



장기간 비스포스포네이트 복용중인 환자에서의 경골에 발생한 비전형 골절 양상의 부전골절 - 증례 보고 -

박민정 · 이수진* · 감진화[†] · 이윤태 · 유주형 · 오현철 · 하중원 · 박 용 · 박상훈 · 김성훈 · 윤한국[✉]

국민건강보험 일산병원 정형외과, 내과*, 연세대학교 의과대학 정형외과학교실[†]

Atypical Fracture-Like Insufficiency Fracture of the Tibia with Prolonged Bisphosphonate Drug - A Case Report -

Min Jung Park, M.D., Su Jin Lee, M.D.*, Jin Hwa Kam, M.D.[†], Yun Tae Lee, M.D., Ju Hyung Yoo, M.D.,
Hyun Cheol Oh, M.D., Joong Won Ha, M.D., Yung Park, M.D., Sang Hoon Park, M.D.,
Seong Hoon Kim, M.D., Han Kook Yoon, M.D.[✉]

Departments of Orthopaedic Surgery and Internal Medicine*, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang,
Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University College of Medicine[†], Seoul, Korea

Received February 20, 2017

Revised March 13, 2017

Accepted April 5, 2017

✉Correspondence to:

Han Kook Yoon, M.D.
Department of Orthopaedic Surgery,
National Health Insurance Service Ilsan
Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu,
Goyang 10444, Korea
Tel: +82-31-900-0540
Fax: +82-31-900-0343
E-mail: hangugi@gmail.com

Financial support: None.

Conflict of interests: None.

Atypical femoral fracture related to a long-term bisphosphonate therapy has commonly been reported; however, a fracture at the site other than the femur has rarely been reported to date. Herein, we report a case of a patient on long-term bisphosphonate therapy who presented atypical tibial insufficiency fracture at the anterolateral aspect of diaphysis, without trauma. We, for the first time in Korea, present this case with a literature review.

Key Words: Tibial diaphysis, Atypical tibial insufficiency fracture, Bisphosphonate

스트레스 골절은 크게 피로골절과 부전골절로 구분할 수 있다. 피로골절은 정상적인 뼈에 비정상적인 힘이 반복적으로 가해지며 생기는 골절이며 부전골절은 비정상적인 뼈에 정상적인 힘이 가해져 생기는 골절로 정의할 수 있다. 경골의 피로

골절은 보통 활동성이 많은 젊은 사람들에서 발생하고 노인 환자에서 경골의 피로골절은 매우 드문 일이다. 부전골절은 대개 외상 없이 생기고, 경골에서는 드물게 보고되고 있다.¹⁾

최근 노인 인구가 증가하면서 골다공증의 치료를 위해 비

스포스포네이트계 약물들의 사용이 증가되고 있다. 이런 약물들은 비교적 안전한 것으로 알려져 있으나²⁾ 이를 장기간 사용한 환자에서 비외상성 비전형적 대퇴골 골절의 발생이 보고되고 있다.³⁾ 2015년 대한골대사학회의 비전형 대퇴부 골절의 치료 권고안에 의하면 대퇴부에서의 발생 빈도가 5-100 명/환자 10만 명-년(patient year)으로 추산되고 있다고 보고하고 있으며 특히 비스포스포네이트 복용량이 높은 환자에서 비전형적 대퇴부 골절의 빈도가 높은 것으로 보아 이 약이 발생 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 분석된다고 하고 있다.⁴⁾ 반면 비스포스포네이트 제제를 장기간 복용한 환자 중에 대퇴골 이외 부위에서 생긴 비전형적 부전골절은 보고된 증례가 많지 않으며 아직 국내에서는 보고된 바가 없다. 본 저자들은 장기간 비스포스포네이트를 복용한 69세 여자 환자에서 외상 없이 발생한 경골 전방 외측 부위의 비전형 골절 양상의 부전골절을 경험하였기에 국내 최초로 이의 치료 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례 보고

69세 여자 환자로 내원 3년 전부터 외상력 없이 발생한 좌측 경골 중간 부위의 통증으로 내원하였다. 환자는 골다공증

으로 8년간 비스포스포네이트 제제인 sodium risendronate (Actonel®; Sanofi-Aventis, Paris, France) 150 mg을 월 1회 경구 복용하고 있었으며 이외 고혈압으로 칼슘 수용체 길항제를 복용중이었다. 신체 검사에서 좌측 경골 부위 전외측 중간부의 국소화된 압통 소견을 보였다. 단순 방사선 전후면 사진에서 좌측 경골 간부의 전외측 피질골의 비후와 짧은 수평의 방사선 투과성의 골절선이 관찰되었으며(Fig. 1), 건측의 단순 방사선 사진상에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 시행한 컴퓨터 단층촬영 상에서도 좌측 경골 중간부에서 전외측으로 피질골이 비후화된 소견 및 수평의 골절선이 관찰되었고(Fig. 2) 시행한 골주사(bone scan) 검사상에서도 이 부위의 국소화된 섭취 증가(focal uptake) 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 골밀도(bone mineral density) 검사상 척추의 T-score -4.8, 우측 대퇴골의 T-score -3.1, 좌측 대퇴골의 T-score -3.3으로 골다공증 소견을 보였다. 혈액 검사상 parathyroid hormone, thyroid function test, serum calcium, serum phosphate, alkaline phosphatase, 25-hydroxy vitamin D 등은 정상 수치였으며, 골형성 지표인 osteocalcin은 6.96 ng/ml (참고치: 11-30 ng/ml)로 감소, cross-linked telopeptide of collagen type I의 경우 0.309 ng/ml (참고치: 0.01-1.00 ng/ml)를 보이고 있었다.

경골에서의 비전형 골절 기준이 따로 없어서 2013년 미국



Fig. 1. Preoperative radiograph shows atypical tibial diaphyseal fracture (white arrows), including periosteal reaction, endosteal thickening, and a radiolucent fracture line.

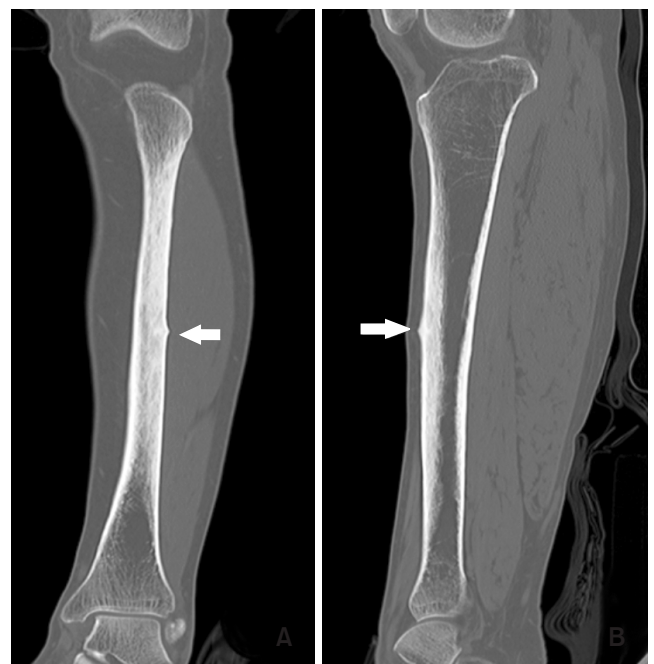


Fig. 2. Preoperative computed tomography shows periosteal reaction, cortical thickening, and transverse fracture line (white arrows).

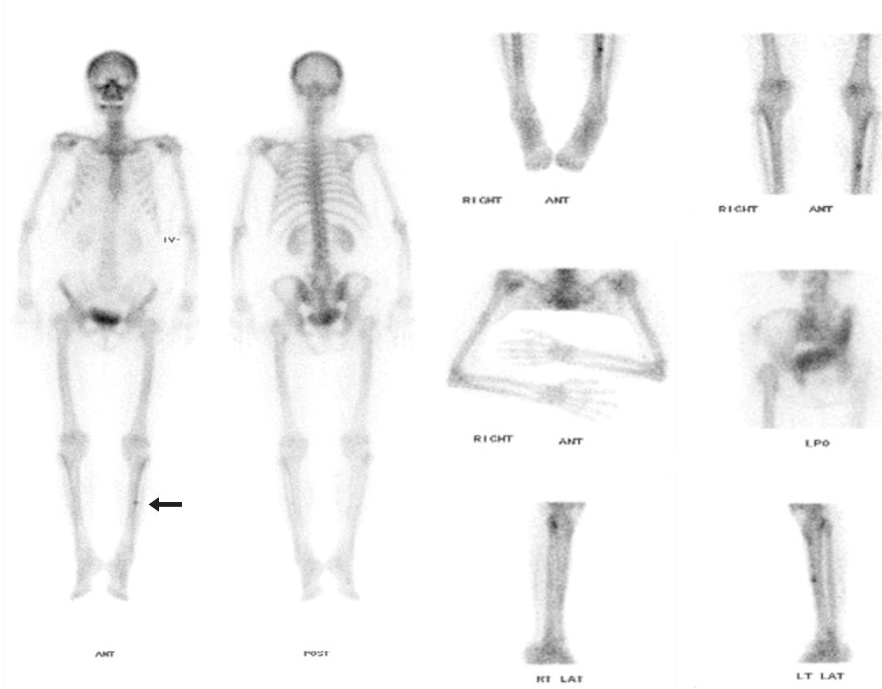


Fig. 3. Bone scan of this patient shows increased uptake (arrow) at the antero-lateral area of tibial diaphysis.



Fig. 4. Using intramedullary nailing, operation was performed.

골대사학회에서 정의한 비전형 대퇴골 골절의 기준에 의하여 본 환자는 주요 소견(major feature)에 네 가지가 해당되었다. 이는 골절이 외상이 없거나 약한 외상에서 발생하였다는 점

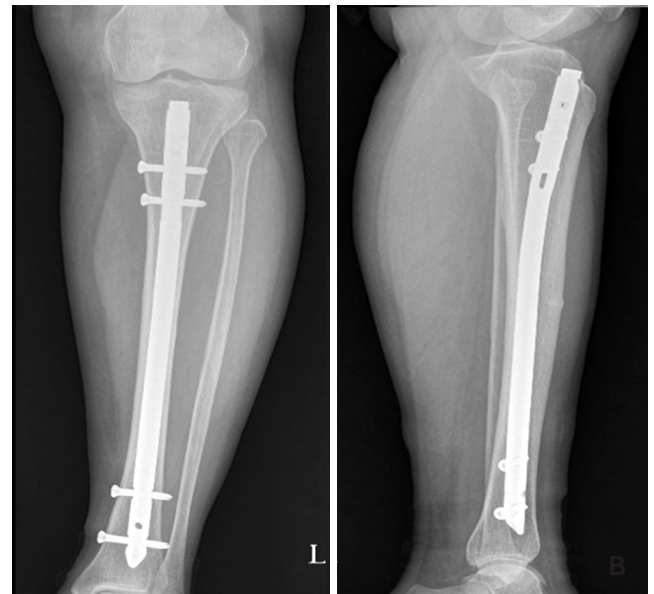


Fig. 5. The radiographs of tibia taken eight months after the operation show callus formation at the fracture site, with a diminished gap of fracture.

과 골절이 외측 피질골에서 시작되면 횡골절 양상을 띠고 있는 점, 완전 골절이 될 때까지 외측 피질골만 침범하는 불안전 골절 양상이라는 점, 외측 피질골 주변으로 골막이나 골수강쪽으로 뼈가 비후되어 마치 새부리 모양을 하고 있다는 점이였다. 기타 소견(minor feature)은 세 가지에서 해당되었으

며, 이는 전체적인 피질골이 두꺼워져 있었고 전구 증상이 있었으며 골절 치유 과정이 지연된다는 점이 해당되었다.

환자는 오랜 기간 동안 물리치료 및 약물, 활동 제한 등의 일반적인 보존적 치료를 시도하였으나 증상에 호전이 보이지 않고 통증이 지속되어 이에 Sirus tibia nail (Zimmer, Warsaw, IN, USA)을 이용한 골수강내 금속정 고정술을 시행하였다(Fig. 4). 한편 수술 전 비스포스포네이트계 복용은 중단하였으며, 수술 직후부터 3개월간 부갑상선 호르몬제(rhPTH 1-34)로 골 형성 골다공증 치료제인 teriparatide (Forsteo®; Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA) 및 칼슘제제와 비타민 D 제제를 투여하였다. 이후 통증 감소 양상을 보이다가 수술 후 4개월경에 통증이 사라졌으며, 8개월 추시 상에서 유합 진행 소견을 확인할 수 있었다(Fig. 5).

고 찰

최근 노인 인구의 증가로 골다공증성 골절이 증가하고 있으며 이에 대한 예방을 위해 비스포스포네이트 제제와 같은 골다공증 치료 약제의 사용이 증가하고 있다. 비스포스포네이트계 약제는 파골세포를 억제하여 골 교체율을 감소시킴으로써 골량을 증가시키는 기전으로⁵⁾ 골다공증성 골절을 예방하는 초기 약물로 사용되어 왔으나 장기간의 사용은 골의 재생성을 과도하게 억제하여 골의 기계적 강도를 저해하고 골에 일어나는 미세한 손상의 복원을 지연시킴으로써 대퇴간부의 비외상성 비전형적인 형태의 골절을 증가시키는 것으로 알려져 있다.³⁾ 그 동안 장기간 비스포스포네이트를 복용하였던 환자에서 다양한 증례의 대퇴골 전자 하부나 간부와 같은 비전형 부전골절이 보고되어 왔으나 대퇴골 이외의 부위에서는 장골의 비전형 부전골절의 빈도가 많지 않았다. 최근 Moon 등⁶⁾에 의하면 전완부의 요골과 척골에서도 상기 비전형 부전골절을 보고한 바 있고 본 증례에서도 8년간 비스포스포네이트제인 sodium risendronate를 월 1회 복용하였던 환자였으며 외상 없이 경골의 간부에 대퇴골에서 생기는 양상의 비전형 골절 양상의 부전골절을 보이고 있었다.

피로골절이 가장 빈번하게 발생하는 곳은 경골로, 경골의 피로골절은 주로 군인이나 운동선수와 같은 젊고 활동량이 많은 사람에게서 발생하며, 주로 인장력(tensile force)이 작용하는 전방측보다는 압축력(compression force)이 작용하는 후방측에 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 이에 비하여 부전골절은 폐경기가 지난 나이가 많은 여성에게서 주로 발생하는 것으로 알려져 있으며, 골반골과 천골, 대퇴골 등에

서 주로 발생하는 것으로 보고되고 있다. 부전골절의 발생률을 높이는 위험 인자로는 골다공증, 골연화증, 부갑상선 항진증, 류마티스성 관절염, 당뇨 등이 있으며, 스테로이드나 스타틴계 제제, 양성자 펌프 억제제, 여성 호르몬 제제와 더불어 오랜 기간 동안 비스포스포네이트제를 복용할 경우 그 발생률이 높아지는 것으로 알려져 있다.³⁾

본 증례에서 환자는 특별한 외상력 없이 경골 간부의 골절이 발생하였으므로, 우선 경골에 외상력 없이 발생 빈도가 높은 피로골절을 의심하여 볼 수 있었으나 격렬한 활동이 많지 않은 장년층이라는 점과 골절 부위가 경골의 전외측인 점을 고려하였을 때, 피로골절보다는 부전골절의 가능성이 더 클 것으로 생각되었다.

앞서 언급하였듯이 스트레스 골절은 발생하는 위치에 따라 인장력이 작용하는 전방측과 압축력이 작용하는 후방측으로 구분할 수 있으며, 주로 경골의 후방측에 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 골절이 후방측에 생겼을 경우 압축력이 작용하는 점과 경골 후방측의 혈류가 풍부한 점으로 인하여 주로 보존적인 치료만으로 성공적인 유합이 이루어질 가능성이 높으나 골절이 전방측에 생겼을 경우 인장력이 작용하는 점과 경골 전방측의 혈류가 부족하여 보존적 치료만으로는 좋은 결과를 얻기 힘들며, 수술적 치료를 요하는 경우가 많다.¹⁾ 본 증례에서도 환자는 오랜 기간 동안 보존적 치료를 시도하였음에도 불구하고 골유합이 진행되지 않고 골절의 발생 부위가 전방측이며 통증이 지속되어 수술적 치료로 골수강내 금속정 고정술을 시행하였다.

Bissonnette 등⁸⁾은 4년간 비스포스포네이트계 약물을 복용한 장년층의 여성 환자에서 발생한 경골 간부의 비전형적 부전골절에 대하여 보고한 바가 있으며, 이에 비스포스포네이트계 약물을 복용하는 환자에서 대퇴골 이외의 장골, 특히 체중 부하가 가해지는 뼈에서 비전형적 부전골절이 발생할 가능성에 대하여 언급하였고, 이에 대한 인지와 추가적인 연구의 필요성에 대하여 주장하였다. Odvina 등⁹⁾은 3년간 비스포스포네이트계 약물을 복용한 폐경기 이후의 중년층의 여성에게서 발생한 우측 경골의 비전형적인 골절에 대하여 보고한 바가 있으며, 환자는 장골능 골 생김을 통한 조직학적 검사에서 심한 골형성 저하 소견을 보였고, 경골 이외의 부위에서도 비스포스포네이트제와 연관된 장골의 부전골절이 보고되기도 하였다. 또한 Breglia와 Carter¹⁰⁾는 비스포스포네이트제를 복용하였던 43세의 백인 여성에게서 경골에 발생한 부전골절에 대하여 보존적 치료 후 호전된 증례를 보고하기도 하였다.

본 연구는 단순 증례 보고가 가지는 한계로 인해 부전골절의 원인 중에 비스포스포네이트 제제 이외의 다른 인자와의 연관성에 대한 분석이 부족하였으며, 한편 골형성 및 흡수 표지자도 처음 약물시작 전의 자료가 없어서 사용 후에 얼마나 억제되었는지 알 수 없었다는 한계를 보였다.

결론적으로 그 동안 비스포스포네이트제를 복용하는 환자에게서 비전형 부전골절은 대부분 대퇴골에서 발생한 증례가 보고되어 왔으나 대퇴골 이외의 장골(long bone), 특히 체중 부하가 가해지는 부위에서도 비전형 부전골절 역시 발생 가능성이 있다. 실제로 경골 간부와 같은 부위의 비전형 부전골절이 보고된 증례가 있었다. 이에 비스포스포네이트를 장기간 복용한 환자에게서 특별한 외상력 없이 체중 부하가 가해지는 장골에서의 통증을 주소로 내원하는 경우 비전형 부전골절의 발생 가능성을 염두에 두고 환자에 대한 철저한 문진과 신체 검진, 단순 방사선 검사를 비롯한 다양한 검사가 이루어져야 할 것이며 단순 방사선 검사에서 발견되지 않는 골절의 확인을 위하여 골주사 검사 등의 추가적인 검사도 고려되어야 할 것이다. 또한 비스포스포네이트계 약제와 비전형 부전골절의 명확한 관계에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

장기간 비스포스포네이트를 복용한 환자에게서 다양한 증례의 비전형적 대퇴골 골절의 발생이 보고되어 왔으나 대퇴골 이외의 부위에서 비전형적 골절은 보고된 증례가 많지 않았다. 저자들은 장기간 비스포스포네이트를 복용한 환자에게서 외상 없이 경골 간부의 전외측 부위에서 발생한 비전형적 골절 양상의 부전골절을 경험하여 국내에서 처음으로 이의 치료 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

색인 단어: 경골 간부, 비전형적 경골 골절, 비스포스포네이트

ORCID

박민정, <http://orcid.org/0000-0002-2933-1933>
이수진, <http://orcid.org/0000-0002-7325-2538>

감진화, <http://orcid.org/0000-0002-5046-2655>
이윤태, <http://orcid.org/0000-0002-2156-3983>
유주형, <http://orcid.org/0000-0003-3310-5610>
오현철, <http://orcid.org/0000-0003-4490-5154>
하중원, <http://orcid.org/0000-0002-2924-0513>
박 용, <http://orcid.org/0000-0001-8360-9644>
박상훈, <http://orcid.org/0000-0002-9085-6667>
김성훈, <http://orcid.org/0000-0003-1831-7930>
윤한국, <http://orcid.org/0000-0002-8425-0693>

References

1. Park JM, Sung KS: Stress fractures of the tibia. *Arthrosc Orthop Sports Med*, 2: 95-102, 2015.
2. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 350: 1189-1199, 2004.
3. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 29: 1-23, 2014.
4. Yang KH, Min BW, Ha YC: Atypical femoral fracture: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Metab*, 22: 87-91, 2015.
5. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J: Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*, 49: 34-41, 2011.
6. Moon J, Bither N, Lee T: Atypical forearm fractures associated with long-term use of bisphosphonate. *Arch Orthop Trauma Surg*, 133: 889-892, 2013.
7. Beals RK, Cook RD: Stress fractures of the anterior tibial diaphysis. *Orthopedics*, 14: 869-875, 1991.
8. Bissonnette L, April PM, Dumais R, Boire G, Roux S: Atypical fracture of the tibial diaphysis associated with bisphosphonate therapy: a case report. *Bone*, 56: 406-409, 2013.
9. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS: Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72: 161-168, 2010.
10. Breglia MD, Carter JD: Atypical insufficiency fracture of the tibia associated with long-term bisphosphonate therapy. *J Clin Rheumatol*, 16: 76-78, 2010.