



Bisphosphonate Related Atypical Femoral Fracture

Yerl-Bo Sung, MD, PhD, Jung-Yun Choi, MD, Kyu-Sub Um, MD

Department of Orthopedic Surgery, Sang-Gye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

Purpose: We attempted to determine the differences in frequency, as well as clinical, radiologic characteristics of atypical femoral fracture between groups of patients who have taken bisphosphonate and those who have not by conduct of a retrospective analysis of patients with low energy subtrochanteric and shaft fractures of the femur.

Materials and Methods: We conducted a retrospective study of 44 cases of 41 female patients over 60 years old who underwent surgery due to femoral shaft/subtrochanteric fractures from August 2001 to October 2011. The patients were divided into two groups: Group A, 22 cases in 19 patients with a history of bisphosphonate treatment; Group B, 22 cases in 22 patients without a history of bisphosphonate treatment as a control group. We assessed the duration of bisphosphonate treatment, presence of prodromal symptoms, and radiological results, and compared age, BMD results, union period, and nonunion rate between the two groups.

Results: Mean medication period was 56.8 months(12-132 months) and prodromal symptoms were observed in one case. Lateral cortical thickening and transverse fracture with a medial cortical bone beak were observed in all patients of Group A, and contralateral cortical hypertrophy of the femur was noted in 15 patients(17 cases) (77.3%). Mean age was 73.2 years in Group A and 78.2 years in Group B, which showed significant difference ($P=0.021$), while no difference was observed in BMD, union period, and nonunion rate.

Conclusion: An atypical femoral fracture can occur in the subtrochanteric or shaft of the femur. The typical radiological characteristics of this fracture are lateral cortical thickening and transverse fracture with a medial cortical bone beak and contralateral abnormality of cortical bone. Findings of this study suggest that medical practitioners should be careful of atypical fractures with osteoporosis patients who use prolonged bisphosphonate.

Key Words: Femoral diaphysis, Atypical femoral fracture, Bisphosphonate

Submitted: November 26, 2012 1st revision: January 9, 2013
2nd revision: February 1, 2013 3rd revision: February 20, 2013
4th revision: March 5, 2013 Final acceptance: March 5, 2013

Address reprint request to

Yerl-Bo Sung, MD, PhD

Department of Orthopedic Surgery, Sang-Gye Paik Hospital,
College of Medicine, Inje University, 761-1 Sang-Gye 7-dong,
Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

TEL: +82-2-950-1032 FAX: +82-2-934-6342

E-mail: ybs58@paik.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2012년도 제 56차 고관절학회 학술대회에서 발표되었음.

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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

노인 인구가 증가하면서 골다공증성 골절 예방을 위해 bisphosphonate계 약물들의 사용은 보편화되어 있고 골절의 예방에 우수하고 안전한 결과들이 보고되고 있다^{1,2)}. 그러나 장기간의 bisphosphonate의 사용은 오히려 골 강도에 좋지 않은 영향을 줄 수 있다는 연구가 보고되어 있다^{3,4)}.

Bisphosphonate는 파골세포의 활성 감소 또는 세포자멸사(apoptosis)를 초래하여 골 흡수를 줄이고 골밀도를 증가시키는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 그러나 장기간의 사용은 오히려 골 교체율을 억제시켜 결국 골강도를 감소시키고 탄성을 저하시키는 것으로 보고되어 있다⁶⁾. 최근에 실제 임상에서 bisphosphonate를 장기간 복용한 환자에서 대퇴

간부 혹은 대퇴 전자하부의 비전형 골절을 자주 접할 수 있으며, bisphosphonate의 장기 복용과 비전형 골절의 연관성에 대한 많은 연구가 진행되었다⁷⁻¹²⁾. 비전형 골절의 방사선학적 특징으로는 외측 피질골의 비후와 함께 내측 피질골의 돌출을 동반한 횡적 골절 등이 있으며 반대측에도 병변이 있는 것으로 보고되고 있다^{1,2,10)}(Fig. 1). 하지만 비전형 골절의 골밀도, 골유합 기간 및 불유합률에 대해 보고한 연구는 드물다.

본 연구의 목적은 저에너지 대퇴골 전자하부 및 골간부 골절 환자들을 후향적으로 분석하여 bisphosphonate 복용군과 비복용군 간의 비전형 골절을 확인하여 비전형 골절의 bisphosphonate 복용력과 연관성 및 그 임상적 및 방사선학적 특징의 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2001년 8월부터 2011년 10월까지 저에너지 손상에 의한 대퇴골 전자하부 및 골간부 골절로 본원에 내원한 60세 이상 여자환자 41명, 44예를 대상으로 하였다. 미국 골대사학회의 비전형적 고관절 골절에 대한 가이드라인에 기준하여 저에너지 손상은 환자의 키 높이 이하에서의 추락 또는 넘어지면서 발생하는 손상으로 정의하였으며 다발성 손상, 고에너지 손상, 악성 종양의 과거력 및 대퇴 삼입물 주위 골절인 경우는 제외하였다¹⁵⁾. 대상 환자를 후향적으로 조사하여 bisphosphonate의 복용력을 기준으로 복용력이 있는 연구군(Group A)과 복용력이 없는 대조군(Group B)으로 나누었다.

1. 임상적 평가

환자의 병력 청취 과정에서 수상 전 bisphosphonate 복용 여부 및 복용 기간, 환측에 동통 및 불편감 등의 전구증상이 있었는지를 확인하였고, 초진 시 확인하지 못한 환자의 경우는 전화 상담을 통해 병력을 다시 확인하였다.

2. 방사선학적 평가

수술 전의 방사선학적 검사를 통해 비전형 대퇴 골절의 특징적 방사선학적 소견, 반대측 병소의 여부를 확인하였다. 수술 전 또는 수술 후 1년 이내에 시행한 골밀도 검사를 통하여 대퇴 경부와 요추의 T-score를 확인하였다. 수술 후 방사선학적 검사를 통해 골유합 기간 및 불유합 발생 여부를 확인하였으며, 골유합은 전후면 및 측면 방사선 영상에서 3개 이상의 피질골에서 가골이 보이는 경우로 정의하고, 불유합은 9개월 이상 유합의 증거가 보이지 않을 때로 정의하였다¹⁶⁾.

3. 통계학적 분석

두 군 간의 나이, 골밀도 검사 결과, 골유합 기간의 차이에 대하여 Mann-Whitney test를 이용하였으며, 불유합의 유무에 대하여 카이제곱검정(chisquare test)을 이용하여 비교분석하였다. 방사선학적 측정은 Marosis M-view 5.4 (Marotech, Seoul, Korea)를 이용하였으며, 통계분석은 상용화된 SPSS 소프트웨어(SPSS for Windows release 16.0, SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하였고, $P < 0.05$ 일



Fig. 1. A 66-year-old woman had taken allendronate for 8 years and had pain in her left thigh after fall. **(A)** Pelvis AP view shows a transverse fracture line and thickening of the lateral cortex at the left side subtrochanteric area and the threaded black line (White arrow) at the right side subtrochanteric area. **(B)** Intraoperative radiography shows a transverse fracture line and thickening of the lateral cortex (Black arrow) at the left subtrochanteric area.

때 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

A군은 반대쪽 병소를 가지는 3명을 포함하여 19명(46.3%), 22예, B군은 22명(53.7%), 22예이었다. 41명, 44예의 대상에서 추시기간은 A군이 23개월, B군이 14개월이었다. A군에서 전자하부 골절은 6예, 대퇴 간부 골절은 16예였으며, B군에서 전자하부 골절은 16예, 대퇴 간부 골절은 6예이었다. 수술 방법은 A군에서 금속정 18예, 금속관 4예, B군에서는 금속정이 18예, 압박 고나사 4예이었다(Table 1). 41명 중 19명(46.3%)에서 bisphosphonate의 복용력이 확인되었으며 bisphosphonate의 복용 기간은 평균 56.8개월(12-132개월)로, 24개월 이하 복용 3명, 36개월 8명, 4년 이상 복용 9명으로 확인 되었다. Alendronate (70 mg) 및 Risedronate(35 mg)는 1주일 1회 복용력 확인되었으며, ibandronate는 3개월 1회 3 mg 정맥 주사하였다. A군 1예(4.5%)에서만 수상 전 환측에 전구 증상인 통증을 호소하였다.

A군 모두에서 비전형 골절의 방사선학적 특징적 소견을 보였으며, B군에서는 1예에서만 관찰되었다. A군 19명 중 15명(78.9%)에서 반대측 대퇴골 외측 피질골의 비후가 관찰되었다.

평균 연령은 A군에서 73.2 ± 5.7 세, B군에서 78.2 ± 8.3 세로 두 군간에 유의한 차이를 보였다($P=0.021$). 골밀도 검사는 제1 요추에서 제4 요추의 T-score가 A군에서 -2.88, B군에서 -3.08이었으며 대퇴골 경부의 T-score가 A군에서 -2.70, B군에서 -3.60으로 관찰되었으며 통계적으로 유의하지 않은 것으로 관찰되었다. 평균 골유합 기간은 A군에서 5.2개월, B군은 4.6개월로 관찰되었으며 통계적으로 유

의하지 않은 것으로 관찰되었다. 수술적 치료 후 A군 중 2예(9.1%)에서 불유합이 발생하였으며 두 군 사이의 비교분석에서는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 관찰되었다(Table 1). 불유합이 발생한 2예 중 1예는 골수정 및 자가골 이식을 통해 유합 되었으며 1예는 proximal dynamization 후 유합을 얻었다.

고 찰

미국 골대사학회에서는 비전형적 고관절 골절에 대한 연구를 진행함에 있어 가이드라인이 되도록 비전형적 고관절 골절의 정의를 소전자 직 하부에서부터 과상부 직 상부까지 부위에 외상이 없거나 경미한 외상으로 수평 혹은 짧은 사선 골절의 형태로 분쇄골편 없이 완전 또는 불완전 골절(외측 피질골만 침범)이 된 경우로 정의하고 있다¹⁵.

Odvina 등⁹⁾은 장기간 alendronate를 복용한 환자 중 5명에서 발생한 비외상성 대퇴 간부 골절에 대해서 처음으로 보고하였고, Goh 등⁵⁾은 저에너지 대퇴 전자하부 골절 환자 13명 중 9명(69%)에서 alendronate의 복용력을 확인 하였다. Lenart 등¹¹⁾이 시행한 연구에서 대퇴 경부나 대퇴 전자간 골절 환자들(82명 중 9명, 11%)보다는 대퇴 간부나 전자 하부 골절 환자들(41명 중 15명, 36.6%)에서 bisphosphonate의 복용력이 더 많았다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 60세 이상 여성의 저에너지 손상으로 발생한 대퇴 골간부 골절 중 bisphosphonate 복용력이 있는 경우는 총 19명(46.3%)으로 지금까지 장기간의 bisphosphonate 복용 후 발생한 대퇴 골간부 골절에 대한 다른 연구들과 비슷한 결과를 확인할 수 있었다. Bisphosphonate의 복용 기간은 평균 56.8개월(12-132개월)로, 24개월 이하 복용 3명, 36개월 8명, 4년 이상 복용 9명으로 확인 되었으며 모

Table 1. Dermographic Data and Biomedical Details

	Group A (n=22)	Group B (n=22)	P value
Follow-up Period (Months)	23.2	14.4	0.263
Fracture Level			
Subtrochanteric	6	16	
Femur Shaft	16	6	
Operation Method			
Compression Hip Screw	-	4	
Intramedullary Nail	18	18	
Plate	4	-	
Age	73.2 ± 5.7	78.2 ± 8.3	0.021
BMD			
L1-L4 (T-score)	-2.88	-3.08	0.244
Femur neck (T-score)	-2.70	-3.60	0.348
Union time (Months)	5.2	4.6	0.402
Nonunion	2	-	0.220

Group A: Bisphosphonate- taken group, Group B: The control group.

두에서 비전형 골절의 방사선학적 특징적 소견을 보였다.

Kwek 등⁶⁾은 bisphosphonate의 장기 복용 후 발생한 대퇴골 전자하부 골절 환자의 76%에서 수상 전 병변측의 통증 또는 불편감의 전구증상이 관찰되었다고 하였다. 본 연구에서는 1예(4.5%)에서 관찰되었으며, 이는 bisphosphonate 복용력 과는 달리 내원 당시 전구증상에 대하여 병력 청취가 가능했던 경우가 적었고, 대부분의 환자들은 후향적으로 전화 상담을 통하여 이루어졌기 때문에 정확한 반응이 이루어질 수 없었으며 전화 상담 시점이 수술 후 1년에서 10년 후로 정확한 회상이 어려웠기 때문이라고 생각할 수 있다.

Neviaser 등⁷⁾은 bisphosphonate를 복용한 저에너지 대퇴 간부 골절 환자들의 후향적 연구에서 대퇴골 골간부에 발생한 특징적 골절 양상에 대하여 보고하였으며, 이는 외측 피질골의 비후, 내측 피질골의 돌출, 단순 횡골절로 알려져 있다. 본 연구에서도 병변측에 특징적인 골절 양상을 보인 경우는 총 23예(52.3%)로 bisphosphonate를 복용한 22예에서 모두 관찰할 수 있었다. 또한 반대측 피질골에 비후가 관찰된 경우는 15명 17예(36.6%)로 모두 bisphosphonate를 복용한 경우였다. 이를 통하여 장기간의 bisphosphonate 복용과 관련된 비전형적 대퇴 골절의 특징적 골절 양상을 다시 확인할 수 있었다.

본 연구에서 A군과 B군에서 각각의 평균 연령은 73.2±5.7세, 78.2±8.3세로 통계학적으로 유의한 결과를 확인할 수 있었다. 이는 여러가지 요인에 의한 것으로 해석해 볼 수 있으며 우선 bisphosphonate를 복용하는 A군에서 B군에 비하여 같은 연령대에 비해 골질이 더 저하되어 있는 것이 원인으로 생각해 볼 수 있다. 따라서 같은 외력이 작용하더라도 더 젊은 나이에 같은 골절에 쉽게 노출되었을 가능성이 있다. 또한 연령이 낮을수록 수상전 보행정도, 활동반경 등의 범위가 넓어 외상에 쉽게 노출되었을 가능성이거나 연령이 낮을수록 건강에 대한 관심의 증가로 골다공증의 선별, 진단, 복용률이 높은 것에서 기인하였을 가능성이 있다.

대퇴골 전자하부의 골절은 외반력과 피질골의 혈류 부족으로 고정 실패 및 불유합의 빈도가 7-20%에 이르는 것으로 알려져 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 대퇴골 간부 골절은 비수술적 치료시에 불유합의 빈도가 31%에 이르는 것¹⁹⁾으로 알려져 있으며, 골수내정으로 치료한 경우들에서 술자의 기술과 골절의 유형에 따라 1-20%에 이르는 것²⁰⁻²⁵⁾으로 알려져 있다. 본 연구에서 불유합은 A군에서 2예(12%) 관찰되었으며 이는 기존의 연구들에서 알려져 있는 불유합의 빈도와 크게 상이한 결과는 아니었으며 A군과 B군의 비교 분석에서도 통계학적으로 유의한 결과를 얻을 수 없었다. 이는 A군과 B군의 추시기간의 차이 및 골유합 기간과 불유합의 빈도에 영향을 미치는 수술방법과 bisphosphonate 중단여부 등이 포함되지 않은 것에 따른 결과일 수 있다.

본 연구에서 제한점은 bisphosphonate를 먹는 전체 대상군에서 골절의 발생을 확인한 것이 아니라 골절이 발생

한 환자들에서 bisphosphonate의 복용력을 확인한 것이다. 이로 인하여 bisphosphonate가 얼마나 부전골절을 일으키는지 또는 방사선학적 변화를 일으키는지에 대한 연구가 이루어지지 못했으며 복용 기간과 방사선학적 변화와의 상관관계에 대하여 연구가 이루어지지 못하였다.

결 론

Bisphosphonate의 장기간 사용은 상대적으로 젊은 나이의 환자 군에서 대퇴골 전자하부 및 골간부의 비전형 골절을 유발할 수 있으며, 외측 피질골의 비후, 횡적 골절, 내측 피질골의 돌출 등의 특징적 소견을 보이고 반대측 피질골의 이상 소견을 흔히 동반한다. Bisphosphonate를 장기간 복용 중인 골다공증 환자에서는 비전형 골절에 대하여 주의를 기울여야 하겠다.

REFERENCES

1. Mashiba T, Mori S, Burr DB, et al. *The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib.* *J Bone Miner Metab.* 2005; 23 Suppl:36-42.
2. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. *Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles.* *Bone.* 2001;28:524-31.
3. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. *Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras.* *J Bone Miner Res.* 1998;13:581-9.
4. Gehrig L, Lane J, O'Connor MI. *Osteoporosis: management and treatment strategies for orthopaedic surgeons.* *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:1362-74.
5. Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. *Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution.* *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:349-53.
6. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. *An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy?* *Injury.* 2008;39:224-31.
7. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG. *Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use.* *J Orthop Trauma.* 2008;22:346-50.
8. Capeci CM, Tejwani NC. *Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy.* *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:2556-61.
9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. *Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1294-301.
10. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Peter R. *Low-energy femoral fractures associated with*

- the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. Drug Saf. 2009;32:775-85.*
11. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med. 2008;358:1304-6.*
 12. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop. 2009;80:413-5.*
 13. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996;348:1535-41.*
 14. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:4118-24.*
 15. Parker MJ, Dutta BK, Sivaji C, Pryor GA. Subtrochanteric fractures of the femur. *Injury. 1997;28:91-5.*
 16. Siebenrock KA, Muller U, Ganz R. Indirect reduction with a condylar blade plate for osteosynthesis of subtrochanteric femoral fractures. *Injury. 1998;29 Suppl 3:C7-15.*
 17. Sims SH. Subtrochanteric femur fractures. *Orthop Clin North Am. 2002;33:113-26, viii.*
 18. Vanderschot P, Vanderspeeten K, Verheyen L, Broos P. A review on 161 subtrochanteric fractures--risk factors influencing outcome: age, fracture pattern and fracture level. *Unfallchirurg. 1995;98:265-71.*
 19. Garland DE, Rieser TV, Singer DI. Treatment of femoral shaft fractures associated with acute spinal cord injuries. *Clin Orthop Relat Res. 1985;(197):191-5.*
 20. Winquist RA, Hansen ST Jr, Clawson DK. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases. *J Bone Joint Surg Am. 1984;66:529-39.*
 21. Kempf I, Grosse A, Rigaut P. The treatment of noninfected pseudarthrosis of the femur and tibia with locked intramedullary nailing. *Clin Orthop Relat Res. 1986;(212):142-54.*
 22. Webb LX, Winquist RA, Hansen ST. Intramedullary nailing and reaming for delayed union or nonunion of the femoral shaft. A report of 105 consecutive cases. *Clin Orthop Relat Res. 1986;(212):133-41.*
 23. Wu CC, Chen WJ. Treatment of femoral shaft aseptic nonunions: comparison between closed and open bone-grafting techniques. *J Trauma. 1997;43:112-6.*
 24. Canadian Orthopaedic Trauma Society. Nonunion following intramedullary nailing of the femur with and without reaming. Results of a multicenter randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A:2093-6.*
 25. Wolinsky PR, McCarty E, Shyr Y, Johnson K. Reamed intramedullary nailing of the femur: 551 cases. *J Trauma. 1999;46:392-9.*
 26. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res. 2010;25:2267-94.*
 27. Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunion. *J Orthop Trauma. 2007;21:557-70.*

Bisphosphonate 복용과 연관된 대퇴골 비전형 골절

성열보 · 최정윤 · 엄규섭

인제대학교 의과대학 상계백병원 정형외과학교실

목적: 대퇴골 전자하부 및 간부 골절 환자들을 후향적으로 분석하여 bisphosphonate 복용군과 비복용군간의 비전형 대퇴 골절의 빈도, 임상적 및 방사선적 특징의 차이를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 2001년 8월부터 2011년 10월까지 저에너지 대퇴골 전자하부 및 골간부 골절로 수술한 60세 이상 여자 환자 41명, 44예를 대상으로 bisphosphonate를 복용 한 A군(19명, 22예)과 복용 안한 B군(22명, 22예)으로 나누었다. 복용 기간, 전구증상 유무, 방사선 소견을 조사하고, 나이, 골밀도 검사, 골유합 기간, 불유합 유무를 비교 분석하였다.

결과: A군에서 평균 복용 기간 56.8개월(12-132개월), 전구증상 1예, 모두 외측 피질골 비후, 횡적 골절, 내측 피질골 돌출이 관찰되었고, 반대측 피질골 비후 소견 15명(17예)(77.3%)이었다. 나이는 A군 73.2세, B군 78.2세로 유의한 차이를 보였다($P=0.021$). 골밀도, 골유합 기간, 불유합 유무는 통계적 유의한 차이가 없었다.

결론: 대퇴골 비전형 골절은 외측 피질골 비후, 내측 피질골 돌출, 횡적 골절의 특징적 소견을 보이며 반대측 피질골 이상 소견을 동반한다. bisphosphonate를 장기복용 중인 골다공증 환자는 비전형 골절에 주의를 기울여야 한다.

색인단어: 대퇴골 전자하부, 골간부, 비전형 골절, Bisphosphonate