



pISSN 2586-3290 · eISSN 2586-3533
Arch Hand Microsurg 2022;27(1):1-11
<https://doi.org/10.12790/ahm.21.0098>

Received: May 13, 2021
Revised: October 4, 2021
Accepted: October 5, 2021

Corresponding author:

Hyun Dae Shin
Department of Orthopedic Surgery,
Chungnam National University School
of Medicine, 266 Munwha-ro, Jung-gu,
Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7349
Fax: +82-42-252-7098
E-mail: hyunsd@cnu.ac.kr
ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-4290-1125>

장기간 비스포스포네이트 사용과 연관된 전완부의 비정형 골절: 수부외과 의사의 관점

차수민^{1,2}, 신현대^{1,2}, 허윤무³, 박상은⁴, 이승후⁵

¹충남대학교 의과대학 정형외과학교실, ²충남대학교병원 권역 류마티스 및 퇴행성
관절염센터, ³건양대학교 의과대학 건양대학교병원 정형외과학교실, ⁴가톨릭대학교 의과대학
대전성모병원 정형외과학교실, ⁵충남대학교 의과대학 세종충남대학교병원 정형외과학교실

Atypical forearm fractures associated with long-term bisphosphonate use: the perspective of hand surgeons

Soo Min Cha^{1,2}, Hyun Dae Shin^{1,2}, Youn Moo Heo³, Sang Eun Park⁴,
Seung Hoo Lee⁵

¹Department of Orthopedic Surgery, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

²Regional Rheumatoid and Degenerative Arthritis Center, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

³Department of Orthopedic Surgery, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

⁴Department of Orthopedic Surgery, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Daejeon, Korea

⁵Department of Orthopedic Surgery, Chungnam National University Sejong Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Sejong, Korea

Bisphosphonates are widely used to treat osteoporosis, but atypical femoral fractures have emerged as a serious complication. Similar fractures of the forearm have been reported since 2010, and retrospective studies have revealed a number of details. Clinicians should remember that bisphosphonates can affect all bony structures in the body. When an atypical fracture is misdiagnosed as an ordinary fracture and treated with surgical fixation, unexpected nonunion may occur. Therefore, the authors would like to share our experiences from the perspective of hand surgeons.

Keywords: Bisphosphonate, Forearm, Atypical fracture

서론

1990년대 이후 각 시대마다 그 시대에 유행이 되는 대표적인 골다공증 치료제가 있어 왔다. 기존 약제 대비 향상된 효능(efficacy) 및 감소된 부작용이 대규모 임상시험에 의해 입증되면서 현재까지 진화의 과정을 겪고 있다[1-7]. 1990년대 중반까지만 하더라도 골다공증 치료의 근간은 감소된 여성 호르몬(estrogen)을 보강하는 제제들이 많았으나, 1998년 alendronate를 시작으로 2007년 zoledronate까지 여러 비스포스포네이트(bisphosphonate)가 강력한 골 흡수 억제 및 골절 예방 효과를 입증하며 전 세계적으로 널리 이용되어 왔다. 약제 특성상 파골세포(osteoclast)의 기능을 감소시켜 골 흡수를 억제하는 것이 주된 기전이나, 장기간 사용 시 정상 골대사(nor-

mal bone metabolism) 역시 억제한다. 결과적으로 뜻하지 않은 미세한 골절(brittle crack)에 대한 치유 능력 또한 감소되어 의도하지 않은 미세한 골절선이 저명한 골절로 진행되는 이른바 비정형 골절(atypical fracture)이 발생하게 된다. 대부분 하지, 특히 대퇴에서 문제가 되지만 2010년 이후에는 상지, 특히 전완부에서도 비정형 골절이 발생하여 관심이 높아지고 있다[8,9]. 공교롭게도 2010년 이후, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) antibody (골 흡수 억제제) 제제 및 골 형성 제제로 분류되는 sclerostin inhibitor의 등장으로 비스포스포네이트 제제의 지속적 투여에 많은 이점이 제시되고 있다. 이에 수부외과의(hand surgeon)의 관점에서 이러한 비정형 전완부 골절에 대한 치료 경험을 공유하고 보고된 문헌들을 고찰하고자 한다.

본론

기존의 문헌 고찰과 함께 단일기관에서 시행한 후향적 증례 분석, 후향적 비교-대조군 연구의 데이터 및 1건의 다기관 연구 데이터를 기반으로 기술하였고, 임상윤리심의위원회의 승인(CNUH 2019-08-023)을 득하였다.

1. 비정형 골절의 발생 원리

골 조직에 균열(crack)이 생기면 주변에 더불어 많은 미세균열이 발생하여 에너지를 분산, 골절로 진행되는 것을 막는데 이러한 현상을 de novo microcracks라고 하고, 이러한 기전을 미세균열 강화(microcrack toughening)라고 한다[10,11]. 이러한 미세균열들은 골 재형성(remodeling) 과정에 의해 흡수되고 새로운 골 조직으로 대체되는데, 이러한 현상을 표적 재형성(targeted remodeling)이라 한다. 이는 골 조직 전체 재형성의 약 30% 가량을 차지하게 된다. 연령이 증가하면 이러한 미세균열 강화 능력이 둔화하여 많은 숫자의 미세균열이 남게 되고, 비스포스포네이트 사용 시 파골세포의 기능 저하로 인해 더 많은 비중의 미세균열이 존재하게 된다. 이를 in vivo microcrack이라 하는데, 골 약화(bone fragility)를 심화시키는 원인이 된다[10-12].

2. 비스포스포네이트 제제와 수부외과의의 입장

비스포스포네이트 제제의 부작용은 산부인과, 내분비내과, 가정의학과, 하지/척추의 외상 또는 골다공증을 치료하는 정형외과의사들에게 많은 관심을 받아왔다. 비스포스포네이트를 처방하고 그 효능과 각종 골 대사 지표를 주기적으로 체크하는 과정에서 드물게 부작용이 발견되기 때문이다. 2010년대 초, 원위 요골 골절 수술 직후부터 골다공증 치료를 시작해도 원위 요골 골절의 치유에 큰 이상이 없다는 보고가 나온 후[13], 그나마 원위 요골 골절 진단 시 골밀도 검사를 시행하고 약제 보험 기준에 합당하면 골다공증 치료를 시작하는 내용이 보고되었다[14-16]. 그러나 아직까지 많은

수부외과의사의 주된 관심이 원위 요골 골절의 만족스러운 치유에 치중되어 있고, 약제 처방 후 장기간 관찰을 하는 경우가 드문 편이다. 요골 골절이 골다공증성 대퇴, 척추 골절에 선행함을 고려하였을 때 골다공증 치료를 시작할 수 있는 의료 주체로서의 의미도 있기 때문에 약제의 부작용에 대한 숙지도 필요할 것으로 보인다.

문제는, 2010년 이후 대두되기 시작한 “장기간 비스포스포네이트 투여와 연관된 비정형 전완부 골절” 역시 일부 수부외과의에 의해 수술적 치료가 이루어지는데, 이를 인지하지 못하고 단순한 외상성 전완부 골절로 진단하여 석고 부목 등의 보존적 치료, 골수강내 정(intramedullary nail), 금속판 고정술 등을 이용하여 치료하였다는 것이다. 그 결과 상당수가 불유합 등의 합병증을 동반하였고, 불유합이 되어도 그 원인이 장기간 비스포스포네이트 투여로 인한 병적 골절이라는 병태 생리를 인지하지 못하는 경우가 많았다[17].

3. 진단 및 유병률

장기간 비스포스포네이트 투여로 인한 비정형 골절 진단 가이드라인 자체가 수년 전부터 미국 골대사학회(American Society for Bone and Mineral Research)의 진단을 따라왔는데, 이 진단 기준이 최근에 업데이트되었다(Table 1) [12]. 다만 이 기준은 대퇴 비정형 골절(atypical femoral fracture)에 국한된 것으로, 전완의 골절을 비정형 골절로 진단하는 기준은 (1) 장기간의 비스포스포네이트 사용력, (2) 기왕의 대퇴 비정형 골절의 존재로 보고되었다[18]. “장기간”의 정확한 기준은 없으나 비스포스포네이트 사용 중 약물 휴지기(drug holiday)를 갖는 시점을 고려하면 5년 이상의 비스포스포네이트 복용을 의미한다[18,19]. 그러나, 이 비정형 골절의 진단 기준은 다소 모호한 부분이 있어, 최근 보고에서 대퇴 골절 진단 기준에 상응하는 새로운 비정형 골절의 진단 기준이 제시되었다(Table 2) [17].

상당수의 비정형 전완부 골절이 정확히 진단이 되지 못한 채 치료가 시도되며, 완전 골절 이전의 증상이 없거나 가벼운 불완전 골절(전구 병변)은 간과되는 경우가 많은 것으로 판단된다(Fig. 1). 단일 기관 후향적 분석에서 불완전 골절을 포함하여 20예의 전완부 골절이 발견되었고, 저자의 기관이 속해 있는 대전 지역(2017년 기준 인구 153만 명)에서 2011년부터 2019년까지 지역 3개 대학병원에서 총 12골절(10명의 환자)의 완전-전위 골절 증례가 파악된 것을 감안하면 전완부의 비정형 골절이 결코 드물다고만은 할 수 없다[17].

실제 임상에서 수부외과의가 비스포스포네이트 사용과 연관된 비정형 전완부 골절을 접하게 되는 경우는 다음과 같을 것이다. (1) 불완전 골절(전구병변) 상태에서 우연히(incidental) 진단되는 경우(Fig. 2), (2) 일반적 단순 골절의 형태로 외래나 응급실을 통해 내원한 경우, 마지막으로 (3) 타 기관에서 일반적 골절(ordinary fracture)로 진단된 다음에 보존적 또는 수술적 치료 후 불유합이 되어 내원하는 경우이다(Fig. 3) [20]. 우선, 치료를 시작하기 전에 65세 이상의 환자, 특히 여성에서 확인해야 할 내용은 (1) 비스포

Table 1. American Society for Bone and Mineral Research Task Force case definition of atypical femoral fractures^{a)} (2013 revised)

Case	Modified definition
Fracture location	The fractures must be located along the femoral diaphysis from just distal to the lesser trochanter to just proximal to the supracondylar flare.
In addition	At least 4 of 5 major features must be present. None of the minor features is required but they have sometimes been associated with these fractures.
Major features ^{b)}	
M1	The fracture is associated with minimal or no trauma, as in a fall from a standing height or less.
M2	The fracture line originates at the lateral cortex and is substantially transverse in its orientation, although it may become oblique as it progresses medially across the femur.
M3	Complete fractures extend through both cortices and may be associated with a medial spike; incomplete fractures involve only the lateral cortex.
M4	The fracture is noncomminuted or minimally comminuted.
M5	Localized periosteal or endosteal thickening of the lateral cortex is present at the fracture site ("beaking" or "flaring").
Minor features	
m1	Generalized increase in cortical thickness of the femoral diaphysis.
m2	Unilateral or bilateral prodromal symptoms such as dull or aching pain in the groin or thigh.
m3	Bilateral incomplete or complete femoral diaphysis fractures.
m4	Delayed fracture healing.

^{a)}The case definition was revised by the American Society for Bone and Mineral Research task force [12]. The authors gave the number to each major and minor features as M1e5 and m1-4, respectively.

^{b)}Excludes fractures of the femoral neck, intertrochanteric fractures with spiral subtrochanteric extension, periprosthetic fractures, and pathological fractures associated with primary or metastatic bone tumors and miscellaneous bone diseases (eg, Paget disease, fibrous dysplasia).
Reproduced from Shane et al. [12] with permission of Wiley.

**Fig. 1.** Incomplete atypical fracture of the ulna.**Table 2.** Case definition of atypical ulnar fractures^{a)}

Case	Modified definition
Fracture location	The fractures must be located on the ulnar diaphysis between 20% and 45% distal to the olecranon tip.
In addition	At least 4 of 5 major features must be present. None of the minor features are required but they have sometimes been associated with these fractures.
Major features	
M1	The fracture is associated with minimal or no trauma, as in a fall from a standing height or less.
M2	The fracture line originates at the posterior cortex and is substantially transverse in its orientation, although it may become oblique as it progresses anteriorly across the ulna.
M3	Complete fractures extend through both cortices and may be associated with an anterior spike; incomplete fractures involve only the posterior cortex.
M4	The fracture is noncomminuted or minimally comminuted.
M5	Localized periosteal or endosteal thickening of the posterior cortex is present at the fracture site.
Minor features	
m1	Diffuse cortical thickening of the whole cortex is present at the fracture site
m2	Unilateral or bilateral prodromal symptoms such as dull or aching pain in the forearm
m3	Bilateral incomplete or complete ulnar diaphysis fractures
m4	Delayed fracture healing
m5	Previous history or present symptom of atypical femoral fractures

^{a)}The authors added m5 as a minor feature because atypical ulnar fractures accompanied by a history of atypical femoral fracture were frequently observed.

Reproduced from Heo et al. [17] with permission of Elsevier.

**Fig. 2.** Incomplete fracture lines (the dreaded black line, white arrow) and endosteal/periosteal thickening are also seen (black arrows).

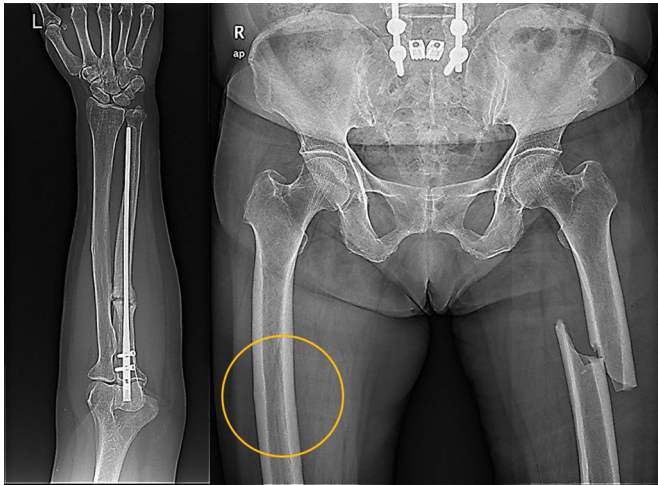


Fig. 3. Primary surgery had been performed elsewhere 13 months earlier. Three years before the left ulna fracture, a complete atypical left femoral fracture occurred. Reproduced from Cha et al. [20] with permission of Springer.

스포네이트 복용력, (2) 하지의 골절 기왕력, (3) 타 질환(악성 종양 또는 기타 류마티드 질환), (4) 일반적 단순 골절의 형태라면 상해 시 충격의 정도(단순 낙상인지 등)이다. 특히 유방암 환자의 경우 원발 종양의 원격 전이 방지 및 골격계 연관 증상(skeletal-related events) 예방 목적으로 고용량의 비스포스포네이트를 일정 기간 주입하는데, 그 용량이 골다공증 치료 용량에 몇 배에서 몇십 배 높다. 또한, 장기간 스테로이드를 투여하는 류마티스 질환이나 만성 신장 병변 등으로 2차 골다공증이 존재하는데 내과에 의해 1차 질환의 치료 약물과 함께 비스포스포네이트가 장기간 처방되는 경우 환자들은 골다공증 치료제가 장기간 병용 처방되고 있다는 사실을 모르고 있는 경우가 있다.

4. 병변의 위치 및 범주

대퇴 비정형 골절의 호발 부위가 전자하부인 것과 유사하게 대개 전완에서는 대다수가 척골의 근위 1/3 지점에서 발생한다. 또한, 전위 골절 시 영상의학적 소견들 역시 대퇴 비정형 골절과 유사하다(Fig. 4). 저자들의 예에서 80% 이상이 척골에서 발생하였고 나머지가 요골(Fig. 5) 또는 요척골 동시에서 관찰되었다. 생역학적으로 전자하부가 고관절과의 운동에서 인장력(tensile force)을 받는 부위임을 고려할 때 척골 및 요골 역시 골 형상상(bone geometry)에서 인장력을 받는 곳에서 호발하는 공통적 특징이 있다. 또한, 비전위/불완전 대퇴 비정형 골절에서 관찰되는 병변인 골 내막/외막의 비후, 미세한 골절 선(dreaded black line) 등이 불완전 전완부 비정형 골절에서도 관찰된다(Fig. 2). 2013년 Mohan 등[21]에 의해 보고된 매우 초기의 영상의학적 병변인 다발성 골 내막 비후(multiple endosteal thickening)는 저자들의 전완부 비정형 골절 환자 증례들의 선행 대퇴에 불완전 골절보다도 먼

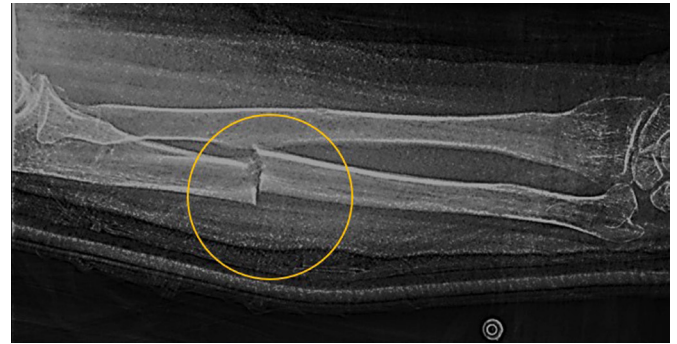


Fig. 4. Displaced, complete atypical fracture of the ulna. The radiological features are nearly identical to those of an atypical femoral fracture.



Fig. 5. Incomplete atypical fracture of the radius.

저 관찰이 되었으나, 전완부에서는 매우 드물게 두 예에서 관찰되었다(Fig. 6). Mohan 등[21]의 보고에는 이 병변에 대한 약제 중단 후 가역성 등의 임상적 의미에 대해서는 기술하고 있지 않다.

5. 치료

기존의 문헌들 및 저자들의 치료경험을 토대로 최근에 치료지침이 보고되었다(Fig. 7). 이 치료지침을 임상에서 수부외과의를 접하는 경우 그대로 적용할 수 있으며, 전위 골절의 대다수가 척골에서 발생하기 때문에 비정형 척골 골절의 치료지침으로 간주하여도 무방할 것이다. 즉, (1) 불완전한 병변으로 발견된 예는 즉시 비스포스포네이트 복용 중단 상태임을 확인하거나 중단할 것을 추천한다. 동시에 일반적 비전위 선상 골절에 준하는 4주간의 장상지 석



Fig. 6. (A) A very early lesion seen as endosteal thickening (flaring) in multiple locations; this can precede a single incomplete fracture. (B) A similar lesion is found incidentally at the distal ulnar metaphysis in another patient with an atypical radioulnar complete fracture. This patient had been treated with bisphosphonates for over 6 years.

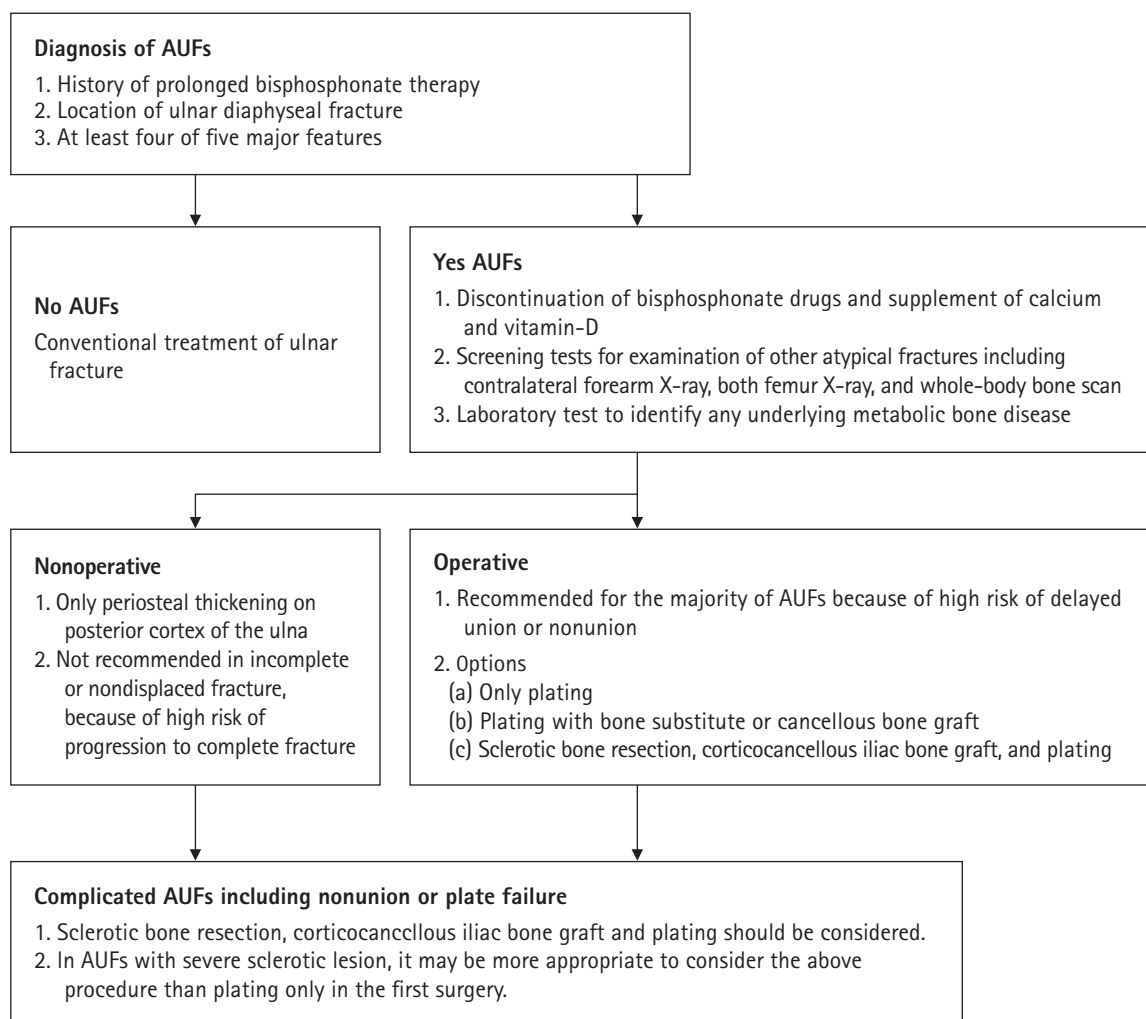


Fig. 7. Treatment algorithm of atypical ulnar fractures (AUFs).

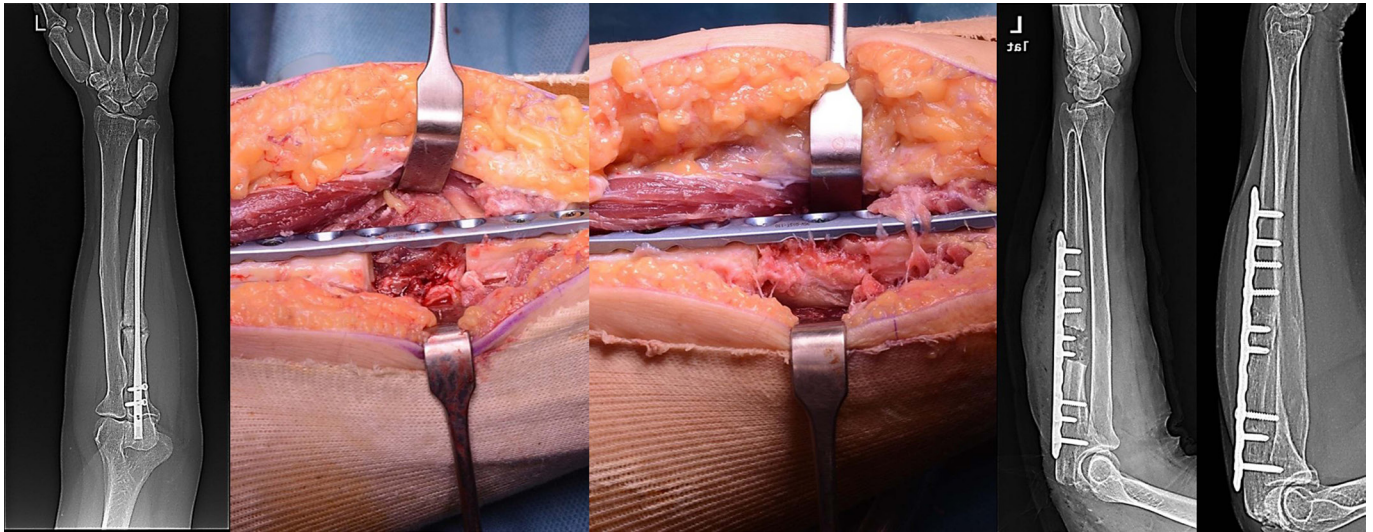


Fig. 8. Revision surgery using a tricortical iliac bone graft was performed after removing the metal. Approximately 31 mm of bone was resected with an oscillating saw after debridement around the fracture. After fixation with a longer locking plate/screw, a strut graft was firmly inserted. The additional cancellous graft was packed between the graft and resected bone. Union was completed 5 months after the revision surgery. Reproduced from Cha et al. [20] with permission of Springer.

고 고정을 시행한다. (2) 일반적 단순 전위 골절 형태를 띠는 비정형 골절은 ① 금속판 고정만 시행, ② 금속판 고정 및 골대체제/해면골 이식, ③ 금속판 고정 및 병변에 대한 절제 후 골반골(지주골) 이식 중 하나로 치료한다. (3) 불유합으로 전원된 경우 중 수술에 동의했다면, 초기 치료가 보존적이었거나 혹은 수술이었거나 상관 없이 ① 골 절삭기(saw)를 이용한 불유합부 완전 절제, ② 골반골(지주골) 이식, ③ 잠금 금속판(locking plate)을 이용한 고정을 추천한다(Fig. 8). 저자들의 경우에도 이와 같은 방식으로 총 4예에서 최종 골유합을 얻을 수 있었다[20]. 수술에 동의하지 않는 경우에는 추가 부목 고정을 하였으나 결국 모두 유합되지 않았다(Fig. 9).

6. 발병 인자와 약제 중단 후 병변의 가역적 변화 여부

비교-대조군 연구를 통해 규명한 비스포스포네이트 사용 중 전완부 비정형 골절 발생의 인자는 장기간의 약물 투여 병력(cutoff value, 65개월) 및 다양한 의사들에게 처방받은 경우로 나타났다[18]. 모든 전완부 비정형 골절 이전에 대퇴 비정형 골절이 선행하였다.

전완부 불완전 골절의 진단 후 약제를 중단할 경우 완전 골절로 진행할 것인지 또는 부목 고정 등을 통해 치유가 될 것인지도 아직 밝혀진 바가 없다. 대퇴 병변에서도 아직 동일한 가설에 대한 근거가 될 만한 보고된 문헌이 없는 실정이다. 다만, 동일한 불완전 골절 병변이라고 하더라도 전완과는 다르게 대퇴의 경우 일상생활 중 완전한 보호(protection)가 어렵다는 점과 지속적 체중의 부하가 가해진다는 생역학적 차이가 있다. 저자들은 전완 병변에 선행된 대퇴 병변에 대한 후향적 비교-대조군 연구에서 불완전 병변을 1단계(category 1: 매우 초기인 다발성 골막내 반응[diffuse endoste-

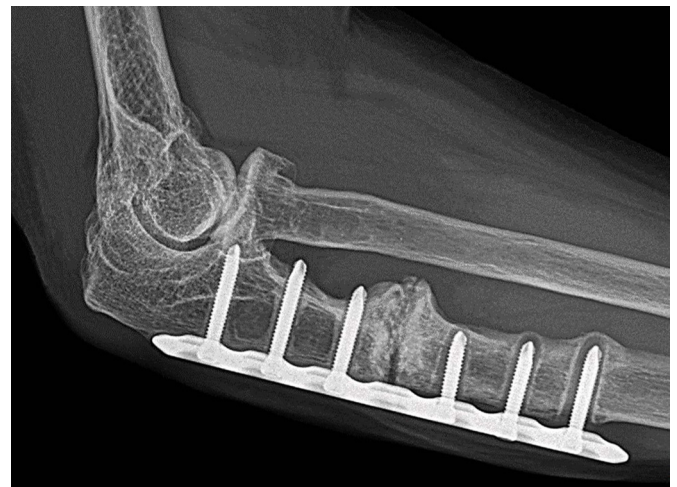


Fig. 9. A patient who refused revision surgery.

al thickening or flaring]), 2단계(category 2: 골절선이 피질골 직경의 절반 이하까지 진행된 경우), 3단계(category 3: 골절선이 피질골 직경의 절반 이상까지 진행된 경우)로 분류하고 약제 복용 중단 후 단계간 진행 여부 및 호전을 조사하였는데, 총 약제 투약기간이 43개월 이상인 경우, 복용 중단 후 경과된 기간이 1.2개월 이내인 경우 더 상위 단계로 진행하는 경향을 보였다(Fig. 10). 즉, 이에 해당하는 경우 불완전 병변의 단계와 무관하게 예방적 내고정술을 시행할 것이 추천되나 아직 문헌에 게재 확정된 내용이 아니며 전완부에 동일하게 적용시키기에는 한계가 있다.

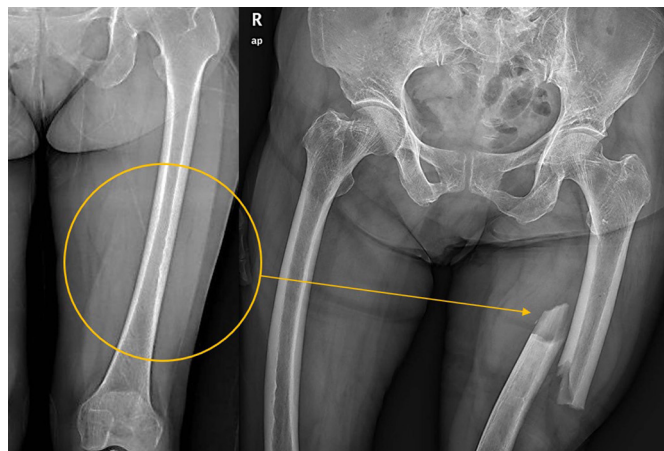


Fig. 10. A 62-year-old woman presented with diffuse endosteal flaring (category 1) of the left femur. The lesion was discovered incidentally while evaluating the mechanical axis of the lower extremity for knee pain. Before this, bisphosphonates had been administered for 49 months and were stopped when this lesion was discovered. However, a complete fracture (category 3) of the left femur occurred 8 months later.

7. 타 연구자들의 기존의 문헌 고찰

본 저자들 이외의 다른 연구자들의 기존 증례보고를 Table 3에 정리하였다[8,22-34]. 대퇴 비정형 골절이 알려진 이후에 각 저자들의 치료경험을 기술한 것으로 완전 전위 골절 또는 불유합에 대한 치료 및 결과 보고이며, 타 저자들의 각 기관에 대한 영상 자료를 후향적으로 전수 분석한다면 간과된 불완전 골절의 예도 많이 발견할 것으로 판단된다. 또한, 드물지만 요골의 불완전 골절 병변도 추가적으로 존재했을 것으로 기대한다. 14건의 문헌, 18예의 비정형 척골 골절을 정리하면, 모든 예에서 골다공증 치료를 위한 평균 9.7년의 비스포스포네이트 사용력이 확인되었다. 모든 환자는 여성이었으며 15명의 환자 중 3명에서 양측으로 발생하였다[27,30,34]. 7명에서 대퇴 비정형 골절이 선행하였으며 비수술적 치료 시 불유합의 위험이 높았다고 보고하였다. 특히, 불완전 및 비전위 골절을 비수술적으로 치료 시 완전 전위 골절 및 불유합으로 진행한다고 설명하였다[24,27,32,33]. 수술적 치료는 모두 금속판을 이용하였고, 1예를 제외하고 모든 예에서 지연 유합을 보고하였다[31].

Table 3. Summary of previous publications about atypical ulnar fractures

Study	Year	Age (yr)/sex (site)	Duration of BP (yr)	Daily activity	Prodromal pain	History of AFFs	Results		
							Initial treatment	Revision	Union (mo)
Ohta et al. [34], bilateral involve	2021	65/F (left)	8	Walking frame	No	NR	Nonsurgical	1st OP: plating, vascularized-bone graft	Nonunion
		66/F (right)					Plating	2nd OP: plating, R-ACBG	Union (48)
Yamamoto et al. [24]	2020	88/F (right)	13	Walking frame	Yes	AFF (right)	Nonsurgical	Refused	Nonunion
Ito et al. [25]	2019	78/F (left)	10	No limitation	6 mo ago	NR	Plating	Plating, R-ACBG	Union (30)
Oh et al. [8]	2018	72/F (left)	7	No limitation	No	NR	Plating	None	Union (6)
Shimada et al. [26], two patients	2017	79/F (right)	6	No limitation	1 mo ago	NR	Plating, R-ACBG	None	Union (12)
		89/F (left)	9	No limitation	No	NR	Plating, R-ACBG	None	Union (18)
Yam and Kwek [27], bilateral involve	2016	89/F (left)	10	Walking frame	No	AFF (right)	Nonsurgical	Refused	Nonunion
		89/F (right)					Nonsurgical	None	Union (12)
Erdem et al. [28]	2016	62/F (right)	7	No limitation	No	NR	Nonsurgical	Refused	Nonunion
Osada et al. [22]	2015	85/F (left)	7	No limitation	6 mo ago	NR	Plating, R-ACBG	None	Union (6)
Chiang et al. [29]	2014	77/F (right)	9	Walking cane	3 mo ago	NR	Plating	Plating, bone graft	NR
Ang et al. [30], bilateral involve	2013	84/F (right)	15	Walking frame	No	AFF (right)	Nonsurgical	NR	NR
		84/F (left)					Nonsurgical	NR	NR
Moon et al. [23]	2013	76/F (left)	10	Hemiparesis	6 wk ago	Both AFF	Plating	None	Union (6)
Stathopoulos et al. [31]	2011	76/F (right)	10	NR	No	AFF (right)	Plating	None	Union (4)
Tang and Kumar [32]	2011	76/F (right)	7	Wheelchair	No	AFF (right)	Nonsurgical	Refused	Nonunion
Bjergul and Reigstad [33]	2011	80/F (left)	14	Walking crutch	NR	AFF (right)	Nonsurgical	Plating, bone graft	Union (NR)

BP, bisphosphonate; AFF, atypical femoral fractures; F, female; NR, not recorded; OP, operation; R-ACBG, resection of sclerotic bone and autologous corticocancellous bone graft.

8. 한계점과 향후 연구 과제

최근에 개발된 RANKL antibody 제제 및 골 형성 제제로 분류되는 sclerostin inhibitor의 등장으로 비스포스포네이트의 사용은 어느 정도 줄어들 것으로 판단된다. 또한 2020 American Association of Clinical Endocrinologists 가이드라인에서 very-high risk osteoporosis 분류에 해당하는 군에서는 초기부터 비스포스포네이트 이외의 골 흡수 억제제 또는 골 형성 촉진제의 사용을 권고하고 있다[35]. 다행히 국내에서도 새로운 골 흡수 억제제에 대한 보험 기준이 다소 완화되었지만, 아직까지 비스포스포네이트가 일선 의료현장에서 친숙하고 쉽게 처방되는 약제라는 사실에는 변함이 없다. 또한 약제의 특성상 약물 투여가 중단되더라도 골 표면에 광범위하게 잔존하면서 오랜 기간 동안 지속적으로 파골세포에 감입 후 약제의 효과가 발생하는 점, 2000년대 이후 많은 환자들이 처방받은 점 등을 고려할 때 당분간은 비스포스포네이트 관련 합병증을 관심을 갖고 살펴볼 필요가 있다. 대퇴 비정형 골절의 경우 불완전 골절 병소에 대한 골수내 정을 이용한 예방적 고정술의 효과가 인정되고 있다[36]. 그러나 아직 전완에 대해서는 예방적 고정술에 대한 효과를 입증하기에는 근거가 다소 부족하다. 비체중 부하 골격인 만큼 대퇴처럼 비관혈적 골수내 정 삽입이 불완전 골절에서 유용한지도 밝혀진 바가 없다. 또한, 장기간 비스포스포네이트 복용력이 있고 대퇴에 대퇴 비정형 골절이 선행한 고령의 환자에서 발생한 원위 요골 골절의 경우 일반적 수장판 잠김 금속판으로 잘 고정될 것인가 등의 의문점들은 다양한 증례들을 기반으로 향후 밝혀져야 할 내용들이다. 마지막으로, 상지에 영향을 미치는 비스포스포네이트에 관심이 있는 수부외과의라면 대퇴 비정형 골절로 진단되는 환자들에서 선제적으로 전완부 영상 촬영을 시행하여 데이터를 분석하거나, 고용량 비스포스포네이트 치료 대상자(유방암)들에 대하여 종양외과에서 이미 촬영한 특수 검사들을 역시 선제적으로 감시해 볼 것을 추천한다.

본 문헌은 아직 전 세계적으로도 많이 보고되지 않은 예에 대한 저자들의 경험 및 일부 학술지에 게재된 내용을 토대로 작성되었다. 수부외과 의사 관점에서 여러 하위 주제에 대한 정보 제공이 국한된 수준이라는 한계가 있으나, 향후 많은 임상 데이터들을 토대로 한 대규모 연구 또는 분자생물학적 기초 연구들에 의하여 더 많은 내용들이 밝혀질 수 있기를 기대한다.

결론

원위 요골 골절 및 전완부 골절의 수술적 치료에 임하는 수부외과의라면 골다공증성 원위 요골 골절의 치료와 더불어 각 대상자들에 대해 골의 전신적 상태나 복용중인 제제, 특히 비스포스포네이트의 특징을 항상 고려해야 한다. 이러한 지식을 토대로 다양한 형태로 접하게 되는 전완부 골절에 대해 비정형 골절의 가능성을 항상 의심하여 보다 만족스러운 치료 결과를 얻을 수 있기를 기대한다.

ORCID

Soo Min Cha, <https://orcid.org/0000-0003-1663-406X>
 Hyun Dae Shin, <https://orcid.org/0000-0003-4290-1125>
 Youn Moo Heo, <https://orcid.org/0000-0002-8739-2224>
 Sang Eun Park, <https://orcid.org/0000-0003-3154-955X>
 Seung Hoo Lee, <https://orcid.org/0000-0001-8260-4358>

Conflicts of interest

The authors have nothing to disclose.

Funding

This work was supported by the research fund of 2019 Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF), funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2019R1I1A3A01059198).

References

1. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1585-94.
2. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1147-55.
3. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1417-27.
4. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1751-61.
5. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2927-38.
6. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).

- J Bone Miner Res. 2012;27:243-54.
7. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2015;30:934-44.
 8. Oh BH, Heo YM, Yi JW, Kim TG, Lee JS. Atypical fracture of the proximal shaft of the ulna associated with prolonged bisphosphonate therapy. Clin Orthop Surg. 2018;10:389-92.
 9. Tan SH, Saseendar S, Tan BH, Pawaskar A, Kumar VP. Ulnar fractures with bisphosphonate therapy: a systematic review of published case reports. Osteoporos Int. 2015;26:421-9.
 10. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. Bone. 2002;30:5-7.
 11. Wenzel TE, Schaffler MB, Fyhrie DP. In vivo trabecular microcracks in human vertebral bone. Bone. 1996;19:89-95.
 12. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014;29:1-23.
 13. Gong HS, Song CH, Lee YH, Rhee SH, Lee HJ, Baek GH. Early initiation of bisphosphonate does not affect healing and outcomes of volar plate fixation of osteoporotic distal radial fractures. J Bone Joint Surg Am. 2012;94:1729-36.
 14. Shin YH, Hong WK, Kim J, Gong HS. Osteoporosis care after distal radius fracture reduces subsequent hip or spine fractures: a 4-year longitudinal study. Osteoporos Int. 2020;31:1471-6.
 15. Jung HS, Jang S, Chung HY, et al. Incidence of subsequent osteoporotic fractures after distal radius fractures and mortality of the subsequent distal radius fractures: a retrospective analysis of claims data of the Korea National Health Insurance Service. Osteoporos Int. 2021;32:293-9.
 16. Daruwalla ZJ, Huq SS, Wong KL, et al. Hip fractures, preceding distal radius fractures and screening for osteoporosis: should we be screening earlier?: a minimum 10-year retrospective cohort study at a single centre. Osteoporos Int. 2016;27:361-6.
 17. Heo YM, Park SE, Cha SM, Shin HD, Choi JK. Diagnostic criteria and treatment of atypical ulnar fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy: multicenter case analysis. J Hand Surg Am. 2021 Sep 23 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2021.08.001>.
 18. Cha SM, Shin HD. Risk factors for atypical forearm fractures associated with bisphosphonate usage. Injury. 2021;52:1423-8.
 19. Adler RA. Update on rare adverse events from osteoporosis therapy and bisphosphonate drug holidays. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021;50:193-203.
 20. Cha SM, Shin HD, Ahn BK. Revision osteosynthesis after primary treatment of atypical ulnar fractures associated with bisphosphonate usage: nonunion after ordinary open reduction and internal fixation. Arch Orthop Trauma Surg. 2021;141:1855-62.
 21. Mohan PC, Howe TS, Koh JS, Png MA. Radiographic features of multifocal endosteal thickening of the femur in patients on long-term bisphosphonate therapy. Eur Radiol. 2013;23:222-7.
 22. Osada R, Zukawa M, Kimura T. Atypical ulnar fracture associated with long-term bisphosphonate use. J Orthop Sci. 2015;20:1132-5.
 23. Moon J, Bither N, Lee T. Atypical forearm fractures associated with long-term use of bisphosphonate. Arch Orthop Trauma Surg. 2013;133:889-92.
 24. Yamamoto N, Yamauchi M, Noda T, Matsui Y, Ozaki T. Atypical ulnar fracture with atypical femoral fracture: a case report and literature review. J Orthop Sci. 2020 Mar 23 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2020.02.014>.
 25. Ito H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. Treatment of atypical fracture of the ulnar diaphysis by open reduction and internal fixation with teriparatide. Case Rep Orthop. 2019;2019:9103412.
 26. Shimada Y, Ishikawa T, Endo J, et al. Treatment of atypical ulnar fractures associated with long-term bisphosphonate therapy for osteoporosis: autogenous bone graft with internal fixation. Case Rep Orthop. 2017;2017:8602573.
 27. Yam MG, Kwek EB. A case of bilateral atypical ulnar fractures with bisphosphonate therapy in a walking aided elderly. Ann Acad Med Singap. 2017;46:351-3.
 28. Erdem Y, Atbasi Z, Emre TY, Kavadar G, Demiralp B. Effect of long-term use of bisphosphonates on forearm bone: atypical ulna fractures in elderly woman with osteoporosis. Case Rep Orthop. 2016;2016:4185202.
 29. Chiang GS, Koh KW, Chong TW, Tan BY. Stress fracture of the ulna associated with bisphosphonate therapy and use of walking aid. Osteoporos Int. 2014;25:2151-4.
 30. Ang BF, Koh JS, Ng AC, Howe TS. Bilateral ulna fractures associated with bisphosphonate therapy. Osteoporos Int. 2013;24:1523-5.
 31. Stathopoulos KD, Kosmidis C, Lyritis GP. Atypical fractures of

- the femur and ulna and complications of fracture healing in a 76-year-old woman with Sjögren's syndrome. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2011;11:208-11.
32. Tang ZH, Kumar VP. Alendronate-associated ulnar and tibial fractures: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2011;19:370-2.
33. Bjørgul K, Reigstad A. Atypical fracture of the ulna associated with alendronate use. *Acta Orthop.* 2011;82:761-3.
34. Ohta S, Ikeguchi R, Noguchi T, Kaizawa Y, Matsuda S. Intrac-table fractures of the bilateral proximal ulnae after 8 years of zoledronate treatment for breast cancer bone metastasis. *J Hand Surg Am.* 2021 Apr 9 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2021.02.012>.
35. Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM; AACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2020 update. *Endocr Pract.* 2021;27:379-80.
36. Jiang SY, Kaufman DJ, Chien BY, Longoria M, Shachter R, Bishop JA. Prophylactic fixation can be cost-effective in preventing a contralateral bisphosphonate-associated femur fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477:480-90.

장기간 비스포스포네이트 사용과 연관된 전완부의 비정형 골절: 수부외과 의사의 관점

차수민^{1,2}, 신현대^{1,2}, 허윤무³, 박상은⁴, 이승후⁵

¹충남대학교 의과대학 정형외과학교실, ²충남대학교병원 권역 류마티스 및 퇴행성 관절염센터, ³건양대학교 의과대학 건양대학교병원 정형외과학교실, ⁴가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 정형외과학교실, ⁵충남대학교 의과대학 세종충남대학교병원 정형외과학교실

골다공증 치료제 중 하나인 비스포스포네이트(bisphosphonate)가 널리 이용되고 있으나 최근 대퇴 비정형 골절이 중요한 합병증으로 관심을 얻고 있다. 2010년대부터 상지의 전완에도 이러한 골절들이 보고되기 시작하였고 최근까지 후향적 연구들에서 일부 내용들이 밝혀지고 있다. 약제의 효과는 전신의 모든 골 조직에 영향을 끼칠 수 있는 점을 염두에 두어야 하며, 특히 일반적 골절로 오인하여 쉽게 수술적 치료를 결정하면 예상치 못한 불유합 등의 치료 실패들을 겪을 수 있으므로, 수부외과의의 측면에서 저자들의 경험 및 데이터를 공유하고자 한다.

색인단어: 비스포스포네이트, 전완부, 비정형 골절

접수일 2021년 5월 13일 **수정일** 2021년 10월 4일 **게재확정일** 2021년 10월 5일

교신저자 신현대

35015, 대전시 중구 문화로 266, 충남대학교 의과대학 정형외과학교실

TEL 042-338-2480 **FAX** 042-238-2480 **E-mail** hyunsd@cnu.ac.kr

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4290-1125>