



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2019년 2월

박사학위논문

폐경기 여성의  
혈중 호중구-림프구 비 및  
혈소판-림프구 비와 골밀도와의  
연관성

조선대학교 대학원

보건학과

이 산 휘

폐경기 여성의  
혈중 호중구-림프구 비 및  
혈소판-림프구 비와 골밀도와의  
연관성

The relationship of neutrophil-lymphocyte ratio  
and platelet-lymphocyte ratio with bone  
mineral density in Korean postmenopausal  
women

2019년 2월 25일

조선대학교 대학원

보건학과

이산휘

폐경기 여성의  
혈중 호중구-림프구 비 및  
혈소판-림프구 비와 골밀도와의  
연관성

지도교수 최 성 우

이 논문을 보건학 박사학위신청 논문으로 제출함

2018년 10월

조선대학교 대학원

보 건 학 과

이 산 회

# 이산휘의 박사학위논문을 인준함

위원장	조선대학교	교수	박 종 인
위 원	조선대학교	교수	류소연 인
위 원	전남대학교	교수	신민호 인
위 원	조선대학교	교수	한미아 인
위 원	조선대학교	교수	최성우 인

2018년 12월

조선대학교 대학원

## 목 차

표 목차 .....	iii
Abstract .....	iv
I. 서론 .....	1
II. 연구 대상 및 방법 .....	3
A. 연구 대상 및 자료 .....	3
B. 조사 변수 .....	4
C. 분석 방법 .....	6
III. 연구 결과 .....	7
1. 일반적 특성 .....	7
2. 골밀도 .....	9
3. NLR 사분위에 따른 일반적 특성 .....	10
4. NLR 사분위에 따른 골밀도 .....	12
5. PLR 사분위에 따른 일반적 특성 .....	13
6. PLR 사분위에 따른 골밀도 .....	15
7. NLR과 골밀도 사이의 관련성 .....	16
8. PLR과 골밀도 사이의 관련성 .....	18

IV. 고찰 .....	20
V. 요약 및 결론 .....	23
참고문헌 .....	24

## 표 목차

Table 1. General characteristics of subjects .....	8
Table 2. BMD of subjects .....	9
Table 3. General characteristics of subjects by the NLR quartiles 11	
Table 4. BMD by the NLR quartiles .....	12
Table 5. General characteristics of subjects by the PLR quartiles 14	
Table 6. BMD by the PLR quartiles .....	15
Table 7. The ANCOVA for BMD by the NLR quartiles .....	17
Table 8. The ANCOVA for BMD by the PLR quartiles .....	19

## ABSTRACT

The relationship of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with bone mineral density in Korean postmenopausal women

San-Hui, Lee

Advisor : Prof. Seong-Woo, Choi M.D., Ph.D

Department of Health Science

Graduate School of Chosun University

**Objectives:** This study was conducted to assess the relation of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) with bone mineral density (BMD) in Korean postmenopausal women.

**Methods:** Total 407 postmenopausal women who visited a hospital participated in this study. The BMD, NLR and PLR were measured in participants who met the detailed inclusion criteria. We analyzed the relationships among NLR, PLR and BMD using analysis of covariance (ANCOVA). All statistical tests were performed by SPSS 12.0(SPSS Inc., USA); a 2-sided  $P < 0.05$  indicated statistical significance.

**Result:** After adjusted for age, height, weight, current smoking, monthly drinking, exercise and daily coffee consumption, hypertension, use of analgesics, use of antibiotics, use of nutritional supplements, use of steroids and history of surgery(Model 3), the mean values of lumbar BMD were negatively associated with the NLR quartiles (p-value: 0.040, p for trend: 0.005). However, there were no significant association among lumbar BMD, femur neck BMD and PLR.

**Conclusion:** The mean values of lumbar BMD were negatively associated with the NLR quartiles in Korean postmenopausal women. However, the mean values of PLR were not associated with lumbar and femur neck BMD.

**KEY WORDS:** Neutrophil-lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio, Bone mineral density, Postmenopausal women

## I. 서론

염증반응은 조직이나 생체에 화학적 물질이나 세균 감염 또는 물리적 작용 등의 침습이 가해질 때 기질적 변화를 가져오면 그 손상부위를 방어하고 항상성을 유지하고 조절한다[1,2]. 하지만 이런 반응이 만성화가 되면 염증 사이토카인류(IL-6, granulocyte macrophage colony stimulating factors [GM-CSF], interleukin[IL]-1, tumor necrosis factor-alpha [TNF- $\alpha$ ], 아라키돈산대사물(prostaglandins, leukotriene, lipoxin), 혈관 활성아민류(norepinephrine), 활성산소종(reactive oxygen species), 산화질소(nitric oxide, NO), 혈소판활성인자 등 여러가지 염증 매개 물질들을 분비하여 장기적으로 자극을 받아 만성적 염증질환이 발생한다[3-6]. 이러한 만성적 염증은 동맥경화, 뇌졸중등 혈관질환에도 증가하며 예측인자로 사용된다[7,8]. 또한 만성적 염증에 의해 골 형성 인자(bone morphogenic protein(BMP)-2, BMP-4)가 분비되어, 파골세포의 분화, 증식, 활성화를 촉진시켜 골다공증을 유발시킨다[9,10]. 동물 및 실험실 연구에서는 이미 만성 염증 인자들과 BMD 사이의 관련성이 밝혀졌으며[11], 또한 노인에서 만성 염증인자들이 증가 할수록 고관절 골절이 증가한다고 보고하였다[9].

미국에서는 폐경 여성에서의 30%가 골다공증, 54%가 골감소증이 발생하고 그 중 40%가 일생동안 한번 이상의 골다공증 골절이 발생하여 [12,13], 1년 동안 140억 달러의 비용이 소요되고 있다[14]. 우리나라에서 폐경기 여성의 39%가 골다공증이 발생하고[15], 2007년에서 2011년 5년 동안 폐경기여성 골다공증으로 인한 비용이 35% 증가하였다[16]. 이렇듯 골다공증으로 인한 골절이 발생되면 치료가 어렵기 때문에 엄청난 경제적 손실이 발생된다. 또한 골절로 인해 이동의 제한이 되어 욕창, 심폐기능 부전, 정맥 혈전증과 같은 합병증이 생겨 폐경기 여성의 삶의 질을 저하시키므로[17], 골다공증을 예측하여 예방하는 것이 가장 중요하다.

백혈구(white blood cell, WBC), C-반응성단백(C-reactive protein, CRP), 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rates, ESR)는 염증의 정도를 잘 반영하여 임상에서 유용하게 사용되나[18,19], 진단적 특이성이 부족한 단점이 있다[20]. 최근에는 전신 염증반응을 나타내는 표지자로서 더 효율적인 염증 표지자로 혈중 호중구-림프구비(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR), 혈소판-림프구비(platelet-lymphocyte ratio, PLR)가 새롭게 주목 받고 있다[21-23].

전신 염증과 관련이 있는 NLR은 뇌경색이나 관상동맥 질환 등에서 혈관계통의 염증반응의 예측인자로써[24], 기존의 심근경색 및 사망 예측인자인 CRP보다 예측도가 높았다[25,26]. 그리고 혈소판-림프구비(platelet-lymphocyte ratio, PLR) 또한 동맥 경화의 위험도와 연관이 있으며 말초 혈관질환 예측인자로 보고되었다[27]. 하지만, 골감소나 골다공증에서 NLR 및 PLR과의 관련성에 대한 선행연구는 많지 않았다. 한 선행연구 결과 PLR은 골밀도와 관련성이 있었지만, NLR은 관련성이 없으며[2], 다른 연구에서는 NLR이 골밀도의 감소 및 골다공증과 관련이 있었다[28,30,31]. NLR과 PLR이 만성 염증 지표로써 골질환과 관련성이 있을것으로 예측되나 선행연구 결과는 이처럼 일관성이 없었고, 특히 우리나라 사람들을 대상으로 시행된 연구는 전무한 실정이다. 따라서 본 연구는 우리나라 폐경기 여성들을 대상으로 NLR 및 PLR과 요추와 대퇴골의 골밀도 사이의 연관성을 확인하고자 시행되었다.

## II. 연구 대상 및 방법

### A. 연구대상 및 자료

본 연구는 G 광역시에 소재한 척추전문병원에 2016년도 1월부터 2018년 8월 까지 입원한 폐경 여성 환자를 대상으로 실시하였다. 이 기간 동안 일상생활 수행과 의사소통이 가능한 사람은 498명이었고, 이들 중 검사결과에 영향을 미칠 수 있는 골절환자와 골다공증 치료를 했던 이력이 있는 자 91명을 제외하여 총 407명을 대상으로 본 연구를 실시하였다. 연구기간 동안 병원에 입원해 있던 환자들은 연구자가 직접 만나 본 연구의 목적과 방법 등을 설명한 후 연구 참여에 동의를 받았으며, 이미 퇴원한 환자들은 외래에 방문했을 때 설명 후 동의를 받았다. 또한 모든 대상자들에게 연구 참여를 거부하거나 참여 후 철회하더라도 어떠한 불이익도 없음을 설명하였다. 본 연구는 C병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다.

## B. 조사변수

### 1) 일반적 특성과 건강관련특성

연구 대상자의 의무기록을 조사하였고 의무기록의 정보가 부족한 경우에는 전화 조사하여 연령, 키, 몸무게, 체질량 지수(Body Mass Index, BMI), 현재흡연여부, 월간음주여부, 운동여부, 커피음용여부, 고혈압, 당뇨병, 진통제복용여부, 항생제복용여부, 영양제복용여부, 스테로이드치료여부, 과거수술여부를 파악하였다. 흡연유무는 현재흡연유무로 구하였고, 월간음주여부는 최근 한 달 동안 1회 이상 음주 한 경우를 음주 군으로, 최근 한 달 동안 음주하지 않은 경우를 비음주군으로 분류하였다. 고혈압 유무는 고혈압으로 의사진단여부, 당뇨병 유무는 당뇨병으로 의사진단여부를 파악하였다. 운동여부는 걷기 30분 이상을 주3회 미만 시행한 경우와 주3회 이상 시행한 경우로 나누었고, 커피음용여부에서는 하루 동안 커피음용유무로 나누었다. 진통제, 항생제, 영양제 복용여부는 입원 전 경구로 복용했던 유무로 구분하였고, 스테로이드치료여부에서는 입원 전 스테로이드 약과 주사치료 한 경험 유무로 구분하였다. 과거수술여부는 입원 전 수술했던 유무를 조사하였다.

### 2) 혈액성분분석

첫 내원 시 정맥혈을 채취하여 분석하였으며 혈액검사에서 WBC, ESR, CRP를 조사하였다. 백혈구 감별검사는 자동혈구분석기 (ADIVA® 120 Hematology System [Bayer Coporation, Terrytown, NY, USA])를 이용하여 측정하였다.

### 3) NLR과 PLR

NLR은 백혈구 감별검사에서 측정한 호중구수를 림프구수로 나누어 계산하였고, PLR은 혈소판수를 림프구수로 나누어 계산하였다.

#### 4) 골밀도측정

골밀도는 이중에너지방사선 골밀도측정기(Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA)인 DEXXUM-T((주)오스테오시스)를 이용하여 요추 골밀도 및 대퇴 경부 골밀도를 측정하였다. 요추 골밀도는 요추 골 1번에서 4번 사이의 평균값을 이용하였고, 대퇴골의 경우 좌측 대퇴 경부 골밀도 값을 이용하였다.

## C. 분석방법

본 연구의 통계처리는 SPSS version 12.0 for Windows를 이용하였으며, 모든 자료는 빈도와 백분율 또는 평균±표준편차로 나타내었다. 변수들의 특성 비교를 위하여 연속변수는 t 검정, 범주형 변수는 카이제곱 검정을 사용하여 분석하였다. NLR과 PLR은 사분위수로 나눈 후 사분위수에 따라 일반적 특성을 비교하였다. NLR와 PLR의 사분위수에 따라 요추 골밀도와 대퇴 경부 골밀도 값이 유의한 차이를 보이는지 확인하기 위해 공분산분석(Analysis of covariance, ANCOVA)을 이용하였다. Model 1은 아무 변수도 보정하지 않았으며, Model 2은 연령, 키, 몸무게, 현재흡연여부, 월간음주여부, 커피음용여부를 보정하였고, Model 3는 Model 2의 보정변수에 추가로 고혈압유무, 당뇨병유무, 진통제복용여부, 항생제복용여부, 영양제복용여부, 스테로이드치료여부, 과거수술여부를 보정하였다. 제시된 결과의 통계적 유의성은  $p < 0.05$ 로 하였다.

### III. 연구 결과

#### 1. 일반적 특성

대상자의 평균연령은 64.8±8.6세, 키는 155.4±5.9cm, 몸무게는 58.3±8.7kg, 체질량 지수는 24.1±3.1kg/m<sup>2</sup>이었다. 최근 흡연여부에서 흡연자는 2.2%이었고, 한 달 동안 음주를 하는 경우는 28.0%이었다. 주3회 미만 운동하는 경우 21.4%, 주3회 이상 운동하는 경우는 78.6%이었고, 하루에 커피를 마시는 경우 57.7%이었다. 고혈압인 경우 54.5%, 당뇨병인 경우는 37.1%이었다. 진통제를 복용하는 경우가 11.5%, 항생제를 복용하는 경우 5.4%이었다. 영양제를 복용하는 경우 6.6%, 스테로이드 치료 받는 경우 9.8%, 과거에 수술을 한 경험이 있는 경우 57%이었다. WBC값은 6.4±1.8 10<sup>3</sup>/μl이고, ESR값은 13.2±9.6mg/L이고, CRP값은 0.2±0.3mg/L이었다. NLR값은 2.0±1.0이고, PLR값은 109.5±39.1이었다.(Table 1).

Table 1. General characteristics of subjects (N:407)

Variable	Categories	N(%) or Mean±SD
Age (yr)		64.8±8.6
Height (cm)		155.4±5.9
Weight (kg)		58.3±8.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		24.1±3.1
Current smoking (%)	Yes	9 (2.2)
	No	398 (97.8)
Monthly drinking (%)	Yes	114 (28.0)
	No	293 (72.0)
Exercise (%)	>3/week	87 (21.4)
	≤3/week	320 (78.6)
Daily coffee consumption (%)	Yes	235 (57.7)
	No	172 (42.3)
Hypertension (%)	Yes	222 (54.5)
	No	185 (45.5)
Diabetes (%)	Yes	151 (37.1)
	No	256 (62.9)
Use of analgesics (%)	Yes	47 (11.5)
	No	360 (88.5)
Use of antibiotics (%)	Yes	22 (5.4)
	No	385 (94.6)
Use of nutritional supplements (%)	Yes	27 (6.6)
	No	380 (93.4)
Use of steroids (%)	Yes	40 (9.8)
	No	367 (90.2)
History of surgery (%)	Yes	232 (57.0)
	No	175 (43.0)
WBC (10 <sup>3</sup> /μl)		6.4±1.8
ESR (mg/L)		13.2±9.6
CRP (mg/L)		0.2±0.3
NLR		2.0±1.0
PLR		109.5±39.1

BMI: body mass index, WBC: White blood cell, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio

## 2. 골밀도

요추 골밀도 값  $0.77 \pm 0.11 \text{g/cm}^2$ 이고, 대퇴 경부 골밀도 값  $0.63 \pm 0.12 \text{g/cm}^2$ 이었다.

Table 2. BMD of subjects (N:407)

Variable	Mean $\pm$ SD
Lumbar BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.77 $\pm$ 0.11
Femur neck BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.63 $\pm$ 0.12

BMD: Bone mineral density

### 3. NLR 사분위수에 따른 일반적 특성

NLR의 사분위수에 따른 일반적 특성은 다음과 같았다. NLR의 사분위수에 따라 연령( $p=0.032$ ), 커피음용여부( $p=0.020$ ), WBC( $p=0.001$ ), CRP( $p=0.009$ ), PLR( $p<0.001$ )는 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 그러나 NLR와 키, 몸무게, 체질량 지수, 현재흡연여부, 월간음주여부, 운동여부, 고혈압유무, 당뇨병유무, 진통제복용여부, 항생제복용여부, 영양제복용여부, 스테로이드치료여부, 과거수술여부, ESR는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. General characteristics of subjects by the NLR quartiles

	NLR				p-value
	Q1 (<1.32)	Q2 (1.32-1.70)	Q3 (1.71-2.33)	Q4 (2.34-6.53)	
N (%)	102 (25.1)	101 (24.8)	104 (25.6)	100 (24.6)	
Age (yr)	62.9±8.0	65.3±7.9	64.7±9.6	66.4±8.5	0.032
Height (cm)	154.5±6.3	156.0±5.4	155.7±5.2	155.4±6.4	0.846
Weight (kg)	57.7±8.7	58.5±8.6	58.5±8.4	58.7±9.1	0.286
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1±3.1	24.0±3.0	24.1±3.0	24.3±3.3	0.923
Current smoking (%)	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	0.756
Monthly drinking (%)	32 (31.4)	32 (31.7)	29 (27.9)	21 (21.0)	0.297
Exercise (%)	21 (20.6)	22 (21.8)	26 (25.0)	18 (18.0)	0.673
Daily coffee consumption (%)	67 (65.7)	64 (63.4)	48 (46.2)	56 (56.0)	0.020
Hypertension (%)	52 (51.0)	55 (54.5)	58 (55.8)	57 (57.0)	0.843
Diabetes (%)	30 (29.4)	39 (38.6)	36 (34.6)	46 (46.0)	0.096
Use of analgesics (%)	11 (10.8)	16 (15.8)	15 (14.4)	5 (5.0)	0.074
Use of antibiotics (%)	5 (4.9)	4 (4.0)	4 (3.8)	9 (9.0)	0.323
Use of nutritional supplements(%)	9 (8.8)	6 (5.9)	6 (5.8)	6 (6.0)	0.787
Use of steroids (%)	10 (9.8)	9 (8.9)	15 (14.4)	6 (6.0)	0.238
History of surgery (%)	58 (56.9)	52 (51.5)	61 (58.7)	61 (61.0)	0.568
WBC (10 <sup>3</sup> /μl)	6.1±1.7	6.0±1.4	6.6±2.0	6.9±2.0	0.001
ESR (mg/L)	12.8±9.3	12.4±7.6	13.5±10.5	14.2±10.6	0.567
CRP (mg/L)	0.1±0.2	0.1±0.2	0.2±0.3	0.2±0.5	0.009
PLR	87.4±23.4	99.2±23.0	110.4±33.6	141.5±48.6	<0.001

NLR: Neurtophil-lyphocyte ratio, BMI: body mass index, WBC: White blood cell, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, PLR: Platelet-lymphocyte ratio

#### 4. NLR 사분위수에 따른 골밀도

NLR 사분위수에 따른 골밀도는 다음과 같았다. NLR의 사분위수에 따라 요추 골밀도는 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.035$ ). 그러나 NLR 사분위에 따라 대퇴 경부 골밀도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

Table 4. BMD by the NLR quartiles

	NLR				p-value
	Q1 ( $<1.32$ )	Q2 ( $1.32-1.70$ )	Q3 ( $1.71-2.33$ )	Q4 ( $2.34-6.53$ )	
Lumbar BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	$0.79 \pm 0.10$	$0.77 \pm 0.12$	$0.77 \pm 0.11$	$0.74 \pm 0.10$	0.035
Femur neck BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	$0.64 \pm 0.11$	$0.64 \pm 0.13$	$0.63 \pm 0.11$	$0.61 \pm 0.13$	0.188

NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, BMD: Bone mineral destiny

## 5. PLR 사분위수에 따른 일반적 특성

PLR 사분위수에 따른 일반적 특성은 다음과 같았다. PLR의 사분위수에 따라 ESR( $p=0.038$ ), NLR( $p<0.001$ )은 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 PLR 사분위수에 따라 연령, 키, 몸무게, 체질량지수, 현재흡연여부, 월간음주여부, 운동여부, 커피음용여부, 고혈압유무, 당뇨병유무, 진통제복용여부, 항생제복용여부, 영양제복용여부, 스테로이드치료여부, 과거수술여부, WBC, CRP는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

Table 5. General characteristics of subjects by the PLR quartiles

	PLR				p-value
	Q1 (40.5-80.4)	Q2 (80.5-108.0)	Q3 (108.1-125.7)	Q4 (125.8-370.0)	
N (%)	101 (24.8)	105 (25.8)	102 (25.1)	99 (24.3)	
Age (yr)	64.0±9.2	65.4±7.4	64.0±9.1	65.9±8.6	0.291
Height (cm)	58.9±7.8	58.2±8.2	58.4±9.2	57.8±9.4	0.950
Weight (kg)	155.4±6.3	155.2±4.9	155.4±5.8	155.7±6.4	0.869
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3±2.6	24.1±2.9	24.2±3.5	23.8±3.3	0.686
Current smoking (%)	4 (4.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	0.272
Monthly drinking (%)	29 (28.7)	33 (31.4)	27 (26.5)	25 (25.3)	0.771
Exercise (%)	20 (19.8)	21 (20.0)	23 (22.5)	23 (23.2)	0.907
Daily coffee consumption(%)	64 (63.4)	54 (51.4)	67 (65.7)	50 (50.5)	0.051
Hypertension (%)	59 (58.4)	60 (57.1)	59 (57.8)	44 (44.4)	0.144
Diabetes (%)	37 (36.6)	44 (41.9)	33 (32.4)	37 (37.4)	0.565
Use of analgesics (%)	13 (12.9)	13 (12.4)	8 (7.8)	13 (13.1)	0.602
Use of antibiotics (%)	5 (5.0)	7 (6.7)	4 (3.9)	6 (6.1)	0.828
Use of nutritional supplements (%)	8 (7.9)	6 (5.7)	5 (4.9)	8 (8.1)	0.743
Use of steroids (%)	6 (5.9)	16 (15.2)	8 (7.8)	10 (10.1)	0.130
History of surgery (%)	51 (50.5)	62 (59.0)	62 (60.8)	57 (57.6)	0.469
WBC (10 <sup>3</sup> /μl)	6.3±1.9	6.7±1.8	6.3±1.6	6.3±1.9	0.385
ESR (mg/L)	12.4±8.7	11.6±8.1	15.1±9.7	13.9±11.2	0.038
CRP (mg/L)	0.1±0.2	0.2±0.4	0.2±0.3	0.1±0.2	0.416
NLR	1.4±0.5	1.9±0.7	1.8±0.6	2.8±1.3	<0.001

PLR: Platelet-lymphocyte ratio, BMI: body mass index, WBC: White blood cell, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, NLR: Neurtophil-lyphocyte ratio

## 6. PLR 사분위수에 따른 골밀도

PLR 사분위수에 따른 골밀도는 다음과 같았다. PLR 사분위수에 따라 요추 골밀도와 대퇴 경부 골밀도 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

Table 6. BMD by the PLR quartiles

	PLR				p-value
	Q1 (40.5-80.4)	Q2 (80.5-108.0)	Q3 (108.1-125.7)	Q4 (125.8-370.0)	
Lumbar BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.77±0.09	0.77±0.11	0.78±0.11	0.75±0.11	0.215
Femur neck BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.63±0.11	0.63±0.12	0.66±0.12	0.61±0.12	0.053

PLR: Platelet-lymphocyte ratio, BMD: Bone mineral density

## 7. NLR과 골밀도 사이의 관련성

NLR과 골밀도의 관련성을 파악하기 위해 실시한 공분산 분석 결과는 다음과 같다(Table 7). 아무 변수도 보정하지 않은 경우(Model 1)은 NLR이 증가할수록 요추 골밀도는 통계적으로 유의하게 감소하였다(p-value: 0.035, p for trend: 0.006). 연령, 키, 몸무게, 현재흡연여부, 월간음주여부, 운동여부, 커피음용여부를 보정한 경우(Model 2), NLR이 증가할수록 요추 골밀도 값은 통계적으로 유의하게 감소하는 경향을 보였다(p-value: 0.052, p for trend: 0.005). Model 2에 고혈압유무, 당뇨병 유무, 항생제복용여부, 영양제복용여부, 스테로이드치료여부, 과거수술여부를 추가로 보정한 경우(Model 3), NLR이 증가할수록 요추 골밀도 값은 통계적으로 유의하게 감소하였다(p-value: 0.040, p for trend: 0.005). 그러나 NLR이 증가함에 따라 대퇴 경부 골밀도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 7. The ANCOVA for BMD by the NLR quartiles

NLR quartiles	Model 1 <sup>a</sup>	Model 2 <sup>b</sup>	Model 3 <sup>c</sup>	
	Mean(95%CI)	Mean(95%CI)	Mean(95%CI)	
Lumbar	Q1	0.79 (0.76-0.81)	0.79 (0.77-0.81)	0.79 (0.77-0.81)
	Q2	0.77 (0.75-0.79)	0.77 (0.75-0.79)	0.77 (0.75-0.79)
	Q3	0.77 (0.75-0.79)	0.76 (0.74-0.78)	0.76 (0.74-0.78)
	Q4	0.74 (0.72-0.76)	0.74 (0.72-0.76)	0.74 (0.72-0.77)
	p-value	0.035	0.052	0.040
	p for trend	0.006	0.005	0.005
	Femur neck	Q1	0.64 (0.62-0.67)	0.64 (0.62-0.66)
Q2		0.64 (0.62-0.67)	0.64 (0.62-0.67)	0.64 (0.62-0.66)
Q3		0.63 (0.61-0.65)	0.63 (0.60-0.65)	0.63 (0.60-0.65)
Q4		0.61 (0.59-0.63)	0.62 (0.59-0.64)	0.62 (0.59-0.64)
p-value		0.188	0.313	0.343
p for trend		0.044	0.085	0.092

<sup>a</sup>Non-adjusted,

<sup>b</sup>Adjusted by age, height, weight, current smoking, monthly drinking, exercise and daily coffee consumption

<sup>c</sup>Adjusted by Model 2 variables plus hypertension, use of analgesics, use of antibiotics, use of nutritional supplements, use of steroids and history of surgery

## 8. PLR과 골밀도 사이의 관련성

PLR와 골밀도의 관련성을 파악하기 위해 실시한 공분산 분석 결과는 다음과 같다(Table 8). 연령, 키, 몸무게, 현재흡연여부, 월간음주여부, 커피음용여부, 고혈압유무, 당뇨병유무, 진통제복용여부, 항생제복용여부, 영양제복용여부, 스테로이드치료여부, 과거수술여부를 보정하였을 때(Model 3) PLR가 증가함에 따라 요추 골밀도와 대퇴 경부 골밀도 모두 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

Table 8. The ANCOVA for BMD by the PLR quartiles

PLR quartiles	Model 1 <sup>a</sup>	Model 2 <sup>b</sup>	Model 3 <sup>c</sup>	
	Mean(95%CI)	Mean(95%CI)	Mean(95%CI)	
Lumbar	Q1	0.77 (0.75-0.79)	0.77 (0.75-0.79)	0.77 (0.75-0.79)
	Q2	0.77 (0.75-0.79)	0.77 (0.75-0.79)	0.77 (0.75-0.79)
	Q3	0.78 (0.76-0.80)	0.78 (0.76-0.80)	0.78 (0.76-0.80)
	Q4	0.75 (0.72-0.77)	0.75 (0.73-0.77)	0.75 (0.73-0.77)
	p-value	0.215	0.216	0.296
	p for trend	0.207	0.217	0.363
Femur neck	Q1	0.63 (0.60-0.65)	0.63 (0.60-0.65)	0.62 (0.60-0.65)
	Q2	0.63 (0.61-0.65)	0.63 (0.61-0.65)	0.63 (0.61-0.65)
	Q3	0.66 (0.64-0.68)	0.66 (0.63-0.68)	0.66 (0.63-0.68)
	Q4	0.61 (0.59-0.64)	0.61 (0.59-0.64)	0.61 (0.59-0.64)
	p-value	0.053	0.058	0.069
	p for trend	0.885	0.972	0.921

<sup>a</sup>Non-adjusted,

<sup>b</sup>Adjusted by age, height, weight, current smoking, monthly drinking, exercise and daily coffee consumption

<sup>c</sup>Adjusted by Model 2 variables plus hypertension, use of analgesics, use of antibiotics, use of nutritional supplements, use of steroids and history of surgery

## IV. 고찰

본 연구는 폐경기 여성에서 골밀도와 염증 표지자인 NLR 및 PLR과의 관련성을 알아보기 위해 시행되었다. 본 연구 결과, 혼란변수들을 보정한 이후에도 NLR이 증가함에 따라 요추 골밀도는 통계적으로 유의하게 감소하였지만, PLR은 골밀도와 관련성이 없었다.

본 연구에서 NLR이 증가할수록 요추 골밀도 값이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 65세 이상의 고령 환자 남녀 1,635명을 대상 시행된 연구에서, 대상자들을 정상, 골감소증, 골다공증으로 구분하였는데, 다변량 로지스틱 분석결과 NLR이 증가할수록 골다공증이 증가하였다[31]. 또 다른 연구에서는 당뇨병이 없는 폐경기 여성 233명을 대상으로 NLR과 골다공증과의 관계를 평가하였는데, 다변량 로지스틱 분석결과 NLR이 증가할수록 골다공증도 증가하였다[28]. 또 다른 연구에서 병원에 내원한 438명의 여성 환자들을 대상으로 NLR과 요추 및 대퇴골 골밀도를 분석한 결과, 요추 및 대퇴골 골밀도 모두 NLR이 증가함에 따라 골밀도는 감소하여 본 연구 결과와 비슷하였다[30].

본 연구에서는 PLR과 골밀도값은 통계적으로 유의한 관련성이 보이지 않았다. 선행연구에서 PLR과 골밀도사이의 관계를 분석한 연구는 매우 드물었다. 유일하게 병원에 내원한 폐경기 여성 211명을 대상으로 PLR 및 NLR과 골밀도를 분석한 연구가 있었는데, 그 결과 PLR만이 골밀도와 음의 상관관계가 있었고 NLR은 관련성이 없었다[2]. 하지만 이 연구는 다변량 분석을 하지 않았고, 단순상관분석만 시행하였기에 해석에 주의할 필요가 있을 것으로 사료된다. 또한 다른 연구에서는 골밀도와 관련성이 알려져 있는 비타민 D와 NLR 및 PLR 사이의 연관성을 분석하였다[29]. 4,120명의 병원 내원자를 대상으로 분석한 결과 PLR이 증가할 때 비타민 D는 통계적으로 유의하게 감소하였으나, NLR과 비타민 D는 통계적으로 유의한 관련성이 보이지 않았다. 하지만 이 연구도 골밀도와의 관련성을 분석한 것이 아니라 비타민 D와 NLR 및 PLR

사이의 관련성을 분석하였기에 본 연구와 직접적으로 비교하기에는 한계가 있을 것으로 사료된다.

NLR과 PLR을 포함하는 만성염증인자들이 골밀도에 영향을 미치는 기전은 이미 많이 알려졌다. 염증성 사이토카인은 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell), 파골 세포 전구체(osteoclast precursors)에 작용하여 파골세포가 매개하는 뼈의 재흡수(osteoclast-mediated bone resorption)를 증가시킨다[9]. 특히 이런 사이토카인들은 간질세포(stromal cells)에 결합하여 RANKL(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand)과 M-CSF(macrophage-colony stimulating factor)의 발현을 증가시키고, osteoprotegerin(OPG)를 감소시켜 결국 파골세포의 활성을 증가시킨다[11]. 또한 폐경 후 여성에서 에스트로겐이 감소되면 T세포가 다양한 염증성 사이토카인을 분비하고, 이 사이토카인으로 인해 많은 관련인자들이 활성화 되고 결국 파골세포가 활성화되어 골다공증을 유발 시킨다[32].

본 연구에서 골밀도와 NLR은 관련성이 있었지만, PLR은 관련성이 없었다. 각종 만성염증질환의 예측인자이지만 NLR과 PLR은 약간 차이가 있다. 말기신장질환 환자에서 PLR은 NLR보다 더 뛰어난 예측인자이었으며[33], 식도암환자에서도 PLR은 NLR보다 더 나왔다[34]. 하지만, 유방암 환자의 사망률을 예측하는데 NLR이 PLR보다 더 나은 지표이었고[35], 위암 환자의 예후를 예측하는데도 NLR이 더 뛰어났다[36]. 이렇듯 질환에 따라 PLR과 NLR을 비교한 결과는 차이가 나는 이유는 주로 혈소판과 호중구의 작용이 각각 다르기 때문으로 사료된다. 호중구는 RANK, RANKL, OPG의 발현에 직접적으로 관여하고[37], 특히 호중구와 파골세포사이의 상호작용으로 파골세포의 뼈 재흡수를 활성화시키므로[38], 골밀도사이의 관련성은 PLR보다는 NLR이 더 높은 것으로 사료된다.

몇몇 선행연구에서 현재 임상에서 많이 사용되는 염증인자인 CRP 등도 골밀도와 관련이 있는지 분석하였다. 미국의 65세 고령여성 2,087명을 대상으로 CRP와 골밀도의 관련성을 연구한 결과 단순 상관분석에

서는 CRP와 골밀도 유의한 상관관계가 있었지만( $p < 0.001$ ), 다중회귀분석에서는 관련성이 사라졌다[39]. 또한, 스웨덴에서 75세 이상 여성 1,044명을 대상으로 코호트연구를 수행하였는데, CRP와 골밀도 사이에 관련성은 없었다[40]. 하지만 일반 CRP가 아닌 고감도 CRP (high sensitivity CRP, hsCRP)인 경우에는 다른 결과를 보여주었다. 미국의 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 자료를 이용하여 총 10,475명의 hsCRP와 골밀도 사이의 관련성을 분석한 결과 남녀 모두에서 hsCRP가 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 골밀도 값이 감소하였다[41]. 본 연구에서도 추가적으로 WBC, ESR, CRP와 골밀도의 관련성을 추가로 분석하였는데, WBC, ESR, CRP는 요추 골밀도와 대퇴 경부 골밀도 모두 통계적으로 유의한 관련성이 보이지 않았다.

이 연구의 제한점으로는 일개의 지역 병원 내원 환자들을 대상으로 시행되었기에 일반화하기 어렵다. 둘째, 단면연구이므로 NLR, PLR과 골밀도 사이의 인과 관계를 명확하게 밝힐 수 없다. 셋째 비타민 D나 부갑상선 호르몬 같은 골밀도에 영향을 줄 수 있는 인자들을 포함하지 못했다.

결론적으로 본 연구결과 우리나라 폐경기 여성에서 NLR이 증가함에 따라 요추 골밀도는 통계적으로 유의하게 감소하였고 이런 관련성은 혼란변수들을 보정한 이후에도 유지되었다. 그러나 PLR은 골밀도와 유의한 관련성이 보이지 않았다.

## V. 요약 및 결론

본 연구는 우리나라 여성들에서 폐경 후 NLR 및 PLR과 요추와 대퇴골의 골밀도 사이의 연관성을 파악하기 위한 연구이다.

G 광역시에 소재한 척추전문병원에 2016년도 1월부터 2018년 8월 달까지 내원한 폐경기 여성 중에서 골절환자와 골다공증 치료를 했던 이력이 있는 자 91명을 제외한 총 407명을 대상으로 설문조사 및 의무기록조사를 실시하였다. 일반변수들의 특성 비교를 위하여 연속변수는 t 검정, 범주형 변수는 카이제곱 검정을 실시하였고, NLR과 PLR은 사분위수로 나눈 후 사분위수에 따라 일반적 특성을 비교하였다. NLR과 PLR의 사분위수에 따라 요추 골밀도와 대퇴 경부 골밀도 값이 유의한 차이를 보이는지 확인하기 위해 공분산분석(Analysis of covariance, ANCOVA)을 이용하였다.

본 연구 결과, 연령, 키, 몸무게, 현재흡연여부, 월간음주여부, 운동여부, 커피음용여부, 고혈압유무, 당뇨병유무, 항생제복용여부, 영양제복용여부, 스테로이드치료여부, 과거수술여부를 보정한 경우(Model 3), NLR이 증가할수록 요추 골밀도 값은 통계적으로 유의하게 감소하였다(p-value: 0.040, p for trend: 0.005). 그러나 PLR이 증가함에 따라 요추 및 대퇴 경부 골밀도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

## References

1. Tizard I. In Tizard, IR, RM Schubot (Hrsg.); Veterinary Immunology, an Introduction. 7th Edition. Parham, P., The Immune System. 2000, Garland Publishing, 2004;31:364-377.
2. Koseoglu SB. Bone loss & platelet-to-lymphocyte ratio. Biomark Med. 2017;11(1):5-10.
3. Boscá L, Zeini M, Través PG, Hortelano S. Nitric oxide and cell viability in inflammatory cells: a role for NO in macrophage function and fate. Toxicology. 2005;208(2):249-258.
4. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J. 1992;6(12):3051-3064.
5. Turini ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. Annu Rev Med. 2002;53(1):35-57.
6. Wei W, Li X, Zhang H, Wu S. Antiinflammatory and immunopharmacology. 1st ed, Beijing: Renmin weisheng chubanshe. 2004:10-17.
7. Rocca B, FitzGerald GA. Cyclooxygenases and prostaglandins: shaping up the immune response. Int Immunopharmacol. 2002;2(5):603-630.
8. Lowenstein CJ. Nitric oxide, a novel biologic messenger. Cell. 1992;70:705-707.
9. Barbour KE, Boudreau R, Danielson ME, Youk AO, Wactawski Wende J, Greep NC, et al. Inflammatory markers and the risk of hip fracture: the Women's Health Initiative. J Bone Miner Res. 2012;27(5):1167-1176.
10. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran T-H, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. J Natl Med Assoc. 2005;97(3):329.
11. Ferrari S, Ahn-Luong L, Garnerio P, Humphries S, Greenspan

- S. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):255-259.
12. Ross PD. Osteoporosis: frequency, consequences, and risk factors. *Arch Intern Med* 1996;156(13):1399-1411.
13. Melton III JL. Perspectives: how many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995;10(2):175-177.
14. Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med.* 1997;103(2):S20-S26.
15. Kim KH, Lee K, Ko YJ, Kim SJ, Oh SI, Durrance DY, et al. Prevalence, awareness, and treatment of osteoporosis among Korean women: the forth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Bone.* 2012;50(5):1039-1047.
16. Kim Y, Kim JH, Cho DS. Gender difference in osteoporosis prevalence, Awareness and Treatment: Based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008~ 2011. *J Korean Acad Nurs.* 2015;45(2).
17. Lim SK. Osteoporosis treatment. *Korean J Med.* 2000;58(6).
18. Shen H, Zhang N, Zhang X, Ji W. C-reactive protein levels after 4 types of arthroplasty. *Acta Orthop.* 2009;80(3):330-333.
19. Dupont C, Rodenbach J, Flachaire E. The value of C-reactive protein for postoperative monitoring of lower limb arthroplasty. *Ann Readapt Med Phys.* 2008;51(5):348-357.
20. Ahn MH, Park DG, Lee DC, Suh JS, Kim SD, Ahn JC. An explorative study of the contributing factors in changes in one density according to aging. *J Korean Orthop Assoc.* 1993;28(7):2369-79.
21. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J*

Urol. 2010;184(3):873-878.

22. Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(23):5805-13.

23. Yi KI, Oh SJ, Choi SW, Kim SL, Kong SK, Goh EK. The significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as markers for prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg.* 2017;61(7):333-340.

24. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke.* 2004;35(5):1147-1152.

25. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):653-657.

26. Park JK, Oh HG, Park TH. Neutrophil to lymphocyte ratio at admission: prognostic factor in patients with acute ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc.* 2010;28(3):172-178.

27. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One.* 2013;8(7):e67688.

28. Huang C, Li S. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis. *Pak J Med Sci.* 2016;32(3):762-765.

29. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci.* 2016;12(4):721-727.

30. Yilmaz H, Uyfun M, Yilmaz T, Namuslu M, Inan O, Taskin A, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may be superior to C-reactive protein for predicting the occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul.* 2014;48(1):25-33.
31. Ozturk ZA, Yesil Y, Kuyumcu ME, Bilici M, Ozturk N, Yesil NK, et al. Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(1):81-85.
32. Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* 2008;35(5):855-861.
33. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2013;17(3):391-396.
34. Feng JF, Huang Y, Chen QX. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014;12:58.
35. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: Which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4363-70.
36. Azab B, Shah N, Radbel J, Tan P, Bhatt V, Vonfrolio S, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. *Med Oncol.* 2013;30(1):432.
37. Poubelle PE, Chakravarti A, Fernandes MJ, Doiron K, Marceau AA. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by

synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):R25.

38. Peng YF, Cao L, Zeng YH, Zhang ZX, Chen D, Zhang Q, et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Med (Wars).* 2015;10(1):249-53.

39. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc.* 2005;97(3):329-333.

40. Berglundh S, Malmgren L, Luthman H, McGuigan F, Akesson K. C-reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):727-735.

41. de Pablo P, Cooper MS, Buckley CD. Association between bone mineral density and C-reactive protein in a large population-based sample. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2624-2631.