여 소아 신증후군에서 스테로이드 유발 대사성 골질환에 대한 치료효과에 대해 전향적으로 평가하고자 하였다.

방 법 : 신증후군 이환 기간이 2년된 5-8세의 환자 58명에게 DEXA로 골밀도를 측정하여 요추 골밀도가 Z-score -1 이하인 환자 30명(51.7%)을 대상으로 선정 후 이들을 alendronate 주 1회 투여군, calcitriol 투여군, 약제 비투여군 등의 세 군으로 분류하여 1년간 연구하였다. 치료 6개월, 1년에 요추 L1-L4 골밀도를 측정하였고 치료 전과 치료 1년 후 생화학적 검사를 측정하였다. 각 군간 평균 연령, 기저 요추 골밀도, 스테로이드 축적량, 골밀도% 변화율, 요추 골밀도 Z-score를 측정 분석하였다.

결 과 : 총 30명 환자에서 기본 요추 골밀도 측정시 환자의 나이는 7.4 ± 1.7 세였고 신증후군 이환기간은 2.2 ± 1.2 년이었다. Z-score로 진단된 골밀도 감소증은 23명(76.7%), 골다공증은 7명(23.3%)이었다. 각 생화학적 변수들은 치료 전후로 차이가 없었으며, 군 간에도 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$). 빈번 재발형 신증후군과 스테로이드 의존형 신증후군은 22명(73.3%)으로 드문 재발형 신증후군 8명(26.6%)에 비해 대사성 골질

환의 빈도가 높았다. 골밀도 변화율은 alendronate 군에서 치료 1년에 8.56%였고, calcitriol 군은 5.79% 증가를 보였으며, 비투여군은 1.9% 증가를 보였다. Z-score 변화는 alendronate 군과 calcitriol 군에서만 호전되었고, 비투여군에서는 감소하였다. 골밀도 증가율은 각 군간 유의한 차이를 보였지만($P=0.0002$), alendronate 군과 비투여군, calcitriol 군과 비투여군 간에 있었고 ($P<0.05$), alendronate 군과 calcitriol 군간에는 유의한 차이가 없었다. Alendronate 투여시 약 복용을 중단할 만큼의 심각한 부작용은 발생되지 않았다.

결론 : 소아 신증후군 환자에서 고용량의 스테로이드를 투여해야 하는 경우 대사성 골질환의 발생 위험이 높기 때문에 정기적인 골밀도 측정이 필요하며, 그 평가 도구로는 요추 골밀도 Z-score가 유용함을 알 수 있었다. 또한 신증후군 환자의 스테로이드 유발 대사성 골질환에서 alendronate 주 1회 경구투여는 요추 골밀도를 증가시키는 효과적인 치료법이였다.

참 고 문 헌

- 1) Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:667-70.
- 2) Seracini D, Lavoratti GC, Civinni A, Materassi M, Pela I. Bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:C115.
- 3) Chesney RW, Mazess RB, Rose P, Jax DK. Effect of prednisone on growth and bone mineral content in childhood glomerular diseases. *Am J Dis Child* 1978;132:768-72.
- 4) Grymonprez A, Proesmans W, Van Dyck M, Jans I, Goos G, Bouillon R. Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9:278-81.
- 5) Freundlich M, Bourgoignie JJ, Zilleruelo G, Abitbol C, Canterbury JM, Strauss J. Calcium and vitamin D metabolism in children

- with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986; 108:383-7.
- 6) 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.
- 7) Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.
- 8) Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960-6.
- 9) Schussheim DH, Jacobs TP, Silverberg SJ. Hypocalcemia associated with alendronate. *Ann Intern Med* 1999;16:329.
- 10) Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991;179:735-8.
- 11) Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, McKay HA, Arnold C, Wilkinson AA. Bone densitometry in Canadian children 8-17 years of age. *Calcif Tissue Int* 1996;59:344-51.
- 12) Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegegi G, Kiss E. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002;21:135-41.
- 13) Trapani S, Civinini R, Ermini M, Paci E, Falcini F. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int* 1998;18:45-9.
- 14) Stevenson JC. Management of corticosteroid induced osteoporosis. *Lancet* 1998;352:1327-8.
- 15) 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.
- 16) Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT,

- Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003;39:88-92.
- 17) Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
- 18) Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003;18:919-24.
- 19) Loddenkemper K, Grauer A, Burmester GR, Buttgerit F. Calcium, vitamin D and etidronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2003;21:19-26.
- 20) Kim SD, Jhon HO, Cho BS. The effects of 1α -(OH) D3 and Pamidronate on steroid induced osteoporosis in children with nephrotic syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2002;10:209-17.
- 21) Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, et al. Long term effect of incandronate disodium(YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:429-36.
- 22) Brumsen C, Hamdy N, Papapoulos SE. Long term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997;76:266-83.