

골다공증을 가진 폐경기 후 여성에서 알렌드로네이트 치료에 의한 골밀도 및 골표지자의 변화

계명대학교 의과대학 내과학교실, 의과학연구소*

황준영 · 조호찬 · 류성열 · 신동우 · 이동욱 · 이상준 · 강효경* · 김소연* · 이인규

- Abstract -

The Effects of Alendronate on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Osteoporosis Women

Jun-Young Hwang, Ho-Chan Jo, Sung-Yeal Ryu, Dong-Woo Shin, Dong-Wook Lee, Sang-Jun Lee, Hyo-Kyung Kang*, So-Yun Kim*, In-Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University, Dongsan Medical Center and Institute of Medical Science*, Keimyung University, School of Medicine, Daegu, Korea

Background: Alendronate and hormone replacement therapies are very effective in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. But, there were few datas about alendronate treatment in Korea. We evaluated the effect of alendronate therapy on bone mass and compared the effectivity in between the group with alendronate treatment alone and the group with alendronate-tibolone combination treatment.

Methods: A total 30 postmenopausal women with osteoporosis, who had no history of special drug treatment for osteoporosis, were recruited for this study. 10 women received daily alendronate 10 mg (Group I), 10 women received daily alendronate 10 mg and tibolone 2.5 mg (Group II), and 10 women received daily calcitriol 0.5 µg (Group III). Changes in bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone turnover were assessed before and after 6 months of treatment.

Results: In group I and II, average L2-L4 bone mineral density was significantly increased by $6.2 \pm 2.3\%$ and $7.8 \pm 2.5\%$ ($p < 0.01$, in both groups) after treatment. But, in group III, percent change in BMD was not significant ($0.5 \pm 2.2\%$, $p = 0.475$). Biochemical markers of bone turnover (alkaline phosphatase, osteocalcin) decreased significantly at 6 months in all three groups.

Conclusion: Alendronate and alendronate-tibolone combination therapies are significantly increased bone mineral density and decreased bone resorption. These therapies seemed to be very effective in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis.

Key Words: Alendronate, Tibolone, Bone mineral density, Postmenopausal, Osteoporosis

서 론

골다공증은 낮은 골량과 골조직 미세구조의 장애

에 의해 골절에 대한 감수성이 증가되는 전신성 골격 질환이다. 이중 폐경 후에 나타나는 골다공증은 폐경 후 여성에서 높은 유병율과 치명율을 보여주고 있어 이의 예방 및 치료에 대한 연구들이 계속되고 있다^{1,2)}.

책임저자: 이인규, 대구광역시 중구 동산동 194 (우) 700-712, 계명대학교 동산의료원 내분비내과
Tel: 053-250-7421, Fax: 053-250-7434, E-mail: inkyulee@dsmc.or.kr
본 연구는 유유산업(주)의 지원으로 이루어졌음.

현재 알려진 골다공증의 치료 약제들에는 골흡수 억제제인 칼슘 (calcium), 에스트로겐 (estrogen), 안드로겐 (androgen), 칼시토닌 (calcitonin), 비스포스포네이트 (bisphosphonate), 활성형 비타민 D (calcitriol) 등과 골형성 자극제인 불화나트륨 (sodium fluoride), 부갑상선 호르몬 (PTH) 등이 있다.

폐경 후 여성에서 에스트로겐 대체요법은 골밀도 감소 예방에 효과적이거나 자궁내막증식증 유발 또는 유방암 발생 위험이 있고, 프로게스테론 병행요법은 자궁출혈을 유발하고 에스트로겐의 치료 효과를 저해할 수 있는 단점이 있다³⁻⁹⁾. 이런 점을 보완하기 위하여 새로이 개발되어 사용되고 있는 합성 스테로이드인 티볼론 [(7 α ,17 α)-17 hydroxy-17 methyl-19 norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one]은 약한 에스트로겐, 안드로겐과 프로게스테론 활성성을 보이는 약물로 자궁내막증식증이나 자궁출혈 없이 골밀도를 증가시키는 것으로 보고되고 있다^{10,11)}.

칼시트리올은 장에서 칼슘 흡수를 촉진하고 뼈의 무기질 침착을 증가시키며, 부갑상선 호르몬에 의한 골흡수를 억제하는 효과가 있으나 골다공증 치료에 대한 효과가 정립되어 있지는 않다^{12,13)}. 그러나 최근 Tilyard 등¹⁴⁾의 연구에서 칼슘 단독 치료군에 비해 3배 정도의 척추 골절을 감소를 보여 폐경 후 골다공증의 효과적인 치료 약제로 강조된 바 있다.

비스포스포네이트 제제는 골흡수를 감소시켜 골다공증의 치료에 이용되고 있으며 에티드로네이트 (etidronate)는 1970년대부터 많은 연구들이 이루어졌고, 골연화증의 부작용 때문에 간헐적 주기적 치료 방법을 이용하고 있다^{15,16)}. 최근 미국 FDA에서 공인된 알렌드로네이트 (alendronate)는 무기인의 유사체로서 파골세포에 의한 골흡수를 강력히 억제하는 것으로 알려져 있고, 결사슬에 질소 원자가 포함됨으로써 비스포스포네이트 (bisphosphonate)의 1세대인 에티드로네이트보다 500~1000배 정도 약효가 강한 것으로 알려져 있으며, 최근 들어 골다공증 치료제로 각광 받고 있는 약물이다. 국외에서는 여러 연구들을 통해 폐경 후 골다공증에서 골량 증가와 골절을 감소의 효과가 증명되고 있으나 국내에서는 아직 그 자료가 미미한 실정이다^{2,17-19)}.

이 연구에서는 폐경 후 여성을 대상으로 국내의 연구 결과가 부족한 알렌드로네이트의 골량에 대한

치료 효과를 골밀도와 생화학적 골표지자들을 통해 분석하고자 하며, 동시에 알렌드로네이트, 알렌드로네이트와 티볼론의 병합요법과 칼시트리올로 각각 치료한 세 가지 군에서 골밀도와 골표지자들의 변화를 비교하여 서로간의 치료 효과를 비교해 보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 계명대학교 동산의료원 내분비대사 내과 외래를 방문한 폐경기 여성 중 폐경 후 6개월이 경과하고, 요추 골밀도 검사 결과 T-score < -2.5로 골다공증을 진단받은 30명의 여성을 대상으로 하였다. 문진 및 검사 결과 약물에 의한 속발성 골다공증 환자, 과거 호르몬 대체요법을 시행하였거나 현재 시행중인 환자, 대사성 골질환을 앓고 있거나 위궤양의 병력이 있는 환자, 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dl 이상인 경우와 알렌드로네이트와 칼시트리올 등의 약제에 알레르기가 있는 경우는 대상군에서 제외하였다.

2. 대상군 설정

30명의 환자 중에서 알렌드로네이트 (Marvil[®]) 10 mg을 매일 경구 복용한 10명을 I군으로 정하였고, 10명은 알렌드로네이트 10 mg과 티볼론 (Livial[®]) 2.5 mg의 병합요법으로 치료하였으며, II군으로 정하였다. 그리고, 나머지 10명은 칼시트리올 (Bonky[®]) 0.5 μ g을 매일 경구 복용하도록 하였으며 III군으로 정하였다.

3. 방법

1) 골밀도 측정

골밀도는 Dual energy x-ray absorptiometry 골밀도 측정기인 Prodigy[®] 모델 (Lunar, Madison, WI U.S.A.)을 이용하여 제1 요추부터 제4 요추까지의 골밀도를 치료 전과 6개월간 치료 후 측정하였다. 골밀도 단위는 g/cm²이고, 치료 전에 측정한 제2 요추부터 제4 요추까지 골밀도의 평균값을 구하여서 치료 후의 골밀도와 비교하였다.

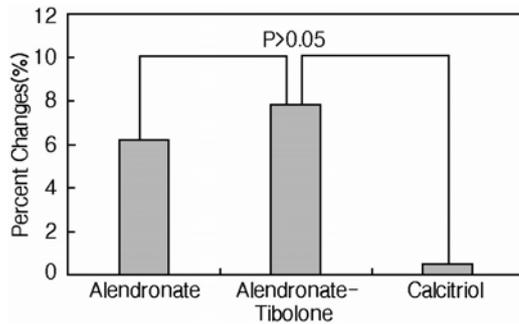


Figure 1. Mean percent changes in average L2-L4 BMD between baseline and after 6 months of treatment with alendronate, alendronate-tibolone combination or calcitriol therapy. P values were obtained by general linear model (GLM) between groups.

2) 골대사 생화학 지표의 측정

대상 환자들에게서 치료 전과 치료 후 6개월 뒤 공복시 혈액을 채취하여 혈청 칼슘, 무기인, alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin, 부갑상선 호르몬을 측정하였고, 뇨 테옥시피리디놀린 (deoxypyridinoline), 24시간 뇨 칼슘 및 무기인을 측정하였다. 골형성의 생화학적 표지자인 혈청 osteocalcin의 측정은 환자의 혈청을 얻어 방사면역측정법으로 Osteocalcina myria-C® (Techno Genetics, Milano, Italy)를 사용하였고, 참고치는 5~18 ng/ml이었다. 골흡수의 생화학적 표지자인 뇨 테옥시피리디놀린의 측정에는 Gamma-BCT DPD RIA kit® (Immunodiagnostic System, Boldon, USA)를 사용하였고, 참고치는 2.5~6.5 nM/mM이며, 뇨중 크레아티닌으로 교정하였다. 혈청 칼슘, 무기인, ALP는 자동분석기 Hitachi 747® (Hitachi, Japan)를 이용하여 측정하였고, 24시간 뇨중 칼슘, 무기인은 COBAS Integra 700® (Roche Diagnostic System, Somerville, USA)을 이용하여 측정하였다.

3) 통계 처리

모든 통계 수치는 평균±표준편차로 표시하였고, 통계 프로그램은 윈도우용 SPSS program (version 10.0)을 이용하였다. 각 군에서 치료 전과 후의 비교는 비모수 검사 방법인 Wilcoxon signed rank test로 하였고, 각 군간의 비교는 General Linear Model (GLM) 방법으로 비교하였다. 통계 처리 후 p값이 0.05 미만일 경우 통계적인 유의성이 있다고 판정하였다.

Table 1. Percent changes of average L2-L4 bone mineral density in each groups between baseline and after therapy

	Baseline (g/cm ²)	6 month (g/cm ²)	Percent change (%)	P-value
Group I	0.77±0.06	0.82±0.06	6.2±2.3	<0.01
Group II	0.75±0.06	0.81±0.06	7.8±2.5	<0.01
Group III	0.77±0.05	0.78±0.06	0.5±2.2	0.475

Group I: Alendronate therapy

Group II: Alendronate-Tibolone combination therapy

Group III: Calcitriol therapy

P values was obtained by Wilcoxon signed rank test between before and after therapy.

결 과

1. 대상군의 일반적 특성

환자들의 평균 연령은 60세이고, I군이 58±6.5세, II군이 62±3.6세, 그리고 III군에서 60.4±5.2세이었다. 일반 혈액 검사와 제2 요추부터 제4 요추까지 골밀도의 평균값 기저치는 각 군간에 유의한 차이가 없었다.

2. 골밀도의 변화

알렌드로네이트 단독으로 치료한 I군에서는 제2 요추부터 제4 요추까지 골밀도 평균값이 치료 전 0.77±0.06 g/cm²에서 치료 6개월 후 0.82±0.06 g/cm²로 6.2±2.3% 호전되어 치료 전에 비하여 유의한 증가를 보였다 (p<0.01). 알렌드로네이트와 티볼론 병합요법으로 치료한 II군에서도 치료 전 0.75±0.06 g/cm²에서 치료 후 0.81±0.06 g/cm²로 7.8±2.5% 호전되어 치료 전에 비하여 유의한 증가를 보였다 (p<0.01). 칼시트리올 단독으로 치료한 III군에서는 치료 전 0.77±0.05 g/cm²에서 치료 후 0.78±0.06 g/cm²로 0.5±2.2% 호전되었으나 유의한 증가는 없었다 (Table 1). General Linear Model을 이용하여 각 군간의 치료 전과 후의 골밀도 변화를 비교해 보았을 때 각 군간에는 치료 성적의 유의한 차이는 없었다 (Figure 1).

3. 골대사 생화학 지표 변화

치료 전후의 골대사 생화학 지표들의 변화를 관찰해 보았을 때, 혈청 칼슘은 I군과 II군에서는 유의한

Table 2. Percent changes of biochemical markers in alendronate therapy between baseline and after therapy

	Baseline	After 6 month	Percent change	P-value
Serum calcium (mg/dL)	9.1±0.5	9.4±0.4	5.2±5.6	0.260
Serum phosphate (mg/dL)	3.9±0.7	3.9±0.7	20.4±12.9	0.798
Alkaline phosphatase (IU/L)	76±14.2	56.3±13.4	26.0±15.3	0.007
Urine calcium (mg/day)	875.5±496.3	692.6±387.9	24.3±21.7	0.047
Urine phosphate (mg/day)	49.6±23.1	42.4±28.4	35.5±32.8	0.285
PTH (pg/mL)	32.2±17.6	36.7±18.9	35.7±44.1	0.169
Osteocalcin (ng/mL)	5.9±2.9	3.0±1.4	51.7±16.6	0.022
Urine deoxypyridinoline (nM/mM)	34.5±12.1	27.9±12.4	28.3±17.1	0.114

P value: compared with baseline

Table 3. Percent changes of biochemical markers in alendronate-tibolone combined therapy between baseline and after therapy

	Baseline	After 6 month	Percent change	P-value
Serum calcium (mg/dL)	8.7±0.6	9.2±0.6	9.3±8.8	0.153
Serum phosphate (mg/dL)	3.6±0.6	3.3±0.4	13.8±10.7	0.305
Alkaline phosphatase (IU/L)	80.5±23.8	57.6±14.1	26.8±10.8	0.005
Urine calcium (mg/day)	449.9±251.9	276.8±142.6	67.6±40.8	0.037
Urine phosphate (mg/day)	39.1±22.6	38.7±21.6	44.9±44.6	0.799
PTH (pg/mL)	43.2±32.2	44.3±21.0	85.6±74.3	0.878
Osteocalcin (ng/mL)	7.6±4.4	2.9±1.1	52.8±23.4	0.005
Urine deoxypyridinoline (nM/mM)	35.7±15.4	34.8±11.7	17.1±10.9	0.799

P value: compared with baseline

Table 4. Percent changes of biochemical markers in calcitriol therapy between baseline and after therapy

	Baseline	After 6 month	Percent change	P-value
Serum calcium (mg/dL)	9.0±0.3	9.6±0.5	7.5±5.9	0.028
Serum phosphate (mg/dL)	3.9±0.4	4.2±0.4	11.9±7.7	0.138
Alkaline phosphatase (IU/L)	86.9±26.6	68.9±21.0	23.1±12.2	0.017
Urine calcium (mg/day)	784.9±365.4	897.7±269.7	33.0±32.7	0.169
Urine phosphate (mg/day)	46.4±21.4	33.2±11.6	48.1±29.9	0.169
PTH (pg/mL)	31.8±11.5	26.3±9.7	33.7±21.3	0.203
Osteocalcin (ng/mL)	6.7±3.8	4.9±2.9	25.4±17.8	0.013
Urine deoxypyridinoline (nM/mM)	36.2±11.1	28.0±11.9	32.9±16.4	0.093

P value: compared with baseline

변화가 없었고, III군에서는 평균 7.5%의 증가로 유의한 변화를 보였다 (p<0.05). 혈청 무기인과 24시간

노중 무기인은 치료 전후에 의미있는 변화가 없었고, 부갑상선 호르몬은 I군과 II군에서 치료 후 증가되는

소견을 보였으나 유의한 차이는 없었으며, III군에서는 치료 후 감소되는 소견을 보였으나 역시 유의한 차이는 없었다. 24시간 뇨 칼슘 배설은 I군과 II군에서는 각각 24.3%, 67.6%로 유의하게 감소하였으나 III군에서는 증가하는 소견을 보였고 유의한 변화는 볼 수 없었다.

골형성의 표지자인 혈청 ALP는 I군은 26%, II군은 26.8%, 그리고, III군은 23% 감소하여 모두 유의한 감소를 보였다 ($p<0.05$). 혈청 osteocalcin은 I군에서 51.7%, II군에서 52.8%, 그리고, III군에서 25.4% 감소하여 모든 군에서 유의한 감소를 보였다 ($p<0.05$). 골흡수의 표지자인 뇨 테옥시피리디놀린은 모든 군에서 치료 후 감소되는 소견을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다. General Linear Model을 이용하여 치료 방법의 차이에 따른 생화학 지표들의 변화를 비교하였을 때 24시간 뇨중 칼슘은 각 군간 유의한 차이가 있었으나 ($p<0.05$), 그 외에 다른 생화학적 지표들의 치료 후 변화는 각 군간의 유의한 차이가 없었다 (Table 2, 3, 4).

고 찰

본 연구는 폐경 후 골다공증 여성의 치료에서 알렌드로네이트의 효과를 알아보고 알렌드로네이트와 티볼론의 병합요법, 그리고 칼시트리올 치료군에서의 치료 효과를 비교하고자 한 것으로 치료 전후 골밀도 검사에서는 알렌드로네이트로 치료한 군과 알렌드로네이트와 티볼론 병합요법으로 치료한 군에서 유의한 골밀도 증가가 관찰되었고, 칼시트리올 치료군에서는 유의한 골밀도의 증가가 거의 없었다. 그러나 각 군 사이에서 치료 방법에 따른 통계학적인 유의한 차이는 관찰할 수 없었다.

알렌드로네이트의 골흡수 감소 효과에 대한 연구는 최근에 많이 보고되고 있다. Hosking 등²⁾이 60세 이하의 폐경기 골다공증 환자 1460명을 대상으로 한 연구에서 에스트로겐-프로게스테론으로 2년 동안 치료한 경우 평균 골밀도가 $4.0\pm 0.3\%$ 로, 알렌드로네이트 5 mg로 치료한 경우 $2.9\pm 0.5\%$ 로 유의하게 증가하여 알렌드로네이트가 골량 증가에 효과적이며 호르몬 대체요법 대신 쓸 수 있는 약제로 보고되었다. Pols 등²⁰⁾은 폐경 후 골다공증 여성 1908명을 대

상으로 알렌드로네이트 10 mg을 1년간 치료하였고, 이후 평균 골밀도가 $4.9\pm 0.3\%$ 증가됨을 관찰하였다. 그 외에도 여러 연구에서 알렌드로네이트의 골량 증가와 골절율 감소의 효과가 증명되고 있다²¹⁻²⁵⁾. 본 연구에서도 알렌드로네이트 치료 후 골밀도가 $6.2\pm 2.3\%$ 로 증가되어 골량 증가의 효과가 있는 것이 증명되었다. 여러 연구들의 결과를 보면 비스포스포네이트로 1년간 치료시 요추 골밀도는 평균 3.5~6% 정도로 증가하며¹⁹⁻²⁵⁾, 호르몬 대체요법시에는 평균 2~8% 정도 증가하는 것으로 알려져 있다^{3,26,27)}. 본 연구에서도 이러한 연구들과 비슷한 결과를 보여주었다.

호르몬 대체요법은 폐경기 여성에서 골소실을 감소시키고 골절 예방에 효과가 있는 것으로 알려져 널리 이용되고 있으며, 비스포스포네이트와의 효과를 비교한 연구들이 보고되고 있다. 우리나라에서 김 등¹⁶⁾이 시행한 연구에서는 호르몬 대체요법으로 1년간 치료 후 골밀도가 $5.7\pm 1.1\%$ 증가하였고, 에티드로네이트로 치료한 후 골밀도는 $6.4\pm 1.06\%$ 증가로 에티드로네이트가 더 효과적인 것으로 보고되었으나 Hosking 등²⁾의 연구에서는 호르몬 대체요법 치료군에서 $4.0\pm 0.3\%$ 로 증가되고, 알렌드로네이트 5 mg 치료군에서 $2.9\pm 0.5\%$ 로 증가되어, 호르몬 대체요법과 비스포스포네이트 치료가 다른 골다공증 치료제에 비해 효과적인 것은 분명하나 보고자에 따라 연구 결과가 상이하여 두 가지 중 어느 것이 더 효과적인가에 대해서는 좀 더 연구가 필요하리라 본다.

본 연구에서는 알렌드로네이트와 티볼론의 병합요법으로 치료하여 알렌드로네이트 단독 치료군과 치료 결과를 비교하였다. 호르몬 대체요법으로 티볼론을 선택한 이유는 티볼론이 약한 에스트로겐, 안드로겐과 프로게스테론 활성성을 갖고 있어 에스트로겐에 의한 자궁내막증식이나 프로게스테론에 의한 자궁출혈 등의 부작용이 없이 골소실의 억제와 골량 증가의 효과가 있는 것으로 알려져 있기 때문이다. 결과는 알렌드로네이트 단독으로 치료한 군보다 호르몬 치료와의 병합요법시 골밀도 증가가 더 크게 나타나나 통계학적 유의성은 없었다. Lindsay 등²⁵⁾의 연구에서는 6개월 동안 호르몬 대체요법 단독 치료군과 알렌드로네이트와 호르몬 대체요법의 병합요법 치료군을 비교하였다. 이 연구의 결과는 병합요법시

골밀도 증가가 더 큰 것 (각각 0.6%와 2.7%)으로 나타났다. 알렌드로네이트는 콜레스테롤 생합성 과정에 작용하는 효소를 방해하여 파골세포의 기능과 구조를 변화시켜 골흡수를 방지하는 것으로 알려져 있고¹⁷⁾, 여성호르몬은 파골세포 형성을 자극하는 시토킨 (cytokine)의 합성을 억제하여 골흡수를 방지하는 것으로 알려져 있어²⁸⁾ 이 두 가지 골흡수 억제제를 함께 사용하면 단독으로 사용할 때 보다 훨씬 더 효과적으로 골흡수 억제와 골량 증가를 가져올 수 있을 것으로 생각된다. 그러나, 본 연구에서는 증례 수가 작아서, 두 군간의 골밀도 변화의 평균치는 뚜렷한 차이가 있었음에도 불구하고 통계학적 유의성은 없는 것으로 나타났다.

Ott 등¹³⁾에 의한 연구에서는 칼시트리올 치료 후 골밀도가 $-1.0 \pm 2.2\%$ 로 골량의 증가가 없었으며, Aloia 등¹²⁾에 의한 연구에서도 칼시트리올 치료 후 골밀도 변화가 $0.18 \pm 1.8\%$ 정도로 골량의 증가가 크지는 않았다. 본 연구에서도 칼시트리올로 치료한 군에서는 골밀도 증가가 $0.5 \pm 2.2\%$ 정도로 유의한 차이가 없어 폐경기 이후 골다공증 치료시 골량 증가 효과는 크게 없는 것으로 나타났다.

골다공증 치료 후 골대사의 생화학적 표지자 변화에 대한 연구 결과를 보면 Ravn 등¹⁸⁾은 알렌드로네이트 치료 후 혈청 osteocalcin이 53%로 유의한 감소를 보여 알렌드로네이트가 골소실을 감소시킨다고 보고한 바 있으며, Pols 등²⁴⁾의 연구에서는 알렌드로네이트 치료 후 혈청 ALP가 52%로 유의하게 감소되었고, Kress 등²⁹⁾의 연구에서는 알렌드로네이트 치료 후 ALP가 45.7%로 유의하게 감소되어 알렌드로네이트의 골소실 감소 효과를 증명하였다. 본 연구에서는 알렌드로네이트로 치료한 군에서 6개월 후 혈청 ALP가 26%, 혈청 osteocalcin이 51.7%로 유의한 감소를 보였고, 24시간 뇨중 칼슘 배설도 24.3%로 유의하게 감소하여 혈청 ALP와 osteocalcin, 그리고 24시간 뇨 칼슘이 골흡수 감소의 유용한 생화학적 표지자임을 보여주었으며 알렌드로네이트의 골흡수 억제 효과를 볼 수 있었다. 그러나, 뇨 테옥시피리디놀린은 치료 후 약간 감소하기는 하였으나 유의한 차이는 보이지 않았다. Tucci 등²³⁾의 연구에 의하면 뇨중 테옥시피리디놀린은 치료 3개월 이내에, 혈청 ALP와 osteocalcin은 6개월 이내에 최저값으로 유의한 감

소를 보이며 이후에는 비슷한 정도로 유지된다고 보고하였다. 본 연구에서는 치료 전후에 혈청 ALP와 osteocalcin이 유의한 감소 변화를 보이는 반면 뇨중 테옥시피리디놀린은 유의한 차이를 보이지 않았다. 향후 연구에서는 Tucci 등²³⁾의 연구와 같이 치료 3개월 이내에 뇨중 테옥시피리디놀린을 측정하여 뇨중 테옥시피리디놀린의 골흡수 표지자로서의 중요성에 대하여 확인해 볼 필요가 있다고 사료된다.

생화학적 표지자의 변화를 보면 알렌드로네이트 단독 치료보다는 호르몬 대체요법과 함께 치료한 경우에서 24시간 뇨 칼슘 배설의 감소가 유의하게 증가하며 병합요법이 단독 치료보다 골소실 감소 효과가 크다는 것은 Lindsay 등²⁶⁾의 연구 결과에서도 비슷하게 나타났다.

칼시트리올 치료군에서는 골밀도 변화에서는 유의한 차이가 없었지만 치료 후 혈청 ALP와 osteocalcin이 유의하게 감소하였다. 다른 치료군에 비해 혈청 칼슘치가 7.5%로 유의하게 증가하는 소견을 보여 장에서의 칼슘 흡수 증가가 칼시트리올의 중요한 역할인 것으로 나타났다. Tilyard 등¹⁴⁾의 연구에서도 칼시트리올 치료 후 혈청 칼슘 증가와 24시간 칼슘 배설 증가를 보여 본 연구와 비슷한 결과를 보여주었다.

이상의 결과를 볼 때 폐경 후 골다공증 환자에서 알렌드로네이트를 이용한 약물치료는 골흡수를 억제하고, 골밀도를 유의하게 증가시키는 효과적인 치료로 생각된다. 또한 본 연구에서 알렌드로네이트와 티볼론의 병합요법이 알렌드로네이트 단독 치료와 비교하여 골밀도의 평균치가 더 증가된 것으로 나타났다. 그러나 대상 환자의 수가 작아서 통계학적인 유의성은 관찰할 수 없었다. 향후 이를 판단하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 추적 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구는 폐경 후 6개월이 경과한 30명의 여성 골다공증 환자를 대상으로 알렌드로네이트, 알렌드로네이트-티볼론 병합요법, 그리고 칼시트리올의 세 가지 방법으로 치료하였고, 치료 전과 치료 6개월 후 주요 골밀도 검사와 골형성의 생화학적 표지자인 혈청 ALP와 osteocalcin, 골흡수의 생화학적 표지자인

노중 테옥시피리디놀린과 24시간 노중 칼슘 배설을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

알렌드로네이트 단독으로 치료한 군에서는 제2 요주부터 제4 요주까지 골밀도의 평균값은 $6.2 \pm 2.3\%$ ($p < 0.01$) 증가하였고, 알렌드로네이트-티볼론 병합요법으로 치료한 군에서는 $7.8 \pm 2.5\%$ ($p < 0.01$) 증가를 보였으며, 칼시트리올 단독으로 치료한 군에서는 $0.5 \pm 2.2\%$ 증가로 유의한 변화가 없어 알렌드로네이트가 골량을 증가시키는 효과가 있음이 관찰되었다. 골대사 지표인 혈청 ALP와 osteocalcin, 24시간 노중 칼슘 배설은 알렌드로네이트로 치료한 군에서 각각 26%, 51.7%, 24.3%로 유의한 감소를 보였고, 알렌드로네이트-티볼론 병합요법으로 치료한 군에서 각각 26.8%, 52.8%, 67.6%로 역시 유의한 감소를 보여 ALP와 osteocalcin, 그리고, 24시간 노 칼슘이 골흡수 감소의 유용한 생화학적 표지자임을 보여주었으며 알렌드로네이트의 골흡수 억제 효과를 관찰할 수 있었다. 그리고, 치료 방법에 따른 비교에서는 골밀도 검사와 골대사 지표 결과, 모두 알렌드로네이트-티볼론 병합요법으로 치료하였을 때 가장 좋은 효과를 볼 수 있었으나 대상 환자가 적은 관계로 치료군 간의 통계학적으로 의미있는 차이는 관찰할 수 없었다. 칼시트리올 치료군에서는 골밀도 변화는 거의 없었으나 혈청 칼슘치가 7.5%로 유의하게 증가하는 소견을 보여 장에서의 칼슘 흡수 증가에 칼시트리올이 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었다.

결론적으로 폐경 후 골다공증의 치료에 알렌드로네이트는 효과적이라고 할 수 있고, 티볼론과 병합요법시 더 큰 효과를 볼 수 있을 것으로 기대되며, 정확한 치료 효과 판정을 위해서는 앞으로 대규모 환자를 대상으로 한 장기간의 추적 검사를 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Riggs BL, Melton LJ III. *The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med* 327: 620-627, 1992
- 2) Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich RD, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. *Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. N Engl J Med* 338: 485-492, 1998
- 3) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. *The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. N Engl J Med* 329: 1141-1146, 1993
- 4) Sagraves R. *Estrogen therapy for postmenopausal symptoms and prevention of osteoporosis. J Clin Pharmacol* 35: S2-10, 1995
- 5) The Writing Goup for the PEPI Trial. *Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) trial. JAMA* 276: 1389-1396, 1996
- 6) Campell S, Whitehead M. *Estrogen therapy and the menopause. Clin Obstet Gynecol* 4: 31-47, 1977
- 7) Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. *The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. N Engl J Med* 321: 293-297, 1989
- 8) Luciano AA, Turkksoy RN, Carleo J, Hendrix JW. *Clinical and metabolic responses of menopausal women to sequential versus continuous estrogen and progestin replacement therapy. Obstet Gynecol* 17: 39-43, 1988
- 9) Gambrell RD Jr. *Estrogens, progestogens and endometrial cancer. J Reprod Med* 18: 301, 1987
- 10) 한인권, 김상우, 한기옥, 정호연, 장학철, 민현기. 폐경기 여성에서 Tibolone (Org OD 14) 치료에 의한 골밀도 및 지질의 변화. *대한골대사학회지* 1: 186-192, 1994
- 11) Geusens P, Dequeker J, Gielen J, Schot LPC. *Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. Maturitas* 13: 155-162, 1991
- 12) Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ellis K, Yasumura S, Cohn SH. *Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Am J Med* 84: 401-408, 1988
- 13) Ott SM, Chesnut CH III. *Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. Ann Intern Med* 110: 267-274, 1989
- 14) Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S.

- Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med 326: 357-362, 1992*
- 15) 윤현구, 임창훈, 오한진, 정호연, 한기욱, 황일순, 장학철, 한인권, 민현기. 폐경기 여성에서의 단기간 주기적 에티드로네이트 (Etidronate) 요법이 골표지자에 미치는 효과. 대한골대사학회지 5: 62-68, 1998
 - 16) 김하영, 유지숙, 이우제, 정윤이, 김재승, 김상욱, 김기수. 폐경기 후 여성의 골다공증에 대한 호르몬 보충요법과 주기적인 Etidronate 요법의 비교. 대한골대사학회지 7: 21-28, 2000
 - 17) Rodan GA. *Mechanism of action of bisphosphonates. Annu Rev Pharmacol Toxicol 38: 375-388, 1998*
 - 18) McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan GIH, Reda C, Yates AJ, Ravn P. *Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Ann Intern Med 128: 253-261, 1998*
 - 19) Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, Yates AJ, Bjarnason NH, Christiansen C. *Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. J Clin Endocrinol Metab 84: 2363-2368, 1999*
 - 20) Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, McClung MR, Wasnich RD, Gilchrist NL, Sambrook P, Fogelman I, Krupa D, Yates AJ, Daifotis A, Fuleihan GE. *Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 85: 1492-1497, 2000*
 - 21) Devogelaer JP, Broll H, Correa-Potter R, Cumming DC, Deuxchaisnes CN, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Plezia K. *Oral alendronate induced progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 18: 141-150, 1996*
 - 22) Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora II AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ, Karpf DB. *Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 333: 1437-1443, 1995*
 - 23) Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC. *Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Med 101: 488-501, 1996*
 - 24) Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-shehg G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. *Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOSIT study. Osteoporosis int 9: 461-468, 1999*
 - 25) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Mmarcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348: 1535-1541, 1996*
 - 26) Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, Liss CI, Melton ME, Byrnes CA. *J Clin Endocrinol Metab Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 84: 3076-3081, 1999*
 - 27) Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, Davis JW, McClung MR, Balske A, Coupland C, Sahota O, Kaur A, Daley M, Cizza G. *Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal*

- intervention cohort study. Ann Intern Med 131: 935-942, 1999*
- 28) Pacifici R. *Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis-the second decade. Endocrinology 130: 877-884, 1998*
- 29) Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, Marcus R, Emkey RD, Santora AC 2nd. *Use of bone alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. Clinical chemistry 45: 1009-1017, 1999*
-