가정의학회지 제23권 제4호 2002
J Korean Acad Fam Med Vol. 23, No. 4 April

■ 원 저

# 폐경 후 골다공증 여성의 알렌드로네이트와 여성호르몬 2년 병합치료 결과

오한진, 김상만, 조동희*, 윤현구**, 한인권**

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 가정의학과, 임상병리과*, 내과**

-요 약-

**연구배경;** 알렌드로네이트는 골다공증 치료에 이용되는 골흡수 억제제로서 골대사를 억제한다. 여성호르몬 보충요법은 역시 골대사를 감소시킨다고 알려져 있다. 이 두 약제의 병합사용은 폐경 여성에서 유의한 골밀도의 증가를 나타낸다. 그러나 아직 한국여성에서 두 약제의 장기간 사용에 대한 자료가 부족한 실정이다.

**방법;** 1999년 4월부터 7월까지 삼성제일병원 갱년기클리닉을 방문한 여성 중 요추 골밀도가 2.5 표준편차 이상 감소한 골다공증 여성 80명 중 2년 동안 치료를 완료한 37명을 대상으로 하였다. 대상자는 무작위로 두 군으로 구분하였으며, 한 군은 여성호르몬과 알렌드로네이트를 병합사용하였으며, 다른 군은 여성호르몬만 단독으로 사용하였다.

**결과;** 치료 탈락자들의 흔한 이유로는 유방통이나 불규칙적인 자궁 출혈, 경제적인 문제 및 거리상의 문제 등으로 나타났다. 치료전의 골밀도와 비교한 결과 여성호르몬과 알렌드로네이트를 병합사용한 군에서는 1년 후 10.1%의 골밀도 증가를 나타냈으며, 2년 후 12.0%의 증가를 보였다. 그러나 여성호르몬을 단독으로 사용한 군에서는 6.4%, 7.8%의 골밀도 증가를 나타냈다. 골대사 지표는 치료 후 1년, 2년 후 모두 치료전에 비해 유의한 감소를 보였으며, 두 군사이에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다.

**결론;** 골다공증이 있는 한국 여성에서 2년간 여성호르몬과 알렌드로네이트를 동시에 사용한 결과 여성호르몬 단독 사용 군에 비해 지속적으로 유의한 골밀도의 증가를 나타냈다. (가정의학회지 2002 ; 23 : 475-484)

중심단어; 폐경, 한국여성, 골다공증, 골대사지표, 골밀도, 알렌드로네이트, 여성호르몬
접수일: 2001. 9. 21. 승인일: 2002. 4. 9.
교신저자: 오한진 (e-mail: doctor4u@intizen.com)

## 서 론

여성의 골다공증은 폐경에 따른 여성호르몬의 부족이 원인이다. 따라서 치료 및 예방에 이용되는 약제로 여성호르몬이 가장 먼저 이용되어 왔다.[1,2] 여성호르몬이 골다공증의 치료에 미치는 영향은 파골세포의 활성과 연관된 cytokine들을 억제함으로서 골흡수를 억제하는 작용을 한다고 알려져 있다.[3] 뿐만 아니라 비타민 D와 비스포스포네이트 제제인 에티드로네이트, 알렌드로네이트, 리제드로네이트 등이 골흡수 억제 작용을 가지고 있어 골다공증의 치료에 이용되고 있다.[4] 알렌드로네이트가 골다공증의 치료에 이용되



SSC1234

는 작용기전으로는 먼저 인체에 흡수된 후 뼈의 무기질과 단단히 결합한다. 이후 파골세포에 의해 골흡수가 진행되는 동안 파골세포 내로 흡수되어 세포막의 구성 성분인 콜레스테롤의 합성에 필요한 효소의 작용을 억제하여 파골세포의 자살(apoptosis)을 초래하며, 또한 파골 세포로의 분화과정을 억제한다고 알려져 있다. 따라서 파골세포의 작용을 억제하고 또 그 수를 감소시키는 효과에 의해 골흡수가 감소하여 골밀도의 증가가 나타난다고 알려져 있다.[5,6]

최근 전세계적으로 골다공증과 후유증으로 인한 의료비의 증가가 큰 문제화되고 있다. 연령의 노령화에 따른 골절의 발생 증가가 급속도로 늘어나고 있기 때문이다.[7] 따라서 골다공증의 효과적인 예방법과 치료법에 대한 연구가 계속되고 있다. 그러나 아직 완벽한 치료는 어려운 실정이다. 따라서 더 빠르고 더 효율적인 골밀도의 증가를 위해 여성호르몬과 다른 골흡수 감소약제의 병합적인 사용, 또는 여성호르몬과 골형성 증가 약제의 병합요법이 계속 시도되고 있다.[8-11]

매일 알렌드로네이트 10 mg을 4년 동안 사용한 연구 결과와, 7년 동안 지속적으로 사용한 연구 결과 골밀도의 유의한 증가가 지속적으로 나타났다는 보고가 있다.[12,13] 또한 여성호르몬과의 병합사용에 의한 골밀도의 증가도 보고되어 있다.[9,14] 저자들의 연구 결과 이미 여성호르몬과 알렌드로네이트 10 mg을 동시에 병합 사용하여 3개월 후의 골대사 지표의 변화 정도와 1년 후 골밀도의 증가 효과를 폐경 여성을 대상으로 보고한 바 있다. 즉 여성호르몬과 알렌드로네이트의 1년간 병합사용에 의한 골밀도 증가 효과는 여성호르몬 단독 사용 군보다 유의하게 높이 나타난다고 보고한 바 있다.[15,16]

여성호르몬과 알렌드로네이트 두 약제는 모두 골흡수 억제제로 작용하여 골흡수의 감소를 초래해 골밀도의 증가를 유발하는 것이기 때문에 치료 초기에 더 많은 상승작용을 가질 것으로 생각된다. 따라서 지속적인 사용 시에는 골대사 자체가 점차 더 억제되어 골밀도 증가 폭이 점점 적어질 것으로 추정해 볼 수 있다. 그러나 한국인 폐경 여성에서의 장기간 사용에 대한 결과는 아직 미흡하다. 뿐만 아니라 여성호르몬과 알렌드로네이트의 병합사용에 대한 장기간의 연구 결과는 없는 실정이다. 이에 저자들은 골다공증을 가진 한국 폐경 여성을 대상으로 여성호르몬과 알렌드로네이트 10 mg을 2년간 지속적으로 사용한 후 골대사 지표의 변화 정도와 골밀도의 변화를 여성호르몬 단독 사용 군과 비교 확인해 보기로 하였다.

## 연구대상 및 연구방법

### 1. 연구대상

1999년 4월 1일부터 6월 30일까지 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 갱년기 클리닉을 방문한 여성 중, 동일한 골밀도 측정기로 요추 골밀도를 확인한 결과 2.5표준편차 이상 감소하여 골다공증으로 진단된 여성을 대상으로 하였다. 대상자에 포함되기 위한 기준으로 먼저, 자연폐경된 여성, 요추 골밀도가 2.5 표준 편차 이상 감소하여 골다공증으로 진단된 여성, 여성호르몬 대체요법을 받아본 경험이 없는 여성, 전신 건강에 영향을 줄 수 있는 대사 질환이 없는 여성, 여성호르몬을 사용에 위험성을 가진 질환(예, 자궁내막암, 유방암 등)이 없는 여성, 급성 간질환이나 혈액응고와 연관된 질환 등으로 인해 여성호르몬의 금기가 아닌 여성, 상부 위장관 질환이나 요로 결석이 없는 여성을 정하였다. 이들 대상자는 무작위로 여성호르몬과 알렌드로네이트 10 mg을 매일 사용한 병합사용 군과 여성호르몬 단독 사용 군으로 나누어 24개월간의 골밀도 증가와 골대사의 변화를 확인하였다. 치료 기간동안 약물의 복용을 1개월 이상 중단한 경우와 추적이 되지 않은 경우는 치료 탈락으로 규정하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 일반적 특성의 측정

포함기준에 맞는 대상자는 80명이었다. 이들은 무작위로 두 군으로 구분되어 치료를 받았다. 대상자의 산과력 및 폐경 연령, 폐경 후 기간 등을 확인하기 위해 설문을 이용하였으며, 폐경은 월경이 12개월 이상 없는 경우로 정의하였으며, 월경의 경력이 불분명한 경우 FSH 값을 측정하여 40 IU/L 이상인 경우로 하였다. 신체적 특성을 확인하기 위해 키와 체중을 측정하였으며, 임피던스 방식을 이용한 Inbody 2.0 (Biospace Inc., Seoul, Korea)을 사용하여 체지방을



SSC1234

**Table 1. Causes of drop outs of the study subjects**

| Problem | HRT + Alend (25) | HRT only (18) | Total (43) |
|---|---|---|---|
| Cost | 10 | | 10 |
| Distance | 5 | 4 | 9 |
| Breast | 3 | 5 | 8 |
| Uterus | 4 | 8 | 12 |
| G-I | 1 | | 1 |
| Unknown | 2 | 1 | 3 |

Breast; problems related with breast: engorgement, pain, and phobia to cancer
Uterus; problems related with uterus: irregular bleeding, and phobia to cancer
G-I; gastro-intestinal discomfort

측정하였으며, 또한 체지방의 분포를 확인하기 위해 허리둘레, 엉덩이 둘레 등을 측정하였다.

2) 골밀도와 골대사 지표의 측정

대상자들은 DEXA 형식의 골밀도 측정기인 XR-36 (Norland Corp., Fort Atkinson, WI, USA)으로 2-4번 요추의 전후 골밀도를 치료 시작 전과 치료 12개월, 24개월에 3번 측정하였다. 골대사 지표로는 오스테오칼신과 total alkaline phosphatase, deoxypyridinoline을 치료 시작 전과 치료 1년 후 치료 2년 후 등 3번 측정하였다. 이들 지표들의 일중 변동을 최소화하기위해 8시간 이상의 공복 상태에서 오전 8-10시 사이에 혈액과 소변을 채집하였다.

3) 치료에 이용된 약제

대상자들이 복용한 약물 중 여성호르몬은 conjugated equine estrogen 제제인 Premarin® 과 estradiol 제제인 Trisequence® 와 Kliogest® 를 사용한 경우 모두를 포함하였다. 알렌드로네이트는 Fosamax® (MSD, Whitehouse Station, NJ, USA)와 Alend® (Whanin Pharma. Inc., Seoul, Korea)를 사용한 경우 모두를 포함하였다.

### 3. 통계방법

모든 결과는 평균±표준편차로 표기하였으며, 통계적 유의성은 p값이 0.05이하인 경우로 하였다. 통계 프로그램은 SPSS for Windows 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 여성호르몬 단독사용군과 여성호르몬과 알렌드로네이트 병합사용 군과의 비교를 위해 일반적 및 신체적 특성과 1년과 2년 후의 골밀도 변화 값을 independent sample t-test로 비교하였으며, 각 군의 치료 전 값과 치료 1년후 및 2년 후의 변화를 확인하기 위해 paired sample t-test로 비교하였다.

## 연구결과

### 1. 대상자의 탈락율

치료를 시작한 대상자는 각 치료 군 별로 40명으로 총 80명이었으며 이들 중 치료를 완료한 사람은 병합사용 군이 15명, 여성호르몬 단독 사용 군이 22명으로 나타났다. 전화를 이용해 확인한 결과 치료를 완료하지 못하고 탈락한 이유로는 유방통과 부정기적인 출혈 등의 부작용에 의한 경우가 가장 많았으며, 경제적인 문제, 거리상의 문제, 기타 등의 순으로 나타났다 (표 1).

### 2. 일반적인 특성

대상자의 일반적 특성을 살펴보면, 평균 연령은 52.5±5.1세로 나타났고, 또한 평균 폐경 후 6.7±4.7년이 경과한 것으로 나타났다. 평균 체중은 56.8±7.9 kg으로 나타났으며, 평균 신장은 154.7±4.9 cm로 나타났다. 두 군으로 나누어진 대상자의 키와 몸무게, 체지방, 연령 및 폐경 기간 등은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다 (표 2).



SSC1234

**Table 2. General and demographic characteristics of the subjects**

| | HRT + Alend (15) | HRT only (22) | Total (37) |
|---|---|---|---|
| Age | 52.8 ± 6.1 | 52.1 ± 3.5 | 52.5 ± 5.1 |
| YSM | 4.8 ± 2.6 | 7.7 ± 5.3 | 6.7 ± 4.7 |
| Height | 155.1 ± 5.7 | 154.5 ± 4.9 | 154.7 ± 4.9 |
| Weight | 57.6 ± 7.0 | 56.3 ± 8.5 | 56.8 ± 7.9 |
| BMI | 23.9 ± 2.4 | 23.6 ± 3.6 | 23.7 ± 3.1 |
| Body Fat (%) | 31.7 ± 3.3 | 33.7 ± 6.8 | 32.4 ± 4.8 |
| Gravidity | 6.6 ± 3.0 | 6.0 ± 2.3 | 6.2 ± 2.6 |
| Abortion | 3.4 ± 3.2 | 3.1 ± 2.1 | 3.3 ± 2.6 |
| Delivery | 3.0 ± 1.5 | 2.9 ± 1.0 | 2.9 ± 1.2 |

P = NS, by independent sample t-test
YSM (yrs) ; years since menopause, BMI ($kg/m^2$) ; body mass index
Abortion (n) ; numbers of abortion, Delivery (n) ; numbers of delivery

**Table 3. Changes of bone turnover markers before and after treatment**

| | Time of measure (month) | HRT + Alend | HRT only |
|---|---|---|---|
| Osteocalcin (ng/ml) | Baseline | 6.6 ± 2.4 | 5.3 ± 2.4 |
| | 12 | 2.8 ± 2.5* | 3.9 ± 2.7* |
| | 24 | 2.1 ± 1.1* | 2.5 ± 2.5* |
| Alk-Phosphatase (IU/L) | Baseline | 79.9 ± 21.5 | 79.0 ± 26.1 |
| | 12 | 44.9 ± 12.6* | 54.3 ± 13.7* |
| | 24 | 46.2 ± 15.9* | 51.1 ± 11.8* |
| DPYD (nmol/nmol Cr) | Baseline | 8.8 ± 2.8 | 8.1 ± 1.8 |
| | 12 | 4.7 ± 1.4* | 5.5 ± 2.2* |
| | 24 | 6.3 ± 1.7* | 5.6 ± 2.3* |

*$p < 0.01$, by paired sample t-test compared with baseline value
HRT; hormone replacement therapy, Alend; alendronate 10 mg
DPYD (nmol/nmol Cr) ; deoxypyridinoline
Alk-Phosphatase (IU/L) ; total alkaline phosphatase

### 3. 골대사지표의 변화

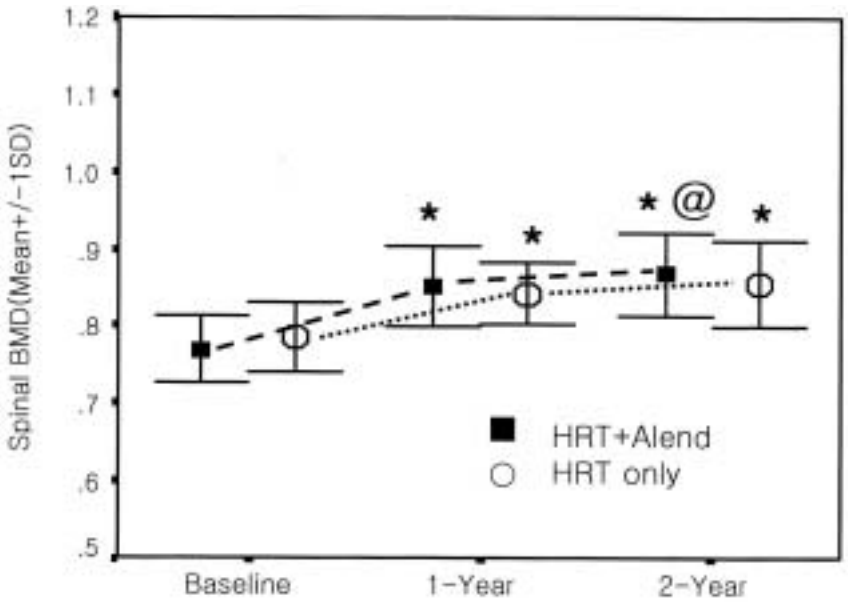
치료 후 두 군의 골대사 지표 변화는 여성호르몬과 알렌드로네이트를 병합 사용한 군과 여성호르몬 단독 사용 군 모두에서 치료 시작 전에 비해 유의한 감소를 보였으나 두 군간에는 유의한 차이를 확인할 수 없었다(표 3).

### 4. 치료 후 골밀도의 변화

여성호르몬 단독 사용 군에서 치료 시작 전 골밀도와 비교한 치료 1년 후의 골밀도 증가는 6.4±3.1%를 나타냈으며 2년 후에는 7.8±4.4%의 골밀도 증가를 보였다. 알렌드로네이트와 여성호르몬의 병합사용 군에서는 치료 전 골밀도에 비해 치료 1년 후에 10.1±3.4%의 골밀도 증가와 2년 후 12.0±5.0%의 유의한 골밀도 증가를 나타냈다(그림 1). 치료 1년 후와 2년 후의 골밀도의 변화 정도를 치료에 따른 각 군 별로 비교한 결과 병합 사용 군에서 여성호르몬 단독 사용 군에 비해 유의한 증가를 나타냈다(표 4) (그림 2).

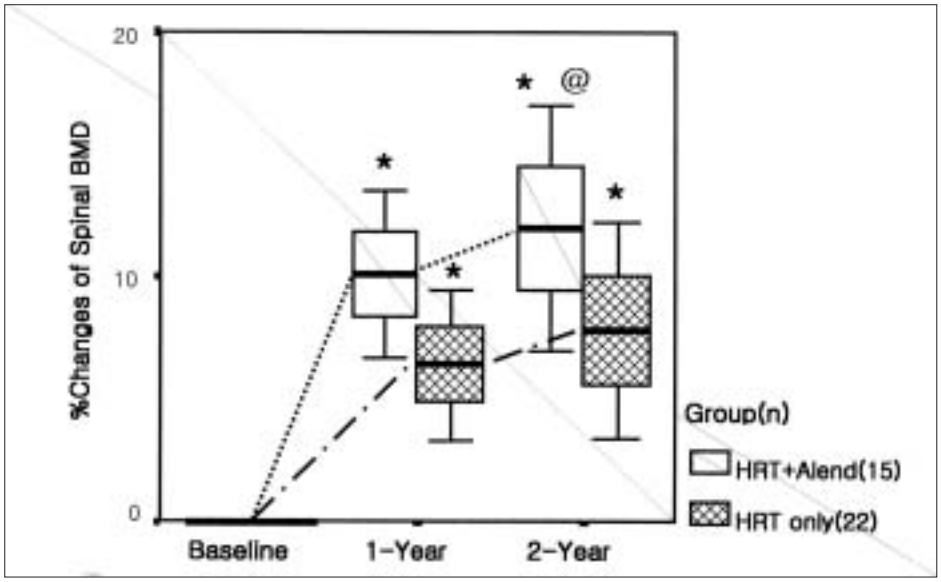


SSC1234




* $p < 0.05$ compared with baseline value
@ $p < 0.05$, compared with 1-year by t-test

**Figure 1. Changes of spinal BMD after treatment.**




* $p < 0.05$ compared with baseline value
@ $p < 0.05$, compared with 1-year by t-test

**Figure 2. Changes of spinal BMD after treatment.**



SSC1234

**Table 4. Changes of spinal BMD after treatment**

| | Time of measure (month) | HRT + Alend | HRT only |
|---|---|---|---|
| Spinal BMD ($gm/cm^2$) | Baseline | 0.769 ± 0.043 | 0.787 ± 0.045 |
| | 12 | 0.851 ± 0.053*† | 0.843 ± 0.039* |
| | 24 | 0.868 ± 0.055*†‡ | 0.855 ± 0.057* |

*$p < 0.05$ compared with baseline value by paired sample t-test
†$p < 0.05$ compared with HRT only group by independent sample t-test
‡$p < 0.05$ compared with 12month value by paired sample t-test
HRT + Alend; hormone replacement therapy with alendronate 10 mg daily
HRT only; hormone replacement therapy without alendronate

## 고 찰

폐경 후 골다공증의 예방 및 치료를 위해 여성호르몬이 유용하게 사용되고 있다. 그러나 여성호르몬의 보충에 따른 부작용은 약물 복용의 순응도를 떨어뜨리는 중요한 원인으로 알려져 있다. 저자들의 연구결과 대상자들의 치료 탈락에 가장 많은 원인으로는 약물의 부작용으로 나타났다. 즉 여성호르몬에 의한 유방통, 및 부종, 부정기적인 출혈, 암에 대한 염려 등이 치료 탈락의 이유로 나타났다. 이는 저자들이 이미 발표한 내용과 유사하다.[17]

여성호르몬은 조골세포와 파골세포에 작용하여 골대사를 억제하는 작용을 한다.[18] 여성호르몬과 같이 골대사 억제를 유도하는 약제를 사용한 후 골밀도의 증가가 나타나는 작용기전으로는 다음과 같다. 즉 이들 약제의 사용에 의한 골흡수 억제 작용은 바로 나타나는 반면 골흡수에 뒤이어 나타나는 골생성 작용의 억제는 늦게 나타나기 때문에 골흡수와 골생성의 부조화에 의해 골밀도의 증가가 나타나는 것으로 설명되고 있다. 따라서 골대사를 억제하는 약제의 장기적인 사용으로는 골흡수 작용이 억제되고 난 후 골생성 작용 역시 억제되기 때문에 지속적으로 높은 골밀도의 증가를 나타내기는 어려울 것으로 생각할 수 있다. 10년 동안 지속적으로 여성호르몬을 사용한 연구결과 여성호르몬의 사용으로 인한 골밀도의 증가는 주로 치료 초기인 첫 3년에 나타났다고 보고한 Hart 등이 한 예로 생각된다.[19,20]

최근 개발되어 이용되고 있는 알렌드로네이트는 파골세포의 분화를 억제하고 또 파골세포에 의한 골흡수 작용시 파골세포 내로 흡수되어 파골세포의 세포자살을 유발하는 작용을 가진 골흡수 억제제로 알려져 있다. 따라서 알렌드로네이트는 여성호르몬을 사용할 수 없는 경우이거나 유방통 및 자궁의 부정기적인 출혈 등의 부작용 때문에 여성호르몬을 사용하기 힘든 대상자들에게 골다공증의 치료 약제로 사용할 수 있다. 그러나 알렌드로네이트 역시 골흡수 억제제로 분류되는 만큼 지속적 사용에 의한 골밀도의 증가 또한 치료 초기에 국한되지 않을까 생각된다. 여성호르몬과 알렌드로네이트의 1-2년간의 단기간에 걸친 병합 사용이 여성호르몬 단독 사용에 비해 유의하게 골밀도의 증가를 나타낸다고 보고는 이미 알려져 있다.[8,16] 그러나 최근 여성호르몬을 10년 이상 지속적으로 사용한 대상자들에게 알렌드로네이트의 추가적 사용으로 골밀도의 유의한 증가가 나타났다고 보고되어 있어 매우 흥미롭다.[11]

이들 두 약제의 병합사용을 이해하는 데에는 두가지 측면을 생각해 볼 수 있다. 먼저 여성호르몬과 알렌드로네이트 두 약제가 골대사의 억제를 유발하는 약제로서 병합사용으로 인해 골대사 억제가 지나치게 일어나는 것이 아닐까 하는 점으로, 다시 말하면 골대사(골교체율)가 완전하게 억제되는 것이 아닌가 하는 의문점이며, 다른 하나는 두 약제가 골대사의 억제를 유발하는 것은 같지만 이를 유발하는 기전이 다르기 때문에 병합 사용으로 더 좋은 결과를 기대할 수 있지 않을까 하는 측면이다. 즉 여성호르몬은 조골세포에 작용하여 파골세포의 활성을 억제하는 여러 cytokine을 분비하여 파골세포의 작용을 억제하는 반면 알렌드로네이트는 파골세포에 직접 작용하여 파골



SSC1234

세포의 세포자살을 유발하는 작용을 가지고 있어 서로 상승작용을 얻을 수 있을 것이라는 견해이다.[3,5]

정리해 보면 이들 두 약제 모두 골대사를 억제하는 약제이기 때문에 병합 사용 초기엔 효과적으로 골밀도의 증가를 나타낼 수 있으나 지속적 사용으로는 더 이상 골밀도의 증가를 나타내지 못할 수 있다고 생각할 수도 있으며, 이와는 반대로 두 약제가 서로 다른 기전으로 파골세포에 작용하여 골흡수를 억제하기 때문에 골밀도의 증가에 상승작용을 기대할 수 있다는 측면에서 보면 지속적인 골밀도의 증가를 기대할 수 있을 것으로도 생각된다. 그러나 이미 Lindsay 등은 여성호르몬을 10년 이상 사용한 여성에게 알렌드로네이트를 추가로 사용한 결과 유의한 골밀도의 증가를 보고하고 있으며,[11] Bone 등의 보고에서도 Histomorphometry 검사로 확인한 결과 병합사용 군에서 더 많은 mineralizing 면적의 감소를 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라 병합사용에 의해서 골대사(골교체율)의 완벽한 억제(complete suppression)는 나타나지 않았다고 보고하였다.[16] 즉, 두 약제의 병합 사용으로 골대사의 완전한 억제가 나타나지는 않는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 두 약제의 병합사용으로 골밀도의 증가는 지속적으로 나타날 수도 있을 것으로 생각된다.

저자들의 연구 결과 병합사용 첫 1년 후 골밀도의 증가는 유의하게 높게 나타났으며 다음 1년 동안에는 첫 1년에 증가한 정도로 많은 골밀도의 증가는 나타나지 않았으나 유의한 골밀도 증가를 보였다. 그러나 저자들이 치료 전과 후의 골대사 지표의 변화를 퍼센트 변화 값으로 확인한 결과 오스테오칼신과 데옥시피리디놀린, total alkaline phosphatase 등 3가지 지표 값의 변화 모두가 병합사용 군에서 더 많이 감소한 것처럼 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않은 것으로 나타났다. 즉 치료 1년 후와 2년 후의 골대사 변화는 치료 전에 비해서는 양 군에서 모두 유의하게 감소하였으나, 두 군 사이의 변화 값을 비교한 결과 서로 유의한 차이를 확인할 수는 없었다.

골대사 억제제를 사용하는 경우 나타나는 과정으로 골흡수의 완전한 억제가 나타난 이후에는 골형성 과정도 완전히 억제될 것으로 생각된다. 이렇게 되면 이론적으로 골밀도의 추가적인 상승효과를 기대할 수 없을 것으로 생각된다. 그러나 Lindsay 등의 연구 결과에 의하면 10년 이상 여성호르몬을 사용하여 골대사가 감소되어 있는 대상자들에게 알렌드로네이트의 추가 사용으로 골밀도가 유의하게 증가한 것으로 보고되어 있다.[11] 이는 여성호르몬과 같은 골흡수 억제제의 지속적인 사용으로도 골대사가 극심하게 억제되지 않는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 골밀도의 추가 상승이 나타날 수 있는 것으로 생각할 수 있다. 저자들의 2년간에 걸친 연구 결과에 의해 나타난 골대사 지표의 변화도 골대사 억제제의 2년간에 걸친 지속적인 사용에 의해서도 골대사가 처음 1년 동안 나타난 정도 이상으로 억제되지 않은 것으로 나타났다. 따라서 골밀도의 추가적인 상승이 있을 것으로 기대할 수 있었으며 2년 후 나타난 결과 골밀도의 유의한 증가가 나타났다.

그러나 첫 1년이 지난 이후의 1년 동안에는 골밀도의 증가 정도가 첫 1년에 비해 적은 것으로 나타났다. 따라서 골대사 억제제의 지속적인 사용에 의해 나타나는 골밀도의 증가는 점차 감소하는 것으로 생각할 수 있다. 또한 이는 7년간의 지속적인 사용으로도 골밀도의 유의한 증가를 계속 보였다는 연구와는 다른 결과이므로 확인이 필요할 것으로 생각된다. 즉 저자들의 연구 결과가 2년에 걸친 짧은 연구이며 대상자의 수가 적으므로 추후 대규모의 검정이 필요할 것으로 생각된다.

저자들의 연구 결과가 이렇게 나타난 이유로 먼저 여성호르몬과 알렌드로네이트 등의 골흡수 억제제 병합사용으로 골대사 지표의 변화에 의해서는 표현되지 않으나 다른 방법으로 골대사의 억제 정도가 심해서 나타날 수 있을 것이라는 유추와, 다른 이유로 인종간의 차이, 또는 아직 잘 알려지지 않은 기전에 의한 것일 가능성도 있다.

또한 골대사 지표의 변화 정도는 치료를 달리한 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 골밀도의 변화는 차이를 나타냈으므로 골대사 지표의 변화 정도로 향후 나타날 골밀도의 변화를 예측할 수는 없을 것으로 생각된다. 이 결과는 저자들이 이미 한국 여성에서 골다공증의 치료 방법에 따라 골대사 지표의 변화 정도가 서로 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고한 것과 일치하며,[21] 또한 골대사 지표의 변화로 골밀도의 감소 정도를 예측할 수 없다고 보고한 결과와도 유사한 것으로 생각된다.[22] 또한 여성호르몬의 사



SSC1234

용으로 인한 골대사 지표의 감소 정도로 골밀도의 증가를 예측하기 곤란하다고 보고한 박 등의 결과와도 일치한다.[23)]

이 연구의 제한점으로는 먼저 대상자가 적었을 뿐만 아니라 중도 탈락자가 많아 실제적인 연구 대상자가 적었으며, 연구 기간 또한 2년으로 제한적이었으며, 또한 칼슘의 섭취 정도와 음주와 흡연 및 운동 등을 확인하지 않아 이들 변수들이 골대사에 미치는 영향을 파악하지 못하였다는 점 등이다. 따라서 대상자의 수를 늘리고 3년 이상 지속된 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이런 여러 결과들을 종합해보면 여성호르몬과 알렌드로네이트의 병합사용 결과 골대사 지표의 변화는 치료 전에 비해 치료 후 1년째와 2년째 유의한 감소를 보였다. 그렇지만 치료 2년 후의 골대사 지표의 감소 정도는 치료 1년 후와 비교한 결과 유의한 차이를 보이지 않았다. 즉 치료 시작 1년 이후에는 여성호르몬과 알렌드로네이트의 병합사용에 의해서도 더 이상의 유의한 골대사 감소를 나타내지 않았다. 즉 골대사 지표의 감소가 치료기간에 따라 더 감소하지는 않은 것으로 나타났다. 따라서 골대사가 지속적으로 더 심하게 억제되는 것은 아닌 것으로 생각된다. 저자들이 골밀도의 변화를 확인한 결과, 치료 첫 1년 동안에는 치료 전의 골밀도에 비해 10.1%의 유의한 골밀도 증가를 보였으며, 또한 여성호르몬 단독 사용군에 비해서도 유의한 골밀도의 증가를 나타냈다. 그러나 치료 2년째에 증가한 골밀도의 증가 폭이 치료 1년 후의 골밀도 증가와 비교한 결과 유의하였으나 골밀도 증가 폭은 작게 나타났다. 치료 2년째에 골대사의 심한 억제는 나타나지 않았으며 또한 증가 폭이 첫 1년에 미치지 못하였으나 골밀도의 증가도 유의하게 나타났다. 한국여성 중 골다공증을 동반한 여성에서 골대사를 억제하는 두가지 약제의 병합사용에 대한 장기간에 걸친 결과를 얻기 위한 향후 대규모의 장기간에 걸친 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌


1. Ross P. Osteoporosis:Frequency, consequences, and risk factors. Arch Intern Med 1996;156:1399-411.
2. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Osteoporos Int 1997;7:390-406.
3. Jilka RL. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency:a 1998 update. Bone 1998;23:75-81.
4. Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P. Strcture-activity relationship of various bisphosphonates. Calcif Tissue Int 1983;35:87-99.
5. Fleisch N, Russel RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. Nature 1966;212:901-3.
6. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action:geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:133-8.
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures:a method for setting intervention thresholds. Osteoporos Int 2001;12:417-27.
8. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae:four year randomized study. Am J Med 1995;99:36-42.
9. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis:a randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3076-81.
10. Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Crossiganani PG, Albisetti W. A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin(carbocalcin) and




SSC1234

conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1993;53:17-20.
11. Alexanderson P, Riis BJ, Christiansen C. Monoflurophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women:a randomized study. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3013-20.
12. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, Davis JW, McClung MR, Balske A, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss:Four year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;131:935-42.
13. Torino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate:7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3109-15.
14. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:720-6.
15. 오한진, 문우남, 윤현구, 한인권. 갱년기 골다공증 환자에서 Alendronate와 estrogen 병합치료 3개월 후의 골대사 지표변화. 가정의학회지 2000;21:1035-41.
16. 오한진, 임창훈, 정호연, 한기옥, 장학철, 윤현구 등. 갱년기 골다공증 환자의 HRT와 alendronate 1년 병합치료 효과. 대한폐경학회지 2000;6:18-24.
17. 오한진, 최희정, 김의현, 오장균, 윤현구, 한인권. 아렌드로네이트와 여성호르몬 병합사용에 의한 갱년기 골다공증 1년 치료 결과. 대한골대사학회지 2001;8:49-55.
18. Lindsay R, Bush TL, Grady D, Speroff L, Lobo RA. Therapeutic controversy:Estrogen replacement in menpopause. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3829-38.
19. Hart DM, Farish E, Fletcher CD, Barnes JF, Hart H, Nolan D, et al. Long-term effects of continuous combined HRT on bone turnover and lipid metabolism in postmenopausal women. Osteoporos Int 1998;8:326-32.
20. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med 1985;102:319-24.
21. 오한진, 오장균, 이동배. 폐경 후 골다공증의 치료 방법별 효과 및 골대사 지표 변화에 의한 골밀도 변화의 예측성. 가정의학회지 2001;22:1234-46.
22. Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, Perry LA, Tompson PW, Spector TD. Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine?:A 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women. Osteoporos Int, 1996;6:399-406.
23. 박형무, 김태철, 강규현, 윤성준, 허민. 폐경기 호르몬 보충요법에서 골밀도 변화에 대한 골표지자의 예측능력. 대한산부인과학회지 2000;43:268-74.



SSC1234

## -Abstract-

# Changes of bone mineral density after 2-yrs treatment with HRT and alendronate in osteoporotic Korean women

Han Jin Oh, Sang Man Kim, Dong Hee Cho*, Hyun Koo Yoon**, In Kwon Han**

Dept. of Family Medicine, Clinical Pathology* and Internal Medicine**
Samsung Cheil Hospital & Women's Health Care Center Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea

**Background**: Alendronate is one of the anti-resorptive drugs for the treatment of osteoporosis and results in a decrease of bone turnover. HRT is also known to decrease the bone turnover. Combination therapy with HRT and alendronate has made significant increase of BMD in post-menopausal women. But there were no available long-term results about combination therapy of HRT and alendronate on Korean osteoporotic women.

**Methods**: Eighty postmenopausal women with osteoporosis who visited the Climacteric Clinic in Samsung Cheil Hospital & Women's Health Care Center from April to July 1999 were subjects. Randomized open labeled case control study was made. We evaluated 37 postmenopausal osteoporotic Korean women who were treated for 2 years after enrollment. Subjects in Group I were treated with HRT only and group II had HRT with alendronate 10 mg daily. Subjects also were measured BMD at lumbar spine and markers of bone turnover before, one and two year after treatment.

**Results**: Common reasons for dropouts were side effects of HRT such as breast tenderness, irregular vaginal bleeding, economic problems, long distance from clinic etc. BMD in lumbar spine was increased 10.1% in the first year, and 12.0% in the second year in subjects treated with HRT and alendronate. But in HRT only group BMD increased to 6.4% in the first year and 7.8% at second year. Markers of bone turnover were decreased significantly in both groups compared with baseline value, but the percent changes of markers after 1 year and 2 years between the two groups were not significant.

**Conclusion**: This study demonstrated that, in postmenopausal Korean women with osteoporosis, 2 years of combination therapy with HRT and alendronate resulted in a significant and sustained increase in spinal BMD than HRT only group. (J Korean Acad Fam Med 2002;23 : 475-484)

Keywords: postmenopause, osteoporosis, Korean women, alendronate, HRT, bone marker



SSC1234