

골다공증 환자에서 Alendronate (Marvil)의 1년간 치료효과

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

김효정 · 박지원 · 이수진 · 이관우 · 김현만 · 정윤석

The Effects of Alendronate in Bone Metabolism of Primary Osteoporosis

Hyo Jeong Kim, Jee Won Park, Soo Jin Kim, Kwan Woo Lee, Hyeon-Man Kim, Yoon-Sok Chung

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

ABSTRACT

Background: To evaluate the effects of alendronate in preventing bone loss at the spine and hip in Korean cases of primary osteoporosis, we treated 138 patients with 10 mg of alendronate daily. Of the 138 patients treated, 50 were treated for one complete year, and at their final visit, measurements were taken to assess the completed outcome of the treatment, and the results from this small group were compared with those of the rest. The way this has been written causes ambiguity concerning exactly who was being studied. Check that my rewrite of this section conveys correctly the group that was studied, and how.

Methods: The serum levels of calcium (Ca) and phosphorous (P), total alkaline phosphatase (ALP), the urine calcium creatinine ratio (Uca/cr) and urine deoxypyridinoline (DPD) were measured before, during, and after the 1 year treatment period. The bone mineral densities (BMDs) at the spine and hip were also measured before and after the treatment period. New clinical fractures and side effects, were evaluated during the treatment period.

Results: The total serum ALP and urine DPD were decreased significantly, after the treatment period, by 38.3 and 40.5% respectively. The bone mineral density at the spine and hip were significantly increased after 1 year, by 6.7 and 2.0%, respectively. Of the 50 subjects who had completed a full year of treatment, only 4 (8%) had developed new clinical fractures. Of the 138 patients who had been treated, 8 (5.8%) discontinued the medication due to side effects. Of these, 7 had gastrointestinal symptoms, and 1 had skin eruption.

Conclusion: Alendronate significantly decreased the total serum ALP and urine DPD and significantly increased spine and hip bone mineral density. Alendronate 10 mg was effective in preventing bone loss in Korean cases of primary osteoporosis (J Kor Soc Endocrinol 18:56~62, 2003).

Key Words: Alendronate, Korean, Osteoporosis, Biochemical bone marker, Bone mineral density

접수일자: 2001년 9월 5일
통과일자: 2002년 11월 7일
책임저자: 정윤석, 아주대학교병원 내분비대사내과

서 론

골다공증성 골절의 주된 원인은 골량의 감소이다. 중년 이후 남성과 여성 모두에서 골밀도가 감소하며 이러한 감소는 특히 폐경후 여성에서 뚜렷하다. 우리나라에서 1995년도 공무원-교원 의료보험 자료를 분석한 연구에 의하면 대퇴골의 골다공증성 골절은 50세 이후에 여성에서 현저하게 증가하기 시작하여 60세 이후에는 남성과 비교하여 약 2배 이상의 높은 유병률을 보였다¹⁾. 골량의 감소는 골교체를 증가와 연관이 있고 골흡수가 골생성에 비해 증가할 때 일어나며, 골흡수를 억제하는 약물로 골교체를 정상화시키고 골밀도 변화를 줄임으로서 골절을 예방할 수 있다²⁾. Alendronate는 골흡수 억제작용을 가진 비스포스포네이트 제제 중 하나로 골다공증의 치료와 예방에 사용되고 있으며 골밀도를 증가시키고 골다공증으로 인한 골절의 빈도를 감소시킨다고 보고되고 있다^{3~5)}. 이에 본 연구는 한국인에서 alendronate가 골다공증의 치료에 미치는 효과를 검증하기 위하여 골밀도검사 시행 후 골다공증 진단을 받은 138명에서 골대사지표, 단순 X-선촬영 및 골밀도검사를 시행하였고 1년 후 임상연구를 마친 50명을 대상으로 통계분석을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 7월부터 2000년 7월까지 아주대학교병원에 DP-Expert, Lunar로 측정하였을 때 골밀도의 T값이 -2.5 미만인 환자들을 대상으로 하였다. 138명 중 1년간의 임상연구를 마친 환자는 특별한 이유없이 내원하지 않은 79명과 부작용으로 중단한 8명, 경제적 이유로 중단한 1명을 제외한 50명이었고 이 중 여성이 43명, 남성이 7명이었다. 폐경기 여성이 포함되어 있으나 약제복용에 관한 철저한 문진과 의무기록 검토로 여성호르몬제 등 alendronate 투여효과에 영향을 미칠 만한 약물복용력이 있는 대상자는 제외하였다.

2. 방법

1) 골교체 생화학적 지표 및 기타 생화학적 지표의 측정

혈청 calcium(Ca), phosphorus(P), total alkaline phosphatase(ALP)와 요중 calcium/creatinine(Uca/cr) 및 deoxypyridinoline(DPD) 농도를 0개월에 측정된 후 매일 1회 alendronate(Marvil®, 유유산업) 10 mg을 경구 투여하였고, 6개월, 12개월에 각각의 검사를 반복 시행하였다. 혈청 Ca, P, ALP 및 요중 Ca, Cr은 자동 화학분석기를 이용하여 측정하였고 요중 DPD는 화학 발광법(chemiluminescence method, ACS 180)을 이용하여 측정하였다.

2) 골밀도의 측정

골밀도는 DP-Expert, Lunar를 이용하여 요추골(L2-4) 및 대퇴골(proximal femur total)에서 측정하였다.

3) 임상적 골절 및 새로운 척추골절의 발생률

골절의 임상적 증상이 있는 경우 단순 X-선촬영으로 골절부위를 확인하였고 새로운 척추골절의 유무는 1년후 단순 X-선촬영과 골밀도를 시행함으로써 추적 관찰하였다.

4) 부작용

매 방문시마다 새로운 임상적 증상에 관한 질문을 하였고 필요시 신체검진, 혈액검사 및 위내시경을 시행하였다.

5) 통계

1년간 골교체 생화학적 지표 및 기타 생화학적 지표의 변화는 Friedman test를 이용하여 분석하였고 1년후 골밀도 변화는 Wilcoxon ranks test를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상자들의 평균연령은 64.1±7.5세(47~84세)이었고 그 중 여성이 43예로서 평균연령 63.6±6.9세(47~

Table 1. Changes of Biochemical Bone Markers

	Baseline	6개월후	12개월후	change of biochemical bone markers(%)
calcium (mmol/L)	2.28±0.02	2.20±0.02	2.21±0.02	-3.1
phosphorous (mmol/L)	1.24±0.04	1.14±0.05	1.13±0.04	-8.9
total alkaline phosphatase (U/L)*	101.0±46.2	68.7±22.9	62.3±20.3	-38.3
urine calcium creatinine ratio	0.13±0.05	0.12±0.08	0.12±0.08	-7.7
urine deoxypyridinoline (nM/mMcr)*	7.4±4.1	5.3±1.9	4.4±1.8	-40.5

Values are mean ± SD *p<0.05, Friedman test.

Table 2. Change of Bone Mineral Density

	Baseline	12개월 후	change of bone mineral density(%)
Lumbar, 1 (g/cm ²)*	0.720 ± 0.101	0.753 ± 0.122	4.6
Lumbar, 2 (g/cm ²)*	0.748 ± 0.110	0.807 ± 0.138	7.9
Lumbar, 3 (g/cm ²)*	0.834 ± 0.120	0.869 ± 0.126	4.2
Lumbar, 4 (g/cm ²)*	0.877 ± 0.154	0.950 ± 0.140	8.3
Lumbar, L2-4 (g/cm ²)*	0.823 ± 0.111	0.878 ± 0.122	6.7
Femur, neck (g/cm ²)*	0.705 ± 0.106	0.725 ± 0.129	2.8
Femur, ward (g/cm ²)*	0.494 ± 0.095	0.510 ± 0.123	3.2
Femur, troch (g/cm ²)*	0.610 ± 0.100	0.628 ± 0.110	3.0
Femur, shaft (g/cm ²)*	0.954 ± 0.128	0.968 ± 0.133	1.5
Femur, total (g/cm ²)*	0.783 ± 0.104	0.799 ± 0.114	2.0

Values are mean ± SD *p<0.05, Wilcoxon ranks test

77세), 남성이 7예로서 평균연령 67.6±10.3세(57~84세)이었다. 골교체 생화학적 지표 중 골형성표지자인 혈청 ALP는 101.0±46.2 U/L이었고 골흡수표지자인 요중 DPD는 7.4±4.1 nM/ mMcr이었다. 이들의 평균 요추 골밀도는 0.823 g/cm² (T-score of spine: -2.4)이었고, 평균 대퇴골 골밀도는 0.783 g/cm² (T-score of femur total: -1.3)이었다. 대상 중 12명(24%)은 골절의 과거력이 있었다.

2. 골교체 생화학적 지표 및 기타 생화학적 지표

혈청 Ca, P 와 Uca/cr은 0개월, 6개월, 12개월 간에

변화가 없었고 혈청 ALP와 요중 DPD는 0개월, 6개월, 12개월 간에 통계학적으로 유의한 감소를 보였다 (Table 1). 1년후 혈청 ALP는 33.0% 감소하였고 요중 DPD는 20.9% 감소하였다.

3. 골밀도

요추 및 대퇴골의 모든 부위에서 골밀도가 12개월 후 유의하게 증가하였다. 1년후 L2-4의 평균 골밀도는 6.7% 증가하였고 대퇴골의 평균 골밀도는 2.0% 증가하였다 (Table 2).

4. 임상적 골절 및 새로운 척추골절의 발생률

50명 중 12명(24%)은 과거 골절 과거력이 있었으

나 새로운 골절은 발생하지 않았고, 4명(8%)은 골절 과거력은 없었으나 1년 이내에 새로운 골절이 발생하였다. 이 중 3명은 척추 골절이었고 1명은 대퇴골 골절이었는데 척추 골절이 발생한 3명은 평균 연령 63.7세의 폐경후 여성들이었고 평균 요추 골밀도는 0.711 g/cm² (T-score of spine: -3.4)로 심한 골다공증이 있었다. 1명의 환자에서 발생한 대퇴골 골절은 외상에 의한 것이었다.

5. 부작용

138명 중 부작용으로 투약을 중단한 환자는 8명(5.8%)이었다. 7명(5.1%)이 소화기증상을 호소하였는데 그 중 1명은 위내시경으로 미란성 식도염이 확인되었고, 6명은 소화장애 및 속쓰림 증상을 나타냈다. 이들의 증상은 모두 투약을 중단한 후 호전되었다. 그 외 1명이 피부발진을 나타냈다.

고 찰

골교체 생화학적 지표는 골교체율을 조기에 예측할 수 있는 민감한 지표이다. 이 지표들은 적절한 골흡수 억제제를 투여하였을 때 투여전에 비해 30% 정도의 큰 변화를 보이고 투여효과가 나타나는 기간도 3개월 정도로 짧다고 알려져 있다[6,7]. 또한 골절의 발생을 예측하는 면에서도 골밀도와 비슷한 정도의 강한 예측인자로 평가받고 있다[8,9]. 본 연구에서 골교체 생화학적 지표는 alendronate 투여후 모두 의미있게 감소하였다. 즉, Marvil[®]이 골전환율을 감소시킬 수 있음을 알 수 있었다. 골흡수 지표인 요중 DPD와 골형성 지표인 total ALP가 각각 40.5%, 38.3% 감소하였는데, 이는 골흡수 억제 후 2차적으로 골형성도 억제되었음을 시사한다. Yen 등[10]은 중국여성을 대상으로 한 보고에서 DPD가 28% 감소하였다고 보고하였고, Orwoll 등[11]이 241명의 남성들을 대상으로 한 보고에서 ALP가 38% 감소하였다고 보고하였는데, 본 연구에서의 감소정도는 이러한 외국의 보고들과 비교하여 볼 때 비슷한 수준이었다. 또한 혈청 칼슘과 인은 각각 3.1%, 8.9% 감소하였는데, 이는 적은 감소이기는 하나 alendronate가 골흡수를 억제함으로써 골에서

유리되는 칼슘과 인을 적게 함으로써 2차적으로 혈청 칼슘과 인을 감소시켰음을 시사한다. 외국의 보고에서 Yen 등[10]도 혈청 칼슘과 인이 1% 내지 3% 정도로 다소 감소는 하나 유의한 수준은 아니며 이러한 감소가 임상적 증상과는 무관하였다고 보고하였고, Orwoll 등[11]은 혈청 인이 9% 감소하였다고 보고하였는데 이는 대조군에서의 4%보다 약간 더 감소하는 정도였다.

골밀도는 척추 및 대퇴골골절의 발생에 가장 중요한 위험인자이다. 본 연구에서 요추골밀도, 대퇴골밀도가 모두 12개월 alendronate 투여후 의미있게 증가하였다. 요추부의 골밀도 상승이 특히 뚜렷하여 6.7%나 상승하였다. 골밀도의 상승정도는 Yen 등[10]이 보고한 6.7%나 Shiraki 등[12]이 보고한 6%와 유사한 정도이고, Lau 등[13]이 보고한 5.5%나 Pols 등[14]이 보고한 5.0%와 비교하면 높은 수치였다. Alendronate 10 mg을 7년간 투여하였던 Tonino 등[15]에 의하면, 요추 골밀도가 투여시작 당시에 비해 11.4%나 증가하였다. 또한 이들은 18개월 이후에도 연 0.8% 정도로 골밀도가 꾸준히 증가함을 관찰하였고, 5년간 투여 후 약제를 중단하였을 때 약간의 골소실은 일어나나 골밀도의 유의한 감소는 없었다고 보고하였다.

골다공증 환자의 25%가 1회 이상의 척추골절을 경험한다. 이중 약 60%의 환자들은 척추골절을 자각하지 못하고 생활할 만큼 통증이나 질환 경과가 양호한 편이나 다발성 척추골절이나 심한 척추 손상이 있는 경우는 지속적인 허리통증을 호소하기도 한다. 반면 대퇴골 골절은 질환의 심각성, 의료비 지출, 재활의 관점에서 볼 때 가장 중요한 골절이다. 본 연구에서는 골절에 대한 비교연구는 시행하지 않았다. 50명이라는 숫자는 골절 발생을 관찰하기에는 적은 숫자이며, 대조군이 없으므로 정확하게는 비교할 수 없으나 50명 중 4명(8%)에서 1년 후 새로운 임상적 골절이 발생하였으며 이 중 척추 골절이 3예, 대퇴골 골절이 1예 있었다. 골절이 발생한 환자는 모두 과거력상 골절병력은 없었고, 골절의 과거력이 있는 고위험군 환자들에게서는 새로운 골절이 발생하지 않았다. 이는 투여시작 당시의 높은 연령, 낮은 골밀도 및 다수의 골절 등 새로운 골절의 위험이 큰 심한 골다공증 환자에서도 alendronate가 골절의 발생률을 감소시킬 수 있다고

한 Ensrud 등[16]이나 새로운 골절 발생률에 대한 alendronate의 치료효과가 기존 골절의 유무와는 크게 연관되지 않는다고 한 Black 등[17]의 보고와 일치한다.

본 연구에서 138명의 환자 중 9명이 부작용으로 인해 투약을 중지하였고 이 중 대부분이 소화기증상을 호소하였다. 위내시경 시행 후 정도의 미란성 식도염이 확인된 환자도 있었다. 외국의 경우 alendronate 투여 후 중등도 이상의 심한 식도궤양이 발생하였다는 보고도 있고[18] 구강점막의 궤양이 발생하였다는 보고도 있으나[19] 여러 다른 연구들에 의하면 부작용의 비율이 대조군과 비교하여 유의하게 증가하지는 않았다[20]. 이러한 부작용을 최소화하기 위해서는 공복시 충분한 양의 물과 함께 약제를 복용하며 복용 후 30분 정도 눕지 않도록 권장하는 것이 필요하다.

본 연구에는 폐경후 여성들 외에 남성들도 포함되어 있었으나 남성 골다공증에 대한 alendronate의 효과를 따로 분석하기에는 수적 제한이 있었다. 남성 골다공증의 주요 위험인자는 성선기능저하증, 스테로이드 치료, 고칼슘뇨증, 소화기질환, 과다 알콜섭취 등이다. 성선기능저하증 환자에서는 테스토스테론 보충요법을 우선적으로 시행하지만, 일차성 골다공증과 스테로이드에 의해 유발된 골다공증 환자에서는 비스포스포네이트 제제가 적절한 치료제로 알려져 있다[21]. Orwoll 등[11]은 골다공증의 원인의 60%가 일차성 골다공증과 성선기능저하증에 의한 골다공증인 241명의 남성들을 대상으로 alendronate 치료를 하였을 때, 폐경기 여성들과 마찬가지로 골밀도를 증가시키고 척추 골절을 예방할 수 있음을 보고하였다.

치료효과의 객관적인 판정은 위약이 투여된 대조군이 있거나 혹은 동일 환자에서 교차 시험을 한 후에 결론 지어야 할 것이나 본 연구에서는 대조군이 없어서 정확한 비교를 할 수 없었던 것이 제한점이고 대상자 수와 추적관찰된 환자의 수가 적었던 것도 문제점이라 할 수 있다.

요 약

연구배경: Alendronate는 골흡수 억제작용을 가진 비스포스포네이트 제제 중 하나로 골다공증의 치료와

예방에 사용되고 있으며 골밀도를 증가시키고 골다공증으로 인한 골절의 빈도를 감소시킨다고 보고되고 있다.

방법: 본 연구는 alendronate (Marvil[®])가 골다공증의 치료에 미치는 효과를 검증하기 위하여 138명의 골다공증 진단을 받은 환자를 대상으로 시작하였고 1년 후 50명에서 골대사지표와 골밀도를 추적관찰하였다.

결과: Alendronate를 1년간 투여하였을 때 혈청 ALP는 38.3% 감소하였고 요중 DPD는 40.5% 감소하였다. Alendronate를 1년간 투여하였을 때 L2-4의 평균 골밀도는 6.7% 증가하였고 대퇴골의 평균 골밀도는 2.0% 증가하였다. 4명(8%)에서 1년 이내에 새로운 골절이 발생하였고 이 중 3명은 척추골절, 1명은 대퇴골절이었다. 부작용으로 투약을 중단한 환자는 8명(5.8%)이었고 이 중 7명(5.1%)이 소화기증상을 호소하였다.

결론: 이상의 결과로 골다공증 환자에서 alendronate (Marvil[®])의 1년간 투여가 골밀도를 증가시킴을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. 조남한, 한인권, 김효민, 임승지: 한국 대퇴골 골절 발병을 현황 파악: 1995년 공무원-교원 의료보험 자료분석. 대한골대사학회지 6:104-112, 1999
2. Riggs BL, Melton LJ: *The worldwide problem of osteoporosis: Insights afforded by epidemiology.* Bone 17S:505-511, 1995
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates J, LaCroix AZ: *for the Fracture Intervention Trial: Effects of alendronate on risk of fracture in women with low bone density without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial.* JAMA 280:2077-2082, 1998
4. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Recker

- RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi ARR, Shan RV, Hirsch LJ, Karpe DB: *Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med* 333:1437-1443, 1995
5. Chestnut CH, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD, Kher U, Pryor-Tillotson S, Santora AC: *Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med* 99:144-152, 1995
 6. Garnero P, Delmas PD: *Biochemical markers of bone turnover: Applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am* 27:303-323, 1998
 7. Miller PD, Baram DT, Bilezikian JP: *Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. J Clin Densitom* 2:323-342, 1999
 8. Garneo P, Hausherr E, Choppy MC: *Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EDIPOS prospective study. J Bone Miner Res* 11:1531-1538, 1996
 9. Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL: *Relationship of bone turnover to bone density and fractures. J Bone Miner Res* 12:1083-1091, 1997
 10. Yen ML, Yen BL, Jang MH, Hsu SH, Cheng WC, Tsai KS: *Effects of alendronate on osteopenic postmenopausal Chinese women. Bone* 27:681-685, 2000
 11. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A: *Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med* 343:604-610, 2000
 12. Shirakai M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Kaneda H, Minaguchi H, Inoue T, Tomita A, Nagata Y, Nakashima M, Orimo H: *A placebo-controlled single-blind study to determine the appropriate alendronate dosage in postmenopausal Japanese patients with osteoporosis. The Alendronate Research Group. Endocr J* 45:191-201, 1998
 13. Lau EM, Woo J, Chan YH, Griffith J: *Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. Bone* 27:677-680, 2000
 14. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA: *Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Osteoporos Int* 9:461-468, 1999
 15. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD: *Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 85:3109-3115, 2000
 16. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrette-Connor E, Quandt SA: *Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: Results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med* 157:2617-2624, 1997
 17. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR: *Fracture Intervention Trial: Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-4124, 2000
 18. Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A,

- Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK: *Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med* 335:1016-1021, 1996
19. Gonzalez-Moles MA, Bagan-Sebastian JV: *Alendronate-related oral mucosa ulcerations. J Oral Pathol Med* 29:514-518, 2000
20. Marshall JK, Rainsford KD, James C, Hunt RH: *A randomized controlled trial to assess alendronate-associated injury of the upper gastrointestinal tract. Aliment Pharmacol Ther* 14:1451-1457, 2000
21. Allolio B, Dambacher M, Dreher R, Felsenberg D, Franke J, Kruse HP, Leidig-Bruckner G, Ringe JD, Semler J, Wilvonseder R, Ziegler R: *Osteoporosis in the male. Med Klin* 95:327-338, 2000