

장관골, 척추 및 골반골 골절이 동반된 골다공증 환자에서 졸레드로네이트 투여 1년 후 임상적 효과와 골절 치유의 영향에 관한 중재 연구

이재원 · 김준국 · 강병직 · 김재동 · 박기철 · 박예수[✉]

한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 정형외과학교실

A Interventional Study in a Real Life Setting to Assess the Clinical Efficacy and Effect on Fracture in the 1 Year after Injection of Zoledronic Acid in Osteoporotic Patients with Long Bone or Spine, Pelvic Fractures

Jaewon Lee, M.D., Joonguk Kim, M.D., Byeungjik Kang, M.D., Jaedong Kim, M.D.,
Ki-Chul Park, M.D., and Ye-Soo Park, M.D.[✉]

Department of Orthopedic Surgery, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Purpose: We studied the improvement of back pain in vertebral fracture and fracture healing in non-vertebral fracture after treatment with zoledronate in postmenopausal patients.

Materials and Methods: Postmenopausal women with bone mineral density (BMD) T-score of -2.5 or less and existing vertebral fractures or non-vertebral fractures between January 2011 and June 2012 were included. Patients received a single intravenous infusion of zoledronate within 3 days after diagnosis of fractures. The primary outcome was BMD and secondary outcomes were visual analogue scale (VAS) for back pain, fracture healing, and new clinical fracture.

Results: T-score increased significantly in the vertebral fracture group (n=97) and non-vertebral fracture group (n=31) at 1 year (p<0.05). The average VAS for back pain decreased significantly in the vertebral fracture group (p<0.05) and there was no delayed union, nonunion in the non-vertebral fracture group. There was no re-fracture and 3 new clinical fractures (2.34%) occurred during the follow-up period.

Conclusion: Zoledronate, as treatment in postmenopausal osteoporosis patients can improve BMD, reduce back pain in vertebral fracture, and has no negative effect on bone healing after fracture in non-vertebral fracture.

Key words: osteoporosis, zoledronate, bone mineral density, back pain, fracture healing

Received December 2, 2015 Revised January 25, 2016

Accepted February 19, 2016

[✉]Correspondence to: Ye-Soo Park, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Hanyang University Guri Hospital, 153
Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea

TEL: +82-31-560-2316 FAX: +82-31-560-2312 E-mail: hyparkys@hanyang.ac.kr

*This study is supported with research funding from the Novartis.

서론

평균 수명이 연장됨에 따라 골다공증 유병률은 증가하고 있으며 이에 따른 골다공증성 척추골절과 고관절 골절 또한 증가하고 있다. 비스포스포네이트는 현재 전 세계적으로 골다공증 치료 목적으로 가장 많이 처방되고 있는 강력한 골흡수 억제제로서 작용기

전으로는 파골 세포의 생합성 경로 중에 작용하는 효소와 결합하여 콜레스테롤의 합성을 저해하고 파골 세포의 기능 및 생존에 필요한 단백질 등의 형성을 저하시켜 파골 세포의 사멸을 유도하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 현재 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에서는 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 이반드로네이트와 졸레드로네이트 등을 골다공증의 예방 및 치료 목적의 비스포스포네이트 제제로 인정하고 있다. 척추 골절 환자에 있어서 이차적인 골다공증성 골절을 예방하는 것은 매우 중요한 일이며, 이전부터 비스포스포네이트는 이러한 이차 골절의 예방 요법으로 사용되고 있다. 경구용 비스포스포네이트를 복용하는 경우 일반적으로 노인에서 보이는 낮은 순응도와 함께 복용 시 준수 사항(공복에 복용 후 최소한 30분 이상 기립자세 유지)이 잘 지켜지지 않아 실제적으로 예방 효과를 얻기 쉽지 않은 것으로 보고된 바 있다.^{2,3)} 이로 인해 경구용 비스포스포네이트에 비해 높은 순응도를 보이는 정주용 졸레드로네이트가 주목 받게 되었고 효용성 측면에서도 새로운 골다공증성 골절의 발생 빈도를 감소시킨다고 보고되고 있다.^{4,6)}

정주용 비스포스포네이트 제제인 졸레드로네이트를 대상으로 골밀도의 변화와 더불어 골절 환자의 동일 부위 재골절 양상을 관찰한 연구는 있지만 골다공증성 골절 환자에서 동일 부위가 아닌 모든 골절의 발생과 골절 치유 및 임상 증세 호전을 망라한 실제 임상 연구 결과는 현재까지 제시된 적이 없다. 본 연구에서는 장관골 골절, 척추골절 및 골반골 골절 환자들에서 졸레드로네이트 투약 후 1년째 요추 및 대퇴부 골밀도, 요추부 골절 환자에서의 요추부 동통의 변화, 비척추 골절에서의 골절 치유에 대한 영향, 그리고 동일 부위의 재골절 및 다른 부위에서의 추가 골절을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 한양대학교 구리병원 생명의학연구윤리심의위원회의

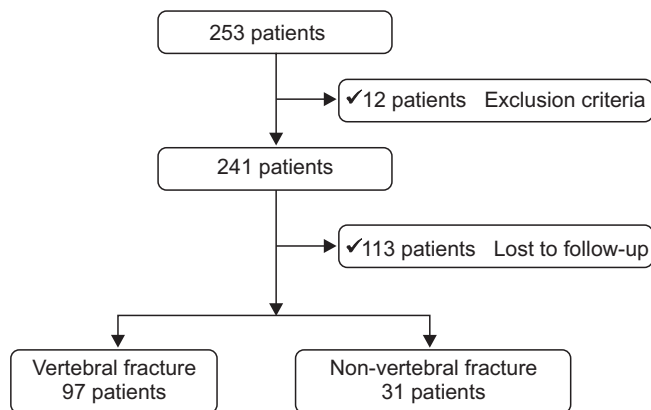


Figure 1. Patient enrollment.

승인을 받고 이루어졌다(2010-01-041). 2011년 1월부터 2012년 6월까지 대퇴부 및 요추부 골밀도 검사에서 T점수가 -2.5점 이하인 폐경기 이후의 골다공증 여성 환자에서 척추 및 비척추 골절이 발생한 환자 중 연구에 동의한 253명을 대상으로 하였으며 만성 신부전(creatinine clearance 35.0 ml/min 미만), 저칼슘혈증(혈청 calcium 8 mg/dl 혹은 2.0 mmol/L 미만)인 환자이거나 다른 의학 적 및 정신과적 문제로 인하여 연구자의 판단에 의하여 제외하여 야 하는 환자, 고 에너지 손상으로 인한 골절, 암성 병적 골절, 골수염과 연관된 골절, 척추 성형술이나 척추 기기 고정술이 있었던 환자, 금속 내고정물과 연관된 골절이 있는 환자는 제외하였다. 이 중 선정기준 미달 12예, 최종 추시 실패 113예(46.9%)를 제외하고 최종 102예(53.1%)를 대상으로 하였으며, 척추골절 97예, 비척추 골절 31예였다(Fig. 1). 비척추 골절은 대퇴골 전자간 골절 14예, 경골 간부 골절 7예, 원위 요골 골절 6예, 요골 간부 골절 4예였으며, 대퇴골 전자간 골절과 경골 간부 골절은 모두 골수내정 삽입술을 시행 받았고 요골 골절은 잠김 금속판 고정술을 시행 받았다.

골밀도 측정은 골절 확인 후 3일 내에 측정하였으며 대퇴 경부, 요추체(추체 골절이 있었던 요추를 제외한 L1-4의 낮은 두 골밀도 값의 평균치)의 T점수와 Ward 삼각을 제외한 모든 부위의 가장 낮은 T점수, 골밀도 값(g/cm^3)을 측정하였다. 정주용 졸레드로네이트(Aclasta; Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany; 5 mg/100 ml)를 대상군에게 골밀도 측정 후 3일 내(골절 확인 후 3일 내)에 1회 투여하도록 하였다. 주사 투여 전 3개월 내의 골밀도 검사 결과가 있을 시에는 골밀도 검사를 시행하지 않았으며 투여 1년 후 추시 관찰을 위하여 골밀도를 재측정하였다. 척추 골절 환자에서 visual analogue scale (VAS)을 이용하여 요추부 동통 정도를 투여 후 4주 동안 매주 측정하였으며 투여 후 요추부 동통의 변화를 관찰하였다. 이 중 입원 2주 후까지 통증 완화가 안되는 경우에 한하여 척추 성형술 시행 여부를 결정하여 결정일로부터 3일 내에 척추 성형술을 시행하였다. 모든 환자는 투여 후 3, 6, 9, 12개월에 재방문하도록 하였으며 새로운 골절 및 재골절의 발생 유무를 조사하였다. 특히 비척추 골절을 동반한 환자에서는 단순 방사선 검사를 통하여 골절의 유합 유무를 확인하였는데, 골절의 유합은 임상적 및 영상학적 기준에 근거하여 골절면의 네 개의 피질골 면에서 3면 이상의 가골 연결이 보이고 체중 부하나 이학적 검사 시 통증이 없는 경우로 진단하였다.⁷⁾ 9개월 추시에서도 골유합이 이루어지지 않았고 골절 치유과정이 진행되지 않는 상태일 경우 불유합으로 진단하였다. 안정성 평가를 위하여 부작용 발생의 유무와 발생 시 부작용의 종류에 대하여 조사하였다.

IBM SPSS ver. 19.0 for Windows (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여 통계 분석을 시행하였고, 일차 및 이차 유효성 평가 변수에 대한 평가를 적어도 1회 이상 받았던 모든 피험자를 대상으로 intent-to-treat (ITT) 분석을 시행하였으며, 안전성 평가 변

Table 1. Change of BMD

| Group | Baseline | After 1 year | p-value |
|-------------------------------------|------------|--------------|---------|
| Study group (n=128) | | | |
| Vertebra T-score | -3.00±0.77 | -2.70±1.47 | <0.05 |
| Femoral neck T-score | -2.80±0.77 | -2.70±0.87 | <0.05 |
| Lowest T-score | -3.40±0.70 | -3.20±0.76 | <0.05 |
| BMD (g/cm ³) | 0.41±0.07 | 0.45±0.08 | <0.05 |
| Vertebral fracture group (n=97) | | | |
| Vertebra T-score | -3.14±0.85 | -2.76±1.61 | <0.05 |
| Femoral neck T-score | -2.92±0.84 | -2.76±1.09 | <0.05 |
| Lowest T-score | -3.55±0.71 | -3.30±0.79 | <0.05 |
| BMD (g/cm ³) | 0.40±0.07 | 0.45±0.07 | <0.05 |
| Non-vertebral fracture group (n=31) | | | |
| Vertebra T-score | -2.85±1.03 | -2.71±0.84 | <0.05 |
| Femoral neck T-score | -2.71±0.61 | -2.46±1.01 | <0.05 |
| Lowest T-score | -3.26±0.99 | -2.94±0.80 | <0.05 |
| BMD (g/cm ³) | 0.42±0.08 | 0.47±0.09 | <0.05 |

Values are presented as mean±standard deviation. BMD, bone mineral density.

수에 대한 평가를 적어도 1회 이상 받았던 모든 피험자를 대상으로 안정성 분석을 시행하였다. ITT 대상군 중에서 주요한 위반이 없이 계획서를 준수하고 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 방식으로 계획서를 위반하지 않은 모든 피험자를 대상으로 하여 per protocol 분석을 시행하였다.

결 과

최종 추시 관찰된 환자(n=128)의 평균 연령은 71.1±9.1세였으며, 줄레드로네이트 투여 전 T점수는 척추가 평균 -3.00±0.77점, 대퇴골이 평균 -2.80±0.77점이었고, 최저 T점수는 평균 -3.40±0.70점이었다. 투여 1년 후 T점수는 척추, 대퇴골 및 최저 T점수의 평균이 각각 -2.70±1.47점, -2.70±0.87점, -3.20±0.76점으로 투여 전과 비교하였을 때 모두 통계적으로 유의하게 상승하였으며(p<0.05), 마찬가지로 골밀도 값은 투여 전 평균 0.41±0.07점에서 투여 1년 후 0.45±0.08점으로 유의하게 상승하였다(Table 1).

척추 골절 환자군(n=97)의 평균 연령은 71.9±9.4세였으며, 투여 전 T점수는 척추와 대퇴골이 각각 평균 -3.14±0.85점, -2.92±0.84점, 최저 T점수는 평균 -3.55±0.71점이었다. 투여 1년 후 T점수는 척추와 대퇴골이 각각 평균 -2.76±1.61점, -2.76±1.09점, 최저 T점수는 평균 -3.30±0.79점으로 모두 투여 전에 비해 유의하게 상승하였고 골밀도 값은 투여 전 평균 0.40±0.07점에서 투여 1년 후 0.45±0.07점으로 유의하게 상승하였다(p<0.05) (Table 1). 이 중 입원 2주 후까지 통증의 호전이 없었던 환자는 총 26예(26.8%)로 척추 성형술을 시행 받았다. 줄레드로네이트만의 통증

Table 2. Change of Back Pain (VAS) in Vertebral Fracture Group Who Didn't Have Vertebroplasty (n=71)

| Period | VAS |
|----------|---------|
| Baseline | 6.4±2.2 |
| 1 week | 6.2±2.0 |
| 2 week | 5.5±1.9 |
| 3 week | 4.6±1.8 |
| 4 week | 4.0±1.1 |
| p-value | <0.05 |

Values are presented as mean±standard deviation. VAS, visual analogue scale.

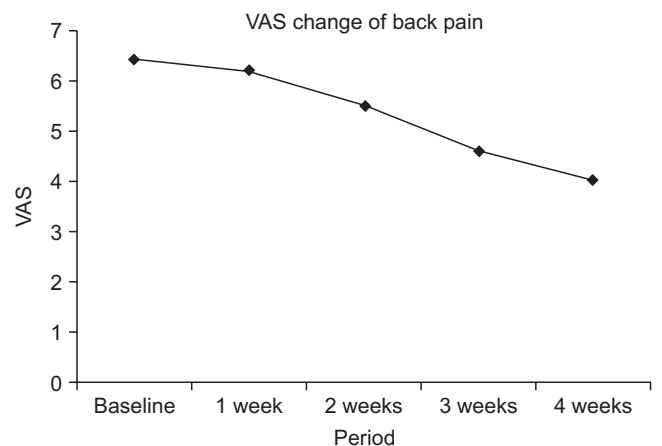


Figure 2. Change of back pain (VAS) in patients with vertebral fracture. VAS, visual analogue scale.

Table 3. Adverse Events in Zoledronate Treated Patients (n=253)

| Adverse event | Number (%) |
|------------------|------------|
| Total | 11 (4.34) |
| Flu-like symptom | 6 (2.37) |
| Nausea/vomiting | 1 (0.39) |
| Dyspepsia | 1 (0.39) |
| Joint swelling | 1 (0.39) |
| Arthralgia | 1 (0.39) |
| Dizziness | 1 (0.39) |

호전 효과를 보기 위해 척추 성형술을 시행한 26예를 제외한 71예에서 요추부 동통의 VAS 변화를 조사하였다. 이들의 VAS는 졸레드로네이트 투여 전 평균 6.4 ± 2.2 점에서 투여 후 점진적인 감소를 보이며 4주 후 평균 4.0 ± 1.1 점으로 유의하게 감소되었고 ($p < 0.05$) 의미 있는 통증 감소를 보여주었다(Table 2, Fig. 2).

비척추골절 환자군(n=31)의 평균 연령은 70.3 ± 8.5 세였으며, 투여 전 T점수는 척추와 대퇴골이 각각 평균 -2.85 ± 1.03 점, -2.71 ± 0.61 점, 최저 T점수는 평균 -3.26 ± 0.99 점이었다. 투여 1년 후 T점수는 척추와 대퇴골이 각각 평균 -2.71 ± 0.84 점, -2.46 ± 1.01 점, 최저 T점수는 평균 -2.94 ± 0.80 점으로 모두 투여 후에 유의하게 상승하였고($p < 0.05$), 골밀도 값은 투여 전 평균 0.42 ± 0.08 점에서 투여 1년 후 0.47 ± 0.09 점으로 유의하게 상승하였다($p < 0.05$) (Table 1). 골유합은 요골 골절의 경우 10예 모두 3개월 추사에서 골유합을 얻었고, 대퇴골 골절의 경우는 10예에서 추시 3개월, 4예에서 추시 6개월에 골유합을 얻었으며, 경골 골절의 경우 2예에서 추시 3개월, 5예에서 추시 6개월의 골유합을 얻었다. 추시 9개월 이상의 골절 부위의 지연 유합 또는 불유합이 관찰된 예는 없었으며, 동일부위 재골절 또한 관찰되지 않았다. 추시 중 3명의 환자(2.34%)에게서 다른 부위에 새로운 골절이 발생하였으며, 이는 각각 척추 골절이 2예, 원위 요골 골절이 1예였다.

선정 위반 환자를 제외한 총 253명의 환자 중 11명의 환자(4.34%)에서 총 11개의 이상 반응이 관찰되었으며, 독감 유사 증상 6예(2.37%), 구역구토 1예(0.39%), 소화불량 1예(0.39%), 관절부종 1예(0.39%), 관절통 1예(0.39%), 어지러움 1예(0.39%)였다(Table 3).

고찰

고령의 인구가 증가함에 따라 척추와 비척추 골절에서 골다공증은 높은 빈도로 동반되기 때문에 골절을 초기에 접하는 정형외과 의사의 관심이 요구된다. 골절 초기에 골다공증에 대한 적절한 진단 및 치료를 시행하였어도 지속적인 추시 관찰이 안 되는 경우가 많고 골다공증 약제에 대한 순응도가 떨어지는 경우가 많아

높은 순응도를 보이고 1년 간격으로 투여해도 되는 졸레드로네이트 제제는 이에 대한 대안이 될 수 있다. 정주용 졸레드로네이트 제제의 골밀도 향상 효과는 이전에 여러 연구에서 입증된 바 있으나,^{5,8)} 본 연구에서처럼 다양한 환자군을 대상으로 투여하여 1년 추시 후 골밀도의 유의한 향상을 보고한 연구는 드물었기에 이에 의의를 두고 있다.

비스포스포네이트는 약리 기전상 파골 세포의 기능을 억제하여 골절 치유 과정에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 비스포스포네이트 제제를 투여한 여러 동물 시험에서 형성된 가골(callus)의 재형성 속도가 느려지기는 하지만 골 형성과 무기질화는 억제되지 않았다고 보고되고 있다.^{9,10)} 실제 많은 임상 연구에서도 졸레드로네이트 제제 투여는 골절 치유에 영향이 거의 없다고 하며, 수술 직후를 포함한 졸레드로네이트 투여 시기도 골유합에 영향이 없다는 보고가 있었다.^{11,12)} 저자들은 본 연구에서 골다공증성 비척추 골절 환자를 대상으로 졸레드로네이트가 골절 치유를 지연시키지 않음을 확인하였으며 많은 임상연구가 이루어지지 않았던 경골과 요골 등의 장관골 골절까지 포함시켰다는 점에서 의미가 있다. Rozental 등¹³⁾은 원위부 요골 골절 후 비스포스포네이트 제제 사용은 골절 유합 기간을 연장시킬 수 있으나 이는 임상적으로 의미 있는 차이는 아니라고 하였으며, Gong 등¹⁴⁾은 수장측 잠김 금속판으로 고정된 원위 요골 골절에서 비스포스포네이트 제제를 초기에 사용하여도 골절 유합을 지연시키지 않는다고 보고하였다. 저자들의 경우 요골 골절은 간부 골절을 포함하였으며 모두 잠김 금속판으로 고정하였고, 경골 골절은 7예 모두 간부 골절로 골수내정을 삽입하였던 사례를 포함하였다는 점에서 의미가 있다. 이는 일차성, 이차성 골유합 모두에서 비스포스포네이트의 영향이 미미하였다는 것을 말하며 임상적으로 대부분의 장관골 골절 초기에 골다공증 치료를 시작하여도 무방하다고 볼 수 있다. 비스포스포네이트 투여의 골절 치유에 대한 영향은 이전에 몇 차례 다른 연구에서 보고된 바가 있었으나^{12,14)} 이는 대부분 수술 후 1-2주 후에 투여한 것으로 본 연구는 진단 3일 내에 골다공증 치료를 시작하였다는 점에서 차별성을 띤다. 아직 비스포스포네이트와 골절의 치유과정과의 관계에 대한 연구는 명확히 정립되지 않은 상태이기 때문에 골절의 초기 치유과정이 끝난 시기인 골절 후 1-2주 후부터 사용하기를 권고했으나 3일 내 급성기에 투여하여 비슷한 결과를 얻었다는 것은 입원기간을 단축시키고 환자의 순응도를 더 높일 수 있는 이론적 배경이 될 것으로 생각된다.

골다공증성 척추 골절에서 경피적 척추 성형술, 경피적 풍선 후만 성형술은 빠른 통증 회복 및 조기 보행에 우수하여 보존적 치료의 대안으로 제시되고 있지만 시술 자체의 합병증이나 인접 추체의 추가 골절 등의 이유로 아직도 보존적인 치료는 중요한 대안 중의 하나이다.^{15,16)} 보존적 치료 시 요추부 동통의 호전은 중요한 치료 목표 중 하나인데 지속적인 동통은 육체적 활동

뿐만 아니라 일상생활의 제한과 자신감 상실, 우울증 등의 정신적인 장애도 야기하기 때문이다. 비스포스포네이트 제제는 급성 척추 골절이나 파제트병, 전이성 골암의 골성 통증에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. Gangji와 Appelboom¹⁷⁾은 골다공증성 척추 골절로 만성 요추부 동통이 있는 환자를 대상으로 비스포스포네이트 정주 후 1년 추시 내에 통증 호전을 보고하였으며 Nevitt 등¹⁸⁾은 척추 골절로 진단 받은 폐경기 여성들을 대상으로 비스포스포네이트 제제 투여군과 비투여군을 비교하여 3년 추시 내에 투여군에서의 요추부 동통으로 인한 활동 제한과 침상 제한 기간이 유의하게 감소함을 보고하였다. 본 연구에서는 골다공증성 척추 골절의 발병 직후인 급성 통증기에 졸레드로네이트 정주 후 4주 내에 1주 간격으로 단기 추시 경과를 보고하였으며 결과에서도 언급했듯이 만족할 만한 통증 호전을 보였다. 특히 통증 감소가 투여 초기 0-2주간이 아닌 2-3주간에 가장 효과적이었던 것은 졸레드로네이트 투여의 위약효과로 인한 통증 호전여부를 배제할 수 있는 단서라고 본다. 요추부 동통 감소의 원인은 여러 가설이 있으나 대표적으로 골 흡수 억제제 투여를 통한 요추부 관절 주위 골성 반응 약화^{19,20)}와 항염증 효과작용,^{21,22)} 골다공증 호전으로 인한 기계적 과부하의 해소²³⁾ 등이 있다. 급성기의 통증 호전은 항염증 효과에 의해, 아급성기의 통증 호전은 골성 반응 약화에 의해, 만성기 통증 호전은 골다공증 호전에 의한 효과로 가정할 수 있다. 본 연구에서 가장 통증 감소폭이 컸던 2-3주 사이의 아급성기는 골성 반응과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다. 추후에 골성 반응 감소를 정량화하여 나타낼 수 있는 지표를 함께 측정하는 전향적 무작위 비교 연구가 이를 밝히는 데 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

본 연구에서는 다른 연구에서 보고되었던 심각한 부작용은 없었지만, 약 4.34%의 환자에서 일시적인 정주 후 증후군이 발생하였다. 이전의 연구들에서 졸레드로네이트의 부작용 빈도는 20.6%~95.5%로 다양하게 보고된 것에 비하면,^{5,24)} 비교적 낮은 수치를 보였다. 생명을 위협할 정도의 심각한 심혈관계 부작용은 한 사례도 없었으며 가장 흔하게 보인 부작용은 독감 유사 증상으로 대부분 수액 요법 유지나 경과관찰하에 24시간 이내 호전되는 양상이었다. 이는 저자들이 연구대상자를 선정함에 있어서 혈액 검사를 포함하여 기타 의학적 문제가 있는 환자를 제외하는 기준을 높게 제시하였기 때문으로 생각된다. 또한 최근에 발표된 전향적 무작위 비교연구들에 따르면 졸레드로네이트는 사망과 관련될 수 있는 심각한 부작용과는 관련이 적은 것으로 보고되었기 때문에,^{25,26)} 비교적 안전하게 투여할 수 있는 것으로 생각된다.

본 연구의 단점으로는 대조군을 설정하지 않아 실제적인 골절의 예방 효과를 평가하지 못했다는 점, 환자군의 수가 적었다는 점과 척추 골절 환자 중 요통의 감소가 약물에 의한 것인지 침상 안정치료 등의 보존적 치료로 인하여 발생하는 것인지에 대한 연구가 부족하였다는 점이다.

결론

졸레드로네이트 투여 후 골밀도가 증가하였으며 척추 골절 환자에서 요추부 동통의 감소를 보였고, 비척추 골절의 유합을 방해하지 않았다. 그러므로 골절이 있는 폐경기 후 골다공증의 치료 약제로서 졸레드로네이트는 급성기에 안심하게 사용할 수 있다. 보다 많은 환자군에서 다양한 부위의 골절 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 비교 연구가 필요하다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003;9:2643-58.
2. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1453-60.
3. Downey TW, Foltz SH, Boccuzzi SJ, Omar MA, Kahler KH. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis in a managed care setting. *South Med J.* 2006;99:570-5.
4. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.
5. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
6. Lee JH, Lee J, Seo WS, Park YS. Analysis of adherence of once-yearly intravenous zoledronic acid for osteoporosis. *Osteoporosis.* 2014;12:22-9.
7. Morshed S, Corrales L, Genant H, Miclau T 3rd. Outcome assessment in clinical trials of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90 Suppl 1:62-7.
8. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002;346:653-61.
9. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Sedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and

- bone remodeling in dogs. *J Orthop Res.* 1996;14:74-9.
10. Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res.* 2007;22:867-76.
 11. Colón-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int.* 2011;22:2329-36.
 12. Kim TY, Ha YC, Kang BJ, Lee YK, Koo KH. Does early administration of bisphosphonate affect fracture healing in patients with intertrochanteric fractures? *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:956-60.
 13. Rozental TD, Vazquez MA, Chacko AT, Ayogu N, Bouxsein ML. Comparison of radiographic fracture healing in the distal radius for patients on and off bisphosphonate therapy. *J Hand Surg Am.* 2009;34:595-602.
 14. Gong HS, Song CH, Lee YH, Rhee SH, Lee HJ, Baek GH. Early initiation of bisphosphonate does not affect healing and outcomes of volar plate fixation of osteoporotic distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1729-36.
 15. Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Am J Med.* 2003;114:257-65.
 16. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine.* 2001;26:1511-5.
 17. Gangji V, Appelboom T. Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol.* 1999;18:266-7.
 18. Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al; Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. *Arch Intern Med.* 2000;160:77-85.
 19. Dolan A, Ryan P, Arden N, et al. The value of SPECT scans in identifying back pain likely to benefit from facet joint injection. *Rheumatology.* 1996;35:1269-73.
 20. Manicourt DH, Altman RD, Williams JM, et al. Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1159-67.
 21. Van Offel JF, Schuerwegh AJ, Bridts CH, Bracke PG, Stevens WJ, De Clerck LS. Influence of cyclic intravenous pamidronate on proinflammatory monocytic cytokine profiles and bone density in rheumatoid arthritis treated with low dose prednisolone and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:13-20.
 22. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2000;27:1477-83.
 23. Frost HM. Personal experience in managing acute compression fractures, their aftermath, and the bone pain syndrome, in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1998;8:13-5.
 24. Lee SH, Na WC, Park YK. Effect of intravenous administration of bisphosphonate for patients operatively treated for osteoporotic hip fracture. *Hip Pelvis.* 2012;24:133-8.
 25. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM. Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175:913-21.
 26. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1714-23.

장관골, 척추 및 골반골 골절이 동반된 골다공증 환자에서 졸레드로네이트 투여 1년 후 임상적 효과와 골절 치유의 영향에 관한 중재 연구

이재원 · 김준국 · 강병직 · 김재동 · 박기철 · 박예수[✉]

한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 정형외과학교실

목적: 본 연구에서는 폐경기 골절 환자들에서 졸레드로네이트 투약 후 골밀도 변화, 요추부 골절 환자에서의 요추부 동통 변화, 비척추 골절 치유에 대한 영향을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법: 2011년 1월부터 2012년 6월까지 골밀도 검사에서 T점수가 -2.5점 이하인 폐경기 이후의 골다공증 여성 환자에서 척추골절, 비척추 골절이 있었던 환자를 대상으로 하였다. 골절 확인부터 3일 내에 정주용 졸레드로네이트를 투여하였고 1년 후 골밀도의 변화, 요추부 동통의 변화, 골절의 유합 유무, 새로운 골절 발생 유무 등을 조사하였다.

결과: 최종 추시가 가능하였던 척추 골절 환자군(n=97)과 비척추 골절 환자군(n=31) 모두에서 졸레드로네이트 투여 후 골밀도의 유의한 상승이 있었다(p<0.05). 척추 골절 환자군에서 요추부 동통은 유의하게 감소되었고, 비척추 골절 환자군에서 최초 골절 부위에 자연 유합 또는 불유합이 관찰된 예는 없었다. 동일 부위 재골절 또한 관찰되지 않았으며 추시 중 3명의 환자(2.34%)에서 새로운 골절이 발생하였다.

결론: 골절이 있는 폐경기 후 골다공증의 치료 약제로서 졸레드로네이트는 골밀도의 증가뿐만 아니라 척추 골절 환자에서 요추부 동통의 호전을 얻을 수 있고, 비척추 골절 환자에서 자연 유합을 일으키지 않는다.

색인단어: 골다공증, 졸레드로네이트, 골밀도, 요추부 동통, 골절 치유

접수일 2015년 12월 2일 수정일 2016년 1월 25일 게재확정일 2016년 2월 19일

[✉]책임저자 박예수

11923, 구리시 경춘로 153, 한양대학교구리병원 정형외과

TEL 031-560-2316, FAX 031-560-2312, E-mail hyparkys@hanyang.ac.kr

*본 연구는 Novartis사로부터 연구비 지원을 받아 진행되었습니다.