

# 일차성 골다공증 여성 환자에서 주기적인 pamidronate 정주 치료

관동의대 내분비대사내과<sup>1</sup>, 포천중문의대 구미차병원내과<sup>2</sup>, 을지의대 내분비내과<sup>3</sup>, 아주의대 내분비대사내과

채봉남<sup>1</sup> · 홍은경<sup>2</sup> · 이성규<sup>3</sup> · 정윤석 · 이관우 · 김현만

## Cyclic Pamidronate Infusion in Primary Osteoporotic Women

Bong-Nam Chae<sup>1</sup>, Eun Gyoung Hong<sup>2</sup>, Seong-Kyu Lee<sup>3</sup>, Yoon-Sok Chung,  
Kwan Woo Lee, Hyeon-Man Kim

*Department of Endocrinology and Metabolism, College of Medicine, Kwandong University, Gangnung, Korea<sup>1</sup>  
Department of Internal Medicine, Kumi CHA General Hospital, College of Medicine, Pochon CHA University, Pochon, Korea<sup>2</sup>,  
Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea<sup>3</sup>  
Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

### ABSTRACT

**Background:** Bisphosphonates are now well established as successful antiresorptive agents for the prevention and treatment of osteoporosis. We investigated the effect of cyclic intravenous treatment with an aminobisphosphonate, pamidronate in cases of primary osteoporosis.

**Methods:** Eighteen patients with primary osteoporosis (bone mineral density[BMD] t-score < -2.5) received four courses of pamidronate (30 mg with 500 mL normal saline over 2 hours every 3 months). The serum biochemical parameters and bone turnover markers were measured before each treatment. The bone pain score, medication score, and the side effects were also monitored. BMD and simple spine X-ray were performed before and 1 year after of treatment.

**Results:** BMD at the lumbar spine (L2-4) significantly increased from  $0.798 \pm 0.110 \text{ g/cm}^2$  to  $0.860 \pm 0.107 \text{ g/cm}^2$  after 1 year of treatment with pamidronate: by  $+8.3 \pm 9.4\%$  of baseline. BMDs at the femoral neck, Ward's triangle and the trochanter also increased, but not significantly. Serum total alkaline phosphatase ( $p < 0.05$ ) and urine deoxypyridinoline/creatinine ( $p = 0.069$ ) decreased with treatment. Other bone turnover markers were unchanged. The bone pain score decreased significantly. None of the patients experienced a new fracture during treatment. The frequency of the side effects following the first infusion was 61.1% (a transient fever and myalgia with flu-like symptoms in 10 patients and mild phlebitis in 1 patient). However, only two patients complained of flu-like symptoms after second infusion, and no patient complained following the third infusion.

접수일자: 2001년 1월 26일

통과일자: 2001년 6월 11일

책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과

\*본 논문의 요지는 2000년 5월 3일 제18차 대한내분비학회  
춘계학술대회에서 발표하였음.

**Conclusion:** Cyclic intravenous treatment of pamidronate every three months was effective in increasing BMD and in the decreasing bone turnover rate, and was relatively well tolerated in primary osteoporotic women (J Kor Soc Endocrinol 16:221-230, 2001).

**Key Words:** Bisphosphonate, Pamidronate, Primary osteoporosis, Bone mineral density

## 서 론

골다공증은 흔한 질환으로 골밀도의 점진적인 감소에 의해 골절의 위험율을 증가시키므로 폐경후 여성에서의 이환율과 사망률에 중요하다. 에스트로겐은 이미 골흡수를 억제함으로써 폐경후 여성에서 골다공증을 예방하는데 치료적 효과가 입증되었다. 하지만 부작용으로 소퇴출혈과 유방의 민감성, 유방암의 위험율의 증가 등이 있다.

Bisphosphonate도 폐경후 골다공증 환자에서 골량을 증가시키고 골절을 약 절반정도 감소시킨다는 여러 보고들이 있다[1~7]. 스테로이드에 의한 골다공증에서도 골밀도의 증가가 보고되고 있고 스테로이드를 사용하는 환자에서 골다공증의 예방 및 치료에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다[8~10]. Bisphosphonate 계는 pyrophosphate의 phosphateoxygenphosphate 결합에 그 기초를 두는데 이는 뼈에 강한 결합력을 가지고 있다. 산소가 탄소로 치환하여 P-C-P 구조를 형성함으로써 pyrophosphate를 파괴하는 체내 효소에 의해 가수분해되지 않고 뼈의 무기질에 특이성을 가지고 강하게 결합하게 된다. 모든 bisphosphonate 계는 석회화된(mineralized) 뼈의 표면에 오랫동안 결합하여 파골세포의 작용을 억제하므로 골흡수를 억제하게 된다. 보통 치료 1년 동안에 가장 많이 골밀도가 증가하게 되는데 이는 골의 전환률(turnover)이 늦어짐에 따라 골흡수 억제가 더 많이 억제되기 때문으로 보고 있다[11].

Bisphosphonate 계는 에스트로겐과 비교하여 여러 장점들이 있다. 뼈에 특이성을 지니고, 부작용이 미미하고[12~13], 암유발의 위험이 알려진 것이 없고, 골흡수를 억제하는 효과는 에스트로겐과 비슷하거나 오

히려 더 뛰어나고, 골절 발생을 감소시킨다는 전향적 연구 결과들이 있다[6~7]. Bisphosphonate의 단점은 경구복용시 장에서의 흡수가 매우 낮고, 위장장애를 유발한다는 것이다[12]. 이런 단점 때문에 bisphosphonate는 주사요법이 선호되며 정주투여시는 지속요법보다는 간헐요법을 선호한다.

최근 국내에서도 골다공증 환자에서 bisphosphonate의 사용이 증가하고 있다. 본 저자 등은 한국인 일차성 골다공증 여성을 대상으로 주기적인 pamidronate 정주 치료의 효과를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1998년 9월 이후에 병원 외래에서 골밀도 검사상 골다공증(BMD t-score < -2.5)으로 진단 받은 환자 중에서 일차성 골다공증 환자를 대상으로 하였다. 스테로이드제 약제 등에 의한 이차적인 원인의 골다공증 환자는 제외하였고, 간기능이나 신기능에 이상이 있거나 급성 또는 만성질환이 있는 대상자도 제외하였다. 골대사에 영향을 줄 다른 약제를 복용하고 있던 대상자는 약을 중단한 후 1달 후부터 포함시켰다. 매 3개월 간격으로 1년 동안 4회 모두 주사를 맞고 1년 후 골밀도 검사를 시행한 대상자만 통계처리 하였고, 중간에 주사를 맞지 못하거나 골대사 지표를 검사하지 못한 대상자는 통계에서 제외하였다. 또한 치료 중 골대사에 영향을 줄 다른 약제를 같이 복용한 대상자도 통계에서 제외하였다. 통계에 포함된 대상자는 총 18명으로 37세 환자 1명을 제외하고는 51세에서 80세까지의 폐경후 여성이었다.

**Table 1. Bone Pain and Medication Scoring**

scoring	0	1	2	3
1. Severity of pain at bone area	none	mild	moderate	severe
2. Frequency of pain at bone area	no	less than daily	at least once a day	constant
3. Drug type for pain control	none	analgesics	mild narcotics	severe narcotics
4. Frequency of medicine	no	less than daily	at least once a day	more than once a day

Pain score : multiply number 1 (severity of pain at bone area) by number 2 (frequency of pain at bone area).

Medication score : multiply number 3 (drug type for pain control) by number 4 (frequency of medicine)

## 2. 방법

골밀도는 이중 에너지 방사선 흡수 계측기 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA: DP Expert, Lunar Co, USA)를 이용하여 제2~4 요추 전후면과 좌측 대퇴골의 경부, ward 삼각부 및 대퇴골 대전자부에서 측정하였다. 요추의 압박골절 및 퇴행성 변화가 있는 부위의 골밀도 값은 제외하였다. 골밀도 값은 절대값 (g/cm<sup>2</sup>)으로 표기했다. 치료전과 1년 치료 후에 골밀도를 2번 측정하였고, 단순 방사선 척추촬영으로 골절 여부를 확인하였다. 골절여부는 척추의 전방, 중앙, 후방의 높이를 측정하고 어느 한쪽이라도 20% 이상의 감소를 보일 경우 골절로 판단하였다. 또한 일반 혈청 화학검사도 같이 시행하여 신기능이나 간기능의 이상 여부를 확인하였다.

대상자는 매 3개월 간격으로 1년 동안 30 mg의 pamidronate (Panorin<sup>®</sup>, 한림제약)를 500 mL의 생리 식염수로 희석하여 2시간 동안 정맥주사 받았다. 모든 대상자는 매 주사 전에 혈액과 소변에서 골대사지표 (혈청 총 alkaline phosphatase, 요중 칼슘/크레아티닌 비와 요중 deoxypyridinoline (DPD)/creatinine)를 검사하였으며, 통증의 정도 (bone pain score)와 소염진통제의 약물 복용 정도를 조사하였다. 요중 DPD 검사는 대상자의 기상후 두번째 소변으로 오전 8시에서 10시

사이에 채취하였으며, 모든 요중 검사는 표준 비색법으로 측정된 요중 creatinine 농도로 교정하였다. 통증과 약물 복용 정도는 매 치료 전 질문을 통하여 조사하여 점수화 하였다 (Table 1)[14]. Pamidronate 치료 후 다음 내원시 주사 부작용에 대하여 알아보았다. 부작용의 여부는 급성기 반응 (미열, 근육통, 오심, 구토 등), 정맥염, 손발저림 등의 저칼슘혈증이 의심되는 증상의 발생 여부, 그리고 안과적인 부작용으로 포도막염, 공막염, 결막염 등의 증상여부 등을 자세히 질문하였다.

## 3. 통계

결과는 평균값±표준오차로 표시하였으며, 자료의 통계분석은 SPSS 8.0 for Windows 통계 프로그램을 이용하였다. 5회 시행한 골대사지표 및 통증과 약물 복용점수는 비모수 통계 (nonparametric test for several related samples)로 하였고, 골밀도 값의 변화는 paired T-test로 하였다. 통계적 유의수준은 p값 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

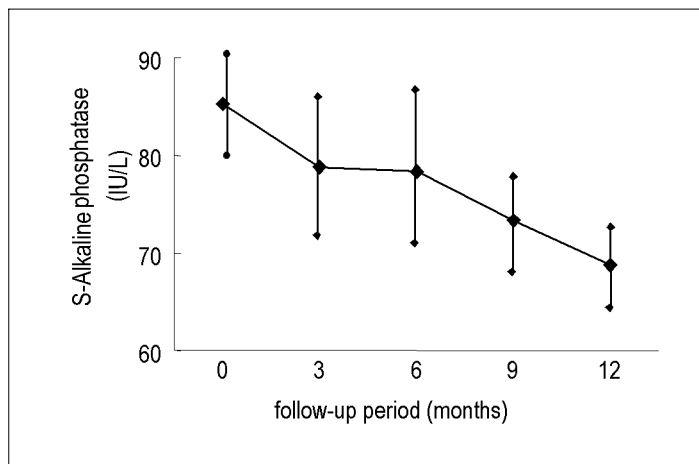
골대사에 영향을 줄 다른 약물을 복용하지 않는 일

**Table 2.** Follow Up Bone Mineral Densities After Pamidronate Treatment

BMD (g/cm <sup>2</sup> )	initial	after 1 year	change (%)	
L2-4 spine*	0.798 ± 0.026	0.860 ± 0.025	+	+8.3 ± 2.2
Femur neck	0.702 ± 0.023	0.716 ± 0.022	+	+2.3 ± 1.4
Femur ward	0.506 ± 0.025	0.521 ± 0.025	+	+3.6 ± 2.0
Femur trochanter	0.616 ± 0.021	0.625 ± 0.022	+	+1.8 ± 1.3

\*:p<0.05 in paired samples T-test

Data = mean ± SEM



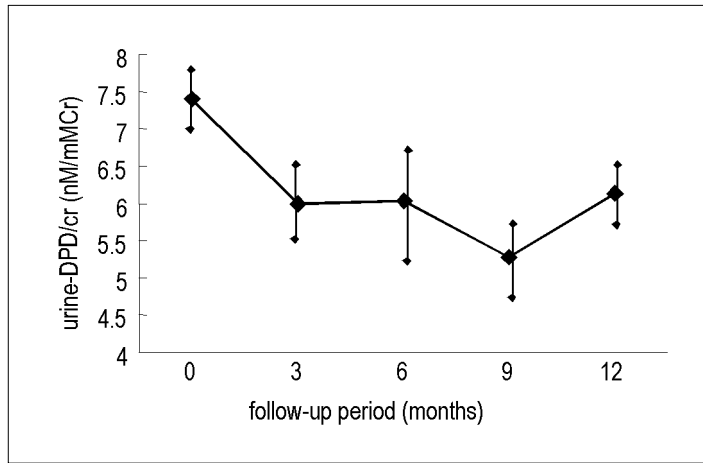
**Fig. 1.** Changes of total alkaline phosphatase during pamidronate treatment. Each point represents the mean ± SEM. p<0.05 in nonparametric test for several related samples

차성 골다공증 환자 중에서 1년간 4회의 pamidronate 정주 치료를 모두 받은 대상자는 총 18명이었다. 대상자의 평균 연령은 60.5 ± 2.2세, 체질량지수는 24.57 ± 0.92 kg/m<sup>2</sup>이었다. 치료 시작 전에 골절의 병력이 있는 대상자는 50%이었고, 치료 전 통증점수는 2.44 ± 0.47점, 약물복용 점수는 0.69 ± 0.28점이었다.

주기적인 pamidronate 치료 후 요추 2~4번의 골밀도는 0.798 ± 0.026 g/cm<sup>2</sup>에서 1년 후 0.860 ± 0.025 g/cm<sup>2</sup>로 통계적으로 유의하게 증가하였다. 그리고 대퇴골 경부, ward 삼각부위 및 전자부의 골밀도도 각각 0.702 ± 0.023 g/cm<sup>2</sup> vs 0.716 ± 0.022 g/cm<sup>2</sup>, 0.506 ± 0.025 g/cm<sup>2</sup> vs 0.521 ± 0.025 g/cm<sup>2</sup>, 0.616 ± 0.021

g/cm<sup>2</sup> vs 0.625 ± 0.022 g/cm<sup>2</sup>로 통계적인 유의성은 없지만 증가하였다. 즉 요추 2~4번의 골밀도가 1년 치료 후 치료전보다 8.3 ± 2.2%의 증가를 보였고, 대퇴골 경부, ward 삼각부위 및 전자부의 골밀도도 각 2.3 ± 1.4%, 3.6 ± 2.0%, 1.8 ± 1.3%의 증가를 보였다 (Table 2).

골대사지표 중 혈청 총 alkaline phosphatase는 85.3 ± 5.96 IU/L에서 1년 후 68.8 ± 4.59 IU/L로 의미 있게 감소하였다 (Fig. 1). 요중 DPD/creatinine은 7.4 ± 0.4 nM/mMCre에서 6.1 ± 0.4 nM/mMCre로 감소하였다 (p=0.069) (Fig. 2). 혈청 칼슘, ionized calcium, 요중 칼슘/크레아티닌 비는 변화가 없었다 (Table 3).



**Fig. 2.** Changes of the urine deoxyypyridinoline (DPD)/creatinine during pamidronate treatment. Each point represents the mean  $\pm$  SEM.  $p=0.069$  in nonparametric test for several related samples

**Table 3.** Follow-up of Bone Turnover Indices After Pamidronate Treatment

	0 month	3 months	6 months	9 months	12 months
S-Ca	8.95 $\pm$ 0.08	9.08 $\pm$ 0.07	9.22 $\pm$ 0.08	9.05 $\pm$ 0.07	8.83 $\pm$ 0.08
S-iCa	4.9 $\pm$ 0.05	4.94 $\pm$ 0.08	5.02 $\pm$ 0.06	4.92 $\pm$ 0.07	4.85 $\pm$ 0.06
S-Alp*	85.3 $\pm$ 5.96	78.8 $\pm$ 6.93	78.3 $\pm$ 7.68	73.3 $\pm$ 5.30	68.8 $\pm$ 4.59
U-DPD/Cr	7.39 $\pm$ 0.42	6.00 $\pm$ 0.55	6.04 $\pm$ 0.67	5.28 $\pm$ 0.44	6.13 $\pm$ 0.35
U-ca/cr	19.5 $\pm$ 3.35	19.6 $\pm$ 2.72	17.7 $\pm$ 2.45	18.4 $\pm$ 3.08	18.1 $\pm$ 2.56

\*:  $p < 0.05$  in nonparametric test for several related samples

S-Ca: serum calcium (mg/dL), S-iCa: serum ionized calcium (mg/dL)

S-Alp: serum total alkaline phosphatase (IU/L)

U-DPD/Cr: urine deoxyypyridinoline/creatinine (nM/mMCr)

U-ca/cr: urine calcium/creatinine

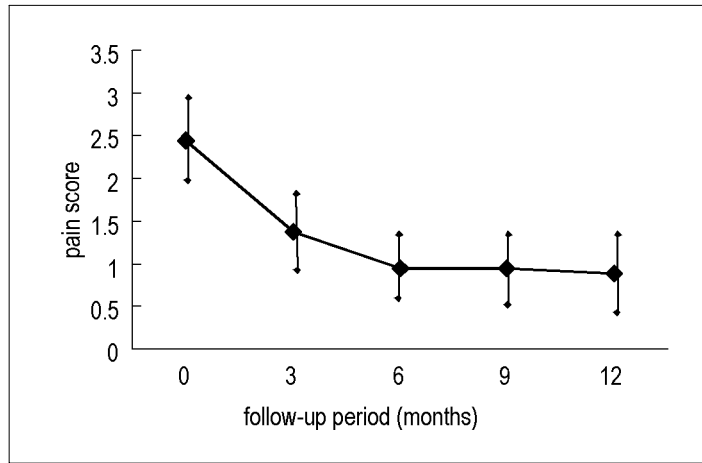
Data = mean  $\pm$  SEM

통증점수는  $2.44 \pm 0.47$ 에서 치료 1년 후  $0.88 \pm 0.27$ 로 감소하였고 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3), 약물복용 점수는  $0.69 \pm 0.28$ 에서  $0.44 \pm 0.24$ 로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나 통증점수와 약물복용 점수를 합한 값은  $3.3 \pm 0.7$ 점에서  $1.3 \pm 0.5$ 점으로 의미 있게 감소하였다 ( $p < 0.05$ ).

치료 시작 전에 골절의 병력이 있는 대상자가 50%

로 높았으나 치료 1년 동안에 새로운 골절이 발생한 대상자는 없었다.

Pamidronate 부작용은 처음 주사 후 61.1%로 빈도가 높았으나, 대부분 (55.6%) 급성기 반응으로 정도는 가벼웠고, 경한 정맥염이 1명 (5.6%)에서 발생하였다. 급성기 반응으로는 보통 1일에서 2일간의 근육통과 열감을 호소하였다. 그러나 두 번째 주사 후에는 2명



**Fig. 3.** Changes of the pain score during pamidronate treatment. Each point represents the mean  $\pm$  SEM.  $p < 0.05$  in nonparametric test for several related samples

(11.1%)만이 정도의 급성기 반응을 호소하였고, 세번째 주사부터는 부작용을 호소하는 대상자는 없었다

### 고 찰

본 연구 결과 pamidronate의 간헐적인 정주 치료에 의하여 요추의 골밀도는  $8.3 \pm 2.2\%$ 의 증가를 보였고, 대퇴골 경부, ward 삼각부위 및 전자부의 골밀도도 각  $2.3 \pm 1.4\%$ ,  $3.6 \pm 2.0\%$ ,  $1.8 \pm 1.3\%$ 의 증가를 보였다. 골대사지표 중 골흡수지표인 요중 DPD/creatinine ( $p = 0.069$ )과 골형성지표인 alkaline phosphatase ( $p < 0.05$ )가 감소하였다. 또한 pamidronate로 통증의 감소를 보였다. 하지만 pamidronate의 주사 부작용이 61.1%로 높았다.

Peretz 등[1]은 35명의 폐경후 골다공증 환자를 대상으로 30 mg의 pamidronate를 간헐적 정주치료를 하였다. 그 결과 골밀도가 1년 후 2.9%의 증가를 보였다. Thiébaud 등[2]도 1994년 폐경 후 골다공증 환자에서 3개월 간격으로 2년간 pamidronate를 정주치료하여 요추의 골밀도가 2년 후 10.1% 증가함을 보고하였다. 첫 1년에 6.2% 증가하였고 다음해 4.8% 증가하였다. Ward 삼각부위에서는 4%의 골밀도의 증가를

보고했다. 1997년에는 ibandronate로 간헐 정주치료 후 1년에 요추 2~4번의 골밀도가 5.2%까지 증가함을 보고했다[3]. 150 mg의 pamidronate를 경구로 간헐투여 후 Lee 등[4]은 1년에 2.8% 증가함을 보고했고, Ryan 등[15]은 5%의 증가를 보고했다. 하지만 150 mg의 pamidronate를 경구로 2년간 지속적으로 투여했을 경우 요추 2~4번의 골밀도가 7%까지도 증가하였다 [16]. 본 연구에서는 요추 2~4번의 골밀도가 1년 치료에  $8.3 \pm 2.2\%$ 의 증가로 다른 논문에서보다 약 2~3% 더 좋은 결과를 보였고, ward 삼각부위에서도 3.6%의 증가를 보였다.

Peretz 등[1]에 의하면 pamidronate의 정주 치료로 혈청의 bone-GLA 단백질과 alkaline phosphatase, 요중 hydroxyproline이 의미 있게 감소하였다. 즉 골흡수 지표 뿐만 아니라 골형성지표도 같이 억제되었다. 하지만 요중 칼슘/크레아티닌 비는 주사 후 3주에서 4주 사이에 유의하게 감소하였다가 다시 증가하는 양상을 보였다. 혈청의 칼슘도 같은 결과였다. Thiébaud[2]도 혈청의 bone-GLA 단백질과 alkaline phosphatase, 요중 hydroxyproline이 첫 6개월에 의미 있게 감소하였다고 보고했다. 본 연구에서도 혈청의 alkaline phosphatase가 유의하게 감소하였고, 요중 DPD/creatinine

도 감소하였다( $p=0.06$ ). 그리고 요중 칼슘/크레아티닌 비와 혈청 칼슘은 차이가 없었는데 이는 Thiébaud의 보고와 같은 소견이었다.

골다공증에 의한 골절로 생긴 난치성의 만성 요통은 특별히 효과적인 치료방법이 없다. Pamidronate가 유방암의 골전이로 인한 통증 환자에서 통증의 증가를 억제시키고[17], Paget's 질병 환자에서 중증의 골 통증을 호소한 환자의 56%에서 통증을 완화시켰다[18]. 암의 전이성 골병변에 의한 통증에서는 bisphosphonate가 파골세포의 진행을 억제하고 항염증작용에 의하여 통증 완화효과를 가질 수 있다[19]. 또한 골절 후 일반적인 진통제로 경감되지 않았던 난치성의 만성요통을 가진 골다공증 환자에서도 pamidronate 60 mg을 정주 치료 한 결과 통증점수를  $3.2 \pm 0.1$ 에서  $0.8 \pm 0.1$ 로 의미 있게 감소시켰다[20]. 본 연구에서도 통증점수가  $2.44 \pm 0.47$ 에서  $0.88 \pm 0.27$ 로 비슷하게 감소하였고( $p < 0.05$ ), 약물복용 점수도  $0.69 \pm 0.28$ 에서  $0.44 \pm 0.24$ 로 같이 감소하였으며, 통증점수와 약물복용점수를 합한 값이  $3.3 \pm 0.7$ 에서  $1.3 \pm 0.5$ 로 의미 있게 감소되었다. Bonabello 등[21]에 의한 실험 결과 bisphosphonate가 골병변과 무관하게 생쥐에서 중추신경과 말초신경 모두에 antinociceptive 효과를 나타낸다는 것을 보고하였으나, 아직도 pamidronate의 통증완화 기전에 대하여서는 확실히 설명하지 못한다.

일반적으로 bisphosphonate 정주치료 후의 부작용으로 급성열성 반응이 대부분으로 약 30%의 환자에서 발생하는 것으로 보고하고 있다[12]. Thiébaud 등[2]의 연구에서도 pamidronate를 주사 맞은 16명중에 6명이 부작용을 일으켜서 약 37.5%정도이다. 본 연구에서는 급성열성 부작용의 빈도가 55.5%로 높았다. 본 논문에 포함되지는 않았지만 1년간 pamidronate를 주사 맞은 총 대상자 수는 36명이었고, 이 중 급성열성 부작용이 발생한 대상자는 13명으로 평균 36.1%로 다른 보고와 비슷하였다. 통계에 포함된 18명의 대상자들의 부작용의 빈도가 높았는데, 그 원인을 설명할 수는 없지만 이 중 80%의 대상자가 겨울에 처음 주사를 맞았다는 사실이 고려되어야 할 것이다. 그러나 정맥염이 발생한 환자는 총 1명으로 낮은 빈도를 보였다.

Bisphosphonate는 강력한 골흡수 억제제로 초기 이들 제제는 골의 석회화(mineralization)를 억제하여 골연화증을 유발시켰다[22~23]. 그러나 최근 골다공증 환자에서 치료 용량의 pamidronate[24]나 alendronate[25]를 경구 투여 후 1년에서 3년 후 골 조직검사를 시행하여 골의 조직형태학적인 변화를 알아보았다. 그 결과 pamidronate나 alendronate 모두 치료 후에도 정상적인 골의 lamellar 구조를 유지하고 woven 골이나 골수의 섬유화 등의 증거가 없었다. 골석회화의 변화 없이, 즉 골연화증의 유발 없이 골밀도가 증가함이 보고되었다. 1999년 Monier-Faugere 등[26]은 난소자궁적출술을 시행한 60마리의 개로 ibandronate의 정주 치료효과를 실험하였다. 이 실험에서 ibandronate  $14 \mu\text{g/kg/day}$ 의 용량을 지속적으로 주었을 경우 골 교체율의 감소 및 골소실이 완전히 치료되었음을 보고하였으며, 조직소견상 정상대조군보다 crystal 크기의 증가, mineral-to-matrix 비의 증가와 보다 균일하게 석회화된 골기질(mineralized bone matrix)을 동반함을 보고하였다. 같은 용량을 간헐요법으로 투여한 경우 지속요법과 같이 골소실을 완전히 회복하였지만, 지속요법과 달리 좀더 정상대조군과 비슷한 골석회화 구조를 보였다. 하지만 아직은 간헐요법시의 정상적인 골석회화 구조를 유지하는 것이 지속치료와 비교하여 장기적인 이점이 있는지의 여부는 좀더 연구가 필요한 실정이다.

Pamidronate의 간헐적인 경구투여도 골소실을 예방하고 골밀도를 4.6~6.1% 증가시키지만 상당수의 환자에서 심한 위장장애를 호소하여 복용할 수 없었다[15]. 하지만 본 연구에서 pamidronate의 정주치료에서는 열감과 근육통 등의 급성기 열성 반응이 주로 나타나는 정도이고 이로 인하여 치료를 거부한 환자는 2명 뿐이었다.

Bisphosphonate는 폐경후 여성의 에스트로겐 대체요법 및 스테로이드에 의한 골다공증뿐만 아니라 남성에서도 사용할 수 있다. 그러므로 여성 호르몬 제제 뿐만 아니라 주기적인 bisphosphonate의 정주치료 방법이 골다공증 환자에서 치료적인 효과, 부작용, 치료의 편리성 등을 고려할 때 좋은 치료의 선택이라고 생각한다.

## 요 약

**연구배경:** 골다공증 환자에서 bisphosphonate 치료로 골전환율의 감소와 골밀도의 증가가 보고되고, 골절 발생을 감소시킨다는 연구결과들이 있다. 본 저자들은 한국인 일차성 골다공증 환자를 대상으로 주기적인 pamidronate 정주 치료의 효과를 알아보려고 하였다.

**방법:** 1998년 9월 이후에 아주대학교병원 외래에서 골밀도 검사상 골다공증 (BMD t-score < -2.5)으로 진단 받은 환자 중에서 일차성 골다공증 환자를 대상으로 하였다. 스테로이드제 약제 등에 의한 이차적인 원인에 의한 골다공증 환자는 제외하였다. 모든 대상자에서 일반 혈청화학검사, 골대사지표 (총 alkaline phosphatase 및 요중 칼슘/크레아티닌, 요중 DPD/creatinine)를 검사하였다. 대상자는 매 3개월 간격으로 1년 동안 30 mg의 pamidronate (Panorin<sup>®</sup>, 한림제약)를 정맥주사 받았다. 주사 전에 혈액과 소변에서 골대사지표를 검사하였고, 질문을 통하여 통증의 정도와 진통제 약물 복용 정도를 조사하여 점수화 하였다. 치료 전과 1년 치료 후 골밀도를 측정하고, 단순 방사선 척추 촬영을 시행하여 골절여부를 확인하였다.

**결과:** 일차성 골다공증 환자 중에서 1년 간 4회의 pamidronate 정주 치료를 모두 받은 대상자는 총 18명이었다. 대상자의 평균 연령은 60.5±2.2세, 체질량지수는 24.57±0.92 kg/m<sup>2</sup>이었다. 치료 시작 전에 골절의 병력이 있는 대상자는 50%이었으나 치료 동안에 새로운 골절 발생은 없었다.

1. 1년간 주기적인 pamidronate 치료 후 요추 2~4번의 골밀도는 0.798±0.026 g/cm<sup>2</sup>에서 0.860±0.025 g/cm<sup>2</sup>로 유의하게 증가하였다. 대퇴골 경부, ward 삼각부위 및 전자부의 골밀도도 각각 0.702±0.023 g/cm<sup>2</sup> vs 0.716±0.022 g/cm<sup>2</sup>, 0.506±0.025 g/cm<sup>2</sup> vs 0.521±0.025 g/cm<sup>2</sup>, 0.616±0.021 g/cm<sup>2</sup> vs 0.625±0.022 g/cm<sup>2</sup>로 통계적인 유의성은 없지만 증가하였다. 즉 요추 2~4번의 골밀도가 1년 치료 후 치료전보다 8.3±2.2%의 증가를 보였고, 대퇴골 경부, ward 삼각부위 및 전자부의 골밀도도 각 2.3±1.4%, 3.6±2.0%, 1.8±1.3%의 증가를 보였다.

2. 골대사지표 중 혈청 총 alkaline phosphatase는 의미 있게 감소하였고, 요중 DPD/creatinine도 감소 경향을 보였다 (p=0.069). 혈청 칼슘, ionized calcium, 요중 칼슘/크레아티닌의 비는 변화가 없었다.

3. 통증점수는 2.44±0.47에서 치료 1년 후 0.88±0.27로 유의하게 감소하였고, 통증점수와 약물복용 점수를 합한 값도 3.3±0.7점에서 1.3±0.5점으로 의미 있게 감소하였다.

4. Pamidronate 정주치료의 부작용은 처음 주사 시 61.1% (급성기 반응 55.6%, 정맥염 5.6%)로 빈도가 높았으나, 두번째 주사 후에는 2명 (11.1%)이 정도의 급성기 반응을 호소하였고 세번째 주사부터는 부작용을 호소하는 대상자는 없었다.

**결론:** 본 연구에서 주기적인 pamidronate 정주 치료가 일차성 골다공증 환자에서 통증을 감소시키고 골전환율을 저하시키며 골밀도를 증가시킴을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Peretz A, Body JJ, Dumon JC, Rozenberg S, Hotimski A, Praet JP, Moris M, Ham H, Bergmann P: *Cyclic pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. Maturitas 25:69-75, 1996*
2. Thiébaud D, Burckhardt P, Melchior J, Eckert P, Jacquet AF, Schnyder P, Gobelet C: *Two year s' effectiveness of intravenous pamidronate (ADP) versus oral fluoride for osteoporosis occurring in the postmenopause. Osteoporosis Int 4:76-83, 1994*
3. Thiébaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, Schöter KH: *Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Am J Med 103:298-307, 1997*
4. Lees B, Garland SW, Walton C, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC: *Role of oral pamidronate in preventing bone loss in postmenopausal*



- women. *Osteoporosis Int* 6:480-485, 1996
5. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ, Karpf 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
  6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell EL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE: *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group Lancet* 348:1535-1541, 1996
  7. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorenson OH: *Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med* 322:1265-1271, 1990
  8. Boutsen Y, jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer JP: *Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: A randomized trial. Calcif Tissue Int* 61:266-271, 1997
  9. Struys A, Snelder AA, Mulder H: *Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. Am J Med* 99:235-242, 1995
  10. Falcini F, Trapani S, Ermini M, Brandi ML: *Intravenous administration of alendronate counteracts the in vivo effects of glucocorticoids on bone remodeling. Calcif Tissue Int* 58: 166-169, 1996
  11. Fleisch H: *Bisphosphonates: Mechanisms of action. Endocr Rev* 19:80-100, 1998
  12. Adami S, Zamberlan N: *Adverse effects of bisphosphonates. Drug safety* 14:158-170, 1996
  13. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, Lo Cascio V: *The acute-phase response after bisphosphonate administration. Calcif Tissue Int* 41:326-331, 1987
  14. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR: *The palliation of symptomatic osseous metastases; Final results of the study by the radiation therapy oncology group. Cancer* 50:893-899, 1982
  15. Ryan PJ, Blacke 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. Osteoporosis Int* 171-176, 1999
  16. Reid LR, Wattie DJ, Evans MC, Ganble GD, Stapleton JP, Cornish J: *Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Meta* 79:1595-1599, 1994
  17. Hortobagyi GN, Terhault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD, Heffernan M, Reitsma DJ, Kennedy I, Allan SG, Mellars K: *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast and lytic bone metastases. N Engl J Med* 335:1785-1791, 1996
  18. Siris E, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC, Lang R, Mcclung MR, Mallette LE, Miller PD, Ryan WG, Singer FR, Tucci JR, Eusebio RA, Bekker PJ: *Risedronate in the treatment of paget's disease of bone: an open label multicenter study. J Bone Min Res* 13:1032-1038, 1998
  19. Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, Ripamonti C: *The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. Pain*:157-169, 1998

20. Gangji V, Appelboom T: *Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. Clin Rheumatol* 18:266-267, 1999
21. Bonabello A, Galmozzi MR, Bruzzese T, Zara GP: *Analgesic effect of bisphosphonates in mice. Pain* 91:269-275, 2001
22. Boyce BF, Fogelman I, Ralston S, Jonston SE, Boyle IT: *Focal osteomalacia due to low-dose disphosphonate therapy in paget's disease. Lancet i:(8381):821-824, 1984*
23. Adamson BB, Smith L, Fogelman I, Johnston E, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF: *Mineralization defects with pamidronate therapy for Paget's disease. Lancet* 342:1459-1460, 1993
24. Bravenboer N, Papapoulos SE, Holzmann P, Hamdy NAT, Netelenbos JC, Lips P: *Bone histomorphometric evaluation of pamidronate treatment in clinically manifest osteoporosis. Osteoporosis Int* 9:489-493, 1999
25. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ: *Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Inv* 100:1475-1480, 1997
26. Monier-Faugere MC, Geng Z, Paschalis EP, Qi Q, Arnala I, Bauss F, Boskey AL, Malluche HH: *Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovari-hysterectomized beagle dogs: Effects on bone morphometry and mineral properties. J Bone Miner Res* 14:1768-1778. 1999