

류마티스관절염 환자에서 발생한 비정형 대퇴골 골절의 1예

¹한양대학교 류마티스병원 류마티스내과, 한양대학교 의과대학 ²내과학교실, ³영상의학과교실, ⁴정형외과학교실

김 담^{1,2} · 정소담² · 손창남^{1,2} · 최지영^{1,2} · 이승훈³ · 김이석⁴ · 성윤경^{1,2}

Atypical Femoral Fracture in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Dam Kim^{1,2}, Sodam Jung², Chang-Nam Son^{1,2}, Ji-Young Choi^{1,2}, Seunghun Lee³, Yee-Suk Kim⁴, and Yoon-Kyoung Sung^{1,2}

¹Departments of Rheumatology, Hospital for Rheumatic Diseases, ²Internal Medicine, ³Radiology, and ⁴Orthopedic Surgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Atypical femoral fractures are characterized by a subtrochanteric or diaphyseal location. Recent studies have suggested that long-term treatment with bisphosphonates might be associated with the occurrence of atypical femoral fractures. The present report describes a case involving a 60-year-old woman with left buttock pain that was unassociated with trauma. Her hip pain was initially considered to be a symptom of her underlying rheumatoid arthritis, but a plain radiography, bone scintigraphy, and magnetic resonance imaging revealed an insufficiency fracture in the lateral shaft of the left proximal femur. She had been treated with a bisphosphonate for 4.5 years because of a previous vertebral fracture. Her chronic, long-term rheumatoid arthritis and history of bisphosphonate administration were considered to be associated with the development of her atypical femoral fracture. (Korean J Med 2014;87:240-244)

Keywords: Femoral fracture; Arthritis, Rheumatoid; Alendronate

서 론

고관절 골절은 고령의 환자에서 기능의 장애뿐 아니라 골절 1년 이내에 약 30% 가량의 사망을 야기하기도 하는 심각한 질환이다. 이런 고관절 골절은 비스포스포네이트를 비롯한 골다공증 치료 약물의 보편적인 사용으로 그 빈도나 사망률이 감소하고 있는 것으로 알려져 있다[1]. 그러나 비스포

스포네이트를 사용한 사람들에서도 여전히 골절은 발견되고 있으며, 이의 장기 사용자들에서 비정형 대퇴골 골절(atypical femoral fracture)이라는 독특한 형태의 골절이 증가하는 것으로 보고되고 있다[2].

비정형 대퇴골 골절은 외상의 과거력이 없거나 약한 외상에 의해 발생하는 대퇴골 전자하부 또는 간부에 나타나는 골절로서 그 위험인자로는 비스포스포네이트를 비롯하여 저

Received: 2013. 8. 26

Revised: 2013. 9. 23

Accepted: 2013. 11. 11

Correspondence to Yoon-Kyoung Sung, M.D., Ph.D., M.P.H.

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University College of Medicine, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-9250/9207, Fax: +82-2-2298-8231, E-mail: sungyk@hanyang.ac.kr; sung.yk@gmail.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

인산증, 류마티스관절염, 부신피질호르몬, proton pump inhibitor (PPI)의 사용 등이 제시되고 있는데, 특히 비스포스포네이트의 장기간 사용이 중요한 연관성을 갖는 것으로 알려져 있다[2]. 저자들은 류마티스관절염과 동반된 골다공증으로 비스포스포네이트를 복용한 환자에서 발생한 대퇴부의 통증에 대해 비정형 대퇴골 골절을 진단하고 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 60세 여자

주 소: 내원 4개월 전부터 시작된 좌측 대퇴부 통증

과거력: 5년 전 양측 무릎과 손목, 손가락의 통증으로 내원하여 혈청 양성 류마티스관절염과 골다공증을 진단받았고 4년 전 넘어진 후 발생한 허리 통증으로 요추 1번의 압박 골절을 진단받았다. 2년 전 조기 위암을 진단받고 내시경적 점막 절제술을 시행받았으며 이외 고혈압, 당뇨 등의 병력은 없었다. 환자는 류마티스관절염과 골다공증으로 처음 진단 받은 5년 전부터 methotrexate 15 mg/wk과 alendronate 70 mg/wk, prednisone 2.5 mg/day를 복용 중이었고 4년 전부터는 관절염 활성도를 조절하기 위하여 leflunomide 20 mg을 추가하여 사용 중이었으며 PPI는 사용하지 않고 있었다. 간헐적인 관절의 부종이나 압통이 있었으며 관절염의 활성도는 발병 3년간은 매우 높았으나 꾸준한 치료로 점차 낮아지고 있던 중 약 4개월 전 발생한 좌측 대퇴부의 통증으로 내원하였다.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 내원 당시 측정된 생체 활력 징후는 체온 36.5°C, 맥박은 70회/분, 호흡수는 20회/분, 혈압은 120/80 mmHg였

다. 흉부와 복부 진찰에는 특이 소견은 없었고 좌측 대퇴부 외 다른 관절의 관절 부종이나 압통은 심하지 않은 상태였다. 좌측 대퇴부에서는 고관절 부위의 압통은 뚜렷하지 않았고 고관절보다 원위부의 동통과 압통을 호소하였다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 4,800/mm³ (중성구 54.7%), 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 250,000/mm³였다. 생화학 검사에서 혈액요소질소 15.7 mg/dL, 크레아티닌 0.51 mg/dL, 총 빌리루빈 0.84 mg/dL, AST 17 IU/L, ALT 24 IU/L로 정상이었다. 적혈구 침강 속도는 5 mm/hr (Westergren법), C-반응 단백질은 < 0.8 mg/dL로 정상 소견이었다. 혈청 칼슘은 9.0 mg/dL (정상치: 8.4-10.4), 인은 2.8 mg/dL (정상치: 2.5-4.5)로 정상 범위였고 25 (OH)-비타민 D는 15.4 ng/mL (정상치: 31-100)로 감소된 소견이었다.

방사선 및 골밀도 소견: 단순 방사선 촬영에서 좌측 대퇴골 전자하부의 외측 피질골의 비후와 함께 미세한 횡골절이 발견되었으며(Fig. 1), 전신 뼈스캔에서 요추 1번의 압박 골절과 함께 좌측 대퇴골 전자하부의 외측 피질골에 골절이 의심되는 섭취 증가가 관찰되었다(Fig. 2). 골반 자기공명영상에서는 좌측 대퇴골 전자하부의 외측 피질골에 불완전 골절과 인접한 골수의 부종도 함께 관찰되었다(Fig. 3). 골절 발견 3개월 전 시행한 골다공증 검사에서는 왼쪽 대퇴골 경부의 T-score가 -1.5로 골감소증 소견을 보이고 있었고 오른쪽 대퇴골 경부의 T-score -1.9, 요추의 평균 골밀도도 T-score -1.8로 골감소증 소견을 보이고 있었다.

골 대사 관련 표지자: ALP는 42 IU/L로 정상이었으며 osteocalcin은 4.1 ng/mL (골다공증 환자의 정상치: 13-48)로 감소되어 있었고 C-telopeptide 0.15 ng/mL (폐경 후 여성의 정상치:

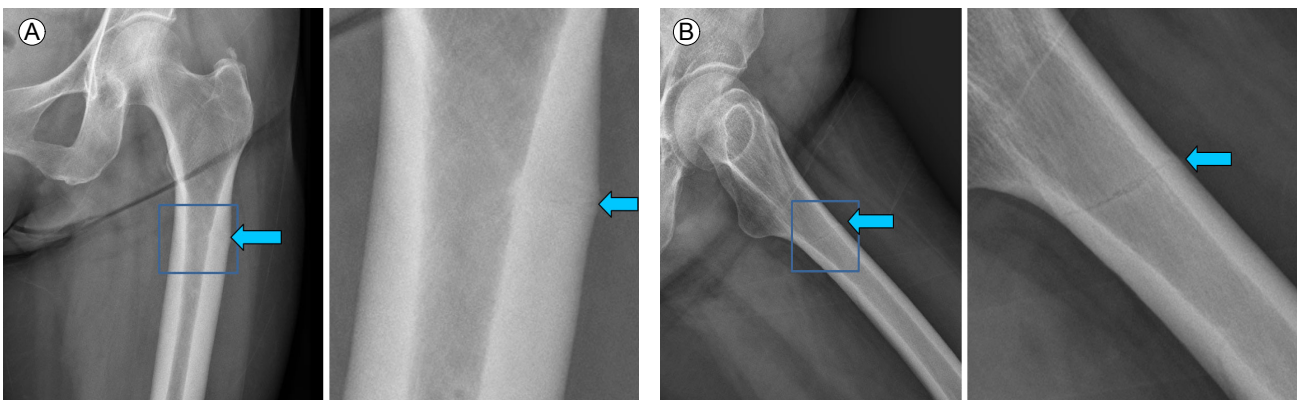


Figure 1. Plain radiographic findings. Anteroposterior (A) and lateral (B) images of hip show an insufficiency fracture of the left proximal femur.

0.556-1.008)로 감소되어 있었다. 소변에서 측정된 N-telopeptide는 37 BCE/mM creatinine (50세 이상의 정상치: 6.0-125.72)으로 정상 범위였고, deoxypyridinolone은 3.86 nm/mM creatinine (정상치: 3.0-7.4)으로 정상 범위로 골 대사 관련 마커의 결과 골교체의 저하 소견을 보였다.

치료 및 경과: 환자는 대퇴골 전자하부 비정형 골절로 진단받고 수술적 치료를 위해 정형외과로 수술을 의뢰하였다. 통증의 경감과 스트레칭 골절이 완전 골절로 진행될 우려가

있어 수술을 결정하였으며 수술적 치료로서 비관혈적 정복 및 골수강 내 정삽입술을 시행받았다. 수술 후 환자는 수술 전 대퇴부 통증은 호소하지 않았고 현재 정상 보행 중이다.

고 찰

비정형 대퇴골 골절은 대퇴골 전자하부 또는 간부에 나타나는 골절로, 외상의 과거력이 없거나 약한 외상에 의해 발생하며, 외측 피질골 비후, 단순 횡골절 형태 및 골절부 내측 골절편 돌출 등의 방사선 소견을 가진다. 이것은 비타민 D 결핍, 류마티스관절염, 저인산증의 질환이나 부신피질호르몬, PPI 등의 약물 사용과도 연관 가능성에 대해 보고되어 있다[2].

근래에는 골다공증의 치료제로 가장 많이 사용되고 있는 비스포스포네이트를 5년 이상 장기간 사용한 환자들에서 비정형 대퇴골 골절의 위험이 증가한다는 보고가 많이 이루어졌고 2006년 이후 국내에서도 bisphosphonate의 처방 증가와 함께 비정형 대퇴골 골절의 발생률이 점차 증가하고 있다[3]. 전향적 연구 및 후향적 연구 그리고 이를 종합한 메타 분석을 통해서도 비스포스포네이트와 비정형 대퇴골 골절의 연관성

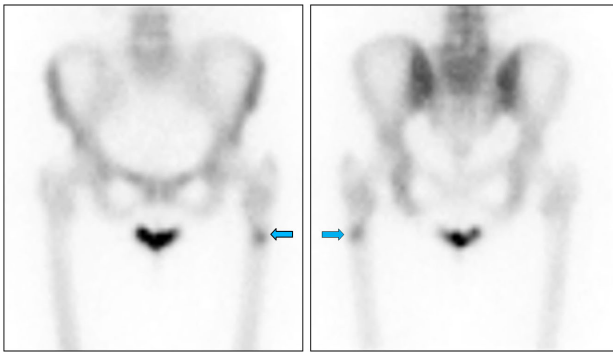


Figure 2. Scintigraphy findings. Whole body bone scan shows focal increased uptake in the lateral cortex of the left proximal femur.

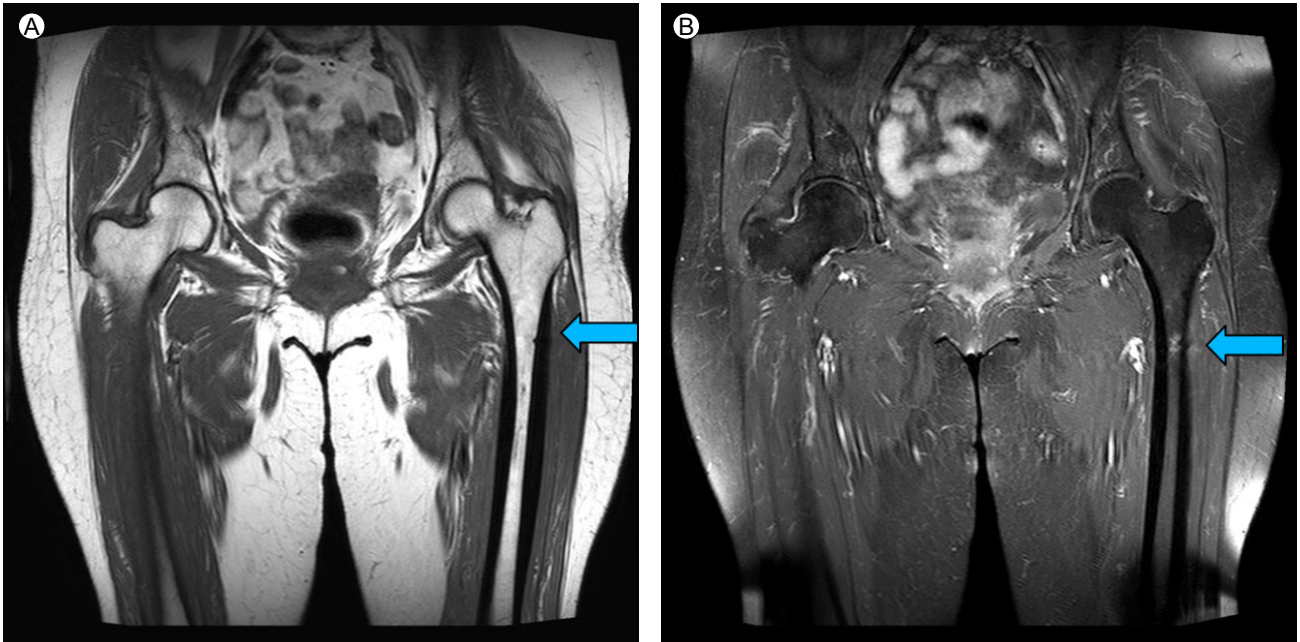


Figure 3. Magnetic resonance imaging findings. (A) T1-weighted image shows an insufficiency fracture in the lateral shaft of the left proximal femur. (B) A fat-saturated, contrast-enhanced T1-weighted image shows an insufficiency fracture with adjacent bone marrow edema.

이 증명되고 있다[4,5]. 국내에서는 아직 체계적인 연구가 이루어지고 있지는 않지만 고령의 환자에서 골다공증으로 장기간의 비스포스포네이트를 사용한 후 발생한 비정형 대퇴골 골절의 증례들과 원인이 발표된 바 있다[6,7]. 본 증례는 류마티스관절염이라는 중요한 위험요인을 가진 환자에서 발생한 비정형 대퇴골 골절로, 다른 질환군과 비교하여 발생률의 증가와 진단 지연의 가능성이 높아 각별한 주의를 기울여야 한다는 점에서 그 의의가 있다고 하겠다.

비스포스포네이트의 작용 기전은 파골세포의 기능을 약화시키고 세포 사멸을 유도하여 골흡수를 억제하는 기능을 한다. 그래서 척추 및 대퇴골의 골밀도의 증가와 골다공증성 골절을 의미 있게 예방한다. 그러나 비스포스포네이트의 유해반응으로 비정형 대퇴골 골절이 대두되고 있으며 비스포스포네이트의 사용으로 인한 골조직 내 무기질 함량의 변화, 골교체의 억제, 미세손상의 축적이 함께 작용하는 것으로 추측된다.

이러한 비정형 대퇴골 골절은 비스포스포네이트를 장기 복용한 사람에서 드물게 발생하므로 장기간 복용한 환자에서 대퇴 부위의 비전형적 통증을 호소하는 경우 X-선 촬영이나 전신 뼈스캔을 해보는 것이 권장된다[8]. 또한 환자가 fracture risk assessment tool (FRAX)을 이용한 10년 내 골절 위험도 10-20%인 골절의 중간 위험군 이하인 경우 5년간 치료 후 약제 휴식기를 주는 것을 고려해볼 수 있으나 비스포스포네이트의 반감기는 10년 이상으로 매우 길어, 이 약제를 중단한 이후에도 지속적으로 골교체를 억제시킬 수 있기 때문에 그 효과는 명확치 않다.

본 증례와 같은 류마티스관절염 환자는 일반 인구집단에 비해 비정형 대퇴골 골절의 위험도를 높일 수 있는 요인을 많이 가지고 있다. 류마티스관절염의 높은 활성도를 가지는 경우 비정형 대퇴골 골절의 위험도가 증가할 수 있으며[9] 스테로이드의 장기 사용, 스테로이드와 소염진통제의 복합 사용으로 소화기 궤양 예방을 위한 PPI의 사용도 비정형 대퇴골 골절의 위험도를 높일 수 있을 것으로 추정된다. 또한 스테로이드의 사용으로 인한 골다공증의 위험이 높으므로 일반 인구집단보다 비스포스포네이트의 사용 비율이 높고 젊은 나이에 복용을 시작하여 장기간 사용자가 많다는 것도 비정형 대퇴골 골절의 위험을 높이는 요인이라고 볼 수 있겠다. 본 환자의 경우 저용량의 스테로이드를 사용하고 있었고 비타민 D의 결핍 정도가 심하지 않으며 PPI는 사용하지

않고 있어 장기간의 높은 질환 활성도와 비스포스포네이트 사용의 관련성이 가장 높을 것으로 생각된다.

류마티스관절염 환자에서 대퇴부의 통증을 호소하는 경우 대퇴골 골절보다는 류마티스관절염에 의한 관절통을 우선적으로 고려하여 적극적인 검사와 처치를 하지 않고 진통소염제나 항류마티스 약제를 증량하는 치료를 하게 되어 대퇴골 골절의 진단이 지연되거나 완전 골절이 된 후에 진단되는 경우가 있다. 이런 경우 압통의 정확한 위치나 보행의 형태 등 면밀한 이학적 검사가 우선적으로 필요하며 단순 X-선 촬영이나 전신 뼈스캔을 통해 진단하여 대퇴골의 골절 소견이 관찰되면 예방적인 내고정술을 시행하는 것이 필요하다[10].

요 약

류마티스관절염 환자에서 질환 자체의 활성도나 질환으로 인한 비스포스포네이트의 장기간 사용 및 PPI, 스테로이드의 사용으로 비정형 대퇴골 골절의 위험도가 높아질 수 있으므로 비정형 대퇴골 골절에 대한 많은 연구가 필요하다고 생각하며 대퇴부 통증이 있는 경우 비정형 대퇴골 골절을 염두에 두고 면밀한 진찰과 영상진단을 해야 한다.

중심 단어: 대퇴골 골절; 류마티스관절염; 알렌드로네이트

REFERENCES

1. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573-1579.
2. Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, et al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports (RADAR) project. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:297-307.
3. Lee YK, Ha YC, Park C, Yoo JJ, Shin CS, Koo KH. Bisphosphonate use and increased incidence of subtrochanteric fracture in South Korea: results from the National Claim Registry. *Osteoporos Int* 2013;24:707-711.
4. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728-1737.
5. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and

- risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2013;28:1729-1737.
6. 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;39:224-231.
 7. Sung YB, Choi JY, Um KS. Bisphosphonate related atypical femoral fracture. *Hip Pelvis* 2013;25:66-71.
 8. Das De S, Setiobudi T, Shen L, Das De S. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:679-686.
 9. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2010;362:1848-1849.
 10. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346-350.