

골밀도의 감소를 보이는 갱년기 여성에서 여성호르몬과 플루오칼식® 1년 사용 후 골밀도와 골대사 지표의 변화

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 가정의학과, *내과

오 한 진·윤 현 구*·한 인 권*

요 약

연구배경: 염화불소는 골절에 대한 효과가 의심스러워 최근까지 사용이 제한되어 있었다. 그러나 염화불소의 용량을 감소시키고, 서방형제제로의 투여 방법 변화와, 칼슘의 병합투여로 인해 골밀도의 증가뿐만 아니라 골절의 예방에도 효과적이라는 보고가 있었다. 이 연구에서는 한국여성 중 골밀도가 감소된 폐경 여성을 대상으로 여성호르몬과 불소 제제를 12개월 동안 병합 사용한 후 골밀도의 변화와 골대사 지표의 변화를 알아보려고 하였다.

방법: 2000년 10월부터 2001년 3월까지 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 갱년기 클리닉에서 동일한 골밀도 측정기로 요추의 골밀도를 측정하여 T-값이 -2.0 이하로 확인된 폐경 여성 50명을 무작위로 선정 후, 여성호르몬 단독 치료 군과 여성호르몬과 불소 제제의 병합 사용 군으로 구분하였다. 치료 시작 전과 치료 후 3개월 및 12개월 등 모두 3차례 요추 골밀도와 골대사 지표를 측정하였다. 이들 중 1년 동안 치료를 완료한 39명을 대상으로 골밀도와 골대사 지표의 변화를 비교하였다.

결과: 여성호르몬을 단독으로 사용 군에서는 치료 시작 전에 비해 유의하게 골대사 지표의 감소를 보였으나, 불소 제제를 병합 사용한 군에서는 치료 전과 치료 3개월, 12개월 후의 골대사 지표의 변화가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 시작 전의 골대사 지표 값은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 치료 3개월 및 12개월 후 골대사 지표는 여성호르몬을 단독으로 사용한 군에서 불소 제제를 병합 사용한 군에 비해 골형성 및 골흡수 지표 모두가 유의하게 감소한 것으로 나타났다. 치료 12개월 후의 골밀도 변화는 여성호르몬 단독 사용 군에서 $4.2 \pm 3.4\%$, 병합사용 군에서는 $15.1 \pm 12.6\%$ 의 골밀도 증가를 보였다. 또한 independent sample t-test로 비교한 결과 12개월 후 증가한 골밀도의 증가는 여성호르몬과 불소 제제를 동시에 사용한 군에서 여성호르몬을 단독으로 사용한 군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다.

결론: 저자들의 연구 결과 병합사용 군에서는 골형성 지표인 total alkaline phosphatase는 증가하는 소견을, 오스테오칼신은 약간 감소하였다. 골흡수 지표인 DPYD는 여성호르몬 단독 사용 군에 비해 완만하게 감소하였다. 이는 불소에 의한 골형성 촉진 작용과 여성호르몬에 의한 골흡수 억제작용이 동시에 나타난 결과를 보인 것으로 생각된다. 또한 여성호르몬과 불소 제제의 병합 사용으로 여성호르몬 단독 사용 군에서 보다 유의한 골밀도의 증가를 보여 두 제제의 병합사용으로 인한 상승 작용이 있는 것으로 생각된다. (가정의학회지 2002;23:1033-1041)

중심단어: 불소, 플루오칼식, 여성호르몬, 골다공증, 골대사 지표

접수일: 2002년 6월 1일, 승인일: 2002년 7월 30일
교신저자: 오한진

Tel: 02-2000-7367, Fax: 02-2000-7769, E-mail: doctor4u@intizen.com

서 론

폐경 후 나타나는 골밀도의 감소는 전 세계적으로 척추 골절의 중요한 원인으로 알려져 있다. 이에 따른 치료를 위해 사용되고 있는 여성호르몬 칼슘 및 비스포스포네이트 및 칼시토닌 등의 약제는 대부분이 골흡수 억제제이다. 따라서 이들 약제를 사용할 경우 골밀도를 유지시키거나 조금 증가시키는 것으로 밝혀져 있다.¹⁾ 따라서 최근의 관심은 골흡수 억제제보다 골밀도의 증가를 더 많이 유발할 수 있는 골형성 촉진제에 집중되어 있다.

최근 골형성 촉진제로 사용되고 있는 불소는 골대사 과정 중 골흡수를 억제하는 것이 아니고, 조골세포의 수를 증가시킴으로써 골형성을 직접 자극하여 골밀도의 증가를 유발하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 따라서 불소 제제는 골밀도의 증가를 위해 사용되어 왔다. 그러나 불소의 치료에 의한 골밀도의 증가는 골절의 예방을 할 수 없는 것으로 확인되어 최근까지 주목 받지 못하였다. 즉, 염화불소의 사용으로 인해 척추 골밀도는 증가하였으나 주변골의 피질골 소실과 비척추 골절의 빈도가 증가한다고 보고되어 사용이 제한되어 있었다.³⁾ 잘 알려진 두 연구에서는 척추 골절의 감소가 나타나지 않았다고 보고한 반면^{4,5)}, 다른 한편에서는 유의한 골절의 감소(척추골절)를 보고하고 있다.⁶⁾ 그러나 염화 불소의 사용량을 감소시키고, 서방형 제제와 칼슘과의 병합투여로 골밀도의 증가뿐만 아니라 골절의 예방에도 효과적이라는 보고가 있어 최근 그 사용이 늘고 있는 추세이다.⁷⁾ 혈중 농도가 5~10 μ M에서 골형성 작용 및 골밀도의 증가가 나타난다고 알려져 있다.⁸⁾ 따라서 24시간 지속적으로 혈중의 불소 농도를 일정하게 유지시키는 것이 매우 중요하다. 국내에서의 연구 결과 한국 여성에서 disodium monofluorophosphate 100 mg+calcium carbonate 1,250 mg로 이루어진 서방형 불소 제제 플루오칼식[®](Fluocalcic[®], ASTA MEDICA ARZ-EIMITTEL, Vienna, Austria)의 복용에 의해 혈중 불소 농도가 이미 일정하게 유지된다는 것이 확인된 바 있다.⁹⁾ 또한 불소 투여에 따른 골대사 지표의 변화로는 골형성 지표로 알려진 오스테오칼신과 혈중 total

alkaline phosphatase의 증가가 나타나는 것으로 알려져 있으며,¹⁰⁾ 이들 지표의 증가 정도로 골밀도의 증가 정도를 예측할 수 있다고 보고한 연구도 있다.¹¹⁾

Riggs 등¹²⁾은 1982년 한 연구에서 불소 제제의 사용에 의한 주변골의 피질골 소실 및 비척추 골절의 증가를 여성호르몬의 사용으로 감소시킬 수 있을 것이라는 의견을 표출한 바 있다. 또한 최근 한 연구 결과의 보고에서 여성호르몬과 불소의 동시사용으로 척추골 이외의 부분에서 골절의 예방효과를 유추할 수 있는 근거를 보여주고 있다. 이는 아마도 여성호르몬이 불소에 의한 피질골의 흡수를 예방하는 효과를 가지고 있기 때문일 것으로 보고하고 있다.¹³⁾ 이에 저자들은 한국인 폐경여성 중 골밀도가 감소되어 있는 여성을 대상으로 여성호르몬과 불소 제제를 12개월간 병합하여 사용한 후 골대사 지표의 변화와 골밀도의 변화를 확인해 보고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

2000년 10월부터 2001년 3월까지 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 갱년기 클리닉에서 동일한 골밀도 측정기로 요추의 골밀도를 측정하여 T-값이 -2.0 이하로 확인된 폐경 여성 50명 중 1년 동안 치료를 완료한 39명을 대상으로 하였다. 이학적 검사와 혈액 및 소변검사를 이용해 골대사에 영향을 줄 수 있는 갑상선 질환, 부갑상선 질환 및 대사 장애가 있거나 골대사에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여하고 있는 경우는 대상자에서 제외하였다.

2. 연구방법

1) 연구대상자의 구분 및 치료 방법: 연구 대상자들은 무작위로 25명씩 구분하여 한 군에는 여성호르몬을 단독으로 투여하였으며, 다른 군의 대상자들에게는 여성호르몬과 발포형 불소 제제인 플루오칼식[®](disodium monofluorophosphate 100 mg+calcium carbonate 1,250 mg)을 12개월 동안 투여하였다.

2) 신체계측 및 산과력 측정: 대상자들은 모두 신체적 특성을 확인하기 위해 신장, 체중을 측정하였으며, 체성분의 확인을 위해 임피던스 방식의 체지방

측정기인 InBody 3.0 (Biospace Inc., Seoul, Korea)을 이용해 체지방을 측정하였다. 또한 산과력을 확인하기 위해 설문을 이용하여 임신횟수 및 분만횟수와 폐경 연령을 확인하였다.

3) 골밀도 측정: 대상들은 모두 골밀도를 확인하기 위해 DEXA형식의 골밀도 측정기인 QDR-4500 (Hologic Inc., Waltham, MA, USA)을 이용하여 제 2~4번 요추의 전후 골밀도를 치료 시작 전과 12개월 후 2번 측정하였다.

4) 골대사 지표의 측정: 골대사 지표인 osteocalcin (이후 오스테오칼신)과 total alkaline phosphatase, 및 deoxypyridinoline (이후 DPYD)을 확인하기 위해 혈액과 소변을 채취하였으며, 일중 변동을 최소화하기 위해 적어도 8시간 공복상태에서 오전 8시부터 10시 사이에 채집하였다. 이들 지표들은 치료 시작 전과 치료 3개월 및 12개월 등 모두 3번 측정하였다. 골형성 지표인 오스테오칼신과 혈중 total alkaline phosphatase를 측정하였으며 각각의 실험내 오차는 7.8%, 12.7%, 실험간 오차는 9.2%, 2.6%로 나타났다. 골흡수 지표인 DPYD는 소변을 이용하여 ELISA Kit를 이용하여 측정하였으며, 소변의 크레아티닌으로 보정하였다. 실험내 및 실험간 측정오차는 각각

3.5%, 5.7%로 나타났다.

3. 통계

통계에 사용된 프로그램은 SPSS for Windows 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)이었으며 통계적 유의성은 P 값이 0.05 이하인 경우로 하였다. 양 군의 일반적 특성에 차이가 있는지 확인하기 위해 independent sample t-test를 이용하였으며, 각 군별로 치료에 따른 골대사 지표의 변화가 유의한지 확인하기 위해 치료 전과 3개월, 12개월 후의 골대사 지표값을 paired sample t-test를 이용하여 비교하였다. 또한 치료 전과 12개월 후의 골밀도 변화 값이 두 군 사이에 유의한지를 확인하기 위해 independent sample t-test를 이용하여 비교하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

평균 신장은 154.1±5.0 cm, 평균 체중은 57.0±7.4 kg이었으며, 평균 체질량 지수는 24.0±2.8 kg/m²로 나타났다(표 1). 양 군 사이의 치료 전 일반적 특성은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 대상자의 치료 순응도

50명의 대상자 중 39명이 치료를 완료하여 78%의 치료 순응도를 나타냈다. 불소 제제와 여성호르몬 병합 사용 군에서 6예, 여성호르몬 단독 사용 군에서 5예가 탈락하였으며 주요 탈락 이유로는 불규칙한

Table 1. Baseline characteristics of women in the two treatment groups.

Variables	Fluocalcic+HRT (19)	HRT only (20)	Total (39)
Age (yrs)	55.6±6.3	54.57±5	55.0±6.9
YSM (yrs)	9.2±7.6	6.8±2.3	8.0±7.0
Height (cm)	153.2±5.4	155.0±4.6	154.1±5.0
Weight (kg)	58.2±8.0	55.8±6.9	57.0±7.4
BMI (kg/m ²)	24.8±3.0	23.2±2.4	24.0±2.8
Gravidity (No)	5.7±2.9	6.1±2.3	5.9±2.6
Abortion (No)	2.4±2.4	2.3±2.0	2.3±2.2
Delivery (No)	3.3±1.3	3.8±1.8	3.5±1.6

Values are mean±SD.

Fluocalcic+HRT: subjects treated with HRT and monofluorophosphate, HRT only: subjects treated with HRT only, YSM: years since menopause, BMI: body mass index, Gravidity: numbers of pregnancy, Abortion: numbers of abortion, Delivery: numbers of delivery.

Table 2. Reasons of drop-outs of the subjects (number).

Reason	Fluocalcic+HRT	HRT only	Total
Irregular bleeding	1	2	3
Gastric symptom	3		3
Distance	1	1	2
Others	1	2	3
Total	6	5	11

Fluocalcic+HRT: subjects treated with HRT and monofluorophosphate, HRT only: subjects treated with HRT only.

출혈이 3예, 소화장애가 3예, 지역적인 문제가 2예, 기타 불명확한 이유가 3예로 나타났다(표 2).

3. 대상자의 치료 전 골밀도와 골대사 지표

전체 대상자 39명 모두 요추 골밀도 검사상 T-값이 -2.10에서 -3.88까지로 확인되었다. 치료 전 측정된 전체 대상자의 요추 골밀도 평균값은 0.772±0.054 gm/cm로 나타났다. 여성호르몬과 플루오칼시[®]을 병합 사용한 군의 골밀도는 0.765±0.063 gm/cm, 여성호르몬을 단독 사용한 대조 군에서는 0.779±0.045 gm/cm로 나타나 양 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 뿐만 아니라 치료 전 골대사 지표 역시 양 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3).

4. 치료 후 골대사 지표의 변화

1) 치료 3개월 및 12개월 후 골대사 지표의 변화: 여성호르몬을 단독으로 사용한 대조 군에서는 치료 시작 전에 비해 치료 3개월 및 12개월 후에 유의하게 골대사 지표의 감소를 보였으나, 플루오칼시[®]을 동시에 사용한 치료 군에서는 치료 전과 치료 3개월, 12개월 후의 골대사 지표의 변화가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 4).

2) 양 군 간의 골대사 지표 변화의 비교: 치료 시작 전에 측정된 골대사 지표값은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나(표 3), 치료 3개월 및 12개월 후 골대사 지표는 결과 여성호르몬을 단독으로 사용한 대조 군에서 플루오칼시[®]을 동시에 사용한

치료 군에 비해 골형성 및 골흡수 지표 모두가 유의하게 감소한 것으로 나타났다(그림 1).

5. 치료 12개월 후의 골밀도 변화

치료 12개월 후의 요추 골밀도 변화를 확인하기 위해 여성호르몬과 불소를 동시에 사용한 치료 군과 여성호르몬 단독 사용한 대조군의 골밀도 변화를 확인한 결과, 대조 군에서는 4.2±3.4%, 치료 군에서는 15.1±12.6%의 골밀도 증가를 보였다. 또한 두 군 모두 paired sample t-test로 비교한 결과 치료 전의 골

Table 3. Baseline BMD and markers of bone turnover of the 39 subjects.

Variables	Fluocalcic+ HRT (19)	HRT only (20)	Total (39)
BMD (gm/cm)	0.765±0.063	0.779±0.045	0.772±0.054
Osteocalcin (ng/ml)	7.4±2.6	7.5±2.1	7.4±2.4
Total Alk-P (IU/L)	91.7±39.0	88.3±18.6	89.5±26.8
DPYD (nmol/ nmol Cr)	10.1±2.3	9.8±2.0	9.9±2.2

Values are mean±SD.

Fluocalcic+HRT: subjects treated with HRT and monofluorophosphate, HRT only: subjects treated with HRT only. BMD: bone mineral density, Total Alk-P: total alkaline phosphatase, DPYD: deoxypyridinoline.

Table 4. Changes of markers of bone turnover after treatment.

Marker	Group	Baseline	3-Month	12-Month
Osteocalcin (ng/ml)	Fluocalcic+HRT	7.4±2.6	7.4±3.0	5.6±2.9
	HRT only	7.5±2.1	2.7±2.4 [†]	2.7±1.6 [†]
Total Alk-P (IU/L)	Fluocalcic+HRT	91.7±39.0	101.4±47.3	95.9±38.3
	HRT only	88.3±18.6	68.0±28.6 [†]	57.4±12.2 [†]
DPYD (nmol/nmol Cr)	Fluocalcic+HRT	10.1±2.3	8.1±4.5*	7.7±2.0 [†]
	HRT only	9.8±2.0	5.6±1.7 [†]	5.4±1.8 [†]

*P<0.05, [†]P<0.001, compared with baseline value by paired sample t-test.

Fluocalcic+HRT: subjects treated with HRT and monofluorophosphate, HRT only: subjects treated with HRT only, Total Alk-P: total alkaline phosphatase, DPYD: deoxypyridinoline.

- 오한진 등: 골감소증의 갱년기 여성에서 여성호르몬과 플루오칼식® 1년 사용 후 골밀도의 변화 -

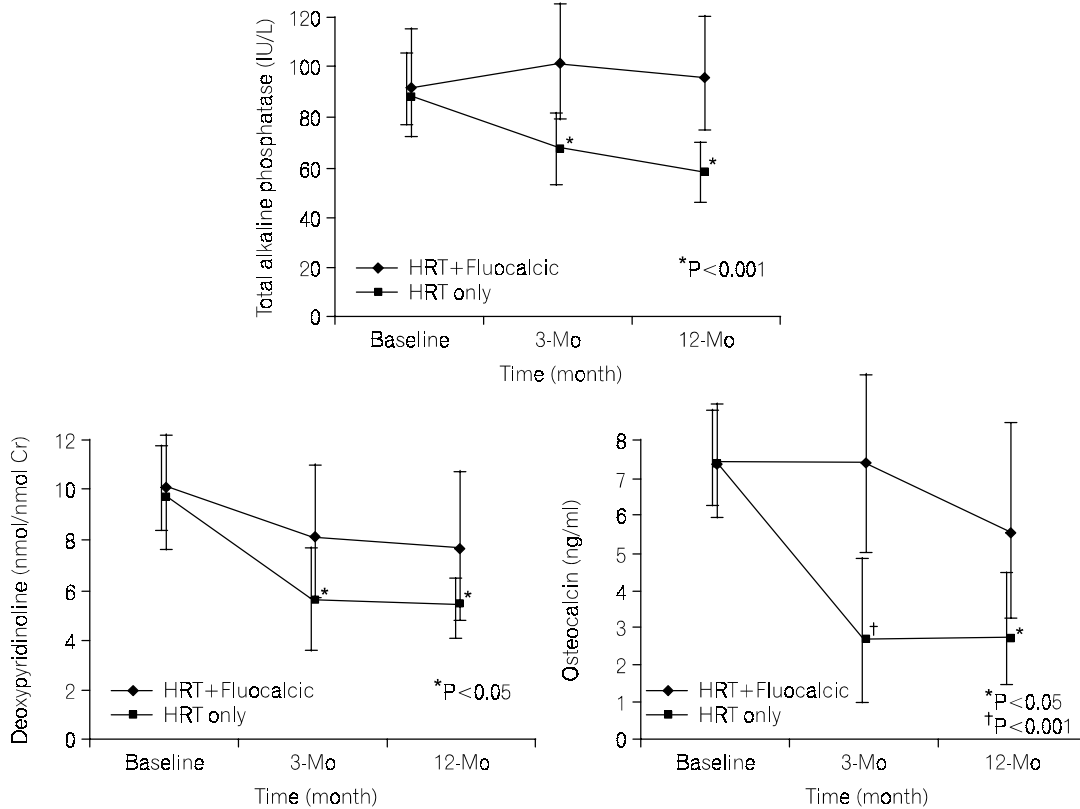


Figure 1. Changes of Markers of Bone turnover after 12-Month treatment.

Table 5. Changes of spinal BMD after 1-year treatment.

Group (n)	Baseline BMD (gm/cm)	12-Month BMD (gm/cm)	% changes of BMD
Fluocalcic+ HRT (19)	0.765±0.063	0.877±0.089*†	15.1±12.6†
HRT only (20)	0.779±0.045	0.812±0.049*	4.2±3.4

Values are mean±SD.

*P<0.001: compared with baseline value by paired sample t-test.

†P<0.001: compared with HRT group by independent sample t-test.

Fluocalcic: subjects treated with HRT and monofluorophosphate, HRT: subjects treated with HRT only.

밀도에 비해 치료 12개월 후 유의한 증가를 보였다. 또한 independent sample t-test로 비교한 결과 12개월 후 증가한 골밀도의 정도는 여성호르몬과 플루오칼식®을 동시에 사용한 치료 군에서 여성호르몬을 단독으로 사용한 대조 군에 비해 유의한 것으로 나타났다(표 5).

고 찰

골밀도의 감소를 보이는 폐경 후 여성들에게 여성호르몬과 불소를 병합 사용한 치료군과 여성호르몬을 단독으로 사용한 대조군과의 비교를 통해 저자들은 병합 사용군에서 호르몬 단독 사용군보다 요추 골밀도가 더 유의하게 증가함을 확인하였다. 불소와 여성호르몬의 병합 사용으로 상승 효과가 있을 것이라

는 기대는 1982년 Riggs 등¹²⁾이 처음으로 발표하였으며, 최근 Gutteridge 등¹³⁾의 연구 결과에 따르면 여성호르몬 단독사용에 의한 골밀도 증가보다 여성호르몬과 불소의 병합사용에 의해 더 많은 골밀도의 증가를 보였을 뿐만 아니라 주변골의 손실도 방지하는 것으로 보고되고 있다.

저자들의 연구 결과 여성호르몬과 불소의 병합사용 군에서 약 15.1%의 척추 골밀도 증가를 나타내 여성호르몬 단독 사용 군의 4.2% 척추 골밀도 증가에 비해 유의한 증가를 나타냈다. 이는 저자들이 이미 보고한 비스포스포네이트와 여성호르몬의 병합사용에서 나타난 골밀도 증가보다 더 많은 증가이며, 칼시토닌과 여성호르몬의 병합사용에 의한 증가보다도 많은 증가로 생각된다.^{14,15)} 이는 불소의 골형성 작용에 의한 결과로 생각되며 Ringe 등¹⁶⁾이 불소와 칼슘의 지속적인 사용으로 보고한 3년 동안 19.48%의 골밀도 증가와 Pak 등⁶⁾이 보고한 결과와 유사한 것으로 나타났다.

저자들은 불소 제제와 여성호르몬을 동시에 사용한 경우, 여성호르몬에 의한 골흡수 억제작용과 불소 제제에 의한 골형성 촉진 작용에 의해 골형성 지표인 오스테오칼신과 total alkaline phosphatase의 증가 소견과 골흡수 지표인 deoxypyridinoline의 감소 소견을 기대하였었다. 이에 따라 저자들의 연구에 의한 결과로 먼저 골형성 지표로 알려진 혈중 total alkaline phosphatase는 치료 후 3개월에 불소와 여성호르몬을 동시에 사용한 군에서는 증가소견을 보였으며 12개월 후에도 증가한 소견을 나타냈다. 그러나 여성호르몬을 단독으로 사용한 군에서는 지속적으로 감소하는 소견을 나타냈다. 따라서 이는 불소의 골형성 촉진 작용에 의한 결과로 생각된다. 그러나 골형성 지표의 다른 하나인 오스테오칼신의 변화는 이와 달라 이에 대한 해석에 신중해야 할 필요가 있다고 생각된다. 즉 여성호르몬과 불소를 동시에 사용한 군에서 오스테오칼신의 변화는 치료 후 3개월에는 유의한 변화를 보이지 않았으나, 12개월 후에는 치료 전에 비해 유의한 감소를 나타내고 있다. 이와는 다르게 골흡수 지표로 알려진 DPYD는 여성호르몬 단독 사용 군에서 여성호르몬과 불소의 동시 사용 군에 비해 더 많은 감소를 나타냈다. 이는 여성호르몬의 작

용과 불소의 작용이 동시에 나타났기 때문일 것으로 생각된다.¹⁷⁾ 저자들의 연구 결과와 유사한 연구를 시행한 Gutteridge 등¹³⁾은 최근의 보고에서 여성호르몬과 불소를 동시 사용한 경우 골대사 지표의 변화로 alkaline phosphatase는 조금 증가하거나 변화가 거의 없는 결과를 보였으며, 크레아티닌으로 보정한 hydroxyproline은 여성호르몬과 불소의 병합사용 군에서 여성호르몬 단독 사용 군에 비해 적은 감소를 나타내었다고 보고하고 있다. 따라서 저자들의 연구 결과는 이 결과와 유사한 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 저자들은 이미 골형성을 자극하는 불소 제제를 여성호르몬과 함께 3개월간 사용한 이후 골대사 지표의 변화를 골흡수 억제제인 알렌드로네이트와 여성호르몬을 동시에 병합 사용한 군과 비교하여 확인한 바가 있다. 이 연구 결과 골흡수 억제제 두 종류를 동시에 사용한 알렌드로네이트 군에서는 골대사 지표가 모두 유의하게 감소한 반면, 여성호르몬과 불소 제제를 동시에 사용한 군에서는 골형성 및 골흡수 지표의 유의한 감소를 확인할 수 없었다.¹⁸⁾ 이는 아마도 여성호르몬과 플루오칼시[®]을 동시에 사용하더라도 골대사 과정인 골흡수와 골형성 과정 중 어느 한 과정만을 선택적으로 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다고 생각할 수 있다.¹⁷⁾ 그러나 저자들의 연구에 포함된 대상자의 수가 적으므로 향후 골대사 지표의 변화에 대해 대규모의 연구를 통해 기전 및 변화의 정도를 알아볼 필요가 있을 것으로 생각한다.

염화 불소의 작용 기전은 이미 잘 알려져 있다. 조골세포 내에서 phosphotyrosyl protein phosphatase를 억제함으로써 MAP kinase의 활동이 지속적으로 나타나 세포의 증식을 유발하는 것으로 알려져 있다. 그러나 불소의 혈중 농도가 지나치게 높아지는 경우 골경화증과 신기능 장애 및 대퇴부 골절 등의 부작용을 유발할 수 있으므로, 골다공증의 치료를 위해서는 낮은 용량의 불소(11.5~20 mg)를 사용하는 것이 권장된다.¹⁹⁾ 뿐만 아니라 지속적인 혈중 농도를 유지하는 것이 골밀도의 증가에 도움을 주는 것으로 확인되어 있기 때문에 장에서 흡수되도록 만들어진 장용성 불소나 혈중 농도의 지속적 유지를 위해서 서방형 제제의 사용이 권장된다.²⁰⁾ 또한 신기능이 감소된 환자에서는 더욱 사용에 주의가 필요하다.^{21,22)} 이미 저자

들의 연구 결과에서 나타났듯이 불소 제제와 여성호르몬의 병합 사용은 골밀도 증가에 매우 효과적인 것으로 나타났다. 또한 불소의 사용으로 인한 주변골의 흡수 증가를 예방하기 위해서는 여성호르몬이나 비스포스포네이트 등의 골흡수 억제제를 불소 제제와 병합하여 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.^{16,23)}

이 연구의 제한점으로 먼저 연구 대상자의 수가 적은 것이고, 좀더 세분화된 진단 기준으로 대상자를 제한하지 못하였기 때문에 골밀도가 정상인 군과 골감소증 및 골다공증에 속한 군으로 구분하여 불소 사용으로 인한 골대사 변화를 확인하지 못하였다는 제한점이 있다. 또한 골절에 대한 연구를 포함하지 않아 척추나 대퇴골의 골절과 관련된 결과를 얻을 수 없었다. 향후 갱년기 여성을 대상으로 대규모의 전향적인 연구를 통해 불소와 여성호르몬의 병합 투여에 대한 골밀도의 변화와 골대사 지표의 변화에 대해 확인해 볼 필요가 있을 것으로 생각하며, 장기간에 걸친 추적연구를 통해 골절과 관련된 결과도 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
2. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone forming cells. *Science* 1983;222:330-2.
3. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: The FAVOStudy. *Osteoporosis Int* 1998;8:4-12.
4. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon, Chao EYS, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effects of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-9.
5. Kleerekoper M. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991;1:155-61.
6. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Heut B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow release sodium fluoride. *Ann Intern Med* 1995;123:401-8.
7. Battmann A, Resch H, Libanati CR, Ludy D, Fischer M, Farley S, et al. Serum fluoride and serum osteocalcin levels in response to a novel sustained-release monofluorophosphate preparation: comparison with plain monofluorophosphate. *Osteoporosis Int* 1997;7:48-51.
8. Hasling JE, Nielsen HE, Melson F, Moskilde L. The safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate and vitamin D. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:96-103.
9. 윤현구, 정미선, 문인걸, 김상우, 정호연, 한기욱 등. 정상 성인 여성의 혈중 불소농도 및 불소 제제 (Disodium monofluorophosphate) 투여 후 불소농도의 변화. *대한내분비학회지* 1997;12:565-70.
10. Farley SM, Wergedal JE, Smith LC, Lundy MW, Farley JR, Baylink DJ. Fluoride therapy for osteoporosis: Characterization of the skeletal response by serial measurements of serum alkaline phosphatase activity. *Metabolism* 1987;36:211-8.
11. Farley SM. Fluoride therapy for osteoporosis promotes a progressive increase in spinal bone density. *J Bone Miner Res* 1990;5(Suppl 1):37-42.
12. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1982;306:446-50.
13. Gutteridge DH, Stewart GO, Prince RL, Price RI, Retallack RW, Dhaliwal SS, et al. A randomized trial of sodium fluoride (60 mg)±estrogen in postmenopausal osteoporotic vertebral fractures: Increased vertebral fractures and peripheral bone loss with sodium fluoride; concurrent estrogen prevents peripheral loss, but not vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 2002;13:158-70.
14. 오한진, 최희정, 김의현, 오장균, 윤현구, 한인권. 아렌드®와 여성호르몬 병합 사용에 의한 갱년기 골다공증 1년 치료 결과. *대한골대사학회지* 2001;8:49-55.
15. 오한진, 정호연, 한기욱, 윤현구, 한인권. 폐경 후 골다공증 여성의 여성호르몬과 비강 분무형 칼시토닌1년 병합치료 결과. *대한골대사학회지* 2000;7:111-8.
16. Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, Umbach R. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: Dose-related effects on density and fracture rate. *Osteoporosis Int* 1999;9:171-8.
17. Alexandersen P, Riis BJ, Christiansen C. Monofluo-

- rophosphate 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.
18. 오한진, 김상만, 정호연, 윤현구, 한인권. 갱년기 골다공증 여성에서 여성호르몬과 플루오칼식[®] 3개월 치료 후 골대사 지표의 변화. *대한폐경학회지* 2001;7:127-33.
 19. Lau KH, Farly JR, Freeman TK, Baylink DJ. A proposed mechanism of the mitogenic action fluoride on bone cells: Inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. *Metabolism* 1989;38:858-68.
 20. Resch H, Libanati C, Talbot J, Tabuenca M, Farley S, Bettica P, et al. Pharmacokinetic profile of a new fluoride preparation: Sustained-release monofluorophosphate. *Calcif Tissue Int* 1994;54:7-11.
 21. Gerster JC, Charhon SA, Jaeger P, et al. Bilateral fractures of femoral neck in patients with moderate renal failure receiving fluoride for spinal osteoporosis. *BMJ* 1983;287:723-5.
 22. Gutteridge DH, Price RL, Kent GN, Prionce RL, Michell PA. Spontaneous hip fractures in fluoride-treated patients: potential causative factors. *J Bone Miner Res* 1990;5:S205-15.
 23. Devogelaer JP, Boutsens Y, Nagant de Deuxchaisnes C. A randomized controlled trial of APD given intravenously with and without sodium fluoride in involutional osteoporosis. In: Christiansen C, Overgaard K, editors. *Osteoporosis 1990*. Copenhagen: Osteopress, 1990:1504-6.

Abstract

Changes of BMD & Markers of Bone Turnover after 1-year Treatment with HRT and Fluocalcic in Postmenopausal Korean Women with Decreased BMD

Han Jin Oh, Hyun Koo Yoon* and In Kwon Han*

Departments of Family Medicine and *Internal Medicine,
Samsung Cheil Hospital & Women's Healthcare Center, School of Medicine,
Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Background: Although fluoride has an ability to increase BMD at lumbar spine, it does not result in a reduction in vertebral fractures. After the introduction of monofluorophosphate instead of NaF, there is a revival of the use of fluoride in the treatment of osteoporosis.

Methods: We evaluated 39 subjects out of the 50 who finished a 1-year treatment. Fifty postmenopausal Korean women with decreased bone density were enrolled from Oct. 2000 to Mar. 2001 and stratified 2-groups by treatment regimen. One group was treated with Fluocalcic® (Disodium monofluorophosphate; 100 mg and calcium carbonate; 1,250 mg) and HRT, the other group with HRT only at climacteric clinic in Samsung Cheil Hospital & Women's Healthcare Center. Markers of bone turnover, changes of BMD and demographic data were obtained and compared in both groups.

Results: Compared with the baseline value, osteocalcin and total alkaline phosphatase, the formation markers of bone turnover were not decreased significantly after 3-month treatment in HRT and fluoride treated group. But, DPYD, the resorption marker, was decreased slightly after the 3-months treatment. Changes of both resorption and formation markers of bone turnover in HRT only treated group were significantly decreased after the treatment. The spinal BMD increased significantly compared to the baseline value in both groups. Changes of spinal BMD after 1-year treatment in HRT and fluoride treated group was increased significantly than HRT only group ($15.1 \pm 12.6\%$ vs $4.2 \pm 3.4\%$).

Conclusion: This study shows that changes of spinal BMD after combined treatment with HRT and fluoride were increased significantly than HRT only treatment. Therefore, combined use of Fluoride and HRT was effective to increase spinal BMD in postmenopausal women with decreased spinal BMD. (J Korean Acad Fam Med 2002;23:1033-1041)

Key words: fluoride, HRT, osteoporosis, bone markers