

비스포스포네이트 일차성 골다공증 치료에서 골에 미치는 효과

오영림, 어완규*, 최영식†, 김홍열

고신대학교 의과대학 산부인과교실, *경희대학교 의과대학 내과학교실, † 고신대학교 의과대학 내과학교실

The Effect of Bone in Primary Osteoporosis Treatment of Bisphosphonate

Young Lim Oh, M.D., Wan Kyu Eo, M.D.*, Young Sik Choi, M.D.†, Heung Yeol Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea,

**Department of Internal Medicine, KyungHee University College of Medicine, Seoul, Korea,*

†Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background Bisphosphonates are well-known agents for treatment of osteoporosis. Oral pamidronate treatment for osteoporosis were studied on Caucasian, but not in Korean. Effects of oral pamidronate was studied in Korean primary osteoporosis patients.

Methods Twenty primary osteoporosis patients were treated with 100 mg of daily pamidronate (panorin, Hanlim Co, Korea) for mean duration of 14.5 ± 1.9 months. Serum alkaline phosphatase, urine calcium/creatinine ratio, bone mineral densities of spine(L1-4) and femur (neck, trochanter, ward, and total) were followed up.

Results Serum alkaline phosphatase decreased from 93.6 ± 18.3 to 71.2 ± 15.3 IU/L ($P < 0.01$). Urine calcium / creatinine ratio decreased from 0.121 ± 0.054 to 0.072 ± 0.031 ($P < 0.05$). Bone mineral density of spine increased from 0.691 ± 0.123 to 0.752 ± 0.125 g/cm² ($p < 0.01$).

Conclusion Bone mineral density of total proximal femur increased biochemical bone turnover rate.

Key words : Pamidronate, Osteoporosis, Bone mineral density

서 론

골다공증은 남성과 폐경 후 여성에게 골절을 일으키는 주요 원인이며 이것은 사망률을 높일 뿐만 아니라 삶의 질에도 큰 영향을 끼친다.¹⁾ 비스포스포네이트(bisphosphonate)는 골다공증의 치료제로 가장 많이 연구된 약제이며 주로 파골세포 활성도(osteoclast activity)를 억제하여 골밀도에 영향을 준다고 알려져 있다. 비스포스포네이트 중 리세드로네이트(risedronate)²⁾와 알렌드로

네이트(alendronate)³⁾가 폐경 후 골다공증에 효과가 있다는 것이 밝혀졌다. 파미드로네이트(pamidronate)는 주로 주기적 정맥주사 투여(cyclic intravenous therapy)로 골다공증에 효과가 있다고 알려져 있는 약제로 경구제제에 대한 보고는 별로 없는 실정이다. 본 연구는 한국인에서 경구 파미드로네이트가 골밀도에 미치는 영향을 알아보기 위해 계획되었다.

연구대상 및 방법

교신저자 : 김 홍 열

주소: 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 산부인과학교실
TEL. 051-990-6463 FAX. 051-244-6939
E-mail: hykyale@yahoo.com

1. 연구대상

2002년부터 2005년까지 고신대학교 복음병원에 외래에 내원하여 골다공증을 진단받은 환자 중 경구 파미드로네

이드 (파노린, panorin, 한림제약) 1일 100mg 을 1년간 복용한 환자를 대상으로 하였다. 갑상선 질환, 암, 스테로이드 치료 등 골밀도에 영향을 줄 수 있는 병력을 갖고 있는 자는 제외하였고, 이전 1년 간 다른 비스포스포네이트를 복용하였거나 여성 호르몬 등 다른 골다공증 치료제를 사용한 경우도 제외하였다.

2. 방법

경구 파미드로네이트를 복용하기 전과 후의 혈청 calcium(Ca), phosphorus(P), total alkaline phosphatase (ALP)와 요중 calcium/creatinine ratio(UCa/Cr)를 측정하였다. 골밀도는 DP Expert-XL, Lunar를 사용하여 요추골(L1-L4) 및 대퇴골의 골밀도를 측정하였고 요추골 분석 과정에서 압박골절이 있거나 개스 침전 등으로 주변의 요추골과 T-score 점수가 1이상 차이나는 것을 제외하였다.

결 과

1. 임상적 특성 대상자는 모두 25명으로 평균 연령은 59.1 ± 7.3 세였다. 추적관찰 기간은 평균 14.5 ± 1.5 개월이었다. UCa/Cr은 0.121 ± 0.054 , 골형성 표지자인 ALP는 93.6 ± 18.3 IU/L 였다. 평균 요추 골밀도는 0.691 ± 0.123 g/cm² (T score -3.1 ± 1.1)였고, 평균 대퇴골 골밀도는 0.713 ± 0.082 g/cm² (T score -2.9 ± 0.5)이었다.

2. 골교체 생화학적 지표 및 기타 생화학적 지표

약 1년간 경구 파미드로네이트를 복용한 후 측정한 ALP는 71.2 ± 15.3 IU/L로 복용하기 전에 비해 24.0% 감소하였고($P < 0.01$), UCa/Cr는 0.072 ± 0.031 로 41.7% 감소하였다($P < 0.05$). (Table 1)

Table 1. Changes of biochemical bone markers

	Before	After	Difference	P value
ALP (IU/L)	93.6 ± 18.3	71.2 ± 15.3	24.0%	<0.01
U Ca/Cr ratio	0.121 ± 0.054	0.072 ± 0.031	41.7%	<0.05

Values are mean $\pm$ SD

3. 골밀도

L1-4 척추 골밀도는 치료후 0.752 ± 0.125 g/cm²로 8.82% 증가하여 통계적으로 의미 있는 차이를 보였고($P < 0.01$), 근위부 대퇴에서는 전체의 골밀도가 치료 전에 비하여 유의한 차이($P < 0.05$)를 보였다. 그러나 대퇴 경부에서는 골밀도가 증가했으나 의미 있는 차이는 아니었다. (Table 2)

Table 2. changes of bone mineral density

	Before	After	Difference	P value
L1~4 (g/cm ²)	0.691 ± 0.123	0.752 ± 0.125	8.82%	<0.01
Femur neck (g/cm ²)	0.713 ± 0.082	0.724 ± 0.083	1.54%	>0.05

Values are mean $\pm$ SD

고 찰

골다공증환자에게서 비스포스포네이트 치료 효과는 많이 연구되어 잘 알려져 있다. 그러나 각각의 사용에 따른 제한점이 있어 여러 종류의 비스포스포네이트가 처방되고 있다. 경구 파미드로네이트를 2년간 150mg을 투여했을 때 골밀도가 의미 있게 증가한다는 연구 결과가 있었는데,⁵⁾ 본 연구에서 경구 파미드로네이트 100 mg 을 매일 복용하고 1년 뒤 추적 관찰한 요추골밀도는 6.73% 증가하였고, 대퇴전체는 1.71% 증가하였다. Brumsen 등⁶⁾은 3년간 150mg의 파미드로네이트를 투여한 군과 위약을 투여한 군을 비교한 결과, 투약군에서 3년 후 요추의 골밀도는 9.02%증가하였고, 대퇴는 1.6% 증가하였으며, 최초 1년 동안의 증가가 가장 크다고 보고하였다. 이번 연구에서 1일 100 mg 을 투약하고도 골밀도 증가가 뚜렷했는데 이는 한국인의 체격이 서양인보다 작기 때문으로 생각된다. 비스포스포네이트 용량이 늘어날수록 골전환율을 과도하게 억제하고 부작용이 증가할 수 있으므로⁷⁾ 한국인에서 파미드로네이트는 1일 100 g 투약이 적절하다고 생각된다. 골교체의 생화학적인 지표인 ALP는 복용 후 27% 감소한 소견을 보였고, urine calcium / creatinine ratio는 37% 감소하였다. Brumsen⁶⁾은 ALP가 파미드로네이트 복용 3년 후 16%감소했다고 보고하였다. 파미드로네이트가 골흡수를 억제하여 골교체율을 감소시키는 것으로 생각된다.

파미드로네이트의 투약방법은 매일 복용하는 것과 간헐적으로 복용하는 방법이 있다. 알렌드로네이트와 리세드로네이트는 매일 복용하거나 1주일에 한번 복용하는 방법이 있으며 효과는 유사하다고 알려져 있다. Ryan 등⁸⁾ 경구 파미드로네이트를 16주마다 4주가 매일 300 mg을 복용하는 군, 8주마다 4주간 150 mg 복용하는 군, 위약을 8주마다 4주간 복용하는 군으로 나누어 24개월 후 골밀도 결과를 비교하였다. 치료를 받은 군에서는 척추, 대퇴경부 및 전자부의 골밀도가 의미 있게 증가하였고 복용 간격에 따른 차이는 없었다. 비스포스포네이트를 간헐적으로 정맥으로 투여하는 방법도 이미 보고된바 있으며, 폐경 후 골다공증 여성에서 파미드로네이트 정맥주사 주기적 투여(30mg을 3개월마다 투여)의 골밀도 증가(요추 8.3% 증가) 효과가 한국인에서 이미 증명된 바와 같이⁹⁾ 경구 파미드로네이트 제제도 비슷한 정도로 골밀도 상승 효과가 있음이 확인되었다.

골다공증 환자의 삶의 질에 큰 영향을 끼치는 것은 척추골절 및 대퇴골 골절이고, 골다공증 환자 중 25% 가 1회 이상의 척추골절을 경험한다고 알려져 있다. 경구 파미드로네이트가 새로운 척추골절의 위험성을 67% 감소시킨다는 연구 결과가 있었는데,⁶⁾ 본 연구에서는 골절에 대한 비교연구는 시행하지 않았다. 그러나 골절의 가장 큰 위험인자는 골밀도이므로 골밀도 상승이 골절 예방에 영향을 주지 않을까 생각한다.

이번 연구에서 골밀도의 증가는 확인할 수 있었으나 경구 파미드로네이트의 효과를 판단하기 위해서는 위약군이 포함된 대조군 연구가 필요하며, 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하겠다. 또한 골절에 미치는 영향, 부작용에 대해서도 장기간 동안 추적관찰 연구가 필요하리라 생각된다.

국문초록

목적 비스포스포네이트는 골다공증 치료제 중에 가장 널리 연구된 약제이다. 경구 알렌드로네이트와 리세드로네이트가 골밀도 증가 및 골절 예방 효과가 있다는 것이 증명되었다. 경구 파미드로네이트도 골다공증에 효과가 있다는 연구가 외국에서 보고되어 있으나 아직 국내에서의 보고는 없는 실정이다.

방법 2002년부터 2005년까지 고신대학교 복음병원에 내원하여 일차성 골다공증으로 진단받은 환자 중 경구 파미드로네이트(파노린, 한림제약)를 1일 100 mg을 1년간 복용한 24명의 환자(평균연령 59.1±7.3세)를 대상으로 복용하기 전과 복용한 후 (추적관찰 기간 14.5±1.5개월) alkaline phosphatase, urine calcium/creatinine, 척추 및 대퇴골밀도(DXA, DP Expert-XL, Lunar Co, USA)를 측정하였다.

결과 혈청 alkaline phosphatase는 투여 전 93.6±18.3에서 71.2±15.3 IU/L로 24.0% 감소하였으며, 소변 칼슘/크레아티닌 비율은 0.121±0.054에서 0.072±0.031로 41.7%감소하였다(P<0.05). 요추 1-4번 평균골밀도는 0.691±0.123에서 0.752±0.125 g/cm²로 8.82% 증가하였고, 근위부대퇴 전체골밀도는 0.713±0.082에서 0.724±0.083 g/cm²로 1.54% 증가하였다(P<0.05).

결론 경구 파미드로네이트는 골다공증 환자의 척추 및 대퇴골밀도를 유의하게 증가시켰고, 골대사지표인 혈청 alkaline phosphatase와 소변 칼슘/크레아티닌 비율을 유의하게 감소시켰다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심단어 : 경구 파미드로네이트, 골다공증, 골밀도

참고문헌

1. Ismail AA, O'Neil TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Protective Osteoporosis study(EPOS). *Osteoporos Int* 8:291-7, 1998
2. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of Risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled Trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy(VERT) study group. JAMA* 282:1344-52, 1999
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, 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* 280:2077-82, 1998
4. Cauza E, Etemad M, Winkler F, Hanusch-Enserer U, Partsch G, Noske H, et al. Pamidronate increase bone mineral density in women with postmenopausal or steroid induced osteoporosis. *J Clin Pharm Ther* 29:431-6, 2004
5. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent

- bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1595-9, 1994
6. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: A 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 17:1057-64, 2002
 7. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, Dijkmans BA, Valkema R, Westedt ML, et al. Increased bone mass pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 39:396-402, 1996
 8. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, Haddaway M, Gibson T, Forelman I, Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: A 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. *Osteoporos Int* 11:171-6, 2000
 9. 채봉남, 홍은경, 이성근, 정윤석, 이관우, 김현만, 일차성 골다공증 여성 환자에서 주기적인 pamidronate 정주 치료. 대한내분비학회지 16:221-30, 2001