

# 장기간 Bisphosphonate계 약물 복용 후 발생한 양측 대퇴 전자 하부 피로 골절

## Bilateral Femoral Subtrochanteric Insufficiency Fractures after Long-term Bisphosphonate Therapy

박정관 • 송광섭 • 정호중 • 이재성 • 이태진\* • 김기성<sup>†</sup>

중앙대학교 의과대학 정형외과학교실, \*병리학교실, <sup>†</sup>진천 성모병원 정형외과

Bisphosphonate계 약물은 효과적인 골다공증 치료제로 널리 사용되고 있고 단기간의 안정성과 효능은 입증되었으나 최근 장기간 사용시 지속적 골 교체 과정의 억제로 피로 골절을 일으킨다는 보고들이 있다. 71세 된 여성이 넘어지며 발생한 좌측 고관절부의 통증 및 변형으로 내원하였다. 방사선학적 검사 결과 좌측 대퇴골 전자 하부의 골절과 우측 대퇴 전자 하부에 횡상의 비후화된 골절 선이 보였으며 양측성 대퇴전자하부 피로골절로 확인되었다. 환자는 내원 3개월 전부터 전구증상으로 양측 대퇴부에 통증이 있었고 6년 동안 sodium alendronate 70 mg을 골다공증 치료 목적으로 매주 복용하였다. 본 저자들은 장기간의 bisphosphonate계 약물사용에 의한 양측성 대퇴 피로 골절의 발생과 경과를 관찰하였고 이러한 환자에서 대퇴부의 통증 같은 전구증상 호소 시 피로골절의 가능성을 인지해야 할 것으로 사료되어 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

**색인단어:** 대퇴골, 전자하부 피로 골절, Bisphosphonate, Alendronate

노인 인구가 증가하면서 골다공증성 골절 예방을 위해 bisphosphonate계 약물들의 사용은 보편화되어 있고 골절의 예방에 우수하고 안전한 결과들이 보고되고 있다.<sup>1-3)</sup> 이러한 약물들은 골의 무기질 성분 침착되며, 침착된 골을 파골 세포가 탐식 할 경우 가수분해되지 않는 ATP analogue를 형성하여 세포에 독성을 나타내거나 파골세포 내에서 mevalonate pathway를 억제하는 등의 다양한 방식으로 파골세포의 활성 감소 및 세포 사멸(apoptosis)을 초래해 골 흡수를 줄이고 이를 통해 골밀도를 증가 시키는 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 이런 약물들은 비교적 안전한 것으로 알려져 있으나 장기간 사용시 정상적인 골 흡수 및 골 형성에 의한 골의 재형성(remodeling)이나 골절 이후 골 재생(healing) 과정에 영향을 주어 골의 탄성이 떨어져 오히려 골 강도에 좋지 않은 영향을 줄 수 있다는 우려들이 제기되고 있다.<sup>5-7)</sup>

본 보고에서는 장기간 sodium alendronate를 복용한 양측 근위 대퇴골의 피로골절 환자를 통해 bisphosphonate계 약물의 장기 복용과 피로 골절과의 인과 관계를 임상적 소견 및 조직학적 검사를 통해 보고하고자 하며 이 환자의 추후 치료 및 bisphosphonate계 약제 사용시 주의점에 대해 문헌 고찰과 함께 논의 하고자 한다.

### 증례 보고

71세 여자 환자로 내원 당일 넘어지면서 발생한 좌측 고관절부의 통증을 주소로 본원 응급실을 내원하였다. 환자는 내원 3개월 전 특별한 외상 없이 보행 시에 양측 대퇴부 부위의 통증이 간헐적으로 있었으나 특별한 치료는 받지 않았었다. 환자는 과거력 상 6년 전 척추관 협착증으로 타 병원에서 제12 흉추에서 제5 요추까지 후방 척추체 유합술을 시행받은 것 외에 특별한 과거력은 없었으며, 수술 당시 골다공증을 함께 진단받고 지속적으로 주 1회 bisphosphonate계 골다공증 치료제인 sodium alendronate 91.37 mg (alendronic acid 70 mg)을 6년 간 정해진 용법대로 꾸준히 경구 복용

접수일 2009년 10월 27일 게재확정일 2010년 1월 9일

교신저자 송광섭

서울시 동작구 흑석동 224-1, 중앙대학교병원 정형외과

TEL 02-6299-1589, FAX 02-822-1710

E-mail ksong70@cau.ac.kr

대한정형외과학회지 : 제 45권 제 2호 2010 Copyrights © 2010 by The Korean Orthopaedic Association

"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."

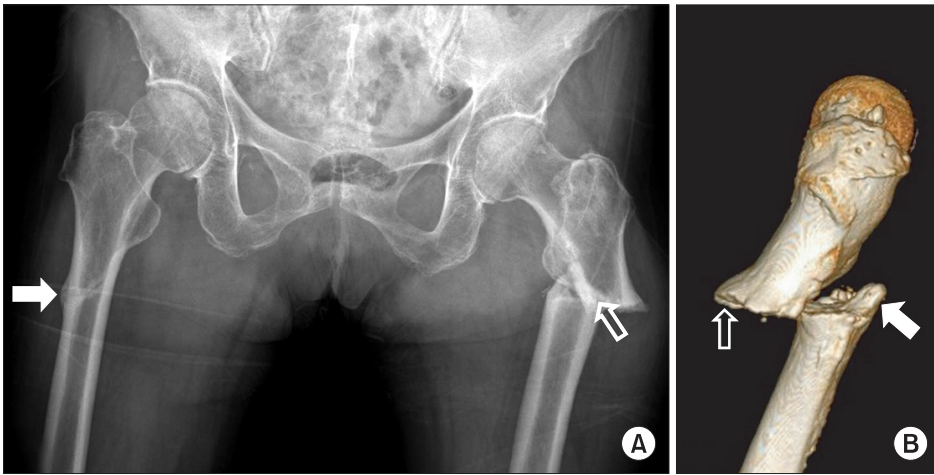


Figure 1. (A) Plain radiograph shows sclerotic change in the distal end of proximal fracture fragment (blacked arrow) and thickening of the femoral cortex with a localized lateral cortical reaction at the level of fracture on the opposite side (white arrow). (B) CT scan of patient at fracture site shows the characteristic fracture configuration of (a) lateral cortical thickening (blacked arrow), (b) transverse fracture, and (c) beak-like medial cortical spike (white arrow).

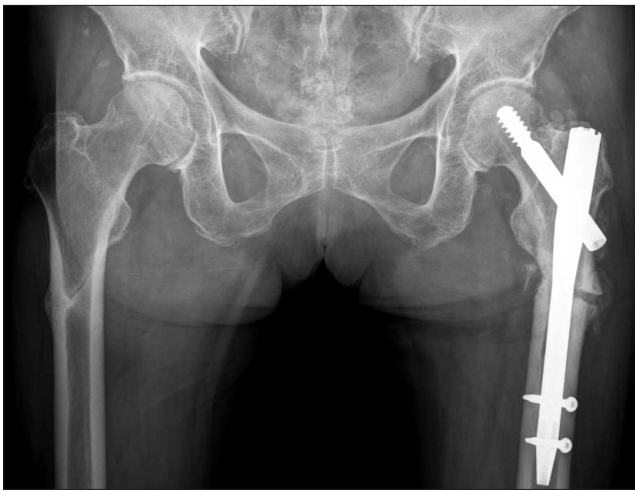


Figure 2. Postoperative radiograph shows a well fixed nail device inside the medullary canal.

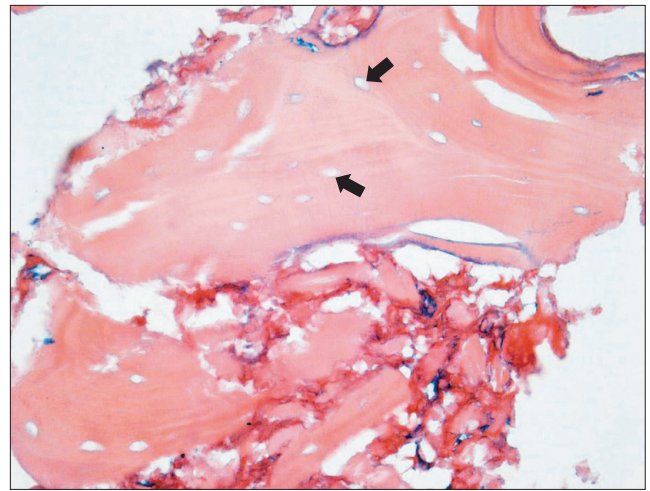


Figure 3. Histological findings of fractured fragmented bone (H&E Stain,  $\times 200$ ). The dead bone which showing empty lacunae (arrows) without osteocytes and no osteoclasts are observed.

용하였다. 내원 후 촬영한 양측 대퇴골 단순 방사선 검사에서 좌측 대퇴골 전자 하부에서 Seinsheimer 분류 2A에 해당하는 전위된 횡상(transverse) 골절 소견 및 우측 대퇴골 전자 하부에서도 경화된 골절선과 외측 피질골의 비후화 소견이 관찰되었으며 좌측 골절부의 경우 근위 골절면에 골절면의 경화 소견, 원위부 내측 피질골 골편(spike) 소견이 나타났다(Fig. 1A). 컴퓨터 단층 촬영 검사상 외측 피질골의 비후화 및 내측 피질골의 부리모양 형태의 골편(spike)을 확인할 수 있었다(Fig. 2B). 이러한 방사선 소견은 양측 모두 급성 골절이 아닌 피로 골절이 있는 상태에서 가벼운 외력이 작용하여 골절이 발생한 것을 시사하였다. 수술 전 시행한 Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)를 이용한 대퇴부의 골밀도 검사(bone mineral density, B.M.D.) 결과는 대퇴 경부의 T-점수가  $-1.8$ 로 골감소증 소견을 보였다. 수상 이후 실시한 골형성 지표인 alkaline phosphatase는  $60$  (참고치:  $19-93$ ) IU/L로 정상소견, Osteocalcin은  $10.280$  (참고치:  $11-30$ ) ng/ml로 약간 감소

되었으며 골흡수 지표인 Cross-linked telopeptide of collagen type I (CTX)의 경우  $0.260$  (참고치:  $0.01-1.00$ ) ng/mL로 정상범위를 보였다. 수상 3일째 좌측 대퇴골 전자 하부 골절에 대하여 골수강내 고정기구 intertrochanteric-subtrochanteric fixation system (ITST, Zimmer Inc., Warsaw, IN)을 이용하여 관혈적 정복술 및 내고정술을 시행하였다. 수술 중 좌측 전자 하부 골절부에 골수강 확공기(reamer) 사용시 골절 근위부 골편의 피로 골절선의 경화에 의해 골절면 원위부로 확공기의 진행이 어려워 골절부위를 개방하여 경화부위를 제거 후 정복 및 확공을 통해 고정 기구를 삽입할 수 있었다(Fig. 2). 당시 제거된 골절부위의 경화된 골조직을 채취하여 병리조직학적 검사를 시행하였고 검사 소견상 경화된 피질골 조직에서 골 세포방에 골세포가 존재하지 않는 죽은 골 조직 소견과 함께 파골세포는 거의 관찰되지 않았으며 새로운 골 형성의 증거도 관찰되지 않았다(Fig. 3). 골주사 검사에서는 수술부위 외에 단순 방사선학적 검사상 경화소견이 보였던 우측 근위 대퇴골

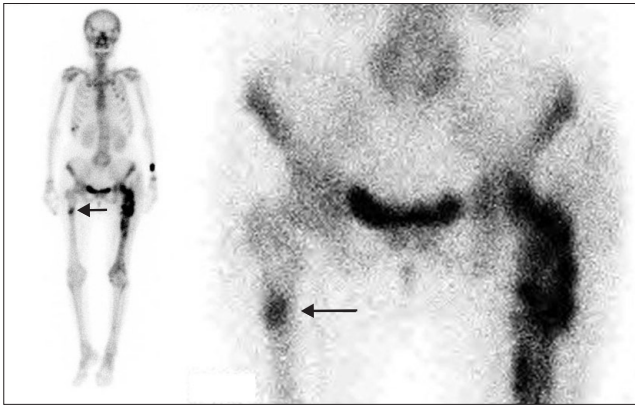


Figure 4. Post-operative bone scintigraphy of patient shows increased uptake (arrow) in the contralateral right femur.

에서도 양성 소견을 확인할 수 있었다(Fig. 4). 수술 후 고관절 부위 및 대퇴부 통증은 감소하여 술 후 3일경부터 휠체어 보행이 가능하였고, 특별한 합병증 발생이 없어 술 후 2주경 퇴원하였고 골다공증 치료제는 내원 당시 복용하던 alendronate를 중지하고 수술 후 4주경 외래 추시시 골 형성 골다공증 치료제인 부갑상성 호르몬(hrPTH 1-34)제로 전환하였다.

## 고찰

골다공증 치료제로 사용되고 있는 bisphosphonate계 약물들은 골흡수 억제 작용을 통해 골다공증 치료제로 널리 사용되고 있으며 특히 alendronate는 대조군에 비해 50% 이상 골절의 발생율을 감소시키는 것으로 알려져 있으며<sup>9)</sup> 일반적으로 안전하고 효과적으로 사용할 수 있어 가장 오래 전부터 널리 사용되는 약물이다.<sup>9)</sup>

이러한 alendronate의 작용은 침착된 골에서 파골세포의 작용을 억제하면서 골 강도를 증가시키게 되는데 화학적으로 대단히 안전하여 대사가 거의 일어나지 않고 골격계에서 반감기가 약 10년 이상으로 알려져 있다.<sup>8,9)</sup> 특히 5년간 사용한 이후 중단하여도 이후 5년 동안 골 흡수 억제 기능이 유지되며 골절의 예방의 효과가 있다고 보고되고 있다.<sup>10)</sup> 하지만 최근 들어 장기간 사용으로 생기는 부정적 효과에 대한 연구들이 보고되고 있으며 이에 대한 원인의 분석 또는 합병증의 영향에 대해서 아직 논란의 여지가 있다.<sup>2,7,9,11-14)</sup>

Ott<sup>11)</sup>는 alendronate의 장기간 사용시 골 재형성 과정 등에 부정적인 영향이 있을 수 있다고 언급하였으나 2002년 Iwamoto와 Takeda<sup>13)</sup>가 etidronate와 연관된 대퇴골 경부의 피로 골절을 보고하면서 alendronate는 골 재형성의 영향이 적으며<sup>15)</sup> 피로 골절 등의 부작용을 줄일 수 있는 약물로 언급하였다. 하지만 2005년도에 Odvina 등<sup>9)</sup>은 장기간 alendronate를 사용한 환자 중 비정상적인 피로 골절을 보인 9례의 장골능 조직 검사 소견에서 골형성 소견

의 부족 및 골유합의 지연 소견을 언급하였고 이는 정상적인 골절치유과정이 억제될 수 있는 가능성을 제시하였다. 이후 대부분 정상적으로는 고 에너지 손상에 의해 골절되는 것으로 알려진 대퇴골 전자간부의 피로 골절이 보고되었고,<sup>7,14)</sup> 특히 이러한 골절의 형태를 구성하는 방사선적 특징, 즉 피질골이 두꺼워지면서 경화되는 소견, 횡상(transverse) 골절, 내측 피질골 골편(spike)을 제시하였다.<sup>7)</sup>

본 증례의 경우에도 이러한 방사선 소견이 양측 근위 대퇴골 골절부에서 모두 관찰되었고(Fig. 1A) 역시 특별한 외상의 과거력 없이 경도의 손상으로, 피로 골절의 발생이 어려운 대퇴 전자 하부의 양측에서 피로 골절이 발생되었으나 피로 골절과 연관된 보고들<sup>9,12,16)</sup>에서처럼 골밀도 검사상 내원 당시 고관절 경부의 T-점수가 -1.8으로 골감소증 소견을 보였고, 고관절 전체의 T-점수는 -0.5로 정상 범위를 나타냈다. 생화학적 골대사 지표의 경우, 골형성 지표인 osteocalcin는 정상 이하로 저하되어 있었으며 다른 지표는 정상범위에 있었다. 이러한 소견들은 골 재형성이 저하된 상태에서도 골밀도의 수치는 정상 범위를 보일 수 있다는 점을 시사한다. Yang과 Sim<sup>17)</sup>은 bisphosphonate계 약물들과 연관된 피로 골절의 증례를 보고하면서 약물과의 연관성에 대한 결론을 위해 골절의 역학적 연구와 생화학적 골대사 지표 및 골절부의 생검 분석소견에 대한 연구의 필요성을 제시하였다.

본 증례의 수술 중 골절 부위의 조직학적 소견도 비후된 피질골에서 골세포의 존재가 관찰되지 않는 죽은 골의 소견을 보이며 파골 세포의 활동은 전혀 관찰되지 않는 점 등은 일반적인 피로 골절에 의한 소견<sup>18)</sup>과는 다른 조직학적 소견을 보이고 있고 좌측 전자 하부 골절부에 골수강 확공기(reamer) 사용시 골절 근위부 골편의 피로 골절선의 경화에 의해 골절편 원위부로 확공기의 진행이 상당히 어려웠던 점도 피로 골절 부위의 골 경화소견으로 판단된다. 이러한 소견 및 언급된 보고들<sup>7,14)</sup>을 고려할 때, 6년 6개월간 지속적으로 복용한 alendronate는 골의 무기질화가 증가되고 골 탄성이 줄면서 외상에 취약(brittle)해진 구조를 가진 것이 피로 골절의 원인으로 판단된다.

본 증례의 좌측 대퇴 전자 하부 골절의 수술적 치료 이후, 고려해야 할 점 중에 하나는 골다공증 치료제의 선택일 수 있다. 우선 사용하고 있던 alendronate는 중지하고 좀 더 골형성에 관계되는 골다공증 치료제(anabolic osteoporosis agent)로의 전환을 고려해 볼 수 있다.<sup>14)</sup>

두 번째는 우측 피로 골절 부위의 수술 여부이다. 이 부위는 환자가 과거 체중부하 시 경도의 통증을 느낀 적이 있었으나 현재 보행 시 전혀 통증이 없는 상태로 환자에게 우측 피로 골절 부위의 예방적 고정술의 필요성 여부를 설명하였으나 환자의 동의 하에 방사선 추시 관찰하기로 하였다.

골다공증 치료제는 부갑상성 호르몬(hrPTH 1-34)으로 변경하였고 골형성 촉진 치료제는 추후 우측 대퇴 전자 하부 피로 골절



부위의 골절 유합에도 긍정적인 영향을 줄 것으로 판단되지만<sup>19)</sup> 추후 이러한 환자군에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Bisphosphonate계의 골다공증치료제는 안정성과 효과가 입증되어 현재 골절 예방을 위한 골다공증 치료제로서 우선적으로 널리 사용되고 있다.<sup>8,9)</sup> 하지만, bisphosphonate계 약물의 선택 및 사용 기간에 대해서는 여러 논란의 여지가 남아 있으며 특히 장기적으로 bisphosphonate계 약물을 사용하는 환자에서는 골 재형성 과정에 영향을 줄 수 있으므로 본 증례와 같은 피로 골절의 가능성에 대해 의사 및 환자가 숙지 해야 하며 장기간 약물 복용 중인 상태에서 골절이 되었다면 골다공증 치료제 선택에 있어서 골형성 촉진 치료제로 약물 변경을 고려해야 될 것으로 생각된다.

### 참고문헌

1. Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med.* 1997;103:468-76.
2. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189-99.
3. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007;18:25-34.
4. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998;13:581-9.
5. Currey JD. Effects of differences in mineralization on the mechanical properties of bone. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1984;304:509-18.
6. Wasserman N, Yerramshetty J, Akkus O. Microcracks colocalize within highly mineralized regions of cortical bone tissue. *Eur J Morphol.* 2005;42:43-51.
7. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury.* 2008;39:224-31.
8. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, 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.
9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1294-301.
10. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927-38.
11. Ott SM. Fractures after long-term alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1835-6.
12. Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics.* 2006;61:31-3.
13. Iwamoto J, Takeda T. Insufficiency fracture of the femoral neck during osteoporosis treatment: a case report. *J Orthop Sci.* 2002;7:707-12.
14. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma.* 2008;22:346-50.
15. 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 Invest.* 1997;100:1475-80.
16. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355:2048-50.
17. Yang KH, Sim DS. Clinical consideration on insufficiency fracture of femur. *Korean Journal of Bone Metabolism.* 2009; 16:37-41.
18. Burr DB. Remodeling and the repair of fatigue damage. *Calcif Tissue Int.* 1993;53 Suppl:75-81.
19. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int.* 2009;84:159-70.

## Bilateral Femoral Subtrochanteric Insufficiency Fractures after Long-term Bisphosphonate Therapy

Jung-Gwan Park, M.D., Kwang-Sup Song, M.D., Ho-Joong Jung, M.D.,  
Jae-Sung Lee, M.D., Tae-Jin Lee, M.D.\* , and Ki-Seong Kim, M.D.<sup>†</sup>

*Departments of Orthopedic Surgery and \*Pathology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul,  
<sup>†</sup>Jincheon Sungmo Hospital, Chungbuk, Korea*

Bisphosphonates are widely used for the treatment of osteoporosis to prevent fractures. Although their safety and efficacy have been well documented, some recent reports have drawn attention to a possible correlation between long term bisphosphonate therapy and the occurrence of insufficiency fractures owing to prolonged bone turnover suppression. A 71-year-old woman presented to our emergency room with pain and deformity of the left thigh with low energy injury. Radiographs showed a left femur subtrochanteric fracture and a transverse sclerotic fracture line in the right femur subtrochanteric area with cortical thickening, which indicate insufficiency fractures. She had been treated with sodium alendronate 70 mg per week for 6 years and was suffering from prodromal symptoms in both thighs from 3 months ago. After surgery and intraoperative bone biopsy for a left subtrochanteric fracture, her osteoporosis medication was changed with a bone forming agent. We have analyzed the characteristics of insufficiency fractures related to long term bisphosphonate therapy. Physicians should keep in mind the possibility of insufficiency fracture in cases such as ours, especially with prodromal thigh pain.

**Key words:** femur, subtrochanteric insufficiency fracture, bisphosphonate, alendronate

**Received** October 27, 2009 **Accepted** January 9, 2010

**Correspondence to:** Kwang-Sup Song, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Chung-Ang University Hospital, 224-1, Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea

**TEL:** +82-2-6299-1589 **FAX:** +82-2-822-1710 **E-mail:** ksong70@cau.ac.kr