

갱년기 골다공증의 약물치료

Pharmacological Therapy for Postmenopausal Osteoporosis

신 찬 수

서울의대 서울대병원 내과

서울 종로구 연건동 28

Chan Soo Shin, M.D.

Department of Internal Medicine

Seoul National University College of Medicine & Hospital

E-mail : csshin@snu.ac.kr

Abstract

Osteoporosis, now defined as a disease characterized by a low bone mass and a microarchitectural deterioration of bone tissue leading to an enhanced bone fragility and fracture risk, is a major public health problem, affecting 200 million individuals worldwide. Optimal treatment and prevention of osteoporosis require modification of risk factors, particularly smoking cessation, adequate physical activity, and attention to diet, in addition to pharmacologic intervention. A number of pharmacologic options are now available to health care providers. The estrogens and raloxifene both prevent bone loss in postmenopausal women, and the estrogens probably also decrease the risk of first fracture. There is a good evidence that raloxifene prevents further fractures in postmenopausal women who already have had fractures and some evidence that estrogen does as well. Bisphosphonate alendronate prevents bone loss and reduces fractures in healthy and osteoporotic postmenopausal women, and in osteoporotic men as well. Risedronate is more potent and has fewer upper gastrointestinal side effects than alendronate, and reduces the incidence of fractures in osteoporotic women. An intermittent use of potent bisphosphonate zoledronate also increases bone mineral density and may become an alternative in the prevention and treatment of osteoporosis. Calcitonin increases bone mineral density in early postmenopausal women and men with idiopathic osteoporosis, and also reduces the risk of new fractures in osteoporotic women. All of the agents discussed above prevent bone resorption, whereas teriparatide increases bone formation and is effective in the treatment of osteoporotic women and men. Bisphosphonates are also effective in the treatment of secondary osteoporosis associated with the use of glucocorticoids to treat inflammation or prevent rejection after transplantation. New avenues for targeting osteoporosis will emerge as our knowledge of the regulatory mechanisms of bone remodelling increases, although issues of tissue specificity may remain to be solved.

Keywords : Osteoporosis; Antiresorptives; Bone dormation stimulators; Fracture; Bone mineral density

핵심 용어 : 골다공증; 골흡수억제제; 골형성 촉진제; 골절; 골밀도

골 다공증 치료제는 골흡수억제제(antiresorptive drug)와 골형성자극제(formation stimulator)로 나눌 수 있다. 골흡수억제제로는 칼슘, 에스트로젠, 칼시토닌, 비스포스포네이트(bisphosphonate), 비타민 D 등이 있으며, 골흡수를 억제하여 골교체를 감소시킨다. 골흡수와 골형성은 밀접하게 연결되어 있기 때문에 골흡수억제제 사용 수 개월 후 새로운 평형상태에 도달하면 골형성도 감소하게 된다. 골량을 증가시키는 골형성자극제로는 현재 부갑상선 호르몬이 유일하며 최근 strontium ranelate가 추가되었다.

칼슘 및 비타민 D

1. 칼슘 제제

충분한 칼슘의 섭취는 칼슘 부족을 보충하여 주고, 부갑상선호르몬

의 분비를 억제하여 골흡수에 의한 골량 감소를 줄여주는 효과가 있다. 최고골량이 형성되는 시기인 청소년기와 20~30대의 적절한 칼슘 섭취는 최고골량을 유지시켜 주고, 노인에서는 칼슘 흡수가 저하되어 있으므로 충분한 양의 칼슘을 공급하는 것이 골소실을 지연시켜 골다공증의 발생을 예방하는 데 도움이 된다(1, 2). 또한 폐경기 이후 여성에서 estrogen과 병용하면 골소실을 보다 효과적으로 예방할 수 있는 것으로 되어 있다(3).

칼슘의 적절한 섭취량에 대하여 미국 NIH Consensus Conference on Osteoporosis에서는 남성 및 폐경기 이전의 여성이나 estrogen 치료를 받고있는 여성에서는 하루 1,000mg을, 폐경기 이후의 여성에서는 하루 1,500mg의 칼슘 섭취를 권장하고 있다. 우유와 낙농제품의 섭취가 권장되며, 서구인에 비하여 우유나 낙농제품의 섭취가 적은 한국인에서는 식사만으로 칼슘 섭취가 모자라는 경우가 많은데, 이러한 경우에는 경구 칼슘 제제의 공급이 필요하다.

주의할 점은 필요 이상의 칼슘을 섭취할 경우 칼슘 배설의 증가로 인하여 요로결석이 발생할 수 있으므로 요로결석의 병력이 있는 경우 주의를 요하며 소변의 칼슘 배설량은 하루 100~250mg으로 유지하는 것이 좋다.

2. 비타민 D

비타민 D는 주로 피부에서 자외선에 의해 생성되거나 음식을 통해서 섭취됨으로써 비타민 D를 얼마나 흡수하는 것이 좋다고 하는 것이 어렵다. 그러나 최근 필자가 참여하였던 다국적 연구 결과에 의하면 한국 폐경 후 골다공증 여성의 평균 25(OH)vitamin D3 농도가 연구에 참여하였던 18개 국가 중에서 레바논 다음으로 가장 낮은 결과를 나타내었다. 또한 비타민 D의 적정수준을 30ng/ml를 기준으로 했을 때 전 세계적으로 전체 골다공

증을 지닌 폐경 이후 여성의 64%가 비타민 D 부족을 나타냈고, 적도 지역을 제외한 다른 여러 나라들에서는 굉장히 높은 비율로 비타민 D 부족이 발견되고 있는 것을 볼 수 있었다. 따라서 그동안 적절한 비타민 D 섭취량으로 일일 200~400IU가 권고되었고 임신-수유부에서만 600IU 이상의 비타민 D가 적당하다고 하였으나 혈중 PTH의 상승을 적절히 억제할 수 있는 효과를 나타내려면 일일 800IU까지도 필요할 것으로 보이며 정확한 가이드라인은 향후 도출되어야 할 과제로 보인다.

골흡수 억제제(Antiresorptive)

현재 임상에서 많이 사용되고 있는 골다공증의 치료제는 대부분이 골흡수 억제제로서, 골흡수를 억제하여 골교체율(bone turnover rate)을 낮추는 것이 주된 작용으로 기대되는 효과는 골소실률을 낮추는 것이다. 골흡수와 골형성은 밀접하게 연결되어 있기 때문에 골흡수 억제제 사용 후 골형성도 감소되어 새로운 평형상태에 도달하게 된다. 따라서 새로운 평형상태가 이루어지기 전에는 약간의 골형성이 증가되나 이후에는 골형성의 증가는 없이 골소실률만 감소되게 된다. 이러한 효과는 골교체율이 증가되어 있을 때 현저하다. 그러나 골량이 증가되지 않더라도 골절률이 현저히 감소되는 것이 증명되었으며, 이는 아마도 골의 질 또는 미세구조의 호전에 의한 것으로 생각된다. 주로 사용되는 약제로는 estrogen, calcitonin, bisphosphonate, raloxifene 등이 있다.

1. Estrogen

여성에서 폐경기 이후에 골소실이 급격히 증가되므로 estrogen은 폐경기 여성에서 골소실을 방지하기 위한 가장 효과적인 약제 중의 하나이다. Estrogen이 골흡수를

억제하는 정확한 기전은 아직 분명히 밝혀져 있지 않으나 조골세포에 작용하여 파골세포를 활성화시키는 interleukin-6의 분비를 억제함으로써 파골세포의 활성을 억제하는 것으로 생각되고 있다(4). 뿐만 아니라 estrogen은 혈중 1,25(OH)2D 농도를 높이고 장에서의 칼슘 흡수를 증가시키는 효과도 있는 것으로 보고되어 있다(5).

호르몬 대체요법이 요골, 전완부, 대퇴골에서 골밀도를 증가시킬 수 있다는 증거는 이미 많은 연구를 통해 입증된 바 있다. 대표적인 연구들로는 Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) trial, Women's HOPE study 등이 있고 최근 Osteoporosis Research Advisory Group에서 발표한 meta-analysis에서도 일관된 결과가 도출되었다(6). 이 연구들에서는 폐경 후 호르몬 대체요법을 할 경우 대조군에 비해 척추에서의 골밀도를 3.5~7%, 대퇴골에서 2~4%, 전완부에서 3~4.5% 증가시킨다고 보고하고 있다. 이러한 증거에 근거하여 수 십년간 호르몬 대체요법은 폐경 후 골다공증의 예방에 있어 일차 약제로 이용되어 왔다. 최근 발표된 WHI 연구에 따르면 자궁적출술을 시행받지 않은 환자에게 conjugated estrogen 0.625mg/d과 medroxyprogesterone 2.5mg을 투여할 경우 척추골절과 고관절 골절의 발생을 각각 34% 감소시켰다고 하며(7), 자궁적출술을 시행받은 환자들에게 conjugated estrogen 0.625mg/d을 투여한 결과 척추골절을 38%, 고관절 골절을 39% 감소시킬 수 있음이 입증되었다(8). WHI 연구 결과는 심혈관계 질환 및 유방암에 대한 위험이 입증됨으로 해서 주목을 받은 연구이나 골다공증의 치

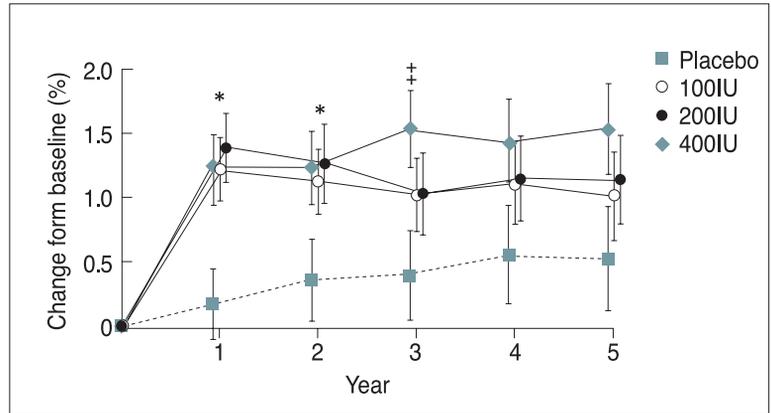


그림 1. Changes in bone mineral density in the subjects participated in the PROOF study

료 효과를 처음으로 입증한 대규모 randomized controlled trial 이기도 하다.

Estrogen은 LDL-cholesterol 농도를 낮추고 HDL-cholesterol 농도를 증가시키며, 혈관벽에 지질의 축적을 억제하고, LDL의 산화, 혈관내피세포 및 평활근의 증식 등도 억제하여 심혈관질환의 위험도를 낮추는 효과가 있는 것으로 알려져 왔으나 최근 HERS나 WHI 등 대규모 임상연구에 따르면 기존에 협심증이나 심근 경색증 등을 지니고 있던 환자 혹은 관상동맥질환의 기왕력이 없던 사람들에게 conjugated estrogen 0.625mg/d과 medroxyprogesterone 2.5mg을 투여할 경우 오히려 관상동맥 및 뇌졸중의 위험을 증가시키는 것으로 보고되어(9) 심혈관계 질환에 대한 효과는 재평가되고 있으며 금년에는 자궁적출술을 시행받은 여성에서 conjugated estrogen만 단독으로 0.625mg/d 투여할 경우에는 뇌졸중의 위험은 여전히 증가하지만 심혈관계 위험에는 영향이 없어 아직도 혼동스러운 상황이다.

2. Calcitonin

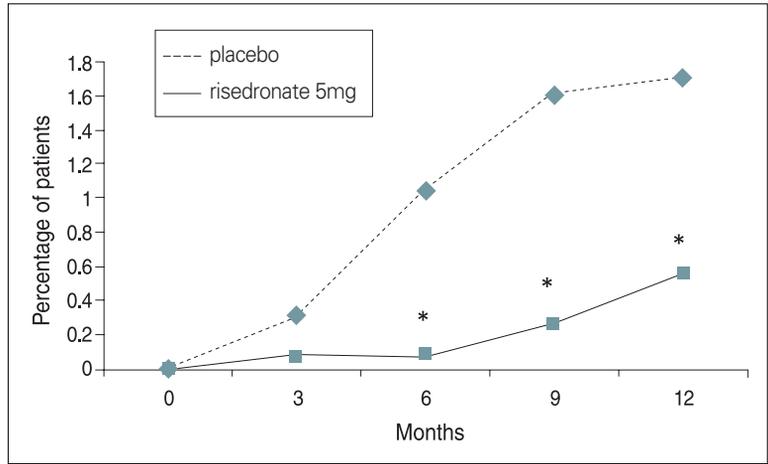
Calcitonin은 32개의 아미노산으로 구성된 peptide로

서 갑상선의 C 세포에서 생성되며, 파골세포에 직접 작용하여 골 흡수를 강력히 억제시킨다. Salmon calcitonin이 human calcitonin보다 작용이 더 강하고 작용시간이 길어서 주로 사용되며 eel calcitonin 제제도 사용되고 있다. Salmon calcitonin 100IU/day로 근육주사 또는 비강분무로 사용하며, 비강분무제는 동량의 주사제에 비해 40%의 효과를 나타내며 환자 자신이 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있으므로 사용이 증가하고 있다. 용량은 일일

200IU을 투여하였을 때 골밀도에 대한 효과가 가장 커서 최소한 일일 200IU을 사용하여야 하는 것으로 의견이 모아지고 있다.

여러 연구에서 칼시토닌 투여 후 관찰된 골밀도의 증가 폭은 대개 2%를 넘지 않으며 PROOF 연구에서도 1.5% 정도로 대개 투여 후 1년째까지 증가하였으며 그 이후로는 4년까지 더 이상의 증가가 관찰되지 않았다(그림 1)(10). 이러한 수치는 에스트로겐이나 알렌드로네이트보다 훨씬 작으며 랄록시펜 투여시보다도 작아 보인다.

Chesnut III 등은 비강 내 연어칼시토닌 투여에 대한 이중맹검, 무작위, 위약대조로 연구(PROOF study)를 시행한 결과 511명이 5년간의 임상시험을 완료하였는데, 새로운 척추골절의 발생이 1일 200IU 투여군에서 대조군에 비하여 36% 적었으며 척추골절을 semiquantitative analysis하는 방법인 spinal deformity index는 52%가 줄어들어서 결국 새로운 척추골절/1,000patient-X-ray-years는 40%(p=0.02) 감소하였다. 100IU 투여군과 400IU 투여군에서는 골절예방 효과의 차이가 통계적



* p<0.05 vs. placebo

그림 2. Changes in bone mineral density in the VERT study

으로 유의하지는 않았다. 요추골밀도는 투여 전과 비교하여 5년 후 칼시토닌 투여군 모두에서 1~1.5% 유의하게 증가하였다. 골흡수 지표인 혈청 C-telopeptide는 대조군에 비하여 200IU 투여군에서 12%, 400IU 투여군에서 14% 유의하게 감소하였다(10). 골밀도의 증가폭이 크지 않음에도 불구하고 골절 예방폭이 꽤 큰 점이 주목되는 데, 골밀도 증가와 골절률 예방 사이의 관계가 직선적인 비례관계가 아니며 exponential하다는 점은 골밀도가 낮은 상태에서는 골밀도를 약간만이라도 개선시키면 골절률을 많이 개선시킬 수 있다는 점을 의미한다고 하겠다.

Calcitonin의 또다른 효과 중의 하나는 진통효과로서 골다공증 환자에서 요추의 압박골절이 있을 때 통증을 경감시켜 주므로 유용하지만 골절 초기에 사용해야 효과가 크며, 투여 후 1~2주에 효과가 없으면 효과가 없는 것으로 판정하여야 한다.

Calcitonin 치료의 문제점은 주사 혹은 비강분무를 하여야 한다는 점과 장기간 사용시 내성이 생길 수 있으므로 몇 개월씩 휴식기간이 필요하다는 것이다.

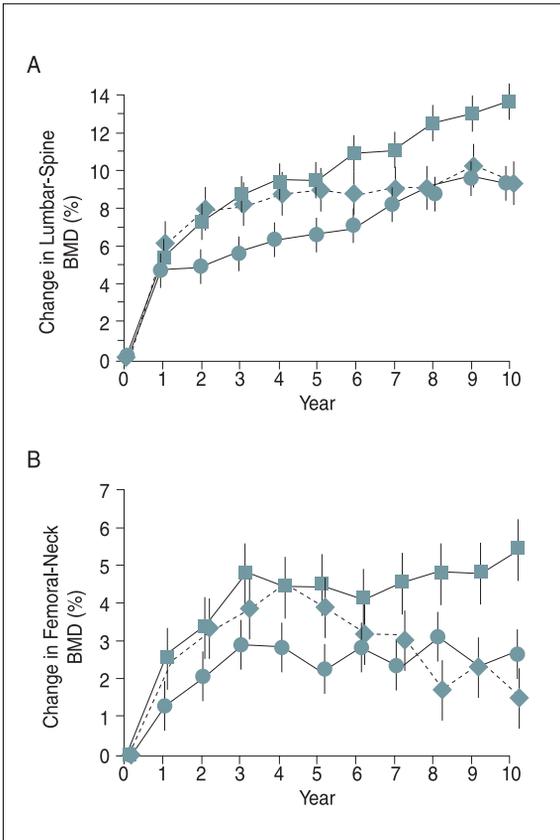


그림 3. Changes in bone mineral density in the subjects taking alendronate (● 5mg alendronate, ■ 10mg alendronate, ◆ Discontinuation group; alendronate 20mg for 2 years → 5mg 5 years → placebo 5 years)

3. Bisphosphonate

Bisphosphonate는 pyrophosphate의 유사체로서, P-C-P 결합으로 대치되어 있어 효소에 의해 쉽게 가수분해되지 않기 때문에 체내에서 오래 작용할 수 있다. Bisphosphonate가 작용하는 기전은 최근에 많이 연구가 되었는데, pyrophosphate와 구조적으로 유사한 etidronate, clodronate, tiludronate 등과 측부사슬에 nitrogen을 포함한 amino-bisphosphonate가 서로 다른 작용기전을 지니고 있다고 한다. 즉, pyrophosphate와 유사한 bisphosphonate는 세포 내에서 가수분해되지

않는 ATP analogue를 형성하여 세포에 toxic effect를 나타내는 반면 amino-bisphosphonate는 파골세포 내에서 mevalonate pathway를 억제하여 결국 small GTPas의 prenylation에 필요한 farnesyl-diphosphate, 혹은 geranylgeranyl-diphosphate 합성을 방해하는 것으로 알려져 있으며 이는 궁극적으로 파골세포의 활성 감소와 세포 사멸을 초래한다고 한다.

임상적으로 Paget's disease나 악성 종양에 의한 고칼슘혈증의 치료에 이용되어 왔으며, 골다공증의 치료에도 유용한 약제로 사용되고 있다. 가정 먼저 사용되기 시작한 Etidronate는 400mg/day로 2주간 투여하고 13주간 calcium carbonate 500mg/day를 교대로 투여하는 주기적 요법을 할 경우 골석회화의 감소없이 척추 골량이 증가되고 척추골절률이 감소되는 것으로 보고되어 있다 (11). Etidronate 사용시 주의할 점은 위장관에서의 흡수율이 1~9%로 매우 낮고, 칼슘이나 유제품과 병용하면 더욱 흡수가 억제되므로 반드시 공복에 물과 함께 복용하여야 한다.

새로이 개발된 소위 2세대 비스포스포네이트 계열의 약제 중 가장 대표적인 것인 Alendronate는 폐경 후 골다공증 환자에게 투여시 3년간 요추에서 8.8%, 대퇴골의 경우 5.9%의 골밀도 증가를 가져왔고 척추 및 고관절 골절의 빈도도 약 50% 정도 감소시키는 것이 입증되었다 (12). 골절예방 효과는 FIT 연구 결과에 의하면 과거 골절이 있던 군에서도 새로운 척추골절의 발생을 47% 줄였다고 한다(13). 현재 폐경 후 골다공증의 치료, 예방 및 스테로이드에 의한 골다공증 치료에 대해 FDA의 승인을 받은 상태이다.

Risedronate는 3세대 bisphosphonate 약제로서 Alendronate보다 potent하여 일일 5mg이 치료 용량이며, 치료 시작 후 6개월부터 골밀도 증가가 나타나고 미국

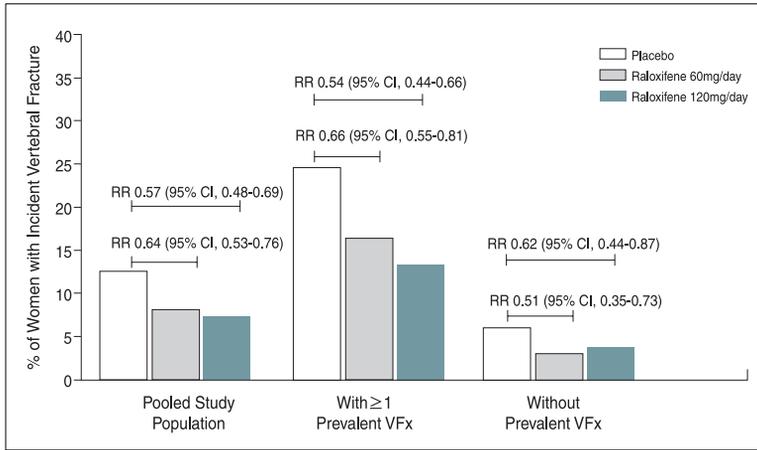


그림 4. Cumulative fracture incidence in the subjects participated in the MORE study

및 캐나다에서 시행된 Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT Studies)에 따르면 최소한 1개 이상의 척추골절을 지닌 폐경 후 여성 2,458명에게 5mg씩 3년간 투여시 요추 및 대퇴골 경부 골밀도가 각각 5.4%, 1.6% 증가하였다고 한다(14). 이러한 골밀도의 증가는 골절의 예방으로 이어져서 VERT study에서 3년간 risedronate 5mg 투여가 새로운 척추골절을 41~49%, 비척추골절을 33~39% 감소시켰음이 보고되었으며 방사선학적 척추골절의 경우 치료 첫 1년 이내에 골절률 감소가 65%에 이른다고 하였다(그림 2). 대퇴골 골절의 경우 일일 5mg의 치료 용량으로 70세 이상 여성 9,331명에게 3년간 투여시 새로운 대퇴골 골절의 발생이 평균 30% 감소하였으며(상대 위험도 0.7, 95% 신뢰구간 0.6~0.9) 이 중 골다공증을 지닌 70~79세 사이의 5,445명의 여성만을 분석하였을 때 대퇴골의 골절을 평균 40%, 척추골절의 발생이 평균 41%(상대 위험도 0.6, 95% 신뢰구간 0.4~0.9) 감소시켰다고 한다.

비스포스포네이트 제제는 강력한 골흡수 억제작용이 있으므로 해서 장기간 사용시 골의 질에 좋지 않은 영향

을 미칠 것이 우려되어 왔다. Alendronate를 10년간 투여한 결과 지속적으로 골밀도가 증가하는 한편 골절예방 효과도 지속되었다고 하였으나(그림 3) 최근 6년간 pamidronate 투여 후 osteopenia 발생예가 보고되었으며, 3~8년 동안 alendronate를 투여받았던 9명의 환자들에서 자발적 비척추골절이 발생되었고 골절 용합의 지연되었으며 조직검사상 골형성 지표가 심히 억제되어 있음이 보고되어

(그림 4) 장기간의 비스포스포네이트 투여의 안전성에 의문이 제기되었다.

경구로 투여하는 약제의 경우 가장 문제가 되는 것은 위장관 증상으로 오심, 구토, 소화불량 등이 있을 수 있고 아미노-비스포스포네이트의 경우 식도염을 유발할 수 있어서 큰 컵으로 한 컵 이상의 맹물과 함께 복용하고 적어도 30분에서 1시간 이상 눕지 않도록 하는 것을 권하여야 한다.

4. SERM(Selective Estrogen Receptor Modulator)

에스트로젠은 골밀도 증가 및 골절예방 효과 이외에도 폐경 후 증상개선, 심혈관계 보호효과 등으로 아직까지 폐경 후 골다공증 치료에 있어 표준 치료법으로 인식되고 있다. 그러나 유방암, 자궁내막암 혹은 자궁내막증의 발생 가능성에 대해서는 아직까지 논란이 많은 실정이다. 에스트로젠의 수용체가 존재하는 조직 중 일부 조직에서는 에스트로젠의 협력제(agonist)로 일부에서는 에스트로젠의 길항제(antagonist)의 역할을 하는 소위 SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)이 개발되어 관심이 고조되고 있다. 이에 속하는 약제로는 유방암 환

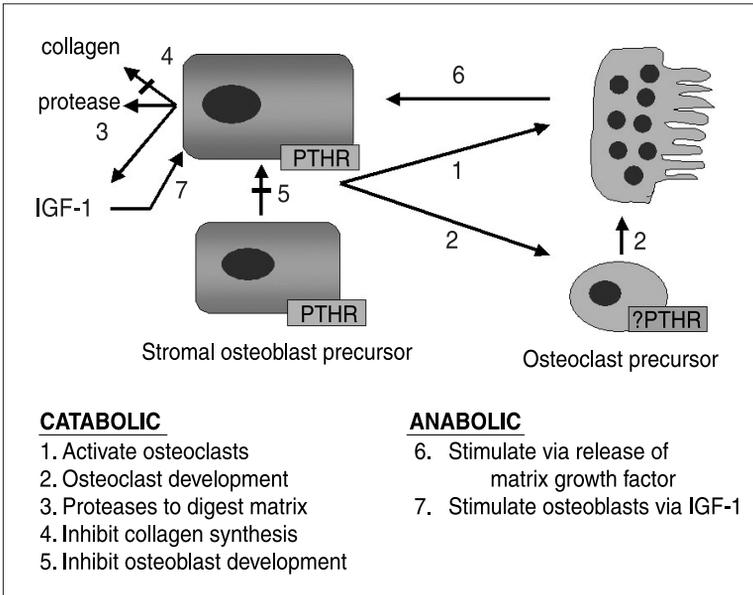


그림 5. Mechanism of action of parathyroid hormone

다. 비척추골절 중 단지 발목골절 위험도만이 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 대퇴부 골절 위험도는 감소되지 않았다(그림 4)(15). MORE 연구에서 raloxifene 투여에 따른 골밀도의 증가와 골교체율의 감소는 60mg군에서는 36개월간 척추 골밀도가 2.6%, 대퇴부 골밀도가 2.1% 증가하였고, 골대사 지표는 raloxifene을 60mg 투여하였을 때 osteocalcin의 경우 26.3% 감소하였고, 요 C-telopeptide인 경우 34.0% 감소하여 골대사 지표의 억제 효과가 지속됨을 보고하였다.

자의 호르몬 항암요법으로 이미 잘 알려진 Tamoxifen과 Raloxifen, Toremifene 등이 있다.

Raloxifene은 골다공증의 치료를 위해 처음으로 전 세계적으로 사용된 SERM으로 골 조직에서는 에스트로겐 효현제, 유방이나 자궁내막에서는 에스트로겐 길항제로 작용하는 bezothiophene계의 물질이다. 미국 식약청은 폐경 후 골다공증의 예방제로 1997년에, 골다공증 치료제로 1999년에 각각 그 사용을 허가하였다.

Raloxifene이 골절에 미치는 영향을 평가한 연구로는 대표적인 것이 25개국 180개의 병원에서 시행된 MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 연구이다. 36개월 후 추적 검사가 된 총 6,828명 중 503명에서 척추골절이 발생하였는데 raloxifene 60mg, 120mg 투여군은 각각 상대위험도가 각각 0.7(95% CI, 0.5~0.8)와 0.5(95% CI, 0.3~0.7)로 기왕의 골절 여부와 관계없이 의미있게 새로운 척추골절의 발생을 감소시켰

Raloxifene 투여에 의해 골밀도의 증가 폭이 크지 않음에도 불구하고 골절률을 큰 폭으로 감소시키는 현상은 결국 raloxifene 투여에 의한 골밀도의 증가는 골절률을 감소시키는 데 일부만 기여하였을 것이라는 것을 시사한다. 실제로 logistic regression model을 이용하여 대퇴골 골밀도의 증가가 척추골절 위험 감소에 미치는 영향을 분석한 결과 골밀도의 증가는 골절 위험률을 감소의 4%만을 설명할 수 있다고 한다(16). 이러한 현상을 설명하기 위해 최근 “골의 질” 개념이 등장하였는데, 즉 raloxifene은 골밀도는 별로 크게 증가시키지 않으면서도 소위 골의 “질”을 개선시켜서 골의 강도를 증가시키고 그 결과 골절의 위험을 감소시킨다는 것이다. 골의 질을 결정하는 요인들로는 골교체율, 무기질화, 미세손상의 축적 등이 알려졌으며 raloxifene이 골교체율을 지나치게 억제하지 않으며 골밀도를 증가시키므로써 골절 위험을 감소시키는 것으로 이해하고 있다.

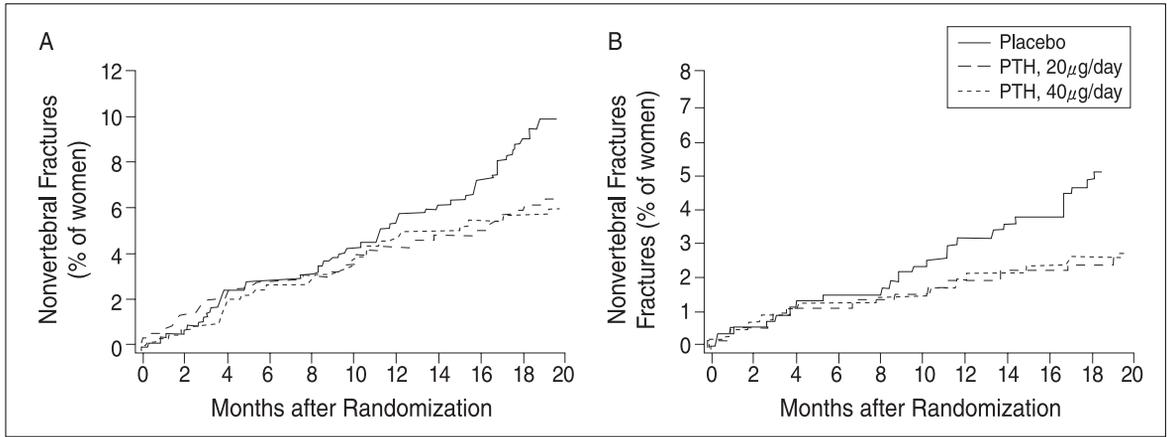


그림 6. Reduction of fracture rate in response to parathyroid hormone therapy

골형성 자극제(Bone Formation Stimulator)

골밀도가 골절역치 이하로 이미 감소되어 있는 환자들에서는 골흡수 억제제만으로는 골절 위험도를 낮출 수 없기 때문에 골량을 골절역치 이상으로 증가시켜 주어야 한다. 또한 골교체율이 낮은 골다공증 환자에서는 골흡수 억제제가 별로 효과가 없고, 골형성을 증가시키는 치료가 필요하다.

1. 부갑상선 호르몬(PTH)

부갑상선 호르몬이 부갑상선 기능항진증에서 보는 바와 같은 골흡수 작용만 있는 것이 아니라 골형성을 촉진시킬 수도 있다는 것은 70여년 전에 처음으로 알려지게 되었으며 후에 알려진 것은 부갑상선 호르몬의 골형성 촉진작용은 높은 농도의 부갑상선 호르몬에 일시적으로 노출될 때에 나타나고 지속적으로 고농도에 노출될 경우 소실된다는 것이었다. 지속적으로 부갑상선 호르몬이 높게 유지될 경우 부갑상선 기능항진증에서와 같이 혈청 칼슘이 증가하고 골흡수가 증가하게 된다.

한 가지 호르몬이 어떤 경우에는 골에 동화작용을 나타내고 어떤 경우에는 이화작용을 나타내는 현상은 매우 흥

미로우며 각각 다른 기전으로 상반되는 효과를 나타냄이 알려져 왔는데, 골형성 촉진작용은 주로 matrix growth factor를 통하거나 인슐린양성장인자(IGF-1)를 통해 나타내는 것으로 알려졌다(그림 5)(16).

Neer 등은 척추골절을 지니고 있는 1,600여명의 폐경 후 여성을 대상으로 부갑상선 호르몬을 일일 20mg 혹은 40mg씩 인슐린 펜과 같은 기구를 이용하여 피하주사하고 그 결과를 관찰하였는데, 부갑상선 호르몬 투여군의 경우(20mg군과 40mg군을 합한 경우) 대조군에 비해 척추골절의 상대 위험도가 33%(즉, 1/3로 감소), 비척추골절의 경우 47%(1/2로 감소)로 감소되었다(그림 6)(17). 단일골절보다 삶의 질에 더 큰 영향을 미치는 다발성 골절의 경우도 77~86% 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 골절률의 감소는 골밀도의 증가가 동반되었는데, 요추의 경우 부갑상선 호르몬 일일 20mg 투여시 9.7%, 40mg 투여시 13.7% 증가하였으며 대퇴골 경부에서는 각각 2.8%와 5.1% 증가하였다. 그러나 요골 간부(radial shaft)에서는 대조군에서 1.3% 감소한 데 비해 20mg군과 40mg군에서 각각 2.1%와 3.2%($p < 0.001$) 감소하였다고 한다.

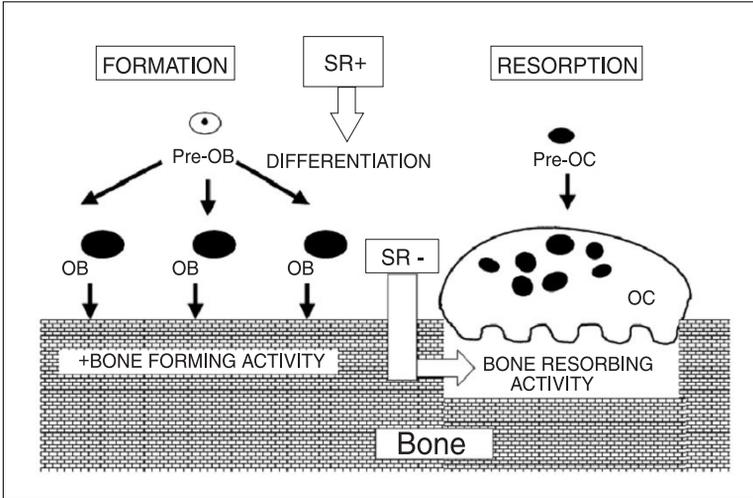


그림 7. Mechanism of action of strontium ranelate

2. Strontium

아직까지 Strontium ranelate이 어떤 기전으로 작용하는지는 정확히 모르나 strontium 이온이 hydroxyapatite crystal에 침착하는 동시에 표면에 결합하여 파골세포에 의한 골흡수를 억제할 것으로 보인다. 마우스 두개골 세포 배양을 이용한 연구에 따르면 Strontium ranelate는 파골 전구세포로부터 파골세포로의 분화를 억제하며 파골세포에 의한 골흡수를 억제하는 한편 조골세포에서는 조골전구세포(preosteoblast)의 replication과 조골세포로의 분화를 촉진하며 조골세포에서는 콜라겐 등을 비롯한 간질 합성을 촉진시킨다고 한다(그림 7)(18).

폐경 후 골다공증 치료에서 Strontium ranelate의 효과를 분석하고자 하는 3상 연구로 SOTI 연구 결과가 최근 New England Journal of Medicine에 발표되었는데, Strontium ranelate 일일 2g 투여는 투여 첫 해에 새로운 척추골절의 발생을 49%, 3년째에는 41%(relative risk 0.59, 95% CI 0.48~0.73) 감소시켰다고 한다. Strontium ranelate 투여는 3년 후 요추에서의 골밀도를

14.4%, 대퇴골 경부에서의 골밀도를 8.3% 증가시켰으며 골형성 표지자인 bone-specific alkaline phosphatase는 상승시킨 반면 골흡수 표지자인 C-telopeptide는 감소시켰다고 한다(19). 심각한 부작용의 발생은 위약군과 차이가 없었다고 한다. 이러한 연구 결과는 골흡수를 억제하는 동시에 골형성을 촉진시킨다는 in vitro 및 in vivo 연구 결과와 잘 부합되는 조건이라고 할 수 있다. 현재까지

Strontium ranelate 투여에 따른 심각한 부작용은 보고되지 않았으며 가장 흔한 부작용으로는 설사(6.1%)가 있었는데, 투여 3개월 후에는 대부분 소실되었다고 한다. 혈청 칼슘 농도는 0.20~0.32mg/dL 낮아지며 인 농도는 0.25~0.37mg/dL 정도 높아진다고 하나 이 역시 3개월 정도면 안정된다고 한다. 또한 일부 환자에서 정상 상한치의 2배가 넘는 creatinine kinase 수치가 관찰되었으나 근육 증상을 동반하지는 않았다고 한다. (19)

참 고 문 헌

1. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res 1996; 11: 1961 - 6
2. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial [see comments]. Am J Med 1995; 98: 331 - 5

3. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis [see comments]. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 18 - 24
4. Kimble RB, Bain S, Pacifici R. The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 935 - 41
5. Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1359 - 64
6. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial [see comments] [published erratum appears in *JAMA* 1995 Dec 6; 274(21): 1676]. *JAMA* 1995; 273: 199 - 208
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, Watts NB, 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
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Wassertheil-Smoller S, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701 - 12
9. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Mysiw WJ. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673 - 84
10. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Baylink D, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267 - 76
11. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Yanover MJ, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 323: 73 - 9
12. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Favus M, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437 - 43
13. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KE, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group [see comments]. *Lancet* 1996; 348: 1535 - 41
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Miller PD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344 - 52
15. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Cummings SR, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators [see comments]. *JAMA* 1999; 282: 637 - 45
16. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like

- growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83: 60 - 5
17. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Mitlak BH, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434 - 41
18. Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2003; 14(Suppl 3): S9 - 12
19. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Reginster JY, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459 - 68



Peer Reviewer Commentary

변 동 원 (순천향의대 내과)

본 논문은 최근 증가하는 폐경 후 골다공증 환자의 적절한 치료를 위해 골흡수 억제제 뿐만 아니라 골형성 촉진제에 대해 자세히 그 기전과 관련 논문들에 대해 기술하고 있다. 국내에서도 폐경 후 여성의 약 1/3에서 골다공증이 진단되고 있으며 이들을 대상으로 설문조사를 시행한 결과 90% 이상에서 골다공증이란 질병에 대해 알고 있지만 골밀도 검사를 시행한 경우는 이 중 약 60%이며, 골다공증 진단을 받고 치료를 시작하는 경우는 이 중 약 40% 정도 밖에 안되어 실제로 골다공증을 치료받고 있는 인구는 전체의 약 1/4 정도에 국한되고 있는 실정이다. 이러한 상황에서 정확한 가이드라인 아래 각 개인에 맞는 약제의 선택은 환자의 compliance를 높이는 데 필수적이라 하겠다. 본 논문은 이러한 욕구를 적절히 충족시켜 주었음을 확인할 수 있었고, 향후 1~2년 내 국내 시장에 나올 약제에 대해서도 자세히 그 기전과 병태생리, 현재까지의 임상 결과 등에 대한 설명을 담고 있어 진료실의 임상 의에게 많은 도움이 되리라 생각된다. 단지 국내 사정에 맞는 보험적용 요령과 복합요법의 경우 등에 대한 언급이 빠져 있어 아쉬운 점이라 하겠다.