

골다공증에서 부갑상선호르몬을 이용한 순차치료 및 조합치료

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

백 기 현

Sequential and Combination Therapy using Parathyroid Hormone for Osteoporosis

Ki-Hyun Baek

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

과거 10여 년 동안 골다공증의 치료는 많은 발전을 거듭하였다. 1990년대 초반 골다공증의 치료 약제는 여성호르몬과 칼시토닌에 국한되었으나 1990년대 중반 이후 또 다른 골흡수 억제제인 비스포스포네이트와 SERM (selective estrogen receptor modulator) 제제가 추가되었다. 최근에는 폐경 후 여성과 골절 고위험군 남성의 골다공증 치료에 있어 부갑상선 호르몬(PTH (1-34), Teriparatide)의 사용이 미국 식약청(FDA)에서 허가되었으며, 국내에서도 곧 치료에 이용될 수 있을 것으로 전망된다.

PTH (1-34)는 골다공증이 진단된 폐경후 여성 및 남성 그리고 스테로이드 유발 골다공증에서 골밀도 증가 효과가 입증되었으며[1~3], 비스포스포네이트 제제와의 비교에서도 우월한 골밀도 증가 효과가 보고된 바 있다[4]. 폐경 후 골다공증 여성에서 매일 20µg의 PTH(1-34) 투여로 평균 21개월 동안 요추골의 골밀도가 약 10%정도 증가하였으며, 척추 및 비척추골의 골절율이 대조군에 비해 각각 65%와 53% 감소하였다[1]. 완전 부갑상선호르몬(PTH(1-84), intact PTH)에 관한 제3상 시험은 현재 진행중이며, 제2상 임상시험에 의하면 PTH(1-84)의 골밀도 증가효과는 PTH(1-34)와 유사한 것으로 판단된다[5]. PTH(1-84)의 골절에 대한 효과는 아직 보고가 없다.

아직 장기적인 임상연구결과는 없지만, 위와 같이 부갑상선호르몬은 골밀도 증가 및 골절 감소효과가 입증된 최초의 골형성 치료제이다. 또한 기존약제와 작용 기전이 다른 부갑상선호르몬의 등장은 골흡수억제제만을 이용한 다소 획일적인 골다공증 치료 방식에서 부갑상선 호르몬과 골흡수 억제제와의 조합(combination)치료 혹은 부갑상선호르몬과 골흡수 억제제의 순차(sequential)치료 등 다양한 방식의 치료를 가능하게 하였으며 이번 호의 이등의 논문과 같이 이

에 대한 활발한 연구가 진행되고 있다. 더불어 아직 충분히 합의점을 찾지 못한 부갑상선호르몬 치료에 관한 몇 가지 우려(concern)는 이런 조합 및 순차치료의 필요성을 요구하고 있다.

그간의 몇 가지 임상시험들에 의하면 부갑상선 호르몬 치료 후 척추나 소주골(trabecular bone)의 골밀도는 상당량 증가하지만 대퇴경부나 원위요골(distal radius)과 같이 피질골(cortical bone)이 풍부한 곳은 치료 후 골밀도의 변화가 미약하거나 오히려 감소하는 양상을 보였다[1,4,5]. 일반적으로 부갑상선 호르몬 치료에 의해 골재형성율이 증가하지만 골형성이 골흡수보다 많고 또한 이전의 골흡수가 없이 골형성이 이루어지기도 하여 결국 소주의 두께가 증가하고 소주의 연결성(connectivity)도 증가한다. 부갑상선 호르몬 치료 후 피질골의 골밀도가 변화가 없거나 오히려 감소하는 것은 부갑상선 호르몬에 의해 피질골의 안쪽에서(endocortical) 골재형성이 증가하고 소주화(trabeculization)가 진행되어 소위 피질골의 다공성(porosity)이 증가하기 때문으로 여겨진다. 그러나 이렇게 하면골이 확장되고 내경(inner diameter)이 증가하더라도 골막하 골생성(perosteal apposition)에 의해 피질골의 두께가 유지되고 외경이 증가하므로 골강도(bone strength)는 증가하는 것으로 보고되고 있다[6,7]. 아직 피질골들에 대한 부갑상선호르몬 치료의 항골절 효과에 대한 연구는 충분하지 않지만 부갑상선호르몬 치료가 피질골을 약화시킬 것이라는 그간의 우려는 최근 어느 정도 소실되는 것 같다[8]. 실제 이번 호 이등의 연구에서도 PTH(1-84)를 계속하여 투여 받은 군에서 대퇴골의 골밀도 및 대퇴골 중앙의 피질골두께가 대조군 보다 유의하게 높았다. 비록 이등의 연구에서는 PTH(1-84)-인카드로네이트 순차치료군에서 유의한 피질골 효과를 관찰할 수 없었지만 저자들이 인용한 바와 같이 부갑상선호르몬 치료 후 골흡수 억제제를 이어서 사용하는 것은 피질골의 다공성을 회

복시킬 수 있는 가능성이 있기 때문에, 추후 이런 순차치료가 골절골의 골강도(bone strength)를 더욱 개선시키고 실제 골절위험도를 낮출지에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 하겠다.

부갑상선호르몬 치료에 관한 또 다른 우려는 골육종의 발생이다. 이는 PTH(1-34)를 이용한 쥐에서의 암 유발 연구에서 골육종이 발생하면서 비롯되었는데, 쥐에게 신생아기부터 노령에 이를 때까지(8주에서 2년) 성인 사람기준으로 매일 30~4500 μ g의 PTH(1-34)를 주사하였으며 치료 시작 후 약 20개월 만에 골육종이 발견되었고 소주골의 과도한 성장으로 인하여 골수강(marrow space)이 거의 골조적으로 대체되었다(9). 그러나 사람의 경우 일생 중 단기간의 부갑상선호르몬치료를 과도한 소주골의 성장은 나타나지 않으며 골육종 발생의 가능성도 적을 것으로 여겨지고 있다. 실제 신장골형성장애(renal osteodystrophy)와 같이 지속적으로 부갑상선호르몬이 매우 높은 상태에서 골육종이 유발된다는 증거가 없으며, 다만 일차성 부갑상선기능항진증에서 지금까지 소수의 골육종이 같이 진단되었으나 원인-결과 관계는 명확하지 않다. 그러나 아직 사람에서 장기적인 안정성이 확립되지 않았고 골육종의 우려 또한 완전히 해결된 것이 아니어서 PTH(1-34)의 치료기간은 2년으로 제한되어 허가되었다(9). 그러나 부갑상선호르몬 치료 종료 후의 치료에 대한 지침은 아직 없으며, 이 또한 다른 약제를 이용한 순차적 치료에 관한 연구의 필요성을 강조하는 부분이다.

세 번째로 부갑상선호르몬 치료에 있어서 고려할 점은 부갑상선호르몬 호르몬 치료 중지 후 비교적 빠른 속도로 골 소실이 진행된다는 것이다(10,11). 이는 곧 부갑상선호르몬 치료로 얻어진 골량 및 골강도가 치료 종료 후 소실될 수 있음을 의미하며, 부갑상선호르몬 치료 후 골흡수 억제제의 순차적 치료로 소실을 예방하는 것은 합리적인 방법으로 여겨지고 있다.

이와 같이 부갑상선호르몬은 현재 단기간밖에 사용할 수 없고, 치료 종료 후 골소실이 빠르게 나타나며, 골절골 약화의 우려가 있어서 다른 약제와의 조합치료 혹은 순차적 치료에 대한 필요성이 대두되었고 이에 대한 동물 및 임상연구가 활발히 진행되고 있다.

조합치료에 관한 간의 연구를 살펴보면, 폐경후 여성에서 PTH(1-84)를 알렌드로네이트와 동시에 치료했을 때 부가효과나 상승효과는 나타나지 않았고 오히려 부갑상선호르몬 단독치료보다도 골밀도 증가 폭이 적은 것으로 나타났다(12). 이러한 현상은 남성골다공증에서 PTH(1-34)를 알렌드로네이트와 조합치료한 경우에서도 동일하게 나타났다(13). 이들 임상연구 결과들은 골흡수억제제가 부갑상선호르몬의 골형성을 어느 정도 감쇄한다는 것을 말해주며 또한 임상에서 심한 골다공증환자의 치료목적으로 두 가지 약제를 병행하는 것은 옳은 접근방법이 아님을 시사한다. 그러

나 골의 질(bone quality)면에서 볼 때, 골흡수 억제제가 골재형성을 감소시키고 부갑상선호르몬이 골외막 골형성을 증가시키는 것을 감안하면 조합치료에서 골량의 변화가 부갑상선호르몬 단독치료보다 적더라도 골강도는 더욱 증가할 가능성도 있으며 이에 대한 연구도 필요하다(14).

골다공증치료약제가 이미 널리 사용되고 있는 현 시점에서 이미 기존의 골흡수 억제제를 투약하던 환자들에게 있어서 부갑상선호르몬의 치료효과에 대한 관심도 높아지고 있다. 골흡수억제제에 의해 골재형성이 억제된 상태에서 부갑상선호르몬치료의 골형성 효과가 감쇄될 것이라는 우려가 있었으나 실제 이전에 여성호르몬(15), 탈록시펜(16) 혹은 알렌드로네이트(17) 치료를 받던 환자들에서 부갑상선 호르몬치료는 이전에 골다공증 치료를 받지 않았던 환자들과 유사한 정도로 골재형성 및 골밀도를 증가시켰다. 그러나 이전에 알렌드로네이트를 투약하던 환자들에서 부갑상선호르몬을 대체로 투여했을 때 골형성 표식자 및 골밀도의 증가가 6개월간 지연된 점을 감안하면(16) 이전의 강한 골흡수 억제제 사용이 부갑상선호르몬의 동화작용을 막거나 지연시킬 가능성도 배제할 수 없을 것 같다.

단기간의 부갑상선호르몬 치료가 종료된 후 골흡수 억제제를 순차적으로 투여하는 방식에 대한 연구는 먼저 여성호르몬을 이용하여 이루어졌다. Roe 등은 폐경 후 여성에서 부갑상선호르몬 치료 후 에스트로겐 치료가 추후의 골소실을 예방하지 못했고 요추골에서 4%의 골소실이 있다고 보고한 바 있다(18). 그러나 PTH(1-84)치료 후 알렌드로네이트를 투여했을 경우, 기존의 부갑상선호르몬에 의한 골밀도증가에 더해 요추와 대퇴경부의 골밀도증가를 관찰할 수 있었고 알렌드로네이트 투여 후 골재형성이 감소하였지만 대조군에 비해서는 아직 높은 상태를 유지하였다(19). 2년간 PTH(1-34)치료를 받은 남성들을 대상으로 알렌드로네이트 치료를 하였을 때에도 추가적인 골밀도 증가를 관찰할 수 있었고 위약을 투여 받은 대조군에서는 골소실이 관찰되었다(20). 또한 최근의 연구에 의하면 1년간 PTH(1-84)를 투여 받은 여성에서 이후 1년간 알렌드로네이트 치료를 순차적으로 하였을 때 위약군의 골밀도가 감소한 반면 알렌드로네이트 치료군은 추가적으로 골밀도가 증가하였다. 골량의 증가는 특히 소주골부위에서 현저하였고 골절골의 양과 석회화 정도도 증가하였다(21).

이번 호에 발표된 이등의 연구는 난소절제 백서의 골다공증모델에서 PTH(1-84)와 비스포스포네이트 제제인 인카드로네이트(incadronate) 혹은 에스트로겐(17 β -estradiol)의 순차치료효과를 관찰한 연구이다. 골밀도의 변화 이외에도 미세전산화 단층촬영술(microcomputed tomography)을 이용한 미세골구조(microarchitecture) 및 생역학적 분석(biomechanical analyses)를 통하여 실제 사람에서 행하기 어려운 골질 및 골강도에 관한 다양한 연구를 수행하였다. 기존

의 동물실험 연구에 의하면 부갑상선호르몬 치료 후 순차적 치료에서 SERM제제 혹은 리세드로네이트(risedronate), 졸레드로네이트(zoledronate)와 같은 약제들이 부갑상선호르몬 치료로 얻어진 골량을 효과적으로 유지하는 것으로 알려져 있다[22~24]. 이들은 순차치료의 약제로 에스트로겐과 인카드로네이트를 선택하여 실험하였으며, 에스트로겐의 경우 저자들의 이전보고와 마찬가지로 골감소 예방에 효과적이 못한 것을 다시 확인하였고 인카드로네이트는 양적인 측면에서 골밀도 유지효과를 보여주었으나 골의 질을 반영하는 미세골구조 요소나 골강도를 직접 측정할 생역학적 검사에서는 다른 부갑상선호르몬 치료군들과 유의한 차이가 없었다. 이는 저자들이 지적한 것처럼 치료기간이 짧았거나 인카드로네이트의 골흡수 억제능력이 적기 때문으로 생각된다.

현재까지 실제 임상에서 부갑상선호르몬 치료 후 순차적 치료 목적으로 연구된 골흡수 억제제는 여성호르몬, 칼시토닌 및 알렌드로네이트 등이 있다[25]. 추후 아직 연구되지 않은 기타 골흡수 억제제를 이용한 부갑상선호르몬-순차치료의 임상연구는 흥미로운 것으로 생각되며 또한 다양한 골다공증 치료의 방향을 제시해준다는 점에서 의미 있는 시도라고 할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH: *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med* 344:1434-1441, 2001
2. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA: *The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res* 18:9-17, 2003
3. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD: *Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest* 102:1627-1633, 1998
4. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsman AB: *A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab* 87:4528-4535, 2002
5. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, Lindsay R: *Safety and efficacy of human parathyroid hormone (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab* 88:5212-5220, 2003
6. Burr DB, Hirano T, Turner CH, Hotchkiss C, Brommage R, Hock JM: *Intermittently administered human parathyroid hormone (1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. J Bone Miner Res* 16:157-165, 2001
7. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL: *Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. J. Bone Miner Res* 18:539-543, 2003
8. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK: *Parathyroid Hormone and Teriparatide for the Treatment of Osteoporosis: A Review of the Evidence and Suggested Guidelines for Its Use Endocrine Reviews* 26:688-703, 2005
9. Tashjian AH, Chabner BA: *Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. J Bone Miner Res* 17:1151-1161, 2002
10. Gunness-Hey M, Hock JM: *Loss of the anabolic effect of parathyroid hormone on bone after discontinuation of hormone in rats. Bone* 10(6):447-52, 1989
11. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP: *The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)] Osteoporos Int.* 15(12):992-7, 2004
12. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ: *The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med* 349:

- 1207-1215, 2003
13. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM: *The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med* 349:1216-1226, 2003
14. Heaney RP, Recker RR: *Combination and sequential therapy for osteoporosis. N Engl J Med* 353:624-625, 2005
15. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R: *Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone Miner Res* 16: 925-931, 2001
16. Ettinger B, San Martin JA, Crans GG, Pavo I: *Differential effects of teriparatide after treatment with ralozifene or alendronate. J Bone Miner Res* 19:745-751, 2004
17. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Shen V, Lindsay R: *Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. J Bone Miner Res* 13:1051-1055, 1998
18. Roe EB, Sanchez SD, Cann CE, del Puerto GA, Pierini E, Arnaud CD: *PTH-induced increases in bone density are preserved with estrogen: results from a follow-up year in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res* 15(Suppl 1):S193, 2000
19. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, Rosen CJ: *Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. J Clin Endocrinol Metab* 85:2129-2134, 2000
20. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP: *The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. Osteoporos Int* 15:992-997, 2004
21. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ: *One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med* 353:555-565, 2005
22. Sato M, Zeng GQ, Rowley E, Turner CH: LY353381 HCl: *An improved benzothioephene analog with bone efficacy complementary to parathyroid hormone-(1-34). Endocrinology* 139:4642-4651, 1998
23. Iwaniec UT, Samnegard E, Cullen DM, Kimmel DB: *Maintenance of cancellous bone in ovariectomized, human parathyroid hormone [hPTH(1-84)]-treated rats by estrogen, risedronate, or reduced hPTH. Bone* 29: 352-360, 2001
24. Rhee Y, Won YY, Baek MH, Lim SK: *Maintenance of increased bone mass after recombinant human parathyroid hormone (1-84) with sequential zoledronate treatment in ovariectomized rats. J Bone Miner Res* 2004 19:931-937, 2004
25. Lane N, Morris S: *New perspectives on parathyroid hormone therapy. Curr Opin Rheumatol* 17:467-474, 2005