대한골다공증학회지: 제 3 권 제 1 호 pp 62~66, 2005 □ 원 저 □

일차성 골다공증 환자에서 경구 파미드로네이트의 치료효과

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

고보람 · 김형일 · 김연경 · 안상미 · 송경은 · 정선혜 · 김혜진 · 김대중 · 이관우 · 정윤석

Effects of Oral Pamidronate in Treatment of Primary Osteoporosis

Boram Koh, Hyoung Il Kim, Yeon Kyeong Kim, Sang-Mi Ahn, Kyoung Eun Song, Sun Hye Jung, Hae Jin Kim, Dae Jung Kim, Kwan-Woo Lee, Yoon-Sok Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Objectives: Bisphosphonates are well-known agents for treatment of osteoporosis. Oral pamidronate treatment for osteoporosis were studied in Caucasian, but not in Korean. Effects of oral pamidronate were studied in Korean primary osteoporosis patients.

Methods: Twenty four (11 men and 13 women) primary osteoporosis patients were treated with 100 mg of daily pamidronate (panorin, Hanlim Co., Korea) for mean duration of 13.5±1.9 months. Serum alkaline phosphatase, urine calcium/ creatinine ratio, bone mineral densities of spine (L1-4) and femur (neck, trochanter, ward, and total) were followed-up.

Results: Serum alkaline phsophatase decreased from 95.3±28.0 to 69.4±23.1 IU/L ($P<0.01$). Urine calcium/creatinine ratio decreased from 0.132±0.076 to 0.083±0.052 ($P<0.05$). Bone mineral density of spine increased from 0.788±0.137 to 0.841±0.144 g/cm^2 ($P<0.01$). Bone mineral density of total proximal femur increased from 0.819±0.099 to 0.833±0.098 g/cm^2 ($P<0.05$).

Conclusion: Oral pamidronate treatment for 1 year was effective in increasing bone mineral density and decreasing biochemical bone turnover rate. Further study of prospective randomized double blind trial will be needed.

Key Words: Oral pamidronate, Osteoporosis, Bone mineral density

골다공증은 중년이후 남성과 폐경후 여성에게 골절을 일으키는 주요 원인이며 이것은 사망률을 높일뿐만 아니라 삶의 질에도 큰 영향을 끼친다[1]. 비스포스포네이트 (bisphosphonate)는 골다공증의 치료제로 가장 많이 연구된 약제이며 주로 파골세포 활성도 (osteoclast activity)를 억제하여 골밀도에 영향을 준다고 알려져 있다. 비스포스포네이트 중 리세드로네이트 (risedronate)[2]와 알렌드로네이트 (alendronate)[3]가 폐경 후 골다공증에 효과가 있다는 것이 밝혀졌고, 알렌드로네이트는 남성골다공증[4]에도 효과가 있다는 연구결과가 있었다. 파미드로네이트 (pamidronate)는 주로 정맥주사 주기적 투여 (cyclic intravenous therapy)로 골다공증에 효과가 있다고 알려져 있는 약제로[5] 경구제제에 대한 보고는 별로 없는 실정이다. 본 연구는 한국인에서 경구 파미드로네이트가 골밀도에 미치는 영향을 알아보기

책임저자 : 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과
Tel: 031)219-5127, Fax: 031)219-4497
E-mail: yschung@ajou.ac.kr

위해 계획되었다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년부터 2005년까지 아주대학교병원 내분비대사내과 외래에 내원하여 골다공증을 진단받은 환자 중 경구 파미드로네이트(파노린, panorin, 한림제약) 1일 100 mg을 1년 간 복용한 환자를 대상으로 하였다. Thyroid disease, malignancy, hypogonadal status, rheumatologic disorder, steroid 치료 등 골밀도에 영향을 줄 수 있는 병력을 갖고 있는 자는 제외하였고, 이전 1년 간 다른 비스포스포네이트를 복용하였거나 여성호르몬 등 다른 골다공증 치료제를 사용한 경우도 제외하였다.

2. 방법

경구 파미드로네이트를 복용하기 전과 후의 혈청 calcium (Ca), phosphorus (P), total alkaline phosphatase (ALP)와 요중 calcium/creatinine ratio (UCa/Cr), urine NTX를 측정하였다. 골밀도는 DP Expert-XL, Lunar를 사용하여 요추골 (L1-L4) 및 대퇴골의 골밀도를 측정하였고 요추골 분석과정에서 compression fracture가 있거나 gas artifact 등으로 주변의 요추골과 T-score 점수가 1이상 차이나는 것은 제외하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상자는 모두 24명으로 남자 11명, 여자 13명이었고, 평균 연령은 62.1±8.2세였다. 추적관찰 기간은 평균 13.5±1.9개월이었다. UCa/Cr은 0.132±0.076, 골형성표지자인 ALP는 95.3±28.0 IU/L였다. 평균 요추 골밀도는 0.784±0.138 g/cm^2 (T score -2.9±1.1)였고, 평균 대퇴골 골밀도는 0.797±0.125 g/cm^2 (T score -1.0±0.8)이었다.

2. 골교체 생화학적 지표 및 기타 생화학적 지표

약 1년 간 경구 파미드로네이트를 복용한 후 측정한 ALP는 69.4±23.1 IU/L로 복용하기 전에 비해 27.2% 감소하였고 ($P<0.01$), UCa/Cr는 0.083±0.052로 37.1% 감소하였다 ($P<0.05$) (Table 1).

3. 골밀도

L1-4 척추 골밀도는 치료후 0.841±0.144 g/cm^{2}로 6.73% 증가하여 통계적으로 의미있는 차이를 보였고 ($P<0.01$), 근위부 대퇴에서는 전체의 골밀도가 치료 전에 비하여 유의한 차이 ($P<0.05$)를 보였다. 그러나 대퇴 경부, 전자부, 그리고 워드삼각부에서는 골밀도가 증가했으나 의미있는 차이는 아니었다 (Table 2).

고 찰

골다공증환자에게서 비스포스포네이트 치료효과는 많이 연구되어 잘 알려져 있다. 그러나 각각의 사용에 따른 제한점이 있어 여러 종류의 비스포스포네이트가 처방되고 있다.

경구 파미드로네이트를 2년 간 150 mg을 투여했을때 골밀도가 의미있게 증가한다는 연구 결과가

Table 1. Changes of biochemical bone markers

	Before	After	Difference	P value
ALP (IU/L)	95.3±28.0	69.4±23.1	27.2% ↓	<0.01
UCa/Cr ratio	0.132±0.076	0.083±0.052	37.1% ↓	<0.05

Values are mean±SD.

Table 2. Changes of bone mineral density

	Before	After	Difference	P value
L1-4 spine (g/cm^2)	0.788±0.137	0.841±0.144	6.73% ↑	<0.01
Femur neck (g/cm^2)	0.729±0.112	0.740±0.103	1.51% ↑	0.24
Femur trochanter (g/cm^2)	0.679±0.099	0.690±0.108	1.62% ↑	0.34
Femur ward (g/cm^2)	0.521±0.092	0.530±0.080	1.73% ↑	0.36
Femur total (g/cm^2)	0.819±0.099	0.833±0.098	1.71% ↑	<0.05

Values are mean±SD.

있었는데[6], 본 연구에서 경구 파미드로네이트 100 mg을 매일 복용하고 1년 뒤 추적 관찰한 요추골밀도는 6.73% 증가하였고, 대퇴전체는 1.71% 증가하였다. Brumsen 등[7]은 3년 간 150 mg의 파미드로네이트를 투여한 군과 위약을 투여한 군을 비교한 결과, 투약군에서 3년 후 요추의 골밀도는 9.02% 증가하였고, 대퇴는 1.6% 증가하였으며, 최초 1년 동안의 증가가 가장 크다고 보고하였다. 이번 연구에서 1일 100 mg을 투약하고도 골밀도 증가가 뚜렷했는데 이는 한국인의 체격이 서양인보다 작기 때문으로 생각된다. 비스포스포네이트 용량이 늘어날수록 골전환율을 과도하게 억제하고 부작용이 증가할 수 있으므로[8], 한국인에서 파미드로네이트는 1일 100 mg 투약이 적절하다고 생각된다.

골교체의 생화학적인 지표인 ALP는 복용 후 27% 감소한 소견을 보였고, urine calcium/creatinine ratio는 37% 감소하였다. Brumsen[7]은 ALP가 파미드로네이트 복용 3년 후 16% 감소했다고 보고하였다. 파미드로네이트가 골흡수를 억제하여 골교체율을 감소시키는 것으로 생각된다.

비스포스포네이트의 투약방법은 매일 복용하는 것과 간헐적으로 복용하는 방법이 있다. 알렌드로네이트와 리세드로네이트는 매일 복용하거나 1주일에 한번 복용하는 방법이 있으며 효과는 유사하다고 알려져 있다. Ryan 등[9]은 경구 파미드로네이트를 16주마다 4주간 매일 300 mg을 복용하는 군, 8주마다 4주간 150 mg 복용하는 군, 위약을 8주마다 4주간 복용하는 군으로 나누어 24개월 후 골밀도 결과를 비교하였다. 치료를 받은 군에서는 척추, 대퇴경부 및 전자부의 골밀도가 의미있게 증가하였고 복용간격에 따른 차이는 없었다. 비스포스포네이트를 간헐적으로 정맥으로 투여하는 방법도 이미 보고된바 있으며, 폐경후 골다공증 여성에서 파미드로네이트 정맥주사 주기적 투여 (30 mg을 3개월마다 투여)의 골밀도 증가 (요추 8.3% 증가) 효과가 한국인에서 이미 증명된 바와 같이[10], 경구 파미드로네이트 제제도 비슷한 정도로 골밀도 상승효과가 있음이 확인되었다.

본 연구에서는 남녀가 비슷한 수로 포함되어, 대부분의 골다공증 연구에서 여성이 훨씬 많은 비율을 차지하는 것과 비교하여 남성의 수가 상대적으로 많았다. 이차성 남성 골다공증의 원인으로 성선기능저하증, 스테로이드 치료, 류마티스 질환 등이 있으나, 본 연구에서는 이차성이 의심되는 환자는 제외하고 일차성 골다공증 환자만 포함하였다. 남성의 일차성 골다공증과 스테로이드성 골다공증에서 비스포스포네이트가 적절한 치료제로 알려져 있는데[11], 본 연구를 통해 경구 파미드로네이트 치료가 한국인 일차성 남성 골다공증에서도 유의한 효과를 보임을 확인할 수 있었다.

골다공증 환자의 삶의 질에 큰 영향을 끼치는 것은 척추골절 및 대퇴골 골절이고, 골다공증 환자 중 25%가 1회 이상의 척추골절을 경험한다고 알려져 있다. 경구 파미드로네이트가 새로운 척추골절의 위험성을 67% 감소시킨다는 연구 결과[7]가 있었는데, 본 연구에서는 골절에 대한 비교연구는 시행하지 않았다. 그러나 골절의 가장 큰 위험인자는 골밀도이므로 골밀도 상승이 골절 예방에 영향을 주지 않을까 생각한다.

이번 연구에서 골밀도의 증가는 확인할 수 있었으나 경구 파미드로네이트의 효과를 판단하기 위해서는 위약군이 포함된 대조군 연구가 필요하며, 많

은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하겠다. 또한 골절에 미치는 영향, 부작용에 대해서도 장기간 동안 추적관찰 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적: 비스포스포네이트는 골다공증 치료제 중에 가장 널리 연구된 약제이다. 경구 알렌드로네이트와 리세드로네이트가 골밀도 증가 및 골절 예방 효과가 있다는 것이 증명되었다. 경구 파미드로네이트도 골다공증에 효과가 있다는 연구가 외국에서 보고되어 있으나 아직 국내에서의 보고는 없는 실정이다.

방법: 1999년부터 2005년까지 아주대학교 병원에 내원하여 일차성 골다공증으로 진단받은 환자 중 경구 파미드로네이트(파노린, 한림제약)를 1일 100 mg을 1년간 복용한 24명의 환자(남 11명, 여 13명, 평균연령 62.1±8.2세)를 대상으로 복용하기 전과 복용한 후(추적관찰 기간 13.5±1.9개월) alkaline phosphatase, urine calcium/creatinine, 척추 및 대퇴골밀도(DXA, DP Expert-XL, Lunar Co, USA)를 측정하였다.

결과: 혈청 alkaline phosphatase는 투여전 95.3±28.0에서 69.4±23.1 IU/L로 27.2% 감소하였으며, 소변 칼슘/크레아티닌 비율은 0.132±0.076에서 0.083±0.052로 37.1% 감소하였다 ($P<0.05$). 요추1-4번 평균골밀도는 0.788±0.137에서 0.841±0.144 g/cm^{2}로 6.73% 증가하였고, 근위부대퇴 전체골밀도는 0.819±0.099에서 0.833±0.098 g/cm^{2}로 1.71% 증가하였다 ($P<0.05$).

결론: 경구 파미드로네이트는 골다공증 환자의 척추 및 대퇴 골밀도를 유의하게 증가시켰고, 골대사지표인 혈청 alkaline phosphatase와 소변 칼슘/크레아티닌 비율을 유의하게 감소시켰다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심단어: 경구 파미드로네이트, 골다공증, 골밀도

참 고 문 헌

1. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis study (EPOS). Osteoporos Int 1998;8:291-7.
2. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of Risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled Trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) study group. JAMA 1999;282:1344-52.
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077-82.
4. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604-10.
5. Cauza E, Etemad M, Winkler F, Hanusch- Enserer U, Partsch G, Noske H, et al. Pamidronate increase bone mineral density in women with postmenopausal or steroid- induced osteoporosis. J Clin Pharm Ther 2004;29:431-6.
6. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1595-9.
7. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: A 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. J Bone Miner Res 2002;17:1057-64.

8. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, Dijkmans BA, Valkema R, Westedt ML, et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum 1996;39:396-402.
9. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, Haddaway M, Gibson T, Fogelman I. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: A 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. Osteoporos Int 2000;11:171-6.
10. 채봉남, 홍은경, 이성근, 정윤석, 이관우, 김현만. 일차성 골다공증 여성 환자에서 주기적인 pamidronate 정주 치료. 대한내분비학회지 2001;16:221-30.
11. Allolio B, Dambacher M, Dreher R, Felsenberg D, Franke J, Kruse HP, et al. Osteoporosis in the male. Med Klin 2000;95:327-38.