

ORIGINAL ARTICLE

Letrozole 사용 후 발생한 골 손실에 있어서
Zoledronic Acid의 역할송병주 · 차선욱 · 배자성 · 서영진 · 박우찬 · 김한성¹ · 오세정 · 김정수 · 정상설가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 외과 유방센터, 인제대학교 의과대학 일산백병원 ¹병리학교실

Role of Zoledronic Acid on Bone Loss by Letrozole

Byung Joo Song, Seon Wook Cha, Ja Seong Bae, Young Jin Seo, Woo Chan Park, Han-Seong Kim¹, Se Jung Oh, Jeong Soo Kim, Sang Seol Jung

Breast Center, KangNam St. Mary's Hospital, Departments of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul;

¹Department of Pathology, Ilsan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Goyang, Korea

Purpose: The aromatase inhibitors cause bone loss by estrogen depletion. Zoledronic acid (ZA) can prevent bone mineral density (BMD) loss associated with the use of aromatase inhibitors. Accordingly interest has arisen in measuring surrogate markers of bone resorption to monitor the response of treatment of BMD loss in place of a radiologic assessment. This study was designed to determine whether ZA would prevent bone loss that is known to occur with letrozole and identified surrogate markers of bone resorption in an animal model.

Methods: In ovariectomized or sham-operated rat, we administered ZA and letrozole to 5 different groups including: a sham operation control group (OC), a group in which an ovariectomy was performed followed by saline administration (OS), an ovariectomy with ZA treatment group (OZ), an ovariectomy with letrozole treatment group (OL) and an ovariectomy with ZA and letrozole combined treatment group (OZL). The levels of serum osteocalcin, serum bone alkaline phosphatase (BALP), serum calcium and urine N-telopeptide (NTX) and BMD were estimated and compared at the same periods for each group. The distinct microscopic findings of

proximal tibia at week sixteen were also compared.

Results: Significantly reduced levels of urine NTX and significantly increased BMD were measured in the OZ group. In the OL group no difference was seen in BMD in comparison to the OS group. However, a significant increase in BMD was measured in the OZL group. Urine NTX levels were measured and found to be lower in the OL group and significantly lower in the OZL group. Serum osteocalcin levels were similar to each other for each group. Levels of serum calcium and BALP were significantly lower in the OZL group than in the OS group.

Conclusion: The combination treatment with ZA and letrozole is effective in the inhibition of bone resorption and in the preservation of BMD. Measurement of serum osteocalcin, urine NTX, and BMD, levels are recommended as surrogate markers for determining the response for the treatment of bone loss. (*J Breast Cancer 2007;10:43-50*)

Key Words : Aromatase inhibitor, Bisphosphonate, Bone loss, Breast cancer, N-telopeptide

중심단어 : 골 손실, Bisphosphonate, 아로마타제 억제제, N-telopeptide, 유방암

서 론

책임저자 : 정상설

137-701 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원
외과 유방센터

Tel: 02-590-1346, Fax: 02-590-1406

E-mail : ssjung@catholic.ac.kr

접수일 : 2006년 11월 17일 게재승인일 : 2007년 2월 5일

*본 연구 과제는 2004년 한국유방건강재단 연구비 보조를 받음.

에스트로겐 수용체가 양성인 유방암 환자에서 타목시펜의 5년
사용은 내분비 보조요법의 표준으로 자리잡아 왔다. 그러나 내분
비 요법으로 3세대 아로마타제 억제제(letrozole, anastrozole,
exemestane)의 사용이 무병 생존율이 연장되는 좋은 치료 효과
를 보여, 타목시펜을 아로마타제 억제제로 전환하거나 대체하거

나 또는 연장하는 치료 방법이 자리를 잡아가고 있다. (1) 폐경 후 여성에서는 에스트로겐 부족으로 골 손실이 증가 되고 있는데, 폐경 후 유방암 여성에서 내분비요법은 이러한 골 손실의 변화를 더 심각하게 만든다. 이러한 변화를 중앙치료에 의한 골 손실(cancer-treatment-induced bone loss, CTIBL)이라고 한다. 아로마타제 억제제는 혈중 내 에스트로겐을 고갈시키므로 CTIBL은 타목시펜보다 아로마타제 억제제를 사용할 때 더 심하게 골 손실이 나타나 골절의 위험성이 증가한다. (1-5) CTILB는 골절의 위험성과 골다공증과 전이 관련 병적 골절 같은 골격-관련 사건(Skeletal-related events, SRE)을 증가시키므로, 이에 따른 의료비용의 지출은 SRE가 없을 때 비해 상당히 증가한다. (6, 7) 따라서 아로마타제 억제제 사용으로 나타나는 CTILB로 인한 골 손실에 의한 골절의 예방과 SRE를 줄이기 위해 새로운 치료 전략이 필요하다. 이를 위해 사용할 수 있는 약제가 bisphosphonate이다. ASCO (American Society of Clinical Oncology)의 권고안을 보면 아로마타제 억제제로 인한 골 손실은 예방할 수 있고 치료할 수 있으며, 골 전이와 관련 없이 골밀도를 유지하기 위해 모든 유방암환자에서 bisphosphonate (pamidronate 또는 ZA)를 사용하여 이득을 얻을 수 있다고 한다. (3, 8)

Bisphosphonate는 파골 흡수(osteoclastic resorption)을 억제하는 중요한 약제로 골다공증과 골 전이가 있을 때 사용한다. (9) 경구용 bisphosphonate는 폐경 후 여성의 골다공증 치료를 위해 사용되어 골 밀도를 증가시켜 골절을 줄일 수가 있었다. 간편하게 투여하고 강력하고 효과적인 주사용 제제로 가장 최근에 개발된 3세대 bisphosphonate인 ZA는 기존 1세대 etidronate에 비하여 10^4 - 10^5 배의 효과를 보이고, 작용기전으로는 근본적으로 파골 세포 생성(Osteoclastogenesis)을 억제하고, 파골 세포의 세포사를 조장하여 골 표면의 미세 환경을 변화시켜 직접 혹은 간접적으로 골 흡수를 억제한다. (10, 11) 또한 암세포에 직접 작용하여 골 표면으로 부착과 성장을 억제하는 항암효과가 있다는 보고가 최근 전임상적 연구에서 발표되었다. (12-14)

아로마타제 억제제 사용 후에 나타나는 골절은 삶의 질을 저하시킬 뿐만 아니라 의료 비용의 지출도 증가하게 된다. 따라서 아로마타제 억제제 사용과 함께 골 손실의 예방을 위한 전략이 필요하다. Bisphosphonate는 파골 세포(osteoclast)의 억제제로 골다공증이나 골 전이 치료에 사용되고 있어, 골 손실의 예방을 위한 전략에 bisphosphonate를 사용할 수 있다. (9, 14) 골 대사를 평가하기 위한 다양한 생화학적 예측인자(Surrogate marker)에 대한 관심이 많아지고 있어, 골 손실의 치료에 대한 반응 정도를 정확하게 평가할 수 있는 생화학적 표지자의 선택이 중요하다. 이에 해당하는 생화학적 표지자에는 혈청 osteocalcin, 혈청 bone alkaline phosphatase (BALP), 뇨 중 칼슘, hydroxyproline,

혈청 및 뇨 중 콜라겐 분해산물로 pyridinoline (PYD), deoxy-pyridinoline (DPD), 제 I형 콜라겐의 N-Telopeptide (NTX)와 C-Telopeptide (CTX)이 있으며, (15-17) 뇨 중에서 NTX와 CTX가 골 흡수를 예측하는 가장 정확하고 예민한 인자라고 하고 있다. (18)

이에 저자들은 bisphosphonate (ZA)와 아로마타제 억제제 (letrozole)를 함께 사용하여 골 손실을 줄일 수 있는지 확인하고, 이때 골 손실의 치료 정도를 적절하게 평가할 수 있는 생화학적 표지자를 알아보고자 하였다. 이러한 결과는 임상적으로 아로마타제 억제제 사용 시 발생할 수 있는 골 손실을 줄이기 위해 zoledronic acid를 함께 사용할 수 있다는 치료의 근거가 될 수 있다.

방 법

1. 연구 대상

본 연구에 사용한 동물들은 가톨릭대학교 의과대학 실험동물연구실 동물실험위원회에 승인을 얻어 사용하였다. 가톨릭대학교 의과대학 실험동물연구실에서 분양 받은 45마리의 성숙한 암컷 흰쥐(Sprague-Dawley, 체중 250-260 g)를 대상으로 환경 조절된(온도 $22 \pm 4^\circ\text{C}$, 습도 $65 \pm 5\%$, 조명 6:00 A.M.-6:00 P.M.) 실험동물 사육실에서 Stainless steel wire cage에 한 마리씩 분리 사육하였으며, 실험군은 임의로 배치하였다. 모든 식이와 탈이온수는 자유섭취방법으로 하였으며 실험에 사용된 모든 기구는 무기질 오염방지를 위해 0.4% EDTA (Ethylene diamine tetracetic acid)로 씻은 후 탈이온수로 세척하여 사용하였다.

2. 양측 난소 절제술

총 45마리의 성숙한 암컷 흰쥐 중 40마리를 대상으로 양측 난소 절제술을 시행하였다. 펜토탈소디움(thiopental sodium, 중외제약) 25 mg/kg를 복강 내 주입하여 전신 마취시킨 후, 양측 배복부의 털을 삭모하였다. 복외위에서 10% Betadine solution으로 수술 부위를 소독하여 무균조작 하에 수술을 시행하였다. 한 쪽 측배부 하방에 약 1.5 cm 가량 피부절개 후 근육, 복막까지 차례로 절개하여 복강 내로 진입하였다. 난소를 노출시킨 후, 3호 견사로 결찰하였다. 난소를 절제한 후 절개창은 복막, 근육, 피부순으로 봉합하였다. 반대측 난소도 같은 방법으로 절제하였다. 나머지 5마리는 같은 방법으로 수술하되, 복벽을 절개하여 복강 내로 진입한 후 난소는 절제하지 않고 다시 봉합하는 가장수술(sham operation)을 시행하였으며, 이 군을 대조군(OC)으로 하였다.

3. 약물 투여 및 실험군

모든 실험동물은 매주 1회 체중을 측정하고 체중의 변화에 따라

약물의 용량을 측정하였다. Zoledronic acid (Zometa®, Norvatis pharma, AG)는 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 주 1회 생리식염수에 용해하여 16주간 피하 주사하였다. Letrozole (Femara®, Norvatis pharma, AG)는 2 mg/kg를 매일 탈 이온수에 용해하여 16주간 경구 투여하였다.

난소절제 실험군은 투여 약물의 종류와 방법에 따라 다음과 같이 4군으로 구분하여 각각 10마리씩 임의로 배치하였다.

제 1군(OC): 가장수술(sham operation)군.

제 2군(OS): 난소절제 흰쥐에 생리식염수를 주 1회 16주간 피하 주사. (위약군)

제 3군(OZ): 난소절제 흰쥐에 ZA 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 주 1회 16주간 피하주사.

제 4군(OL): 난소절제 흰쥐에 letrozole 2 mg/kg를 매일 16주간 경구투여.

제 5군(OZL): 난소절제 흰쥐에 ZA 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 주 1회 16주간 피하주사하며 letrozole 2 mg/kg를 매일 16주간 경구투여.

4. 결과 분석

1) 대퇴골 골밀도 측정

Small animal total body option을 가지고 있는 dual energy X-ray absorptiometry (DEXA: Lunar® DPX-L, USA)를 이용하여 수술 전, 수술 후 8주, 수술 후 16주에 각각 세 차례 측정하였으며, 골밀도의 단위는 g/cm^2 이었다.

2) 혈청 생화학 표지자 측정

흰쥐 안와후방의 모세혈관에서 정맥혈을 채취하여 혈청 osteocalcin은 osteocalcin RIA kit (Biosource OST-IRMA®, RUE de co, Europe, USA)를 사용하여 면역방사계수 측정법에 따라 측정하였다. 혈청 칼슘은 항응고제가 처리되어 있지 않은 튜브에 채혈한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 얻은 혈청을 측정시액(Sigma chem. co. USA)과 분광광도계(Spectronic 601, Milton roy co. USA)를 사용하여 분석하였다. 혈청 BALP의 측정은 p-nitrophenylphosphate를 기질로 하여 ALP의 발색 정도를 보는 Bessey-Lowry법에 의해 측정한 TALP 중 BALP의 N-acetylglucosamine과 wheat germ agglutinin이 결합하여 침전하는 성질을 이용하여 Behr와 Barnert의 방법에 따라 측정하였다. (19, 20)

3) 뇨 생화학 표지자 측정

흰쥐를 4:00 P.M-8:00 A.M (다음날)까지 각각 격리하면서 시 험관에 24시간 소변을 채취하였다. 뇨 중 칼슘은 측정시액(Sigma

chem. co. USA)과 분광광도계(Spectronic 601, ilton roy c. USA)를 이용하여 측정하였다. 뇨 중 NTX의 함량은 NTX ELISA kit (OSTEOMARK® Ostex international, Inc. USA)를 이용하여 면역방사계수 측정법에 따라 측정하여, 뇨 크레아티닌 값에 대한 상대값으로 보정하여 계산하였다($\text{nM bone collagen equivalents (BCE)}/\text{nM creatinine}$).

4) 조직학적 검사

조직 검사를 위한 골 표본의 제작은 흰쥐를 희생한 후 경골 근위부를 이용하였다. 경골을 채취하여 부착되어 있는 연부 조직을 전부 제거한 후 10% 중성 포르말린 용액에 고정하였다. 무기질의 탈 석회화를 위해 10% nitric acid에 6시간 이상 침적하였다. 탈수와 파라핀 포매 후 경골 근위부에서 조직절편을 만들어 Hema-toxylin & Eosin 염색한 후 슬라이드를 만들어 광학현미경으로 골 수주(bone trabeculae)와 세포의 형태를 관찰하여 비교하였다.

5) 통계 분석

동일시점에서 각 군의 실험 결과를 비교하기 위해 측정치를 Mean \pm SD으로 표시하였고, Student's t-test와 ANOVA test를 사용하여 p 값이 0.05 이하인 경우를 유의한 차이로 간주하였다.

결 과

1. 체중의 변화

난소절제 수술 16주 후 각각 OS군이 49.6%, OL군이 49.5%, OZ군이 47.2%, OZL군이 42.1%로 평균 47.1%의 체중 증가를

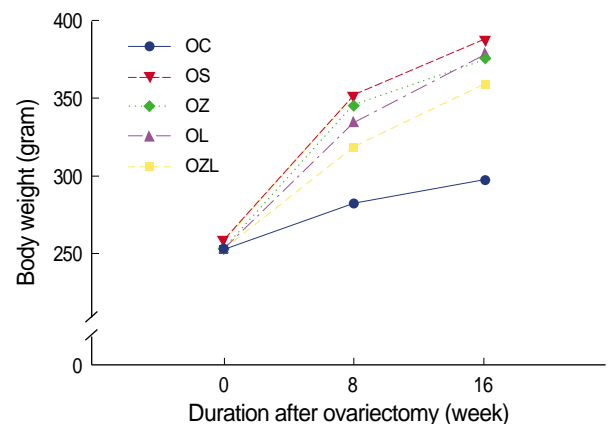


Fig 1. The changes of body weight in each group at the same periods. This graph shows change of body weight before operation, 8 weeks and 16 weeks after operation. In each group the body weight is increase significantly at 16 weeks after ovariectomy ($p < 0.05$).

보여 통계적으로 유의한 체중 증가율을 보였다($p<0.05$) (Fig 1).

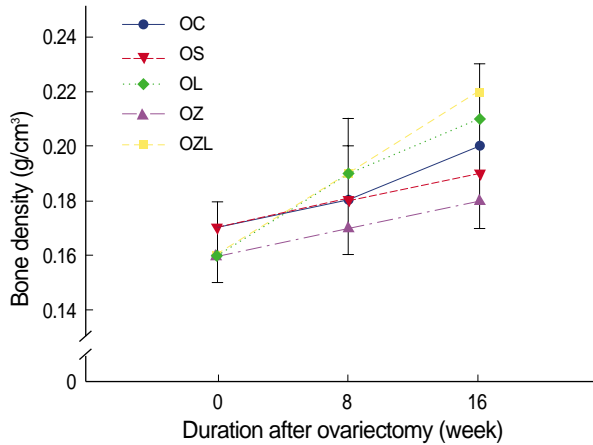


Fig 2. The changes of bone mineral density, femur in each group at the same periods: before operation, 8 weeks and 16 weeks after operation.

2. 대퇴골 골밀도의 변화

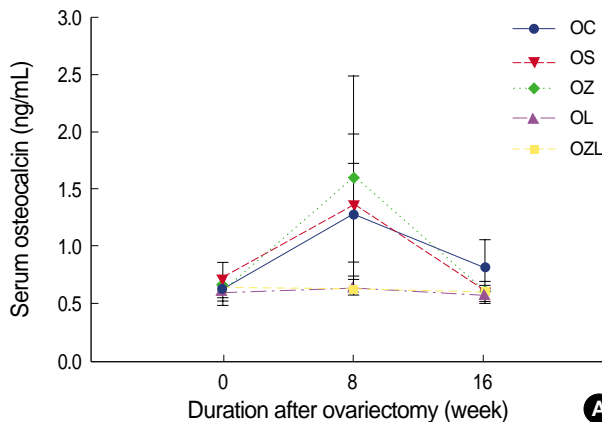
난소절제 수술 16주 후 OS군이 13.0%의 증가를, OL군이 10.5%의 증가를 보였고, OZ군은 31.3%의 증가를, OZL군은 35.0%의 증가를 보였다($p<0.05$). 그 중 Zoledronic acid를 투여한 군에서 유의하게 높은 골밀도 증가율을 보였다($p<0.05$) (Fig 2).

3. 혈청 osteocalcin 함량의 변화

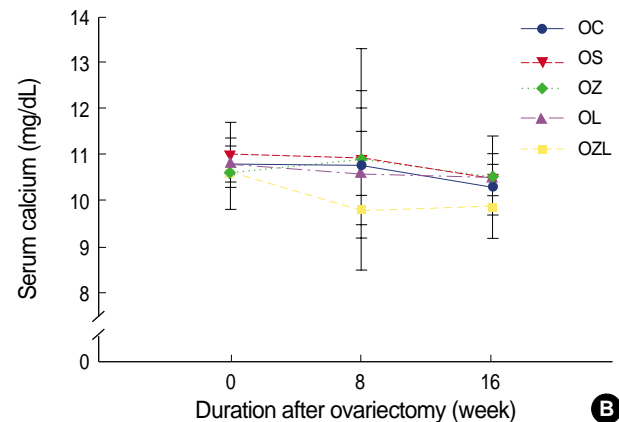
난소절제 수술 16주 후 수술 전에 비하여 OS군이 약 18.1%의 감소, OZL군은 약 9.2%의 감소, OL군이 약 1.7%의 감소를 보였으나, 각각의 실험군 사이에 큰 차이는 없었다(Fig 3A).

4. 혈청과 뇨 중 칼슘 농도의 변화

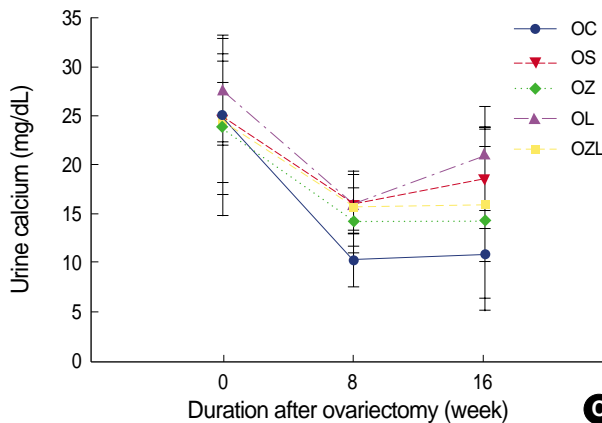
각각의 난소절제 실험군은 수술 전과 수술 16주 후 혈청 칼슘 농도에 큰 변화를 보이지 않았으며 정상범위를 유지하였다. 상대적으로 OZL군이 다른 실험군에 비하여 혈청 칼슘 농도가 의의있게 감소하는 경향을 보였으며, 뇨 중 칼슘 농도는 상대적으로 OZ군과 OZL군에서 다른 실험군에 비하여 뇨 중 칼슘 농도가 증가



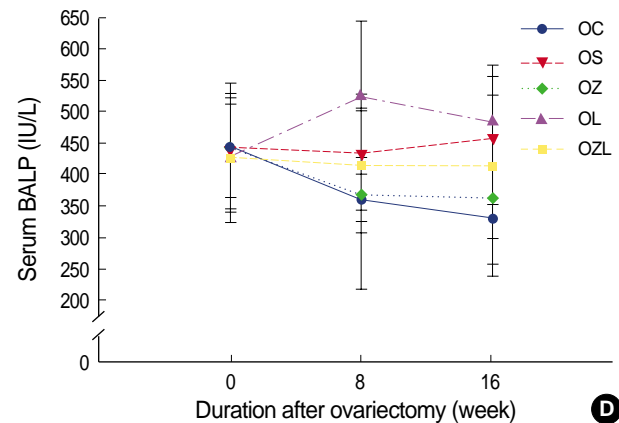
(A)



(B)



(C)



(D)

Fig 3. The changes of the concentration of serum biochemical markers, such as osteocalcin (A), serum calcium (B), urine calcium (C), BALP (D) in each group at the same periods: before operation, 8 weeks and 16 weeks after operation.

하는 경향을 보이지 않았다(Fig 3B, C).

5. 혈청 BALP 수치의 변화

난소절제 수술 16주 후 수술 전에 비하여 OS군이 약 3.5%의 증가를, OL군이 13.4%의 증가를 보였다. 반면에 OZ군은 약 19.1%의 감소, OZL군은 약 3.5%의 감소를 보여 Zoledronic acid를 투여한 군이 다른 실험군에 비하여 상대적으로 혈청 BALP 수치가 감소하고 있음을 알 수 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig 3D).

6. 뇨 중 NTX 수치의 변화

난소절제 수술 16주 후 수술 전에 비하여 OS군이 약 190.9%의

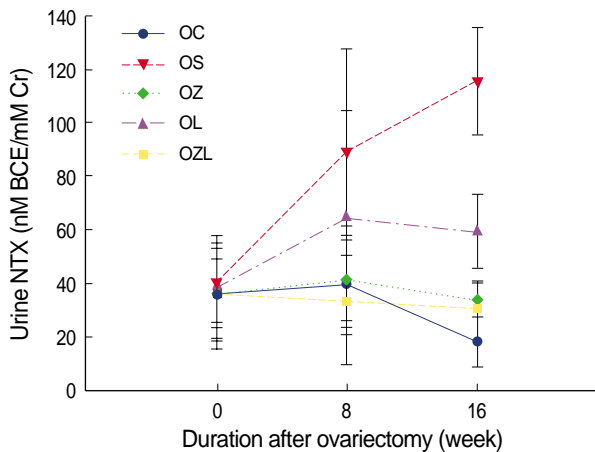


Fig 4. The changes of the concentration of urine biochemical marker, NTX in each group at the same periods: before operation, 8 weeks and 16 weeks after operation.

현저한 증가를, OL군이 약 55.9%의 증가를 보였다. 반면 OZ군이 약 6.6%의 감소, OZL군은 약 16.5%의 감소를 보여 Zoledronic acid를 투여한 군이 다른 실험군에 비하여 상대적으로 골 흡수가 적게 나타남을 확인할 수 있었다($p < 0.05$) (Fig 4).

7. 조직학적 변화

난소절제 수술 16주 후 실험군은 모두 경골 근위부의 해면골 (Cancellous bone) 소실이 나타났다. 그러나 OZ군과 OZL군은 다른 실험군에 비하여 골 손실이 적으며, 골 수주(bone trabeculae)의 증가가 있음을 보이고 있어, Zoledronic acid를 투여한 군이 상대적으로 골 흡수가 적게 나타남을 확인할 수 있었다(Fig 5).

고 찰

아로마타제 억제제(letrozole)를 사용하였을 때 나타나는 골 손실을 줄이기 위해 ZA를 함께 사용하여 이를 예방할 수 있는지를 확인하기 위해 난소를 절제한 백서를 이용하여 골다공증 모델을 만들어 실험을 하였다. Reid 등(21)은 351명의 폐경 후 여성에서 1년간 ZA를 투여한 결과 위약군에 비해 골밀도와 골 흡수 표지자의 증가가 있었음을 확인하였다. 저자들은 양측 난소 절제술을 시행하여 임의로 골다공증 모델을 만들어 위약과 ZA를 각각 단독으로 투여한 군을 비교하였다. 위약군에 비하여 ZA를 단독으로 투여한 군에서 유의하게 골 흡수가 적게 이루어져 골 흡수 예방에 치료효과가 있음을 확인하였다. 또, 저자들은 위약군과 letrozole을 단독으로 투여한 군 및 ZA와 letrozole을 병합하여 투여한 군을 추가로 비교한 결과, letrozole을 단독으로 투여한 군과 위약군간 골 흡수 정도에는 큰 차이가 없었으나, ZA와 letrozole을 병합하

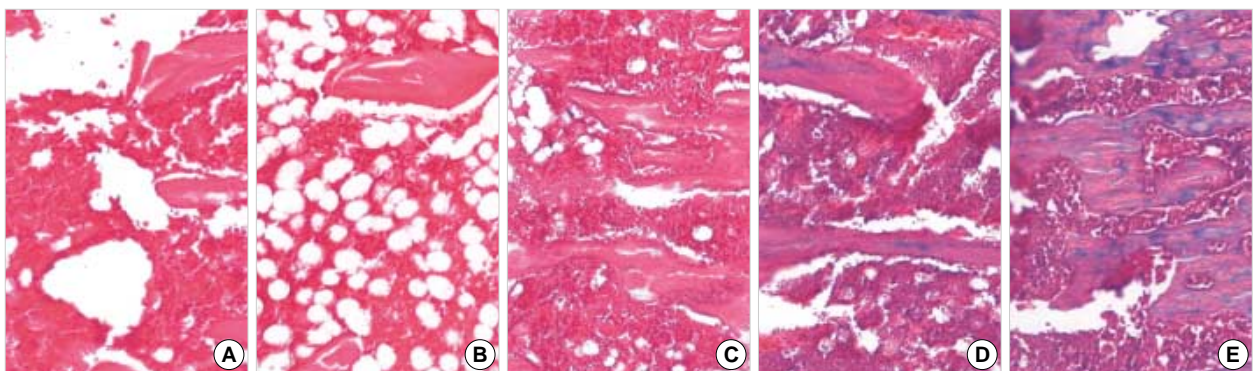


Fig 5. The distinct pathologic findings of proximal tibia in each group: OC (A), OS (B), OZ (C), OL (D) and OZL (E) at 16 weeks after operation (H&E stain, $\times 100$). The distinct histologic findings of proximal tibia in each group at 16 weeks after operation. OC (A) and OS (B): control and saline infusion group show similar thickness of bony trabeculae. OZ (C): Zoledronic acid infusion group reveals thickened bony trabeculae compared to OC and OS. OL (D): Letrozole group shows thinning of bony trabeculae. Some trabeculae reveals thinned and tapered ends (left lower corner). OZL (E): Both Letrozole and Zoledronic acid infusion group reveal markedly thickened bony trabeculae (H&E stain, $\times 100$).

여 투여한 군에서 현저하게 골 흡수가 적게 이루어지는 것을 볼 수 있었고, 이는 ZA를 단독으로 투여한 군에서의 치료결과보다 더 좋은 성적이었다. 이런 결과는 조기 유방암을 가진 폐경 후 여성에서 내분비 보조요법으로 letrozole을 사용하였을 때 ZA가 CTIBL을 예방할 수 있다는 임상시험(Z-FAST와 ZO-FAST)과 결과가 일치하는 것이다.(22-24)

Bisphosphonate로 골 손실을 치료한 후 치료 반응 정도를 평가하기 위해 효과나 비용 면에서 유용하지 않은 방사선 검사보다는 혈청이나 소변에서 생화학적 예측인자(Surrogate marker)를 측정하여 평가를 하려는 관심이 많아지고 있다. 생화학적 예측인자로 골형성 지표인 혈청 osteocalcin, 혈청 BALP와 골흡수지표로 노 중 칼슘, 노 중 hydroxyproline, 혈청 및 노 중 콜라겐 분해산물로 PYD, DPD, 제 I형 콜라겐의 NTX와 CTX이 있다.(15-17)

생화학적 표지자 중 혈청 osteocalcin은 Bone Gla (γ -carboxyglutamic acid)-protein으로 알려져 있다. 뼈 구조에서 Hydroxyapatite 및 칼슘과 단단하게 결합되어 있고, 골 대사에서 골 흡수가 증가하는 경우 이차적으로 골모세포의 활동이 증가하면서, 골모세포에서 그 합성이 증가되는 것으로 보고되고 있다.(25, 26) 골밀도 감소에 따른 골모세포의 감소와 파골세포의 활성도를 예민하게 감지할 수 있는 것으로 알려져 있으나, 정상적으로 골 형성이 이루어지는 성장기에는 그 역할에 한계가 있다. 저자들의 실험에서 혈청 osteocalcin의 함량은 난소절제 수술 8주 후 다른 실험군에 비하여 ZA를 단독으로 투여한 군에서 현저히 증가하였으나, 난소절제 수술 16주 후 각각의 실험군 사이에 큰 차이가 없었다. 이는 난소절제 수술 후 급격한 골 소실에 대한 골모세포의 활성이 활발하게 이루어지다가, 시간이 경과함에 따라 골다공증이 충분히 이루어진 후에는 골모세포의 활성이 감소하면서 나타난 것으로 보인다. 혈청 내의 칼슘 대사는 부갑상선 호르몬, 비타민 D, calcitonin의 상호조절로 대부분의 생리적 변화에도 불구하고 항상성을 유지하므로, 실험요인을 변화시켜도 정상범위 내에 있는 것으로 보고되고 있다.(27) 본 실험에서 역시 혈청 칼슘 농도는 가장수술 대조군을 포함한 모든 실험군에서 정상범위 내에 있었고, 이에 골 흡수의 예측인자로는 유용하지 않다고 할 수 있다. 또한 Zoladex를 사용한 군의 소변에서 칼슘의 분지가 줄어드는 것을 알 수 있었다. BALP는 혈중 ALP의 약 50% 정도만 뼈에서 유리되므로, BALP에만 특이적으로 작용하는 효소를 이용함으로써 BALP 수치를 측정하여 골형성 지표로 이용할 수 있다.(28, 29) 본 실험에서도 OZ군과 OZL군이 BALP의 감소를 보여주고 있어 ZA 투여군이 BALP의 수치가 상대적으로 낮음을 알 수 있었으나 통계적 유의성은 없었다.

최근 골 흡수의 지표로 주목을 받고 있는 NTX는 파골세포가 안정된 제 I형 콜라겐으로 구성된 뼈 기질을 분해할 때 소변으로

배설되는 콜라겐 분해산물인 Pyridinoline의 한 형태이다.(18) Woitge 등(30)이 보고한 바에 의하면 건강한 대조군에 비하여 골다공증 환자군에서 현저하게 혈중 및 노 중 NTX 수치가 증가하였으며, 진행성 유방암의 골 전이가 있는 환자군 역시 대조군에 비하여 유의하게 혈중 및 노 중 NTX 수치가 증가하였다. 혈중 NTX 수치의 변화는 노 중 NTX 수치의 변화와 마찬가지로 골 흡수 정도를 반영하였다.(16) 저자들의 실험에서도 가장수술 대조군이나 ZA를 단독으로 혹은 병합으로 투여한 실험군에 비하여 위약군에서 유의하게 노 중 NTX 수치가 증가하였고, 이를 통하여 노 중 NTX가 골 흡수의 예측인자로 의의가 있음을 확인하였다($p < 0.005$). 또한 실험군의 골밀도 검사 결과를 보면 ZA를 투여한 군에 유의하게 증가되어 있는 것을 볼 수가 있었다.

결론

본 실험을 통해 저자들은 ZA가 골밀도 증가와 골 흡수 억제에 효과적임을 입증하였으며, 이러한 결과를 볼 때 아로마타제 억제제로 인한 골 손실의 감소를 예방하기 위해 ZA를 사용할 수 있다는 실험적 근거로 볼 수 있다. 따라서 실제 임상에서 아로마타제 억제제와 ZA를 함께 사용하여 좋은 효과가 있을 것으로 기대된다. 골손실의 치료 정도를 평가하기 위한 골 흡수의 예측인자로 혈청 osteocalcin과 노 중 NTX가 생화학적 표지자로 의의 있었으며, 골밀도 측정 역시 유용함을 확인하였다.

참고문헌

1. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-10.
2. Mackey JR, Joy AA. Skeletal health in postmenopausal survivors of early breast cancer. *Int J Cancer* 2005;114:1010-5.
3. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-29.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast

- cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
5. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
 6. Harvey HA. Optimizing bisphosphonate therapy in patients with breast cancer on endocrine therapy. *Semin Oncol* 2004;31:23-30.
 7. Delea T, Langer C, McKiernan J, Liss M, Edelsberg J, Brandman J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004;67:390-6.
 8. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
 9. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-90.
 10. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10:1478-87.
 11. Lowik CW, van der Pluijm G, van der Wee-Pals LJ, van Treslong-De Groot HB, Bijvoet OL. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: the effect of a bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1988;3:185-92.
 12. Suzuki K, Takeyama S, Sakai Y, Yamada S, Shinoda H. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: inhibitory effects of bisphosphonates on the differentiation and activity of osteoclasts. *J Pharmacol Sci* 2006;100:189-94.
 13. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003;97:840-7.
 14. Green JR, Clezardin P. Mechanisms of bisphosphonate effects on osteoclasts, tumor cell growth, and metastasis. *Am J Clin Oncol* 2002;25:S3-9.
 15. Coleman RE. The clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002;94:2521-33.
 16. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005;23:4925-35.
 17. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 1997;30:573-93.
 18. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clinical Chemistry* 1994;40:2022-5.
 19. Behr W, Barnert J. Quantification of bone alkaline phosphatase in serum by precipitation with wheat-germ lectin: a simplified method and its clinical plausibility. *Clinical Chemistry* 1986;32:1960-6.
 20. Rosalki SB, Foo AY. Two new methods for separating and quantifying bone and liver alkaline phosphatase isoenzymes in plasma. *Clinical Chemistry* 1984;30:1182-6.
 21. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
 22. Brufsky A, Harker G, Beck T, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, et al. Zoledronic acid (ZA) for prevention of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (BCa) receiving adjuvant Letrozole (Let): Preliminary results of the Z-FAST trial. Presented at the 2004 San Antonio Breast Cancer Symposium 2004;[Abstract 1114].
 23. Brufsky A, Harker W, Beck J, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, et al. Zoledronic acid (ZA) effectively inhibits cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (BCa) receiving adjuvant Letrozole (Let): 12 mos BMD results of the Z-FAST trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:12.
 24. Davidson N, Neven P, Llombart A, Bundred N, Monnier A, DeBoer R, et al. Zoledronic acid in the prevention of cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women receiving letrozole as adjuvant therapy for early breast cancer. *Breast* 2005;14:44.
 25. Duda RJ Jr, O'Brien JF, Katzmman JA, Peterson JM, Mann KG, Riggs BL. Concurrent assays of circulating bone Gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:951-7.
 26. Coleman RE, Mashiter G, Fogelman I, Whitaker KD, Caleffi M, Moss DW, et al. Osteocalcin: a potential marker of metastatic bone disease and response to treatment. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1211-7.
 27. Heaney RP. How does bone support calcium homeostasis? *Bone* 2003;33:264-8.
 28. Ueda M, Inaba M, Okuno S, Maeno Y, Ishimura E, Yamakawa T, et al. Serum BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH. *Life Sci* 2005;77:1130-9.

29. Dresner-Pollak R, Mayer M, Hochner-Celiniker D. The decrease in serum bone-specific alkaline phosphatase predicts bone mineral density response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000;66:104-7.
30. Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck AV, Horn E, Ziegler R, et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999;14:792-801.