

## 폐경 후 여성의 골량과 피부두겹두께 및 노 콜라겐펩타이드 양의 관련성에 대한 고찰

박 미 정\*

- Abstract -

Key Words : menopause, bone mass, skinfold thickness, urine collagen peptide

### Review on the Correlation between Bone Mass, Skinfold Thickness and the Volume of Urine Collagen Peptide in Postmenopausal Women

Mi-Jung, Park\*

The bone is composed of the bone matrix of collagen and hydroxyapatite, the mixture of calcium and phosphorus. The bone tissue is considered to the special connective tissue that possesses extracellular matrix made by collagen fiber deposited with mineral complex. In order to maintain bone mass measured by the sum of bone matrix and hydroxyapatite, bone resorption by osteoclast during lifetime and bone remodeling to form bone by osteoblast in its resorption region repeat continuously.

The osteoblast has a mesodermic fetal origin like fibroblast for the formation of form tissues. Two cells express identical genes and synthesize the identical collagen type I as the major component of the formation of bone matrix and skin. Therefore, it is considered that the decrease of skinfold thickness and the decrease of bone mass related to the age, the change of two tissues composed of collagen type I is caused by the same genetic mechanism.

\* Instructor, Department of Nursing, Daebul University

The decrease of bone mass is caused by the change of the amount and structure of bone matrix by several factors and the amount of minerals deposited on bone matrix. Especially, in case of female, the deficiency of estrogen by menopause makes these changes rapidly increased. The decrease of bone mass and skinfold thickness is due to the decrease of the amount of collagen and its structural change the common component of bone tissue and skin tissue. Therefore, the relationship of the amount of bone collagen, bone mass and skinfold thickness may be examined by determination of the amount of cross-linked peptide N-telopeptide, collagen metabolite which excretes as urine.

Based upon the proved results about the significant relationship of bone mass, the amount of bone collagen, the amount of skin collagen and skinfold thickness, the bone mass may be expected through a facile determination of skinfold thickness.

## I. 서론

현대 의학과 과학의 발달, 사회환경의 개선은 인간의 평균수명을 연장시켰으며, 이로 인해 인구의 노령화가 계속되고 있다. 한국 여성의 평균수명은 78.1세로 전체 여성 중 50세 이상의 여성인구가 20.3%를 차지함으로써(통계청, 1997), 많은 여성에서 폐경 이후의 여생이 전체 수명의 1/3 이상을 차지하게 되었고, 이에 따른 폐경기 여성의 건강관리가 사회적인 문제로 인식되게 되었다.

폐경기의 여성에게 유발되는 중요한 건강문제인 폐경기 증후군은 폐경이 된 후부터 수년에 걸쳐 서서히 나타나며, 그 중 골다공증과 심혈관계 질환은 폐경이 된 후 가장 늦게 나타나는 질환으로 50대 후반과 60대 초반에 많이 발생한다(van Keep 등, 1973; White 등, 1992; 조 등, 1994).

폐경기 초기에는 안면홍조, 불면증, 불안이나 초조, 무력감, 어지럼증, 두통, 기억력 감퇴와 같은 정신적 장애, 비뇨생식기 위축에 따른 배뇨장애, 요실금, 노인성 질염, 골다공증 등이 나타날 수 있다.

한국의 골다공증 발생률은 1995년에 전체 인구

의 18%를 차지하였으며, 2010년에는 27%, 2020년에는 35%가 골다공증의 위험군으로 추정된다(Han & Cho, 1995)

골다공증은 칼슘을 비롯한 무기질대사의 변화로 인한 골대사질환으로, 골량감소와 골 미세조직의 파괴로 인해 골 균열성 및 감수성이 증가되면서 골절로 진행되는 완전치유가 어려운 질환이다(Lindsay 등, 1980).

골다공증으로 인해 작은 외부압력에도 쉽게 발생하는 골절은 심한 통증, 활동장애, 삶의 질 저하와 같은 심각한 건강장애와 이로 인한 사망률의 증가뿐 아니라 사회적으로도 막대한 경제적 손실을 초래하고 있다.

실제로 고관절 골절은 발병 후 1년 내 사망률이 20%나 되며 골절 전 상태로의 회복률이 25~50% 밖에 되지 않으므로 큰 사회적 문제가 되고 있다.

또한, 골다공증으로 인해 한쪽 하지에 대퇴전자 골절이 발생하는 경우 반대측에 새로운 골절이 발생할 위험률이 정상인에 비해 2.5배 이상 증가한다(김 등, 1996).

임 등(1995)의 연구에 의하면 고관절 골절을 가진 여성환자는 6개월 이내에 10~20%가 사망하며, 40%는 누워서 일생을 지내야 하고, 20% 환자가

남의 도움을 받아야 일상생활을 할 수 있게 됨으로써 개인적, 가족적, 경제적, 사회적인 문제를 발생시킨다고 보고하였다.

폐경은 생리적 현상이기는 하나 그 결과로 초래되는 에스트로겐 결핍은 여러 노화와 관련된 만성 질환의 병태생리에 중요한 요인이 된다.

최근 Riggs 등(1998)은 'unitary model hypothesis'를 통해 에스트로겐의 결핍이 여성에서 초기 급속기뿐 아니라 후기 완만기 골소실의 병태생리에 중심적 역할을 한다고 보고하였다.

즉, 폐경 이후에는 에스트로겐의 감소로 인해 파골세포의 작용이 증가하고 새로운 골재형성 부위가 증가함으로써 골형성보다는 골흡수가 증가하여 골량감소가 유발되는 한편, 연령증가로 인한 조골세포의 기능감소로 골량이 소실된다(Jika 등, 1992).

자연폐경시 폐경 후 첫 5년간 골소실이 가장 크며, 이러한 골소실은 8~10년 동안 계속되면서, 여성의 일생 동안 소주골은 50%, 피질골은 35%의 소실이 나타난다.

이러한 문제 외에도 골다공증은 골절이 발생하지 않는 한 자각증상이 없어 조기진단이 어려우므로 효과적으로 치료받기 어렵다는 문제를 가지고 있다.

또한, 예방적 차원에서 시행된 골밀도검사를 통해 골다공증이라고 진단이 내려질 정도가 되면 증상이 상당히 진전된 상태로, 장기적이며 지속적인 치료와 추후관리가 필요하므로 폐경 이후의 여성에게는 특히 경각심이 요구된다.

최근 의학의 발달로 여러 가지 치료제가 계속 개발되어짐에도 불구하고 완전한 치료가 어려운 상태이기 때문에 골다공증에 대한 예방의 중요성은 더욱 강조되고 있다.

현재 골다공증을 예방하는 방법으로 알려진 것은 골다공증의 위험인자를 조기에 발견하여 이를 교정하는 정도로 제한되어 있으므로, 골다공증의 예방과 관련된 골다공증 발생 위험인자와 예측인자

에 대한 다양한 연구의 필요성이 절실히 요구된다.

따라서, 본 연구에서는 골다공증을 조기에 예방할 수 있는 한 방법으로 골밀도측정검사를 하지 않고서도 간단하게 골다공증 발생 가능성을 추정할 수 있는 예측인자로서 손등의 피부두겹두계의 활용성을 검증하는 연구의 기초조사로 골량과 손등의 피부두겹두계 및 노 콜라겐펩타이드의 관련성에 대한 고찰을 시도하였다.

## II. 본 론

### 1. 골조직과 피부조직의 구성

정상 성인 체중의 25%를 차지하는 골은 콜라겐을 주체로 하는 기질과 여기에 침착되어 골의 강경성을 나타나게 해 주는 칼슘과 인의 결합체인 골염이 주성분으로 구성되어 있다. 즉, 골조직은 복합무기질이 침착된 교원섬유로 된 세포외 기질을 가지고 있는 특수한 결합조직이라고 볼 수 있다.

조직학적으로는 피질골과 소주골의 두 골조직으로 분류할 수 있으며, 소주골은 골소주들로 연결되어 압박에 충분히 견딜 수 있는 그물구조를 이루고 있다.

소주골의 질량은 피질골의 1/4에 해당되지만 부피당 표면적의 비율이 피질골보다 8배 가량 커서 소주골의 골대사가 피질골에 비해 10배 정도 더 활발하다(이 등, 1990 ; Allen, 1994). 따라서, 소주골이 피질골에 비해 골소실이 더욱 급속히 발생하게 된다.

골기질과 골염의 함으로 측정되는 골량을 유지하기 위해 일생동안 파골세포에 의한 골흡수와 흡수된 부위에 조골세포에 의해 골이 생성되는 골재형성이 끊임없이 반복된다(임 등, 1988).

골재형성 기전은 활성화되지 않은 조골세포가 lining cell로 골표면에 위치하고 있는 정지기, 골흡

수 촉진인자에 의해 활성화된 조골세포가 미분화된 파골세포를 활성화시키는 활성기, 파골세포에 의해 성숙골이 흡수되어 흡수외를 형성하는 흡수기, 대식세포에 의해 파골세포가 위축, 분리되는 역전기, 조골세포에 의해 흡수외에 유골기질을 형성하고 무기질이 침착되면서 골이 형성되는 형성기의 과정을 거쳐 이루어진다.

즉, 오래된 골표면에 파골세포가 출현하여 골흡수를 일으킨 후 이어서 조골세포가 콜라겐과 비콜라겐성 단백질(osteocalcin, osteopontin, fibronectin, proteoglycan, glycoprotein & bone morphogenetic protein)을 합성하여 유골을 형성하며, 여기에 골의 2/3를 차지하는 무기질이 침착하여 새로운 골을 형성하게 된다.

특히 골염이 침착되는 골기질은 골조직의 35%를 차지하며 대부분 I형 콜라겐으로 구성되어 있다(Reddi 등, 1974; Gillespy 등, 1991). 콜라겐은 포유동물에서 비교적 풍부하게 존재하는 단백질로 총단백질의 25% 정도 되며, 그 중 I형 콜라겐이 가장 흔하여 체내 콜라겐의 90%를 차지하고 있다.

콜라겐의 합성과 무기질의 침착은 골아세포(osteoblast)의 기능과 관련이 있으며, 무기질화는 다음과 같은 2단계의 과정을 통해 이루어진다. 처음 6개월은 무기질의 밀도가  $1.8 \sim 2.0 \text{g/cm}^3$  정도 될 때까지 아주 빠르게 증가하는 초기단계를 거쳐 그 후 무기질이 포화될 때까지 수개월 동안 느린 속도로 증가하는 단계가 계속된다(Parfitt, 1988; Grynpas 등, 1988).

피부는 체표의 상피세포와 가까운 층인 표피와 치밀규칙 결합조직으로 된 깊은 층인 진피층으로 이루어져 있다. 진피는 피하지방조직이라고 하는 소성 결합조직층에 의해 근육의 근막과 연결되어 있으며, 불균등한 여러 방향의 다른 특성을 나타내는 스트레스(anisotropic stress)를 지속적으로 받는 부위이다.

표피층은 배아의 외배엽으로부터 발생되며 중층 편평상피로 되어 있다. 진피층은 0.3~2.2mm 정도

의 비교적 두껍고 단단한 층으로 강한 섬유성 결합 조직으로 되어 있고 미세한 탄력섬유가 혼재한다.

진피는 표층의 유두층(papillary layer)과 심층의 망상층(reticular layer)의 경계가 뚜렷하지 않은 2층으로 되어 있다.

유두층은 소성 결합조직으로 구성되어 있으며 유두부위에 소혈관, 림프관, 감각수용기들이 분포되어 있다.

망상층은 유두층 밑에 있는 단단하고 불규칙한 결합조직으로 구성되어 있으며, 불규칙한 방향을 가지는 수많은 콜라겐섬유와 탄력섬유가 뒤엉켜 거칠고 탄력 있는 팽창성이 큰 층을 형성한다.

체조직의 구성에서 콜라겐이 차지하는 비율은 전체 체질량의 1/3 정도이며(Hall, 1981), 골기질과 진피내에는 동일한 소성결합조직을 공유하고 있다(Alberts 등, 1983).

피부를 형성하는 대부분의 결합조직은 골의 결합조직과 같이 I형 콜라겐으로(Brincat 등, 1987), I형 콜라겐은 성장기와 성인기 진피의 70~80% 정도를 구성하는 주요 기질성분으로 알려져 있다(Lovell 등, 1987; Epstein, 1974).

표피에는 III형 콜라겐도 존재하지만 대부분이 I형 콜라겐으로 되어 있다(Lovell 등, 1987).

III형 콜라겐은 태생초기의 태아피부에서 주로 발견되고 있으며(Epstein, 1974; Bailey 등, 1976), 소량의 IV형 콜라겐과 V형 콜라겐은 표피와 진피의 경계부위나 혈관내에 존재하고 VI형 콜라겐은 진피전체에 분포하고 있다.

골형성에 관여하는 골아세포는 특이성 섬유아세포의 일종으로 피부를 형성하는 섬유아세포와 동일한 증배엽 발생근원을 가지고 있다(Chappard, 1989). 2종류의 세포는 세포의 기질의 주성분인 I형 콜라겐을 합성하며, 이것은 2세포가 많은 동일한 gene을 표현함을 의미한다.

골기질과 피부를 형성하는 동일한 결합조직인 I형 콜라겐의 구조는 3개의 subunit으로 이루어져 있으며, 이 subunit들은 hydrogen bond에 의해 결

합된  $\alpha$  chain triple-helix molecule들이다.

molecule은 2개의  $\alpha 1$  chain과 1개의  $\alpha 2$  chain으로 구성되어 있다(Weis, 1988). 인간의 I형 콜라겐을 encode하는 structure gene은  $\alpha 1$  chain을 위해서는 17q21-qter chromosome(Huerre 등, 1972)과  $\alpha 2$  chain을 위해서는 17q22-qter chromosome에 assign되어 있다(Salomon 등, 1983).

## 2. 골량과 피부두겹두개의 관련성

골조직과 피부조직의 결합조직에서 주요성분이 공통적으로 I형 콜라겐을 포함하고 있어 골조직의 변화와 피부의 변화 사이의 관련성이 오래 전부터 관심을 끌게 되었다(McConkey 등, 1965). 골다공증과 피부 변화의 관계를 처음으로 기술한 Albright(1941)는 폐경 후 골다공증이 골기질에 결합을 일으키는 교원질환이라고 하였으며, 골다공증의 진행에 따라 골조직의 I형 콜라겐이 감소되고 이러한 변화는 동일한 콜라겐으로 구성된 피부조직에도 보여 피부조직의 위축을 일으킴을 지적하였다.

특히 이러한 피부조직의 위축은 피하지방층이 가장 적게 분포한 손등에서 잘 관찰되며, 위축정도는 중수골 부위의 피부를 손가락으로 가볍게 집어 특수 calipers를 이용해 피부두겹두께를 측정함으로써 알 수 있다.

McConkey(1963)는 골다공증환자에서 손등의 피부가 투명하게 변화되며 피부의 투명화는 피부의 콜라겐 양의 감소와 관련되어 있음을 보고하였다. Black 등(1970a)은 투명한 피부를 가진 여성의 85%에서 골다공증을 발견하였으며, 골다공증과 투명한 피부를 보인 환자에서 피부두겹두께가 감소함을 밝혔다.

최근의 연구에 의하면 골밀도와 피부두겹두께의 변화는 연령과 관련된 현상으로 골밀도 감소와 피부위축 사이에 상관관계가 있다고 하였다(Chappard 등, 1991).

Brincat 등(1987)의 연구결과에서 나타난 것과

같이 폐경 15년 동안 대퇴부의 피부콜라겐 양은 평균 매해 2.1%의 감소율을 보였으며, 전박의 피부두겹두께와 중수골의 골무기질량은 폐경 후 19년 동안 각각 매해 평균적으로 1.13%, 1.22%가 감소함으로써 세 요인들 사이에 높은 유의한 상관관계를 보여주고 있다.

이러한 결과는 피부콜라겐 양이 성인기 동안 매년 1% 정도씩 일정하게 감소한다는 보고와 일치하고 있다(Shuster 등, 1970 ; Black 등, 1970b).

Albright 등(1941)은 폐경 후 여성에서 나타나는 골유기질의 콜라겐 감소로 인한 골다공증과 피부두겹두께 감소는 결합조직의 전반적인 위축(generalized atrophy) 현상이라고 제안하였다.

McConkey 등(1963)은 '골다공증이 골기질 결합에 의한 질환이라면 이것은 결합조직의 이상일 것'이라고 생각한 Albright 등(1941)에 동조하여 골기질의 결합조직과 진피의 결합조직사이의 관련성을 밝히기 위해 노인 손등의 투명성(transparency)과 골다공증의 관련성을 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

연령이 증가할수록 피부투명도는 증가하며, 피부투명도가 증가할수록 골다공증 발생도 증가함으로써 피부투명도와 골다공증 사이에 유의한 관련성이 있다고 보고하였다.

손등의 피부 투명도에 비례하는 피부두겹두께의 감소는 대부분 콜라겐성분으로 이루어진 진피내 콜라겐 양의 감소로 인한 것이거나 불규칙한 구조로부터 규칙적인 구조로 변화된 콜라겐에 의한 것이라고 알려져 있다.

따라서, 골다공증도 진피와 동일한 결합조직인 콜라겐의 양적 감소와 골기질내 콜라겐 구조상의 변화에 의한 것이라고 볼 수 있다(Little 등, 1962).

진피의 표면 유두층은 가는 콜라겐 섬유가 촘촘한 거미줄 모양으로 짜여져 가는 다발을 형성하는 반면 심부 망상층은 콜라겐 섬유의 두꺼운 다발로 이루어져 있다(Pinkus 등, 1981 ; Lever 등, 1983).

정상 피부에서 III형 콜라겐은 가는 섬유를 형성

하기 때문에 좁은 섬유다발을 이루며(Fleischmajer 등, 1978), 따라서 유두층은 망상층에 비해 더 많은 양의 III형 콜라겐과 더 적은 양의 I형 콜라겐으로 이루어져 있음을 알 수 있다(Junquiera 등, 1983).

Lovell 등(1987)의 연구결과에 의하면 청소년기와 젊은 성인기의 피부내 I형 콜라겐과 III형 콜라겐의 비는 일정하게 유지되며 총콜라겐의 양도 일정하지만, 연령이 증가할수록 콜라겐섬유다발의 수가 감소되며 III형 콜라겐의 비가 다양한 정도로 증가되는 대신 I형 콜라겐 양이 감소하는 것으로 보아 I형 콜라겐섬유의 합성이 손상됨을 반영하는 것이라고 결론내렸다.

전박 신근부위의 피부생검을 통해 연령증가에 의한 피부콜라겐의 양과 피부두겹두께, 콜라겐밀도의 변화를 본 Shuster 등(1975)의 연구에 의하면, 피부콜라겐 양은 연령이 증가함에 따라 유의한 감소를 보였으며, 피부두겹두께는 남자인 경우 연령증가에 따라 점차로 감소하였고 여자인 경우에는 50세까지는 높은 상태로 일정하게 유지되다가 그 후 연령이 증가함에 따라 유의하게 감소하여 남녀 모두에서 피부콜라겐 양과 피부두겹두께 사이에 유의한 상관관계가 있음을 밝혔다.

또한, 피부콜라겐 양을 피부두겹두께로 나누어 얻어지는 콜라겐 밀도도 연령증가에 따라 유의하게 감소함으로써 상관관계가 있다고 보고하였다. 여자의 경우 50세까지 피부 콜라겐 양 감소와 피부두겹두께 감소 사이의 불일치의 원인은 진피의 소성구조(loose dermal architecture)나 콜라겐 다발 사이의 기질(ground substance)의 밀도증가 때문이라고 설명된다(Stevenson 등, 1970; Black 등, 1970a, b; Shuster 등, 1970; Black 등, 1972a, b, c, 1973; Meema 등, 1964). 연령증가에 따라 피부콜라겐 양이 피부두겹두께보다 더 많이 감소하므로 콜라겐 밀도(packing of fibrils in the dermis)는 감소하게 된다.

이러한 결과를 통해 피부두겹두께의 주성분은 콜라겐이며, 연령증가에 따른 피부두겹두께의 변화

는 피부콜라겐의 양과 밀접한 관련이 있다고 밝혀지게 되었다.

신경성식욕부진 환자를 대상으로 한 Savvas 등(1989)의 연구에 의하면, 폐경 후 골다공증의 증상과 유사한 지속적 무월경, 피부두겹두께의 감소, 골밀도 감소, 피부 콜라겐 양의 감소 등의 증상이 나타난다고 하였다.

이러한 골변화는 난소에서 estrogen 생성이 감소되고 감소된 체지방 조직내에서 adrenal precursor가 estradiol로의 전환이 감소됨으로써 발생할 수 있다.

폐경 후 골다공증에서 나타나는 피부두겹두께와 피부콜라겐 양이 감소하는 피부의 변화는 estrogen 대체요법으로 변화시킬 수 있으며(Brincat 등, 1987; Savvas 등, 1989), 이것은 성호르몬이 콜라겐 대사에 직접적으로 영향을 미칠 수 있음을 제시하고 있을 뿐 아니라, 또한 "estrogen 결핍으로 인한 골다공증의 주된 요인이 전반적인 콜라겐의 소실에 기인한다"라는 가설을 지지하고 있다(Brincat 등, 1985).

Studd 등(1981)은 estrogen 대체요법에 의한 골밀도의 증가는 골기질에서 콜라겐이 대체된 결과라고 보고하였다.

그의 영양결핍이나 칼슘결핍, 불용성 위축과 같은 다른 요인들도 골소실의 원인으로 포함시킬 수 있지만, 이런 원인들은 estrogen 결핍으로 인한 체내 콜라겐의 소실 만큼 큰 영향을 미치지 않는다고 알려져 있다.

성인기 골량을 결정하는 데는 유전적 조절인자가 중요하게 작용하고 있지만(Smith 등, 1973; Pocock 등, 1987), 그의 다른 인자들도 관여하고 있다고 알려져 있다.

골아세포의 장기간 조직배양시 corticosteroids의 처리는 콜라겐 합성을 억제하며(Uitto 등, 1972), 노화된 피부에서 동일한 처리를 했을 때도 섬유아세포의 콜라겐 합성률과 섬유아세포의 수명이 감소되었다(Uitto 등, 1972; Bayreuther 등, 1988, 1990).

뿐만 아니라, 콜라겐 양이 감소된 노화된 쥐의 골에서도 동일한 결과를 얻었으며(Mbuyi-Muamba 등, 1983), 노화된 사람의 골아세포는 신생골을 형성하는 능력이 감소되었다(Recker 등, 1983).

이것으로 약물들도 골아세포의 콜라겐 합성을 조절하는 유전자에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있다. 일반적으로 인간이 최대골량에 도달하게 되는 연령은 30세경이며, 그 후 차츰 연령이 증가함에 따라 골밀도가 감소하게 된다.

연령과 관련된 이러한 골량의 감소는 유전적 요인 외에 영양이나 운동과 같은 환경적 요인에 의해서도 영향을 받을 수 있다(Riggs 등, 1986 ; Seeman 등, 1989).

그러나 골다공증환자 어머니의 딸들이 정상 어머니의 딸들보다 골량이 감소되어 있음이 밝혀지면서, 이러한 상대적인 골량감소는 최대골량의 감소로 인한 결과이므로 골량을 결정하는데 있어서 환경적 요인보다 유전적 요인이 더욱 중요함을 강조하였다(Seeman 등, 1989).

### 3. 골량과 피부두겹두께 및 노 콜라겐펩타이드 양과의 관계

섬유아세포에 의해 합성되며 골아세포의 기능과 관련 있는 콜라겐은 분자들 사이의 공유교차결합(covalent cross-links)에 의해 안정되며, 이러한 결합은 콜라겐섬유에 특징적인 탄성강도를 제공한다.

골콜라겐의 성숙된 교차결합 펩타이드는 hydroxylysylpyridinoline과 lysylpyridinoline이며 피부 콜라겐의 펩타이드는 histidinohydroxylysinonorleucine이다(Bailey, 1991).

콜라겐의 성분과 양의 결정은 콜라겐을 구성하는 교차결합 펩타이드의 양적 분석에 의해 가능하다(Sims 등, 1992).

골교체(bone turnover)는 몇 가지 생화학적 표지자에 의해 확인될 수 있다(Nordin, 1978 ; Eastell

등, 1988 ; Delmas, 1991 ; Eyre, 1992 ; Parfitt 등, 1987).

골흡수를 알려 주는 고전적 표지자인 공복소변 내 칼슘과 hydroxyproline 등은 비특이적이고 일중변화가 심하거나 민감하지 못한 점으로 임상적 이용도가 떨어지고 있다(Delmas, 1991 ; Eyre, 1992).

그러나 근래 대두되고 있는 I형 콜라겐의 pyridinoline과 교차결합 아미노산으로 아미노산 형태나 펩타이드 결합형태로 소변으로 분비되는 hydroxylysylpyridinoline(HP 또는 pyridinoline)과 lysylpyridinoline(LP 또는 deoxypyridinoline)은 골교체를 정확히 알려 주는 표지자로 가장 유용하다(Eyre, 1992 ; Uebelhart 등, 1990 ; Delmas 등, 1991 ; Schlemmer 등, 1992 ; Fincato 등, 1992 ; Kotowicz 등, 1992 ; Colwell 등, 1990, Eastell 등, 1992 ; Seibel 등, 1992).

이러한 아미노산들은 콜라겐이 성숙되는 동안 세포 외에서 생산되며(Eyre, 1981), 파골세포의 골파괴로 인한 펩타이드 분해산물로 순환혈액내로 유리된다.

이 물질들의 소변내 분비는 골흡수와 골교체가 증가할수록 상승하므로(Uebelhart 등, 1990 ; 1991 ; Seibel 등, 1992 ; Body 등, 1992) 골흡수와 골교체의 조직학적 결정체로 볼 수 있다(Delmas 등, 1991 ; Kotowicz 등, 1992).

교차결합된 콜라겐 펩타이드의 소변내 분비량을 측정하기 위해서는 골콜라겐의 특정 epitope을 인식하는 항체를 붙여 분석하는 효소면역 측정법(ELISA : enzyme-linked radioimmuno assay)이 효과적이다(Hanson 등, 1992).

특히 MAb(1H11)는 I형 골콜라겐의 교차결합 N-telopeptide에 대해 고도의 친화성 및 특이성을 나타내기 때문에 효소면역 측정법 분석시 항체로 많이 선택되고 있다(Hanson, 1992). 이와 같이 표적 펩타이드는 골콜라겐섬유의 단백질 분해로 인한 산물이므로 소변 내 교차결합 N-telopeptide의 배설량을 측정하는 것은 골흡수율을 측정할 수 있는

직접적이고 효과적인 방법이다(Hanson 등, 1992).

65세 이상의 폐경 후 초기여성을 대상으로 9개월 간격으로 수집한 소변 내 I형 콜라겐의 교차결합 N-telopeptide의 양을 ELISA로 분석한 Gertz 등(1994)의 연구결과 골밀도가 낮을수록 소변 내 골콜라겐 배설량이 증가하였다.

또한, Holland 등(1994)의 연구에서도 estradiol을 처치한 폐경 후 여성의 피질골에서 hydroxylslypyridinoline과 lysylpyridinoline이 유의하게 증가하였으며, 소주골에서도 비슷한 양상을 보였다.

피부에서는 미성숙한 교차결합인 hydroxylysino-*norleucine*의 유의한 감소의 결과를 가져왔으며 척추골과 대퇴골의 골밀도가 증가하였다.

여성의 폐경 후 기간에 따른 피부 콜라겐 양, 피부두겹두께, 중수골지수(*metacarpal index*), 골량의 관계를 연구한 Brincat 등(1987)은 폐경 후 기간이 길어질수록 피부 콜라겐 양, 피부두겹두께, 중수골지수, 골량이 더욱 많이 감소했으며, 그 감소율이 비슷한 경향을 보임으로써 이들 사이에 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다.

이러한 결과는 Newton-John 등(1968), Horsman 등(1972), Lindsay 등(1980), Christiansen 등(1980)의 연구결과와 동일한 것으로, Brincat 등(1987)은 이러한 관련성이 위 변인들에 공통적으로 작용하고 있는 에스트로겐 결핍의 영향 때문인 것으로 설명하고 있다.

특히 Horsman 등(1972)은 다른 요인보다 중수골지수(*cortical area/trabecular area*)가 특히 강하게 골량을 대변해 주고 있는데, 그 이유는 골량이 결합조직(유기질, 골콜라겐)과 골염의 합으로 이루어지며 피부두겹두께나 피부콜라겐, 중수골지수의 공통적 요소가 결합조직이기 때문이라고 설명하고 있다.

또한, 대학생을 대상으로 소변내 N-telopeptide 양을 측정하여 간접적으로 추정한 골콜라겐 양과 피부두겹두께의 관계를 분석한 장 등(1997)의 연구에서도 두 인자 사이에 유의한 상관관계가 있음을

보고하였다.

### III. 결 론

골아세포는 피부를 형성하는 섬유아세포와 동일한 증배업 발생근원을 가지고 있으며, 두 세포가 동일한 유전자를 표현함으로써 동일한 I형 콜라겐을 합성하여 골기질과 피부를 형성하는 주성분이 되고 있다.

따라서, I형 콜라겐으로 이루어진 두 조직의 변화인 연령과 관련된 피부두겹두께의 감소와 골량 감소는 동일한 유전학적 기전에 의해 유발된다고 볼 수 있다.

골량(*bone mass*)은 골기질과 여기에 침착되는 무기질 성분인 칼슘과 인의 복합체인 골염의 양으로 측정된다. 골량의 감소는 여러 원인에 의해 골기질 양과 구조의 변화나 골기질에 침착되는 무기질량의 변화에 의해 초래되는데, 특히 여성의 경우 폐경의 결과로 인해 에스트로겐이 결핍되면 이러한 변화는 급격히 증가하게 된다.

정상적으로도 최대골량을 형성하는 30세 이후에는 골재형성 기전의 불균형으로 골형성률보다 골흡수률이 커지면서 점차 골량이 감소하게 된다. 연령이 더욱 증가함에 따라 골량 감소율은 더욱 증가하게 되고, 동시에 피부위축이 진행되면서 피부두겹두께가 감소하고 피부특성상 투명도가 증가한다는 많은 연구보고가 있어 왔다.

골량감소와 피부두겹두께의 감소는 골조직과 피부조직을 구성하는 공통적인 성분인 콜라겐 양의 감소와 구조상의 변화에 의한 것으로, 소변 내로 배설되는 콜라겐 대사산물인 교차결합 N-telopeptide 양을 측정함으로써 골콜라겐의 양과 골량, 피부두겹두께 사이의 관련성을 파악할 수 있으며, 이미 여러 연구 결과 골량과 피부두겹두께, 골콜라겐 양 변화 사이에 유의한 상관관계가 있음이 밝혀졌다.

정확한 골량의 측정은 임상적으로 골절위험군의



발견과 골절 예방에 매우 중요하다고 알려져 있지만(정호연, 1997), 침습적 방법인 골조직검사는 모든 폐경기 후 여성에게 반복적으로 실시하기 어려운 단점을 가지고 있으며, 비침습적인 검사방법인 골밀도검사는 비용이 많이 든다는 단점을 가지고 있다.

많은 연구결과 골량과 골콜라겐 양, 피부콜라겐 양, 피부두겹두께 사이의 유의한 관련성이 입증된 것을 근거로 하여, 간단하게 피부두겹두께를 측정함으로써 골량을 예측할 수 있다.

따라서, 현재까지 골밀도 검사를 통해서만 진단 내려질 수 있었던 골다공증 질환으로 인한 골절 위험률이 높은 여성을 선별하는 데 있어서 간편하고 비용이 들지 않는 피부두겹두께의 측정이 효과적인 예측요인으로 도움을 줄 수 있다.

위의 고찰을 통해 골다공증 발생의 예측요인으로써 피부두겹두께 측정의 유효성을 객관적으로 판단하기 위해 국내 폐경기 후 여성을 대상으로 골밀도와 피부두겹두께의 관련성을 파악하는 연구가 우선적으로 필요함을 제언한다.

## 참고문헌

- 김근우, 김용훈, 안학자, 윤의성, 조용제, 손동혁. 70세 이상의 대퇴골절자간 골절의 사망률 연구. 대한정형외과학회지. 31권 1호 ; 119-123, 1996
- 이진영, 박희현. 골조송증. 인간과학, 14(4) ; 473-479, 1990
- 임승길, 정현철, 이미경, 김현만, 이현철, 허갑범, 김남현, 박병문. 한국여성의 골조송증 위험인자. 대한내과학회지. 34(4) ; 444-451, 1988
- 임창훈, 정호연, 김상우, 한기욱, 한인권, 민현기. XR-36을 이용한 한국여성의 골밀도 측정. 대한골대사학회지 2(1) ; 50-54, 1995
- 장장필, 서광식, 김영설, 김덕윤, 우정택, 김성운, 양인명, 최영길, 임정은, 조여원, 홍주영. 청년층에서 골대사의 지표로서 이용되는 피부두께의 형성에 관계되는 인자에 대한 연구. 대한골대사학회지 4 ; 50-57, 1997
- 정호연. DXA의 이용과 해석상의 문제점. 내분비대사질환 연수강좌. 경희대학교 내분비 연구소. 1997
- 조수현, 조삼현, 황윤영, 문 현, 이재역, 조석신. 폐경기여성의 혈청 지질농도와 요추 골밀도의 상관관계. 대한산부인과학회지, 37(6), 1175-1178, 1994
- 통계청. 1997
- Alberts B, Bray K, Lesis Y. Cell-cell adhesion and the extracellular matrix. Molecular Biology of the Cell. NY, Carland Publishing, 673-715, 1983
- Albright F, Smith P, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. J Am Med Asso. 116 ; 2465, 1941
- Allen LH, Wood RJ, Calcium and phosphorus. In : Shils ME, Olson JA, Shike ME, eds. : Modern Nutrition in Health and Disease. 8th ed, 144-163, Lea & Febiger, 1994
- Bailey AJ, Sims TJ. Chemistry of the collagen cross-links : nature of the cross-links in the polymorphic forms of dermal collagen during development. Biochem J 153 ; 211-215, 1976
- Bailey AJ. The chemistry of natural enzyme-induced cross-links of protein. Amino Acids 1 ; 293-306, 1991
- Bayreuther K, Rodemann HP, Hommel R, Dittmann K, Albiez M, Francz PI. Humans skin fibroblasts in

- in vitro differentiate along a terminal lineage. Proc Natl Acad Sci USA 85 ; 5112-5116, 1988
- Bayreuther K, Franz PI. Aging in the human dermal fibroblast stem cell system in vivo and in vitro ; in Molecular biology of aging. 205-215(Liss, NY 1990)
- Black MM, Bottoms E, Shuster S. Skin collagen content and thickness in systemic sclerosis. British J Dermatol 83 ; 552, 1970a
- Black MM, Shuster S, Bottoms, E. Osteoporosis, skin collagen, and androgen. British Medical Journal. 4 ; 773-774, 1970b
- Black MM, Shuster S, Bottoms, E. Skin collagen and thickness in simple obesity. Brit Med J 4 ; 149, 1972a
- Black MM, Shuster S, Bottoms, E. Skin collagen and thickness in hyperthyroidism and myxoedema. Clin Endo 1 ; 253, 1972b
- Black MM, Shuster S, Bottoms, E. Skin collagen and thickness in acromegaly and hypopituitarism. Clin Endo 1 ; 259, 1972c
- Black MM, Shuster S, Bottoms, E. Skin collagen and thickness in Cushing's syndrome. Archiv fur Dermatologische Forschung 246 ; 365, 1973
- Body JJ, Delmas PD. Urinary pyridinium cross-links as markers of bone resorption in tumor-associated hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 74 ; 471-475, 1992
- Brincat M, Moniz CJ, Studd JWW, Darby A, Mages A, Emburey G, Versi E. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. Br J Obstet Gynaecol. 92 ; 256-259, 1985
- Brincat M, Yuen AWT, Studd JWW, Montgomery J, Magos AL, Savvas M. Response of skin thickness and metacarpal index to estradiol therapy in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 70 ; 538, 1987
- Brincat M, Kabalan S, Studd JWW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. J Obstet Gynecol 70 ; 840-845, 1987
- Chappard D. Les cellules osseuses ; in Teot, Vidal, Dossa, Le tissu osseux, 47-56(Vigot-Sauramps, Montpellier, 1989)
- Chappard D, Alexandre CH, Robert JM, Riffat G. Relationships between bone and skin atrophies during ageing. Acta anatomica. 141 ; 239-244, 1991
- Christiansen C, Christiansen MS, McNair P. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. Lancet ii ; 1151, 1980
- Colwell A, Eastell R, Assiri AMA, Russell RGG. Effects of diet on deoxypyridinoline excretion. In : Christiansen C, Overgaard K(eds.), Osteoporosis 1990. Third International Symposium on Osteoporosis. October 14-20. Copenhagen, Denmark, Osteopress ApS, 590-591, 1990
- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover : Methodology and clinical use in osteoporosis. Am J Med 91(Suppl. 5B) ; 59S-63S, 1991
- Eastell R, Riggs BL. Diagnostic evaluation of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 17 ; 547-571, 1988
- Eastell R, Calvo MS, Burritt MF, Offord KP, Russell RG, Riggs BL. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab

74 ; 487-494, 1992

- Epstein EH.  $\alpha 1(\text{III})3$  Human skin collagen : Release by pepsin and preponderance in fetal life. J Biol Chem 249 ; 325-341, 1974
- Eyre DR. Cross-link maturation in bone collagen. In : Veis A(ed). The Chemistry and Biology of Mineralized Connective Tissues. Elsevier, Amsterdam, 51-55, 1981
- Eyre DR. New biomarkers of bone resorption(editorial). J Clin Endocrinol Metab 74 ; 470A-470C, 1992
- Fincato G, de Leonardis V, Abbiati G, Branof ML, Bartucci F. Urinary excretion of pyridinoline and deoxypridinoline : Circadian rhythm. Bone Miner 17(Suppl. 1) 132 ; abstract 239, 1992
- Fleischmajer R, Gay S, Meigel WM, Perlish JS. Collagen in the cellular and fibrotic stages of scleroderma. Arthritis Rheum 21 ; 418-428, 1978
- Gerts BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK, Chesnut CH, Eyre DR. Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross-linked collagen peptides in urine. J Bone Miner Res 9 ; 135-142, 1994
- Grynspas MD, Holmyard D. Changes in quality of bone mineral on aging and in disease. Scanning Microsc. 2 ; 1045-1054, 1988
- Gillespy T III, Gillespy MP. Metabolic bone disease, osteoporosis. Radio Clin N. Am. 29 ; 77, 1991
- Hall DA. Gerontology : collagen disease. Clin Endocrinol Metab 2 ; 23, 1981
- Han, IK, Cho, NH. Osteoporosis in Korea. The Third symposium for Osteoporosis in Seoul. 47-64, 1995
- Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption : Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. J Bone Miner Res 7 ; 1251-1258, 1992
- Holland EFN, Studd JWW, Mansell JP, Leather AT, Bailey AJ. Changes in collagen composition and cross-links in bone and skin of osteoporotic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implants. J Obstet Gynecol 83 ; 180-183, 1994
- Horsman A, Kirby PA. Geometric properties of the second metacarpal. Calcif Tissue Res 10 ; 289, 1972
- Huerre C, Junien C, Weil D, Chu ML, Morabito M, Van Cong M, Myers JC, Foubert C, Gross MS, Prockop DJ, Boue A, Kaplan JC, Chapelle de la A, Ramirez, F. Human type I procollagen genes are located on different chromosomes. Proc Nant Acad Sci USA 79 ; 6627-6630, 1972
- Jika RL, Harga G, Girasole G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss : Mediation by IL-6. Science 257 ; 88-91, 1992
- Junquiera LCU, Montes GS, Martins JEC, Joazerio PP. Collagen distribution. A histochemical and ultrastructural study. Histochemistry 79 ; 397-401, 1983
- Kotowicz MA, Jones JD, O'Fallon WM, Eriksen E, Eastell R, Riggs BL. Total 24-hour pyridinium cross-link excretion correlates with cancellous bone resorption rate. Bone Miner 17(Suppl. 1) 139 ; Abstract 258, 1992
- Lever WF, Schaumburg-Lever G. In : Histopathology of the skin, 6th ed. Philadelphia : Lippincott, 29-30, 1983
- Linsay R, Hart DM, Forrest C. Prevention of spinal osteoporosis on oophorectomised women. Lancet ii ; 1151, 1980

- Little PJ, de Wardener HE. Lancet *i* ; 1145, 1962
- Lovell CR, Smolenske KA, Duance VC, Light ND, Young S, Dyson M. Type I and III collagen content and fibre distribution in normal human skin during ageing. Br J Derm. *117* ; 419-428, 1987
- Mbyi-muamba JM, Dequeker, J. Age and sex variations of bone matrix proteins in Wistar rats. Growth *47* ; 301-315, 1983
- McConkey B, Fraser GM, Blight AS, Whiteley H. Transparent skin and Osteoporosis. Lancet *3* ; 693, 1963
- McConkey B, Fraser GM, Blight AS. Transparent skin and osteoporosis, a study in patients with rheumatic disease. Ann Rheum Dis. *24* ; 219, 1965
- Meema HE, Shppard RH, Rapoport A. Roentgenographic visualization and measurement of skin thickness and its diagnostic application in acromegaly. Radiology *82* ; 411, 1964
- Nordin BEC. Diagnosis procedures in disorders of calcium metabolism. Clin Endocrinol(Oxf) *8* ; 55-67, 1978
- Newton-Hohm HG, Morgan DF. Osteoporosis disease or senescence? Lancet *i* ; 232, 1968
- Parfitt AM. Bone remodeling : relationships to the amount and structure of bone and the pathogenesis and prevention of fractures : in Riggs BL, Melton LJ III, Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management. 45-99(Raven Press, NY 1988)
- Pinkus H, Mehregan AH. In : A guide to dermatohistopathology 3rd ed. NY : Appleton-Century-Crofts, 76, 1981
- Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook, PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. a twin study. J Clin Invest *80* ; 706-710, 1987
- Ramirez F. Human type I procollagen genes are located on different chromosomes. Proc Natn Acad Sci USA *79* ; 6627-6630, 1972
- Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, Davies KM, Keshawarz N, Henders S. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. J Bone Miner Res *3* ; 133-144, 1983
- Reddi AH, Gay R, Gay S, Miller EJ. Transitions in collagen types during matrix-induced cartilage, bone and bone marrow formations. Proc. natn. Acad. Sci. USA *74* ; 5589-5592, 1974
- Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. New Engl J Med *314* ; 1676-1686, 1986
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis : Estrogen deficiency causes type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in ageing men. J Bone Miner Res. *13* : 763-773, 1998
- Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxy terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. J Bone Miner Res *2* ; 427-436, 1987
- Salomon E, Hiorns LR, Cheah KSE. Regional localization of the human  $\alpha 2(I)$  collagen gene on chromosome 7 by molecular hybridation. Cytogenet Cell Genet *35* ; 64-66, 1983
- Savvas M, Treasure J, Studd J, Fogelman I, Moniz C, Brincat M. The effect of anorexia nervosa on skin thickness, skin collagen and bone density. Brit J Obstet and Gynecol *96* ; 1392-1394, 1989
- Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Marked diurnal variation in urinary excretion of

- pyridinium cross-links in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 74 ; 476-480, 1992
- Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. New Engl J Med 320 ; 554-558, 1989
- Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, Ratcliffe A, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 74 ; 481-486, 1992
- Smith DM, Nance WE, Kang KW, Christian JC, Johnston CC. Genetic factors in determining bone mass. J Clin Invest 52 ; 2800-2808, 1973
- Shuster S, Black MH, Bottoms E. Skin collagen and thickness in women with hirsutes. Br Med J 4 ; 772, 1970
- Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. Br J Dermatol 93 ; 639-643, 1975
- Sims TJ, Bailey AJ. Quantitative analysis of collagen and elastin cross-links using a single-column system. J Chromatogr 582 ; 49-55, 1992
- Stevenson CJ, Bottoms E, Shuster S. Skin collagen in osteogenesis imperfecta. Lancet i ; 860-861, 1970
- Studd JWW, Thom MH. Estrogen and endometrial cancer. Progress in Obstet and Gynecol. Edited by JWW Studd. London, Churchill Livingstone, 182-198, 1981
- Uebelhart D, Gineyts E, Chapuy MC, Delmas PD. Urinary excretion of pyridinium cross-links : A new marker of bone resorption in metabolic bone disease. Bone Miner 8 ; 87-96, 1990
- Uebelhart K, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD. Effects of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. J Clin Endocrinol Metab 72 ; 367-373, 1991
- Uitto J, Teir H, Mustakallia K. Corticosteroid-induced inhibition of the biosynthesis of human skin collagen. Biochem Pharmac 2 ; 2161-2167, 1972
- Van Keep PA, Kellerhais JM. The Ageing Women. Front Horm Res. 2 ; 160, 1973
- Veis A. Self-assembly of collagen molecules and fibrils ; in Self assembling architecture. 129-141(Liss, NY 1988)
- White M, Godfree V, Prudie DW. Hormone replacement therapy. 26, London : Churchill Livingstone. 1992