

폐경기 여성에서의 골다공증 치료 약제간의 효과 및 골 대사 지표 변화

아주대학교 의과대학 가정의학교실, 제주대학교 의과대학 가정의학교실¹

전유진 · 이태영 · 공미희¹ · 주남석 · 박셋별

Effect of Osteoporosis Therapy & Bone Marker Change in Peri Menopausal Women

Jun You Jin, Lee Tae Young, Kong Mi Hee¹, Joo Nam Seok, Park Sat Byul

Department of Family Medicine, College of Medicine, Ajou University, Suwon
Department of Family Medicine, College of Medicine, Cheju National University, Jeju, Korea

Objectives: There is on the increase of risk of osteoporosis to pre and post menopausal women and there are many medication to treat osteoporosis. But the studies to comparison of effectiveness of osteoporosis treatment and prevention are mostly from western people. So, the study to comparison of effectiveness of medication to treat and prevent of osteoporosis is needed to Korean pre and post menopausal women.

Methods: A total of 131 Pre and post women who visit health examination center in January 2000 - june 2004 who aged from 40 to 78 divided into four group. bisphosphonate (alendronate^R, risedronate^R, once in a weekly), raloxifene (evista^R 60 mg/d), hormone replacement therapy group (conjugated equine estrogen (CEE) 0.625 mg/d. medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5 mg/d) and no medication group. Number of each group was 30, 29, 42, 30. we have test BMI (kg/m²), blood pressure, blood sugar, cholesterol, liver function test by venous sampling. Lumbar spine (L2~L4) and femoral head BMD were measured by dual x-ray absorptiometry (DXA) at baseline and at 12-month intervals. Lumbar spine (L2~L4) and femoral head BMD, bone marker (NTX, osteocalcin), serum cholesterol level were measured and repeat same test 1 year after. Serum cholesterol included total cholesterol, triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL).

Results: All change in BMD, BMD T-score, bone marker, cholesterol level were different between each of treat group. The increase of lumbar spine (L2~L4) BMD in bisphosphonate group 6.93% and HRT group 5.14% was greater than raloxifene group 2.03% (*P*-value 0.000). The increase of lumbar spine (L2~L4) BMD T-score in HRT group 40.91% was greater than raloxifene group 11.46% (*P*-value 0.004). The increase of femoral head BMD in bisphosphonate group (6.87%) was greater than raloxifenegroup (2.75%) (*P*-value 0.010). there was no differences in femoral head BMD T-score among the groups. There was no differences among the groups in bone marker (NTX, osteocalcin). In comparison of cholesterol change rate, the increase of HDL in raloxifene group (15.05%) was greater than bisphosphonate (-0.35%) and HRT (-0.69%) group (*P*-value <0.05). There was no differences among the groups in total cholesterol, TG, LDL.

Conclusion: Bisphosphonate and HRT is significantly greater effect of increasing lumbar vertebral (L2~L4) and femoral head BMD. Raloxifene is not significantly effect of increasing lumbar vertebral (L2~L4) and femoral head BMD than bisphosphonate, HRT group. But raloxifene have greater effect of increasing HDL. There was no differences among the groups in bone marker (NTX, osteocalcin).

Key Words: Osteoporosis, Bisphosphonate, Raloxifene, HRT, BMD

책임저자 : 박셋별, 아주대학교 의과대학 가정의학교실
Tel: 031)219-5309, Fax: 031)217-2418
E-mail: sbpark@ajou.ac.kr

골다공증이란 골량의 감소와 미세골 구조의 약화로 골절의 위험성이 증가하는 질환을 말하며¹, 세계 보건 기구 (World Health Organization, WHO)는 T-score -2.5 이하를 골다공증이라고 정의한다².

우리나라에서 여성의 골다공증 유병률에 대한 명확한 통계는 없으나 정읍지역에 거주하는 50세 이상의 여성 552명을 대상으로 실시한 골다공증 검사상 종골에서 11.8%의 유병률을 보였으며, 34%는 골감소증 상태에 있는 것으로 나타났고³ 울산 지역의 49세에서 54세 여성 1,629명을 대상으로 골다공증 유병률을 조사한 결과 오추 부위에 9.8%, 대퇴골 부위에 1.4%의 유병률을 보였다⁴.

향후 2020년이 되면 50세 이상의 여성들의 반수 이상에서 골다공증의 위험에 노출된다고 한다⁵. 여성에 있어서 35세 이후로 매년 1~2%의 골량이 감소되게 되며⁶ 폐경 전에 골감소증이 있는 여성은 폐경 이후 골다공의 위험성이 증가하게 된다⁷.

골다공증에 이환되면 골절의 위험성이 증가되는데 이중 척추 골절의 경우에는 골다공증을 가진 50세 이상의 여성에서 약 16%의 위험성의 증가가 있다⁸. 골절이 진행되면 척추의 변형 (측만증)⁹ 폐기능의 감소¹⁰ 생활능력의 감소¹¹ 및 사회적 격리 및 자존감의 감소와 우울감의 증가¹² 등 여러 가지 육체적 건강의 장애 및 정신적, 사회적 문제가 따른다. 그래서 이러한 위험성의 예방을 위해 여러 가지 약제가 개발되었는데 폐경기 이후의 여성에서 골다공증의 예방과 치료에 효과가 있음이 인정된 약제로는 alendronate¹³ risedronate¹⁴ raloxifene¹⁵ HRT (hormone replacement therapy)¹⁶ 등이 있다. 각각의 약물들은 골밀도의 개선과 척추 골절의 위험도를 낮추는데 효과가 있다.

이러한 약물들은 각기 다른 기전을 통해 골다공증 개선 효과를 갖게 되는데 bisphosphonate는 hydroxyapatite에 결합해서 골세포의 숫자와 활동력을 감소시켜 뼈의 재흡수를 감소시킨다¹⁷. SERM (selective estrogen receptor modulator)의 기전은 명확하지는 않지만 estrogen receptor α , β 에 결합해서 세포내 단백질에서의 유전자 표현을 변형시킨다고 생각되어진다¹⁸. 뼈에서는 estrogen작용을 하여 골밀도의 상승과 bone turnover marker의 감소^{15,19}를 가져오나 자궁

내층의 증가나 유방의 밀도증가효과는 보이지 않는다^{20,21}.

본 연구에서는 우리나라 지역 여성을 대상으로 bisphosphonate, raloxifene, HRT 약제의 단기 투여시의 골밀도의 변화효과의 확인 및 골 대사 지표의 변화 정도를 통한 골다공증 및 골 감소증의 치료 효과의 정도를 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2000년 1월부터 2004년 6월까지 건강 검진 센터를 내원한 40세에서 78세의 여성으로 골다공증 및 골감소증으로 진단되어 약제 투여 및 약제 투여 없이 경과를 관찰한 209명 중에서 bisphosphonate와 raloxifene과 HRT 군 및 어느 약제도 투여하지 않은 군으로 12개월 동안 치료를 완료한 131명을 조사대상으로 하여 후향성 코호트 조사를 시행하였다. 연구 대상자들 중에서 치료에 한달 이상 빠진 여성 및 다른 병원에서 성분을 명확히 알 수 없는 약을 처방 받아 복용한 여성들을 제외시켰으며 갑상선 기능 이상이나 기타 내분비 질환을 가진 자 및 calcitonin의 투여나 calcium 및 vitamin D의 섭취를 하고 있던 자와 암의 기왕력을 갖고 있거나 현재 항암치료 중인 자들은 제외하였다.

2. 연구 방법

연구 대상자들은 사회 인구학적 특성을 알아보기 위해 설문 조사를 시행하였고 문진을 통해 폐경 여부를 확인하였다. 신체 계측 및 혈압을 측정하였으며, 정맥혈을 채취하여 혈당과 콜레스테롤, 간기능 검사를 일반 생화학적 방법으로 측정하였다. 골다공증 검사로 골밀도와 bone marker인 NTX, osteocalcin 검사를 시행 하여 이들 중 bisphosphonate (alendronate^R, risedronate^R)제제는 주 1회요법으로 투여하고 raloxifene (60 mg)제제와 호르몬 보충요법 (HRT)으로 conjugated equine estrogen (CEE) 0.625 mg, medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5 mg을 군 별로 한 알씩 매일 경구 투여하였다. 골다공증의 검사는 골밀도 이중에너지 X-선 흡수 계측법(Dual energy X-ray

Table 1. General characteristics of the subjects

	(Mean±SD)			
	Bisphosphonate (n=30)	Raloxifene (n=29)	HRT (n=42)	No drug (n=30)
Age (yrs)	60±7	61±7 [†]	58±5 [†]	53±6
BMI (kg/m ²)	23.9±2.43	22.9±2.34	23.1±2.75	24.4±2.88
Menopause (%)	30 (100)	29 (100)	39 (93)	27 (90)
E2 (pg/mL)	97.93±63.98	30.25±20.5	198.44±138.35	124.05±102.10
FSH (mIU/mL)	33.74±21.02	37.07±24.36	39.27±23.42	31.03±27.31
ALP (U/L)	60.27±20.14	77.30±22.87	64.50±26.78	60.00±14.57
SGOT (U/L)	23.70±7.10	23.67±6.77	23.90±4.91	31.87±25.99
SGPT (U/L)	21.33±9.3	24.07±7.05	21.64±9.38	33.73±35.09
Fasting blood sugar (mg/dL)	95.23±13.4	99.52±13.11	94.26±8.74	101.73±21.17
Serum total cholesterol (mg/dL)	190.37±30.9	201.26±45.7	200.14±37.5	199.53±38.6
Triglyceride (mg/dL)	118.52±63.7	134.21±73.75	117.02±62.75	105.07±47.81
High density lipoprotein (mg/dL)	51.70±10.619	51.88±11.97	56.12±8.30	59.03±10.03
Low density lipoprotein (mg/dL)	114.96±26.86	128.24±40.81	120.62±31.61	119.49±32.23
Systolic blood pressure (mmHg)	119±15*	129±17	120±17	118±16
Diastolic blood pressure (mmHg)	74±10	77±6	74±10	72±9
BMD on spine (L2~L4) (g/cm ²)	0.86±0.13	0.87±0.16 [†]	0.97±0.09 [†]	1.13±0.15
Spine (L2~L4) T-score	-2.23±1.06	-2.08±1.29 [†]	-1.29±0.77 [†]	0.053±1.2
BMD on Femur head (g/cm ²)	0.72±0.15	0.77±0.11 [†]	0.81±0.09 [†]	0.91±0.11
Femur head T-score	-1.4±1.17	-1.1±0.84 [†]	-0.71±0.77 [†]	0.11±0.93
osteocalcin (ng/mL)	18.8±7.72	20.7±8.31	23.4±18.52	14.1±8.14
NTX (nMBCE/nM Cr)	52.4±22.8	61.6±22.9	52.15±20.8	43.17±20.4

* $P<0.05$ by ANOVA test versus RALOXIFENE group, [†] $P<0.05$ by ANOVA test versus HRT group, [‡] $P<0.05$ by ANOVA test versus BISPHOSPHONATE group.

Absorptiometry; DXA)을 이용한 검사측정 기기인 expert XL 1.91 version을 사용하였으며 bone marker 인 NTX는 소변 채취로, osteocalcin은 혈액 채취를 통해 각각 측정 하였으며 1년 후 재검사를 시행하여 각각의 군들에서 이들 골밀도와 골대사 지표 수치들 간의 변화를 비교하였다. 또한 혈청 총 콜레스테롤 과 중성 지방, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤 수치의 1년간의 변화 정도를 비교하였다.

3. 분석 방법

연구 대상자들의 일반적인 특성을 알아보기 위해 빈도분석 (frequency analysis)와 기술 통계분석 (descriptive analysis)을 시행하였다. one way ANOVA 를 시행하여 1년간의 NTX, osteocalcin, 척추 골밀도 (L2 L4) 및 T 값, 대퇴경부 (head) 골밀도 및 T 값과 총

콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 중성지방의 각 군간의 변화율의 평균을 비교하였다. 또한 independent T test를 시행하여 bisphosphonate-aloxifene, bisphosphonate -HRT, raloxifene -HRT간의 1년간 투여시의 변화율 차이의 유의성을 확인하였다. 모든 자료 처리와 분석은 SPSS version 11.5 for window프로그램을 이용하였으며 P -value가 0.5 미만 인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 특성

Bisphosphonate (alendronate^R, risedronate^R) 제제와 raloxifene (evista^R 60 mg) 제제군은 모두 폐경기 이후 의 여성이었고 이중 HRT 투여군과 약제를 투여하지

Table 2. Change of BMD, bone marker, cholesterol level of treatment groups according to the period of treatment (Mean±SE)

	Bisphosphonate (n=30) Mean±SD	Raloxifene (n=29) Mean±SD	HRT (n=42) Mean±SD	No drug (n=30) Mean±SD
BMD on spine (L2~L4) change rate	6.93±0.98*	2.03±0.24 [†]	5.14±0.59	-4.33±0.77
BMD on Spine (L2~L4) T-score change rate	49.82±23.01	11.46±4.58 [†]	40.91±7.56	-64.42±15.40
BMD on Femur head change rate	6.87±1.39*	2.75±0.65	4.11±0.73	-3.82±0.49
BMD on Femur head T-score change rate	43.49±12.17	22.87±7.68	45.23±10.29	-50.99±9.5
osteocalcin change rate	-28.89±4.72	-38.29±7.76	-37.04±3.34	46.97±8.57
NTX change rate	-28.11±2.90	-37.93±5.69	-30.39±3.30	44.27±6.36
Serum total cholesterol change rate	-3.88±4.79	1.72±4.17	-6.68±3.01	1.89±2.37
Triglyceride change rate	19.76±15.98	-8.40±8.10	5.05±6.17	16.28±9.49
High density lipoprotein change rate	-0.35±5.93*	15.05±4.80 [†]	-0.69±2.79	0.07±2.38
Low density lipoprotein change rate	3.29±7.67	5.89±8.86	-5.78±3.57	2.79±4.21

* statistical significances were tested by student T-test versus RALOXIFENE group, [†] statistical significances were tested by student T-test versus HRT group.

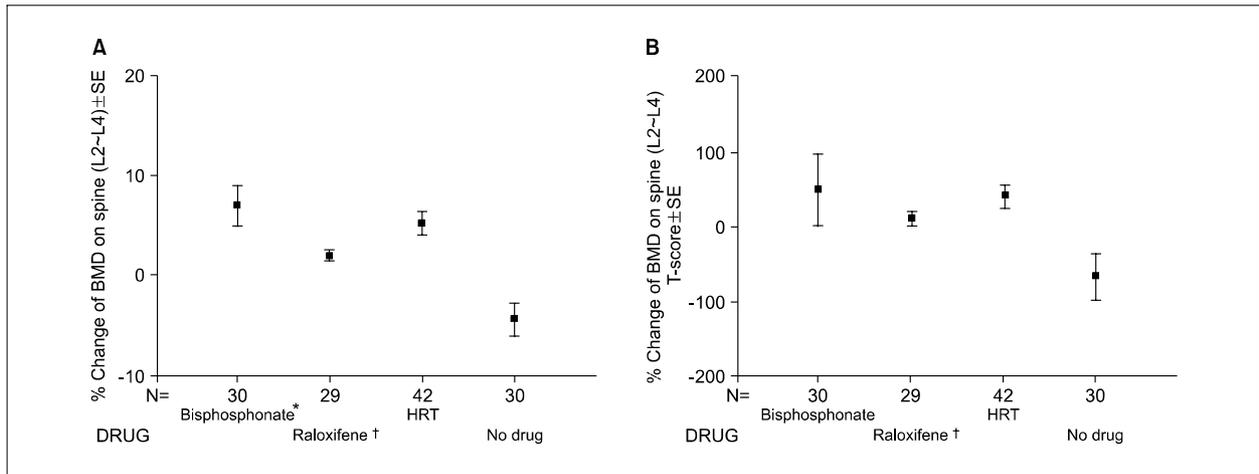


Fig. 1. Comparison of % changes of BMD and T-score of lumbar vertebra after according to treatment group (* statistical significances were tested by student T-test versus RALOXIFENE group, [†] statistical significances were tested by student T-test versus HRT group).

않은 군에서 폐경기 이전의 여성이 각각 3명 포함되었다. 각 군의 체질량지수, ALP, SGOT, SGPT, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤 및 수축기, 이완기 혈압간의 유의한 차이는 없었으나 HRT 군이 척추 골밀도 (L2~L4) 및 T 값, 대퇴경부 (head) 골밀도 및 T 값에서 bisphosphonate와 raloxifene 군에 비해 유의하게 더 높았다

(Table 1).

2. 1년간의 척추 골밀도의 변화율 비교

척추 골밀도 (L2~L4) 및 T 값의 변화는 각각의 약물 투여 군에서 1년 후의 수치가 유의하게 상승하였다. 척추 골밀도 (L2~L4)의 변화율은 bisphosphonate와 HRT 군이 raloxifene 군에 비해 유의하게 높았

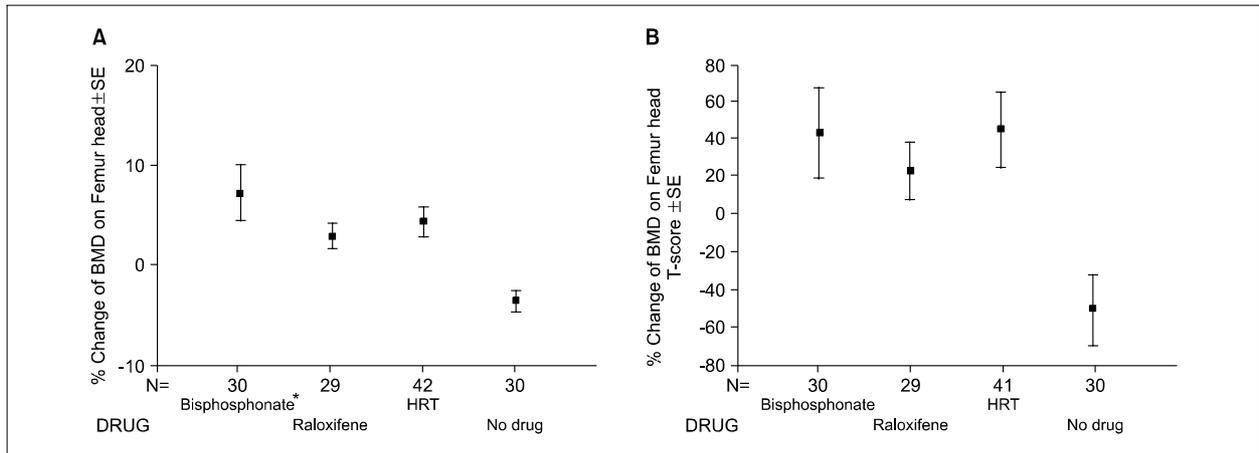


Fig. 2. Comparison of % changes of BMD and T-score of Femur head after according to treatment group (* statistical significances were tested by student T-test versus RALOXIFENE group).

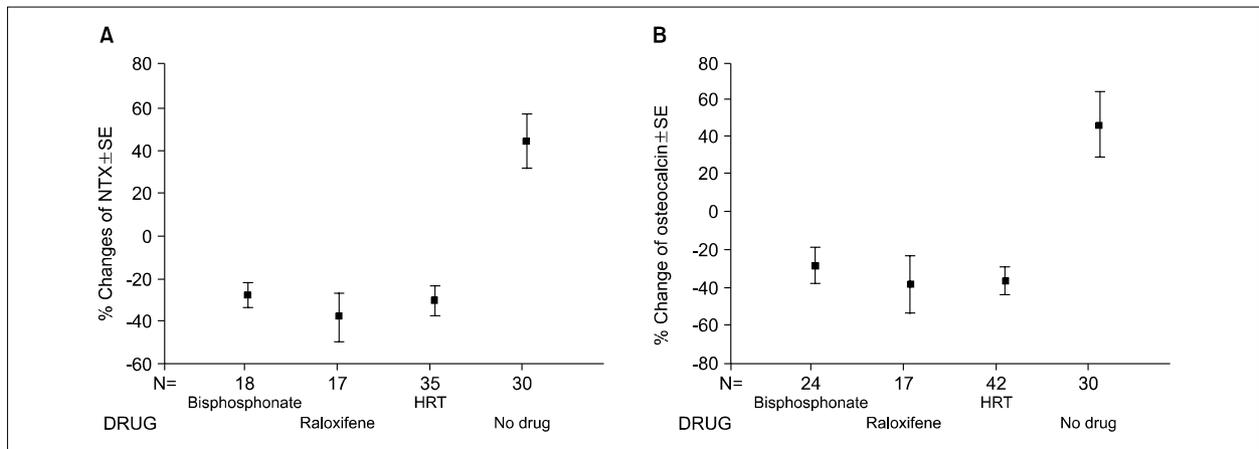


Fig. 3. Comparison of % changes of markers of bone turnover after according to treatment group.

으며 ($P=0.000$), 척추 골밀도 (L2~L4) T값의 변화율 값은 HRT 군이 raloxifene 군에 비해 유의하게 상승한 것으로 나타났다 ($P=0.004$) (Table 2, Fig. 1).

3. 1년간의 대퇴 골밀도의 변화율 비교

대퇴 경부 (head) 골밀도와 T값은 투여 군에서 각각 1년 후의 수치가 상승하는 변화를 보였다. 대퇴 경부 (head) 골밀도의 변화율에서는 bisphosphonate가 raloxifene에 비해 유의하게 높았다 ($P=0.01$). 대퇴 경부 (head) 골밀도 T값의 변화율은 약제간의 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2, Fig. 2).

4. 1년간의 골 대사 지표의 변화율 비교

Bisphosphonate와 raloxifene, HRT 군에서의 NTX의 변화율과 osteocalcin의 변화율은 약물 투여를 하지 않은 군에 비해 1년 후 측정수치가 낮아지는 변화를 보였다. NTX의 변화율은 bisphosphonate 군은 -28.11% , raloxifene 군은 -37.93% , HRT 군은 30.39% 로 약제간의 유의한 차이가 없었다. 또한 osteocalcin의 변화율도 bisphosphonate와 raloxifene, HRT 군에서 각각 28.89% , -38.29% , -37.04% 로 각 약제군 간의 유의한 차이가 없었다. raloxifene은 다른 약제 군에 비해 골밀도의 상승은 적었지만 골대사 지표의 변화는 bisphosphonate와 HRT 군 간에 비

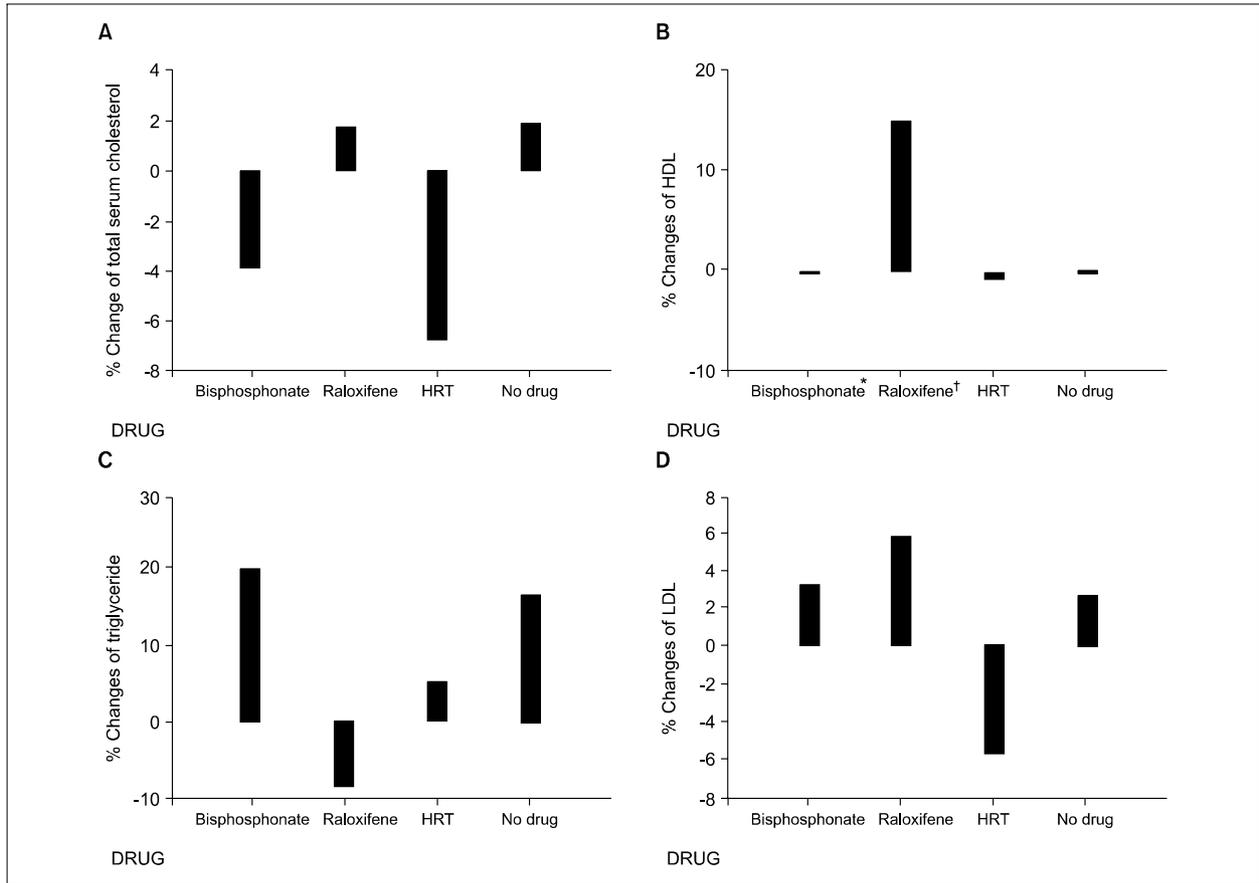


Fig. 4. Comparison of % changes of total serum cholesterol, HDL, triglyceride, LDL after according to treatment group (* statistical significances were tested by student T-test versus RALOXIFENE group, † statistical significances were tested by student T-test versus HRT group).

해 가장 낮아지는 변화를 보였다 (Table 2, Fig. 3).

5. 1년간의 혈 중 콜레스테롤수치의 변화를 비교

총 콜레스테롤과 중성 지방 및 저밀도 콜레스테롤의 평균 변화율은 각 약제간의 유의한 차이를 보이지 않았으나 고밀도 콜레스테롤의 평균 변화율은 raloxifene 군이 15.05%로 bisphosphonate 군이 -0.35%, HRT 군 -0.69%인 것에 비해 유의하게 상승하였다 ($P=0.050$, $P=0.004$) (Table 2, Fig. 4).

고 찰

본 연구에서 bisphosphonate와 raloxifene 그리고 HRT 군 모두 척추 (L2~L4 spine)와 대퇴골 (head)의 골밀도를 증가시켰다. 이 중 bisphosphonate와 HRT

군은 raloxifene 군보다 척추 (L2~L4 spine)와 대퇴골 (head)에서 높은 골밀도의 상승 효과를 보였다. 한편 bisphosphonate 군은 척추 (L2~L4 spine)골밀도가 약물 투여 1년 전에 비해 6.9~9%의 증가를 보였으며 대퇴골 경부(head)의 골밀도는 6.8~9.8%의 골밀도 증가를 보였다.

Fracture intervention Trial (FIT)²²에 의하면 Bisphosphonate 제제 중 Alendronate를 50세에서 80세 사이의 폐경 후 골다공증 환자에서 척추 골절을 가진 2,027명에게 3년간 투여하였을 경우 위약군에 비해 요추에서 6.2%, 대퇴골 경부에서 4.1%의 골밀도가 증가함을 나타내었고 Risedronate의 경우 Vertebral Efficacy with risedronate therapy (VERT)에 의하면 5 mg을 3년간 투여하여 요추 골밀도가 5.4% 대퇴골 경부 골밀도가 1.6% 증가하였다²³.

Selective estrogen receptor modulator (SERM) 제제 중에 raloxifene은 골 흡수 억제제로서 1997년 이후 골다공증의 예방과 치료제로서 FDA에서 승인 받아 현재 사용 중이다. 본 연구에서 raloxifene 군은 척추 (L2~L4 spine) 골밀도는 2~4.5%, 대퇴 경부 (head) 골밀도는 2.7%의 증가를 보였다. 3년간의 raloxifene 투여 군과 placebo와 골밀도를 비교한 연구에서 기본 골밀도에서 약 0.25% (30 mg, 60 mg, 150 mg) 증가시켰고²⁴ 박재은 등이 보고한 우리나라 폐경 후 35명의 지역여성을 대상으로 1년간 raloxifene 투여시에 척추 골밀도가 2.2% 증가하였고²⁵ 일본의 raloxifene 연구에 의하면 60 mg을 24주간, 52주간 투여 후 척추 골밀도 (L2~L4)가 각각 3.3%, 3.5%의 증가를 보였다고 하며 이는 120 mg 투여 시에도 비슷한 결과를 보였다²⁶. 외국의 연구에 비해 본 연구에서 골밀도의 증가가 다소 높게 나타난 이유는 우리나라 여성에서 콩과의 식물 등의 섭취가 많으며 연구에서 보고되지 않은 보조식품 등의 섭취가 있을 가능성이 높은 것으로 판단된다.

2002년에 발표된 WHI 연구에서 HRT (hormone replacement therapy)는 골밀도의 증가에 효과가 있음을 나타냈다²⁷. 앞서 밝힌 바와 같이 HRT 투여 군에는 폐경 이전의 여성이 3명 포함되었고 다른 약제 투여군에 비해 baseline BMD가 유의하게 높은 값을 보인다. 이는 HRT투여를 시작한 대상 군이 골밀도를 높이기 위한 목적으로서만이 아닌 폐경 전후의 우울감이나 얼굴 화끈거림 및 수면장애 등의 증상완화를 위해 투여를 시작하여 그 당시 골다공증으로 엄밀히 진단되지 않은 대상이 많이 포함되었기 때문이다. 그래서 치료 시작시의 baseline BMD는 차이가 있으나 1년 후의 BMD의 상승 변화율을 파악하는데 의의를 두고 연구를 시작하였으며 본 연구에서 HRT는 척추 (L2~L4 spine)와 대퇴 경부 (head) 골밀도를 각각 5.1~8.6%, 4.1~6% 높이는 것으로 나타났으며 이는 정태흠 등의 보고와 유사한 결과를 보였다⁴. 우리나라 여성을 대상으로 실시한 연구에서 1년간의 호르몬 치료 후 척추 골밀도가 3.8% 증가하였다²⁵. 우리나라 초기 폐경기 여성에서 HRT는 요추와 대퇴골 경부의 골밀도의 유의한 증가를 보였으며 치료이전 골밀도가 낮고 체질량 지수가 낮은 여성에서 골

밀도 증가의 효과가 더 크다고 보고하였다²⁸.

골 대사 표지는 골 흡수와 형성에 대한 표지자로 나눌 수 있으며 골 형성 표지자인 carboxylated osteocalcin은 고관절 골질의 예측인자로서 다른 인자에 비해 약 1.3배의 연관성이 있다고 한다²⁹. 본 연구에서 bisphosphonate와 raloxifene 그리고 HRT 군에서 NTX와 osteocalcin이 1년 전에 비해 모두 감소하는 결과를 보였으며 각 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다. raloxifene 군에서 NTX와 osteocalcin의 변화율이 각각 -38.3%, -37.9%으로 각 약제군 간의 유의한 차이는 없으나 변화율 수치상 가장 감소한 경향을 보였다.

Raloxifene에 의한 골 대사 지표의 감소는 Morii 등의 연구에서 대조군에 비해 24주와 52주에 24%에서 38%의 감소를 보였으며 이러한 감소 효과는 12주부터 보인다고 한다²⁷. raloxifene은 골밀도의 현저한 증가 효과는 보이지 않아도 골 대사 지표의 감소효과를 통해 빠른 골 강도의 개선에 영향을 미치고 있음을 알 수 있다.

본 연구에서 각 약제 군에 따른 혈 중 콜레스테롤에 대한 변화는 총 콜레스테롤과 중성 지방 그리고 저밀도 콜레스테롤의 변화율에서는 각 약물간의 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서는 raloxifene 투여 군에서 총 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤이 상승된 변화를 보이고 있다. 그러나 박재은 등의 연구에서 중성지방의 변화는 유의하지 않았으나 총 콜레스테롤은 4.8% 감소하였음을 보였다²⁵. Raloxifene은 estrogen 수용체에 작용하여 총 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤의 산화를 억제하는 작용을 통해 혈 중 농도를 감소시키는 효과를 보인다³⁰. 그러나 본 연구에서 이처럼 상이한 결과를 보이는 이유는 본 연구 기간 동안 연구 약제의 불규칙한 복용 등의 가능성을 완전히 배제하지 못한 이유로 판단된다.

본 연구에서 고밀도 콜레스테롤은 다른 약제 군에서는 감소하는 것과 달리 raloxifene 군에서 15%의 상승된 변화를 보이며 약제간의 유의한 차이가 있었다. Brian W 등의 3개월, 6개월간의 raloxifene 60 mg, 120 mg 투여 군 및 HRT투여 군과의 비교연구에서 고밀도 콜레스테롤은 raloxifene 60 mg, 120 mg 투여 군에서 15~17%의 증가를 보였다³¹.

본 연구의 제한점은 대상 환자군의 수가 각 약제별로 30~40명으로 소규모의 환자군을 대상으로 시행되었다는 점이다. 또한 여성만을 대상으로 시행되어 남성의 골다공증에 관한 자료로 쓰이기에는 적절하지 못하다는 점이다. 이 외에도 골대사 지표와 연관된 다른 인자들의 통제를 위해 무 흡연자 선정 및 음주나 식사 패턴이 비교적 동등한 자들을 대상으로 실시하였으나 매 문진마다 대상자별로 보고하지 않았거나 기록되지 않은 음주나 식사 패턴의 변화와 성분을 알 수 없는 영양제 등의 간헐적인 섭취 등으로 인한 골밀도에 영향을 줄 수 있는 혼란변수를 전부 통제 할 수 없었다는 점이다. 그러나 이동운 등의 연구에서 808명의 폐경기 여성에서 흡연이나 알코올의 섭취여부 및 카페인과 우유의 섭취량, 신체적 활동, 비타민 D의 결핍여부가 골량을 반영하지 못하거나 미치는 영향이 불분명한 것으로 나타났으며³² 또한 울산지역의 140명의 폐경여성을 대상으로 실시한 여성호르몬 투여에 따른 골밀도 변화에 대한 연구에서도 골밀도에 영향을 미칠 수 있는 운동량, 칼슘섭취량, 흡연 등의 요인들이 소수를 대상으로 한 연구일 경우 대상자들간의 요인의 차이가 적었고 1년이란 짧은 추적기간으로 인해 그 영향이 적었다고 밝혔다⁴. 향후 남녀를 대상으로 더욱 세분화되고 다양한 대상군을 통한 골다공증 치료의 효과 비교 연구가 필요하다.

본 연구의 의의는 폐경 전후의 지역 여성들을 대상으로 각 약제의 단기간의 투여에 따른 골밀도에 미치는 효과를 확인하였다는 점이며 또한, 골대사 지표의 감소를 확인함으로써 단기간의 약제 투여를 통한 골강도의 개선 효과를 예측 및 확인하는 것으로 이용할 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

목적: 폐경 전후의 여성에서 골다공증의 위험의 증가로 인한 합병증의 예방과 삶의 질 향상을 위한 골다공증 치료제들이 있으나 이 약제들의 효과에 대한 비교는 주로 서양인들을 대상으로 이루어져 왔으며 동양인의 치료 효과에 대한 자료는 상대적으로 적다. 따라서 본 연구에서는 우리나라 일개 지역의

폐경 전후 여성들을 대상으로 골다공증 치료 약제의 효과 및 골 대사 지표의 변화를 알아보고자 한다.

방법: 2000년 1월부터 2004년 6월까지 아주대학 병원 건강 검진 센터를 방문한 폐경 전후의 40세에서 78세의 여성 중 종양이나 대사성 질환이 없으며 골다공증이나 골감소증으로 진단되어 치료를 시작하거나 약제 투여 없이 경과 관찰을 시행한 209명의 환자 중 12개월 동안 추적 관찰된 131명을 대상으로 후향성 조사를 하였다. 연구 대상자들은 bisphosphonate (alendronate^R, risedronate^R) 제제와 raloxifene (evista^R 60 mg) 제제 및 호르몬 대체요법 (Hormone replacement therapy, 이하 HRT)로 conjugated equine estrogen (CEE) 0.625 mg, medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5 mg 투여 그리고 어느 약제도 투여하지 않은 군으로 각각 30명, 29명, 42명, 30명을 대상으로 하였다. 연구 대상자들의 사회 인구학적 특성을 알아보기 위해 설문 조사를 시행하였고 신체 계측 및 혈압을 측정하였으며, 정맥혈을 채취하여 혈당과 콜레스테롤, 에스트로겐2/난포 자극호르몬 (E2/FSH), 간기능 검사를 일반 생화학적 방법으로 측정하였다. 골밀도는 이중에너지 X-선 흡수 계측법 (Dual energy X-ray Absorptiometry: DXA)을 이용하였으며 골대사 지표인 NTX는 소변 채취로, osteocalcin은 혈액 채취를 통해 각각 추적하였다. 1년간 추적 관찰 후 골밀도와 골대사지표 및 콜레스테롤 검사를 다시 시행하여 각 변수들의 수치 변화율을 비교하였다.

결과: 척추 (L-spine) 골밀도 변화율에서 약제 치료군은 모두 유의하게 상승하였으며 bisphosphonate 와 HRT 군이 raloxifene 군의 변화율 2.03%에 비해 각각 6.93%, 5.14%로 유의한 골밀도의 상승이 있었다 ($P=0.000$). 척추 골밀도 (L2~L4) T값의 변화율은 HRT 군이 40.9%로 raloxifene 군의 11.46%에 비해 유의한 차이를 보였다 ($P=0.004$). 대퇴골 경부 (head) 골밀도 변화율에서는 bisphosphonate 군이 6.87%로 raloxifene 군의 2.75%에 비해 유의한 차이를 보였다 ($P=0.010$). 대퇴골 경부 (head) 골밀도 T값의 변화율에서는 각 약제간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 골 대사지표인 NTX와 osteocalcin의 1년간의 평균 변화율은 각각의 약제간에 유의한 차이가 없었다. 콜레스테롤의 변화율에서는 고밀도 콜레스테롤에서

raloxifene 군이 15.05%로 bisphosphonate 군의 -0.35%와 HRT 군의 -0.69%의 변화율보다 유의하게 높았다 ($P<0.05$). 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 콜레스테롤의 변화율은 각 약제간에 유의한 차이가 없었다.

결론: 기존의 서양 여성을 대상으로 실시한 연구 결과에서와 같이 우리나라 지역사회의 폐경기 여성을 대상으로 실시한 골다공증 약제들의 골밀도의 상승에 유의한 효과가 있었다. 또한 골다공증 치료 후 골대사 지표의 감소는 골강도의 개선 효과를 확인하는 것으로 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

중심단어: 골다공증, Bisphosphonate, Raloxifene, HRT, 골밀도

참 고 문 헌

1. 이종석, 백지선, 구은수, 배철영, 신동학. 폐경기 여성의 골다공증에 관한 조사. 대한 가정의학회지 1994;15:113-20.
2. 오정렬. 골다공증의 임상지침. 가정의학회지 2001; 22:S229-38.
3. Kim CH, Kim YI, Choi CS, Park JY, Lee MS, Lee SI, et al. Prevalence and risk factors of low quantitative ultrasound values of calcaneus in Korean elderly women. Ultrasound Med Biol 2000;26:35-40.
4. 김영일, 박재후, 이종수, 김진우, 양승오, 전대준 등. 울산지역에서 주폐경기(preimenopause) 여성의 골다공증 유병률과 연관인자. 대한내과학회지 2002;62:11-24.
5. Bone Health and osteoporosis. A Surgeon General Report. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services', 2004.
6. 정윤준, 이근미, 박정원, 정승필. 폐경전 여성의 골밀도와 관련된 요인. 대한가정의학회지 2001; 22:363-70.
7. Newton-John HF, Morgan DB. The loss of bone with age, osteoporosis and fracture. Clin Ortho 1970;71:229-52.
8. Wasnich RD. Epidemiology of osteoporosis. In: Favus MJ (ed) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 1999. p. 259.
9. Ettinger B, Black DM, Palermo L, Mevitt MC, Melnikoff S, Cummings SR. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia: the Study of Osteoporotic Fractures. Osteoporos Int 1994;4:55-60.
10. Schleich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Gruntze M, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. Osteoporos Int 1998;8:261-7.
11. Burger H, van Daele PLA, Grashuis K, Hofman A, Grobbee DE, Schtte HE, et al. Vertebral deformities and functional impairment in men and women. J Bone Miner Res 1997;12:152-7.
12. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures. quality of life in women with osteoporosis. Bone 1996;18:185-9.
13. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348:1535-41.
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Miller PD JAMA 1999;282:1344-52.
15. Chesnut 3rd CH, Silverman SL, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitoninin postmenopausal women with established osteoporosis. The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. Am J Med 2000;109:267-76.
16. Umland EM, Rinaldi C, Parks SM, Boyce EG. The

- impact of estrogen replacement therapy and raloxifene on osteoporosis, cardiovascular disease, and gynecologic cancers. *Ann Pharmacother* 1999;33:1315-28.
17. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
 18. Mitlak BH. Selective estrogen receptor modulators: a look ahead. *Cohen FJ Drugs* 1999;57:653-63.
 19. Johnston Jr CC, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipids in early postmenopausal women: three-year data from two double-blind, randomized, placebocontrolled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444-50.
 20. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95-103.
 21. Freedman M, San Martin J, O’Gorman J, Eckert S, Lippman ME, Lo SC, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:51-6.
 22. Black DM, Thompson DE. The effect of alendronate therapy on osteoporotic fracture in the vertebral fracture arm of the Fracture Intervention Trial. *Int J Clin Pract* 1999;101(Suppl.):46-50.
 23. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18:1051-6.
 24. Dickler MN, Norton L, Ann NY. The MORE trial: multiple outcomes for raloxifene evaluation-breast cancer as a secondary end point: implications for prevention. *Acad Sci* 2001;949:134-42.
 25. 박재은, 여주천, 권영란, 김의현. 폐경후 여성에서 랄록시펜 치료와 난포호르몬 및 황체호르몬 병합 치료간의 골밀도 및 혈청지질 변화비교. *대한골다공증학회지* 2004;2:30-6.
 26. H Morii, Y Ohashi, Y Takenami, M Fukunaga, T Nakamura, A Itabashi, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical marker of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: result from randomized placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int* 2003;14:793-800.
 27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
 28. 정태흠, 김창윤, 사공준, 김문찬, 김창섭. 지역사회 폐경 초기 여성에서 골밀도에 미치는 호르몬 대체요법의 효과와 관련 요인. *가정의학회지* 2004;25:233-43.
 29. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:719-24.
 30. Viktoria M, Alexandra B, Helmut S. Inhibition of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein oxidation by raloxifene. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:404-11.
 31. Brian WW, Lewis HK, Robert AW, Sofia P, Mildred F, Jeffrey BL, et al. Effect of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279(18).
 32. 이동윤, 김명희, 구승엽, 김정구. 한국 폐경 여성에서의 골다공증의 위험인자에 따른 연구. *대한골다공증학회지* 2003;1:64-73.