

# 골다공증 동물 모델에서 골밀도 변화에 관한 카텝신 K 억제제와 부갑상선호르몬 병용요법의 효과

이유미

연세대학교 의과대학 내과학교실

## The Effects of Combination Therapy of Cathepsin K Inhibitor and PTH on Change of Bone Mineral Density in Animal Model of Osteoporosis

Yumie Rhee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

골다공증의 치료약제는 크게 골흡수 억제제와 골형성 촉진제로 나뉘게 된다. 지난 9년간 북미국가를 시작으로 해서 우리나라에서도 쓰이고 있는 유전자 재조합 부갑상선호르몬(1-34, 테리파라타이드)은 승인된 유일한 골형성 촉진제로서 직접적으로 조골세포를 자극해서 골량 및 골 미세 구조의 개선을 통해서 의미 있는 골질의 감소를 가져온다. 골 재형성은 조골세포와 파골세포의 상호작용으로 이루어지므로 부갑상선호르몬에 의해서 자극된 조골세포는 연이어 파골세포의 활성화를 가져오게 된다. 임상적으로는 골형성 표지자가 우선 증가되는 골형성 단계 후 골흡수 표지자가 증가하여 “골형성 창(anabolic window)”때문에 궁극적인 골량의 증가가 나타난다. 골형성이 골흡수를 초과하는 한 골량이 증가하겠지만, 이 비율이 같아지거나 작아지면 골량이 감소할 수 있다. 부갑상선호르몬의 골량 증가는 골형성 효과가 약 30%, 골 재형성 효과가 70% 정도 구성되는 것으로 생각되며, 이 효과는 투약 2년 후 감소하기 시작한다[1].

이러한 관점에서 보면 부갑상선호르몬의 골형성 촉진작용은 살리면서 골흡수 작용을 최소화할 수 있다면 골량 및 골 강도 증진을 최대화할 수 있다. 이러한 이유로, 부갑상선호르몬과 골흡수 억제제를 병용한 임상 연구가 시도되었다. 그러나, 초창기 결과는 병용요법이 단독요법에 비해서 효과적이지 않았다. 가장 대표적인 연구가 PTH 연구로, 이 때는 부갑상선호르몬(1-84)을 폐경 후 여성에게 단독 투약하거나, 알렌드로네이트와 동시에 투약해서 비교한 결과 부갑상선호르몬 단독군이 병합군보다 2차원이나 3차원적 골밀도 모두에서 의미 있게 높았다[2]. 골표지자에서도 알렌드로네이트의 병용 투약이 골형성 촉진 효과까지 약화시키는 것으로 볼 때 병합요법이 전혀 도움이 안된다고 결론을 내렸다. 남성골다공증 환자에서 부갑상선호르몬(1-34) 40 µg/day를 매일 피하주사하거나, 매일 10 mg의 알렌드로네이트를 경구 투약, 또는 두 가지를 병합하여 24개월간 투약

하였다. 척추부 및 대퇴부 골밀도 모두 부갑상선호르몬 단독군이 가장 의미있는 증가를 보여주었으나, 두가지를 병합한 경우에는 척추부 해명 골량이 부갑상선호르몬 단독군보다 낮아져서 알렌드로네이트가 부갑상선호르몬의 골형성 촉진 효과를 방해한다고 결론을 냈다[3].

동물에서도 병합요법이 시도되었는데, 이 경우에는 대부분 병합요법이 결과적으로 더 도움이 된다고 나왔다. 22주령 C57/BL 생쥐에서 7주간 부갑상선호르몬(1-34) (40 µg/kg/day)과 알렌드로네이트(20 µg/kg/day)를 병용했을 때는 골량 뿐만 아니라, 골 강도 면에서 각각의 단독 요법보다 의미 있는 증가를 보여서 병합요법의 효과를 보여주었다[4]. 10-12주령 백서에서 난소 절제 후 매주 1회 12주간 부갑상선호르몬(1-34) (10 µg/kg/wk)과 이반드로네이트(7 µg/kg/wk)를 병용했을 때도 골 강도 및 골형성 표지자 측면에서 각각 단독투약군 보다 의미 있게 높았다[5].

임상 연구에서는 대개 부갑상선호르몬 대 비스포스포네이트 비율이 1:100-1:250으로 높았고 [2,3], 동물 연구에서는 대개 1:0.2-0.7 정도였다[4,5]. 임상 연구와 동물 연구에서 병합요법의 효과가 차이가 있었던 것에는 부갑상선호르몬과 골흡수 억제제 용량 간의 비율이 중요하다는 것으로 일부 설명이 된다.

그러나, 이후 골흡수 억제 효과가 비교적 약한 람록시펜과 부갑상선호르몬(1-34)을 6개월간 병합했던 결과에서는 골형성 표지자의 효과를 약화시키지도 않았고, 오히려 대퇴부 골밀도는 부갑상선호르몬 단독군보다 더 높게 나와서 병합요법의 효과에 대한 가능성을

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

보여주었다[6]. 즉, 골흡수 억제제의 종류, 파골세포 억제 정도나 강도가 부갑상선호르몬의 골형성 촉진효과 상쇄 여부를 결정하는 것으로도 사료된다. 그렇다면 새로운 골흡수 억제제의 하나인, 카텡신 K 억제제가 개발되어 임상 연구 중인데[7], 이 경우 부갑상선호르몬과 병용에 대한 효과는 어떠한 지에 대한 이번 Lee 등[8]의 연구가 흥미롭다. 카텡신 K는 파골세포에서만 선택적으로 발현되는 중요한 시스테인 단백 분해효소 중 파파인게일로 파골세포가 골표면에 부착하여 강산성 하에서 활성화되어 콜라겐 1형을 분해하는 역할을 한다[9]. 비스포스포네이트나 RANKL항체와 달리 기대가 되는 점은 강력한 골흡수 억제 효과를 가지면서도 골형성을 방해하지 않는다는 점과, 비스포스포네이트의 반영구적인 골흡수 억제 효과와 달리, 투약 중지 시 바로 가역적으로 골 재형성이 돌아온다는 것이다[9].

12주령 암컷 C57BL/6 생쥐를 난소 절제하고 8주간 부갑상선호르몬(1-34) 10 µg/kg을 경피로 매일 투여하거나, OST-4077 (furan-2-carboxylic acid, 1-[1-[4-Fluoro-2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-oxopiperidin-4-ylcarbamoyl]-cyclohexyl)-amide) 100 mg/kg을 하루 2번 매일 경구로 투여하거나 또는 병용요법을 비교하였다. 이에 더하여 OST-4077의 골흡수 억제 정도가 유사한 졸레드로네이트 10 µg/kg/day을 이용하여, 단독 내지는 부갑상선호르몬과 병용 투약군을 동시에 비교하였다. 그 결과 8주 후 전신 골량의 퍼센트 차이로 분석했을 때 부갑상선호르몬과 OST-4077을 병합한 군이 부갑상선호르몬 단독군보다 7.3%의 차이로 의미 있는 증가를 보여주었다. 졸레드로네이트와 부갑상선호르몬을 병합한 경우는 부갑상선호르몬 단독군과 골량의 증가가 차이가 없었다. 본 결과를 통해 부갑상선호르몬의 경우 카텡신 K 억제제 병용 시에 비스포스포네이트와는 달리 짝짓기 현상을 극복하여 골량을 단기적으로 유의하게 증가시킬 수 있다고 결론 냈다. 최근 임상 연구에서도 졸레드로네이트 5 mg 1회 투여와 부갑상선호르몬 20 µg/kg을 매일 1년간 피하 투여한 병용요법을 시행한 결과가 발표되었다[10]. 이 결과에서는 첫 6개월에는 병합군에서의 골밀도 증가가 더 뚜렷했지만, 12개월째에는 부갑상선호르몬 단독이나 졸레드로네이트 단독군과 차이가 크지 않았다.

부갑상선호르몬과의 병용요법에 있어서, 1) 부갑상선호르몬 대 골흡수 억제제 용량의 비율, 2) 골흡수 억제제의 파골세포 억제 강도, 3) 어떤 기전의 골흡수 억제제이냐에 따라서 부갑상선호르몬의 골형성 작용 정도를 강화, 중성 내지는 약화 효과를 보인다는 결론을 지을 수 있다. 특히 카텡신 K 억제제, OST-4077과 또는 같은 억제 정도를 보인 졸레드로네이트를 병용한 결과에서 보면 단순히 골흡수 억제 정도에 따라 부갑상선호르몬에 의한 골형성 정도가 영향 받는 것이 아니라, 파골세포 억제 기전 자체에도 영향을 받음이 증명되었

다. 결론적으로, 강력하고 효과적인 골형성 촉진 효과를 유지하면서도 부갑상선호르몬의 사용시 불가피하게 동반되는 골흡수의 증가 또는 피질골의 다공성 증가 문제 등을 지혜롭게 피해갈 수 있는 하나의 대안으로 적절한 용량과 기전을 가진 골흡수 억제제로서 카텡신 K 억제제와의 병용 가능성을 엿볼 수 있었다.

## 참고문헌

1. Cusano NE, Bilezikian JP: Combination antiresorptive and osteoanabolic therapy for osteoporosis: we are not there yet. *Curr Med Res Opin* 27:1705-1707, 2011
2. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Boussein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1207-1215, 2003
3. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1216-1226, 2003
4. Johnston S, Andrews S, Shen V, Cosman F, Lindsay R, Dempster DW, Iida-Klein A: The effects of combination of alendronate and human parathyroid hormone (1-34) on bone strength are synergistic in the lumbar vertebra and additive in the femur of C57BL/6J mice. *Endocrinology* 148:4466-4474, 2007
5. Yang X, Chan YH, Muthukumaran P, Dasde S, Teoh SH, Lee T: Ibandronate does not reduce the anabolic effects of PTH in ovariectomized rat tibiae: a microarchitectural and mechanical study. *Bone* 48:1154-1163, 2011
6. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J, Glass EV, Myers SL, Kregg JH: Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 20:1905-1911, 2005
7. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, Hustad CM, DaSilva C, Santora AC, Ince BA: Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 25:937-947, 2010
8. Lee SH, Koh JM, Lee YS, Kim BJ, Choi JY, Kim GS: The effects of combination therapy of cathepsin K inhibitor and PTH on change in bone mineral density in animal model of osteoporosis. *Endocrinol Metab* 26:303-309, 2011
9. Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP: Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 7:447-456, 2011
10. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Gua Mille N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S: Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 26:503-511, 2011