

# 폐경기 여성에서 Ipriflavone 투여가 골밀도와 생화학적 골지표에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 내과학교실

## 박근용

### 서론

골다공증은 골형성 정도보다 골흡수의 정도가 심하여 골량감소를 초래하는 대사성 골질환으로 외상성 또는 비외상성 골절의 위험도가 높은 것<sup>1)</sup>으로 알려져 있다.

최근에 골다공증의 치료는 이미 진행된 골다공증의 치료와 골다공증 예방의 두가지 측면으로 나누어져 있다<sup>2)</sup>. 골다공증의 예방은 진행된 골다공증의 치료보다 훨씬 중요한 것으로 생각되며 규칙적인 운동, 금연, 균형된 식사 등이 포함된다<sup>3~6)</sup>. 그리고 진행된 골다공증의 치료는 파골세포의 기능을 억제시켜 bone turnover를 억제하는 estrogen, calcitonin, bisphosphonate 등의 약제와 조골세포의 기능을 자극시켜서 골량을 증가시키는 fluoride, anabolic steroid, 부갑상선호르몬 등이 여기에 속한다<sup>7~10)</sup>.

Ipriflavone은 골대사에 영향을 미치는 합성 flavonoid로서 파골세포의 집합과 기능을 억제시키고, 조골세포의 성장과 기능을 직접 자극하는 것<sup>11~12)</sup>으로 알려져 있다. 최근의 임상연구에 의하면 폐경기 골다공증 여성에서 ipriflavone이 골밀도를 증가시키는 것으로 보고되어 있다<sup>13~14)</sup>.

이 연구는 폐경기 골다공증 환자 52명을 대상으로 ipriflavone 투여군과 대조군에서 골밀도 및 생화학적 골지표의 변화를 비교하기 위하여 시행하였다.

### 재료 및 방법

51세에서 69세사이 52명의 폐경기 골다공증 환자를 대상으로 ipriflavone 투여군과 placebo 투여군에서 골밀도 및 골생성과 골흡수의 생화학적 지표를 측정비교하였다. Ipriflavone은 1일 600mg을 식후 3회 분복하였고, 같은 방법으로 placebo를 투여하였

다. 대상환자 모두에게 1일 1000mg의 칼슘을 투여하였다. 골밀도는 dual photon x-ray absorptiometer(DPXA, Lunar)를 이용하여 제2요추 및 대퇴경부에서 측정하였다. 혈청 alkaline phosphatase bone-isoenzyme(ALP-iso)은 Rosaki와 Foo의 방법<sup>15)</sup>으로 측정하였고, 노중 creatinine(Cr)은 creatinine-kine test(Sclavo, Siena, Italy)를 이용하여 측정하였다. 혈청 osteocalcin은 RIA Kit(Incstar, Minnesota USA)를 이용하였고, 24시간 노중 hydroxyproline(HOP)은 Hypronosticon Kit(Organon, Boxtel the Netherlands)를 이용하여 측정하였으며 노중 creatinine으로 교정후 HOP/Cr 비로 표기하였다.

골밀도 및 생화학적 골지표는 치료전과 치료 12개월후에 각각 측정하였다.

호르몬 대치료법 및 골량에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용한 과거력이 있는자와 내분비질환, 심혈관질환, 간질환, 신질환을 가진자는 이 연구에서 제외하였다. 또한 요추부 X-선 촬영에서 제2요추의 암박골절 및 심한 osteophyte를 보이는 환자도 연구대상에서 제외하였다.

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

### 결과

대상 환자군의 특성은 Table 1에 요약되어 있으며 연령, 몸무게, 신장, 폐경기간 등은 두군에서 차이점이 없었다.

골밀도의 변화는 제2요추에서 ipriflavone 투여군에서 투여전보다 투여 12개월 후에 통계학적으로 의의있는 증가를 보였고( $P < 0.05$ )(Table 2), 대퇴경부에서는 ipriflavone 투여군에서 투여전보다 투여

Table 1. Characteristics of enrolled patients at baseline

	Ipriflavone	Placebo
Age (yrs)	60.1 ± 5.8	61.8 ± 5.0
Weight (kg)	62.5 ± 1.2	61.7 ± 0.9
Height (cm)	157.1 ± 1.4	159.3 ± 0.6
years from menopause	10.6 ± 0.8	10.3 ± 0.7

Values are expressed as mean ± SD

Wilcoxon rank test between two groups: not significant

Table 2. Bone mineral density (BMD) of the second lumbar vertebra at baseline, and after 12 months of treatment with ipriflavone (n = 32) or with placebo (n = 20)

	BMD (g / cm <sup>2</sup> )	
	Baseline	After 12 months
Ipriflavone	0.810 ± 0.037	0.827 ± 0.093*
Placebo	0.816 ± 0.029	0.810 ± 0.074

Values are expressed as mean ± SD

\* P < 0.05 vs baseline

Table 3. Bone mineral density (BMD) of the femoral neck at baseline, and after 12 months of treatment with ipriflavone (n = 32) or with placebo (n = 20)

	BMD (g / cm <sup>2</sup> )		Pvalue
	Baseline	After 12 months	
Ipriflavone	0.703 ± 0.08	0.710 ± 0.04	NS
Placebo	0.707 ± 0.05	0.706 ± 0.02	NS

Values are expressed as mean ± SD

Table 4. Serum alkaline phosphatase bone isoenzyme (ALP-iso), osteocalcin (BGP), and urinary hydroxyproline/creatinine (HOP/Cr) ratio in a group of patients treated for 12 months with ipriflavone (n = 32) or placebo (n = 20)

	Ipriflavone		Placebo	
	baseline	after 12 months	baseline	after 12 months
ALP-iso (U/100ml)	103.64 ± 5.22	140.86 ± 5.78	112.21 ± 4.45	117.45 ± 3.95
BGP (ng/ml)	4.76 ± 0.88	4.35 ± 0.74	4.42 ± 0.93	6.99 ± 1.29*
HOP/Cr (mg/gCr)	20.19 ± 20.8	18.63 ± 1.49	20.56 ± 1.07	26.44 ± 1.72*

Values are expressed as mean ± SD

\* P < 0.01 vs baseline

12개월 후에 골밀도의 증가를 보였으나 통계학적 의의는 없었다(Table 2, Table 3).

또한 placebo군에서는 제2요추부와 대퇴경부에서 placebo투여 12개월후 골량이 감소하는 경향을 보였

으나 통계학적 의의는 없었다(Table 2, Table 3).

Bone turnover의 생화학적 골지표의 변화를 보면 혈청 ALP-iso는 ipriflavone 투여군과 placebo군에서 각각 통계학적 의의는 없었으나 증가하는 경향을

나타내었고, 혈청 osteocalcin과 뇌중 HOP/Cr비는 placebo군에서 통계학적으로 의의있는 증가를 보였다(Table 4). 또한 ipriflavone 투여군에서는 혈청 osteocalcin과 뇌중 HOP/Cr비가 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 의의는 없었다(Table 4).

## 고 칠

Ipriflavone은 합성 flavonoid로서 oxidative mitochondrial phosphorylation을 자극시키고, 몇 가지 효소기능을 억제시키는 광범위한 약리작용을 가지고 있으며 최근에는 골대사에 영향을 미치는 것<sup>[16~17]</sup>으로 알려져 있다. 골대사에 관여하는 ipriflavone의 작용기전은 성숙한 파골세포에는 직접적인 영향이 없으나, 파골세포의 생성을 억제시키고, 부갑상선호르몬의 반응도를 차단시키며, 조골세포의 성숙을 자극하는 것<sup>[18~20]</sup>으로 알려져 있다. 또한 estrogen의 골다공증 방지효과를 강화시키는 것<sup>[21]</sup>으로 알려져 있다.

Passeri 등<sup>[22]</sup>은 28명의 폐경기 골다공증 환자를 대상으로 1일 600mg의 ipriflavone과 1일 1g의 칼슘을 12개월간 복용시킨 후 요골하단에서 골밀도를 측정하여 통계학적으로 의의있는 증가(6%, P < 0.05)를 보고하였고, Agnusdei 등<sup>[23]</sup>도 66명의 폐경기 골다공증 환자를 대상으로 Passeri 등<sup>[22]</sup>과 같은 방법으로 요골하단에서 골밀도를 측정하여 통계학적으로 의의있는 증가(4.8%, P < 0.05)를 보고하였다. 또한 Agnusdei 등<sup>[24]</sup>은 58명의 폐경기 여성들을 대상으로 앞서 기술한 방법으로 요추 골밀도를 측정하여 1.6%의 골밀도 증가(P < 0.05)를 보고하였다.

이 연구에서는 32명의 폐경기 골다공증 환자를 대상으로 앞서 기술한 방법으로 제2요추 및 대퇴경부에서 골밀도를 측정한 결과 제2요추에서는 약 2%의 골밀도 증가를 보여(P < 0.05) 요추부에서는 Agnusdei 등<sup>[24]</sup>의 결과와 유사하였고, 대퇴경부에서는 골량의 증가를 보였으나 통계학적으로 의의는 없었다. 이와 같이 각기 다른 부위에서 측정한 골밀도 증가의 차이는 그 부위를 구성하고 있는 피질골과 해면골의 구성비 및 구조의 차이에서 기인되는 것으로 생각된다. 또한 placebo군에서는 placebo투여 전보다 투여 12개월후에 요추부에서 0.7%의 골량 감소를 보였으나 통계학적 의의는 없었으며 이는 폐경기 후 지속적인 골량감소를 시사하는 것으로 생각된다.

Bone turnover를 나타내는 생화학적 표식자는 골

형성 표식자와 골흡수 표식자로 크게 나눌 수 있는데<sup>[25~27]</sup> ipriflavone 투여후 이를 생화학적 골표식자의 변화에 대한 연구를 보면 Melis 등<sup>[21]</sup>과 Passeri 등<sup>[22]</sup>은 ipriflavone 투여 12개월후 이를 표식자가 통계학적으로 의의있는 변화를 보이지 않았다고 보고한 반면 Agnusdei 등<sup>[23]</sup>은 ipriflavone 투여군에서 혈청 osteocalcin이 투여 전보다 투여 12개월후 통계학적으로 의의있게 감소(P < 0.01) 하였다고 보고하였다. placebo군에서는 투여 12개월후 HOP/Cr비가 투여 전보다 통계학적으로 의의있게 증가(P < 0.05) 하였다고 보고하였다.

이 연구에서는 ipriflavone 투여군에서 통계학적 의의는 없었으나 혈청 osteocalcin과 요중 HOP/Cr비가 감소하는 경향을 보여 이 약제가 골흡수를 억제하는 것을 간접적으로 시사하였다. 반면에 placebo투여군에서는 Agnusdei 등<sup>[23]</sup>과 같이 투여 12개월후 혈청 osteocalcin과 요중 HOP/Cr비가 투여 전보다 통계학적으로 의의있는 증가(P < 0.01)를 보여 골흡수가 진행되고 있음을 시사하였다.

Ipriflavone의 부작용은 상복부 불쾌감과 설사가 가장 흔하며, 신기능이 저하된 환자에서는 대사되지 않은 약제가 체내에 축적되므로<sup>[28~29]</sup> 주의를 요한다. 이 연구에서는 ipriflavone 투여중 특이한 부작용을 발견할 수 없었다.

이상의 결과로 폐경기 골다공증 환자에서 ipriflavone 투여는 골흡수의 억제와 골형성을 자극시키고, 비 호르몬성 약제로 특히 호르몬 대치료법의 금기사항을 가진 폐경기 골다공증 환자에서 안전하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

52명의 폐경기 골다공증 환자를 대상으로 12개월간 ipriflavone 투여군과 placebo군에서 각각 골밀도 및 생화학적 골지표를 측정 비교하였다.

1일 600mg의 ipriflavone을 투여한 군(n = 32)에서는 제2요추부에서 통계학적으로 의의있는 골밀도 증가를 보였고(2%, P < 0.05), 혈청 osteocalcin과 뇌중 HOP/Cr비는 통계학적 의의는 없었으나 감소하는 경향을 보였다.

Placebo투여군(n = 20)에서는 골량의 변화는 관찰할 수 없었고(-0.7%, P > 0.05), 혈청 osteocalcin과 요중 HOP/Cr비는 통계학적으로 의의있는 증가를 보였다(p < 0.01).

## 참 고 문 헌

1. Avioli LV, Krane SM: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 114-117.
2. Bent JR: Diagnosis, Prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95 (suppl 5A): 17s-21s.
3. Waschick R: Prediction of risk. *Am J Med* 1993; 95(suppl 5A): 6s-10s.
4. Seeman E, Melton LJ, Riggs BL: Risk factors for spinal osteoporosis in man. *Am J Med* 1983; 75(3): 977-983.
5. Drinkwater BL: Exercise in the prevention of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993; 3(suppl 1): 169s-171s.
6. Recker RR, Davies KM, Hinders SM: Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268 (6): 2403-2408.
7. Ettinger B, Genant MK, Cann HE: Longterm estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102 (6): 319-324.
8. Rico H: Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in the postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992; 1(3): 131-138.
9. Hedlund LR, Gallagher JC: Decreased incidences of fractures in osteoporosis patients treated with bisphosphonate. *J Bone Mineral Res* 1989; 4(2): 223-225.
10. Riggs BL: Formation-stimulating regimens other than sodium fluoride. *Am J Med* 1993; 95(suppl 5A): 62s-68s.
11. Bonucci E, Ballanti P, Martelli A, Mereto E, Bufalino L: Ipriflavone inhibits osteoclast differentiation in parathyroid transplanted pariental bone of rats. *Calcif Tissue Int* 1992; 50(3): 314-319.
12. Benvenuti S, Tanini A, Casuno R, Batalino L, Brandi H: Effects of ipriflavone and its metabolites on a clonal osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 987-996.
13. Agnusdei D, Zaccbei F, Bigazzi S, Nardi P, Gennari C: Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established post-menopausal osteoporosis. *Drug Exp Clin Res* 1994; XV(2): 97-104.
14. Agnusdei D, Camporeale A, Zaccbei F, Falsettini E, Ventura A: Effects of ipriflavone on bone mass and bone remodeling in patients with established postmenopausal osteoporosis. *Curr Theor Res* 1993; 51(4): 82-91.
15. Rosalki SB, Foo AY: Two new methods for separating and quantifying bone and liver alkaline phosphatase isoenzyme in plasma. *Clin Chem* 1984; 307(8): 1182-1186.
16. Rusniak S, Szent-Gyorgi A: Vitamin P: flavonols as vitamins. *Nature* 1986; 318: 27-31.
17. Hartman PE, Shankel DM: Antimutagens and anticarcinogens: a survey of putative interceptor molecules. *Environ Mol Mutagenesis* 1990; 15: 145-182.
18. Bonucci E, Silvestrini G, Ballanti P: Cytological and ultrastructural investigation on osteoblastic and preosteoclastic cells growing in vitro in the presence of ipriflavone. *Bone Miner* 1992; 19(suppl 1): 15s-25s.
19. Notoya K, Yoshida K, Kumegawa M: Inhibitory effect of ipriflavone on pit formation in mouse unfractinated bone cells. *Calcif Tissue Int* 1992; 51(suppl): 3s-6s.
20. Notoya K, Tsukuda R, Yochida K, Taketomi S: Stimulatory effect of ipriflavone on formation of bone-like tissue in rat bone marrow stromal cell culture. *Calcif Tissue Int* 1992; 51 (suppl): 16s-20s.
21. Melis GB, Paolelli AM, Bartolini R: Ipriflavone and low doses of estrogens in the prevention of bone mineral loss in climacterium. *Bone Miner* 1992; 19(suppl): 49s-56s.
22. Passeri M, Biondi D, Costi D, Peppe D, Abati G: Effect of ipriflavone on bone mass in elderly osteoporotic women. *Bone Miner* 1992; 19(suppl): 57s-62s.
23. Agnusdei D, Adami S, Cervetti G, Serni U, Gennari C: Effect of ipriflavone on bone mass

- and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1992; 19(suppl): 43s-48s.
24. Agnusdei D, Bufalino L, Gennari C: Effects of ipriflavone on bone mass and bone turnover in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 1994; 9(3): 1,462-1,468.
25. Nordin BEC: Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. *Clin Endocrinol* 1978; 8(4): 55-67.
26. Podenphant J, Larsen NE, Christiansen C: An easy and reliable method for determination of urinary hydroxyproline. *Clin Chim Acta* 1994; 142(7): 145-148.
27. Bente JR: Biochemical markers of bone turnover II: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95(suppl): 17s-25s.
28. Sujoka Y, Eguchi M: Effectiveness and safety of TC-80 in long-term administration in patients with osteoporosis. *J Clin Exp Med* 1986; 63(2): 1295-1301.
29. Randelli I, Acerbi D, Ventura P: Steady-state pharmacokinetics of priflavone and its metabolites in patients with renal failure. *Clin Pharm Res* 1991; XI: 183-192.

## =Abstract=

### **Effect of Ipriflavone on Bone Mass and Biochemical Bone Markers 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 ipriflavone for twelve months on bone mass and biochemical bone markers.

Fifty-two women with diagnosis of postmenopausal osteoporosis were treated with ipriflavone (600mg/day) (IP) or placebo(PL).

After 12 months, a significant increase(2%,  $P < 0.05$ ) of bone mineral density at the second lumbar vertebra was obtained in the IP-group. Serum osteocalcin and urinary HOP/Cr values were reduced in the same group. Bone mineral density did not change(-0.7%,  $P > 0.05$ ) in the PL group. Serum osteocalcin and urinary HOP/Cr values were increased ( $P < 0.01$ ) in the same group.

**Key words:** Ipriflavone, Postmenopausal osteoporosis