

졸레드론산을 투여한 다발성 골수종 환자에서 발생한 비전형적 대퇴골 전자하 골절: 증례 보고

An Atypical Subtrochanteric Femoral Fracture in a Patient with Multiple Myeloma Received Zoledronic Acid: A Case Report

정원주 • 나상봉 • 조환성* • 김준우 • 박일형

경북대학교 의학전문대학원 정형외과학교실, 경북대학교병원 정형외과, *서울대학교 의학전문대학원 정형외과학교실, 분당서울대학교 병원 정형외과

악성 종양 환자에서 졸레드론산과 같은 비스포스포네이트를 예방적으로 투여받은 경우 이와 관련한 비전형적 대퇴골 골절의 발생 위험성은 아직까지 명확하게 밝혀진 바가 없으며, 국내에 지금까지 보고된 예가 매우 드물다. 본 증례는 다발성 골수종 환자에서 고농도 졸레드론산을 지속적으로 투여받았던 환자에서 큰 외상의 병력 없이 우측 대퇴골 전자하 부위의 비전형적 골절이 발생한 경우로 폐쇄적 정복술 및 골수강 내 금속정 내고정술로 치료한 경험을 보고하고자 한다.

색인단어: 비전형적 대퇴골 골절, 다발성 골수종, 졸레드론산

전이성 골 종양은 골격계의 가장 많은 악성종양으로 알려져 있다. 최근 종양에 대한 치료가 발달함으로써 환자의 생존기간이 연장되고, 따라서 전이성 골 종양의 발생 빈도도 높아지고 있는 추세이며, 이로 인해 장골의 병적 골절의 발생도 증가하고 있다. 졸레드론산(zoledronic acid)은 악성 종양 환자에 있어, 골 전이 및 병적 골절 등의 골격계 합병증을 예방하기 위해 개발된 비스포스포네이트(bisphosphonate)로서 골다공증 치료제로도 사용되고 있는 정맥주사용 약물로, 주로 유방암, 전립선암, 다발성 골수종과 같이 골 전이가 빈발한 악성 종양 환자에 주로 많이 사용되고 있다.¹⁾ 졸레드론산은 기존의 비스포스포네이트와 같이 파골 세포(osteoclast)에 섭취되어 그 작용을 억제함으로써 약리작용을 일으키게 된다.

비스포스포네이트를 장기간 투여받은 환자들에서 발생하는 비전형적 대퇴골 골절에 대하여 보고된 바 있으며,²⁾ 이러한 골절은 특히 폐경 후 여성에게서 비스포스포네이트 복용과 관련한 잠재적 합병증의 하나로 인식되는 추세이다. 그러나, 악성 종양 환자에서 졸레드론산과 같은 비스포스포네이트를 예방적으로 투여

한 경우, 이와 관련한 비전형적 대퇴골 골절의 발생 위험성은 아직까지 명확하게 밝혀진 바가 없으며, 졸레드론산과 관련한 악성 종양 환자의 비전형적 골절은 국내에 지금까지 보고된 예가 매우 드물다. 이에 저자들은 다발성 골수종 환자에서 골격계 합병증을 예방하기 위해 고농도 졸레드론산을 지속적으로 투여받은 후 큰 외상의 병력 없이 우측 대퇴골 전자하 부위의 비전형적 골절이 일어난 증례를 보고하고자 한다.

증례 보고

69세 여성으로, 2003년 3월 다발성 골수종을 진단 받았으며, 본원 혈액종양내과에서 2003년 3월부터 10월까지 8차례에 걸쳐 초기 항암치료(VAD regimen : Vincristine, adriamycin, dexamethasone) 후, 2004년 2월 자가 조혈모세포 이식술을 시행 받았다. 이후 완전 관해 소견을 보였으나, 이식술 시행한 당해 8월 재발로 인하여 벨카드(velcade) 투여 및 유지 항암 화학 요법(TCD regimen : thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone)을 지속적으로 시행받던 중이었으며, 2006년 1월부터 2012년 5월까지 매일 졸레드론산(zometa®) 4 mg을 정주로 투여받던 환자이다.

2012년 3월경부터 간헐적인 우측 고관절 부위 통증을 호소하였는데, 본원 혈액종양내과에서 특별한 방사선 검사 없이 조메타 투여 및 대증 치료를 지속하며 경과관찰을 시행하였다.

2012년 6월 자택에서 앉았다 일어나려던 중 갑작스런 우측 고

접수일 2012년 10월 4일 심사수정일 2012년 11월 20일

게재확정일 2012년 11월 22일

교신저자 박일형

대구시 중구 동덕로 130, 경북대학교병원 정형외과

TEL 053-420-5634, FAX 053-420-6337

E-mail ihparkmdrip@gmail.com

관절부 동통을 호소하여, 응급실에 내원하였다. 내원시 시행한 단순 방사선 검사상 우측 대퇴골 전자하 골절이 확인되었으며, 찢기 모양의 비전형적 골절과 동반된 근위 대퇴 피질골의 비후가 관찰되었다(Fig. 1A).

병동 입원 후, 골절부위 자기공명 영상 검사 및 골 주사 검사를 시행하였으며, 골절 이외에 다발성 골수종의 전이성 병변은 확인할 수 없었으며(Fig. 1B, C), 수상 후 4일째 수술실에서 골절부위의 급속 냉동 조직검사(frozen biopsy)를 시행하여 염증성 육아조직과 동반된 출혈성 괴사 소견이 확인되었고(Fig. 1D), 동시에 폐쇄적 정복술 및 골수강 내 금속정 내고정술(cephalomedullary nailing)을 시행하였다(Fig. 1E). 수술 후 확인된 영구조직검사에서 동일한 결과를 보였으며, 현재까지 양호한 경과를 보이고 외래 통해 추시 관찰 중이다. 수술 후 3개월째 추시 관찰한 단순 방사선 사진상 골절부위에 가골(callus) 형성되어 유합이 진행되는 소견

이 관찰되었다.

고 찰

대퇴골 근위부, 특히 전자하부는 체중 부하가 높은 부위로, 피질골(cortical bone)의 치밀도가 높아져 있다. 따라서 큰 외상 없이 대퇴골 전자하 골절이 발생하는 경우는 드물며 비전형적인 경우로, 병적 골절의 가능성을 의심하여야 한다. 이와 같은 골절은 비정상적으로 골조직이 약해진 부위에 정상적인 부하가 지속적으로 가해지는 경우에 발생하며, 특히 골연화증, 골형성 부전증, 부갑상선 기능항진증 등 골 내 유기질의 밀도 감소 및 유연성 감소와 같은 다양한 원인 하에서 발생할 수 있다.

다발성 골수종을 비롯한 각종 전이성 골 종양은 골성 동통, 병적 골절, 척수 압박, 고칼슘혈증(hypercalcemia of malignancy) 등



Figure 1. (A) An atypical subtrochanteric femoral fracture was shown on simple radiograph. Note the cortical thickening of the proximal diaphysis of the femur. (B) There was no definite metastatic lesion but edematous infiltration and soft tissue swelling around the fracture site on T2 weighted image. (C) There was no definite tracer uptake on whole body bone scan except the fracture site. (D) There were no tumor cells on histologic examination. Note the hemorrhagic necrosis with inflammatory granulation tissue (H&E stain, $\times 100$). (E) Closed reduction and internal fixation with a cephalomedullary nail was performed.

을 일으킬 수 있다. 최근 악성 종양에 대한 내과적 치료의 발달로, 환자의 생존기간이 연장되어 전이성 골 종양의 발생 빈도도 높아지고 있는 추세이다. 더욱이, 환자들은 골성 동통이나 병적 골절을 치료하기 위해 수술 또는 방사선 치료를 받게 된다. 따라서 골전이 및 병적 골절, 특히 근위 대퇴골 골절은 의료 서비스 이용이 증가할 뿐만 아니라 골절 후 환자의 활동 능력이 감소되어 환자의 삶의 질을 심각하게 떨어뜨릴 수 있으며, 이로 인한 사회, 경제적 부담 또한 문제가 되고 있다.

정주 비스포스포네이트 제제는 골종양 환자의 골격계 합병증의 예방에 있어 적절한 치료 약물로 알려져 있는데, 골 전이 환자에게서 정상보다 높게 나타나는 혈중 칼슘치를 낮게 해주며, 통증 완화 및 용해성 골 병변(osteolytic lesion)의 재석회화(re-calcification)에도 도움이 된다고 보고된 바 있다.³⁾ 이들 중 졸레드론산은 비교적 최근에 개발된 강력한 비스포스포네이트 제제로, 골전이 등의 합병증 예방 및 진행된 악성 골 전이로 인한 골 용해성 병변에 대한 치료로도 이용되고 있다. 이 약물의 유용성과 안전성에 대해서 Rosen 등이 보고한 바 있으며,⁴⁾ 일부 연구에서 생명을 위협할 정도의 심각한 부작용은 없으나, 일시적 정주 후 증후군으로 고열, 전신근육통, 감기유사증상, 두통 및 관절통 등 이외에도 식도염, 신기능 저하, 하악골의 골괴사(osteonecrosis of the jaw) 등이 부작용으로 보고되고 있다.⁵⁾

졸레드론산을 포함한 비스포스포네이트는 골다공증에 의한 척추와 고관절 골절을 줄이기 위한 골다공증 치료약으로 많이 사용되고 있다. 골다공증이 동반된 여성 환자에서 비스포스포네이트 복용과 관련하여 비전형적 대퇴골 전자하 골절이 발생한 사례가 보고되고 있는데, 이와 같은 골절의 경우 방사선 사진상 전자하부의 외측 피질골 비후(cortical thickening), 횡골절(transverse fracture), 내측 피질골 골편(cortical spike)과 같은 특징을 보이고 있다.⁶⁾ Odvina 등은 알렌드론산을 수년간 사용한 환자들 중 비전형적인 골절이 발생한 9예에 대하여 보고하였으며,²⁾ 조직학적 분석 결과 모든 환자에서 골 형성이 심각하게 저하되어 있는 소견을 관찰할 수 있었다고 하였다. 비스포스포네이트가 저에너지 대퇴골 골절을 유발하는 기전으로는 골 조직내 무기질 함량의 변화, 골 교체의 억제, 미세손상의 축적 등과 관련된 것으로 알려져 있으며, 이들 기전은 상호 연관되어 있는 것으로 생각되고 있다.⁷⁾ 즉, 비스포스포네이트가 골 대사를 감소시킴으로써 골 조직의 질(quality) 저하로 인해 비전형적 대퇴골 골절이 발생하는 것으로 생각되고 있으며, 최근 이와 유사한 대퇴골 전자하부 및 간부의 비전형적 골절에 대한 보고가 점점 많아지는 추세이다.

악성 골전이 환자들은 골다공증 치료 시 보다 훨씬 높은 농도의 비스포스포네이트제제를 투여받게 된다. 미국 임상종양학회(ASCO)의 권고에 따르면 골 전이로 인한 골 파괴가 방사선학적으로 확인된 유방암 환자 및 다발성 골수종 환자의 경우, 매 3-4주마다 4 mg의 졸레드론산 투여를 권장하고 있다.^{8,9)} 본 증례도 이러

한 권고안에 따라 졸레드론산을 투여하던 사례로 고농도 비스포스포네이트의 장기간 투여시 비전형적 대퇴골 골절의 위험성이 일반적인 골다공증 환자보다 더 높을 것으로 생각된다. Puhaindran 등은 골전이가 동반된 327명의 악성 종양환자에게서 졸레드론산 투여 후 4예에서 비전형적 대퇴골 골절을 보고하였으며,¹⁰⁾ 골절의 통계적 유병율은 낮은 것으로 결론지었다.

본 증례에서처럼 악성 종양 환자에서 정주 졸레드론산 사용 후 피질골의 비후와 동반된 비전형적 대퇴골 골절의 발생시 수술적 치료를 요할 수 있으며 향후 불유합 혹은 지연 유합 등의 합병증이 동반될 수 있다. 따라서, 졸레드론산의 투여전 비전형적 대퇴골 골절의 가능성에 대한 충분히 고려해야 하며, 골절이 의심되는 경우 방사선 검사를 통한 확인이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A084177).

참고문헌

1. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer*. 2005;92:1869-76.
2. 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.
3. Body JJ, Baril R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *International Bone and Cancer Study Group*. *J Clin Oncol*. 1998;16:3890-9.
4. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-21.
5. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:325-43.
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. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC,

- Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res.* 2000;15:613-20.
8. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007;25:2464-72.
 9. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1221-7.
 10. Puhaindran ME, Farooki A, Steensma MR, Hameed M, Healey JH, Boland PJ. Atypical subtrochanteric femoral fractures in patients with skeletal malignant involvement treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:1235-42.

An Atypical Subtrochanteric Femoral Fracture in a Patient with Multiple Myeloma Received Zoledronic Acid: A Case Report

Won-Ju Jeong, Sang-Bong Na, Hwan-Seong Cho*, Joon-Woo Kim, and Il-Hyung Park

Department of Orthopedic Surgery, Kyungpook National University Hospital,

**Department of Orthopedic Surgery, Seoul National University Bundang Hospital*

Little literature exists about the risk of atypical femoral fracture in patients received zoledronic acid for prevention of skeletal metastasis. We report an atypical subtrochanteric femoral fracture in a patient with multiple myeloma received zoledronic acid. The patient was treated by closed reduction and internal fixation with cephalomedullary nailing.

Key words: atypical femoral fracture, multiple myeloma, zoledronic acid

Received October 4, 2012 **Revised** November 20, 2012 **Accepted** November 22, 2012

Correspondence to: Il-Hyung Park

Department of Orthopedic Surgery, Kyungpook National University Hospital, 130, Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

TEL: +82-53-420-5634 **FAX:** +82-53-420-6337 **E-mail:** ihparkmdrip@gmail.com