

기저 골밀도 및 이전 호르몬 치료 골반응에 따른 호르몬 치료 골반응

전성욱¹ · 김미란^{2,9} · 이병석^{3,9} · 윤병구^{4,9} · 강병문^{5,9} · 최 훈^{6,9} · 박형무^{7,9} · 김정구^{8,9}

인제대학교 의과대학 해운대백병원 산부인과¹, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 산부인과², 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 산부인과³, 성균관대학교 의과대학 서울삼성병원 산부인과⁴, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과⁵, 인제대학교 의과대학 상계백병원 산부인과⁶, 중앙대학교 의과대학 용산병원 산부인과⁷, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 산부인과⁸, 폐경연구회⁹

Bone Response to Hormone Therapy according to Basal Bone Mineral Density and Previous Response to Hormone Therapy

Sungwook Chun, M.D.¹, Mee-Ran Kim, M.D., Ph.D.^{2,9}, Byung Suk Lee, M.D., Ph.D.^{3,9},
Byung Koo Yoon, M.D., Ph.D.^{4,9}, Byung Moon Kang, M.D., Ph.D.^{5,9}, Hoon Choi, M.D., Ph.D.^{6,9},
Hyoung Moo Park, M.D., Ph.D.^{7,9}, Jung Gu Kim, M.D., Ph.D.^{8,9}

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Inje University Haeundaepaik Hoispa¹, Busan,
College of Medicine, Catholic University Seoul St. Maria Hospital², College of Medicine, Yonsei University Gangnam Severance Hospital³,
College of Medicine, Sung Kyoon Kwan University Samsung Medical Center⁴, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center⁵,
College of Medicine, Inje University Sanggyepaik Hospital⁶, College of Medicine, Chung-ang University Yongsan Hospital⁷,
College of Medicine, Seoul National University Hospital⁸, Seoul, Korea; The Study Group of Menopause⁹

Objectives: To investigate bone responses to hormone therapy (HT) according to basal bone mineral density (BMD) and previous responses to HT, as well as the frequency and clinical characteristics of HT non-responders in Korean postmenopausal women.

Methods: We retrospectively reviewed a total of 1,836 postmenopausal women who received HT from seven university hospitals. BMD data at the lumbar spine (LS), femur neck (FN), femur trochanter (FT) and total hip (TH) before HT, and at one, two, and three years after HT were collected. All patients were divided into three groups according to basal BMD: normal, osteopenia, and osteoporosis.

Results: Women with a greater loss of BMD during the first year of HT were more likely to gain BMD in the second year at any of the four skeletal sites. Bone responses to HT during the third year were not related to the responses during the first year. Mean BMD changes during the first year were significantly higher in the osteoporosis group, but mean BMD changes during the second year were not different between three groups except in LS. The frequency of non-responder (annual BMD losses more than 3%) during the first year was significantly higher in the normal basal BMD group. Mean basal BMDs were higher in the two-year consecutive non-responder group at LS, FN and FT, but those of the three-year consecutive non-responder group were not significantly higher except in FN.

Conclusion: Most women who lose BMD after HT are likely to gain BMD during the next year. The frequency of non-responders is higher in the higher basal BMD group, and patients with lower basal BMD will be likely to respond better to HT.

Key Words: Bone mineral density, Bone response, Hormone therapy, Non-responders

Received: December 22, 2011 Revised: January 9, 2012 Accepted: January 17, 2012

Address for Correspondence: Jung Gu Kim, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University Hospital, 28 Yonkeun-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3256, Fax: +82-2-762-3599, E-mail: kimjg@snu.ac.kr

Copyright © 2012 by The Korean Society of Menopause

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

골다공증은 가장 흔한 대사성 골질환의 하나로 골강도의 손상으로 골절의 위험이 증가하는 전신성 골격계 질환으로 정의될 수 있다.¹ 골강도는 골밀도와 골질을 모두 포함하는데 이중 골밀도는 골강도의 70% 가량을 설명할 수 있다. 골다공증은 만성 통증과 장애, 골절로 인한 사망 등으로 이어질 수 있는 질환으로 주로 노인층, 특히 폐경 여성에서 폐경 후 급격한 골소실로 인해 발생한다.

폐경여성에서 에스트로겐의 결핍은 골 흡수 (bone resorption)를 촉진하여 골다공증의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 폐경 후 호르몬 치료는 골다공증의 발생을 억제하며 또한 골다공증성 골절 역시 감소시킨다.²⁻⁵ 따라서 2011년 국제폐경학회 (International Menopause Society, IMS)에서는 호르몬 치료가 폐경과 연관된 골량 감소를 방지함으로써 결과적으로 골다공증 및 관련 골절 발생을 경감시킨다는 효과에 주목하여 특히 60세 이하의 골절 위험이 증가된 폐경 여성에서는 골다공증 예방 및 치료에 있어서 1차적인 치료로 고려될 수 있다고 권고한 바 있다.⁶

그러나 실제로 임상에서는 호르몬 치료에도 불구하고 오히려 골밀도가 감소하는 경우가 관찰되는 경우가 발생한다. 효과가 입증된 치료에도 불구하고 골밀도의 호전을 보이지 않는 것은 임상에게 있어 치료의 지속에 대한 혼란을 야기할 수 있으며 경우에 따라서는 치료를 조기 중단할 사유로 작용할 수 있다.

호르몬 치료에도 불구하고 골밀도가 감소하는, 속칭 비반응군 (non-responders) 환자의 빈도는 연구자에 따라 1.2-20%까지 다양하게 보고되고 있다.⁷⁻¹¹ 보고자마다 빈도가 다른 이유로는 소위 호르몬 치료에 대한 골반응성에 있어 특히 '비반응군'에 대한 정의가 다르기 때문이나, 아직까지는 비반응군에 대한 정의는 명확히 정립되지 않은 상태이다. 비반응군의 정의에 있어서는 우선 의미 있는 골감소를 정의하는 것이 선행되어야 하는데, 호르몬 치료 전후로 측정 골밀도가 무조건 감소한 경우를 호르몬 치료에 대한 비반응으로 정할 것이 아니라, 골밀도 측정 오차를 반영하여 그 이상 감소한 경우로 한정하는 것이 타당할 것이다.^{7,8,10,11} 또한 골밀도를 측정하는 부위에 따라서도 호르몬 치료의 효과가 다르므로 어느 부위의 골밀도 변화를 기준으로 하였는지에 대해서도 비반응군의 정의에 포함되어야 할 것이다.¹²

골밀도 변화를 관찰하는 기간 역시 비반응군의 정의에 있어 무엇보다도 고려해야 할 사항 중 하나이다. 골다공증에 대한 약제 치료 시 주로 골밀도 검사 (bone densitometry)를 통하여 치료 효과를 모니터링을 하게 되는데, 치료 첫 해의

결과가 기대 이하이거나 더 악화되었을 경우에 직면한 임상 의들은 진행 중인 치료의 변경을 고려하지 않을 수 없게 된다. 그러나 이러한 모니터링은 검사 자체 및 환자 자신의 시간의 대한 번이도가 다르다는 점에서 치료 반응에 대해 불완전한 평가를 하는 오류를 발생시킬 수 있다. 만약 골감소가 호르몬 치료 자체에 대한 생물학적 작용에 기인한 실패라고 한다면 그 다음해 치료 결과 역시 골감소로 나타날 것이나 만약 측정상의 변이 또는 오차에 기인할 경우 그 다음해 치료 결과는 이전 해의 결과와 다를 것이므로 연속적인 골밀도 측정 및 골반응 평가가 필요하게 된다. 또한 골 재형성 (bone remodeling)이 새로운 상태에서 평형상태 (steady state)에 도달하는데 최소한 3-5년이 소요되므로 흡수억제제인 약제의 골 효과를 분석하기 위해서는 3-5년간의 관찰 기간이 필요하다는 보고에도 비추어 볼 때,¹³ 치료 첫 해 골밀도 반응만으로 치료 중단을 고려하는 접근법은 재고가 필요하리라고 생각된다.

호르몬 치료에 있어 골밀도 변화에 대한 또 하나의 고려 사항은 바로 측정값의 평균값 회귀 현상이다. "평균값 회귀"란 극단의 검사 결과가 반복될 때, 그 결과는 최종적으로 대상군의 평균값으로 회귀하는 경향을 보이는 현상을 말하며 이는 "극단의 검사 결과 (extreme results of measurements)"가 부분적으로는 때때로 무작위 오류 (random error)에 기인 하기 때문이다.^{14,15} 만약 우리의 예측에 반하여 골다공증에 대한 적합한 제제를 사용하였음에도 골밀도가 감소하는 경우가 나타난다고 하더라도, 평균값 회귀 현상을 고려할 때 상기 치료를 중단하지 않고 지속한다면 향후 골밀도 검사치가 보다 정상적인 반응으로 회귀할 것으로 예측할 수 있으며, 따라서 1년간의 호르몬 치료에 대한 반응만으로 치료 반응을 결정하는 것은 부적절한 것으로 사료된다. 실제로 Greendale 등¹⁰은 호르몬 치료를 받은 여성에서 2차년도의 골밀도 변화 양상은 1차년도의 골밀도 변화와 다르며 1차년도의 비반응군과 2차년도의 비반응군은 서로 겹치지 않았다고 보고하였으며, 또한 호르몬 치료 외 다른 골다공증 치료제의 경우에서도 치료 2차년도의 골밀도 변화 양상이 1차년도의 골밀도 변화에 대해 평균값 회귀 현상을 보인다는 연구 결과가 보고된 바 있다.^{12,16}

이에 본 폐경역학연구회에서는 기저 골밀도 및 이전 연도 호르몬 치료 후 골반응성에 따른 개별 연도의 호르몬 치료 후 골반응성을 분석하고, 한국폐경여성에서 호르몬 치료 후 비반응군의 비율과 임상적 특성을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 폐경역학연구회에서 시행된 다기관 후향적 관찰연구로서, 서울 소재 7개 대학병원(가톨릭대학교 서울성모병원[전 강남성모병원], 삼성서울병원, 상계백병원, 서울대학교병원, 서울아산병원, 연세대학교 강남세브란스병원[전 영동세브란스병원], 중앙대학교 용산병원)이 참여하였다. 이전에 호르몬 요법이나 기타 골다공증 치료를 받지 않은 폐경 여성으로서 2002년 1월부터 2007년 12월 사이 각 대학병원에서 호르몬 치료를 시작하여 3년 이상 경과한 여성을 대상으로 후향적으로 의무기록에 대한 리뷰를 시행하였다. 폐경은 치료 시작 당시 마지막 생리가 있는 지 적어도 1년이 경과된 여성 중 혈청 난포자극호르몬이 40 mIU/mL 이상인 경우로 하였으며, 양측 난소절제술로 인한 수술적 폐경 환자 역시 대상에 포함하였다. 이러한 연구대상자 중 당뇨병, 간질환, 신장질환 등 급성, 만성질환이 있었고 적어도 호르몬 등 골 대사에 영향을 준다고 알려진 약제를 복용한 환자는 제외하였다. 본 연구는 상기 7개 대학병원 임상실험윤리위원회에서 승인되었다.

총 1,836명의 여성이 대상에 포함되었으며 대상 여성의 호르몬 치료 시작 당시 평균 연령은 53.40 ± 0.17 세, 평균 폐경 연령은 48.12 ± 0.14 세, 그리고 평균 체질량지수 (body mass index, BMI)는 23.65 ± 0.07 kg/m²이었다.

2. 호르몬 치료

호르몬 치료는 에스트로겐-프로게스테론 병합요법 외 자궁절제술을 시행 받은 여성에서 시행한 에스트로겐 단독요법과 티볼론을 사용한 호르몬 치료 모두 대상에 포함되었다. 단, 치료 기간 중 다른 치료 방법으로 전환된 여성은 대상에서 제외되었다. 각 치료 방법에 따라 소그룹 분류를 시행하였다.

3. 골밀도 결과 확인

연구대상자에 대하여 이중 에너지 X선 흡수계측기 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)를 사용하여 호르몬 치료 전 기저 골밀도와, 치료 후 1년, 2년 및 3년 후에 시행한 요추와 둔부의 골밀도 결과 (g/cm²)를 조사하였으며, 개별 병원에서 시행중인 기기의 체내 변이 계수 (in vivo

coefficient of variation)는 부위별로 대략 1.4–2.0% 범위 내에 있었다. 대상 환자의 요추 골밀도는 요추 2번에서 4번까지 평균값 (L_{2-4})을 이용하였고, 그 외 대퇴골 경부 (femur neck, FN), 대퇴골 전자 (femur trochanter, FT) 및 총관골 (total hip, TH)의 골밀도 결과를 확인하였다. 골다공증의 진단은 Kanis¹³의 정의에 따라 측정된 골밀도가 젊은 여성의 평균치보다 2.5 표준편차 이상의 감소가 있는 경우, 골감소증은 1.0–2.5 표준편차 감소가 있는 경우로 진단하였고 그 이상인 경우 정상 골밀도로 분류하였으며, 이러한 기준에 따라 전체 대상군을 세 그룹으로 분류하였다.

4. 비반응군 정의

호르몬 치료 기간 중 연간 3% 이상 골밀도 감소를 호르몬 치료에 대한 비반응으로 간주하고 각 부위에 대하여 개별적으로 비반응군을 조사하였다. 그 중 요추와 대퇴골 경부 및 대퇴골 전자 세 부위를 대상으로 세 부위 중 어느 부위에서든 2년간 연속으로 3% 이상 골밀도 감소를 보인 2년 연속 비반응군과 3년간 연속으로 3% 이상 골밀도가 감소된 3년 연속 비반응군을 조사하여 나머지 대상군과의 임상적인 차이를 분석하였다.

5. 통계 분석

모든 측정치는 평균 \pm 표준오차 (mean \pm standard error [SE])로 표시하였고 모든 통계 계산은 SPSS 18.0 통계 프로그램 (SPSS Inc., Chicago IL, USA)을 사용하였다. 호르몬 치료 후 1년에서의 골반응도에 따른 2차년도, 3차년도에서의 골밀도 변화율의 비교 분석과 골다공증, 골감소증 및 정상 골밀도 여성에서 호르몬 치료 1년, 2년 및 3년째 골밀도 변화율의 비교 분석에는 분산분석법 (analysis of variances, ANOVA)을 사용하였고, 각각의 그룹별 비교를 위한 분산분석법의 사후분석 (post-hoc analysis)으로는 Tukey의 다중 비교법 (Tukey's multiple comparison test)을 사용하였다. 또한 요추, 대퇴골 경부 및 대퇴골 전자에 대한 2년 및 3년 연속 비반응군과 기타 대조군 사이의 임상적 특성의 비교분석에는 Student's t-test와 Mann-Whitney test를 사용하였고, 정상 골밀도, 골감소증, 골다공증 여성에서 비반응군의 비율에 대한 분석과 역으로 2년 및 3년 연속 비반응군에서의 기저 골밀도 상태의 비교분석에는 Fisher's exact test 또는 chi-square test를 사용하였다. 모든 경우에서 $P < 0.05$ 인 경우만 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Table 1. Mean percentage change of bone mineral density (BMD) in the lumbar spine during year 1 compared with the mean percentage change of BMD in the lumbar spine during the second and third year of hormone therapy

BMD change (%) during 1 st yr	No of participants (1 st yr)	No of participants (2 nd yr)	No of participants (3 rd yr)	Mean BMD change (%) during 1 st yr	Mean BMD change (%) during 2 nd yr	Mean BMD change (%) during 3 rd yr
≤ -4 (loss)	255	195	67	-8.08 ± 0.24	4.75 ± 0.58	1.51 ± 0.98
-4 to ≤ -2	161	139	54	-2.90 ± 0.05	1.44 ± 0.47 ^{a,b,c,d,e,f,g}	-0.00 ± 0.58
-2 to ≤ 0	255	223	86	-0.94 ± 0.04	0.90 ± 0.34 ^{a,h,i,j}	1.15 ± 0.62
0 to ≤ 2	243	211	92	1.06 ± 0.04	0.51 ± 0.34 ^{b,k}	0.68 ± 0.55
2 to ≤ 4	221	193	76	2.96 ± 0.04	0.67 ± 0.41 ^{cl}	-0.21 ± 0.56
4 to ≤ 6	209	170	59	4.96 ± 0.04	-0.56 ± 0.42 ^{dg}	0.36 ± 0.67
6 to ≤ 8	135	106	48	6.90 ± 0.05	-1.49 ± 0.63 ^{eh}	2.62 ± 1.27
> 8 (gain)	297	243	63	13.51 ± 0.31	-0.71 ± 0.42 ^{fi,k,l,m}	0.57 ± 0.67
Total	1,776	1,480	545	2.32 ± 0.17	0.77 ± 0.16 ^{gj}	0.79 ± 0.26
				<i>P</i> = 0.000	<i>P</i> = 0.000	<i>P</i> = 0.235

Values are mean ± SE, *P*: ANOVA, BMD: bone mineral density. ^{a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m} *P* < 0.05 by Tukey's multiple comparison test

결 과

1. 호르몬 치료에 대한 1차년도, 2차년도 및 3차년도 골밀도의 변화 비교

호르몬 치료를 받은 여성의 1년, 2년 및 3년째 요추에서의 골밀도 변화 결과는 Table 1과 같았다. 호르몬 치료 1년째 골밀도 변화율을 기준으로 대상군을 1년간 골밀도 4% 이상 감소, 2-4% 감소, 2% 이하 감소와 골밀도 2% 미만 증가, 2-4% 증가, 4-6% 증가, 6-8% 증가, 8% 이상 증가의 8군으로 나눈 후 호르몬 치료 2년째와 3년째 각 환자군의 평균 골밀도 변화를 분석한 결과, 호르몬 치료 2년째의 경우 첫 해 4% 이상 감소된 군에서는 2년째 평균 4.75 ± 0.58%의 골밀도 증가를 보인 반면, 첫 해 8% 이상 증가한 군에서는 평균 0.71 ± 0.42%의 골밀도 감소의 양상을 보였다. 즉, 호르몬 치료 첫 해 골밀도 감소를 보인 군에서는 호르몬 치료 2년째 평균 골밀도 증가를 보인 반면, 첫 해 골밀도 증가를 보인 군에서는 2년째 호르몬 치료 후 평균 골밀도 감소 또는 경미한 증가를 보였으며, 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다 (*P* = 0.000). 요추 외 다른 부위에서도 Table 1처럼 호르몬 치료 1년째 골밀도 변화에 따라 8군으로 나누어 결과를 확인한 결과 대퇴골 경부의 경우도 마찬가지로 첫 해 4% 이상 감소된 군에서는 2년째 평균 4.29 ± 0.49%의 골밀도 증가를 보인 반면, 첫 해 8% 이상 증가한 군에서는 평균 2.99

± 0.51%의 골밀도 감소의 양상을 보였으며 (*P* = 0.000), 대퇴골 전자 및 총관골의 결과도 첫 해 골밀도가 감소된 군일수록 다음해 평균 골밀도 증가율이 유의하게 높았다 (*P* = 0.009, and *P* = 0.009). 그러나 Table 1에서 요추에서의 3차년도의 골밀도 변화는 1차년도 골밀도 변화와 연관성을 보이지 않았으며 (*P* = 0.235), 대퇴골 경부, 대퇴골 전자, 총관골 역시 마찬가지로 첫 해 골반응과 관련이 없었다 (*P* = 0.726, *P* = 0.539, and *P* = 0.371, respectively). 부위별로 치료방법에 따라 Table 1과 같은 방식으로 다시 시행한 소그룹 분류에서도 마찬가지로 결과를 보였는데, 예를 들어 에스트로겐 단독요법을 시행 받은 여성에서 대퇴골경부에서 골밀도 변화를 살펴보면 첫 해 4% 이상 감소된 군에서는 2년째 평균 3.48 ± 1.32%의 골밀도 증가를 보인 반면, 첫 해 8% 이상 증가한 군에서는 평균 5.19 ± 1.35%의 골밀도 감소를 보였고 (*P* = 0.000), 첫 해와 3년째 골밀도 변화는 연관성을 보이지 않았다 (*P* = 0.534). 그 외 다른 치료 방법에 따른 각 부위별 소그룹 분류 결과 모두 Table 1과 유사한 결과를 보였다.

호르몬 치료를 받은 여성의 3차년도 골밀도 변화는 1차년도의 골밀도 변화와는 관련이 없었던 반면 2차년도 변화와는 관련성이 있었는데, 2차년도 골밀도 변화를 Table 1과 같은 방식으로 8군으로 나누어 이듬해인 3차년도의 평균 골밀도 변화를 분석한 결과, 요추의 경우 2차년도에서 골밀도가 4% 이상 감소된 군에서는 3년째 평균 3.50 ± 0.77%의 골밀

도 증가를 보인 반면, 2차년도 8% 이상 증가한 군에서는 평균 $1.51 \pm 1.48\%$ 의 골밀도 감소를 보였으며 ($P = 0.000$), 호르몬 치료 방법에 따른 부위별 다른 소그룹 분류에서도 마찬가지로 동일한 결과를 나타내었다.

2. 기저 골밀도 상태에 따른 호르몬 치료에 대한 1차년도, 2차년도 및 3차년도의 골밀도 변화

기저 골밀도 상태에 따라 요추, 대퇴골 경부, 대퇴골 전자 및 총관골 각 부위에 대해 골다공증 (osteoporosis), 골감소증 (osteopenia), 정상 골밀도 (normal) 세 군으로 나누어 1차년도, 2차년도 및 3차년도 각각의 평균 골밀도 변화율을 비교하였다. Table 2는 요추에서의 결과를 분석한 것으로 전체 대상군의 1차년도 평균 골밀도 변화는 골다공증군에서 6.76

$\pm 0.48\%$ 증가, 골감소증군에서 평균 $3.24 \pm 0.26\%$ 증가, 정상 골밀도군에서 평균 $0.39 \pm 0.22\%$ 증가로 기저 골밀도가 낮은 군일수록 1차년도 평균 골밀도 증가율이 유의하게 높았다 ($P = 0.000$). 이는 다른 부위에서도 마찬가지로 대퇴골경부의 경우도 1차년도 평균 골밀도 변화가 골다공증군에서 $4.67 \pm 0.72\%$ 증가, 골감소증군에서 평균 $3.01 \pm 0.32\%$ 증가, 정상 골밀도군에서 $0.34 \pm 0.32\%$ 감소로 세 군간 유의한 차이를 보였고 ($P = 0.000$), 대퇴골 전자는 골다공증군에서 $11.24 \pm 3.17\%$ 증가, 골감소증군에서 $4.55 \pm 0.59\%$ 증가, 정상 골밀도군에서 $0.47 \pm 0.30\%$ 증가하였으며, 총관골의 경우는 골다공증군 $3.99 \pm 0.82\%$ 증가, 골감소증군 $3.04 \pm 0.38\%$ 증가, 정상 골밀도군에서 $0.61 \pm 0.23\%$ 증가로 네 부위 모두 기저 골밀도로 분류한 세 군간 비교에서 평

Table 2. Mean percentage change of bone mineral density and the proportion of non-responders at 1, 2 and 3 years after hormone therapy according to the basal status of bone mass of the lumbar spine

	Basal status BMD (lumbar spine 2-4)				P value
	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	
1 st yr participants	233	684	859	1,776	
Mean % change of BMD in 1 st yr	6.76 ± 0.48^{ab}	3.24 ± 0.26^{ac}	0.39 ± 0.22^{bc}	2.32 ± 0.17	0.000
2 nd yr participants	183	573 ^{ac}	724	1,480	
Mean % change of BMD in 1 st yr	6.69 ± 0.51^{ab}	3.29 ± 0.28^{ac}	0.52 ± 0.24^{bc}	2.35 ± 0.18	0.000
Mean % change of BMD in 2 nd yr	1.84 ± 0.48^{ab}	0.75 ± 0.24^a	0.52 ± 0.24^b	0.77 ± 0.16	0.037
					<i>P*</i>
1 st yr BMD loss $\geq 3\%$	10 (5.5%)	75 (13.1%)	175 (24.2%)	260 (17.6%)	0.000
2 nd yr BMD loss $\geq 3\%$	35 (19.1%)	114 (19.9%)	157 (21.7%)	306 (20.7%)	0.347
2 year consecutive BMD loss $\geq 3\%$	0 (0%)	5 (0.9%)	26 (3.6%)	31 (2.1%)	0.000
					<i>P</i>
3 rd yr participants	72	202	271	545	
Mean % change of BMD in 1 st yr	5.91 ± 0.50	2.18 ± 0.37	0.13 ± 0.38	1.65 ± 0.26	0.000
Mean % change of BMD in 2 nd yr	2.31 ± 0.61^a	1.01 ± 0.30	0.21 ± 0.33^a	0.78 ± 0.21	0.005
Mean % change of BMD in 3 rd yr	1.57 ± 0.85^a	1.53 ± 0.35^b	0.03 ± 0.38^{ab}	0.79 ± 0.26	0.013
					<i>P*</i>
1 st yr BMD loss $\geq 3\%$	2 (2.8%)	23 (11.4%)	66 (24.4%)	91 (16.7%)	0.000
2 nd yr BMD loss $\geq 3\%$	11 (15.3%)	30 (14.9%)	48 (17.7%)	89 (16.3%)	0.459
3 rd yr BMD loss $\geq 3\%$	14 (19.4%)	28 (13.9%)	65 (24.0%)	107 (19.6%)	0.068
2 year consecutive BMD loss $\geq 3\%$	0 (0%)	2 (1.0%)	13 (4.8%)	15 (2.8%)	0.005
3 year consecutive BMD loss $\geq 3\%$	0 (0%)	0 (0%)	3 (1.1%)	3 (0.6%)	0.118

Values are mean \pm SE, *P*: ANOVA, *P**: chi-square test, BMD: bone mineral density. ^{a, b, c}*P* < 0.05 by Tukey's multiple comparison test

Table 3. Mean percentage change of bone mineral density and the proportion of non-responders at 1, 2, and 3 years after hormone therapy according to the basal status of bone mass in the lumbar spine, femur neck, and femur trochanter

	Basal status of bone mass				P value
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Total	
No of participants till 2 yrs	269	355	77	701	
Mean % change of BMD during 1 st yr					
Lumbar spine 2-4	-0.07 ± 0.38 ^{ab}	2.52 ± 0.37 ^{bc}	6.76 ± 0.86 ^{ac}	1.99 ± 0.27	0.000
Femur neck	-0.20 ± 0.49 ^a	2.13 ± 0.43 ^b	3.48 ± 0.99 ^{ab}	1.39 ± 0.31	0.000
Trochanter	-0.48 ± 0.47 ^{ab}	2.64 ± 0.46 ^{bc}	4.73 ± 0.74 ^{ac}	1.68 ± 0.31	0.000
Mean % change of BMD during 2 nd yr					
Lumbar spine 2-4	-0.32 ± 0.35	-0.60 ± 0.29	-0.13 ± 0.80	-0.44 ± 0.22	0.735
Femur neck	0.01 ± 0.44	1.04 ± 0.36	1.15 ± 0.76	0.66 ± 0.26	0.151
Trochanter	0.61 ± 0.45	0.08 ± 0.47	1.47 ± 0.80	0.44 ± 0.31	0.356
					<i>P</i> *
No of any site of 1 st yr BMD loss ≥ 3%	148 (55.0%)	148 (41.7%)	22 (28.6%)	318 (45.4%)	0.000
No of any site of 2 nd yr BMD loss ≥ 3%	134 (49.8%)	170 (47.9%)	34 (44.2%)	338 (48.2%)	0.386
No of any site of 2 year consecutive BMD loss ≥ 3%	36 (13.4%)	18 (5.1%)	2 (2.6%)	56 (8.0%)	0.000
No of participants till 3 yrs	59	68	10	137	
Mean % change of BMD during 1 st yr					
Lumbar spine 2-4	-1.60 ± 0.72 ^a	0.86 ± 0.78	3.50 ± 1.11 ^a	-0.00 ± 0.52	0.011
Femur neck	-0.79 ± 0.90	1.68 ± 0.84	3.49 ± 1.99	0.79 ± 0.59	0.068
Trochanter	-1.69 ± 0.80	1.39 ± 0.91	2.43 ± 1.64 ^a	0.14 ± 0.59	0.024
Mean % change of BMD during 2 nd yr					
Lumbar spine 2-4	-1.39 ± 0.63	-1.42 ± 0.57	-4.57 ± 1.64	-1.64 ± 0.41	0.137
Femur neck	-1.27 ± 0.97	-1.17 ± 0.87	-0.87 ± 2.78	-1.19 ± 0.63	0.987
Trochanter	-0.59 ± 0.82	-2.31 ± 1.09	-0.36 ± 2.22	-1.43 ± 0.67	0.422
Mean % change of BMD during 3 rd yr					
Lumbar spine 2-4	-1.11 ± 0.79	-0.21 ± 0.58	-1.33 ± 4.63	-0.68 ± 0.55	0.696
Femur neck	-1.00 ± 0.93	-0.25 ± 0.68	1.47 ± 3.34	-0.44 ± 0.57	0.532
Trochanter	-1.02 ± 0.75	-0.52 ± 0.80	1.97 ± 3.35	-0.55 ± 0.56	0.417
					<i>P</i> *
No of any site of 1 st yr BMD loss ≥ 3%	32 (54.2%)	30 (44.1%)	2 (20.0%)	64 (46.7%)	0.111
No of any site of 2 nd yr BMD loss ≥ 3%	34 (57.6%)	30 (44.1%)	6 (60.0%)	70 (51.1%)	0.266
No of any site of 3 rd yr BMD loss ≥ 3%	30 (50.8%)	29 (42.6%)	3 (30.0%)	62 (45.3%)	0.392
No of any site of 2 year consecutive BMD loss ≥ 3%	11 (18.6%)	9 (13.2%)	0 (0%)	20 (14.6%)	0.275
No of any site of 3 year consecutive BMD loss ≥ 3%	3 (5.1%)	2 (2.9%)	0 (0%)	5 (3.6%)	0.663

Values are mean ± SE, *P*: ANOVA; *P**: chi-square test. ^{a, b, c}*P* < 0.05 by Tukey's multiple comparison test

군 골밀도 변화율의 유의한 차이를 보였다.

반면 2년간 추적 관찰이 이루어진 환자들을 대상으로 세 군간 2차년도 평균 골밀도 변화를 분석한 결과, 요추를 제외한 나머지 세 부위에서는 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 ($P = 0.864$, $P = 0.701$, and $P = 0.083$, respectively), 단지 요추의 경우에서만 골다공증군에서 $1.84 \pm 0.48\%$ 증가, 골감소증군에서 평균 $0.75 \pm 0.24\%$ 증가, 정상 골밀도군에서 평균 $0.52 \pm 0.24\%$ 증가로 세 군간 유의한 차이가 있었으나 이 결과 역시 1차년도에 비해 통계적 연관성이 크지 않았다 ($P = 0.037$).

3차년도의 평균 골밀도 변화의 경우 요추의 경우 골다공증군에서 $1.57 \pm 0.85\%$ 증가, 정상 골밀도군에서 $0.03 \pm 0.38\%$ 증가 ($P = 0.013$), 대퇴골 경부의 경우 골다공증군에서 $2.61 \pm 1.53\%$ 증가, 정상 골밀도군에서 $0.23 \pm 0.32\%$ 감소 ($P = 0.012$), 대퇴골 전자의 경우 골다공증군에서 $10.57 \pm 3.87\%$ 증가, 정상군에서 $0.76 \pm 0.56\%$ 감소 ($P = 0.002$), 그리고 총관골에서 골다공증군 $2.59 \pm 1.15\%$ 증가, 정상 골밀도군 $0.27 \pm 0.23\%$ 증가로 ($P = 0.008$), 1차년도와 마찬가지로 네 부위 모두 골다공증군에서 정상 골밀도군에 비해 유의하게 골밀도 증가율이 높았다.

요추, 대퇴골 경부 및 대퇴골 전자 세 부위 중에서 각 부위 중 한 부위라도 기저 골밀도가 골다공증에 해당하면 골다공증, 골다공증에 포함되지 않으면서 한 부위라도 골감소증에 해당하는 경우를 골감소증, 둘 다 해당되지 않은 경우를 정상 골밀도로 나눈 것이 Table 3이다. 2년간 골밀도 추적관찰이 시행된 701명을 대상으로 골밀도 변화를 분석한 결과 1차년도의 경우 요추, 대퇴골 경부 및 전자 세 부위 모두 골다공증군에서 정상군에 비해 평균 골밀도 증가율이 유의하게 높은 반면, 2차년도의 경우는 세 부위 모두 세 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 3년간 골밀도 추적관찰이 시행된 137명을 대상으로 3차년도 평균 골밀도 변화를 분석한 결과 Table 2에서 개별 부위에 대해 분석한 결과와는 달리 세 부위 모두에서 세 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 기저 골밀도 상태에 따른 1차년도, 2차년도 및 3차년도의 비반응군 비율과 2년 및 3년 연속 비반응군 비율

호르몬 치료를 1년간 시행한 후 골밀도가 3% 이상 감소한 경우를 호르몬 치료에 대한 비반응으로 정의하였을 때, Table 2에서 요추의 경우 2년간 골밀도 추적 관찰이 가능했던 환자를 대상으로 2년간 비반응군의 비율을 관찰한 결과 1차년도 요추에서의 비반응군의 비율은 정상 골밀도군에서 24.2%로 골감소증군 (13.1%)이나 골다공증군 (5.5%)군에 비해 유의하게 높았으며 ($P = 0.000$), 이는 3년간 관찰한 대상

에서 분석하였을 경우에도 마찬가지였다. 대퇴골 경부의 경우도 2년간 관찰한 대상군에서 1차년도의 비반응군 비율이 정상 골밀도군 31.0%, 골감소증군 17.6%, 골다공증군 8.3%으로 정상 골밀도군에서 높았고 3년간 관찰한 대상군에서도 같은 결과를 보였으며, 대퇴골 전자 및 총관골의 경우에서도 기저골밀도가 높을수록 1차년도 비반응군의 비율이 유의하게 높았다.

반면 요추에서 2차년도의 비반응군의 비율을 살펴보면 2차년도 정상골밀도군 21.7%, 골감소증군 19.9%, 골다공증군 19.1%로 유의한 차이가 없었다. 대퇴골 경부의 경우도 2차년도에서 각각 23.6%, 24.9%, 21.9%로 각 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며 다른 두 부위도 마찬가지 결과를 나타내었다. 3차년도 비반응군의 비율 역시 2차년도와 마찬가지로 기저 골밀도별로 유의한 차이가 없었다.

부위별로 2년간 연속으로 비반응군에 속한 대상군을 분석한 결과, 개별 부위 빈도는 요추에서 2.1%, 대퇴골 경부 2.9%, 대퇴골 전자 4.2%, 그리고 총관골 1.3%로, 요추 및 대퇴골 전자 모두 기저 골밀도가 높을수록 그 비율이 유의하게 높았으며, 대퇴골 경부의 경우도 통계적으로 유의한 차이는 아니었으나 정상 골밀도군에서 골감소증군이나 골다공증군에 비해 비율이 높았다. 반면 3년간 연속으로 비반응군에 속한 대상군을 부위별로 분석한 결과 요추에서 0.6% (3/545), 대퇴골 경부 0.4% (2/546), 대퇴골 전자 2.1% (3/141), 총관골 0.2% (1/450)로 기저 골밀도별로 빈도에 있어 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 3에서는 요추, 대퇴골 경부 및 대퇴골 전자 세 부위 중에서 한 부위라도 연간 3% 이상 골밀도 감소를 보일 경우 비반응군으로 분류하였다. Table 3에서 1차년도 비반응군의 빈도는 Table 2의 결과와 마찬가지로 정상골밀도군 (55.0%)에서 다른 군에 비해 높았던 반면 2차년도의 경우는 차이가 없었으며, 3차년도의 비반응군 비율 역시 세 군간 차이가 없었다. Table 3에서 세 부위 중 한 곳이라도 2년간 연속 비반응군이었던 환자를 2년 연속 비반응군 (2-year consecutive non-responders), 한 부위라도 3년간 연속 비반응군 이었던 환자를 3년 연속 비반응군 (3-year consecutive non-responders)으로 정하였을 때, 2년 연속 비반응군은 총 8.0% (56/701)였으며, 3년 연속 비반응군인 환자는 총 3.6% (5/137)이었다. 2년 연속 비반응군은 정상 골밀도군 (13.4%)에서 골감소증군 (5.1%)이나 골다공증군 (2.6%)에 비해 유의하게 비율이 높았던 반면 ($P = 0.000$), 3년 연속 비반응군인 환자는 총 3.6% (5/137)로 기저 골밀도별로 유의한 차이가 없었다 ($P = 0.663$).

Table 4. Comparison of clinical characteristics, hormone therapy type and basal status of bone mineral density between 2-year consecutive hormone therapy non-responders and others in lumbar spine, femur neck, and femur trochanter

	Others	2-year consecutive non-responders	P value
	645 (92.0%)	56 (8.0%)	
Age (years)	53.26 ± 0.26	53.55 ± 0.83	0.751
Age at menopause (years)	48.34 ± 0.22	47.35 ± 0.76	0.146
Height (cm)	155.77 ± 0.21	156.50 ± 0.66	0.318
Weight (kg)	57.00 ± 0.27	57.98 ± 0.78	0.304
BMI (kg/m ²)	23.51 ± 0.11	23.71 ± 0.34	0.611
Basal BMD value (g/cm ²)			
Lumbar spine 2-4	0.994 ± 0.006	1.099 ± 0.022	0.000
Femur neck	0.804 ± 0.005	0.874 ± 0.017	0.000
Trochanter	0.688 ± 0.004	0.759 ± 0.016	0.000
Type of HT			P*
EPT	452 (70.1%)	36 (64.3%)	0.367
ET	54 (8.4%)	6 (10.7%)	0.616
Tibolone	139 (21.6%)	14 (25.0%)	0.613
Basal status of bone mass			
Lumbar spine 2-4 (LS)			
Osteoporosis (T ≤ -2.5)	64 (9.9%)	2 (3.6%)	0.152
Osteopenia (-2.5 < T ≤ -1.0)	269 (41.7%)	9 (16.1%)	0.000
Normal (T ≥ -1.0)	312 (48.4%)	45 (80.4%)	0.000
Femur neck (FN)			
Osteoporosis (T ≤ -2.5)	25 (3.9%)	1 (1.8%)	0.714
Osteopenia (-2.5 < T ≤ -1.0)	225 (34.9%)	13 (23.2%)	0.080
Normal (T > -1.0)	395 (61.2%)	42 (75.0%)	0.044
Trochanter			
Osteoporosis (T ≤ -2.5)	10 (1.6%)	0 (0%)	1.000
Osteopenia (-2.5 < T ≤ -1.0)	175 (27.1%)	7 (12.5%)	0.017
Normal (T > -1.0)	460 (71.3%)	49 (87.5%)	0.008
Any of LS, FN or Trochanter			
Osteoporosis (T ≤ -2.5)	75 (11.6%)	2 (3.6%)	0.073
Osteopenia (-2.5 < T ≤ -1.0)	337 (52.2%)	18 (33.3%)	0.010
Normal (T > -1.0)	233 (36.1%)	36 (62.1%)	0.000

Values are mean ± SE, P: Student's t-test; P*: Fisher's exact test. BMI: bone mass index, BMD: bone mineral density, HT: hormone therapy, EPT: estrogen progestogen therapy, ET: estrogen therapy

Table 5. Comparison of clinical characteristics, hormone therapy type and basal status of bone mineral density between 3-year consecutive hormone therapy non-responders and others in lumbar spine, femur neck, and femur trochanter

	Others	3-year consecutive non-responders	P value
	132 (96.4%)	5 (3.6%)	
Age (years)	53.48 ± 0.46	51.00 ± 3.48	0.421
Age at menopause (years)	48.71 ± 0.34	46.00 ± 1.79	0.105
Height (cm)	156.63 ± 0.45	155.40 ± 1.12	0.447
Weight (kg)	56.69 ± 0.58	58.00 ± 2.12	0.594
BMI (kg/m ²)	23.14 ± 0.24	23.98 ± 0.62	0.280
Basal BMD value (g/cm ²)			
Lumbar spine 2–4	1.025 ± 0.013	1.139 ± 0.105	0.296
Femur neck	0.799 ± 0.010	0.945 ± 0.078	0.043
Trochanter	0.676 ± 0.009	0.783 ± 0.055	0.060
Type of HT			P*
EPT	38 (28.8%)	2 (40.0%)	0.629
ET	37 (28.0%)	1 (20.0%)	1.000
Tibolone	57 (43.2%)	2 (40.0%)	1.000
Basal status of bone mass			
Lumbar spine 2-4 (LS)			
Osteoporosis (T ≤ -2.5)	6 (4.5%)	0 (0%)	1.000
Osteopenia (-2.5 < T ≤ -1.0)	39 (29.5%)	1 (20.0%)	1.000
Normal (T ≥ -1.0)	87 (65.9%)	4 (80.0%)	0.663
Femur neck (FN)			
Osteoporosis (T ≤ -2.5)	7 (5.3%)	0 (0%)	1.000
Osteopenia (-2.5 < T ≤ -1.0)	46 (34.8%)	1 (20.0%)	0.660
Normal (T > -1.0)	79 (59.8%)	4 (80.0%)	0.648
Trochanter			
Osteoporosis (T ≤ -2.5)	3 (2.3%)	0 (0%)	1.000
Osteopenia (-2.5 < T ≤ -1.0)	34 (25.8%)	2 (40.0%)	1.000
Normal (T > -1.0)	95 (72.0%)	3 (60.0%)	1.000
Any of LS, FN or Trochanter			
Osteoporosis (T ≤ -2.5)	10 (7.6%)	0 (0%)	1.000
Osteopenia (-2.5 < T ≤ -1.0)	66 (50.0%)	2 (40.0%)	1.000
Normal (T > -1.0)	56 (42.4%)	3 (60.0%)	1.652

Values are mean ± SE, P: Mann-Whitney test; P*: Fisher's exact test. BMI: bone mass index, BMD: bone mineral density, HT: hormone therapy, EPT: estrogen progestogen therapy, ET: estrogen therapy

4. 2년 및 3년 연속 비반응군 과 기타 대조군의 임상적 특징과 기저 골밀도 비교

요추, 대퇴골 경부 및 대퇴골 전자 세 부위 중에서 한 부위라도 2년 연속 연간 3% 이상 골밀도 감소를 보인 경우를 2년 연속 비반응군, 그렇지 않은 경우를 기타군 (others)으로 분류한 것이 Table 4이다.

Table 4에서 2년 연속 비반응군의 경우 기타군에 비해 요추, 대퇴골 경부 및 대퇴골 전자 모두 평균 기저 골밀도가 유의하게 높았으며, 각 부위별로 분석한 결과에서도 요추, 대퇴골 경부, 대퇴골 전자 및 세 부위 전체 모두에서 비반응군에서 기저 골밀도상 정상 골밀도에 속하는 비율이 유의하게 높았다. 그 외 호르몬 치료 시작 당시 평균 연령, 폐경 시 연령, 체질량 지수 및 호르몬 치료 방법간 비율에 있어서는 두 군간 차이를 보이지 않았다.

요추, 대퇴골 경부 및 대퇴골 전자 세 부위 중에서 한 부위라도 2년 연속 연간 3% 이상 골밀도 감소를 보인 경우를 3년 연속 비반응군, 그렇지 않은 경우를 기타군 (others)으로 분류한 것이 Table 5이다. Table 5에서 3년 연속 비반응군의 경우 기타군에 비해 대퇴골 경부에서만 평균 기저 골밀도가 유의하게 높았을 뿐 ($P = 0.043$), 요추와 대퇴골 전자에서는 차이를 보이지 않았다. 그 외 기저 골밀도에 따른 비반응군 비율에 있어서 부위별로 유의한 차이를 보이지 않았고, 다른 임상 지표 비교에서도 역시 두 군간 차이는 없었다.

고 찰

본 연구 결과 호르몬 치료 첫 해 골밀도가 감소된 환자들은 대개 호르몬치료 지속 시 2년째에는 골밀도가 증가함을 관찰할 수 있었으며, 반대로 치료 첫 해 골밀도 증가가 보다 현저했던 환자들의 경우 상대적으로 2차년도 골밀도 증가율이 더 낮거나 또는 골밀도가 감소되는 경향을 보였다. 또한 3차년도 골밀도 증가율은 1차년도 골밀도 변화와는 연관성이 없었고 이전 연도인 2차년도 골밀도 변화와만 연관성이 있었다. 이러한 연구 결과들은 전형적인 에스트로겐-프로게스테로겐 복합 호르몬 치료 외에도 자궁절제술을 받은 환자에서 사용된 에스트로겐 단독 요법이나 또는 티볼론을 사용한 그룹에서도 동일한 양상을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

평균값 회귀 현상은 개별 개체의 계측값이 예상된 개체군의 평균값과 다른 결과를 보일 때 차후 계측값을 반복 측정하였을 경우 개체군의 평균값에 근접한 수치로 회귀하는 현상을 말한다.^{14,15} 이런 경향은 계측값이 평균에서 더 멀어질

수록 더 커지는 것으로 알려져 있는데, 이는 본 연구에서 호르몬 치료 당해 골밀도 감소가 가장 큰 군에서 그 다음해 평균 골밀도 증가율이 가장 높았던 결과와 상응한다고 볼 수 있다. Greendale 등¹⁰은 Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial에 참여한 환자들 중 치료군 538명과 위약투여 대조군 132명을 대상으로 기저 골밀도 및 호르몬 치료 12개월과 36개월의 골밀도 변화를 연구하였는데, 그 결과 연간 골밀도 1% 이상 감소된 환자의 경우를 비반응군으로 하였을 경우 첫 해 골관골 (hip bone)의 비반응군은 76명 (14.5%)으로 이 중 이차년도에도 비반응군에 포함된 경우는 한 명도 없었고, 이차년도 골밀도 감소를 보인 군은 일차년도 골밀도 결과와 무관하였다고 보고하였으며, 이러한 결과는 우리 결과와 마찬가지로 평균값 회귀 현상에 따른 것으로 보인다. 호르몬 치료 외 다른 골다공증 치료제의 경우도 마찬가지로 Cummings 등¹⁶이 알렌드로네이트 사용 환자군의 경우 fracture intervention trial (FIT)에 참여한 대상 환자 중 2년간 알렌드로네이트를 투여 받은 2,634명, 탈록시펜 사용 환자군은 multiple outcome of raloxifene evaluation trial (MORE trial)에 참여한 환자 중 탈록시펜을 3년간 투여 받은 3,954명을 대상으로 2년까지 골밀도 결과를 분석한 결과 알렌드로네이트군의 경우 1차년도 치료 시 둔부 골밀도가 4% 이상 감소한 환자 중 2차년도에 골밀도가 증가한 비율은 83%였으며 평균 4.7%의 골밀도 상승을 보인 반면, 1차년도 골밀도가 최소 8% 이상 상승한 환자군의 경우 2차년도에 평균 1.0%의 골밀도 감소를 나타내어 평균값 회귀 현상을 보이는 것을 확인하였고, 탈록시펜의 경우에서도 유사한 결과를 관찰하였다고 보고하였다.¹⁶ Crandall¹²은 위 연구 결과들을 근거로 골다공증 환자의 치료 도중 해당 치료의 첫 해 환자의 골밀도 결과가 기저 골밀도에 비해 감소되었다고 하여 치료제를 변경하는 것은 효과적으로 작용하고 있는 약제를 변경할 우려가 있으므로 권장할 수 없다고 주장하였다. 본 연구자는 금번 연구의 예비 연구성으로 서울대학교병원을 방문한 550명 여성을 대상으로 1차년도와 2차년도에 한정하여 호르몬 치료에 대한 골밀도 변화를 연구하였으며 그 결과 본 연구와 동일하게 1차년도 골밀도 변화가 높을수록 2차년도 골밀도 변화율은 낮아지는 경향을 보이며 기저골밀도가 낮을수록 평균 골밀도 증가율이 높았다고 보고한 바 있다.¹⁷ 한편, 본 연구에서 3차년도 골밀도 증가율은 2차년도와는 달리 1차년도 골밀도 변화와 연관성이 없는 것을 확인하였는데, 이는 1차년도 증가에 대한 평균값 회귀 현상이 시간이 지남에 따라 희석되는 것을 시사하는 소견으로 생각되며, 따라서 호르몬 치료에 대한 골반응은 바로 전해의 골반응과만 연관성을 보이는 것으로 보여진다.

본 연구에서 기저 골밀도에 따라 정상 골밀도, 골감소증, 골다공증으로 나누어 골밀도 변화를 분석한 결과 1차년도 평균 골밀도 증가율은 네 부위 모두 골다공증군에서 유의하게 높았으며 기저 골밀도가 높을수록 골밀도 증가율이 낮은 것을 확인하였는데, 이는 기저 골밀도가 낮을수록 호르몬 치료 시 골보존 효과가 큰 것으로 보고한 Kim 등¹¹의 연구 및 폐경 후 호르몬 치료 시 기저 골밀도가 낮을수록 골밀도 상승율이 높았다고 보고한 Chun 등¹⁷과 Christiansen 등¹⁸의 연구 결과와 일치한다고 할 수 있다. 기저 골밀도가 낮을수록 골밀도 증가율이 유의하게 높았던 1차년도와는 달리 2차년도의 경우 요추를 제외하고는 세 부위 모두에서 세 군간 유의한 골밀도 변화의 차이를 보이지 않았는데, 이 결과는 앞의 Table 1에서 확인하였듯이 1차년도 골밀도가 증가하는 군에서 2차년도 골밀도 증가율이 떨어지는 평균값 회귀 현상에 기인하는 것으로 생각된다. 이는 2차년도와 달리 평균값 회귀 현상이 희석될 것이 예상되는 3차년도에서는 실제로 1차년도와 마찬가지로 기저 골밀도가 낮을수록 유의하게 높은 골밀도 증가율로 회귀하는 것으로 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 호르몬 치료 중 1년간 골밀도가 3% 이상 감소한 경우를 비반응군으로 정의하였을 때, 호르몬 치료 첫 해 비반응군의 비율이 요추, 대퇴골 경부, 대퇴골 전자 및 총 둔위골 모두에서 기저 골밀도가 정상이었던 군에서 골감소증 또는 골다공증군에 비해 유의하게 높은 것을 확인하였으며, 이는 Kim 등¹¹과 Chun 등¹⁷의 연구 결과와 일치하였다. 반면 2차년도에서는 비반응군의 비율이 네 군 모두 차이를 보이지 않았는데, 이 역시 호르몬 치료 후 골밀도에서의 평균치 회귀 현상을 반영하는 결과라고 생각할 수 있으며, 아마도 2차년도의 호르몬 치료 반응성은 기저 골밀도가 아닌 1차년도 치료 후의 골밀도와 연관이 있을 것으로 생각된다.

호르몬 치료 후 비반응군을 정의할 때 중요하게 고려할 점은 골밀도 측정 오류에 대한 오차를 반드시 보정해야 한다는 것이다. 즉, 어떤 군에서의 골밀도 측정치의 오차에는 약제 반응에 따른 변화량인 실제 오차와 측정 오류에 의한 오차가 모두 반영되어 있으므로 실제 오차를 계산하려면 골밀도 측정치의 오차에서 측정오류에 의한 오차를 빼주어야 한다. Hassager 등⁷은 골밀도 측정치의 분산에서 측정오류에 의한 분산을 빼주는 방법을 이용하여 골밀도 감소율에 대한 기준치를 설정하였으며, Greendale 등¹⁰의 경우 골밀도 측정의 오류를 고려하여 골밀도 감소율의 한계 범위 (cut point)를 설정할 때 97.5% 신뢰구간을 설정할 경우 요추 3%, 관골 2.9% 였고 75% 신뢰구간으로 정할 경우 양 부위 모두

한계 범위가 1% 였다고 보고하였다. Kim 등¹¹은 이전 연구에서 사용한 DXA의 정밀도가 1% 미만인 것을 토대로 1년간 호르몬 치료 후 골밀도가 3% 이상 감소한 여성을 비반응군으로 정의한 바 있으며, Chun 등¹⁷의 연구 역시 위 연구들을 근거로 연간 3% 골밀도 감소를 비반응군으로 설정한 바 있다. Kim¹⁹은 일정 기간 후에 골밀도 변화를 관찰함에 있어 측정된 수치가 생체내 골밀도 변화를 직접 반영하는 것인지 측정 오차인지를 감별하기 위해 ‘최소한 의미있는 변화 (least significant change, LSC)’보다 큰 변화를 나타내야만 유의한 변화로 정의할 수 있다고 하였으며, LSC를 산정하기 위해서는 골밀도 검사상 골밀도 소실이 예측된 때는 95% 신뢰구간을 적용하여 정밀오차에 2.77을, 골밀도 증가가 예상될 때는 80%의 신뢰구간을 적용하여 정밀오차에 1.81을 곱하는 것이 적합하다고 제시하였다. 이 경우 단기간 정밀도를 평가하기 위해서는 원칙적으로 각 기관별로 최소 30명 이상에서 2번씩 골밀도 측정을 시행하는 방법을 사용하는 것이 권장되나,²⁰ 다기관 후향적 연구의 경우에서 이러한 방법을 적용하기 어렵다. 따라서 장기간 정밀도의 경우 기기 자체의 변이계수로 평가한다는 것을 고려하여 각 병원에서 사용하는 DXA기기의 체내 변이계수인 1.4–2.0%의 대략적인 중간값에 1.81을 곱하여 기준값을 설정할 수 있었으며 이 경우에도 마찬가지로 우리 연구에서 기준으로 삼은 기준인 3%에 근접한 수치를 보였다.

비반응군의 정의에 있어서 또 하나 고려할 사항은, 이러한 골밀도 감소 기준 외에도 서론에서도 언급하였듯이 골밀도가 감소하는 기간까지 정의해야 한다는 것이다. 호르몬 치료에 대한 평균치 회귀 현상을 고려한다고 할 때, 진정한 의미의 비반응군은 단순한 1년간의 골감소에 국한할 것이 아니라 최소한 2년 이상 연속적으로 골밀도가 감소한 경우로 한정해야 할 것으로 생각된다. 이러한 기준에서 요추, 대퇴골 경부 및 대퇴골 전자 세 부위의 2년 연속 비반응군은 총 8.0%, 세 부위의 3년 연속 비반응군은 총 3.6%로 조사되었다. 연속 비반응군과 기저 골밀도와의 관련성을 살펴볼 때, Table 3에서 보듯이 세 부위의 2년 연속 비반응군의 경우 정상 골밀도군 (13.4%)에서 골다공증군이나 골감소증군에 비해 유의하게 빈도가 높은 것을 확인할 수 있었으며, Table 4에서도 다른 대상군과 비교하여 개별 부위 모두 기저 골밀도가 유의하게 높고 정상 골밀도의 비율이 높은 것을 확인할 수 있었는데, 이는 비반응군에서 반응군에 비해 골밀도가 높다고 보고한 Kim 등¹¹ 및 Chun 등¹⁷의 연구와 일치하는 결과였다. 반면 세 부위의 3년 연속 비반응군의 경우, 2년 연속 비반응군과 마찬가지로 평균 기저 골밀도가 높긴 하였으나 오직 대퇴골 경부에서만 유의한 차이를 보였으며

정상 골밀도의 비율 및 기저 골밀도별 분류 결과상으로도 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 2년 연속 비반응군에서 2년간 지속적인 골밀도 감소로 인하여 3년째 치료 전 골밀도가 기저 골밀도보다 감소함에 따라 호르몬 치료에 대한 골반응성 역시 증가한 것에 기인할 것으로 생각된다.

2년 및 3년 연속 비반응군 모두 평균 시작 연령, 평균 폐경 연령 및 기간, BMI 등에 있어 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이 결과는 Kim 등¹¹ 및 Chun 등¹⁷의 연구 결과와 유사하였으나, BMI가 호르몬 치료 후 골밀도 변화와 연관성이 있다고 보고한 Greendale 등¹⁰의 결과와는 일치하지 않았다.

결론적으로 본 연구 결과 호르몬 치료 첫 해 골밀도가 감소된 경우, 동일한 치료를 지속할 경우 대개 2년째 골밀도가 증가되는 것을 확인할 수 있었으며, 반면 3년째의 경우 1년째 골밀도 변화와는 연관성이 없으며 2년째 골밀도 변화와만 연관성을 보이는 것을 확인하였다. 호르몬 치료에 대한 비반응군의 빈도는 기저골밀도가 높은 군에서 보다 높으며, 기저골밀도가 낮은 환자일수록 호르몬 치료에 보다 더 증가된 골반응을 보였다. 따라서 미국의사협회 (American medical association, AMA) 지침에서도 보여지듯이,²¹ 호르몬 치료 이후 일시적으로 골밀도가 감소된다고 하더라도 그 이유만으로 치료를 변경하면 안될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
3. Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
4. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
5. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-7.
6. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhauser MH, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302-20.
7. Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Non-responders to hormone replacement therapy for the prevention of postmenopausal bone loss: do they exist? *Osteoporos Int* 1994; 4: 36-41.
8. Stevenson JC, Hillard TC, Lees B, Whitcroft SI, Ellerington MC, Whitehead MI. Postmenopausal bone loss: does HRT always work? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38 Suppl 2: 88-91.
9. Rozenberg S, Gevers R, Peretz A, Vandromme J, Robyn C, Ham H. Decrease of bone mineral density during estrogen substitution therapy. *Maturitas* 1993; 17: 205-10.
10. Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett-Connor E. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3065-71.
11. Kim JG, Kim KR, Gee BC, Kim SH, Choi YM, Moon SY, et al. The bone response to hormone replacement therapy according to basal bone mineral density in postmenopausal women. *Korean J Obstet Gynecol* 2001; 44: 1450-4.
12. Crandall C. The role of serial bone mineral density testing for osteoporosis. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 887-95.
13. Kanis JA. Calcium requirements for optimal skeletal health in women. *Calcif Tissue Int* 1991; 49 Suppl: S33-41.
14. Gardner MJ, Haddy JA. Some effects of within-person variability in epidemiologic studies. *J Chronic Dis* 1973; 26: 781-95.
15. Yudkin PL, Stratton IM. How to deal with regression to the mean in intervention studies. *Lancet* 1996; 347: 241-3.
16. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1318-21.
17. Chun SW, Kim H, Ku SY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, et al. The bone response to second year hormone therapy according to the basal bone mineral density and the bone response to first year hormone therapy in Korean postmenopausal women. *J Korean Soc Osteoporos* 2009; 7: 168-78.
18. Christiansen C, Mazess RB, Transbol I, Jensen GF. Factors in response to treatment of early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1981; 33: 575-81.
19. Kim DY. Clinical application of bone mineral density measurement. *Korean J Nucl Med* 2004; 38: 275-81.

20. Bonnick SL, Johnston CC Jr, Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, et al. Importance of precision in bone density measurements. J Clin Densitom 2001; 4: 105-10.
21. American Medical Association. Managing osteoporosis. Part 1: Detection and clinical issues in testing. Chicago, IL: American Medical Association; 1999.

국문초록

연구목적: 한국폐경여성에서 기저 골밀도 및 이전 호르몬 치료 후 골반응에 따른 호르몬 치료 후 골반응과, 호르몬치료에 대한 비반응군의 빈도 및 임상적 특징에 대해 알아보고자 하였다.

연구재료 및 방법: 7개 대학병원에서 호르몬 치료를 받은 총 1,836명의 환자에 대해 후향적 리뷰를 시행하였고, 호르몬 치료 전과 치료 1년, 2년 및 3년째 요추, 대퇴골 경부, 대퇴골 전자 및 총관골의 골밀도 자료를 얻었다. 모든 환자들은 기저 골밀도에 따라 정상 골밀도, 골감소증, 골다공증군으로 분류되었다.

결과: 모든 골밀도 측정 부위에서 호르몬 치료 1년째 골밀도 감소가 클수록 2년째 골밀도 증가율이 높았다. 호르몬 치료 3년째 골밀도 변화는 1년째 골밀도 변화와 무관하였다. 호르몬 치료 1년째 평균 골밀도 증가는 네 부위 모두 골다공증군에서 유의하게 높았으나 2년째 평균 골밀도 변화는 요추를 제외한 나머지 부위는 세 군간 차이가 없었다. 호르몬 치료 중 1년간 골밀도가 3% 이상 감소한 경우를 비반응군으로 정의할 때, 호르몬 치료 첫째 비반응군의 빈도는 정상 골밀도군에서 유의하게 높았다. 요추, 대퇴골 경부 및 전자 세 부위에 대한 2년 연속 비반응군의 경우 부위별 평균 기저 골밀도가 통계적으로 유의하게 높았던 반면, 세 부위 3년 연속 비반응군의 경우는 대퇴골을 제외하면 부위별 평균 기저 골밀도의 유의한 차이가 없었다.

결론: 호르몬 치료 후 골반응은 전년도 호르몬 치료에 대한 골반응이 떨어질 경우 오히려 증가되는 경향을 보인다. 비반응군의 빈도는 기저 골밀도가 높은 군일수록 높으며, 기저 골밀도가 낮은 환자일수록 호르몬 치료에 보다 나은 골반응을 보이는 것으로 보인다.

중심단어: 골밀도, 골반응, 호르몬 치료, 비반응군