

New concepts in the pathophysiology of osteoporosis

전북대학교 의학전문대학원 산부인과학교실 / 김 종 현

서 론

나이가 들어감에 따라 증가하는 골다공증은 이미 심각한 공공의 건강문제로 인식되고 있다. 골다공증 예방의 중요성은 골절 증가에 의한 인류 건강에 심각한 해를 줄 수 있음에 있다. 아직 뼈의 강도나 골밀도에 영향을 주는 요인에 대한 연구는 계속되고 있지만 그 동안의 연구에서 많은 골다공증의 원인들이 밝혀지고 있다. 1994년 WHO에서 골밀도(BMD)를 측정하여 젊고 건강한 성인의 평균값으로부터 얼마만큼의 표준편차를 가지느냐로 골다공증의 정도를 결정하기 시작했다. 즉, -2.5 표준편차 이하인 경우를 골다공증(osteoporosis), -1.0~-2.5 표준편차 사이를 골감소증(osteopenia)으로 정의하였다. 갱년기 골다공증의 대표적 원인은 나이와 여성호르몬 부족(estrogen deficiency)에 의한 것으로 알려져 있고, 유전인자, 생활습관과 영양섭취, 질환과 약물복용 등 다양한 원인들도 있음이 많은 연구들을 통하여 알려져 왔다. 성호르몬, 부갑상선호르몬, 갑상선호르몬, 비타민D, 프롤락틴 등의 호르몬, 수많은 사이토카인들, 최근에는 교감신경계 및 렙틴, 세로토닌 등 신경계 펩티드들까지 골재 형성과정을 조절한다고 연구되고 있다. 조골세포 및 파골세포의 조절이 면역체계와 연결되어 사이토카인들을 조절하면서 이루어진다는 연구(osteimmunology)도 많은 자료들을 쏟아내고 있다. 따라서 골절예방을 위하여 골다공증의 조기 진단과 치료는 중요하며, 먼저 골다공증의 병태생리를 이해하는 것은 예방과 치료, 치료제 개발에 있어 중요한 것으로 생각된다.

노화와 뼈소실

1980년대 초기에 Riggs와 Melton은 골다공증의 원인을 에스트로겐 부족에 의한 것(type I; 폐경)과 노화에 의한 것(type II)으로 분류할 것을 제안하였다.¹ 그 후 1998년 type I/type II는 결국 같은 병인에 의한 것이라는 데 합의한다.² 즉, 폐경에 의한 여성의 골다공증과 노화에 의한 남성 골다공증은 같은 맥락에서 뼈의 소실이 발생한다는 것이다. 뼈의 소실은 크게 1) 젊은 나이에 뼈의 형성 부진, 2) 뼈의 파괴 증가, 3) 뼈의 재생 저하로 나타난다. 뼈의 재형성은 bone metabolic units(BMUs)에서 이루어지며 대표적인 조골세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast)가 있다.

노화와 관련된 뼈소실 기전

1) Secondary hyperparathyroidism

칼슘과 비타민 D 부족은 이차성 hyperparathyroidism을 야기한다. 혈청내 25(OH)D 감소가 1,25-(OH)2D와 칼슘의 감소로 이어지고, 이는 parathyroid hormone (PTH) 분비를 자극한다. 또한 vitamin D는 조골세포의 형성과 뼈 형성에 관여한다. 혈중 PTH의 증가는 파골세포의 활동을 증가시켜 뼈흡수를 증가시킨다. 노년기 장내 칼슘흡수의 저해, 칼슘 섭취 저하 뿐 아니라 신장기능의 저하, 이뇨성 고혈압치료제(예; furosemide), 여성호르몬 결핍이 부갑상선호르몬 증가를 일으킨다. 남자의 골다공증도 비슷한 기전에서 부갑상선호르몬 증가가 나타나 골다공증을 일으키지만 비교적 정상수준의 성호르몬 분비에 의해 골다공증이 급격히 진행하지는 않는다.

2) Gonadal sex steroid deficiency

폐경이행기에 여성호르몬은 감소하는데 혈중 17 β -estradiol은 85~90%, 혈중 난포호르몬(estradiol) 65~75%정도 폐경 전 수준 보다 감소한다. 2005년 Khosla 등의 연구에 따르면 가용한 혈중 난포호르몬(non-sex hormone binding globulin [non-SHBG]-bound)이 11 pg/ml이하로 감소하는 경우 뼈의 소실이 증가된다고 한다.³ 이러한 빠른 뼈 소실은 폐경 후 10년간 지속된다. 난포호르몬은 osteoprotegerin(OPG)와 transforming growth factor β (TGF- β)을 이용하여 파골세포 형성 억제와 활동억제에 기여한다. OPG는 receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand(RANKL)의 수용성 decoy 수용체이고, TGF- β 는 파골세포의 apoptosis를 조장한다.⁴ 또한 폐경이행기 난소에서 inhibin B의 생성 감소와 폐경기 follicle stimulating hormone (FSH)의 증가도 뼈 소실을 촉진한다.

3) Bone marrow fat

나이가 들면서 뺏 속 지방도 증가한다. 지방의 증가는 난포호르몬 변화와 관계없이 나타난다. 지방에서는 간엽성줄기세포들(mesenchymal stem cells[MSCs])이 조골세포 또는 지방세포로 변하는데 여기에는 충분한 산소공급과 혈액순환이 작용한다고 한다. MSCs가 조골세포로 분화하는데는 runt-related transcription factor 2(Runx2)가, 지방세포로 분화하는데는 peroxisome proliferator-activator gamma 2 (PPAR γ 2)가 작용하는데, 노화에 의해 MSCs에서 PPAR γ 2의 생성이 증가하고, Runx2의 표현이 감소하여 조골세포로의 분화가 감소하게 된다.

4) Attainment of peak bone mass

성장기 뼈의 성장이 노년기 골절빈도에 영향을 준다고 한다. 따라서 malabsorption, anorexia nervosa, idiopathic hypercalciuria 등의 섭취장애, smoking, alcohol abuse, inactivity 등의 생활 요소들에 의해 남자는 40%, 여자는 20% 정도 골절율이 증가한다고 한다.

5) 운동과 골다공증

노년기 운동량 감소는 뼈에 주는 자극의 감소로 조골세포에서 OPG분비 감소, RANKL, IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α 의 발현 또는 분비 증가로 이어져 파골세포의 생성 및 활동증가로 이어진다. 파골세포를 활성화하는 가장 중요한 사이토카인은 RANKL (receptor activator of nuclear factor-kB ligand)로 조골세포 또는 활성화된 면역세포에서 생성된다. 생성된 RANKL은 파골세포 및 전구세포에 위치한 수용체 (RANK)와 결합하여 파골세포의 형성과 활성을 촉진한다. osteoprotegerin (OPG)은 RANKL에 대한 생체내의 길항제로 작용한다.

6) Serotonin: bone's friend or foe?

Serotonin이 뼈에 좋은 역할을 하는지 나쁜 역할을 하는지에 대한 논란이 되어 왔다. 2008년 Gerard Karsenty's group은 장내 serotonin의 생성은 low-density lipoprotein receptor-related protein 5(Lrp5)를 경유하여 골밀도를 감소시키는 데 작용한다고 보고하였고, 2년 후 장내 serotonin 생성 효소를 억제하면 혈중 serotonin 농도가 감소하고 난소를 제거한 쥐의 골밀도를 증가시킬 수 있었다고 한다. Dr. de Vernejoul 등은 BoneKEy 보고서를 통하여 파골세포가 serotonin을 생성하여 국소적으로 뼈 안의 파골세포 형성에 기여한다고 하였다. 따라서 많은 사람들이 serotonin 수용체나 이동에 관여하

Session I : Basic concepts of osteoporosis

는 약을 복용하고 있는 만큼 serotonin과 뼈의 관계를 밝히는 것이 중요하다고 하였다.

7) 염증반응과 골다공증(Osteoporosis and inflammation)

Rheumatoid arthritis(RA), systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, celiac disease, cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease 등의 만성염증성 질환들이 골흡수에 연관이 있다. 파골세포와 macrophage colony stimulating factor, pro-inflammatory cytokines(특히, TNFalpha, IL-1)들의 관계가 골다공증을 일으키는 기전을 설명해 준다. 자가면역 또는 감염에 의해 T cells 활성화는 RANKL 생산을 증가시키고, 파골세포 생성을 증가시킨다. RA나 periodontitis환자에게 OPG를 투여하면 이러한 과정을 차단하여 골밀도를 회복해준다.

8) Estrogen loss and immune system

폐경기 여성호르몬의 부족은 염증전구물질 사이토카인(IL-1, IL-6, TNFalpha) 분비를 약간 증가시켜 파골세포 증식 및 활성을 증가시킨다. 이는 골수내의 면역체계와 T cell 기능의 활성화에 의한다. (Fig. 1.)

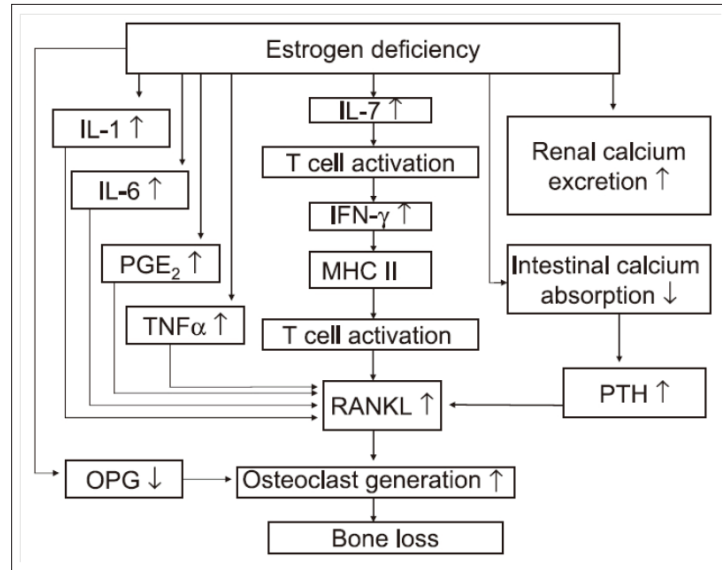


Fig. 1. A model of the effects of estrogen deficiency on bone loss, PGE2 prostaglandin E2, OPG osteoprotegerin, MHC II major histocompatibility complex class II molecules. (Wolfgang S. 등. Wien Med Wochenschr 2009; 159/9-10:232)

결론

우리 몸을 지탱해주는 골격구조 중 뼈가 주는 의미는 크며, 뼈 건강을 유지하는 것은 중요하다. 노화 및 폐경기 호르몬 부족에 의한 골다공증은 많이 알려져 있지만 파골세포, 조골세포와 기타 많은 골수 내 호르몬 분비 세포들의 복잡한 연결은 아직도 연구 중이며, 수많은 동물실험을 통한 뼈와 면역체계에 대한 연구들이 골다공증 치료제 개발로 연결될 것이다.

References

1. Riggs BL, Melton LJ III. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. Am J Med 1983;75:899-901.
2. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis:estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998;13:763-773.
3. Khosla, S. and Riggs, B. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 2005;34:1015-1030.
4. Perrien, D., Achenbach, S., Bledsoe, S., Walser, B., Suva, L., Khosla, S. et al. () Bone turnover across the menopause transition: correlations with inhibins and follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1848-1854.