

폐경기 여성에게 Estrogen/Progesterone 투여가 골밀도와 생화학적 골지표에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 내과학 교실

박근용

서 론

골다공증은 골량감소에 의한 외상성 또는 비외상성 골절을 초래하는 대사성 골질환으로 high turnover 또는 low turnover형으로 분류하기도 하고, 원발성 또는 속발성 골다공증으로 구분하기도 한다¹⁾. 원발성 골다공증은 폐경기 골다공증과 노령에 의한 골다공증으로 분류되며, 폐경기 골다공증은 골절의 형태에 따라 제 1 형과 제 2 형으로 세분될 수 있는데 제 1 형은 폐경기 초기에 주로 소주골의 심한 감소와 이에 따른 척추 및 Colles골절이 혼하여 제 2 형은 노령에 따른 혈청 비타민 D의 감소와 이에 따른 2차성 부갑상선 기능 항진증에 의해 괴질골과 소주골이 모두 감소되어 대퇴경부 골절이 흔히 나타난다^{2~5)}. 골다공증은 치료보다는 예방적 측면이 중요시되고 있으며 최근에 골다공증의 치료에 대한 많은 약제들의 효용성이 보고되어 있다^{6~10)}. 현재까지 FDA에서 골다공증의 치료제로 인정된 약제는 estrogen과 calcitonine이며 이외에도 calcitriol과 etidronate가 있다^{11~14)}.

폐경기 골다공증 환자에서 호르몬 대치료법은 광범위하게 사용되고 있고 그 효용성을 인정받고 있으며 이러한 호르몬 대치료법에 금기사항을 가진 환자에서는 calcitonin, ipriflavone, etidronate등의 약제를 사용하고 있다^{12~13)}.

이 연구는 폐경기 골다공증 환자 28명을 대상으로 estrogen/progesterone과 1일 1500mg의 칼슘을 병용하여 투여전 후의 골밀도 및 생화학적 골지표의 변화를 비교하기 위하여 시행하였다.

재료 및 방법

50세에서 72세사이 28명의 폐경기 여성을 대상으

로 estrogen/progesterone 투여전과 투여 12개월 후에 골밀도 및 골생성과 골흡수의 생화학적 지표를 측정비교하였다.

Estrogen/progesterone투여는 conjugated equine estrogen 0.625mg을 1일에서 25일까지 투여하고 estrogen 투여 14일째부터 12일간은 medroxyprogesterone 5mg을 병용하였고, 이후 5일간은 투약을 중지하였으며, 대상환자 모두에 1일 1500mg의 칼슘을 투여하였다. estrogen 투여 전후의 골밀도는 dual photon X-ray absorptiometer (DPXA, Lunar)를 이용하여 제 2 요추에서 측정하였다.

혈청 칼슘은 atomic spectrophotometer로 측정하였고, 혈청 인은 Anorganisches Phosphate Kit (Merck, Darmstadt, Germany)를 이용하였고, 혈청 alkaline phosphatase bone-isoenzyme은 Rosalki와 Foo의 방법¹⁵⁾으로 측정하였다.

혈청 osteocalcin은 RIA Kit (Incstar, Minnesota USA)를 이용하였고, 24시간 뇨중 hydroxyproline은 Hypronosticon Kit (Organon, Boxtel, the Netherlands)를 이용하여 측정하였다.

호르몬 대치료법의 과거력이 있거나, 자궁적출술 또는 양측 난소절제술을 받은 환자 및 씨한 종후군 환자는 연구대상에서 제외하였고, 요추부 X-선 활영에서 제 2 요추의 압박골절 및 심한 osteophyte를 보이는 환자도 연구대상에서 제외하였다.

통계처리는 Wilcoxon Signed rank-test와 Wilcoxon two-sample test를 이용하였으며 유의수준은 0.05로 정하였다.

결 과

대상환자의 특성은 table 1에 요약되어 있으며 폐경기간은 12.48 ± 6.18 년이었다.

에스트로겐 투여전 후의 골밀도 변화를 보면 투여

전 $0.790 \pm 0.098 \text{ g/cm}^2$ 에서 투여 12개월후 $0.810 \pm 0.092 \text{ g/cm}^2$ 로 약 2.5%의 증가를 보였으나 통계학적 의의는 없었다(table 2). 혈청 칼슘, 인, osteocalcin (BGP), alkaline phosphatase bone isoenzyme(ALP-iso)등은 estrogen 투여 전후를 비교하여 변화가 없

었고, creatinine에 대한 24시간 농중 hydroxy proline은 투여전 $22.1 \pm 1.8 \text{ mg/g}$ 에서 투여 12개월후 $14.5 \pm 2.3 \text{ mg/g}$ 으로 통계학적으로 유의한 감소($P < 0.05$)를 보였다(table 3).

Table 1. Characteristics of patients

Age(yrs)	Height(cm)	Weight(kg)	Years from menopause
60.24 ± 5.55	157 ± 1.40	63 ± 1.70	12.48 ± 6.18

Values are means \pm SD

Table 2. Bone mineral density of the second lumbar vertebra at the base line, and after 12 months treatment with estrogen/progesterone

BMD: g/cm ² (mean \pm SD)			
Baseline	12 months	% difference	P value
0.790 ± 0.098	0.810 ± 0.092	+2.5	>0.05

Table 3. Biochemical markers of bone-metabolism before and after 12 months of treatment with estrogen/progesterone

	baseline	12 months	P value
Serum			
Calcium (mg / 100ml)	9.0 ± 0.1	9.3 ± 0.3	>0.05
Phosphate (mg / 100ml)	3.7 ± 0.2	3.9 ± 0.4	>0.05
ALP-iso (U / 100ml)	85.0 ± 12.0	87.0 ± 14.9	>0.05
BGP(ng / ml)	6.4 ± 0.9	6.3 ± 0.7	>0.05
Creatinine (mg / 100ml)	0.92 ± 0.03	1.03 ± 0.14	>0.05
Urine			
HOP / cr(mg / g)	23.7 ± 1.8	14.5 ± 2.3	<0.05

고 찰

폐경을 앞둔 여성에서는 폐경기 증후군, 허혈성 심장질환의 발생빈도증가와 폐경을 전후하여 지속되는 골손실 가속화 등의 문제점을 가지고 있다^{16~19}. 폐경기 여성에서 동반되는 골손실은 주로 소주골에서 흔히 일어나는데, Pouilles 등²⁰은 요추부에서 폐경후 첫 1년간 약 3%, 폐경후 2년째에 2%, 폐경후 4년부터는 1%이하의 골손실을 보고하였고 폐경후 10

년안에 20%이상의 전체 골손실을 초래한다고 보고 하였으며, Harris와 Dawson-Hughes²¹는 65명의 폐경기 여성을 대상으로 폐경후 첫 2년간은 매년 0.2%, 이후 3년간은 매년 0.5%의 대퇴부 골손실이 있었다고 보고하였다. 폐경기 여성에서 estrogen 투여는 폐경기 증상의 호전 및 허혈성 심장질환의 위험도를 50%까지 감소시킬 수 있으며^{22~23} 폐경을 전후한 골손실의 가속화 방지 및 골손실로 인하여 초래되는 척추골절, 대퇴경부골절 및 Colles골절 등을 예방하기 위하여 필수적이나 15년이상 장기간 사용

할 때 유방암의 발생빈도가 다소 증가할 수 있는 문제점을 안고 있다²⁴⁾.

Estrogen의 투여경로는 다양하나 투여 경로에 따른 골손실 예방효과는 차이가 없다고 한다¹⁹⁾. 투여용량과 반응도는 약제마다 차이가 있으나, conjugated equine estrogen의 경우 1일 0.625mg으로 폐경기 여성에서 골손실을 충분히 예방할 수 있다²⁵⁾고 한다. Estrogen의 골손실 억제효과의 작용기전은 Interleukin-6와 Interleukin-1의 분비를 억제하여 골흡수를 방지하는 것²⁶⁾으로 알려져 있다.

Estrogen과 병용투여하는 progesterone제제는 저용량으로 자궁내막암의 발생을 예방하고 미약하나 손실을 감소시키는 것²⁷⁾으로 알려져 있다. estrogen의 투여는 골흡수를 주로 억제하며, 미약하나 골밀도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. Christiansen 등²⁸⁾은 폐경기 여성에서 estrogen 투여군에서 placebo사용군보다 첫 1년간 약 4%의 요추부 골밀도 증가를 보고하였고, estrogen 중단후 placebo군에서 와 같이 급격한 골손실을 보였다고 하였다. 또 다른 보고에 의하면 estrogen 투여후 척추골에서 매년 2~4%의 골밀도 증가가 있다²⁹⁾고 하였다.

이 연구에서도 estrogen 투여전보다 투여후 2.5%의 골밀도 증가를 보여 이들과 유사한 결과를 보여서 estrogen 투여가 미약하나 골밀도를 증가시켰음을 알 수 있었다.

Bone turnover를 나타내는 생화학적 표식자는 골형성 표식자와 골흡수 표식자로 크게 나눌 수 있다. 골형성 표식자에는 osteocalcin, bone alkaline phosphatase, procollagen I extension peptide 등이 있고 골흡수 표식자에는 urinary hydroxyproline, urinary hydroxylsine glycosides, urinary pyridinium crosslinks 등이 있다^{30~32)}.

이 연구에서는 골형성 및 골흡수 표식자를 estrogen 투여전 후를 비교하였는데 골흡수 표식자로 이용되는 24시간 뇌중 hydroxyproline은 estrogen 투여후 estrogen 투여전보다 통계학적으로 의미있는 감소를 보여 estrogen 투여가 골흡수를 억제하는 것을 간접적으로 시사하였다. 골형성 표식자로 이용되는 osteocalcin 및 alkaline phosphatase bone-isoenzyme은 estrogen 투여 전후 변화가 없었다.

이상의 결과로 폐경기 여성에서 estrogen 투여는 폐경전후에서 발생하는 골손실의 가속화를 억제하고, 미약하나마 골형성을 증가시키는 것으로 사료된다.

요 약

폐경기 여성 28명을 대상으로 estrogen/progesterone을 투여전, 투여후 12개월에 각각 골밀도와 생화학적 골지표를 측정 비교하였다.

제 2 요추부에서 측정한 골밀도는 estrogen/progesterone 투여전보다 투여후 약 2.5%의 증가를 보였다. 생화학적 골지표는 골형성을 나타내는 지표로 이용되는 osteocalcin과 alkaline phosphatase bone isoenzyme은 estrogen/progesterone 투여전 후에 변화가 없었고 creatinine에 대한 24시간 뇌중 hydroxyproline은 투여전 22.1±1.8mg/g에서 투여 12개월 후 14.5±2.3mg/g으로 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($P<0.05$).

참 고 문 헌

- Civitelli R, Gonnelli S, Zocche F: Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest* 1988; 82(6): 1268-1274.
- Villareal DT, Civitelli R, Chines R, Avioli LV: Subclinical vitamin d deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(3): 628-634.
- Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sodowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S: Controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323(11): 878-883.
- Kleerekoper M, Avioli LV: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, ed 2. New York, Raven Press, 1993, pp. 223-229.
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE: Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102(6): 319-324.
- Rico H: Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in the postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992; 1(3): 131-138.

7. Tilyard MW, Spears GFS, Thompson J, Dovey S: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326(7): 357-361.
8. Hedlund LR, Gallagher JC: Increased incidences of fractures in osteoporosis patients treated with sodium fluoride. *J Bone Mineral Res* 1989; 4(2): 223-225.
9. Adami S, Gatti D, Bertoldo F: The effects of menopause and estrogen replacement therapy on the renal handling of calcium. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 180-185.
10. Murakami H, Nakamura T, Tsurukami H, Abe M, Barbier A, Suzuki K: Effects of tiludronate on bone mass, structures, and turnover at the epiphyseal, primary, and secondary spongiosa in the proximal tibia of growing rats after sciatic neurectomy. *J Bone Miner Res* 1994; 9(1): 1355-1364.
11. Brandi ML: New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin d metabolites and analogs. *Am J Med* 1993; 95(3): 695-735.
12. Papapoulos SE: The role of bisphosphates in the prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95: 485-515.
13. Passeri M, Biondi M, Costi M, Bufalino L, Castiglione GN, Peppe CM, Abate G: Effect of ipriflavone on bone mass in elderly osteoporotic women. *Bone and Miner* 1992; 17: s57-s62
14. Jean-Yves R: Calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95: 44s-48s
15. Rosalki SB, Foo AY: Two new methods for separating and quantifying bone and liver alkaline phosphatase isoenzyme in plasma. *Clin Chem* 1984; 30(8): 1182-1186.
16. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS: Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 18(4): 1680-1687.
17. Miller VT, Muesing RA, Larosa JC: Effects of conjugated equine estrogen with and without three different progestogens on lipoproteins, high-density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein a-i. *Obstet Gynecol* 1990; 7(5): 235-240.
18. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P: Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987; 1: 1105-1108.
19. Lindsay R: Hormone replacement therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95(suppl 5A): 37s-39s.
20. Pouilles JM, Trenollieres F, Ribot C: The effects of menopause on longitudinal bone loss from the spine. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 340-343.
21. Harris S, Dawson-Hughes B: Rates of change in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. *Bone Miner* 1992; 17 (3): 87-95.
22. Grady D, Rubin SM, Petitti DB: Hormone therapy to prevent a disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117(6): 1016-1037.
23. Barrett-Connor E, Bush TL: Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265(3): 1861-1867.
24. Hulka BS: Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Cancer* 1990; 40: 289-296.
25. Lindsay R, Hart DM, Clark DM: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984; 63(8): 759-763.
26. Lilka RL, Hango G, Girasole G: Increased osteoclast development after estrogen loss: Mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257: 88-91.
27. Lindsay R, Hart DM, Purdie P, Ferguson MM, Clark AC, Kraszewski A: Comparative effects of estrogen and a progestogen on bone loss in postmenopausal women. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 193-195.
28. Christiansen C, Christen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE: Prevention of early

- menopausal bone loss: Controlled 2-year study in 315 normal female. *Eur J Clin Invest* 1980; 10(1): 273-279.
29. Favus JM: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. ed 2. New York, Raven Press, 1994, pp. 223-229.
30. Nordin BEC: Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. *Clin Endocrinol* 1978; 8(4): 55-67.
31. Podenphant J, Larsen NE, Christiaensen C: An easy and reliable method for determination of urinary hydroxyproline. *Clin Chim Acta* 1984; 142(7): 145-148.
32. Bente JR: Biochemical markers of bone turnover II: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95(suppl): 17s-25s.

=Abstract=

Effect of Estrogen/Progesterone on Bone Mass and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women

Keun Yong Park, M. D.

Department of Internal medicine, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

A study in postmenopausal women was performed to assess the effect of treatment with estrogen/progesterone for twelve months on bone mineral density and bone biomarkers. Twenty-eight women with diagnosis of postmenopausal osteoporosis were treated with estrogen/progesterone, and 1500mg/day calcium supplementation was given to all patients. After treatment with estrogen/progesterone for twelve months, a mild increase(+2.5%, P>0.05) of bone mineral density at the second lumbar vertebra was obtained, and serum osteocalcin and alkaline phosphatase bone isoenzyme values did not change after hormonal replacement treatment, but 24-hour urinary hydroxyproline/creatinine levels were reduced(P<0.05) significantly.

Key words : Postmenopausal Osteoporosis, Estrogen/ Progesterone