

골다공증성 고관절 골절의 약물 치료

민 병 우

계명대학교 의과대학 정형외과학교실

서 론

노인에서 흔히 발생하는 골다공증성 고관절 골절의 치료 원칙은 골절부위의 견고한 내고정을 통한 조기 거동과 함께 골절의 기본 원인이 되는 골다공증의 치료도 병행하여야 한다.

골다공증의 치료는 크게 운동요법, 식이요법, 칼슘 및 비타민의 보충과 더불어 골다공증 전문치료제를 사용한다. 골다공증 전문치료제는 골흡수억제제, 골형성자극제, 골흡수억제 및 골형성촉진 모두에 작용하는 동시작용제 등으로 구성되며, 골흡수억제제로는 bisphosphonate, SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator), estrogen, tibolone, calcitonin등이 있으며 골형성자극제로는 부갑상선호르몬, 성장호르몬 등이 있고, 동시작용제로는 strontium등이 있다.

Calcium과 Vitamin D

Calcium섭취가 골밀도(BMD)를 증가시킨다는 사실은 잘 알려져 있으나 고관절 골절을 감소시킨다는 확실한 근거는 없으며¹⁹⁾, 또한 calcium 단독 섭취가 골다공증의 치료에 효과는 있으나 이것으로 충분하지는 않다¹⁷⁾. 따라서 calcium은 항상 vitamin D와 함께 복용하여야만 노인성 골다공증의 고관절 골절 빈도를 줄일 수 있다⁵⁾.

1994년 NIH Consensus는 청소년의 경우 1200~1500 mg/day, 65세까지의 성인은 1000 mg/day, 폐경이후의 여성이나 65 세이상 노인의 경우 1500 mg/day의 calcium 섭취를 권장하였다¹⁵⁾.

Vitamin D는 장관내에서 calcium의 흡수와 신장의 근위 신세뇨관에서의 calcium 재흡수를 촉진시켜 혈중 calcium농도유지에 기여하고, 신경근육의 기능을 향상시

켜 노인 낙상의 위험을 감소시킬 뿐만 아니라 근육의 위축도 방지한다. 하루 섭취 권장량은 400~800 IU/day이고 노인이나 태양광 노출이 적은 경우 용량을 증가하여야 한다¹⁰⁾.

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 중 etidronate (Dinol[®])가 제일 먼저 개발되었으며 그 이외 제2세대의 bisphosphonate인 alendronate (Fosamax[®]), 제3세대인 risedronate (Actonel[®])등이 개발되었고, 최근에는 Vitamin D와 복합제제인 Maxmarvil[®], Fosamax-plus[®] 등이 개발되어 있다(Table 1).

Bisphosphonate제제는 폐경 후 골다공증의 예방 및 치료, 스테로이드 유발성 골다공증, 남성형 골다공증의 first line drug으로 사용되며 특히 기존 척추골절이 있는 골다공증 환자에 효과적이다.

Bisphosphonate의 부작용으로는 erosive gastritis, gastrointestinal irritation, increased risk of electrolyte unbalance등이 있으며, 드물기는 하지만 mandible의 osteonecrosis도 유발한다는 보고도 있다⁸⁾.

1. Alendronate (Fosamax[®])

대표적인 제2세대 bisphosphonate로서 10 mg의 alendronate을 3년간 투여시 척추골절은 47%, 고관절 골절은 51%, 원위요골절은 48% 감소시켰으며, 요추부 골밀도는 8.8%, 대퇴경부 골밀도는 5.9% 증가시키는 효과를 보였다²⁾.

Alendronate는 남성형 골다공증의 경우에도 2년 투여시 척추골절의 빈도가 89% 감소하였다는 보고가 있다¹⁶⁾.

※ 통신저자: 민 병 우

대구광역시 중구 동산동 194번지

계명대학교 의과대학 동산의료원 정형외과학교실

Tel: 82-53-250-7267

Fax: 82-53-250-7205

E-mail: min@dsmc.or.kr

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 매우 강하고 약효가 뛰어난 약물로서 alendronate보다 위장관 부작용이 상대적으로 적은 제3세대 bisphosphonate이다. 척추골절은 36%, 비 척추골절은 27% 감소시킨 연구 보고가 있다⁷⁾.

폐경 후 골다공증, 스테로이드 유도 골다공증, 남성 골다공증 모두에 사용할 수 있다. 복용방법은 alendronate보다 간편하여 아침식사 최소 30분전에 복용하거나, 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수 섭취전후로 최

소 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 있다¹⁸⁾.

4. 복합처방제재

Alendronate와 vitamin D의 복합제재로서 Maxmarvil®과 Fosamax plus®등이 개발 되어있고, alendronate의 골다공증 예방 및 치료효과에 Vitamin D의 혈중농도를 유지함으로써 고령의 환자에서 Vitamin D와 alendronate를 따로 복용하는 데 따른 불편감을 해소하였다.

Table 1. Generations of bisphosphonate

Generations	Example	Brand name	Antiresorptive potency
First	Etidronate		1
	Clodronate	Dinol	10
Second	Pamidronate	Panorin	100
	Alendronate	Fosamax	100 - 1000
Third	Risedronate	Actonel	1000 - 10,000
	Ibandronate	Boniva	1000 - 10,000
	Zoledronate	Zometa	10,000

Table 2. Acceptable agents used in the treatment and prevention of osteoporosis

Agents	Route	Cost	Spine Fx	Hip Fx	Side effect	Comment
Calcium/Vitamin D	Oral	\$	+	++		Basic Treatment
Alendronate	Oral	\$\$\$	++	++	GI Irritation/osteonecrosis	First line drug
Risedronate	Oral	\$\$\$	++	++	Osteonecrosis	First line drug
Pamidronate	IV/Oral	\$\$\$	?	?	Fever Flu-like symptom	
Calcitonin	Spray/SC	\$\$\$	+	?	Rhinitis Nasal congestion	Second line drug Acute spine pain
HRT	Injection	\$\$	++	++	Breast cancer Cardiovascular symptom	Not used
Raloxifene	Subcutaneous	\$\$	+	?	Thromboembolism	For high risk of breast cancer
Parathyroid Hormone	Subcutaneous	\$\$\$\$	++	?	?	Not available data

* IV: Intra venous, SC: Subcutaneous, Fx: Fracture

Calcitonin

Osteoclast의 작용을 억제하여 골흡수를 억제하는 약물로써 nasal inhalation제제와 주사제의 두가지 형태가 있다. Nasal inhalation제제는 nasal congestion, rhinitis의 부작용이 있으므로, 2개월 spray후 2개월 중단하는 식의 intermittent therapy가 효과적이다.

Calcitonin은 척추골절은 31% 감소시켰으나, 비척추골절의 예방효과에 대해서는 분명한 결과가 없다⁶⁾. 그러나 calcitonin 자체가 진통효과가 있으므로¹¹⁾, 급성 골다공증성 척추골절시에는 first line drug으로 사용하고, 폐경 후 골다공증 시에는 bisphosphonate에 부작용시 second line drug으로 주로 사용된다.

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 않는다¹²⁾.

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 평생 하여야 한다.

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.

척추골절은 30~50%에서 감소시키나 비척추골절에 대한 효과는 입증되어 있지 않았고⁹⁾, breast cancer는 70%⁴⁾, cardiac event도 감소하였으나 thromboembolic phenomenon은 HRT와 동일하게 발생하는 단점¹¹⁾이 있어 심장병이나 유방암의 고위험군에서 골다공증성 척추골절 환자에 사용하는 것이 권장된다.

Parathyroid Hormone (PTH)

부갑상선호르몬은 osteoblast에 작용하여 osteoblast의

수도 증가시키고, osteoblast의 activity도 촉진시키며, osteoblast의 apoptosis도 감소시켜, 결과적으로 골형성을 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⁾.

Strontium ranelate

Strontium ranelate는 pre-osteoblastic cell replication을 자극하여 골형성을 유도하고 osteoclastic activity를 직접 방해하거나 osteoclast의 분화를 방해하여 골흡수를 억제하는 약물로서¹³⁾, 최근 연구에 의하면 1649명의 폐경기 골다공증 환자에 2 gm의 oral strontium을 3년 투여 시 척추 및 비척추의 골밀도를 증가시켰고, 척추골절의 위험성은 41~49% 감소시켰다¹⁴⁾.

결론

저자는 골다공증성 고관절 골절의 예방 및 치료를 위하여 운동요법, 식이요법, calcium 및 vitamin의 추가 투여 등을 모든 환자에서 시행하고 있으며 골다공증 전문 치료 약제의 사용은 bisphosphonate 제제인 alendronate, risedronate, maxmarvil등을 first line drug으로 사용하고 위장관계 부작용이 있을 경우 주사용 pamidronate를 사용하고 있다.

Calcitonin은 hip fracture의 risk를 감소시킨다는 연구 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) **Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al:** Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifen: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat*, 65;125-134, 2001.
 - 5) **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.
 - 6) **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.
 - 7) **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.
 - 8) **Durie BG, Kat ZM and Crowley J:** Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*, 353;99-102, 2005.
 - 9) **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.
 - 10) **Karlsson MK, Gerdhem P and Ahlberg HG:** The prevention of osteoporotic fractures. *J Bone Joint Surg*, 87-B;1320-1327, 2005.
 - 11) **Knopp JA, Dinet 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.
 - 12) **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.
 - 13) **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.
 - 14) **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.
 - 15) **No author listed:** NIH Consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA*, 272;1942-1948, 1994.
 - 16) **Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al:** Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 343; 604-610, 2000.
 - 17) **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.
 - 18) **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.
 - 19) **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.