

고관절 부위의 골다공증: 약물 치료

민병우 · 이경재

계명대학교 의과대학 정형외과학교실

서 론

노인에서 흔히 발생하는 골다공증성 고관절골절은 어떠한 치료를 하여도 일년 내에 재골절되는 확률이 높고 고령의 환자들에게 발생하는 골절이고, 골절 자체로 인하여 욕창 또는 폐렴이 생겨 조기 사망률이 높다. 이러한 노인성 골절의 경우 건고한 내고정을 통한 조기 거동과 함께 골절의 기본 원인이 되는 골다공증의 치료도 병행하여야 한다. 노인성 고관절골절 시 골다공증의 치료는 크게 운동요법, 식이요법, 칼슘 및 비타민의 보충과 더불어 골다공증 전문 치료제를 사용하여야 한다. 골다공증 전문치료제는 크게 나누어 골흡수억제제, 골형성자극제, 골흡수억제 및 골형성촉진 모두에 작용하는 동시작용제 등으로 구성되며, 골흡수억제제로는 bisphosphonate, SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator), estrogen, calcitonin 등이 있으며 골형성자극제로는 부갑상선호르몬 (parathyroid hormone), 성장호르몬 등이 있고, 동시작용제로는 strontium 등이 있다.

Calcium과 Vitamin D

Calcium섭취가 골밀도(BMD)를 증가시킨다는 사실은 잘 알려져 있으나 고관절 골절을 감소시킨다는 확실한 근거는 없다²¹⁾. 또한 calcium 단독 섭취가 골다공증의 치료에 효과는 있으나 이것으로 충분하지는 않다¹⁸⁾. 따라서 calcium은 항상 vitamin D 및 골다공증 전문 치료제와 함께 사용해야만 골다공증성 골절 빈도를 줄일 수 있다⁷⁾. 일반적으로 calcium 과 vitamin D 동시 투여 시 척추 골절 및 비척추 골절을 43% 정도 감소시키는 것으로 보고

되고 있다⁵⁾.

1994년 NIH Consensus는 청소년의 경우 1200~1500 mg/day, 65세까지의 성인은 1000 mg/day, 폐경이후의 여성이나 65세 이상 노인의 경우 1500 mg/day의 calcium 섭취를 권장하였다¹⁶⁾.

Vitamin D는 장관내에서 calcium의 흡수와 신장의 근위 신세뇨관에서의 calcium 재흡수를 촉진시켜 혈중 calcium 농도유지에 기여하고, 신경근육의 기능을 향상시켜 노인 낙상의 위험을 감소시킬 뿐만 아니라 근육의 위축도 방지한다. 하루 섭취 권장량은 400~800 IU/day이고 노인이나 태양광 노출이 적은 경우 용량을 증가하여야 한다¹¹⁾.

Bisphosphonate 제제

Bisphosphonate제제는 osteoclast의 활성을 억제하고 osteoclast의 apoptosis를 증가시키며, osteoclast의 작용을 자극하는 interleukin-6의 농도를 감소시키고, osteoblast에 작용하여 osteoclast을 억제하는 인자의 생산을 촉진시켜 결과적으로 bone turn-over rate를 감소시킨다.

이러한 bisphosphonate 제제들 중에는 etidronate (Dinol[®])가 제일 먼저 개발되었으며 그 이외 clodronate가 있다. 제2세대의 bisphosphonate는 alendronate (Fosamax[®]) 및 pamidronate (Panorin[®]) 등이 있으며 제3세대 bisphosphonate 제제로는 risedronate (Actonel[®]), Ibandronate (Bonviva[®]), 및 Zoledronate (Aclasta[®])가 개발되었고, 최근에는 alendronate 와 vitamin D의 복합제제인 Maxmarvil[®], Fosamax-plus[®]등이 개발되어 있다(Table 1). 이들 중 미국의 FDA 승인을 받은 품목은 alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate가 있으며 이들 제제는 골밀도를 증가시킬 뿐만 아니라 척추 골절 및 비척추골절 모두의 빈도를 감소시키는 것으로 보고되고 있으나^{2,7)} ibandronate의 경우에는 아직 고관절 골절을 감소시킨다는 보고는 아직 없다. 따라서 이들 bisphosphonate 제제들은 폐경 후 골다공증의 예방 및

※ 통신저자 : 민 병 우

대구광역시 중구 동산동 194

계명대학교 의과대학 동산의료원 정형외과학교실

Tel: 82-53-250-7267

Fax: 82-53-250-7205

E-mail: min@dsmc.or.kr

치료, 스테로이드 유발성 골다공증, 남성형 골다공증의 first line drug으로 사용되며 특히 기존 척추골절이 있는 골다공증 환자에 효과적이다. 투여방법은 alendronate 및 risedronate는 매일 또는 일주일에 한번 경구투여하며 ibandronate는 1달에 한번 경구 투여 하고 zoledronate는 일년에 한번 정맥 투여한다.

Bisphosphonate의 부작용으로는 erosive gastritis, gastrointestinal irritation, increased risk of electrolyte unbalance 등이 있으며, 드물기는하지만 mandible의 osteonecrosis도 유발한다는 보고도 있다⁹⁾.

1. Alendronate (Fosamax[®])

대표적인 제2세대 bisphosphonate로서 10mg의 alendronate을 3년간 투여 시 척추골절은 47%, 고관절골절은 51%, 원위요골골절은 48% 감소시켰으며, 요추부 골밀도는 8.8%, 대퇴경부 골밀도는 5.9% 증가시키는 효과를 보였다²⁾.

Alendronate는 남성형 골다공증의 경우에도 2년투여 시 척추골절의 빈도가 89% 감소하였다는 보고가 있다¹⁷⁾. 그러나 alendronate는 경구투여 시 0.7%만이 흡수되고 음식물, 철분, 칼슘등과 함께 복용하면 흡수율이 더욱 저하되므로 공복시에 200 cc의 많은 양의 물과 함께 복용하여야 하고 약물투여 후에도 30분간 공복상태를 유지하여야 하며 위장관계 자극이 심하므로 투약 후 30분간은 앉아 있거나 서있는 자세를 유지하여 약제가 식도로 역류하는 것을 방지하여야 하는 단점이 있다.

2. Risedronate (Actonel[®])

Risedronate는 골흡수 억제 작용이 강하고 약효가 뛰어난 약물로서 alendronate보다 위장관 부작용이 상대적으로 적은 제3세대 bisphosphonate이다. 척추골절은 36%, 비척추골절은 27% 감소시킨 연구 보고가 있다⁸⁾.

폐경 후 골다공증, 스테로이드 유도 골다공증, 남성 골다공증 모두에 사용할 수 있다. 복용방법은 alendronate

보다 간편하여 아침식사 최소 30분전에 복용하거나 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수 섭취전후로 최소 2시간 떨어져서 복용하면 된다.

3. Pamidronate (Panorin[®])

골밀도 증가효과는 경구용 bisphosphonate와 비슷하나, fever, flu-like syndrome등이 나타날 수 있고 고관절 골절에 미치는 영향에 대해서도 아직 명확한 보고가 없으나 다른 bisphosphonate에 위장장해가 심한 경우 주사제로 사용할 수 있다¹⁷⁾.

4. Ibandronate (Bonviva[®])

복용의 간편성을 위하여 한달에 한번 경구 하거나 3개월에 한번정맥주사 복용 하는 제제로서 폐경 후 여성의 골다공증 치료에 주로 사용하며 복용 후 60분간 눕지 말도록 권유하여야 최대한의 약효를 얻을수 있다¹⁹⁾.

5. Zoledronate (Aclasta[®])

1년에 한번 정맥 주사하는 제제로서 Paget disease에주로 사용하도록 허가되어있으며 최초 osteoporosis에도 사용하도록 되었다.

6. 복합처방제제

Alendronate와 vitamin D의 복합제제로서 Maxmarvil[®] (alendronate 5 mg + calcitriol 0.5 mg) 과 Fosamax plus[®](alendronate 70 mg + cholecalcitriol 2800 IU)등이 개발 되어있고, alendronate의 골다공증 예방 및 치료 효과에 vitamin D 의 혈중 농도를 유지함으로써 고령의 환자에서 vitamin D와 alendronate를 따로 복용하는 데 따른 불편감을 해소하였다.

Table 1. Generations of bisphosphonate

Generations	Example	Brand name	Antiresorptive potency	Route	Dosing regimen
First	Etidronate	Dinol	1	Oral	Daily
	Clodronate		10		
Second	Pamidronate	Panorin	100	Oral or IV	Daily
	Alendronate	Fosamax	100~1000	Oral	Daily or weekly
Third	Risedronate	Actonel	1000~10,000	Oral	Daily or weekly
	Ibandronate	Bonviva	1000~10,000	Oral or IV	Monthly / 3 Monthly
	Zoledronate	Aclasta	10,000	IV	Yearly

Calcitonin

Osteoclast의 작용을 억제하여 골흡수를 억제하는 약물로써 nasal spray제제와 주사제의 두 가지 형태가 있으나 미국 FDA에서는 nasal spray form만 허가되어 있다. 그러나 nasal spray제제는 nasal congestion, rhinitis의 부작용이 있으므로 2개월 spray후 2개월 중단하는 식의 intermittent therapy가 효과적이다.

Calcitonin은 골밀도증가 효과가 alendronate보다 못하고 골절 위험성 감소도 척추골절은 31% 감소시켰으나, 비척추골절의 예방효과에 대해서는 분명한 결과가 없다⁹⁾. 그러나 calcitonin자체가 진통효과가 있으므로¹²⁾, 급성 골다공증성 척추골절 시에 사용할 수 있다.

호르몬치료

(Hormone Replacement Therapy; HRT)

Estrogen과 medroxy-progesteron을 함께 사용하여 폐경기 증상인 vasomotor symptom의 완화 및 골다공증의 예방에는 효과가 있으나 유방암, 자궁내막염, 심혈관계 부작용, thromboembolism의 위험성 때문에 골다공증의 예방이나 치료목적으로는 잘 사용되지 않는다¹³⁾.

폐경 후 5년 이내에 HRT를 시작한 경우에 척추 및 비척추골절의 빈도를 감소시키는 효과가 있으나 폐경 5년 이후에 시작한 경우에는 별 이득이 없으며 HRT를 중도에 그만두게 되면 그동안 얻었던 skeletal benefit은 모두 소실되므로 HRT를 한번 시작하면 평생하여야 하는 문제점이 있으므로 주로 postmenopausal symptom이 심한 경우에 사용한다.

SERM

(Selective Estrogen Receptor Modulator)

Estrogen receptor에 결합하여 breast와 endometrium에는 antagonist로 작용하고, bone이나 cardio-vascular system에는 agonist작용하여 골흡수를 촉진하는 cytokine을 억제하는 제제로서 raloxifen (Evista®)과 tamoxifene등이 있다.

골밀도 증가효과는 estrogen보다 못하며 척추골절은 30~50%에서 감소시키나 비척추골절에 대한 효과는 입증되어 있지 않았고¹⁰⁾, breast cancer는 70%⁵⁾, cardiac event도 감소하였으나 thromboembolic phenomenon은 HRT와 동일하게 발생하는 단점¹¹⁾이 있어 심장병이나 유방암의 고위험군에서 골다공증성 척추골절 환자에 사용하는 것이 권장된다.

Parathyroid Hormone (PTH)

부갑상선호르몬은 2002년에 미국 FDA 승인을 받은 약물로서 osteoblast에 작용하여 osteoblast의 수도 증가시키고, osteoblast의 activity도 촉진시키며, osteoblast의 apoptosis도 감소시켜, 결과적으로 골 형성을 촉진시키는 new anabolic agent로서 teriparatide (Forteo®)가 대표적이다. 골밀도 증가와 골절 위험성 감소 모두에 효과가 있으며 척추골절의 예방효과는 입증되어 있으나 비척추골절의 예방효과는 아직 입증되지 않았다. 남성형 골다공증에도 사용할 수 있고 단독 투여가 alendronate 병용 투여보다 효과가 좋다³⁾. 투여방법은 피하지방으로 주사한다.

Strontium ranelate

Strontium ranelate의 작용기전은 정확히 알려져 있지 않으나 pre-osteoblastic cell replication을 자극하여 골형성을 유도하고 osteoclastic activity를 직접 방해하거나 osteoclast의 분화를 방해하여 골흡수를 억제하는 약물로 알려져 있으며¹⁴⁾, 최근 연구에 의하면 1649명의 폐경기 골다공증 환자에 2 gm의 oral strontium을 3년 투여 시 척추 및 비척추의 골밀도를 증가시켰고, 척추골절의 위험성은 41~49% 감소시켰다¹⁵⁾. 고관절 골절의 위험성도 감소시키는 것으로 보고되고 있다¹⁵⁾. 부작용으로는 설사, 두통 등이 생길 수 있으나 정도가 심하지 않아 bisphosphonate제제를 사용할 수 없는 환자들에게 사용할 수 있다.

약효의 검증

골다공증 치료 시 치료효과의 검증방법은 골다공증 검사 및 혈액 추적 검사를 시행할 수 있으나 그 효과는 아직 분명치 않다. 골다공증 치료 시 환자의 협조가 가장 중요하며 환자의 편의에 맞게 골다공증 약물의 투여간격을 조절하여야 하며 골다공증 약물의 투여기간은 분명한 연구는 되어 있지 않으나 최소 3년 이상 대개 5년 정도가 권장되고 있다⁴⁾.

결론

저자는 골다공증성 고관절 골절환자에게 2차 골절의 예방 및 기존 골다공증의 치료를 위하여 운동요법, 식이요법, calcium 및 vitamin의 추가 투여 등을 모든 환자에서 시행하고 있으며 골다공증 전문 치료 약제의 사용은 bisphosphonate제제중 하나를 선택하여 사용하고 있으며 차세대 약물인 ibandronate 또는 zoledronate 제제도 환자의 편의를 위하여 사용하고 있다.

Calcitonin은 hip fracture의 risk를 감소시킨다는 연구

Table 2. FDA approved medications in the treatment and prevention of osteoporosis

Agents	Route	Spine Fx	Hip Fx	Side effect	Comment
Calcium/Vitamin D	Oral	+	++	Minor GI trouble	Basic Treatment
Alendronate	Oral	++	++	GI trouble Irritation/osteonecrosis	First line drug
Risedronate	Oral	++	++	Osteonecrosis	First line drug
Ibandronate	IV/Oral	+	?	Osteonecrosis	Monthly
Zoledronate	IV	++	++	5 ever	yearly
Calcitonin	Spray	+	?	Rhinitis Nasal congestion	Effective in acute spine fracture
Raloxifene	Subcutaneous	+	?	Thromboembolism	For high risk of breast cancer
Parathyroid Hormone	Subcutaneous	++	?	Slight nausea	Not available data

보고는 없으나 심한 통증이 있는 급성 척추골절을 동반한 골다공증일 경우 calcitonin의 사용을 고려할 수 있고 SERM제제인 raloxifene도 hip fracture의 risk를 감소시킨다는 보고는 없으나 유방암의 위험이 있는 고위험군에서는 고려할 수 있다. parathyroid호르몬과 strontium제제는 향후 충분한 연구가치가 있으리라 생각된다(Table 2).

REFERENCES

- 1) **Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al:** Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*, 287;847-857, 2002.
- 2) **Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al:** Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. *Lancet*, 348;1535-1541, 1996.
- 3) **Black DM, Greenspan SL, Enstrud KE, et al:** The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 349; 1207-1215, 2003.
- 4) **Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al:** Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, 280; 2077-2082, 1998.
- 5) **Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al:** Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat*, 65; 125-134, 2001.
- 6) **Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al:** Vitamin D subscript and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*, 327; 1637-1642, 1992.
- 7) **Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al:** A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med*, 109; 267-276, 2000.
- 8) **Cranney A, Tugwell P, Aduchi J, et al:** Meta-analysis of therapies for post menopausal osteoporosis III: meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*, 23; 517-523, 2002.
- 9) **Durie BG, Kat ZM and Crowley J:** Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*, 353; 99-102, 2005.
- 10) **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al:** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3year randomized clinical trial. *JAMA*, 282; 637-645, 1999.
- 11) **Karlsson MK, Gerdhem P and Ahlberg HG:** The prevention of osteoporotic fractures. *J Bone Joint Surg*, 87-B; 1320-1327, 2005.
- 12) **Knopp JA, Dinert BM, Blitz M, Lyritis GP and Rowe BH:** Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fracture: a systemic review of randomized. *Osteoporos Int*, 16; 1281-1290, 2005.
- 13) **Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al:** Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med*, 349; 523-534, 2003.
- 14) **Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al:** Strontium ranelate: dose-dependent effects in established post menopausal osteoporosis: a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 187; 2060-2066, 2002.
- 15) **Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al:** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*,

- 350; 459-468, 2004.
- 16) **No author listed:** NIH Consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA*, 272;1942-1948, 1994.
 - 17) **Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al:** Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 343; 604-610, 2000.
 - 18) **Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD and Sharpe SJ:** Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal woman: a randomized controlled trial. *AM J Med*, 98; 331-335, 1995.
 - 19) **Tanko LB, McClung MR, Schimmer RC, Mahoney P and Christiansen C:** The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone*, 32-3; 421-426, 2003.
 - 20) **Vis M, Bultink IE, Dijkmans BA and Lems WF:** The effect of intravenous pamidronate versus oral alendronate on bone mineral density in patients with osteoporosis, *Osteoporosis Int*, 16;1432-1435, 2005.
 - 21) **Wickham CA, Walsh K, Cooper C, et al:** Dietary calcium, physical activity and risk of hip fracture. A prospective study. *BMJ*, 299; 889-892, 1989.