

Journal of Korean Society of Spine Surgery



Analgesic Effects of Antiosteoporotic Drugs

Dong Ki Ahn, D.M., Ph.D., Won Shik Shin, D.M., Go We Kim, D.M.

J Korean Soc Spine Surg 2017 Mar;24(1):59-64.

Originally published online March 31, 2017;

<https://doi.org/10.4184/jkss.2017.24.1.59>

Korean Society of Spine Surgery

Department of Orthopedic Surgery, Gangnam Severance Spine Hospital, Yonsei University College of Medicine,
211 Eunju-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06273, Korea Tel: 82-2-2019-5410 Fax: 82-2-573-5393

©Copyright 2017 Korean Society of Spine Surgery

pISSN 2093-4378 eISSN 2093-4386

The online version of this article, along with updated information and services, is
located on the World Wide Web at:

<http://www.krspine.org/DOLx.php?id=10.4184/jkss.2017.24.1.59>

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Analgesic Effects of Antiosteoporotic Drugs

Dong Ki Ahn, D.M., Ph.D., Won Shik Shin, D.M., Go We Kim, D.M.

Seoul Sacred Heart General Hospital, Orthopedic Department

Study design: Literature review.

Objectives: To propose possible mechanisms of osteoporotic back pain and its management with antiosteoporotic drugs.

Summary of Literature Review: No general conclusion has yet been reached regarding whether osteoporosis without fractures can cause pain. Instead, only treatments for back pain without osteoporotic spine fractures have been reviewed in the previous literature. Although key studies of antiosteoporotic drugs have not investigated their analgesic efficacy, plausible mechanisms have been suggested.

Materials and Methods: The analgesic effects of antiosteoporotic agents available in Korea were reviewed.

Results: Rather than the long-term use of conventional analgesics or narcotics, antiosteoporotic drugs would be more beneficial because they can enhance bone strength and have fewer side effects. Both anabolic and antiresorptive agents available in Korea have been proven to have an analgesic effect against osteoporotic back pain, with or without fractures. Anabolic agents depend on skeletal effects. Among antiresorptive agents, bisphosphonates have both skeletal and extraskeletal mechanisms for analgesia. Calcitonin and selective estrogen receptor modulators mostly depend on extraskeletal effects. The order of analgesic strength for osteoporotic back pain is teriparatide > bisphosphonate > calcitonin. This implies that the analgesic effect of antiosteoporotic drugs primarily depends on their skeletal effects rather than on their extraskeletal effects. Moreover, because non-fracture osteoporotic pain has been recognized only in the spine, where fractures can occur without a sensible injury, pain may arise from undiscovered spine fractures.

Conclusions: Antiosteoporotic drugs ameliorate osteoporotic back pain. Their analgesic strength is proportional to their fracture prevention efficacy.

Key words: Osteoporotic pain, Analgesic effect, Anti-osteoporotic drugs

골다공증 환자의 통증 관리에 대해 논하기 전에 선결하여야 할 명제는 골절 없이 골다공증 자체만으로도 통증이 유발되는가 하는 것이다. 이 명제에 대해서는 여러 가지 가설이 제시되었지만 아직 완전한 합의에 이르는 못하였다. 골다공증성 통증은 세가지로 나눌 수 있다. 첫째는 골절이 발생하기 전 골 흡수가 발생시키는 점진적인 통증이다. 둘째는 골다공증성 골절이 발생했을 때의 급성기 통증이다. 셋째는 골 유합이 진행되면서 동반되는 변형, 근력 소실 그리고 반복되는 골절 등에 의해 장기간 지속되는 통증이다. 첫째의 통증조절을 위해서는 단순한 진통제보다 골량과 골질을 유지하면서 통증을 조절할 수 있고 장기간 사용해도 안전함이 담보된 약을 사용해야 한다. 둘째의 통증에는 즉시 발현되는 강력한 진통효과가 필요할 것이고 셋째는 상당 수준의 강도와 장기적으로 지속되는 진통효과가 있으면서 골 강도를 증가시킬 수 있는 약을 사용해야 할 것이다. 본 연구에서는 노인 인구에서 근골격계 통증의 특성과 골다공증과의 연관성을 검토하고 현재 국내에서 골다공증 치료에 흔히 사용되고 있는 약제들의 통증 조절 효과와 기전에 대해 고찰하여 골다공증으로 인한 통증의 장기적인 조절에 있어서 다양한 선택을 제시하고자 하였다.

골성 통증의 병태생리

나이가 증가함에 따라 일반적인 감각은 퇴행하여 자극과 통증에 둔감해 진다. 그러나 근골격계의 통증은 오히려 더 예민해지는 경향을 보인다.¹⁾ 고령에서는 골질과 골량이 감소하기 때문에 손상에 취약해지고 통증 발생의 기회가 증가하는 것은 당연한 일이다. 게다가 통증에 대한 감수성이 높아지게 되는데, 이는 연령이 증가할수록 척수의 하행성 억제제가 약해지고²⁾, 뇌에서의 통증 인지에 변화가 오기 때문이다.³⁾ 그리고 근골격계의 신경 분포는 나이가 증가해도 감소하지 않는다. Jimenez-Andrade 등이

Received: November 16, 2016

Revised: November 30, 2016

Accepted: February 13, 2017

Published Online: March 31, 2017

Corresponding author: Dong Ki Ahn, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic, Seoul Sacred Heart General Hospital, 259, Wangsan-ro, Dongdaemun-gu, Seoul, 02488, Rep. of Korea

TEL: +82-2-966-1616, **FAX:** +82-2-968-2394

E-mail: adk0208@hanmail.net

4개월, 13개월, 36개월령의 쥐를 대상으로 골량의 변화와 신경 분지의 밀도를 비교한 결과 골량은 연령이 증가할수록 점차 감소하였으나 신경분지의 밀도는 전혀 감소하지 않았다.⁴⁾

골다공증성 통증

골절이 되면 통증은 당연히 발생한다. 골절이 없는 상태에서 골다공증성 통증은 아직 완전한 합의에 이르지 못하였지만 가능한 기전은 다음의 세가지로 설명한다.

가. 골 신경분포의 변화

골 흡수가 진행되면 골수 내에 substance P와 calcitonin gene related peptide (CGRP) 등의 신경펩티드가 증가하여 통각에 과민해지고 TNF- α 와 같은 염증성 cytokine이 증가하여 자극에 과민 해진다. 이로 인해 골절이 없이도 통증이 유발된다.⁵⁾

나. 파골세포로 인한 주변의 산성화

정상 골에서는 골아세포와 파골세포의 활동성이 균형을 이루지만 파골세포의 활동성이 증가하는 암, 파제트 병, 섬유이형성증, 골형성부전 등의 병에서는 통증이 발생한다. 파골세포는 VH^+ -ATPase를 이용해 수소 이온을 방출하여 산성환경을 만들어 골을 하는데 이것이 산 감지 수용체를 활성화시켜서 통증의 감수성을 높게 된다.⁶⁾ 산성 환경이 염증을 발생시켜 통증을 유발하는 것은 이미 여러 분야에서 알려진 기전이지만 골다공증과 같이 전신적으로 서서히 진행되는 파골세포의 활동이 단독으로 통증을 유발할 수 있는 지는 아직 더 연구가 필요하다. 그러나 동물실험에서는 쥐에게서 파골세포의 활동성을 높임으로써 통증이 발생되었고 이는 파골세포의 활동성을 억제하는 약을 사용하여 감소시킬 수 있었다.⁶⁾

다. 만성화

다음은 골절로 인한 변형과 근력의 약화, 복합부위통증증후군과 같은 통증에 대한 만성적 감각이 원인이 될 수 있다

라. 골다공증성 통증에 대한 의문

골절이 발생하기까지 무기질의 소실이 대량으로 발생하는데 이 기간 동안은 증상을 느끼지 못하는 것이 보통이다. 무골절 골다공증성 통증에 대한 연구는 모두 척추와 관련된 것이고 여타 부위에서의 발생은 연구를 찾을 수 없는 것이 사실이다. 하지만 요통은 전체 인구의 80%에 이환되는 현상이어서 요통과 골다공증의 교집합을 골다공증성 통증으로 간주하는 것은 무리가 있다. 또한 골다공증성 척추 골절은 단순 방사선 검사로는 전혀 발견할 수 없는 경우가 많이 있기 때문에 요통이 있는 골다공증 환

자를 골다공증성 통증으로 인정하기가 어렵다. 실제로 요통의 일선 진료를 담당하는 정형외과 의사로서는 단순 방사선 검사로 진단되지 않는 척추 골절을 매우 흔하게 접하게 된다. 또한 골다공증성 통증이 왜 척추 이외의 곳에서는 나타나지 않는지 설명하기 어렵다. 그러므로 골절이 없는 골다공증성 척추 통증이란 진단되지 못한 척추의 골다공증성 골절을 의미할 수도 있다고 생각된다. 또한 폐경기 여성은 estrogen의 감소로 인해 spinal serotonergic system의 조절에 이상이 생겨 통각 과민 상태가 될 수 있는데 이것은 골다공증 자체의 통증과는 차이가 있다.

골다공증 약제의 효과

가. Bisphosphonate

Bisphosphonate의 효능을 평가하는데 핵심적 역할을 한 대규모의 장기연구들은 통증 호전에 대한 조사를 하지 않았다. 그러한 이유로 이 약제에 대한 진통효과의 분석은 매우 제한적이다. Bisphosphonate의 통증 조절 효과는 골에 대한 효과와 골외 효과가 모두 관여한다. 골 효과는 파골세포가 양성자 이온을 방출하여 주변을 산성화 시키는 작용을 억제함으로써 통증에 대한 감수성을 감소시킨다.⁶⁾ 장기적으로는 골 흡수를 감소시켜 골절을 예방함으로써 궁극적으로 통증을 감소시킨다.⁷⁾ 그러나 이러한 기전 외에도 골외 효과로 substance P와 calcitonin gene related peptide (CGRP)와 같은 neuropeptide의 생성과 염증을 유발하는 TNF- α 등의 작용을 억제하여 항통각(anti-nociception)과 소염(anti-inflammatory)의 약리작용을 갖는다.⁸⁾ 소염작용의 기전은 파골세포와 기원이 같은 단핵세포와 대식세포에 유사한 영향을 주어 이들이 생산하는 염증성 cytokine을 감소시켜 작용하게 된다.⁹⁾ 이와 더불어 항관절염(anti-arthritis) 효과가 있는 것으로 알려져 있는데 이는 활액막에 있는 대식세포의 사멸을 유도함으로써 효과를 발현한다.¹⁰⁾ 모든 bisphosphonate가 동일한 진통효과를 보이는 것은 아니다. 1 세대는 질소를 포함하지 않는 군으로 etidronate와 clodronate가 있다. 2 세대에 속하는 alendronate, risedronate 등은 질소를 포함시켜 골 흡수억제 능력이 향상되었는데 etidronate의 골 흡수억제 능력을 1로 했을 때 alendronate는 1,000배, risedronate는 3,300배에 해당한다. 그러나 골 흡수 억제 능력이 증가했다 해서 진통작용과 소염작용이 함께 증가하지는 않는다. 쥐를 이용한 실험에서는 골 흡수를 억제하는 용량에서 질소를 포함하지 않는 etidronate와 clodronate는 진통효과를 보였으나 질소를 포함하는 alendronate와 risedronate는 진통효과가 나타나지 않았다.¹¹⁾ 실제 골다공증 치료에 사용되는 용량으로 퇴행성 관절염 환자에게 투여했더니 etidronate는 진통효과를 보였으나 alendronate와 risedronate는 보이지 않았다.¹²⁾ 즉, 골다공증 치료에 사용되는 용량에서의 진

통소염 효과는 질소를 포함하는 군보다 질소를 포함하지 않는 1 세대 약제에서 더 월등하다 평가할 수 있다. 이러한 효과는 뇌에 통각을 감지하고 변환시키는 데 관여하는 transient receptor potential ion channels (TRPs)의 기능을 변환시키는 골외 효과에 의존하는 것으로 평가되며 골다공증성 통증을 감소시키는 것과는 구별해서 생각해야 한다.¹¹⁾

통증 관찰의 대상을 요통으로 제한하면 좀 더 큰 효과를 기대할 수 있다. 질소 포함 bisphosphonate 중 pamidronate를 만성 요통환자에게 용량을 30 mg에서 180 mg까지 30 mg 단위로 증가시키면서 투여했더니 180 mg 투여 군에는 6개월 후에 유의한 통증 감소를 보였다.¹³⁾ 또 다른 연구들에서는 Pamidronate¹⁴⁾와 risedronate¹⁵⁾ 모두 골밀도 증가 이전의 초기부터 요통의 감소 효과를 보였다. 즉 골다공증은 골절이 없이도 요통을 발생시킬 수 있고 이런 경우의 통증에는 bisphosphonate가 통증감소에 유효하다고 해석할 수 있다. 이러한 요통의 감소 효과는 투약 중단 후에도 일정기간 지속되어 골 흡수억제 효과와 같이 잔류효과(tail effect)를 보였다.¹⁶⁾

나. Teriparatide

Teriparatide는 인간의 부갑상선 호르몬이다. 간헐적 투여를 하면 골 효과로 골아세포의 생성을 촉진하여 신생골을 만들고 이어서 파골세포를 자극하여 골흡수를 일으키는데 이 두 효과 사이의 동화작용 기간(anabolic phase)에서 실제 골량이 증가하게 된다. Bisphosphonate와 달리 골 밀도의 증가와 골절의 감소 뿐 아니라 골 재형성(remodeling)에 의한 미소균열의 복구를 촉진하여 골질을 높임으로 통증을 감소시키고 궁극적으로 삶의 질을 높인다.¹⁷⁾ 미세구조 단위에서는 실제로 거시적 골절이 발생하는 것을 예방하기 위해 스스로 미소균열을 만들고 에너지를 골절선에서 멀어지는 방향으로 분산시키게 된다.¹⁸⁾ 그러나 이것들의 축적이 통증을 발생시키는 가에 대한 연구는 아직 없다. 다만 bisphosphonate는 골 재형성을 감소시켜 미소균열의 축적을 유발하는 반면 teriparatide는 골 재형성을 촉진하여 이를 복구시키는 차이가 있다. Teriparatide도 초기의 핵심 연구들에서 통증의 호전을 조사하지 않았기 때문에 대규모의 연구는 없다. 그럼에도 불구하고 요통의 감소 효과는 여러 임상연구에 의해 뒷받침되는데 주된 기전은 척추골절의 신규발생을 억제하는 것으로 추측된다.^{17,19)} 그러나 척추골절이 없는 경우의 요통에서도 감소효과가 인정되어 골외 효과가 있을 것으로 생각되는데 중추신경계에서 PTH의 수용체가 발견되고 이를 통해 통각을 조절하는 것으로 추측될 뿐이다.²⁰⁾ 흡수억제제와의 비교에서는 bisphosphonate와 raloxifene 보다 투약 기간과 투약 기간 후 상당 기간 까지 새로운 요통의 발생이 유의하게 적었다.^{19,21)} 여러 문헌을 종합하면 이러한 통증 발생의 차이는 골절의 예방 효과

와 공선(collinear)하는 것으로 평가되지만 직접 비교 연구는 아직 없는 실정이다.

다. Calcitonin

Calcitonin은 골 흡수를 억제하여 혈중 Ca^{++} 농도를 낮춘다. 그러나 아직 확실히 밝혀지지 않은 기전을 통해 진통효과를 보이는데 주로 중추신경계에 작용하는 것으로 추측된다. 그에 대한 근거로 calcitonin binding site를 대뇌와 뇌하수체에서 발견할 수 있다.²²⁾ 또한 진통효과의 발현이 투여 후 모든 골 대사 표지자의 변화보다 빠르게 나타나는데 이는 진통효과가 골에 대한 효과와는 독립적인 것임을 시사하는 소견이다. 또 다른 가설은 폐경 후 여성은 estrogen의 결핍으로 척수의 serotonergic system에 변화가 와서 통각과민 상태가 된다. Calcitonin은 serotonergic system을 재건하여 폐경 후 여성에게서 진통효과를 보이게 된다. 다른 약제들과 달리 초기의 연구들부터 통증의 호전을 조사한 연구들이 많았다. 투여 후 1주 이후부터 진통효과가 나타나고 골 효과보다 오래 지속된다. 효과의 발현이 빠르기 때문에 골다공증성 척추골절의 급성기에 사용할 수 있고 임상적 근거는 높다.²³⁾ 그러나 이는 척추골절의 초기에 통증조절을 목적으로 단기간 사용하는 요법이고 골절예방을 위한 사용은 효과에 대한 증거가 불확실한 반면 암 발생에 대한 고려가 있기 때문에 장기간의 사용은 삼가야 한다.²⁴⁾

라 Hormone replacement therapy

Estrogen은 골 흡수 억제 역할 뿐 아니라 신경조절(neuromodulation)의 역할이 있다. 척수에서 serotonin의 수용체를 조절하는 역할을 하는데 결핍이 발생하면 serotonergic system에 이상이 생겨서 폐경 후의 여성은 통각과민 상태가 될 수 있다. 그러므로 estrogen의 공급은 진통효과를 보여야 하나 임상적 증거에서는 요통은 이와 반대로 증가하였다. Estrogen은 결합조직에 대해서는 섬유아세포의 증식과 콜라겐의 생성을 억제한다. 이로 인해 이차적인 효과로 관절의 이완이 발생하게 되는데 골반 관절과 척추 후관절도 이완되어 오히려 요통을 증가시키는 원인이 되는 것으로 생각된다.²⁵⁾

마. Selective estrogen receptor modulator (SERM)

SERM은 골에서는 estrogen의 agonist로, 자궁과 유방에서는 antagonist로 작용한다. 그러나 정작 요통에 대한 영향을 결정할 수 있는 신경계와 결합조직에 대한 효과에 대해서는 아직 연구가 없다. 그러나 통증에 대한 임상연구에서 드러난 바에 의하면 요통 및 관절통을 감소시키는 작용이 인정되어 신경계에 대해서는 estrogen의 agonist 역할을 하는 것으로 추측된다.²⁶⁾

바. 약제간 비교

각 약제 간의 골외 효과는 서로 다르나 골 효과를 기준으로 하면 골 형성을 촉진하는 teriparatide와 골 흡수를 억제하는 bisphosphonate, calcitonin, SERM으로 나눌 수 있다. Teriparatide와 bisphosphonate는 핵심이 되는 대규모 연구에서 거의 통증의 호전 정도를 평가하지 않았다. 반면 calcitonin은 실제 골다공증 골절의 감소를 입증하지는 못하였으나 처음부터 통증의 감소에 초점을 맞춘 연구들이 많이 있고 또한 골성 통증 외의 통증에서도 효과를 입증한 연구들도 있었다.^{27,28)} 그러나 골다공증성 통증에서 직접 일대 일로 통증의 호전을 비교한 연구들을 보면 teriparatide > bisphosphonate > calcitonin 순이어서 골다공증성 통증을 호전시킬 수 있는 능력은 골 효과의 크기와 비례한다고 생각된다.^{29,30)}

요약

골절이 없는 골다공증의 통증은 통증 감수성의 변화와 파골세포에 의한 산성화로 설명할 수 있다. 그러나 오직 요통만이 언급되는 것을 보면 진단이 되지 못한 척추의 골절과 관련이 있을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 여성에서는 estrogen의 결핍으로 spinal serotonergic system의 변화가 오는 것이 원인일 수 있다. Anti-resorptive와 anabolic agent의 모든 약제가 임상적으로 효과가 인정된다. 장기적으로 골절의 빈도를 감소시켜 통증의 유발률이 감소하는 원론적인 효과 이외에 골절이 감소하기 전부터 나타나는 진통효과가 있어서 파골세포를 억제해 산성화를 막는 것과 골외 효과에 의한 진통효과도 있을 것으로 인정된다. 만성 요통과 달리 골절이 발생했을 경우 bisphosphonate가 비교적 초기부터 진통효과를 보이는 것은 이 때 왕성해지는 파골세포의 활동을 억제하여 산성화 되는 것을 예방하는 것과 관계될 것으로 추측된다. 초창기부터 통증조절 효과에 대해 연구가 많은 calcitonin은 진통효과가 큰 것처럼 보였으나 막상 골다공증성 통증에서의 직접 비교에서는 teriparatide > bisphosphonate > calcitonin순이었다. 약리작용상 잔류효과가 없는 teriparatide가 중단 후에도 진통 효과가 지속되는 것, 골절예방 효과가 큰 순서로 진통 효과가 큰 것을 고려하면 요통 감소의 핵심기전으로는 골 효과가 더 우선하는 것으로 생각된다.

현재까지의 문헌을 검토한 결과 각 단계의 골다공증성 통증에서 우선 선택이 될 수 있는 약제에 대한 저자들의 의견은 다음과 같다. 골절을 경험하지 않고 점진적 요통이 있는 상태는 골다공증 치료 상용량의 SERM 또는 질소 결합 bisphosphonate를 추천한다. 골절은 발견되지 않는데 중등도 이상의 통증이 만성적으로 지속될 때는 단기기간의 calcitonin과 장기기간의 bisphosphonate를 함께 사용하는 것이 더 큰 진통효과를 기대할 수 있다. 특히

류마티스성 관절염 등의 염증성 통증이 함께 있을 경우는 질소 결합이 없는 bisphosphonate가 더 큰 효과를 낼 수 있다. 골절이 발생한 초기 수일간은 강력한 진통제의 도움을 받는 것은 피할 수 없다. 그러나 이 같은 약들은 중장기적으로 사용하기에는 부작용의 부담이 크고 골 효과가 없어 향후 골절 예방을 기대하는 이중효과를 노릴 수 없다. 골절의 초기에는 calcitonin과 고용량의 pamidronate가 임상적 근거가 있다. Calcitonin의 단기 사용과 teriparatide의 장기 사용을 병용하면 더 큰 효과를 기대할 수 있다. 만성적인 통증과 추가골절의 위험이 높아진 상태에서는 질소 결합 bisphosphonate를 꾸준히 사용하던지 더 큰 효과를 위해서는 teriparatide를 사용하다가 골흡수 억제제로 전환하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Muraki S, Oka H, Akune T, et al. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:1137-43.
2. Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain*. 2003;101:155-65.
3. Cole LJ, Farrell MJ, Gibson SJ, et al. Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging*. 2010;31:494-503.
4. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, et al. The effect of aging on the density of the sensory nerve fiber innervation of bone and acute skeletal pain. *Neurobiol Aging*. 2012;33:921-32.
5. Gaus S, Moriwaki K, Suyama H, et al. Capsaicin treatment inhibits osteopenia and heat hyperalgesia induced by chronic constriction injury to the sciatic nerve in rats. *Hiroshima J Med Sci*. 2003;52:43-51.
6. Nagae M, Hiraga T, Wakabayashi H, et al. Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. *Bone*. 2006;39:1107-15.
7. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011;49:34-41.
8. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, et al. Effects of alendronate on metacarpal and lumbar bone mineral density, bone resorption, and chronic back pain in postmenopausal women

- with osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 2004;23:383–9.
9. Corrado A, Santoro N, Cantatore FP. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Joint Bone Spine*. 2007;74:32–8.
 10. Ceponis A, Waris E, Monkkenon J, et al. Effects of low-dose, noncytotoxic, intraarticular liposomal clodronate on development of erosions and proteoglycan loss in established antigen-induced arthritis in rabbits. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1908–16.
 11. Kim S, Seiryu M, Okada S, et al. Analgesic effects of the non-nitrogen-containing bisphosphonates etidronate and clodronate, independent of anti-resorptive effects on bone. *Eur J Pharmacol*. 2013;699:14–22.
 12. Fujita T, Ohue M, Fujii Y, et al. Comparison of the analgesic effects of bisphosphonates: etidronate, alendronate and risedronate by electroalgotomy utilizing the fall of skin impedance. *J Bone Miner Metab*. 2009;27:234–9.
 13. Pappagallo M, Breuer B, Lin HM, et al. A pilot trial of intravenous pamidronate for chronic low back pain. *Pain*. 2014;155:108–17.
 14. Pappagallo M, Breuer B, Schneider A, et al. Treatment of chronic mechanical spinal pain with intravenous pamidronate: a review of medical records. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26:678–83.
 15. Ohtori S, Akazawa T, Murata Y, et al. Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral fractures. *J Clin Neurosci*. 2010;17:209–13.
 16. Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R, et al. Long-term analgesic effect of clodronate in rodents. *Bone*. 2003;33:567–74.
 17. Iolascon G, Gimigliano F, Malavolta N, et al. Effectiveness of teriparatide treatment on back pain-related functional limitations in individuals affected by severe osteoporosis: a prospective pilot study. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012;9:161–5.
 18. Ritchie RO. How does human bone resist fracture? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:72–80.
 19. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2012;23:2141–50.
 20. Dobolyi A, Ueda H, Uchida H, et al. Anatomical and physiological evidence for involvement of tuberoinfundibular peptide of 39 residues in nociception. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:1651–6.
 21. Chhabra H, Malhotra R, Marwah S, et al. An observational study to assess back pain in patients with severe osteoporosis treated with teriparatide versus antiresorptives: An Indian subpopulation analysis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19:483–90.
 22. Fischer JA, Tobler PH, Kaufmann M, et al. Calcitonin: regional distribution of the hormone and its binding sites in the human brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:7801–5.
 23. Lyrithis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain*. 1999;15:284–9.
 24. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother*. 2013;47:1675–84.
 25. Musgrave DS, Vogt MT, Nevitt MC, et al. Back problems among postmenopausal women taking estrogen replacement therapy: the study of osteoporotic fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26:1606–12.
 26. Scharla S, Oertel H, Helsberg K, et al. Skeletal pain in postmenopausal women with osteoporosis: prevalence and course during raloxifene treatment in a prospective observational study of 6 months duration. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:2393–402.
 27. Gennari C, Chierichetti MS, Gonnelli S, et al. Migraine prophylaxis with salmon calcitonin: a cross-over double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 1986;26:13–6.
 28. Micieli G, Cavallini A, Martignoni E, et al. Effectiveness of salmon calcitonin nasal spray preparation in migraine treatment. *Headache*. 1988;28:196–200.
 29. Iwamoto J, Makita K, Sato Y, et al. Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22:2735–42.
 30. Songpatanasilp T, Mumtaz M, Chhabra H, et al. Back pain in patients with severe osteoporosis on teriparatide or antiresorptives: a prospective observational study in a multiethnic population. *Singapore Med J*. 2014;55:493–501.

골다공증 치료 약제의 통증조절 효과

안동기 • 신원식 • 김고위

서울성심병원 정형외과

연구 계획: 종설

목적: 골다공증성 요통의 발생기전의 제시와 골다공증 치료 약제를 이용한 통증의 조절

선행문헌의 요약: 골다공증이 골절과 무관하게 통증을 발생시킬 수 있는 가에 대해서는 가능성을 뒷받침하는 가설과 연구들이 있으나 아직 완전한 결론에는 이르지 못한 것이 사실이다. 지금까지의 연구들에서는 골절 없이 발생할 수 있는 골다공증성 통증으로는 요통만이 인정되었다. 골다공증 치료약제들의 핵심연구에서는 통증의 호전을 분석하지 않아 자료가 제한적이지만 통증을 감소시킬 수 있다는 근거는 다수 존재한다.

대상 및 방법: 국내에서 사용 가능한 골다공증 치료약제들의 진통효과에 대한 문헌을 조사하였다.

결과: 골절과 동반되었을 때의 강력한 급성 통증의 경우와 달리 임상적 골절 이전의 점진적이고 만성적인 통증은 일반 진통제를 사용하여 조절하려면 높은 빈도의 부작용을 고려해야 한다. 골량과 골질을 향상시켜 골절을 예방하는 골다공증 치료제가 이러한 통증을 감소시킬 수 있다면 보다 안전하고 효과적으로 골다공증성 통증을 치료할 수 있을 것이다. 국내에서 사용 가능한 골다공증 약제들은 골 형성 촉진제와 골 흡수억제제 모두 골절여부에 관계 없이 골다공증성 요통에 대해 임상적으로 통증조절효과가 인정된다. 골 형성촉진제는 주로 골 효과에 의존하고 골 흡수억제제 중 bisphosphonate는 골 효과와 골 외 효과 모두 인정되고 calcitonin과 selective estrogen receptor modulator (SERM)제제는 주로 골 외 효과에 의존하는 것으로 평가된다. 그러나 통증조절의 효과가 teriparatide > bisphosphonate > calcitonin 순서인 것을 고려하면 통증 조절의 효과는 골 에 대한 효과가 더 주요한 것으로 생각된다. 또한 통증의 부위가 외상의 인지 없이 골다공증성 골절이 발생할 수 있는 척추관련 부위에서만 인정되는 것을 고려하면 비골절성 통증은 인지되지 못한 척추의 골절에서 비롯될 수 있다는 가능성을 배제할 수 없다.

결론: 골다공증성 요통은 골다공증 치료약제를 사용하여 감소시킬 수 있다. 각 약제의 통증조절 효과는 골절예방의 효과에 비례한다.

색인 단어: 골다공증성 통증, 진통효과, 골다공증 치료약제

약칭 제목: 골다공증의 통증조절

접수일: 2016년 11월 16일

수정일: 2016년 11월 30일

게재확정일: 2017년 2월 13일

교신저자: 안동기

서울시 동대문구 왕산로 259 번지 서울성심병원 정형외과

TEL: 02-966-1616

FAX: 02-968-2394

E-mail: adk0208@hanmail.net