

폐경기 여성에서 호르몬 보충요법과 활성형 비타민 D의 골밀도 및 골전환표지자에 미치는 영향에 관한 연구

조동휘 · 조성환 · 어완규* · 김홍열**

부산 위생병원 내과, 고신대학교 의과대학 내과학교실*, 산부인과학교실**

The effects of Hormon Replacement Therapy & 1 α -hydroxyvitamin D3 on the Bone Mineral Density and Bone turn over markers in menopausal women

Dong Whee Cho, M.D., Sung hwan Jo, M.D., Wan Kyu Eo, M.D.*, Heung Yeol Kim, M.D.**

Department of *Internal Medicine, Busan Adventist Hospital, Department of Internal Medicine*, and **Obstetrics and Gynecology, Kosin University, College of Medicine, Busan Korea

Abstract

Background The purposes of this study were to evaluate the effect of hormon replacement therapy & vitamin-D on the bone mineral density and bone metabolism in the postmenopausal women, and to compare the effect of vitamin D alone with those of premarine or premarin plus vitamin D. **Method** 150 postmenopausal women were randomly submitted to the 3 groups of treatment with 0.5 μ g of vitamin D daily by oral administration (Group I), 0.625mg of premarine once a day (Group II), and 0.625mg of premarine once a day plus 0.5 μ g of vitamin D daily by oral administration (Group III). In all subjects, bone mineral density (BMD) of lumbar spine and femur neck, urinary calcium/creatinine ratio, and serum osteocalcin were measured before treatment and after 6 and 12 months of treatment. **Results** BMD of femur neck in Group I, Group II and Group III increased but not significantly compared to basal level at 6 months and/or 12 months of treatment. As for BMD of lumbar spine, it increased significantly during the treatment in Group II and Group III, but not in Group I. Serum osteocalcin in Group II and Group III decreased significantly at 12 months of treatment compared with Group I. Urinary calcium/creatinine ratio & urine deoxypyridinoline in Group II, Group III, decreased significantly at 12 months of treatment compared with Group I. **Conclusion** From the above results, it might be suggested that combined therapy is more effective in post menopausal women with the protection on decreasing bone mineral density

Key words : Estrogen, 1 α -hydroxy vitamin D3, Bone mineral density, Serum osteocalcin, Urine calcium/creatinine, Urine deoxypyridinoline.

서론

최근 의료기술의 급격한 발달과 건강에 대한 관심의 증

가로 평균수명이 연장됨에 따라 여성에서도 폐경후 기간이 전체 인생의 상당부분을 차지하게 되었으며, 우리나라에서도 노년층의 인구증가로 폐경기 여성의 수가 증가하는 추세이다.¹⁾ 폐경기 초기에 나타날 수 있는 증상으로는 안면홍조 및 수면장애 등이 있으며 기간이 경과함에 따라 비뇨생식기의 위축으로 인한 배뇨장애, 노

교신저자 : 김 홍 열
TEL : 051-990-6226 · FAX : 051-990-3300
E-mail : hykyale@yahoo.com

실금, 성교통 및 노인성 질염이 나타날 수 있고, 특히 장기 후유증으로 나타날 수 있는 골다공증과 심혈관질환은 폐경기 이후의 중요한 공중보건문제로 대두되고 있다.^{2,3)}

폐경후 여성에서 에스트로젠 보충요법은 장기적인 면에서 심혈관계 질환의 예방^{2,3)}과 골다공증의 예방에 긍정적인 효과가 있는 것으로 알려져 예방의학 분야에서 매우 중요한 자리를 차지하게 되었다.⁵⁾

골다공증은 골조직에 있어서 골 미세조직의 파괴와 골량 감소에 의한 골절에 대한 감수성이 증가를 특징으로 하는 전신적인 골질환이다.⁶⁾

골다공증의 임상적인 중요성은 골절과 그 결과로 초래되는 합병증으로 인하여 높은 이환율과 사망율을 야기시키며, 경제적인 측면에 있어서도 재활을 위한 의료이용을 증가시킨다.

현재 폐경여성의 골다공증 예방과 치료에 관한 많은 치료법이 제시되고 있으나 3차에 걸친 골다공증에 관한 Consensus Development Conference에 의하면 에스트로젠은 폐경골절을 감소시킬 수 있는 치료제이며 또한 이미 골다공증이 형성된 폐경여성에서도 에스트로젠은 치료제로서 사용될 수 있다고 보고하고 있다.⁶⁾

골소실을 예방하기 위한 폐경후 호르몬 보충요법을 시행시에 투여경로나 제제의 종류에 관계 없이 일정 에스트로젠 혈중농도를 유지시킴으로서 골량감소를 방지할 수 있으며 그 농도는 50-70pg/ml으로 알려져 있다.⁷⁾

이러한 폐경후 호르몬 보충요법에 의하여 골절의 약 50% 정도를 감소시킬 수 있다.⁸⁾ 호르몬 보충요법의 골밀도 증가 효과판정을 위해 골밀도검사를 하는 것은 물론이며 또한 최근에 폐경후 골소실율의 정도는 골전환의 증가와 직접적인 연관이 있고 이것은 또한 여러가지 생화학적 골전환지표로서 평가할 수 있다. 골 전환지표 중 골형성지표는 Alkaline phosphatase, Carboxy terminal procollagen type-1-propeptide 등이 있고, 골흡수 지표로는 Tartrate-resistant acid phosphatase, Hydroxyproline, Pyridinoline(이하Pyd), Deoxypyridinoline(이하Dpd), Calcium/creatinine비, 그리고 Calcium등이 있는데 이들 모든 생화학적 지표들은 폐경기 이후에 혈중농도나 소변으로 배설량이 증가한다.^{9,10)} 이들중 혈청 osteocalcin은 뼈와 상아질에만 특이적으로 분포하며 뼈의 비교완성 단백질 중 20%를 차지하며, 골아세포에서 생산되어 뼈의 세포

외 지질에서 축적되는데 새로 합성된 osteocalcin의 일부가 혈중으로 방출된다. 그래서 일어나는 자연적인 골소실과 밀접한 관계를 갖고 있어,⁹⁾ 폐경직후 혹은 폐경후 여성에서 골소실 속도를 알 수 있는 우수한 단일 예후인자로 평가되고 있다.¹¹⁾ 그러나 폐경으로 인하는 에스트로겐의 결핍에 의한 일차적인 골 전환의 변화는 먼저 골흡수의 증가가 일어나기 때문에 폐경기 골전환을 분석하는 데는 골생성보다는 골흡수에 대한 생화학적 지표가 더 유용하다. 또한 골다공증의 기전에 칼슘의 섭취 및 흡수와 calcitonin이 관련되는데 폐경후에는 소변을 통한 칼슘의 배설이 증가하게 되며 에스트로젠 투여시 칼슘의 배설보다 흡수가 더 많이 이루어지게 된다.¹²⁾ 최근에 들어 여러 골대사질환과 폐경기 여성에 대해서는 이에 대한 연구가 활발하다.¹⁰⁾

그러나 골다공증의 예방 및 치료에 대한 에스트로겐의 효과에 대하여 아직 해결되지 않은 문제점이 많다. 에스트로겐의 주된 작용은 골흡수의 억제이기 때문에 폐경된 수년 이내에 골대사가 활발한 여성에서만 효과가 있다고 하였다.¹³⁾ 따라서 폐경이 된 지 10년 이상된 고령 여성에게는 에스트로겐이 효과가 없을 수 있다고 추정되고 있다. 에스트로겐의 또 다른 문제점은 투여후에도 골밀도가 감소하는 여성이 있다는 점이다.

최근 연구에 의하면 에스트로겐의 사용량이나 사용기간에 따라 골량보존 효과에 대한 영향이 다르고 비록 골흡수를 억제하는 에스트로겐의 유효한 용량을 투여하더라도 대체적으로 5-30%까지 골량감소가 보고되고 있다.

최근 골밀도 및 골대사 측정기들의 발전으로 골량을 보다 정확히 진단할 수 있게 되어 골다공증에 대한 치료법에 대한 관심이 증가되고 있어 에스트로겐의 상기한 단점을 보완하는 약제에 대한 연구가 시도되었다.

이러한 노력의 일환으로 연구 개발된 비타민 D는 골형성 세포를 자극하여 골형성을 자극한다.

활성형 비타민 D는 골무기질 대사의 조절인자로서 골형성장애의 대표적인 질환인 골연화증, Rickets등의 치료에 이용되어 왔다. 혈중 1,25(OH)₂D는 나이가 증가함에 따라 그리고 폐경과 관련되어 감소한다고 하였다. 비타민 D는 골형성과 골흡수를 촉진하고¹⁴⁾ 생체의 실험에서 조골세포의 활성도를 촉진한다. 1,25(OH)₂D 또는 1 α -hydroxy-vitamin D₃와 같은 활성형 비타민 D를 투여한

결과 골밀도가 상승하고 골절예방 효과가 있다고 보고 되었으며 현재 임상적으로 많이 이용되고 있다.¹⁵⁾

에스트로겐은 골흡수 억제제이기 때문에 골형성 촉진제와 병합투여하면 이상적일것으로 사료되나 아직 골형성 촉진제로 효과와 안정성이 입증된 약제가 거의 없다. 최근 에스트로겐과 비스포스포네이트의 병합투여시 에스트로겐 단독 투여에 비하여 치료후 골밀도 증가율이 훨씬 높다고 보고되었으며,¹⁶⁾ 또한 에스트로겐과 Ipriflavone의 병합투여시에도 치료후 골밀도 증가율이 높다고 보고되었다.¹⁷⁾ 그러나 에스트로겐과 비타민 D의 병합투여에 관한 보고는 드물다.¹⁸⁾

이에 저자들은 실험 대조군 연구를 통하여 폐경후 여성에서 골량과 골전환표지자들을 비타민 D 및 에스트로겐과의 병용시 이들에 대한 효과를 알아보고자 기획하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1999년 9월 1일부터 2002년 8월 31일까지 고신대학교 복음병원 내과, 산부인과, 부산 위생병원 내과를 방문한 환자중 자연 폐경된 여성으로 마지막 월경 후 최소한 12개월 이상 무월경인 여성중에서 폐경과 관련된 증상이 있는 환자와 이미 자궁의 양성 질환으로 인하여 자궁적출술을 받은 환자를 대상으로 하였다. 폐경 여부의 확인은 혈중 FSH 농도가 50mIU/ml 이상이고 혈중 17 β -estradiol치는 25pg/ml 이하인 경우로 하였다. 연구대상자에서는 최근 6개월간 호르몬제제를 비롯한 골생성과 골흡수에 영향을 미친다고 생각되는 약제 복용의 과거력이 없었다. 소화성 궤양을 포함한 신장, 심장, 간장 질환이 있는 경우와 호르몬 대체요법의 금기증인 급성 간질환, 만성 간기증 저하, 급성 혈관질환, 유방암 환자 등도 제외하였다.

2. 연구방법

대상 환자에게 임상시험의 목적 및 내용등을 설명한 후 동의한 환자를 대상으로 무작위적으로 3종류의 치료군, 즉 비타민 D 투여군 (제 I군), 프레마린 투여군 (제

II군), 프레마린과 병용투여군 (제 III군)에 각 군별로 30, 80, 40명씩을 배정하였다. 각군에서 체중, 혈중 FSH치 및 연령의 차이는 없었다. 각군에서의 임상적 특징은 Table 1과 같다.

Table 1. The Patient Characteristics

	Group I (n = 30)	Group II (n = 80)	Group III (n = 40)
Age	53.35 $\pm$ 4.21	50.23 $\pm$ 5.33*	52.51 $\pm$ 5.69
Menopausalage(yr)	48.34 $\pm$ 5.32	49.31 $\pm$ 4.53	48.39 $\pm$ 4.35
FSH (mIU/ml)	128.63 $\pm$ 9.54	118.43 $\pm$ 26.61	123.41 $\pm$ 6.38
E2 (pg/ml)	15.46 $\pm$ 6.42	15.42 $\pm$ 4.78	11.52 $\pm$ 6.42
L2 -4BMD(g/cm ²)	0.864 $\pm$ 0.23	0.913 $\pm$ 0.14	0.832 $\pm$ 0.21
Femur neck BMD(g/cm ²)	0.878 $\pm$ 0.35	0.942 $\pm$ 0.45	0.843 $\pm$ 0.26
Serum osteocalcin(ng/ml)	18.34 $\pm$ 7.32	15.57 $\pm$ 7.13	20.32 $\pm$ 4.68
Urine Deoxypyridinoline	8.39 $\pm$ 0.53	7.56 $\pm$ 0.82	9.31 $\pm$ 0.71

* : Mean $\pm$ SEM

비타민 D는 활성 비타민 D (1 (OH) D3) 0.5ug/day (porosis, 건일제약)을 복용하였으며, 프레마린은 경구용 conjugate equine estrogen(다림양행) 0.625mg을 1일 1회, 취침전에 복용하였다. 약제투여를 시행하기 전에 아침 첫 소변의 중간뇨 (midstream) 에서 혈중 osteocalcin, 뇨 중 칼슘/creatinine비, deoxypyridinoline, 척추 (L2-L4) 및 대퇴골 경부의 골밀도를 측정하였다. 이후 3개월 간격으로 폐경 클리닉을 방문하게 하여 12개월까지 골전환표지자의 변화, 척추 및 대퇴골 경부의 골밀도 변화를 측정하였다.

혈청 osteocalcin은 NovoCalcin kit(Metra Biosystem, Inc., U.S.A.)을 사용하여 측정하였으며 요중 칼슘은 Varian spectraa의 Atomic absorption spectrophotometer를 이용하여 원자흡광도로 측정하였고 creatinine은 Jafe 반응을 이용한 colorimetric method를 이용하였다. 소변내의 Dpd의 측정은 Metra Biosystems(U.S.A)사의 Pyrilink-D kit를 사용하였다. 이 검사는 Dpd에 대한 단일항체로 미리 처리된 미세관(micro tilter plate)에서의 경쟁성 효소면역측정법이다. 채취한 소변을 30분간 실온에 방치하여 부유물을 제거한 후 완충용액으로 10배가 되게 희석한다. 골밀도 검사는 DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry, DPX, Lunar Co)를 이용하여 골다공증에 의한 골절

이 일어나며 유병률 및 사망률에 가장 큰 영향을 미치는 척추 (L2-L4)와 대퇴골경부 (femur neck)의 골밀도를 측정하였다.

모든 자료는 평균과 표준 오차(mean $\pm$ standard error)로 표시하였고 자료 분석은 IBM PC와 SAS (version 6.04)를 이용하여 각 치료군에 따른 골밀도와 골전환표지자의 변화 각각 기저치에 대한 비를 구한 후 paired t-test에 의하여 검정하였고, 각 치료군간의 비교는 Student t-test를 이용하여 5% 유의수준에서 검색을 하였다.

연구결과

1. 척추 (L2, L4) 골밀도의 변화 (Fig.1)

6개월, 12개월째에 기저치에 대한 척추 골밀도의 비는 활성비타민 D를 단독으로 투여한 제 I군에서는 각각 1.004 ± 0.021 , 1.006 ± 0.016 로 기저치에 대한 유의한 변화를 보이지 않았으나 에스트로젠 단독으로 투여한 제 II군에서는 각각 1.018 ± 0.011 , 1.024 ± 0.026 , 에스트로젠과 비타민 D를 병용한 제 III군에서는 각각 1.028 ± 0.022 , 1.043 ± 0.024 로 기저치에 비해 12개월 치료후의 결과가 통계학적으로 유의한 척추골밀도의 증가를 보였다($P < 0.05$).

치료군간의 비교에서는 제 I군에 비해 제 III군이 유의한 척추골밀도의 증가를 보였다($P < 0.05$).

2. 대퇴골 경부 골밀도의 변화 (Fig.1)

6개월, 12개월째에 기저치에 대한 대퇴골경부 밀도의 비는 활성비타민 D를 단독으로 투여한 제 I군에서는 각각 1.002 ± 0.036 , 1.003 ± 0.019 로 기저치에 대한 유의한 변화를 보이지 않았으며, 에스트로젠 단독으로 투여한 제 II군에서도 각각 1.003 ± 0.025 , 1.008 ± 0.017 , 에스트로젠과 비타민 D를 병용한 제 III군에서도 각각 1.007 ± 0.012 , 1.012 ± 0.012 로 기저치에 비해 12개월 치료후의 결과가 통계학적으로 유의하지 않았다.

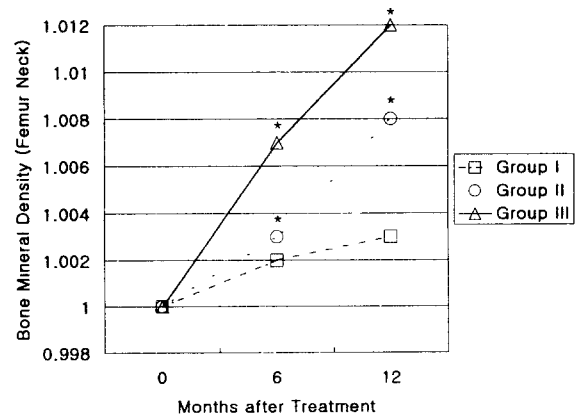
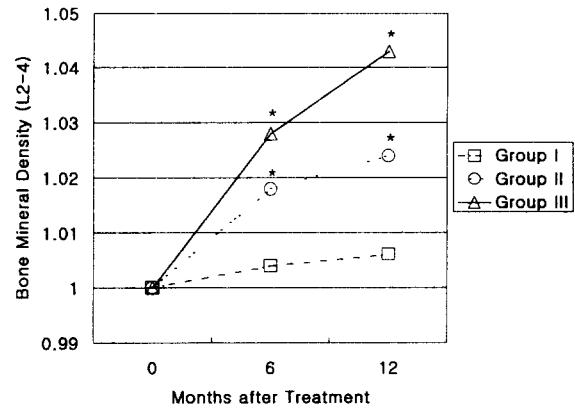


Fig. 1. Percent Changes on the levels of bone mineral density of postmenopausal women according to study group. (group I : Vitamin D ; square, group II : ERT ; circle, group III : ERT+Vitamin D ; triangle) Values are given as mean $\pm$ SEM and expressed in percent of initial values.

* : $p < 0.05$

3. 혈청 osteocalcin의 변화 (Fig.2)

6개월, 12개월째에 기저치에 대한 혈중 osteocalcin치는 vitamin D를 단독으로 투여한 제 I군에서는 각각 0.99 ± 0.24 , 0.93 ± 0.36 로 기저치에 비해 유의한 감소를 보이지 않았다. 제 II군에서는 각각 0.94 ± 0.21 , 0.92 ± 0.34 으로 투여 12개월째 유의한 감소를 보였으며 ($P < 0.05$), 프레마린에 vitamin D를 병용한 제 III군에서도 각각 0.92 ± 0.29 , 0.83 ± 0.27 로 투여 12개월째 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$).

세군 모두 통계적으로 유의하지는 않았지만 제 I군에 비해 제 II군, 제 III군 모두 혈중osteocalcin의 감소를 보였다.

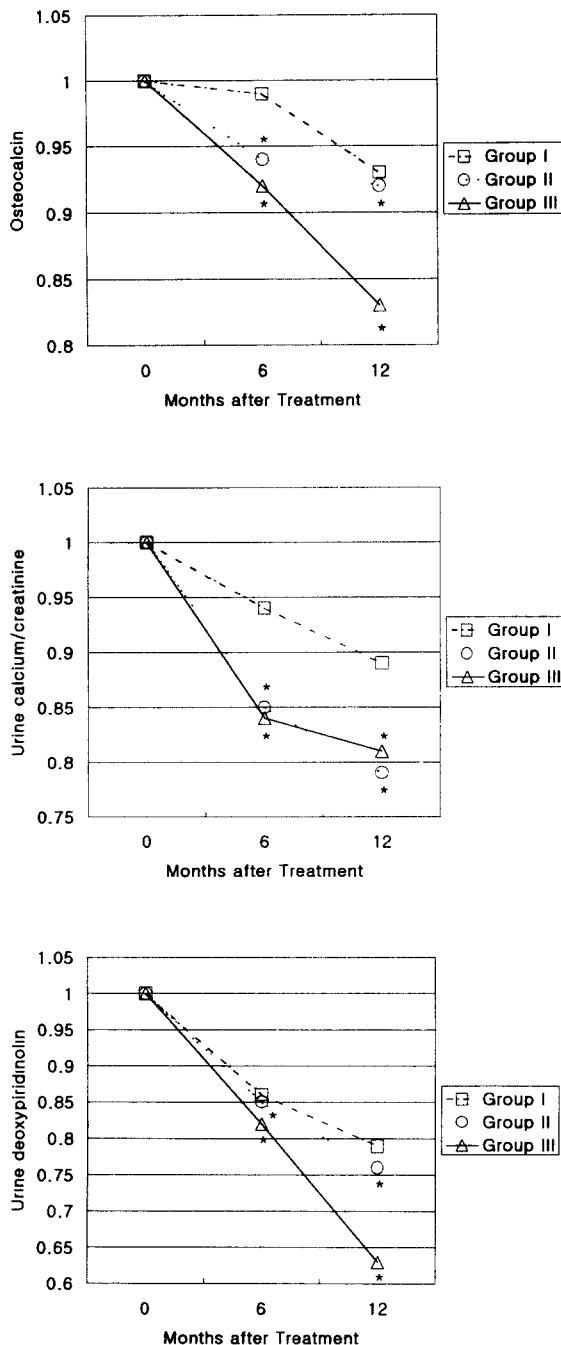


Fig. 2. Percent changes on the levels of bone turn over markers of postmenopausal women according to study group. (group I : Vitamin D ; square, group II : ERT ; circle, group III : ERT+Vitamin D ; triangle). Values are given as mean $\pm$ SEM and expressed in percent of initial values.

* : $p < 0.05$

4. 요중 칼슘/creatinine비의 변화 (Fig.2)

6개월, 12개월째에 기저치에 대한 요중칼슘/creatinine의 비는 vitamin D를 단독으로 투여한 제 I군에서는 각각 0.94 ± 0.25 , 0.89 ± 0.23 로 기저치에 비해 유의한 감소를 보이지 않았다.

제 II군에서는 각각 0.85 ± 0.29 , 0.79 ± 0.45 으로 투여 12개월째 유의한 감소를 보였으며 ($P < 0.05$), 프레마린에 vitamin D를 병용한 제 III군에서도 각각 0.84 ± 0.38 , 0.81 ± 0.42 로 투여 12개월째 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$).

세군모두 통계적으로 유의하지는 않았지만 제 I군에 비해 제 II군, 제 III군 모두 요중 칼슘/creatinine비의 감소를 보였다.

5. 뇨중 Deoxypyridinolin 치의 변화(Fig2)

6개월, 12개월째에 기저치에 대한 뇨중 deoxypyridinoline의 비는 vitamin D를 단독으로 투여한 제 I군에서는 각각 0.86 ± 0.34 , 0.79 ± 0.25 로 기저치에 비해 유의한 감소를 보이지 않았다.

제 II군에서는 각각 0.85 ± 0.24 , 0.76 ± 0.25 으로 투여 12개월째 유의한 감소를 보였으며 ($P < 0.05$), 프레마린에 vitamin D를 병용한 제 III군에서도 각각 0.82 ± 0.34 , 0.63 ± 0.41 로 투여 12개월째 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$).

세군모두 통계적으로 유의하지는 않았지만 제 I군에 비해 제 II군, 제 III군 모두 뇨중 deoxypyridinoline비의 감소를 보였다.

고찰

비타민 D는 피부에서 합성되는 7-dehydrocholesterol이 자외선을 받아 cholecalciferol (비타민 D_3)로 변환되며 간장 마이크로솜 효소에 의해 25-hydroxycholecalciferol <calcifediol, 25-(OH) D_3 >이 되며 25-(OH) D_3 는 신장 미토콘드리아 효소에 의해 수화 (hydroxylation)되어 최종적으로 1,25-dihydroxycholecalciferol <calcitriol, 1,25-(OH) $_2D_3$ >가 생성된다. 최종 활성형인 1,25-dihydroxycholecalciferol <calcitriol, 1,25-(OH) $_2D_3$ > 부갑상선 호르몬 및 칼시

토닌과 함께 칼슘, 인 대사의 항상성에 관여한다. newborn mouse calvaria에서 콜라겐합성을 억제하는등¹⁹⁾ 다양한 작용이 보고되고 있다.¹⁹⁾ 따라서 비타민 D 부족시에 발생하는 골다공증의 기전이 단순히 칼슘대사의 이상으로 인한 것이라기 보다는 비타민 D 대사물질의 골세포의 대한 다른 작용에도 기인하지 않나 추측해볼 수 있지만 아직 이에 대하여 확실히 밝혀진 바는 없다. 비타민 D의 주된 생리기능인 칼슘과 인의 항상성 유지는 칼슘의 소장으로 부터의 흡수, 골조직으로 부터의 이동 촉진, 신장에서의 재흡수 증가로 인한 양성적 조절인자(positive regulator)로서의 작용이다. 그리고 뼈의 무기질화를 촉진시키며, 부갑상선 호르몬의 골 흡수 작용은 억제한다. 그리고 골형성 세포의 활동성을 자극한다.²⁰⁾

비타민 D와 골다공증 발생과의 관계는 골다공증 환자에서 칼슘흡수가 현저히 감소되고 (Canniggia et al. 1963), 혈청 $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ 치나 25 OHD치가 감소되는 것이 보고되고 있다.^{21,22)} 그러나 물론 많은 다른 연구에서는 이러한 감소가 관찰되지 않고 있다.^{23,24)} Weisman등²⁵⁾은 고관절골절이 있는 군과 없는 군 사이에 25 OHD나 $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ 치의 차이를 관찰하지 못하였다. 그러나 Lidor등²⁶⁾은 고관절골절 환자에서 혈액내 $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ 농도의 변화는 없지만 뼈속의 $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ 농도는 골절이 없는 사람에 비하여 유의하게 감소되는 것을 보고하였다.

이러한 결과를 종합하여 보면 골다공증이 비타민 D (또는 D 대사물질)의 부족없이도 발생할 수 있지만 이들이 부족되면 칼슘흡수가 감소되고, 부갑상선 호르몬이 증가되어 골흡수가 증가됨으로서 골다공증의 발생에 영향을 줄 수 있으리라고 짐작할 수 있다.

골다공증에서의 비타민 D 또는 비타민 D 대사물질의 치료효과는 1975년 Lund등²⁷⁾이 골다공증 환자에서의 1α -hydroxycholecalciferol (1α -OHD)의 사용효과를 보고한 이래 1α OHD 또는 $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 효과에 대한 많은 연구가 보고되었으며, 그결과는 효과가 있다는 보고와 없다는 보고가 각기 반 정도로서, 비타민 D의 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 효과가 있는 보고들과 없는 보고들간의 주요한 차이는 $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 사용된 용량으로서 전자에서는 평균 $0.6\pm 0.2\mu\text{g}$ 을 후자에서는 $0.4\pm 0.1\mu\text{g}$ 을 사용하였다. 이 결과에 의하면 적어도 $0.5\mu\text{g}$ 이상을 사용하여야 효과가 있지 않나 생각된다.²⁸⁾

본 연구자가 투여한 1α OHD₃ 또는 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 효과는 Gallagher와 Riggs의 보고에서 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 를 1일 $0.5\mu\text{g}$ 씩 3년간 사용하여 칼슘균형이 현저히 호전되고, 골절빈도가 1년에 50%정도 감소되고, 2-3년 계속 사용하면 골절이 더 감소되는것을 관찰하였으며²²⁾ Tilyard등¹⁶⁾은 600명의 뉴질랜드 환자들을 대상으로 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 와 칼슘 (1일 1000mg)의 효과를 비교한 결과 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 를 복용한 환자군에서 칼슘만 사용한 군에 비하여 골절율이 더 감소되었다. 특히 전에 칼슘섭취가 적었던 환자들에서 더 좋은 효과가 관찰되었다. 또한 Orimo등²⁹⁾은 일본인 골다공증환자에서 1α OHD₃를 투여하여 척추골절이 현저히 감소되고, 또 다른 연구 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 사용으로 척추골밀도가 2-3% 증가함을 관찰하였으나³⁰⁾ 본 연구자의 결과에서 치료 12개월후 척추 골밀도의 증가가 0.7%로 상기 연구자들과 달리 기간이 12 개월밖에 되지않아 증가율이 낮은 것으로 사료된다.

단순 비타민 D의 골다공증에서의 효과에 대한 연구는 매우 드물다.²²⁾ 불란서에서 양로원이 있는 2000명에게 비타민 D₃ 800 IU를 2년간 투여하였더니 비타민 D를 투여하지 않은 대조군에 비하여 골절율이 반으로 감소되었다.³¹⁾ 이들의 평균 혈청 25 OHD는 15ng/ml 로 비교적 정상인데도 불구하고 이들에서 비타민D의 효과가 있다는 사실은 혈중 비타민 D 15ng/ml 도 골소실 방지를 위하여는 충분치 않음을 의미한다고 볼 수 있다

폐경기 여성의 골다공증 예방과 치료로 금기증이 없는 한 에스트로겐이 가장 먼저 선택되는 약제이며³²⁾ 폐경 때문에 발생하는 해면골, 치밀골의 소실에 가장 효과적이다.³³⁾ 에스트로겐 투여 1년 후 골밀도는 1-3% 증가한다고 하였으며,³⁴⁾ 본 연구에서도 2.4% 증가하였다.

골다공증의 치료제는 그 작용기전에 따라 골흡수억제제와 골형성 촉진제로 구분된다. 따라서 환자 개개인의 골대사 상태에 따라 골흡수제와 골형성촉진제를 각각 투여하는 것이 바람직하며 나아가서 골흡수 억제제와 골형성 촉진제를 병합하여 투여하는 것이 이론적으로 가장 합당하다. 그러나 임상적으로 골형성 촉진효과가 확실하게 인정된 약제가 아직 없기 때문에 골흡수 억제제와 골형성 촉진제의 병합투여에 대한 보고는 거의 없는 실정이다.

최근 보고에 의하면 에스트로겐과 황체호르몬 투여에

비하여 에스트로겐, 황체호르몬 및 비스포스포네이트를 병합하여 투여하면 4년 후 요추 골밀도 증가가 유의하게 더 높기 때문에 (6.78% vs 10.9%) 에스트로겐과 비스포스포네이트는 골밀도 증가에 상승작용이 있다고 하였다.

본 연구에서는 에스트로겐, 활성 비타민 D 단독투여보다 에스트로겐 및 활성 비타민 D의 병합투여시 골밀도 증가율이 더 높았다. 그러나 두 약제의 병합투여시 골밀도 증가율이 더 높은 이유는 알 수 없다. 비타민 D가 골흡수와 골형성을 촉진하고 에스트로겐은 골형성을 억제하기 때문에 두가지 약제를 병합하여 투여하면 상승작용이 있을 가능성이 있다는 가설을 확인하기 위하여 골대사 물질을 측정된 결과 비타민 D 단독투여와 비타민 D와 에스트로겐의 병합투여시 골형성 지표인 bone Gla 단백질이 동일하게 증가하고 골흡수 억제에 효과도 차이가 없어 에스트로겐과 비타민 D와 서로 상승작용은 없다고 하였으나³⁵⁾ 본 연구자들의 혈청 osteocalcin 및 요 중칼슘 / creatinine비에서는 비타민 D 단독투여, 에스트로겐 단독투여보다 에스트로겐과 비타민 D의 병합투여시 더욱더 유의있게 감소되었는 것으로 보아 서로 상승작용이 있을 것으로 사료된다. 그러나 상기 연구자들은 비타민 D를 부여하고 5일간 관찰한 결과이고 골밀도를 측정하지 않았다. 따라서 향후 두가지 약제를 장기간 투여하고 골대사 물질에 미치는 영향에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

본 연구에서는 폐경기 여성에서 골다공증에 의한 골절이 호발되는 척추와 대퇴골 경부에 대한 골밀도를 측정하여 활성 비타민 D를 단독 투여한 군에서 대조군에 비해 척추의 골밀도는 뚜렷한증가의 소견을 나타내지는 않았으나 기저치 수준을 유지하므로 더 이상의 골손실을 방지하는 효과가 있는 것으로 사료되었으나 에스트로겐을 단독으로 사용한 경우에 비하여 에스트로겐 활성 비타민 D를 병합한 경우 에스트로겐의 골밀도에 대한 효과를 더욱 증가시켰다. 대퇴골 경부의골밀도는 활성 비타민 D를 단독으로 사용한 경우에도 일시적으로 골량을 증가시키거나 기저치 수준을 유지하여 역시 골손실을 예방할 수 있으며 척추에서와 마찬가지로 에스트로겐에 활성 비타민 D를 병용한 경우에 에스트로겐의 골밀도에 대한 효과를 더욱 증가시켰다.

또는 다른 골다공증의 진단으로는 골대사지표의 검사

방법이 있는데 골대사 지표는 임상적으로 골다공증의 요소를 가진 대상의 조기 선별검사와 골다공증 진행의 평가, 치료에 대한 반응을 쉽게 평가 할 수 있다 골대사 지표는 파골세포와 조골세포에서 분비되는 호소나 골흡수와 골형성시 유리되는 골기질 성분들을 지칭하는 것으로 혈액이나 소변에서 측정할수있다.³⁶⁾

최근에 들어 골흡수의 새로운 지표로서 소변내의 pyridinium 교차결합물들이 제시되었다.^{37,38)} 이들 교차결합물들은 앞서 열거한 골흡수 표지물질들의 약점이 보완된 새로운 지표로서 Pyd와 Dpd가 있다. 이들은 콜라겐 섬유로부터 호소 (lysylxydase)에 의해 세포 바깥에서 형성되고 콜라겐 분자구조의 바깥에 존재하는 telopeptide 부위의 lysine 또는 hydroxylysine기에 작용하여 알데하이드 반응에 의해 주위의 또 다른 콜라겐 분자와 bifunctional cross link가 형성되는 것이며 골조직이나 연골조직에서 형성된 3-hydroxy pyridinium cross link가 바로 Pyd 및 Dpd로 형성되는 것이다. 이 교차결합물의 합성은 콜라겐의 성숙도에 의존적으로 일어나기 때문에 정상적인 골조직의 형성과 흡수시에 지속적으로 합성되며 이들의 합성속도는 수일에서 수주내에 일어난다고 한다³⁹⁾ 저자들은 이번 연구에서 골흡수 표지물질로서 Dpd를 이용하는데 이는 Dpd가 Pyd보다 골 흡수에 더 예민하기 때문으로⁴⁰⁾ 그 이유는 Dpd는 물론 대동맥이나 치아, 인대에도 아주 소량이 함유되어 있었지만 이들로 부터의 콜라겐분해는 아주 미미해서 소변으로 유리되어 Dpd는 순전히 콜라겐이 그 근원지라고 할 수 있고, 유리형의 Dpd는 Pyd와는 1% 이하만 펩타이드 결합형과는 2.5%이하에서만 교차반응을 보이며 또한 항원-항체반응에서 흔히 볼 수 있는 소변의 간섭현상도 그리 크지 않은 것이다. 여러 보고자들에 의하면 pyridinium 교차결합물의 유리는 일증변화가 있다고 하여 오후 8시경에 최저치에 이르렀다가 이후 서서히 증가하다가 새벽 2시경부터 급속히 증가한 후 오전 8시에 최고에 이르는데 이는 골흡수가 주로 사람이 수면을 취하고 있는 한밤중에 일어나기 때문일 것이다.⁴¹⁾

따라서 본 연구에서는 환자로 하여금 검사 전날은 금식을 지시하고 당일 새벽 6시에 소변을 본 후 내원하여 아침 8시에 채취한 소변을 검사하였다. 또한 소변 내로 유리되어 나오는 Dpd는 소변량에 따라 변할 수 있기 때

문에 소변량을 반영하는 소변내의 creatinine을 이용하는 교정이 필요하였다. 난소가 절제된 생쥐에서 소변내의 pyridinium 교차결합물의 배설량이 증가된 것에 대한 보고외에⁴²⁾ 급속 골소실 여성군에서만 폐경후 pyridinium 교차결합물의 증가를 볼 수 있었다고 하였고, 폐경 후 1년 이내에 그 배설증가율이 가장 많고 그 이후는 감소한다고 하였다.⁴³⁾ 저자들의 본 연구에서도 제 2, 3군 모두 소변내 Dpd 측정량이 유의하게 감소하여 앞서 언급한 여러 연구자들의 결과와 일치되는 소견을 보였다. 이것으로 소변내 대사에 따른 변화 상태를 잘 반영한다고 판정할 수 있고, 이러한 pyridinium 교차결합물의 증가는 폐경등으로 인하는 에스트로겐의 결핍에 의한 골교체의 증가때문으로 생각된다. 이러한 현상은 적절한 골다공증치료로 그 치료효과에 따라 소변내의 pyridinium교차결합물의 배설이 다시 감소되는 것이 보고되어 폐경으로 인하는 골소실이 초기에 치료하면 어느 정도 예방이 가능한 질환일 것으로 생각되게 되었다. 이와같은 현상은 여러 가지 다른 질환에서도 발견되는데 즉, 갑상선 및 부갑상선 질환,⁴⁴⁾ 류마치스 관절염,⁴⁵⁾ Paget씨 질환³⁸⁾과 악성종양의 골절이⁴³⁾ 등에서 소변으로 배설되는 pyridinium 교차결합물의 배설이 증가되고 이는 치료 후 감소되었고, 영양결핍증의 아동들이 정상아동들에 비해 소변내의 pyridinium 교차결합물의 배설이 적고 치료에 대해 그 배설이 증가한 것을 보고하였다.⁴⁶⁾ 한편 본 연구에서 각 군과의 소변내에서의 Dpd와 혈중 osteocalcin치의 상관관계는 서로 통계적으로 유의있게 관찰되었는데 이것으로 활성 비타민 및 에스트로겐 단독 투여보다 에스트로겐과 활성 비타민을 병용투여함으로써 골소실의 예방 효과를 기대 할 것으로 사료된다.

비타민 D 투여시에는 항상 부작용을 염두에 두어야 한다. 비교적 높은 용량의 비타민 D 또는 대사물질의 사용시 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 신석, 신기능저하가 발생할 수 있다. 특히 칼슘섭취가 비교적 높은 사람에서 비타민 D의 부작용이 더 자주 발생한다. 따라서 개개인의 칼슘섭취에 따라 비타민 D의 용량이 조절되어야하며, 대체로 1일 칼슘 섭취가 500mg 으로 낮은 사람에서 1.25(OH)₂D (0.5ug/일은 안전하다고 여겨진다.²⁹⁾ 실제로 비타민 D사용시 칼슘섭취가 적은 이탈리아 일본에서는 부작용이 적게 관찰되는 반면에²⁸⁾ 칼슘 및 비타민 D섭취가 높은

유럽이나 미국에서는 흔한 편이다.⁴⁷⁾ 따라서 칼슘섭취가 낮은 한국인에서도 칼슘을 따로 과다히 투여하지 않은 한 비타민 D의 부작용은 많지 않을 것으로 생각된다. 이러한 부작용을 방지하기 위하여 비타민 D 사용 첫 수주 내지 수개월간은 소변과 혈청에서의 칼슘농도를 자주 측정하여 개개인에서의 적당한 비타민 D용량을 결정하는 것이 바람직하며 일단 용량이 정해진 후에는 비교적 안전하므로 1년에 한번 정도 측정하면 충분하다고 생각된다.²²⁾ 또한 일반적으로 vitamin D₂ 와 D₃의 작용은 같으나 D₂ 제제 (1α OHD₂, 24-epi-1.25(OH)₂D₂)가 D₃제제보다 부작용이 적은 것으로 알려지고 있어 제제가 개발되면 치료에 도움이 되리라고 생각된다.⁴⁸⁾

또한 본 연구에서 사용된 1α-hydroxyvitamin D₃도 유사한 부작용을 초래하며 하루 1.0ug 이상 투여하면 독성작용이 초래되나 0.5-1.0ug을 복용하면 안전하다고 하였다.⁴⁹⁾ 본 연구에서도 혈중 칼슘, 비타민의 농도는 측정하지 않았으나 고칼슘 혈증과 관련된 증상을 보인 예는 없었다.

본 연구의 결과를 종합적으로 판정하면 활성 비타민 및 에스트로겐 단독 투여보다 에스트로겐과 활성 비타민을 병용투여함으로써 골밀도 증가에 보다 나은 효과를 달성할 수 있으리라 사료되나 향후 장기간의 투여에 의한 골밀도 및 골대사 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

폐경 후 여성에서 1년간 활성 vitamin D, 에스트로겐, 에스트로겐과 활성 비타민 D의 병합투여가 골밀도 및 골전환표지자들에 미치는 영향을 알기위해 연구 한 결과로 활성 비타민 D 및 에스트로겐 단독 투여보다 에스트로겐과 활성 비타민 D을 병용투여함으로써 골밀도증가에 보다 나은 효과를 달성할 수 있으리라 사료된다.

참고문헌

1. 구병삼, 민부기. 한국여성의 폐경에 관한 연구 (1). 대한산부회지 28:966-1000, 1985
2. Handerson BE, Ross RK, Paganini-Hill A. et al. Estrogen use

- and cardiovascular disease, *Am J Obstet Gynecol* 154:1181-1187, 1986
3. Stampfer MJ, Willett WG, Colditits GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl. J Med* 313:1044-1051, 1985
5. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for the prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 63:759-767, 1984
6. Consensus Development Conference. Dignosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-651, 1993
7. Ettinger B, Prevention of osteoporosis : treatment of estradiol deficiency. *An Intern Med* 72:12-19, 1988
8. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Menopausal bone loss can be prevented by low dose estrogen with calcium supplement. *J Comput Assist Tomogr* 9:633-639, 1985
9. Seesion DR, Kelly AC, Jewelewica, et al. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause, *Fertil Steril* 59: 277, 1993. Gallagher JC, Nordin BE: Estrogen and calcium metabolism. *Front Horm Res* 2:98-103, 1973
10. Uebelhart D, Gineys E, Chapusy MC, Delmas PD, et al. Urinary excretion of pyridinium crosslinks : a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Mineral* 27:987-95, 1990
11. Slemenda C, HulSL, Longcope C, Johnson CC, Sex steroids and bone mass, a study of changes about the time of menopause. *J Clin invest* 80:1261-1268, 1987
12. Seesion DR, Kelly AC, Jewelewica. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause, *Fertil Steril* 59:277-283, 1993
13. Hassager C, Jensus SB, Christiansen C. Non-responder to Hormone Replacement Therapy for the prevention of postmenopausal bone loss : Do they Exit?. *Osteoporosis Int* 4: 36-43, 1994
15. Geusens P, Vanferschueren D, Verstraeten A, et al. Short-term course of 1,25(OH)₂D₃ stimulates osteoblast but not osteoclasts in osteoporosis and osteoarthritis. *Calcif Tiss Int* 49:168-175, 1991
16. Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with ealcitriol or calcium. *N Engl J Med* 28:325-332, 1992
16. Wmalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae. Four-year randomized study. *Am J Med* 99:36-43, 1995
17. 김정구, 이미리, 박창수, 김석현, 최영민, 신창재, 문신용, 장운석, 이진용. 폐경후 여성에서 Ipriflavone 의 골밀도 및 골대사에 미치는 영향에 관한 연구. *38:1244-1249*, 1995
18. 조수현, 조삼현, 김경태, 황윤영, 이재억, 조석신. 1년간 호르몬 보충요법에 대한 폐경기 여성의 요추골밀도 변화. *대한산부회지* 37:1584-1588, 1994
19. Raisz LG, Kream BE, Smith MD, Simmons HA. Comparison of the effects of vitamin D metabolites on collagen synthesis and resorption of fetal rat bone in organ culture. *Calcif Tissue Int* 32:135-143, 1980
20. Falch JA, Oftebro H, Haug E. Early postmenopausal bone loss is associated with a decrease in circulating levels of 25-hydroxy-vitamin D, 1,25-dihydroxy-vitamin D, or vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 64:836-843, 1987
21. Canniggia A, Gennari C, Bianchi V. Intestinal absorption of ⁴⁵Ca in senile osteoporosis. *Acta Med Scand* 173:613-617, 1963
21. Consensus Development Conference. Dignosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 646:94-98, 1993
22. Gallagher JC, Riggs BL. Action of 1,25(OH)₂D₃ on calcium balance and bone turnover and its effect on vertebral fracture rate. *Metabolism* 39:30-38, 1990
23. Brown IRF, Bokowska A, Millard PH. Vitamin D status of patients with femoral neck fracture. *Age aging* 5:127-132, 1976
24. Hartwell D, Ruis BJ, Christiansen C. Comparison of vitamin D metabolism in early healthy and late osteoporotic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 47:332-338, 1990
25. Weisman Y, Salama K, Harell A, Edelstein S. Serum 24, 25-dihydroxy-and 25-hydroxyvitamin D concentration in femoral neck fracture. *Br Med J* 38:1196-1203, 1978
26. Lidor C, Sagiv P, Amdur B, Gepstein R, Otremski I, Hallel T, Edelstein S. Decrease in bone level of 1,25(OH)₂D in women with subcapital fracture of the femur. *Calcif Tissue Int* 52:146-162, 1993
27. Lund B, Hjorth L, Kjaer I, Reimann I, Friis T, Andersen RB, Sorensen OH. Treatment of osteoporosis of aging menopausal women with 1α-hydroxycholecalciferol. *Lancet* 2: 1168-1175, 1975
28. Fujita T. Vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 199: 394-399, 1992
29. Gallgher JC, Recker RR. A comparison Between high dose calcitriol and calcium supplement in osteoporosis. In : Norman AW, et al., Eds. *Vitamin D : Chemical, biochemical and clinical update*. New York : de Gruyter, 26:971-978, 1985
29. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y et al. Effects of 1-hydroxyvitamin D₃ on lumber bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 54:370-377, 1994
30. Gallgher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high dose of synthetic calcitriol. *Ann Intern Med* 113:649-655, 1990
31. Meunier PJ, Chapuy MC, Arolt ME, Delmas PD, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S. Effects of a calcium and vitamin D₃ supplement on non-vertebral fracture rate, femoral bone density and parathyroid function in elderly women. a prospective placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 6(suppl 1) S135-142, 1991
32. Lindsay. Estrogens, Bone mass, and osteoporotic fracture. *Am J Med* 91:10-16, 1993.
33. Lindsay R, Atiken JM, Anderson JB, et al. Longterm prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet* 1:1038-1043, 1976

34. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 76:290-297, 1990
35. Cosman F, Nieves J, Shen V, et al. Oral 1, 25-dehydroxy-vitamin D administration in osteoporotic women : Effects of estrogen therapy *J Bone Miner Res* 10:594-599, 1995.
36. Borderie D, Cherruau B, Dougados M, Ekindjian OG, Roux C, et al. Biochemical markers as predictors of bone mineral density changes after GnRH agonist treatment. *Calcif Tissue Int* 62:21-29, 1998
37. MacLennan AH, Henry D, Hills S, et al. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. In: Farquhar C, Cooke I, Barlow D, eds. *Menstrual Disorders* Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews. Oxford: Cochrane Library Update Software, 2000
38. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *BMJ* 20:1853-1863, 1998
39. Sehlemmer A, Hassaver C, Jensen SB, Christiansen C, et al. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyrimidium cross-link in premenopausal women *J Clin Endocrinol Metab* 74:476-480, 1992
40. Selby PL, Peacick M, et al. The effect to transdermal estrogen on bone, calcium regulating hormones and liver in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 25:543-549, 1986
41. Harvery RD, Meharry KC, Reid JW, et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1189-1194, 1991
42. Ettinger B, Genant HK, Cann CE, et al. menopausal bone loss can be prevented by low dose estrogen with calcium supplement. *J Comput Assist Tomogr* 9:633-639, 1985
43. Black D, Duncan A, Robbins SP, et al. Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagne in urine using on paired reverse D phase high-performace liquid chromatography. *Anal Biochem* 169:197-204, 1998
46. Julia S. Johansen B, et al. A indicator of spontaneous bone loss & of the effect of estrogen treatment in postmenopausal women. *Europ J* 18:191-95, 1998
47. Schwartzman MS, Franck WA. Vitamin D toxicity complicating the treatment of senile postmenopausal and glucocorticoid-induced osteoporosis. *Am Med* 82:224-132, 1987
48. DeLuca HF. New concepts of vitamin D functions. *Ann NY Acad Sci* 59:669-675, 1992
49. Orimo H, Shiraki M, Hayaski R, Nakamura T. Reduced occurence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 α (OH)-vitamin D₃ *Bone Miner* 3:47-54, 1987