

폐경전후 및 폐경후 골감소에서 호르몬대체요법과 Fluocalcic Effervescent® 병합치료 후 골밀도 및 골대사의 생화학 지표의 변화

어완규, 이창원*

고신대학교 의과대학 내과학교실, 건양대학교 의과대학 내과학교실*

Changes of Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover after Treatment with Hormone Replacement Therapy (HRT) and Fluocalcic Effervescent® in Perimenopausal or Postmenopausal Osteopenia

Wan-Kyu Eo, M.D., Chang-Won Lee, M.D.*

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea and Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, Choongnam, Korea*

Abstract

Background: Sodium fluoride stimulates bone formation and has been used to treat osteoporosis for decades despite debate about the antifracture efficacy. For women with low bone mass, the ideal therapy should not only inhibit bone resorption but simultaneously stimulate bone formation to increase the bone mass above the fracture threshold. We thus performed an intervention study to investigate the effect of a low dose fluoride prospectively, in combination with HRT, on bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone turnover. **Methods:** Thirty perimenopausal or postmenopausal osteopenic women were enrolled, and were treated with Fluocalcic effervescent® (disodium monofluorophosphate [MFP] 100 mg + calcium carbonate 1,250 mg) 1 tablet BID and conjugated equine estrogen (HRT) 0.625 mg QD for 12 months in Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital from January 2001 to December 2002. BMD and chemical markers of bone turnover, serum alkaline phosphatase, serum osteocalcin, and urine deoxypyridinoline (DPD), were evaluated before and 12 months after starting treatment. **Results:** Serum alkaline phosphatase, serum osteocalcin, and urine DPD after 12 months were not significantly different from those of pre-treatment values. The post-treatment BMD's were correlated with pretreatment BMD's, but they were not correlated with all the pretreatment chemical markers of bone metabolism. Changes of the BMD of L2-L4 were not correlated with the changes of chemical markers except urine DPD. Pretreatment markers, BMD of L2-L4, serum osteocalcin, serum alkaline phosphatase, and FSH were correlated with changes in BMD of L2-L4. There was no chemical markers correlated with the change in BMD of femoral neck. **Conclusion:** Twelve-month treatment with MFP and HRT was not associated with improvement in BMD. Pretreatment markers, BMD of L2-L4, serum osteocalcin, serum alkaline phosphatase, and FSH may predict changes in the BMD of L2-L4.

Key words : Monofluorophosphate, HRT, Osteopenia, Chemical markers

서론

골다공증은 골미세조직의 파괴와 골절에 대한 감수성

의 증가를 특징으로 하는 전신적인 골질환이다. 골다공증은 골절과 그 합병증으로 인한 높은 이환율과 사망률, 재활을 위한 의료이용의 증가 등의 심각성이 있다. 따라서 골다공증이 발생하기 이전의 예방적 치료가 필수라 하겠다.

교신저자 : 어 완 규

주소: 부산 서구 암남동 34번지 고신대 복음병원 내과
전화번호: 051-990-6211, 6107

유럽골다공증 재단 (European Foundation for

* 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구비 일부 지원으로 이루어졌음.

Osteoporosis and Bone Disease, EFO)에 따르면, 폐경기 전후에서, 골밀도 검사상 T score -1에서 -2.5 사이의 골감소(osteopenia)인 경우, 예방적 치료가 필요하다고 하였다.¹⁾

폐경기 여성의 골다공증 예방을 위해 현재 호르몬대체요법(HRT)이 가장 보편적으로 사용되고 있으며, 비타민 D, 칼슘, 칼시토닌, 비스포스포네이트제제, 불소 등도 사용되고 있다.²⁻⁴⁾ HRT로는 투여경로나 제제의 종류에 관계 없이 일정 에스트로겐 혈중농도를 유지시킴으로서 골량감소를 방지할 수 있으며, 골절의 약 50% 정도를 감소시킬 수 있다.⁵⁾

골대사 조절에 사용되는 다른 약제들과 달리 불소는 골대사 과정에서 골흡수를 억제하지 않고, 조골세포의 수를 증가시킴으로써 골형성을 자극하여 골밀도를 증가시킨다.^{4,6)} 불소의 작용은 혈중의 불소 농도에 따라 가장 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있으며, 혈중 농도가 5-10 μM 에서 골형성 작용 및 골밀도의 증가가 나타난다.⁷⁾ 따라서 24시간 지속적으로 혈중의 불소 농도를 일정하게 유지시키는 것이 중요하다.⁸⁾ 골다공증 환자에서 불소치료의 효과에 대해서 아직 이론이 많은데, Riggs 등⁹⁾은 불소 투여 후 척추골밀도가 증가하지만 척추골절의 빈도가 감소되지 않고, 척추 외 부위의 골절의 빈도가 증가한다고 한 반면, Pak 등¹⁰⁾은 불소 치료 후 척추골밀도가 증가하였고, 척추골절과 척추 외 부위 골절 증가는 보이지 않았다는 반대 결과를 보고했다. 최근에 발표된 연구에서도 불소와 관련된 이점이 해결되지 않았는데, Reginster 등¹¹⁾은 sodium monofluorophosphate (MFP)를 사용후 척추의 새로운 골절이나 척추 이외 부위의 골절의 빈도가 낮아졌다고 한 반면에, Meunier 등¹²⁾은 불소 제제가 골절감소에 효과가 없다고 하였다.

1982년에 Riggs 등¹³⁾은 칼슘, 불소, 및 에스트로겐을 같이 사용할 경우 골다공증에 효과가 있을 것으로 추정하였는데, 그들은 약제의 병합으로 골형성과 골흡수를 분리시킬 수 있고, 결국에는 골형성을 증가시키고, 골흡수를 감소시킨다고 생각하였다. 그러나 이 이론을 확인하기 위한 연구는 최근에 와서야 골다공증 환자를 대상으로 소수에서 이루어 졌다. 홍재락 등¹⁴⁾은 병합치료 후 골밀도의 변화가 없었다고 보고한 반면에, Alexandersen 등¹⁵⁾은 병합치료시 HRT 단독 보다 골밀도가 향상되었

다고 하였고, Ringe 등¹⁶⁾은 병합치료 3년 후 골밀도가 불소만 사용한 경우보다 증가하였다고 하였다.

골대사에 작용하는 약제의 효과 판정을 위해서는 골밀도검사 뿐 아니라 여러가지 생화학적 골전환 지표로도 평가할 수 있다.^{17,18)} 골밀도 검사는 보통 1년 이상이 경과해야만 변화를 보이는 반면에, 혈청이나 소변내의 골대사의 생화학 지표는 일반적으로 좀 더 빨리 변화를 보인다.⁹⁾ 또한 골밀도 검사는 골격계 중 어느 특정부위의 상태를 보여주나, 생화학적 지표들은 전신의 상태를 반영하는 장점이 있다.¹⁹⁾ 따라서 골밀도 검사 전에 생화학적 지표를 검사함으로써 치료 용량을 변경하거나, 치료를 바꾸는 기준이 될 수 있다.

본 연구에서 저자는 T score -1에서 -2.5 사이의 폐경전후 및 폐경 후 골감소 여성을 대상으로, 에스트로겐과 Fluocalcic effervescent® 제제의 병합치료가 골형성 및 골흡수의 생화학적 표지자에 미치는 영향을 알아보고, 치료후 골밀도의 변화를 예측하는 데 기준이 되는 인자를 분석하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 1월부터 2002년 12월까지 고신대학교 복음병원 혈액종양 내과에서 골밀도 측정기 (DEXA, QDR-4500, Hologic Inc, USA)로 요추 L2부터 L4 까지 (이하 L2-L4)의 골밀도를 측정하여 T score -1에서 -2.5 사이로 확인되어 골감소 (osteopenia)로 진단된 폐경 전후 (perimenopausal) 및 폐경 후 (postmenopausal) 여성 환자를 대상으로 하였다. T score -2.5 미만인 골다공증 및 -1 이상으로 경미한 감소를 보인 경우는 대상에서 제외하였다. 악성종양 환자는 대상에서 제외하였다. 골대사에 영향을 줄 수 있는 갑상선 질환, 부갑상선 질환 및 대사 장애가 있는 경우와 골대사에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여하고 있는 경우 등은 대상에서 제외하였다.

2. 치 료

12개월 동안 에스트로겐 (conjugated equine estrogen; 0.625 mg QD)와 Fluocalcic effervescent® (disodium

monofluorophosphate [MFP] 100 mg + calcium carbonate 1,250 mg; fluoride로 13.2 mg + calcium으로 500 mg) 1정 BID로 치료하였다.

3. 골밀도 측정

대상자들은 치료전과 치료 시작 12개월 후에 L2-L4, 좌측 대퇴골경에서 골밀도를 측정하였다.

4. 골대사 생화학 지표의 측정

생화학적 지표는 치료전과 치료 시작 후 6개월, 치료 후 12개월에 측정하였다. 일 중 변동을 최소화하기 위해 적어도 8시간 공복상태에서 오전 10시부터 12시 사이에 혈액과 소변을 채취하였다. 골형성 지표인 혈청 total alkaline phosphatase(ALP)는 변형 Dessey-Lowry assay로, 혈청 osteocalcin은 immunoradiometric assay(IRMA; 서울임상검사소에 의뢰)하였고, 골흡수 지표로는 뇨 deoxypyridinoline(DPD)는 chemiluminiscent immunoassay (CLIA; 서울임상검사소에 의뢰)로 측정하였다.

3. 통계

치료전후의 골밀도 및 골대사의 생화학 지표의 변화를 측정하기 위해 paired sample t-test를 이용하여 분석하였다. 모든 결과는 평균과 표준편차로 표기하였다. 치료 시작 12개월 후의 골밀도 및 골밀도 변화에 영향을 주는 인자를 분석하기 위하여, Pearson 상관관계 분석을 시행하였는데, 모든 결과는 상관계수 (coefficient of correlation, r)로 표시하였다. 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 인 경우로 하였다. 통계에 사용된 프로그램은 SPSS for Windows 10.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)이었다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

대상 환자는 총 30명이었다. 연령의 중위수 (median)은 58세였다. 치료 전 2번에서 4번 요추 (이하 L2-L4)와 좌측 대퇴골경의 골밀도 측정치의 평균은 각각 1.032, 0.852 g/cm²였다. 혈청 FSH와 LH의 평균은 각각 45.4, 35.4 IU/L였다. 혈청 estradiol의 평균은 43.7 pmol/L였다.

혈청 ALP, 혈청 osteocalcin의 평균은 각각 150.2 U/L, 17.6 ng/ml였고, 뇨 deoxypyridinoline(DPD)의 평균은 6.0 nmol/mmol이었다 (Table 1).

Table 1. General characteristics of thirty patients with perimenopausal or postmenopausal osteopenia

Age, median (years)	8 (range: 46-75)
BMD L2-L4 (g/cm ²)	1.032 ± 0.108
BMD Femur neck (g/cm ²)	0.852 ± 0.103
FSH (IU/L)	45.4 ± 30.3
LH (IU/L)	35.4 ± 24.3
Estradiol (pmol/L)	43.7 ± 19.6
Serum alkaline phosphatase (U/L)	150.2 ± 543.8
Serum osteocalcin (ng/ml)	17.6 ± 9.4
Urine deoxypyridinoline (nmol/mmol)	6.0 ± 3.0

All values are the mean ± SD.

2. 치료 전후 골밀도 및 골대사의 생화학적 지표의 변화

치료전후의 L2-L4의 골밀도는 각각 1.032, 1.018 g/cm²로서 통계학적인 차이가 없었다. 치료전과 비교한 치료 후 골밀도의 비의 평균은 0.991 (표준편차 0.078)였다. 치료전후 좌측 대퇴골경의 골밀도는 각각 0.852, 0.853 g/cm²로서 통계적인 차이는 없었다. 치료전과 비교한 치료 후 골밀도의 비의 평균은 1.005 (표준편차 0.069)였다 (Table 2)(Figure 1).

Table 2. Changes of BMD and markers of bone turnover after 12-month treatment in thirty patients with perimenopausal or postmenopausal osteopenia

	Before treatment	After treatment	P
BMD L2-L4 (g/cm ²)	1.032 ± 0.108	1.018 ± 0.088	0.478
BMD Femur neck (g/cm ²)	0.852 ± 0.103	0.853 ± 0.085	0.935
Serum alkaline phosphatase (U/L)	152.6 ± 30.5	155.0 ± 34.6	0.850
Serum osteocalcin (ng/ml)	20.6 ± 8.7	15.4 ± 2.4	0.228
Urine deoxypyridinoline (nmol/mmol)	5.3 ± 2.0	5.9 ± 3.2	0.776

All values are the mean ± SD.

치료전후 혈청 ALP의 평균은 각각 152.6, 155.0 U/L로서 통계적인 차이는 없었다. 치료전과 비교한 치료 후 ALP의 비의 평균은 1.037 (표준편차 0.234)였다. 치료전후 혈청 osteocalcin의 평균은 각각 20.6, 15.4 ng/ml로서 통계적인 차이는 없었다. 치료전과 비교한 치료 후 혈청 osteocalcin의 비의 평균은 0.855 (표준편차 0.349)였다.

폐경전후 및 폐경후 골감소에서 호르몬대체요법과 Fluocalcic Effervescent® 병합치료 후 골밀도 및 골대사의 생화학 지표의 변화

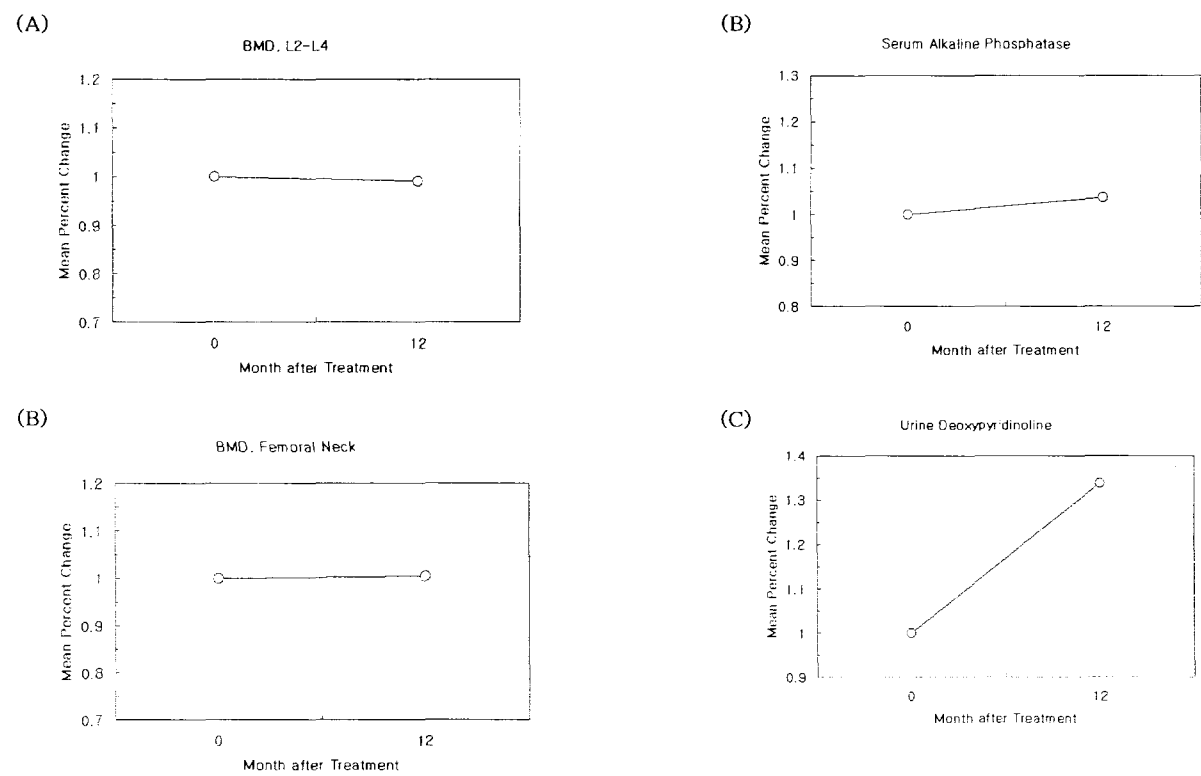
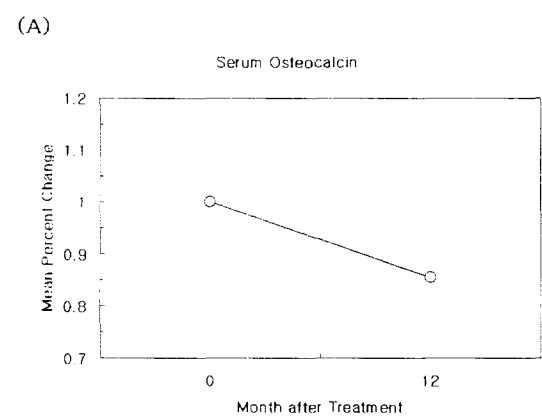


Figure 1. Mean changes of lumbar spine, L2-L4 (A) and femur neck (B) BMD in patients with perimenopausal or postmenopausal osteopenia treated with HRT and monofluorophosphate.

Figure 2. Mean changes of serum osteocalcin (A), serum alkaline phosphatase (B), and urine deoxypyridinoline (C) in patients with perimenopausal or postmenopausal osteopenia treated with HRT and monofluorophosphate.



치료전후 뇨 DPD의 평균은 각각 5.3, 5.8 ng/ml로서 통계적인 차이는 없었다. 치료전과 비교한 치료 후 뇨 DPD의 비의 평균은 1.338 (표준편차 1.128)였다 (Table 2)(Figure 2).

3. 치료 12 개월 후의 골밀도와 골대사의 생화학적 지표와의 관계

치료 12개월 후의 L2-L4의 골밀도와 상관관계를 보이는 생화학적 지표는 없었지만, 치료전 L2-L4의 골밀도와는 유의한 상관관계가 있었다 ($r = 0.655$, $P = 0.003$). 한편 치료 12개월 후의 좌측 대퇴골경의 골밀도는 치료 전 생화학적 지표와는 상관관계가 없었으나 치료 전 좌측 대퇴골경의 골밀도 ($r = 0.827$, $P = 0.000$)와는 유의한 상관관계가 있었다 (Table 3).

Table 3. Relationships of bone mineral density (BMD) after 12-month treatment and chemical markers of bone turnover before and after treatment in thirty patients with perimenopausal or postmenopausal osteopenia

	BMD L2-L4 12 months after treatment	BMD Femoral neck 12 months after treatment
Serum Alkaline phosphatase		
Before treatment	-0.248 (0.337)	-0.387 (0.125)
12 months after treatment	-0.148 (0.683)	-0.024 (0.948)
Serum osteocalcin		
Before treatment	-0.425 (0.130)	-0.437 (0.118)
12 months after treatment	-0.137 (0.796)	-0.679 (0.138)
Urine deoxypyridinoline		
Before treatment	-0.185 (0.493)	0.105 (0.699)
12 months after treatment	-0.533 (0.139)	0.232 (0.549)
BMD before treatment		
L2-L4	0.655 (0.003)	0.380 (0.120)
Femoral neck	0.227 (0.365)	0.827 (0.000)

The numbers are *r* values, and *P* values are in parenthesis.

4. 치료 12 개월간의 골밀도의 변화와 골대사의 생화학적 지표의 변화와의 관계

L2-L4의 골밀도의 변화는 뇨 DPD의 변화와 유의한 상관관계를 보였다 ($P = 0.015$). 그 외에 치료전 L2-L4의 골밀도 ($r = -0.586$, $P = 0.011$), 혈청 ALP ($r = 0.526$, $P = 0.030$), 혈청 osteocalcin ($r = 0.666$, $P = 0.009$), 혈청 FSH ($r = 0.501$, $P = 0.048$)는 L2-L4의 골밀도의 변화와 상관관계가 있었다 (Table 4).

Table 4. Relationships of the changes (Δ) of bone mineral density (BMD) and chemical markers of bone turnover in thirty patients with perimenopausal or postmenopausal osteopenia after treatment

	Δ BMD L2-L4	Δ BMD Femoral neck
Δ Serum alkaline phosphatase	-0.279 (0.435)	-0.008 (0.983)
Δ Serum osteocalcin	-0.684 (0.134)	-0.699 (0.122)
Δ Urine deoxypyridinoline	-0.769 (0.015)	-0.187 (0.630)

ALP, alkaline phosphatase; DPD, deoxypyridinoline

The numbers are *r* values, and *P* values are in parenthesis.

반면 좌측 대퇴골경의 골밀도의 변화와 상관관계를 보이는 골대사의 생화학적 지표는 없었다. 한편 치료 전 좌측 대퇴골경의 골밀도는 좌측 대퇴골경의 골밀도의 변화와 유의한 상관관계가 있었다 ($r = -0.532$, $P = 0.023$) (Table 4).

IV. 고찰

폐경 후 골다공증이 나타나는 기전은 아직 확실치 않으나 난소에서 에스트로겐의 분비가 감소할 때 파골세포에 의한 골흡수의 증가가 그 원인으로 추측된다.²⁰⁾ 폐경 후에는 매년 총 골량의 1-3% 정도가 손실되어, 수 년 후에는 골절의 위험도가 2배 이상 증가한다고 하며,²¹⁾ 에스트로겐 치료로써 골다공증에 의한 골절의 위험도를 50-60% 정도 감소시킬 수는 있으나⁵⁾, 이미 발생한 골다공증에서 골량을 증가시키는 것은 매우 어려우므로 더 이상의 골 손실을 방지하는 것이 중요하다.

폐경기 여성의 골다공증 예방을 위해 현재 호르몬대체요법 (HRT)이 가장 보편적으로 사용되고 있으며, 비타민 D, 칼슘, 칼시토닌, 비스포스포네이트제제, 불소 등도 사용되고 있다.²⁻⁴⁾ HRT는 투여경로나 제제의 종류에 관계없이 일정 에스트로겐 혈중농도를 유지시킴으로써 골량감소를 방지할 수 있다.⁵⁾

불소를 다량 섭취한 경우에 골경화가 생긴다는 보고를 기초로 하여 불소가 골다공증에 사용되기 시작했으나²²⁾, 골다공증 치료에 있어 불소의 역할에 대해서는 아직까지도 이론이 있다. 1990년에 보고된 연구에서는 불소 투여 후 척추골밀도가 증가하지만 척추골절의 빈도가 감소되지 않고, 척추 외 부위의 골절의 빈도가 증가한다고 하여 불소의 사용에 부정적 결론을 내렸다.⁹⁾ 이후 1995년 불소용량을 하루 50 mg으로 제한하고, 서방제로 치료한 결과 척추골밀도가 증가하였고, 척추골절과 척추 외 부위 골절 증가가 없었다는 반대 결과가 나왔다.¹⁰⁾ 최근에 발표된 연구에서도 불소와 관련된 이점이 해소되지 않았는데, Reginster 등은 3세대 약제인 sodium monofluorophosphate (MFP; 불소로서 20 mg/day)를 4년간 치료 후 척추의 새로운 골절이나 척추외 부위의 골절의 빈도가 낮아졌다고 하고¹¹⁾, 이와는 반대로 Meunier 등¹²⁾은 MFP (150-200 mg/day)나 NaF (50 mg/day)를 사용한 결과, 새로운 척추골절을 예방하는 효과가 칼슘과 비타민 D를 사용한 대조군과 차이가 없다고 하여서 불소제제의 효용성에 의문을 표시했다. 그러나 후자의 연구대상은 중증 골다공증 환자였고, 치료기간이 2년으로 짧았던 문제가 있다. 불소가 척추 골밀도를 증가시키는 데도 골절의 빈도가 낮아지지 않는 원인

으로는, 불소에 의해 trabecular bone의 골밀도가 증가하는 반면, 피질골이 약화되기 때문이며, 척추 이외의 부위의 골밀도가 감소하여 골절 빈도가 증가하기 때문이다. 불소는 이외에도 고혈중농도에서 골경화증과 신기능 장애 등을 유발할 수 있다.^{23,24)} 이를 종합하면 불소제제 중 서방제제나 MFP는 척추골절의 빈도를 감소시킬 가능성이 있으나 다른 부위의 골절의 빈도는 낮추지 못한다. 또한 현재까지 미국에서는 불소제제가 FDA 승인을 못한 상태인 점을 감안하면 임상연구 목적으로 고려하는 것이 적당하다고 판단된다.

본 연구에서 HRT + MFP (불소로서 26.4 mg/day) 병합치료 12개월 후 요추 및 대퇴골경의 골밀도의 증가가 없었는데, 이는 기존의 보고와 다른 결과였다. Reginster 등¹⁰⁾은 골다공증 환자에게 병합치료(불소로서 20 mg/day) 후 요추 골밀도가 서서히 증가하여 4년 뒤 10% 증가하는데, 대퇴골의 골밀도는 증가하지 않는다고 하였다. Ringe 등¹⁶⁾은 골다공증 환자에게 3년간 병합치료(불소로서 15 mg/day)를 한 결과, 3년 후 요추골밀도와 대퇴골경의 골밀도가 각각 2.3%와 15.5% 증가하였다고 하였고, Alexandersen 등¹⁵⁾은 골다공증 또는 골감소 환자에게 병합치료(불소로서 20 mg/day) 병합치료 1년 후 요추골밀도가 11.8% 상승하였다고 하였다. 본 연구 결과가 기존 연구와 상이한 이유는 미상이나, 본 연구에서는 연구대상의 수가 적었고, 추적 관찰한 시기가 치료 12개월 뒤로서 다소 짧았던 것도 한 원인으로 생각된다.

골대사의 생화학 지표는 파골세포와 조골세포에서 분비되는 효소나 골흡수와 골형성시 유리되는 골기질 성분들을 지칭하는 것으로 혈액이나 소변에서 측정할 수 있다.^{20,25)} 이들 생화학 지표는 골다공증 약제의 효과 판정, 골다공증의 요소를 가진 대상의 조기 선별검사, 골다공증의 진행 평가에 유용하다.^{17,28)} 특히 골밀도 검사는 골격계 중 어느 특정부위의 상태를 보여주나, 생화학적 지표들은 전신의 상태를 반영하는 장점이 있다.¹⁹⁾ 본 연구에서 HRT + MFP 병합치료를 사용 후 골형성 및 골흡수의 생화학 지표의 변화를 분석하였는데, 치료전후 생화학 지표의 차이가 없었다. 병용치료를 한 유사연구에서는 다양한 결과가 나왔다. 홍재락 등¹⁴⁾은 골다공증 환자에게 병용치료를 한 결과 본 연구와 같이 치료 전후의 생화학지표의 차이가 없다고 하였고, Reginster 등¹⁰⁾

은 골형성 지표는 4년에 걸쳐 서서히 상승하는 반면, 골흡수 지표는 별다른 차이가 없다고 하였다. 또 Alexandersen 등¹⁵⁾은 병합치료 후 골형성 지표와 골흡수 지표가 다 감소한다고 하였다. 본 연구 결과가 기존의 연구결과와 상이한 이유는 분명하지 않다. 가능한 원인으로, 대상환자수의 차이, MFP 치료 용량의 차이 외에도 검사 방식의 차이가 있을 수 있다. 즉 Alexandersen 등¹⁵⁾은 골형성 지표로서, 혈청 내 osteocalcin을 측정하지 않고, 좀더 안전한 방식, N-terminal mid-fragment를 측정하였고, 전체 ALP를 측정하는 대신 골특이(bone-specific) alkaline phosphatase를 측정하였다. 또한 Reginster 등¹⁰⁾은 골형성 지표로서 골 특이 ALP, 골흡수 지표로서 뇨 hydroxyproline을 측정하였다.

골다공증 치료 후 치료반응의 판정에는 골밀도검사가 가장 흔히 사용되는데, 골밀도는 보통 1년 이상이 경과해야만 의미 있는 변화를 보인다. 따라서 치료반응을 미리 예측할 수 있는 지표에 대한 연구가 필요하다. 이를 통해 치료 용량 변경이나 치료약제 변경이나 선택의 기준이 될 수 있다. 몇몇 저자들은 치료후 단기간의 골대사 생화학 지표의 변화가 1년 이후의 골밀도를 예측할 수 있다고 하였다.^{19,26-29)} 즉, Chailurkit 등¹⁹⁾은 치료 후 3개월 동안의 혈청 osteocalcin, 뇨 DPD 등의 생화학적 지표의 변화와 치료 후 1년간의 골밀도 변화가 유의한 상관관계가 있다고 하였다. 또한 HRT 치료 6개월간의 혈청 ALP, osteocalcin, 뇨 DPD 수치와 감소율이 1년, 2년 또는 4년 후 골밀도 증가와 상관관계가 있다고 하였다.²⁶⁻²⁸⁾ 또 bisphosphonate 치료 후 6개월의 혈청 osteocalcin의 변화가 4년 후 골밀도와 상관관계가 있다고 하였다.²⁹⁾ 골감소 환자에서 HRT와 MFP 치료에 따른 골밀도 변화를 미리 예측할 수 있는 지표에 대한 연구는 아직 없는 관계로, 본 연구에서 HRT + MFP 치료 후 6개월간의 생화학 지표의 변화가 1년 후의 골밀도를 예측할 수 있는가를 보고자 하였으나 검사수가 적어 분석이 불가능하였다. 반면에, 치료반응을 예측할 수 있는 치료 전 골대사 지표들이 확인되었는데, 치료 전 L2-L4의 골밀도, 혈청 ALP, 혈청 osteocalcin, 혈청 FSH는 L2-L4의 골밀도의 12개월간 변화와 상관관계가 있었다. 따라서 HRT + MFP 치료를 할 경우, 이들 검사가 향후 12개월간의 골밀도 변화를 예측할 수 있을 가능성이 있다고

생각된다.

결론적으로 폐경 전후 및 폐경 후 골감소 환자에게 HRT + MFP 병합치료를 사용한 결과, 12개월 후 L2-L4 및 대퇴골경의 골밀도와 골대사의 생화학 지표들의 유의한 변화는 없었다. 12개월 후 L2-L4의 및 대퇴골경의 골밀도는 치료 전 골밀도와 상관관계가 있었다. 치료 전 L2-L4의 골밀도, 혈청 ALP, 혈청 osteocalcin, 혈청 FSH 등은 치료 후 요추 골밀도 변화를 예측케 하는 인자였다. 그러나 본 연구는 대상의 수가 적었던 관계로, 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하고, 본 연구에서 1년 후 골밀도의 변화가 없었던 관계로, 1년 이상의 장기적인 치료 후에 골밀도 변화를 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 골감소증 만을 대상으로 하여 HRT + MFP 병합치료와 HRT나 MFP 단독 치료와의 비교연구가 필요하다. 또 치료 초기의 골대사 생화학 지표의 변화가 치료 1년 이후의 골밀도 변화를 예측케 할 수 있는가에 대한 연구도 필요하다. 끝으로 골밀도 증가가 골절의 감소로 직결되지는 않고, 불소제제를 사용하는 것의 골다공증에 대한 효용성이 아직 불확실하므로, 골절 빈도 감소여부를 연구 목표로 한 장기적인 연구가 필요하다.

V. 결 론

폐경 전후 및 폐경 후 골감소 환자에게 HRT + MFP 병합치료를 사용한 결과, 12개월 후 L2-L4의 및 대퇴골경의 골밀도 및 골대사의 생화학 지표들, 즉 혈청 ALP, 혈청 osteocalcin, 뇨 DPD의 유의한 변화는 없었다. 12개월 후 L2-L4의 및 대퇴골경의 골밀도는 치료 전 골밀도와 상관관계가 있었다. 치료 전 L2-L4의 골밀도, 혈청 ALP, 혈청 osteocalcin, 혈청 FSH 등은 치료 후 요추 골밀도 변화를 예측케 하는 인자였다.

참고문헌

1. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D: Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease.

- Osteoporosis Int 7:390-406, 1997
2. 김홍열, 박은동: 폐경후 여성에서 활성형비타민 D의 골밀도와 골대사에 미치는 영향에 관한 연구. 대한산부인과학회지 41: 829-838, 1998
3. 이재오, 김홍열: 폐경후 여성에서 Pamidronate의 골밀도와 골대사에 미치는 영향에 관한 연구. 대한산부인과학회지 45: 1222-1228, 2002
4. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ: Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone forming cells. Science 222: 330-332, 1983
5. 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
6. Briancon D, Meunier PJ: Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium and vitamin D. Orthop Clin North Am 12: 629-648, 1981
7. Hasling JE, Nielsen HE, Melson F, Moskilde L: The safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate and vitamin D. Miner Electrolyte Metab 13:96-103, 1987
8. 윤현구, 정미선, 문인걸, 김상우, 정호연, 한기옥: 정상 성인 여성의 혈중 불소농도 및 불소제제(Disodium monofluorophosphate) 투여 후 불소농도의 변화. 대한내분비학회지 12: 565-570, 1997
9. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ 3d: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 322:802-809, 1990
10. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 123:401-408, 1995
11. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacomelli G, Taquet AN, Setnikar I, Collette J, Gosset C: The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 129:1-8, 1998
12. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, Loeb G, Rouillon A, Barry S, Evreux JC, Avouac B, Marchandise X: Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO study. Osteoporosis Int 8:4-12, 1998
13. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM: Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy. N Engl J Med 306:446-450, 1982
14. Hong JR, Kim HY: Changes of markers of bone turnover after 6-month treatment with HRT and Fluocalcin in postmenopausal osteoporosis. Kosin Med J 18:11-16, 2003
15. Alexandersen P, Riis BJ, Christiansen C: Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating

- bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3013-3020, 1999
16. Ringe JD, Setnikar I: Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy in postmenopausal osteoporosis. An open-label pilot efficacy and safety study. *Rheumatol Int* 22:27-32, 2002
17. Johnsen JS, Riss BJ, Deimas PD, Christiansen C, Plasma BGP: An indicator of spontaneous bone loss and effect of estrogen treatment in postmenopausal women. *Eur Clin Invest* 19: 191-195, 1988
18. Slemenda C, Hulst, 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
19. Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Piasu N, Saetung S, Rajatanavin R: Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory. *Clin Chem* 47:1083-1088, 2001
20. Garnero P, Delmas PD: New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 54(Suppl 1): S2-9, 1996
21. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD: Increased bone turn over in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11 : 337-349, 1996
22. Heaney RP: Fluoride and osteoporosis. *Ann Intern Med* 120:689-690, 1994
23. Resch H, Libanati C, Talbot J, Tabuenca M, Farley S, Bettica P : Pharmacokinetic profile of a new fluoride preparation: Sustained-release monofluorophosphate. *Calcif Tissue Int* 54: 7-11, 1994
24. Kleerekoper M: A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for post menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1: 155-161, 1991
25. Borderie D, Cherruau B, Dougados M, Ekindjian OG, Roux C: Biochemical markers as predictors of bone mineral density changes after GnRH agonist treatment. *Calcif Tissue Int* 62 : 21-25, 1998
26. Dresner-Pollak R, Mayer M, Hochner-Celiniker D: The decrease in serum bone-specific alkaline phosphatase predicts bone mineral density response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 66:104-107, 2000
27. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M: Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 26:553-560, 2000
28. Rosen CJ, Chesnut CH 3rd, Mallinak NJ: The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1904-1910, 1997
29. Ravn P, Thompson DE, Ross PD, Christiansen C: Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 33:150-158, 2003