

## 노화와 호르몬: 에스트로젠, 부갑상선호르몬과 골대사

울산대학교 의과대학 내과학교실

김 기 수

Aging and Hormone :  
Estrogen, Parathyroid hormone and Bone Metabolism

Ghi Su Kim, M.D.

Division of Endocrinology, Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

## 노화와 골다공증

노화가 골대사에 미치는 주요 증상은 골소실의 증가에 의한 골다공증이다. 그림1에서 보여주는바와 같이 여성과 남성에서 일어나는 골소실의 형태는 다르다. 여성에서는 두단계의 골소실이 일어나는데 반하여 남성에서는 한 단계의 골소실만 일어난다. 즉 여성에서는 20대에 최고골량이 형성된 후에 폐경전까지는 이 골량을 잘 유지하며 폐경이 되면서 급격한 골소실이(1년에 2-3%의 소주골소실) 약 10년간 진행된다(rapid bone loss). 이후에는 서서히 골소실이 진행되며 이는 죽는날까지 계속된다(slow bone loss). 남성에서는 여성에서 폐경후에

보이는 급격한 골소실은 보이지 않고 후에 서서히 일어나는 골소실만 나타난다. 서서히 진행되는 골소실에 의해서 남녀 모두에서 소주골의 20-30%, 피질골의 20-30%가 소실된다.

## 골다공증의 종류와 원인

골다공증은 폐경후에 일어나는 제1형골다공증과 70세후 고령에서 발생하는 제2형골다공증으로 분류된다. 제1형골다공증은 1941년 알브라이트등이 처음으로 에스트로젠의 부족이 원인이라고 주장하였으며 이는 후에 난소적출술을 시행받은 환자에서 에스트로젠의 투여로 골소실이 방지되는 것을 관찰하면서 더욱 더 확실시되었다. 에스트로젠의 부족은 조골세포와 말초단핵세포로부터

interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), tumor- necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )의 분비를 증가시키고 파골세포의 형성과 활동을 증가시킴으로서 골흡수를 증가시키게 된다<sup>1)</sup>. 그러나 이때 뒤쫓아 일어나는 골형성은 다소 증가하지만 골흡수의 증가를 쫓아가지 못하므로 결국은 골소실이 일어나게 된다. 실제로 653명의 불란서여성에서 시행한 골대사 생화학지표를 보면 폐경후에 골형성지표는 45%증가한 반면에 골흡수지표는 90%의 증가를 보였는데

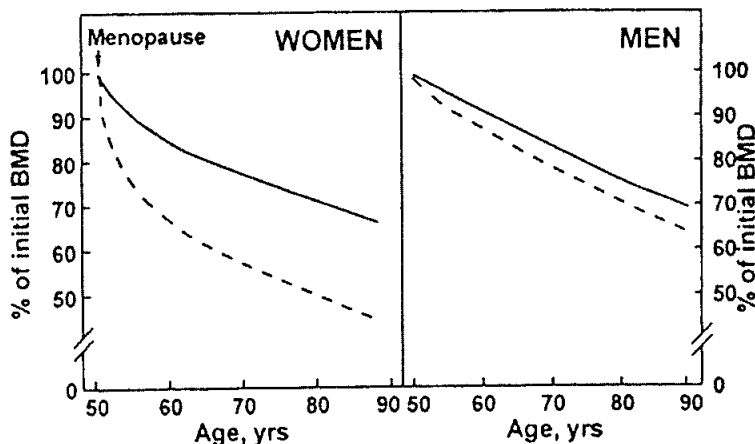


Fig. 1. 연령의 증가에 따른 골량의 변화

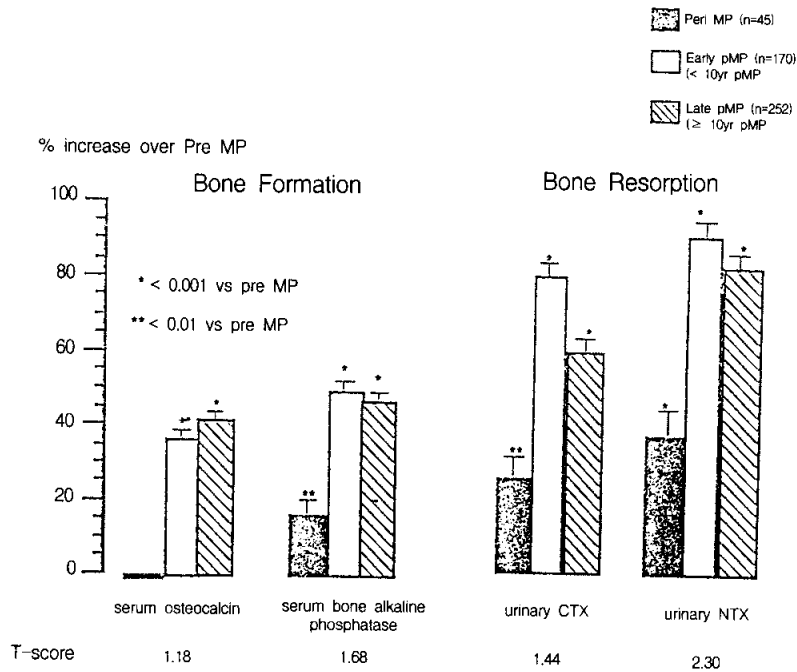


Fig. 2. 폐경후 여성에서 골대사생화학지표의 변화

이는 폐경후 증가하는 골흡수와 골형성간에 상당한 불균형이 있음을 알 수 있다(Fig. 2)<sup>2)</sup>.

그 원인이 잘 밝혀진 제1형골다공증과는 달리 제2형골다공증의 원인은 아직도 잘 모르는 실정이다. 그러나 적어도 부갑상선호르몬이 일부는 관여할 것이라는 많은 자료가 제시되고 있다. 즉 노인 여성에서 혈청의 부갑상선호르몬(PTH)이 증가할 뿐 아니라 골대사지표도 의외로 증가하며, 부갑상선호르몬과 골대사지표간에 좋은 상관관계가 관찰되었다<sup>3)</sup>. 또한 이들의 정맥에 칼슘을 투여하면 부갑상선호르몬의 분비가 억제되면서 골대사지표도 감소하여 노인과 젊은 여성간의 차이는 없어진다<sup>4)</sup>.

이러한 소견은 노인에서 일어나는 골흡수의 증가에 부갑상선호르몬이 중요한 역할을 하는 것으로 짐작된다. 남성에서도 비슷한 소견이 관찰된다. 즉 남성노인에서 젊은 남성에 비하여 골흡수지표와 부갑상선호르몬이 증가한다. 따라서 남녀노인에서 서서히 일어나는 골소실의 상당부분은 부갑상선호르몬의 증가에 기인할 것으로 생각된다.

#### 노화와 부갑상선호르몬의 증가

노인이 되면 왜 부갑상선호르몬이 증가하는가? 노인에서는 신장에서 칼슘을 보존하고 장에서 칼슘을 흡수

Table 1. 나이와 칼슘섭취에 따른 부갑상선호르몬과 골흡수지표의 차이

variables	young women	elderly women	
		Usual Ca diet	High Ca diet
n	12	15	13
Age	30±1.3	71±0.7	68.3±0.6
Diet	918±56	815±75	2414±72*
Serum PTH(pmol/l)	2.01±0.16	3.41±0.27*	2.18±0.17
Urine PYD(nmole/mmolCr)	43.7±1.8	51.7±3.0*	43.1±2.6
UrineDPD(nmole/mmol Cr)	10.9±0.4	14.2±0.9*	10.7±0.7

for difference from young group: \*p<0.05, +p<0.005

하는 능력이 감소된다<sup>5-8)</sup>. 장에서의 칼슘흡수의 감소는 비타민 D의 섭취나 피부에서 비타민 D 생성의 부족으로 인한 비타민 D의 부족, 신장에서 활성비타민 D의 형성의 장애<sup>7-9)</sup>, 장에서의 비타민 D수용체의 감소<sup>10)</sup> 등에 기인한다. 이러한 칼슘항상성(homeostasis)의 장애로 인하여 노인은 더 많은 칼슘을 섭취해야만 음성칼슘균형(negative calcium balance)의 발생을 막을 수 있다. 칼슘균형연구에 의하면 폐경전여성은 하루 1000mg의 칼슘을 섭취해야만 제로칼슘균형(zero calcium balance)을 유지할 수 있는데 반하여 폐경후여성은 하루 1500mg의 칼슘이 필요하다<sup>11)</sup>. 그러나 일반적으로 노인에서의 평균 칼슘섭취량은 하루 500mg에 지나지 않으므로 현저한 칼슘부족상태를 초래하게된다. 이러한 칼슘부족은 부갑상선호르몬의 분비를 증가시킴으로서 골소실을 초래하게된다. 실제로 노인에게 충분한 칼슘을 공급하면 골소실이 감소된다. 이러한 사실은 McKane<sup>12)</sup>의 연구에서도 잘 뒷바침된다(Table 1). 그들은 평소대로 적은양의 칼슘을 섭취하는 폐경전여성, 평소대로 적은양의 칼슘을 섭취하는 폐경후여성, 충분한 칼슘을 보충받은 폐경후여성의 3그룹에서 혈청 부갑상선호르몬과 골흡수지표를 측정하여 비교하여 보았더니 칼슘보충을 받지 않은 폐경후여성에서는 부갑상선호르몬과 골흡수지표가 모두 증가한 반면에 칼슘을 보충받은 폐경후여성에서는 부갑상선호르몬과 골흡수지표가 증가하지않아 폐경전여성과 차이가 없었다.

### 부갑상선호르몬의 작용과 그 기전

부갑상선호르몬은 뼈와 신장에 있는 특수세포에서의 작용을 조절함으로써 혈액의 칼슘과 인의 농도를 조절한다. 즉 (I) 뼈로부터 칼슘과 인의 유리를 촉진하고 (II) 사구체에서 여과된 칼슘의 재흡수를 촉진하고 인의 재흡수를 억제하며 (III) 신장에서 1,25(OH)<sub>2</sub>D의 생성을 촉진함으로써 장에서의 칼슘과 인의 흡수를 증가시킨다. 이러한 작용의 결과로 혈액의 칼슘은 올라가고 인은 내려간다.

부갑상선호르몬은 표적세포막에 있는 수용체와 결합하여 제2전령을 생성함으로써 부갑상선호르몬의 여러 가지 작용이 나타나게 된다. 부갑상선호르몬이 수용체와 결합하는 것은 부갑상선호르몬의 N-말단 쪽의 34 residue이다. C-말단부위의 작용은 잘 모른다. 부갑상선호르몬이 부갑상선호르몬수용체와 결합하면 Gs로 불리

우는 세포내 단백으로부터 GDP(guanosine diphosphate)가 유리되고 대신 GTP가 Gs에 결합하게 된다. GTP-Gs는 membrane-bound adenylate cyclase를 자극하여 cAMP가 형성되고 이 cAMP는 cAMP-dependent protein kinase A의 regulatory subunit에 붙는다. 이 결합은 regulatory unit을 protein kinase의 catalytic subunit로부터 분리시킨다. 이 떨어진 free catalytic subunit은 표적 단백질에 들어있는 serine과 threonine을 인산화 시킨다. cAMP 이외에 phosphatidylinositol과 세포내 칼슘(intracellular Ca)이 부갑상선호르몬의 제2전령으로 작용한다.

부갑상선호르몬의 뼈에 대한 작용은 부갑상선호르몬이 조골세포에서 PKA 경로에 의하여 IL-6와 IL-11의 생성을 증가시키고<sup>13)</sup>, 이들이 파골세포의 생성과 활동을 증가시킴으로서 골흡수를 증가시키는 것으로 알려지고 있다. 부갑상선호르몬에 의한 골흡수는 주로 피질골에서 일어난다.

### 에스트로젠부족과 부갑상선호르몬증가와와의 관계

여성에서 폐경후에 일어나는 급격한 골소실은(제1형 골다공증) 에스트로젠의 부족에 의하여 발생하고 이후에 서서히 일어나는 골소실은(제2형 골다공증) 부갑상선호르몬의 증가에 기인하는 것으로 설명되고 있는데 그렇다면 에스트로젠의 부족과 부갑상선호르몬의 증가와는 어떤 관계가 있는가? 이론적으로 전혀 관계가 없을 수도 있고 부분적인 관계가 있을 수도 있고 완벽한 원인 결과의 관계가 성립될 수도 있다.

다소 놀랍게도 최근의 연구결과는 에스트로젠의 부족이 부갑상선호르몬의 증가를 일으킨다는 것을 뒷바침한다. Prestwood 등<sup>14)</sup>은 80세이상의 노인에게 에스트로젠을 투여한 결과 골대사생화학지표가 정상으로 돌아옴을 관찰하였다. 또한 McKane 등<sup>15)</sup>은 폐경전 젊은 여성군(A), 치료받지 않은 노인여성군(B), 에스트로젠으로 치료받은 노인여성군(C)에서 비교한 결과 나이에 관계없이 에스트로젠이 충분하면(A,C군) PTH나 골흡수지표는 증가하지않으며, 에스트로젠이 부족하면(B군) 부갑상선호르몬과 골흡수지표가 증가함을 관찰하였다. Khosla 등<sup>3)</sup>의 연구에서도 에스트로젠으로 치료받지 않은 폐경후 여성에서는부갑상선호르몬과 골흡수지표가 점차 증가하지만 에스트로젠치료를 받은 폐경후 노인에서는 증가하지않았다. Heshmati 등<sup>16)</sup>은 에스트로젠이

아주 낮은 노인 여성에게 아로마타제(aromatase) 억제제를 투여하여 안드로젠이 에스트로젠으로의 전환을 억제한 결과 골흡수지표가 약 15% 증가함을 관찰하였다. 이는 매우 낮은 농도의 에스트로젠이라도 골대사에 중요한 역할을 함을 보여준다.

### 왜 에스트로젠부족의 초기에는 골소실이 급격히 진행하고 후기에는 서서히 진행되는가?

폐경후부터 죽는날까지 일어나는 골소실이 에스트로젠의 부족에 기인하는 것이라면 어떻게 초기에는 에스트로젠부족이 빠른 골소실을 초래하고 후기에는 골소실이 서서히 일어나는지가 궁금하게된다. 이에 대하여 살펴보고자한다. 에스트로젠의 부족은 직접 골세포(조골세포, 파골세포)에 작용하여 골회전을 증가시키는 것으로 알려지고 있다. 그러나 새로운 개념으로 에스트로젠의

부족은 칼슘항상성을 통하여 간접적으로 골회전에 관여한다고도 생각한다<sup>17)</sup>. 즉 폐경후에는 장에서의 칼슘흡수가 감소하고 신장에서 칼슘배설이 증가함으로써 음성 칼슘균형이 초래되고 이는 부갑상선의 호르몬을 증가함으로써 골회전을 증가시킨다. Gallegher 등<sup>7)</sup>은 폐경후 골다공증환자를 에스트로젠으로 치료하면 혈청  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 치와 칼슘흡수가 증가됨을 관찰하였다. 혈청  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 증가는 비타민D결합단백[*vitamin D binding protein*]의 증가에 기인한다는 보고도 있고 유리  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 증가라는 보고도 있다. Gennari 등<sup>18)</sup>은 난소절제술을 시행받은 환자들에서 수술전후에  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 에 대한 칼슘흡수의 반응을 비교 관찰하였는데 수술후 에스트로젠이 부족한 경우에 비타민 D에 대한 반응이 감소하는 것을 관찰하면서 에스트로젠이 직접 칼슘흡수에 관여함을 시사하였다. 이렇게 에스트로젠부족에 의하여 초래되는 부갑상선호르몬의 증가는 에스트로젠의 급격한 감소로

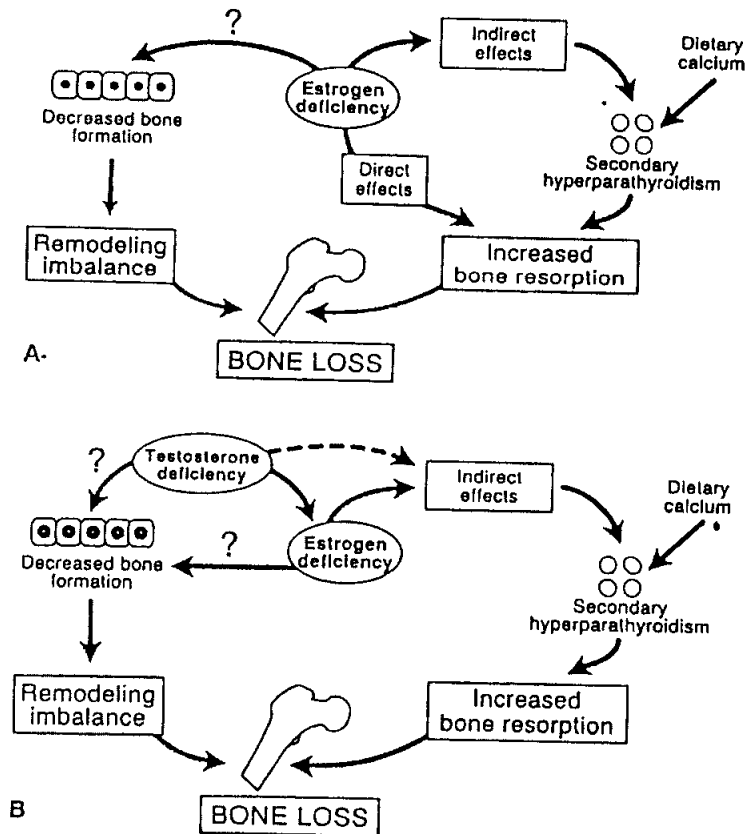


Fig. 3. 남녀에서의 노화에 따른 골소실의 기전

골소실이 현저히 일어나는 시기에는 별로 나타나지 못하다가 에스트로젠부족에 의한 빠른 골소실이 어느정도 진행된 후에야 현저하게 나타남으로서 골소실이 서서히 일어나게 된다고 설명한다.

### 남성에서의 골소실

남성에서는 여성과 달리 나이가 들어도 남성호르몬의 감소가 매우 서서히 일어나기 때문에 폐경후여성에서 경험하는 급격한 골소실을 경험하지 않고 서서히 일어나는 골소실만 겪게된다. 즉 여성에서는 폐경후 수년내에 에스트로젠이 80-85%이상 감소하지만 남성에서는 10년에 15%의 감소가 일어난다. 남성에서 노화에 따라 일어나는 골소실도 여성의 제2형골다공증에서 일어나는 골소실의 기전과 마찬가지로 에스트로젠의 부족과 이로 인한 부갑상선호르몬의 증가에 기인한다고 주장하기도 한다.

남성에서 고환은 주로 테스토스테론을 생성하며 테스토스테론은 지방조직이나 근육등의 말초조직에서 아로마타제에 의하여 에스트라디올(estradiol), 에스트론(estrone)등의 에스트로젠으로 전환된다. 최근의 보고에 따르면 에스트로젠이 남성에서도 골량을 유지하는데 중요한 역할을하는 것으로 밝혀지고있다. Smith등<sup>19)</sup>은 에스트로젠수용체유전자(ER gene)에 homozygous null mutation을 가진 28세 남성에서 혈청의 테스토스테론이 정상이고 에스트로젠은 높음에도 불구하고 심하게 골소실이 있는 것을 발견하였다. 또한 Carini 등<sup>20)</sup>과 Morishima등<sup>21)</sup>은 각기 아로마타제유전자에 null homozygous mutation을 가진 젊은 남자의 골감소증이 에스트로젠으로 치료후 골량이 증가함을 보고하였다. 이 세 경우는 모두 테스토스테론은 충분한대도 불구하고 에스트로젠이 부족하기때문에 최고골량의 형성에 장애가 생긴 경우이다. 이러한 현상은 노인 남성에서 일어나는 골소실에도 적용될 것으로 생각된다.

Vanderschueren등<sup>22)</sup>은 나이가 든 수컷 쥐(male rats)에 고환절제술(orchietomy)을 하거나 아로마타제억제제를 투여한 후 골밀도를 측정하여 비교하였는데 두 군간에 골밀도의 차이를 관찰하지 못하였다. 이는 안드로젠(androgen)에서 에스트로젠으로의 전환이 뼈를 유지하는데 매우 중요함을 시사한다.

젊은 나이에서 노인에 이르기까지 다양한 나이의 1410명의 남성에서 시행한 최근의 연구결과를 보면 혈

청 유리 테스토스테론보다는 유리 에스트로젠농도가 골밀도와 더 좋은 상관관계가 있음을 보였다. 또한 다른 원인이 밝혀지지않은 남성 골다공증환자에서 평균 혈청 테스토스테론은 정상이지만 평균 혈청 에스트로젠이 현저히 낮게 나타났다. 이러한 자료는 남성에서도 여성에서와 마찬가지로 노화에 따른 골소실의 원인으로 에스트로젠이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

### 요 약

연령이 증가함에 따라 서서히 발생하는 골소실의 원인과 그 기전은 아직도 잘 규명되고있지않다. 그러나 노화에 따른 칼슘불균형으로 일어나는 부갑상선호르몬의 증가가 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 최근 이러한 칼슘불균형과 부갑상선호르몬의 증가가 에스트로젠의 부족에 기인할 가능성이 여성은 물론 남성에서도 시사되고 있다(Fig. 3)

### REFERENCES

- 1) Horowitz MC: Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 260:626-627, 1993
- 2) Gamero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M, Delmas PD: Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:337-349, 1996
- 3) Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ III, Riggs BL: Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1522-1527, 1997
- 4) Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S: Role of parathyroid hormone in mediating nocturnal and age-related increases in bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3304-3310, 1995
- 5) Avioli LV, McDonald JE, Lee SW: The influence of age on the intestinal absorption of <sup>47</sup>Ca in women and its relation to <sup>47</sup>Ca absorption in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest* 44:1960-1967, 1965
- 6) Bullamore JR, Gallagher JC, Wilkinson R, Nordin BEC, Marshall DH: Effect of age on calcium absorption. *Lancet* 2:535-537, 1970
- 7) Gallagher JC, Riggs BL, Esman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF: Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: Effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest* 64:729-736, 1979

- 8) Ireland P, Fordtran JS: *Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion.* *J Clin Invest* 52:2672-2681, 1973
- 9) Tsai K-S, Heath H III, Kumar R, Riggs BL: *Impaired vitamin D metabolism with aging in women: Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis.* *J Clin Invest* 73:1668-1672, 1984
- 10) Ebeling PR, Sandgren ME, DiMagno EP, Lane AW, DeLuca HF, Riggs BL: *Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women.* *J Clin Endocrinol Metab* 75:176-182, 1992
- 11) Heaney RP, Recker RR, Saville PD: *Menopausal changes in calcium balance performance.* *J Lab Clin Med* 118:337-343, 1978
- 12) McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL: *Role of calcium intake in modulating age related increases in parathyroid function and bone resorption.* *J Clin Endocrinol Metab* 81:1699-1703, 1996
- 13) Kim GS, Kim CH, Choi CS, Park JY, Lee K-U: *Involvement of different second messengers in parathyroid hormone- and interleukin-1-induced interleukin-6 and interleukin-11 production in human bone marrow stromal cells.* *J Bone Miner Res* 12:896-902, 1997
- 14) Prestwood KM, Pillbeam CC, Burleson JA, Woodiel FN, Delmas PD, Deftos LJ, Raisz LG: *The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women.* *J Clin Endocrinol Metab* 79:366-371, 1994
- 15) McKane RW, Khosla S, Risteli J, Robins SP, Muhs JM, Riggs EL: *Role of estrogen deficiency in pathogenesis of secondary hyperparathyroidism and increased bone resorption in elderly women.* *Proc Assoc Am Physicians* 109:174-180, 1997
- 16) Heshmati HM, Khosla S, Robins SP, Geller N, McAlister CA, Riggs BL: *Endogenous residual estrogen levels determine bone resorption even in late postmenopausal women.* *J Bone Miner Res* 12:S121, 1997
- 17) Prince RL: *Estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis.* *Endocr Rev* 15:301-309, 1994
- 18) Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, Civitelli R: *Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D in oophorectomized women.* *J Clin Endocrinol Metab* 71:1288-1293, 1990
- 19) Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS: *Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man.* *N Engl J Med* 331:1056-1061, 1994
- 20) Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER: *Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency.* *N Engl J Med* 337:91-95, 1997
- 21) Morishima A, Grumbach MM, Bilezikian JP: *Estrogen markedly increases bone mass in an estrogen deficient young man with aromatase deficiency.* *J Bone Miner Res* 12:S126, 1997
- 22) Vanderschueren D, Van Herck E, Nijs J, Edereen AGH, DeCoster R, Bouillon R: *Aromatase inhibition impairs skeletal modeling and decreases bone mineral density in growing male rats.* *Endocrinology* 138:2301-2307, 1997