

골대사 약물과 골절 치료기전과의 상호 관계 (Anti-osteoporotic Drugs and Fracture Healing Mechanism)

양 규 현

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

서 론

고령화 사회로 접어들면서 과거와는 다르게 심한 골다공증을 동반한 환자들이 늘고 있으며 치료 시 심각한 합병증이 잘 동반된다. 고령으로 인하여 외상에 따른 전신회복이 느리고 여러 장기들의 기능도 감퇴되어 있으며 동반된 성인병의 종류도 다양하다. 정형외과로서 가장 문제시되는 것은 골절의 치유 능력과 고정력이다. 현재까지 여러 논문에서 다양한 결과를 보고하고 있지만 전반적으로 고령에서는 미분화 중배엽세포의 수가 감소하여 골형성 능력이 있는 세포로의 전환도 감퇴되는 것으로 보고되고 있으며 결과적으로 골절 치유에는 보다 긴 시간이 요구되는 것으로 알려져 있다. 수술을 진행하는 외과로서 골다공증 환자에서 가장 문제가 되는 것은 골절 치유 시간이 길기 때문에 고정력을 오랫동안 유지하여야 하는데 골다공증 환자에서는 골질의 약화로 인하여 오히려 고정력이 더 감소하는 것이다. 그 동안 잠금 금속판의 개발은 이런 의미에서 큰 진보라고 이야기할 수 있다. 또한 골다공증이 동반된 환자는 골절 치료와 함께 골다공증도 함께 치료하여야 하기 때문에 골절치료 기전과 약물과의 상호 관계를 이해하는 것이 중요하다^{4,6)}.

골다공증 치료제는 크게 골 형성제와 골 흡수 억제제로 구분되며 우리나라에서 처방되는 약제의 50%는 골 흡수를 억제하는 비스포스포네이트 제제이다.

비스포스포네이트 제제

Pyrophosphate와 유사한 분자구조를 가지는 비스포스포네이트 제제는 이소성 골화를 억제하는 ethidronate로 잘 알려져 있는데 구조식에 질소를 포함하게 되면서 강력한

골흡수 억제 능력을 가지게 되었다. 2세대 비스포스포네이트 제제로는 대표적으로 alendronate, risedronate 등이 있으며 mevalonate pathway에서 farnesyl pyrophosphate synthetase를 억제함으로써 GDP 분자의 prenylation이 차단되어 파골 세포가 ruffled border를 형성하지 못하고 세포 자연사를 촉진시킨다고 한다. 비스포스포네이트 제제는 hydroxyapatite 분자와 강하게 결합하며 그 결합력에 따라서 주 1회, 월 1회, 년 1회 요법도 가능하다. 현재 zoledronate가 가장 강한 친화력이 있다고 알려져 있으며 년 1회 주사 요법이 가능하다 (Fig. 1).

1. 가골을 형성하는 치료법을 선택하는 경우 (Indirect Bone Healing Mechanism; 석고 고정술, 견인술, 금속정 삽입술, MIPO)

일반적으로 약리적 농도의 비스포스포네이트 제제는 가골 형성을 크게 방해하지 않는다고 한다. 그러나 연골화 골화 과정 중 석회화된 연골의 제거가 불완전하기 때문에 가골의 크기는 커지며 그 질은 감퇴되는 것으로 알려져 있는데 bending moment of inertia는 외경의 4승에서 내경의 4승을 제한값에 비례하기 때문에 비스포스포네이트 제제의 사용으로 인한 가골 외경의 증가는 가골의 골질 감소를 잘 보상한다고 판단되며 실제로 생역학적 실험에서도 그 차이는 없는 것으로 알려져 있다 (Fig. 2)⁴⁾. 하지만 골절이전에 장기적으로 비스포스포네이트 제제를 투여한 환자에서는 때로는 frozen bone처럼 골아세포, 골세포, 파골세포 등이 관찰되지 않고 유골 (osteoid)도 관찰되지 않으며 불유합으로 진행되는 사례가 종종 보고되고 있다⁹⁾. 동물 실험에서는 과 용량을 사용하면서 골절 치료 기전을 방해하는지 관찰하였으며 일부 실험에서 척추 유합이나 골절 치료가 지

통신저자 : 양 규 현

서울시 강남구 도곡동 146-92
강남세브란스병원 정형외과
Tel : 02-2019-3414 • Fax : 02-573-5393
E-mail : kyang@yuhs.ac

Address reprint requests to : Kyu Hyun Yang, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Gangnam Severance Hospital,
146-92, Dokok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel : 82-2-2019-3414 • Fax : 82-2-573-5393
E-mail : kyang@yuhs.ac

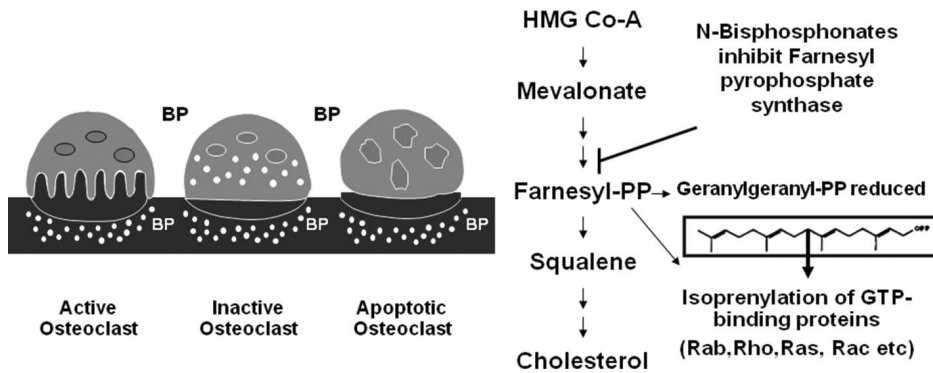


Fig. 1. Molecular mechanism of action of bisphosphonate.

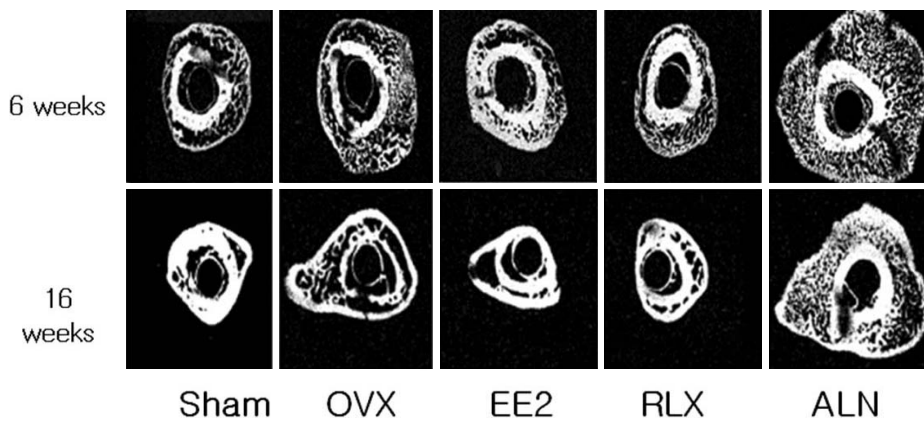


Fig. 2. Alendronate increases the callus size compared to control (OVX-ovariectomy), EE2 (estrogen) and RLX (raloxifen).

연된 결과가 보고되고 있다. 그러나 전반적으로 시중에 판매되는 비스포스포네이트 제제는 가골 형성을 직접적으로 억압하지는 않는다고 판단되며 따라서 골절 치료 후 조기 투여는 금기사항이 없는 한 가능하다고 생각된다. 하지만 비스포스포네이트 제제는 분명히 재형성을 지연시키며 골유합 후 잉여 가골의 제거와 골수강 재형성 등 최종적인 방사선학적 골유합은 지연시킨다고 보는 것이 타당하다¹¹⁾.

2. 가골을 형성하지 않는 골절 치료 기전을 사용하는 경우 (Direct Bone Healing Mechanism; Open Anatomical Reduction and Rigid Internal Fixation)

해부학적으로 골절부를 정복하고 지연 나사 등을 이용하여 골절부에 2% 이내의 strain이 발생하도록 견고한 내고정을 시행한 경우에는 골절부에 가골이 형성되지 않으며 골절부는 multicellular remodeling unit에 의하여 직접적으로 골절 주변부의 손상된 뼈를 제거되고 새로운 osteon으로 재형성이 이뤄진다. 이때 터널을 만드는 선두에는 파골세포들이 있으며 파골 세포가 손상된 뼈를 제거하면 그 뒤를 이어서 골아 세포가 새로운 osteon을 형성하기 때문에 조기 비스포스포네이트 제제의 투여는 바람직하지 않다고

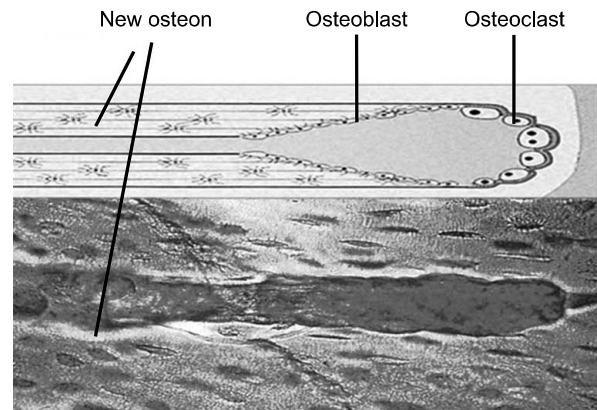


Fig. 3. Structure of multicellular remodelling units.

생각한다 (Fig. 3). 또한 골유합이 이뤄졌다고 판단되는 경우에도 비스포스포네이트 제제를 투여한 환자에서는 금속판의 제거를 보류하거나 시행하지 않는 것도 현명한 판단일 수 있다. 장기간 비스포스포네이트 제제를 투여받은 환자에서 직접 골치유가 얼마나 지연되는지는 아직 알려진 바가 없으며 다만 이론적으로는 다소 지연될 것으로 추정하고 있을 뿐이다.

3. 신연 골형성 (Distraction Osteogenesis)

가골 신연술은 골 결손이 있거나 하지 부동술을 치료하는데 매우 긴요하게 사용되지만 소아를 제외하고는 골형성 능력이 빠르지 못하여 장기간의 외고정 혹은 내외 고정술이 필요하다. 특히 신연 과정에서는 흡연, 비스테로이드성 소염제 등의 장기 투여는 골형성 능력을 감퇴시키기 때문에 피해야 한다. 비스포스포네이트 제제는 이렇게 골형성이 지연되는 환자에게 있어서 rescue regimen으로 활용되고 있으며 pamidronate과 같은 주사제가 많이 사용된다 (Fig. 4)⁵⁾.

4. Bone Ingrowth

대퇴골 경부 골절의 치료에 많이 사용되는 인공 고관절 전 혹은 반치환술에서 대퇴 스템의 고정에는 매우 중요한데 현재 많은 제품에서 bone ingrowth system을 사용하고 있

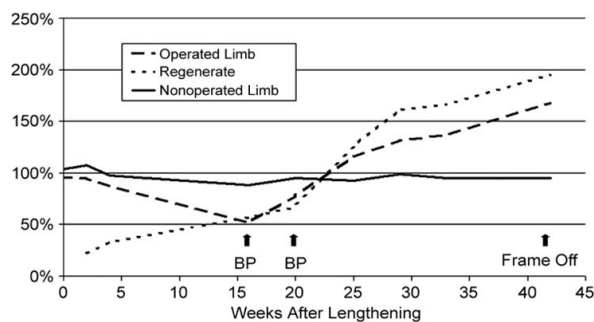


Fig. 4. Bisphosphonate rescue regimen in case of delayed bone formation after osteotomy and distraction.

다. Zoledronate를 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 bone ingrowth가 2배 정도 증가하였다고 하며 대퇴 스템에 hydroxyapatite를 coating하고 zoledronate를 첨가한 경우에는 pull out strength가 현저히 증가되는 것을 알 수 있었다 (Fig. 5)³⁾. 이와 같이 일부 비스포스포네이트 제제는 골 흡수 억제뿐만 아니라 약하지만 골형성을 촉진시키는 능력이 있는 것으로 알려져 있으며 zoledronate가 대표적인 약제이다. 고관절 주위 골절 환자에서 치료 후 zoledronate를 3년간 (연 1회 3회 투여) 투여한 결과 사망률을 28% 감소시켰다고 하는데 이런 환자군에서 대퇴 스템의 고정력도 증가시키면 더 좋은 결과를 기대할 수 있기 때문이다. 또한 전사부 골절 환자를 외고정 기기로 치료한 경우 alendronate를 투여한 군에서는 해면골에 삽입한 외고정 판을 제거하는데 더 많은 torque force가 필요하였다고 하며 이는 골다공증이 심한 환자에서 조기 약제 투여로 고정력을 향상시킬 수 있다는 의미로 중요하게 평가되고 있다⁸⁾. 다만 zoledronate의 임상 실험에서는 고관절 골절 치료 후 곧바로 약제를 투여하는 것 보다는 수주간 지연시키는 것이 더 좋은 결과를 가져왔다고 보고하기 때문에 사용 목적에 따라 투여 시기를 조절함이 바람직하다고 생각한다.

1) 비스포스포네이트 제제와 골절 치유 기전의 요약

비스포스포네이트 제제는 골흡수 억제제로 분류되며 일반적으로 골절 치유를 지연시키지는 않는다고 알려져 있다. 하지만 비스포스포네이트 제제를 장기간 복용한 환자는 골내에 다량의 비스포스포네이트 제제가 흡착되어 있어서 일부 환자에서는 골 강도를 떨어뜨리고 골절 치유도 지연시킬 수 있다고 보고하고 있다. 따라서 가능하면 특별한 위험인자가 존재하지 않는다면 약 5년간 투여후에는 잠시 투약을 중단할지 혹은 지속적으로 투여할지를 판단하여야

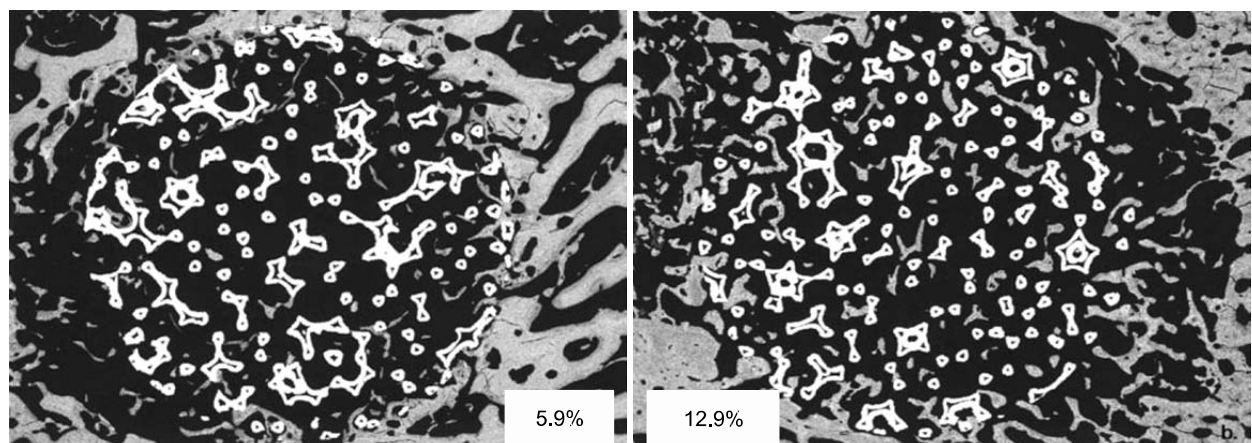


Fig. 5. Zoledronate enhances bone in-growth in porous implant.

한다. 최근에는 비스포스포네이트 제제의 골 형성 자극에 대하여 활발히 연구가 진행중이며 그 동안 실험실 *in vitro* 실험에서 CBF, BMP 등의 발현이 증가되었다는 보고가 있었고 zoledronate를 흡착시킨 hydroxyapatite에서 bone ingrowth가 증가되었다는 동물실험은 매우 고무적이다. 특히 임상에서 최근 MIPO (최소 침습적 금속판 내고정술)술식을 많이 사용하고 있는데 골절 간격이 있는 경우 비스포스포네이트 제제의 조기 투여는 판과 뼈 사이의 고정력을 향상시킨다고 알려져 있다. 또한 비체중 부하에 따른 골소실도 예방하기 때문에 특별한 제한이 없는 한 골다공증이 동반된 골절 환자에서는 전신 상태가 호전되면 조기에 비스포스포네이트 제제의 투여를 권장한다.

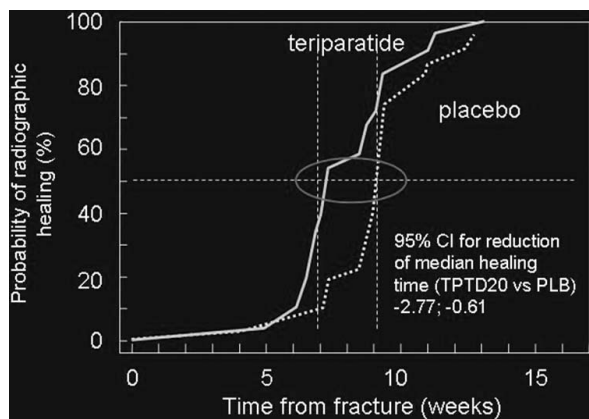


Fig. 6. Teriparatide (1-34 PTH) injection shortened the healing time of Colles' fracture.

부갑상선 호르몬

신체에서 분비되는 부갑상선 호르몬은 84개의 아미노산으로 이뤄져 있는데 현재 시중에서 판매되는 forsteo (Lilly 사)는 기능적 segment인 1-34 아미노산으로 이뤄진 합성물이다. 부갑상선 호르몬이 지속적으로 분비되면 (투여되면) 골 용해 (bone resorption)를 일으키지만 단기적으로 상승하는 경우 (1일 1회 투여)에는 골아 세포를 자극하고 골세포에서 분비되는 sclerostin의 분비를 억제하여 골 형성을 증가시킨다고 알려져 있다. 동물실험에서는 부갑상선 호르몬의 투여는 가골의 형성을 촉진시키고 파괴 강도를 증가시키는 것으로 보고되었으며 부갑상선 호르몬은 특히 골막에 존재하는 lining osteoblast를 자극한다고 알려져 있기 때문에 골절 후 막내골화와 함께 연골내 골화도 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 임상적으로는 최근에 시행한 무작위 임상시험에서 부갑상선 호르몬 투여군에서 대조군에 비하여 Colles' 골절의 치유 기간을 단축시켰다고 보고하였다 (Fig. 6). 그러나 경골 골절 (초음파 연구)에서 시행한 임상 연구와는 다르게 Colles' 골절의 치유 기간이 짧았던 관계로 인하여 그 차이는 크지 않았다. 따라서 현재 고관절 주위 골절에 대한 치료 골절치유 촉진 여부에 대한 임상 시험이 계획중이다^{1,2,7)}.

부갑상선 호르몬은 핀이나 금속나사 주위에 새로운 뼈를 형성하여 고정력을 증대시키며 pull-out 강도를 현저하게 증대시키는 것으로 알려져 있으나¹⁰⁾ 매일 주사해야 한다는 단점이 있고 간혹 오심, 어지러움을 호소하는 경우가 있으며 (Fig. 7), paget씨 병, 방사선 조사 등을 시행한 경우나

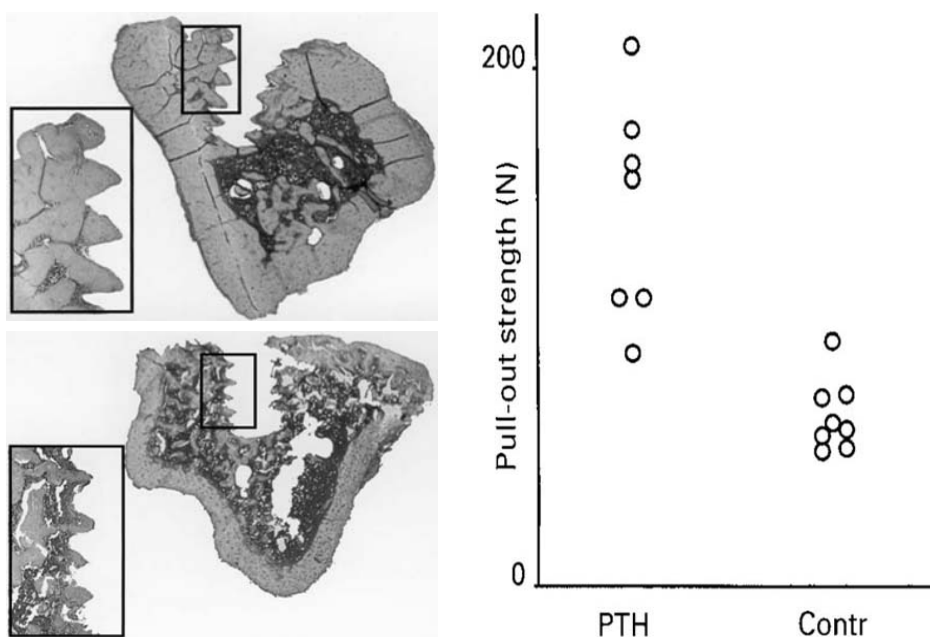


Fig. 7. PTH enhances bone growth around the screw and increases pull-out strength significantly compared to control.

암 전이가 의심되는 경우에는 사용할 수 없다.

맺음말

이와 같이 골다공증 약제는 골다공증의 치료뿐만 아니라 골절 치료에도 도움을 주며 칼슘과 비타민 D의 투여를 함께 권장하는데 고령자일수록 조기 보행이 중요하기 때문에 서둘러 재활을 계획하고 실행하며 신장 결석이 생기지 않도록 충분한 물을 공급하는 것을 잊지 말아야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, et al: Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am*, **87**: 731-741, 2005.
- 2) 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*, **25**: 404-414, 2010.
- 3) Bobyn JD, Hacking SA, Krygier JJ, Harvey EJ, Little DG, Tanzer M: Zoledronic acid causes enhancement of bone growth into porous implants. *J Bone Joint Surg Br*, **87**: 416-420, 2005.
- 4) Cao Y, Mori S, Mashiba T, et al: Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, **17**: 2237-2246, 2002.
- 5) Kiely P, Ward K, Bellemore C M, Briody J, Cowell CT, Little DG: Bisphosphonate rescue in distraction osteogenesis: a case series. *J Pediatr Orthop*, **27**: 467-471, 2007.
- 6) Lill CA, Hessel J, Schlegel U, Eckhardt C, Goldhahn J, Schneider E: Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. *J Orthop Res*, **21**: 836-842, 2003.
- 7) Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al: Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet*, **350**: 550-555, 1997.
- 8) Moroni A, Faldini C, Hoang-Kim A, Pegreff F, Giannini S: Alendronate improves screw fixation in osteoporotic bone. *J Bone Joint Surg Am*, **89**: 96-101, 2007.
- 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*, **90**: 1294-1301, 2005.
- 10) Skripitz R, Aspenberg P: Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone. *J Bone Joint Surg Br*, **83**: 437-440, 2001.
- 11) Yang KH, Won JH, Yoon HK, Ryu JH, Choo KS, Kim JS: High concentrations of pamidronate in bone weaken the mechanical properties of intact femora in a rat model. *Yonsei Med J*, **48**: 653-658, 2007.