

## 비전형적 대퇴골 골절의 최신 지견

## 비전형적 대퇴골 골절의 약물치료

하용찬<sup>㉔</sup> • 이영균\* • 민병우<sup>†</sup>중앙대학교 의과대학 정형외과학교실, \*서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 정형외과,  
<sup>†</sup>계명대학교 의과대학 정형외과학교실

## Medical Treatment of Atypical Femoral Fracture

Yong-Chan Ha, M.D.<sup>㉔</sup>, Young-Kyun Lee, M.D.\*, and Byung-Woo Min, M.D.<sup>†</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, \*Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, <sup>†</sup>Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Unlike typical hip fractures, atypical femoral fractures occur at subtrochanteric or diaphyseal area. Characteristics of atypical femoral fractures include their location in the subtrochanteric region and femoral shaft, transverse or short oblique orientation, minimal or no associated trauma, a medial spike when the fracture is complete, and absence of comminution. Most important treatment of atypical femoral fractures is a rigid internal fixation. However, an atypical femoral fracture resulting from long-term use of bisphosphonate might occur as delayed union or nonunion. Some case reports on effectiveness of bone-forming agents in atypical femoral fractures have been reported. According to the reported researches, parathyroid hormone and strontium ranelate are known to be effective in rapid recovery of osteoporosis and fracture. However, additional well-designed research on effectiveness of bone-forming agents in atypical femoral fractures will be necessary.

**Key words:** femur, atypical fracture, bisphosphonate, medical treatment

## 서 론

노인 인구의 증가로 골다공증성 골절이 증가하고 있으며 이는 사회적인 문제가 되고 있다. 골다공증성 골절 예방을 위해 비스포스포네이트(bisphosphonate)계 약물들이 가장 많이 사용되고, 골절의 예방에 우수하고 안전한 결과들이 보고되고 있다.<sup>1)</sup> 이러한 약물들은 골의 무기질 성분에 침착되며, 침착된 골을 파골세포가 탐식할 경우 가수분해되지 않는 adenosine triphosphate analogue를 형성하여 세포에 독성을 나타내거나 파골세포 내에서 mevalonate pathway를 억제하는 등의 다양한 방식으로 파골세포의 활

성 감소 및 세포 사멸(apoptosis)을 초래해 골흡수를 줄이고 이를 통해 골밀도를 증가시키는 역할을 한다.<sup>2)</sup> 그러나 최근 골다공증 치료를 위해 장기간 비스포스포네이트를 사용한 환자에서 대퇴골 전자하부 혹은 간부의 비전형적 골절이 발생한다고 보고되고 있으며,<sup>3)</sup> 비스포스포네이트와 비전형적 골절과의 연관성, 정확한 병인 및 치료방법에 대하여 연구가 진행되고 있다. 비전형적 골절의 약물 치료에 대하여 집중적으로 관찰하고자 한다.

## 본 론

대퇴골 비전형적 골절은 언제가는 완전히 부러질 가능성이 높고 체중 부하 제한과 비스포스포네이트 제제를 중단한다고 하여도 잘 유합되지 않고 골절선이 유지될 수 있다. 비전형적 전자하부 피질골 반응이나 불완전 골절이 완전 골절로 진행할 가능성이 높

Received March 4, 2013 Revised April 14, 2013 Accepted April 23, 2013

Correspondence to: Yong-Chan Ha, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea

TEL: +82-2-6299-1577 FAX: +82-2-822-1710 E-mail: hayongch@naver.com

은 경우에는 예방적 내고정술을 권하는 경우가 많다. Ha 등<sup>4)</sup>은 14예의 전자하부 부전골절 환자 중 5예가 추시 중 완전 골절로 전이되어 수술적인 치료가 필요하였고, 5예는 부전골절이 진행하고 통증이 악화되어 예방적 고정술을 시행하여 합병증 없이 치료한 결과를 보고하였으며, 예방적 수술의 필요성을 언급하였다. Das De 등<sup>5)</sup>은 alendronate와 연관된 대퇴골 전자하부 골절 환자 12예를 보고하면서 이것이 양측성으로 오는 경향이 있으며, 대퇴골 외측 피질이 타원형으로 두껍게 되는 특징적인 방사선학적 양상으로 나타나고, 전구증상으로 통증이 선행된다고 하였다. 이러한 미세골절이 축적되어 그 임계점을 넘어서게 되면 구조적 불안정이 발생하게 되고 통증을 유발하며 결국에는 골절에 이르게 된다는 것이다. 위험군에서는 보다 적극적인 관찰이 필요하며, 스크리닝과 예방적 고정술의 필요성에 대해서도 언급하였다. 하지만, 최근 부전골절에 있어 약물적인 치료법에 대하여 증례를 중심으로 보고되고 있다.

## 1. 부갑상선호르몬(1-34 parathyroid hormone [PTH], teriparatide)

골다공증 치료의 목적으로 사용되는 부갑상선호르몬은 짧은 반감기 때문에 간헐적으로 투여하며 저용량을 사용함에 따라 뼈의 기저세포를 자극하여 골모세포로의 증식을 촉진시킨다. 또한 골모세포의 세포자멸사를 억제함으로써 골모세포에 의한 골형성 촉진 효과를 나타낸다. 부갑상선호르몬 치료의 초기에는 골형성이 급격히 증가되고, 이어지는 연계 현상에 의해 골흡수가 증가되는 변화를 나타낸다.

활성형의 부갑상선호르몬은 84개의 아미노산으로 구성되어 있다. 부갑상선호르몬의 생리적 작용은 칼슘과 인산의 조절이다. 부갑상선호르몬은 뼈의 골모세포(osteoblast)를 통한 작용으로 파골세포(osteoclast)의 활성도를 자극하기 때문에 골흡수를 촉진한다. 신장에서는 칼슘의 배설을 억제하고 칼시트리올(calcitriol)의 생성을 촉진함으로써 장에서 칼슘의 흡수를 조장하게 되므로 혈액의 칼슘을 증가시키는 것이 부갑상선호르몬의 주요 작용이다. 하지만 부갑상선 기능항진증 같은 질병에서도 해면골이 상대적으로 보존된다는 점이 부갑상선호르몬이 골다공증 치료제로 사용될 수 있다는 가능성이 제시되었다. 현재 골다공증 치료제로 사용되는 부갑상선호르몬은 현재 84개의 형태와 34개(1-34, teriparatide) 형태이다.<sup>6)</sup>

Neer 등<sup>7)</sup>에 의하면 1-34 PTH (teriparatide)를 사용한 군에서 척추 골절 및 비척추 골절이 대조군에 비해 65-69% 및 53-54% 정도 감소되었다고 보고하였으며 골생검에서 해면골량 및 해면골 연결성, 피질골의 두께 등이 증가되었다고 보고하였다. 또한 1-84 PTH를 사용한 TOP trial에서 골밀도가 유의하게 증가되었고 척추골절은 58% 감소효과가 관찰되었으나 비척추 골절의 감소는 관찰되지 않았다고 보고되었다.<sup>8)</sup> 하지만 골형성촉진제와 골흡수

억제제의 병합치료는 오히려 부정적인 영향을 미치기에 추천되지 않는다. 과거 비스포스포네이트를 복용하였어도 골형성 촉진제에 부정적인 영향을 미쳐 휴약기에 대한 의견도 제시되었지만, 골밀도 증가가 유의하게 있기 때문에 사용에 제한을 두지는 않는다. 부갑상선호르몬 사용 금기로는 성장하는 어린이, 임신 및 수유부, 고갈습혈증, 골육종, 전이성 골질환, 파제트 병, 뼈에 방사선 치료를 시행한 경우에는 허용되지 않는다.

## 2. 라넬산 스트론튬(strontium ranelate)

라넬산 스트론튬의 골형성 촉진 효과는 골모세포의 증식과 분화를 증가시키며 콜라겐 단백질과 비콜라겐 단백질의 생성을 증가시킴으로써 발생하고, 골모세포에 의하여 자극되는 파골세포의 생성억제 효과는 정확한 기전은 아직 모르지만 칼슘 감지 수용체(calcium sensing receptor)를 매개로 하는 기전이 작용할 것으로 생각한다.

스트론튬은 칼슘과 같이 주기율표상의 제2족에 속하는 금속이며 라넬산에 두 개의 스트론튬이 결합한 라넬산 스트론튬은 골형성을 촉진시키면서 동시에 골흡수를 억제하는 효과를 가진 독특한 골다공증 치료제로서 새롭게 인식되고 있다. 적절한 칼슘의 섭취와 소량의 라넬산 스트론튬의 사용은 난소를 절제한 생쥐 실험의 골생검 검사에서 정상 조직 소견을 나타내며 해면골의 증가와 파골세포 점유 면적이 감소되는 소견을 나타냈다. 하지만 라넬산 스트론튬은 체내 골조직에 대한 친화력이 높아 99%가 골조직에 존재하기에 골밀도 측정에서 다소 높게 측정되는 경향이 있음을 감안해야 한다.<sup>9)</sup>

폐경 후 여성 1679명을 대상으로 시행한 SOTI trial에서 요추 골밀도가 증가되고 골형성지표의 증가, 골흡수 지표의 감소가 관찰되었으며 척추 골절률은 12개월에 49%, 36개월에 41% 감소되었다고 보고되었다.<sup>10)</sup> 이와 마찬가지로 비척추 골절에 대한 연구도 진행되었고 treatment of peripheral osteoporosis study에서 비척추 골절을 16% 감소되었다고 보고하였으며 그 중 T-score -3.0 이하, 74세 이상에서 대퇴 골절을 36% 감소시켰으며 5년 연장한 결과 척추 골절은 24%, 비척추 골절은 15%, 대퇴 골절은 43% 감소되었다고 보고하였다.<sup>11)</sup>

## 3. 골절치유에서 부갑상선호르몬 및 라넬산 스트론튬의 역할

위 두 가지 약물은 현재 골다공증 치료제로 개발되어 사용되고 있으나 아직까지 골절치유에 대한 공식적인 적응증은 가지고 있지 않다. 하지만 여러 가지 임상보고와 동물실험에서 골절치유에 있어 긍정적인 효과가 있음이 보고되고 있다. Ellegaard 등<sup>12)</sup>은 부갑상선호르몬이 골절에 미치는 영향에 대한 여러 동물실험을 분석하였고 여러 동물실험에서 확인되었듯이 부갑상선호르몬이 골절치유에 긍정적인 효과를 주는 데에는 의심할 여지가 없다고 하였고, 사람에서도 좋은 결과를 줄 것이라 생각되지만 아

직 그 근거가 부족하다고 하였다. 최근 사람에서 시행한 임상보고 및 임상시험이 보고되고 있다. 2008년 Yu 등<sup>13)</sup>에 의해 대퇴 경부 골절이 발생한 심한 골다공증 환자에서 내고정 수술 후 골유합에 도움을 얻기 위해 부갑상선호르몬을 사용한 이후에 골절부위에 가골 형성이 일반적인 경우에 비해 일찍 발생함을 보고하였고, Aspenberg 등<sup>14)</sup>이 원위요골 골절 환자에서 부갑상선호르몬을 사용한 군에서 대조군에 비해 골절의 골유합 시기가 더 빠르다는 결론을 보고하였다. Peichl 등<sup>15)</sup>은 치골 골절 환자에서 부갑상선호르몬을 사용하였을 때 골절 치유의 시기가 더 빠르고 통증 감소 또한 빠르다는 것을 보고하였다. Oteo-Alvaro와 Moreno<sup>16)</sup>는 상완골 간부 지연유합에서 다른 수술적 치료 없이 부갑상선호르몬으로 골유합을 얻었다는 보고를 하여 수술이 필요하지 않은 골절 및 수술 후 골절 치료뿐만 아니라 불유합 및 지연유합에 대한 부갑상선호르몬 치료 가능성도 열어두었다.

Tarantino 등<sup>17)</sup>은 요골 골절과 중족골 골절에서 라벨산 스트론튬을 이용한 치료에 대한 보고를 하였으며 골형성을 촉진하여 좋은 임상결과를 나타내었다고 하였다. 2010년 Habermann 등<sup>18)</sup>은 부갑상선호르몬과 라벨산 스트론튬을 난소를 제거한 쥐에서 비교실험을 하였는데 가골 형성의 정도는 양측 모두 비슷한 정도로 대조군에 비해 증가하였으나 가골의 강도가 라벨산 스트론튬을 투여 받은 쥐에서 더 높게 측정되어 가골 형성 시 더 좋은 골질을 형성하는 것으로 생각된다고 보고하였다. 하지만 2011년 Quesada-Gómez 등<sup>19)</sup>의 보고에서는 부갑상선호르몬(1-84 PTH) 투여 시 라벨산 스트론튬 투여 시보다 골형성표지자의 수치가 더 빠르게 증가하고 높게 체크되었으며 이는 라벨산 스트론튬과는 다른 기전으로 골형성 및 재형성을 시행하기 때문이라고 하였고, 환자의 삶의 질도 부갑상선호르몬 투여 시가 더 높게 체크되었다고 보고하였다. 하지만 아직 정확한 기전을 알 수 없고 대규모 임상시험 등을 하지 않은 상황에서 선풍리 판단하는 것은 이르다고 생각하며 좀 더 충분한 연구결과가 나와야 할 것이라 생각한다. 또한 수술이 필요한 골절이나 하지 골절의 경우 그 효과에 대한 증거는 아직 부족한 상태로 생물학적 치유단계 이전에 골절의 치료 원칙인 해부학적 정복과 충분한 고정이 선행되어야 함을 잊지 말아야 할 것이다.

비스포스포네이트 사용 후 골형성이 과도하게 억제되어 발생하는 비전형적 대퇴골 골절에서 이러한 골형성촉진제가 효과 있을 것이라고 생각해 볼 수 있다. 하지만 비전형적 대퇴골 골절의 발생이 드문 것을 고려할 때 이를 연구하기는 쉽지 않다. 아직 대규모 임상연구가 진행된 것은 없으며 임상보고만 있다. 2011년 Carvalho 등<sup>20)</sup>이 비전형적 골절 3명에서 2명은 라벨산 스트론튬, 1명은 부갑상선호르몬을 사용하여 성공적인 골유합을 얻었다는 보고를 하였고 이를 통해 비전형적 골절에서도 위 약제를 사용하여 치료를 시도할 수 있다는 가능성을 좀 더 열었다고 할 수 있으며 대규모 임상연구를 통해 골형성 촉진제가 비전형적 대퇴골 골

절에 어떤 영향을 미치는지 증거를 만들 필요가 있으며 위 약제의 적응증을 넓히는 것이 필요하다.

## 결론

비전형적 부전골절이 발생하면 내고정을 통해 골절을 치료하는 것이 중요하지만 비스포스포네이트의 골형성 저하 효과에 의해 지연유합이나 불유합이 발생할 가능성이 있다. 이에 골형성이 억제되어 발생하는 비전형적 대퇴골 골절에서 골형성촉진제가 효과가 있을 가능성이 제기되고 있다. 현재까지 연구된 바에 의하면 부갑상선호르몬 및 라벨산 스트론튬이 골다공증 치유 및 골절의 빠른 회복에 도움을 준다고 알려져 있는데, 이는 골모세포의 형성, 분화, 활성화를 자극하고 기질의 형성을 촉진하고 골모세포 및 골세포의 자멸사를 막아 수명을 늘리는 것에 기인한다고 생각한다. 현재까지 골절의 치유에 대한 연구는 상당부분 진행되어 있으나 비전형적 골절에 대한 치료는 아직 걸음마 단계이다. 하지만 발생률이 드물어 이를 연구하기 쉽지 않은 것은 사실이다. 따라서 비전형적 대퇴골 골절에 대한 골형성촉진제의 효과에 대해서는 이런 문제점을 극복할 수 있는 좀 더 잘 디자인된 연구가 필요하다.

## 참고문헌

1. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99.
2. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011;49:34-41.
3. Kim KW, Kim SH, Park YG, Ha YC. Bone biopsy of atypical subtrochanteric fracture in patient with prolonged bisphosphonate therapy: a case report. *Korean J Bone Metab*. 2011; 18:131-5.
4. Ha YC, Cho MR, Park KH, Kim SY, Koo KH. Is surgery necessary for femoral insufficiency fractures after long-term bisphosphonate therapy? *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468: 3393-8.
5. Das De S, Setiobudi T, Shen L, Das De S. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92:679-86.
6. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int*.

- 2009;84:159-70.
7. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, 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.
8. Moen MD, Scott LJ. Recombinant full-length parathyroid hormone (1-84). *Drugs*. 2006;66:2371-81.
9. Sibai T, Morgan EF, Einhorn TA. Anabolic agents and bone quality. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:2215-24.
10. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, 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.
11. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2816-22.
12. Ellegaard M, Jørgensen NR, Schwarz P. Parathyroid hormone and bone healing. *Calcif Tissue Int*. 2010;87:1-13.
13. Yu CT, Wu JK, Chang CC, Chen CL, Wei JC. Early callus formation in human hip fracture treated with internal fixation and teriparatide. *J Rheumatol*. 2008;35:2082-3.
14. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res*. 2010;25:404-14.
15. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:1583-7.
16. Oteo-Alvaro A, Moreno E. Atrophic humeral shaft nonunion treated with teriparatide (rh PTH 1-34): a case report. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010;19:e22-8.
17. Tarantino U, Celi M, Saturnino L, Scialdoni A, Cerocchi I. Strontium Ranelate and bone healing: report of two cases. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2010;7:65-8.
18. Habermann B, Kafchitsas K, Olender G, Augat P, Kurth A. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int*. 2010;86:82-9.
19. Quesada-Gómez JM, Muschitz C, Gómez-Reino J, Greisen H, Andersen HS, Dimai HP. The effect of PTH (1-84) or strontium ranelate on bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis: results of a randomized, open-label clinical trial. *Osteoporos Int*. 2011;22:2529-37.
20. Carvalho NN, Voss LA, Almeida MO, Salgado CL, Bandeira F. Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2675-80.

## 비전형적 대퇴골 골절의 최신 지견

## 비전형적 대퇴골 골절의 약물치료

하용찬<sup>㉔</sup> • 이영균\* • 민병우†중앙대학교 의과대학 정형외과학교실, \*서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 정형외과,  
†계명대학교 의과대학 정형외과학교실

비전형적 대퇴골 골절은 외상이 없거나 경미한 외상으로 대퇴골의 소전자 직하부에서부터 과상부 직상부 부위에 수평 혹은 짧은 나선 골절의 형태로 분쇄골편 없이 완전 또는 불완전 골절(외측 피질골만 침범)이 발생하는 것을 특징으로 한다. 비전형적 부전골절이 발생하면 내고정을 통해 골절을 치료하는 것이 필요하지만 비스포스포네이트의 골형성 저하 효과에 의해 지연유합이나 불유합이 발생할 가능성이 있다. 이에 골절 치유력이 저하된 비전형적 대퇴골 골절에서 골형성촉진제의 효과에 대한 보고가 있다. 현재까지 연구된 바에 의하면 부갑상선호르몬 및 라벨산 스트론튬이 골다공증 치유 및 골절의 빠른 회복에 도움을 준다고 알려져 있다. 그러나, 비전형적 대퇴골 골절에 대한 골형성촉진제의 효과에 대한 충분한 연구가 부족하여 좀 더 잘 디자인된 연구가 필요하다.

**색인단어:** 대퇴골, 비전형적 골절, 비스포스포네이트, 약물치료

접수일 2013년 3월 4일 수정일 2013년 4월 14일 게재확정일 2013년 4월 23일

교신저자 하용찬

서울시 동작구 흑석로 102, 중앙대학교 의과대학 정형외과학교실

TEL 02-6299-1577, FAX 02-822-1710, E-mail hayongch@naver.com