



골다공증 및 골감소증 치료제의 치료효과 비교연구

김희선¹ · 손민지² · 방준석³ · 손의동^{1*}

¹중앙대학교 약학대학, ²서울대학교 약학대학, ³숙명여자대학교 임상약학대학원

(2014년 3월 3일 접수 · 2014년 6월 2일 수정 · 2014년 6월 5일 승인)

Comparative Study of Anti-osteoporotic Agents in Postmenopausal Women

Hee Sun Kim¹, Minji Sohn², Joon Seok Bang³, and Uy Dong Sohn^{1*}

¹College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

²College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 110-799, Korea

³Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received March 3, 2014 · Revised June 2, 2014 · Accepted June 5, 2014)

Purpose: The aim of this study was to compare retrospectively the efficacy of anti-osteoporotic agents (RAL-Raloxifene 60 mg, ALD-weekly alendronate 70 mg, RSD-weekly risedronate 35 mg, AVD3-weekly alendronate 70 mg/vitamin D₃ 2800IU, IBD-quarterly IV ibandronate 3 mg/3 ml, ZLD-yearly IV zoledronate 5 mg/100 ml) in postmenopausal patients with osteoporosis or osteopenia. **Method:** This study retrospectively reviewed medical record and compared the lumbar spine BMD percentage changes of each medicine group one year later from the baseline. 209 patients (27, 50, 60, 30, 35, and 7 patients in RAL, ALD, RSD, AVD3, IBD, and ZLD groups, respectively) are within the inclusion criteria for the study. **Results:** From baseline to month 12, lumbar spine BMD increased significantly larger with bisphosphonate groups, compared to SERM ($p < 0.05$). In all bisphosphonate groups, the lumbar spine BMD were increased significantly from baseline. Of the bisphosphonates, the changes from baseline in BMD of IV bisphosphonates were more larger than those of oral bisphosphonates, and yearly, quarterly bisphosphonates yielded significantly greater BMD gains, compared with weekly bisphosphonate groups ($p < 0.05$). In addition, patients receiving 70 mg weekly alendronate+vitamin D₃ had greater gains in BMD than alendronate Single preparation ($p < 0.05$). **Conclusion:** Bisphosphonates yielded significantly greater BMD gains than SERM. Of the bisphosphonates, the changes from baseline in BMD of yearly, quarterly IV bisphosphonates yielded significantly greater BMD gains, compared with weekly oral bisphosphonate groups. In addition, vitamin D₃ plays a significant role in BMD gains.

□ Key words - Osteoporosis, Osteopenia, SERM, Bisphosphonate, Raloxifene, Alendronate

골다공증은 골강도의 약화로 사소한 충격에도 골절의 위험이 증가하게 되는 골격계 질환으로 질환으로 정의된다.¹⁻³⁾ 골강도는 골량(quantity)과 골질(quality)에 의해 결정되는데 골량은 주로 골밀도(Bone Mineral Density, BMD)와 골질에 의해 결정되며, 골질은 구조, 골교체율, 무기질화, 미세손상 축적 등으로 구성된다.^{4,5)}

골다공증은 폐경(제1형)이나 노화(제2형)로 인한 일차성(혹은 원발성) 골다공증과 특정질환이나 수술, 약물복용에 의해 최대 골량 형성에 장애가 있거나 골소실이 증가하여 발생하

는 이차성(혹은 속발성) 골다공증으로 나눌 수 있는데 이중 가장 흔한 제1형과 제2형 골다공증은 거의 같은 시기에 진행되므로 정확히 분류하기 어렵다.^{4,6)}

골다공증은 골절이 발생하기 전까지는 거의 자각증상이 없기 때문에 주로 건강검진에서 발견되거나 다른 진료 과정에서 밝혀지는 특징이 있으며 현재는 주로 골밀도를 측정하여 골다공증을 진단하고 있다.⁷⁾

골밀도 측정방법은 측정부위나 방법이 다양한 여러 종류의 골밀도 측정기가 사용되고 있으나 이중 에너지 방사선 흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)이 가장 적합한 표준 기종으로 인정되고 있다.^{8,9)}

골밀도는 나이, 성별, 종족간의 정상 평균값을 비교하여 해석하는데 흔히 사용되는 T-score는 ‘(환자의 측정값- 젊은 집단의 평균값)/표준편차’로 골절에 대한 절대적인 위험도를

Correspondence to : Uy Dong Sohn

Department of Pharmacology, College of Pharmacy,
Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea
Tel: +82-2-820-5614, Fax: +82-2-826-8756
E-mail: udsohn@cau.ac.kr

나타내기 위해 골량이 가장 높은 젊은 연령층의 골밀도와 비교한 값이다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 이 T-score를 기준으로 -1.0 이상이 정상, -1.0에서 -2.5 사이를 골감소증(osteopenia), -2.5 이하를 골다공증으로 구분하고 있다.¹⁰⁾

평균수명의 연장으로서 우리나라 평균수명이 늘어났고 급속히 고령 사회로 접어든 시점에서 노년기 건강에 대한 관심은 점점 늘어나고 그와 함께 보건의료비의 상승 또한 문제가 되고 있다.¹¹⁾ 2004년 노인 보건의료 실태를 보면 65세 이상 노인 중 만성질환을 가진 노인이 약 90.9%, 2개 이상 복합질환을 가진 노인도 73% 이상을 차지하여 대부분의 노인의 만성질환에 이환되었음을 알 수 있다.¹²⁾

그러나, 여러 만성질환 중에서도 골다공증과 같은 질환은 사망에 직접적인 원인이 되지 않는다는 생각으로 인해 그 중요성에 대한 인식이 낮고 그에 대한 관심과 인지도가 매우 낮은 질환이다. 미국의 경우 1,000만 명이 골다공증으로, 1,400만 명이 골다공증 위험군으로 추정되고 있으며 골다공증성 골절로 인한 사망은 연간 37,500건으로, 골다공증 관련 질환으로 인해 1995년 기준 연간 138억 달러가 소비되고 있어 큰 사회경제적 문제로 대두되고 있다.¹³⁾ 국내에서는 60세 이상 여성의 골다공증 유병률이 50%이상으로 추정되고 있으나 지금까지 보고된 골다공증 유병률에 관한 연구가 연령, 교육수준, 조사지역 등 연구대상의 특성 차이 등으로 인하여 보고된 내용에 차이를 보이고 있다.¹⁴⁾ 사회경제적 부담 절감 및 건강증진을 위하여 향후 보다 체계적이고 정확한 유병률 조사와 원인규명과 함께 및 적극적 예방 및 치료 관리가 필요한 시점이다.

현재 골다공증의 치료 및 예방에 사용되고 있는 약제는 골흡수 억제제인 Estrogens, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM), bisphosphonates, calcitonin이 있으며 유일한 골합성 제제인 부갑상선 호르몬이 있다.^{4,15-16)}

Estrogens은 FDA에서 승인된 전신적 호르몬 요법의 일차적인 적응증은 열성 홍조와 같은 혈관 운동성 증상 및 질 위축을 동반하는 폐경증상의 경우와 폐경 후 골다공증 및 노인성 골다공증의 중요한 원인 중 하나가 에스트로겐 결핍으로서 폐경기 여성에게 골다공증을 예방할 목적으로 시행할 수 있다.¹⁷⁾ 자궁이 없는 여성의 경우 에스트로겐 단독요법(estrogen therapy, ET)을 자궁을 가진 여성의 경우 에는 자궁내막 증식을 막기 위하여 에스트로겐-프로게스테론 병합요법(estrogen-progesteron therapy, EPT)을 시행하는 것이 일반적이다.⁴⁾

WHI(World Health Initiative)의 연구결과 EPT의 경우 유방암, 뇌졸중, 관상동맥질환, 혈전 색전증의 증가 위험이 있으며 ET의 경우 뇌졸중과 정맥 혈전증이 의미 있게 증가하므로 폐경 증상을 치료하기 위해 호르몬 요법을 사용할 경우 가능하면 짧은 기간 동안 적은용량을 사용하며 골다공증

예방 목적으로 사용할 경우 위험과 이점을 고려함과 동시에 다른 약제의 사용을 고려할 것을 권고하였다.^{17,18)}

SERM은 비스테로이드성 제제로 표적 조직의 에스트로겐 수용체와 결합하여 신체의 조직에 따라 선택적으로 에스트로겐과 유사한 작용을 하거나 혹은 에스트로겐에 대한 길항작용을 나타내는 약제로 raloxifene만이 유일하게 폐경여성의 골다공증의 예방 및 치료제로 사용되고 있다.¹⁸⁾

Bisphosphonate 제제는 파골세포의 활동을 억제하고 수명을 단축시킴으로써 골흡수를 억제하는 효과를 가진다. 여러 연구에서 Bisphosphonate 제제는 모든 폐경 여성에서 용량의존적으로 척추 및 골반 골밀도를 의미있게 증가시키는 것으로 나타났으며 현재 골다공증 치료제로 가장 먼저 선택하는 표준 치료제이다.¹⁸⁾ 골다공증 치료제로 국내에서 승인된 bisphosphonate 제제는 pamidronate, alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate가 있다.⁴⁾

Calcitonin은 파골세포의 수용체에 결합하여 골흡수를 저하시키는 작용을 하는데 현재 합성 연어 calcitonin이 주로 사용되고 있으며 주사제와 비강흡입제가 있다. 골다공증의 예방이 아닌 치료 목적으로 승인되어 있으며 다른 골다공증에 비해 치료효과가 약하기 때문에 bisphosphonate 제제나 raloxifene 등을 사용할 수 없는 폐경여성에게 사용할 수 있으며 진통효과가 있어 최근 발생한 골절로 인한 통증에 효과적으로 사용할 수 있다.^{4,16-18)}

유일한 골합성 제제인 부갑상선 호르몬은 조골세포를 직접 자극하여 골형성을 촉진하여 지속적으로 골밀도를 상승시키며 teriparatide(재조합 인간 PTH 1-34)가 치료제로 승인되어 있다. 부갑상선 호르몬은 골다공증에 대한 긍정적인 효과가 있으나 용량 및 치료기간에 대한 연구가 아직 충분치 않고 보험 비급여로 고가이라 현재 골절이 동반된 심한 골다공증 환자 한정되어 사용되고 있다.^{4,18)}

본 연구에서는 폐경 후 골다공증 또는 골감소증으로 진단되어 골다공증 약제를 투여 받은 환자 중에서 빈용 되는 6가지 연구대상의 약제를 선정하여 투여 전과 투여 1년 후의 골밀도 변화를 중심으로 후향적으로 비교함으로써 계열별, 투여경로별, 투여주기별, VD3 복합 여부에 따른 효과를 비교 분석하고자 하였다.

연구 방법

연구대상 및 자료수집

본 연구는 2007년 1월부터 2008년 12월까지 C대학 부속병원에서 다음의 골다공증 치료제를 투여 받은 폐경 후 골다공증 및 골감소증 환자를 대상으로 조사하였다. 연구대상 약물은 SERM 계열의 raloxifene, bisphosphonate 계열의 alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate와 alendronate와 Vit. D₃ 복합제를 대상으로 하였다(Table 1).

연구대상자는 척추 골밀도 측정 시 T-score가 -1.0 미만의

Table 1. Study medications.

Group	Ingredient & Strength	Dosing frequency	Route of administration	Category
RAL	Raloxifene 60 mg	7D	PO	SERM
ALD	Alendronate 70 mg	7D	PO	BIS
RSD	Risedronate 35 mg	7D	PO	BIS
AVD3	Alendronate 70 mg + Cholecalciferol 2800 IU	7D	PO	BIS
IBD	Ibandronate 3 mg/3 ml	3M	Inj.	BIS
ZLD	Zoledronate 5 mg/100 ml	1Y	Inj.	BIS

7D (once weekly); 3M (once every 3 months); 1Y (once yearly); PO (oral administration); Inj. (injection); SERM (selective estrogen receptor modulator); BIS (bisphosphonate)

골감소증 혹은 골다공증을 가진 폐경 여성으로 대상약제 중 한 가지를 1년 이상 복용한 경우에 한하며 투여 1년 후 골밀도를 측정하지 않은 환자, 골밀도나 골 교체율에 영향을 줄 수 있는 갑상선 기능항진증, 부갑상선 기능항진증, 만성 신부전증, 소화흡수장애, 조절되지 않은 당뇨병 등의 질환을 가진 환자, 개인의 의료자료가 불충분한 환자는 연구대상에서 제외하였다.

본 연구에 필요한 자료는 환자의 의무기록 자료를 토대로 환자의 나이, 신장, 체중, 투여 전 및 투여 1년 후 골밀도(T-score, g/cm^2)를 후향적으로 조사하였다.

골밀도의 측정치는 이중에너지 방사선 흡수법으로 측정한 결과를 사용하였고, 폐경 후 여성의 경우 척추의 골밀도가 대퇴골에 비해 골다공증의 빈도가 높게 측정되며 골대사의 변화를 예민하게 반영하므로 척추의 골밀도 변화를 조사하였으며, L₅는 골밀도의 편차가 너무 심하여 ISCD (International Society for Clinical Densitometry) 권고안인 요추 1~4번(L₁-L₄) 평균치를 기준으로 조사하였다.^{19,20)}

평가방법

각 연구 대상 약물의 복용 1년 후의 골밀도 변화율을 기준으로 투여경로별, 투여주기별, 계열별, Vit.D₃ 복합여부의

관점에서 비교하였다.

통계처리

치료시작 전 각 군의 기저치 특성 비교에는 일원분산분석(one-way ANOVA)를 사용하였고 각각의 군에 있어 치료제의 효과 여부를 검증하기 위해 치료 전후의 T-score와 골밀도 수치로 대응표본 T 검정(paired t-test)를 실시하였다. 각 치료제의 효과 비교는 독립표본 T-검정(independent sample t-test)과 공분산분석(analysis of covariance), 일원분산분석(one-way ANOVA) 및 Kruskal-Wallis test를 사용하였다.

통계학적 분석은 Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 12.0 program을 사용하였으며, 분석된 통계 결과는 평균±표준편차로 표기하였다. 각각의 통계분석에서 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

연구 결과

대상 환자의 특성

연구대상 약제를 투여 받은 환자는 총 1157명(RAL군 162명, ALD군 206명, RSD군 397명, AVD3 199명, IBD군 152

Table 2. Baseline characteristics of the study subjects.

Characteristics	RAL (n=27)	ALD (n=50)	RSD (n=60)	AVD3 (n=30)	IBD (n=35)	ZLD (n=7)	F (p-value)
Age (yr)	62.1±6.8	64.4±7.2	64.7±8.6	65.9±6.9	63.1±7.7	61.7±3.0	1.074 (0.376)
Range	52~77	51~80	43~86	48~78	46~80	58~65	
BMI (kg/m^2)	23.7±3.1	23.5±2.8	23.2±3.5	23.6±3.0	23.9±2.6	22.8±3.8	0.303 (0.911)
Lumbar spine T-score	-2.09±0.71	-2.05±0.67	-2.32±0.66	-2.20±0.63	-2.09±0.43	-2.25±0.66	1.269 (0.279)
Lumbar spine BMD (g/cm^2)	0.85±0.09	0.84±0.08	0.81±0.08	0.84±0.08	0.84±0.07	0.84±0.08	1.074 (0.376)

RAL (raloxifene 60 mg); ALD (alendronate 70 mg); RSD (risedronate 35 mg); AVD3 (alendronate 70 mg + cholecalciferol 2800 IU); IBD (ibandronate 3 mg/3 ml); ZLD (zoledronate 5 mg/100 ml); BMI (body mass index, kg/m^2); BMD (bone mineral density); Values are expressed as Mean±SD

명, ZLD군 41명)이었고 이중 약물 투여 전 척추 골밀도 T-score가 -1.0 이상인 경우, 폐경 여성이 아닌 경우, 대상약제를 1년 이상 투여하지 않은 경우, 투여 1년 후 골밀도를 재 측정하지 않은 경우, 골밀도나 골 교체율에 영향을 줄 수 있는 갑상선 기능항진증, 부갑상선 기능항진증, 만성 신부전증, 소화흡수장애, 조절되지 않은 당뇨병 등의 질환을 가지고 있는 환자, 자료가 불충분한 환자를 제외한 총 209명을 연구대상(RAL군 27명, ALD군 50명, RSD군 60명, AVD3 30명, IBD군 35명, ZLD군 7명)으로 하였다.

치료시작 전 각 군의 기저치 특성을 비교하기 위해 일원분산분석(one-way ANOVA)을 수행한 결과 RAL군, ALD군, RSD군, AVD3군, IBD군, ZLD군의 순으로 각각의 평균연령은 62.1세, 64.4세, 64.7세, 65.9세, 63.1세, 61.7세이며 Body Mass Index(kg/m²)는 각각 23.7, 23.5, 23.2, 23.6, 23.9, 22.8, Baseline Lumbar spine T-score는 -2.09, -2.05, -2.32, -2.20, -2.09, -2.25, Baseline 요추 골밀도(g/cm²)는 0.851, 0.843, 0.814, 0.836, 0.835, 0.840으로 각각의 기저치들이 비슷한 분포를 보였고 유의 수준에서 각 군 간의 차이가 없었다(Table 2).

각 치료제별 약효 분석

각각의 연구대상 치료제가 투여전과 비교하여 투여 1년 후에 효과를 나타내는지를 검증하기 위해 각 군에 대해 투여 전후의 T-score와 골밀도 수치를 가지고 대응표본 T-검정(paired t-test)를 실시하였다.

투여 전과 투여 후 차가 척추 T-score에 있어서는 RAL군, ALD군, RSD군, AVD3군, IBD군, ZLD군의 순으로 각각 -0.16±0.38, -0.21±0.19, -0.30±0.25, -0.37±0.37, -0.36±0.30,

Table 3. Comparison between before and after the anti-osteoporotic medications.

Medication	Differences	T	p-value	
RAL	T-score	-0.16±0.38	-2.207	0.036
	BMD	-0.02±0.05	-2.162	0.040
ALD	T-score	-0.21±0.19	-8.169	0.000
	BMD	-0.03±0.02	-8.128	0.000
RSD	T-score	-0.30±0.25	-9.193	0.000
	BMD	-0.04±0.03	-9.299	0.000
AVD3	T-score	-0.37±0.37	-5.514	0.000
	BMD	-0.04±0.04	-5.508	0.000
IBD	T-score	-0.36±0.30	-7.088	0.000
	BMD	-0.05±0.04	-7.372	0.000
ZLD	T-score	-0.41±0.15	-2.813	0.031
	BMD	-0.05±0.02	-2.985	0.024

RAL (raloxifene 60 mg); ALD (alendronate 70 mg); RSD (risedronate 35 mg); AVD3 (alendronate 70 mg+cholecalciferol 2800 IU); IBD (ibandronate 3 mg/3 ml); ZLD (zoledronate 5 mg/100 ml); BMD (bone mineral density, g/cm²); Values are expressed as Mean±SD

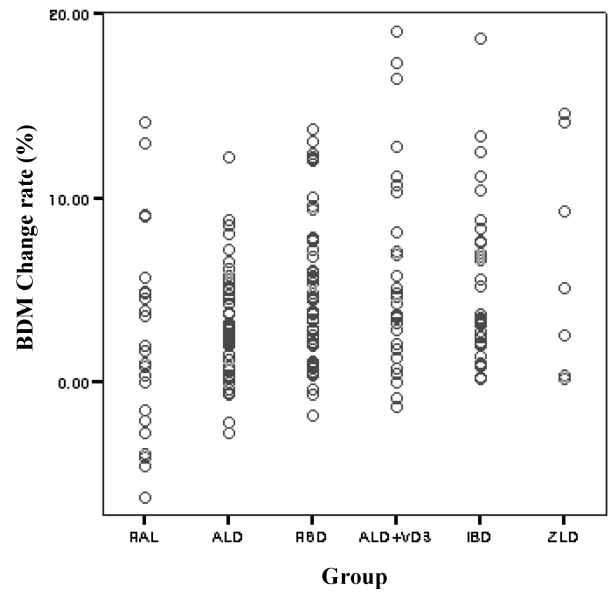


Fig. 1. BMD change among anti-osteoporotic medications. BMD (bone mineral density, g/cm²); RAL (raloxifene 60 mg); ALD (alendronate 70 mg); RSD (risedronate 35 mg); ALD+VD3 (alendronate 70 mg+cholecalciferol 2800 IU); IBD (ibandronate 3 mg/3 ml); ZLD (zoledronate 5 mg/100 ml)

-0.41±0.15로 유의한 차이를 보였고 척추 골밀도(g/cm²)에 있어서 투여 전과 후의 차는 각 군의 순으로 -0.019±0.045, -0.026±0.022, -0.036±0.030, -0.044±0.044, -0.045±0.036, -0.051±0.017로 p-값이 각각 유의수준 0.05보다 작게 나타나 각각의 치료제는 투여 전보다 투여 후에 T-score 및 골밀도에 있어서 유의한 증가를 보였다.

또한 치료제 별로 약효에 차이가 있는지를 검정하기 위해 골밀도 변화율에 대해 n수가 크지 않은 경우를 고려하여 비모수검정으로써 Kruskal-Wallis test를 시행한 결과 유의확률 0.044로 각 치료제의 약효가 다르다고 할 수 있다(Table 3)(Fig. 1).

계열별 효과 비교

경구투여 약제 중 SERM계열의 RAL군과 bisphosphonate 계열의 ALD군, RSD군, IBD군, ZLD군 약물의 효과를 비교하기 약물 투여 1년 후의 기저치에 대한 골밀도 변화율의 차이를 비교하였다. 두 계열 간 골밀도 변화율을 독립표본

Table 4. Comparison between anti-osteoporotic medication categories.

Category	n	Change rate of BMD	T	p-value
SERM	27	2.33±5.06	-2.370	0.019
BIS	152	4.35±3.89		

BMD (bone mineral density, g/cm²); SERM (selective estrogen receptor modulator); BIS (bisphosphonate); Values are expressed as Mean±SD

T 검정으로 비교하였을 때 각 계열 평균은 SERM 계열이 2.325±5.058, bisphosphonate 계열이 4.437±3.894로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 4).

또한 기저치 골밀도의 차이에 따른 영향을 고려하여 투여 전 골밀도를 공변량으로 공분산 분석을 실시한 결과 또한 공변량 변동에 따른 유의확률은 0.002로 기저치 골밀도가 골밀도 변화에 영향을 주며 이 요인을 제거한 순수한 골밀도

Table 5. Comparison of effectiveness among each anti-osteoporotic medications to BMD changes.

Source	Type III SS	DF	MS	F	p-value ^{a)}
Modified model	245.479 ^{b)}	2	122.740	7.708	0.001
Intercept	271.053	1	271.053	17.022	0.000
BMD before treatment	151.733	1	151.733	9.529	0.002
Series	72.165	1	72.165	4.532	0.035
Error	2802.611	176	15.924	-	-
Sum	5972.121	179	-	-	-
Corrected Sum	3048.090	178	-	-	-

BMD (bone mineral density, g/cm³); Type III SS (Type III sums of squares, Type III SS are each adjusted for all other effects in the model, regardless of order. The Type III tests are the ones that the text calls the Tests for Individual Coefficients and describes. The p-values and F statistics for these tests are found in the box labeled Type III Sum of Squares on the output); DF (degrees of freedom); MS (mean square, The difference between the observed score and the average score for Sum of squares divided by the degrees of freedom)

a) Calculated with the significance level is 0.05

b) R²=0.081 (adjusted R²=0.070)

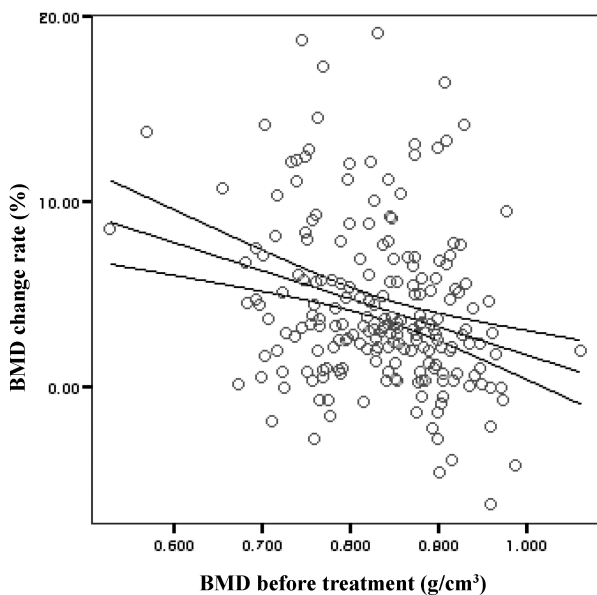


Fig. 2. The scatter plot of BMD changes before and after anti-osteoporotic medications.

Table 6. Comparison of BMD changes between routes of administration.

Routes of administration	n	Change of BMD	T	p-value
Oral	110	3.89±3.48	-2.404	0.017
Injection	42	5.56±4.65		

BMD (bone mineral density, g/cm³); Values are expressed as Mean±SD

변화율에 대한 유의확률은 0.035로 두 계열 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타났다(Table 5)(Fig. 2).

투여경로별 비교

Bisphosphonate 계열의 약제 중 경구로 투여하는 약제(ALD군, RSD군)와 주사로 투여하는 약제(IBD군, ZLD군)의 및 효과를 비교하기 위해 약물 투여 1년 후의 기저치에 대한 골밀도 변화율의 차이를 비교하였다.

두 비교군 간의 골밀도 변화율을 독립표본 T 검정 (independent sample t-test)으로 비교하였을 때 각각의 평균은 경구제가 3.885±3.479 주사제가 5.557±4.645로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 6).

또한 기저치 골밀도의 차이에 따른 영향을 고려하여 투여 전 골밀도를 공변량으로 공분산 분석을 실시한 결과 또한 공변량 변동에 따른 유의확률은 0.003로 기저치 골밀도가 골밀도 변화에 영향을 주며 이 요인을 제거한 순수한 골밀도 변화율에 대한 유의확률은 0.010로 두 계열 간에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 확인할 수 있었다(Table 7).

투여주기별 비교

Bisphosphonate 계열의 약제 중 투여주기별로 매일 투여하는 약제(ALD군, RSD군) 1D군과 3개월에 한 번 투여하는 약제(IBD군) 3M군과 1년에 한 번 투여하는 약제(ZLD군)

Table 7. Comparison of effectiveness between the routes of administration to BMD changes.

Source	Type III SS	DF	MS	F	p-value ^{a)}
Modified model	210.922 ^{b)}	2	105.461	7.561	0.001
Intercept	276.243	1	276.243	19.806	0.000
BMD before treatment	125.972	1	125.972	9.032	0.003
Routes of administration	95.082	1	95.082	6.817	0.010
Error	2078.215	149	13.948	-	-
Sum	5161.009	152	-	-	-
Corrected Sum	2289.136	151	-	-	-

BMD (bone mineral density, g/cm³); Type III SS (Type III sums of squares); DF (degrees of freedom); MS (mean square)

a) Calculated with the significance level is 0.05

b) R²=0.092 (adjusted R²=0.080)

Table 8. Comparison of BMD changes among dosing frequencies.

Dosing frequency	n	Change of BMD	T	p-value
1D	137	3.58±3.87		
3M	35	5.36±4.37	-2.404	0.017
1Y	7	6.56±6.15		

BMD (bone mineral density, g/cm²); 1D (once daily); 3M (once every 3 months); 1Y (once yearly); Values are expressed as Mean±SD

1Y군으로 나누어 각각의 효과를 비교하기 위해 약물 투여 1년 후의 기저치에 대한 골밀도 변화율의 차이를 비교하였다.

각 비교군의 골밀도 변화율을 일원분산분석(one-way ANOVA) 비교하였을 때 각각의 평균은 1D군이 3.578±3.870 3M군이 5.357±4.370 1Y군이 6.556±6.148로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 8).

기저치 골밀도의 차이에 따른 영향을 고려하여 투여 전 골밀도를 공변량으로 공분산 분석을 실시한 결과 또한 공변량 변동에 따른 유의확률은 0.001로 기저치 골밀도가 골밀도 변화에 영향을 주며 이 요인을 제거한 순수한 골밀도 변화율에 대한 유의확률은 0.012로 각 비교군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 확인할 수 있었다(Table 9).

VD3 복합 여부에 따른 비교

경구투여 약제 중 alendronate 단일제제인 ALD군과 alendronate에 VD3가 복합되어진 AVD3군과의 효과를 비교하기 위해 약물 투여 1년 후의 기저치에 대한 골밀도 변화율의 차이를 비교하였다.

두 비교군 간의 골밀도 변화율을 독립표본 t-검정으로 비교하였을 때 각각의 평균은 단일제가 3.142±2.861 복합제가 5.558±5.499로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 10).

Table 9. Comparison of effectiveness among dosing frequencies to BMD changes.

Source	Type III SS	DF	MS	F	p-value ^{a)}
Modified model	314.490 ^{b)}	3	104.830	6.711	0.000
Intercept	392.243	1	392.243	25.111	0.000
BMD before treatment	180.176	1	180.176	11.535	0.001
Dosing frequencies	141.176	2	70.588	4.519	0.012
Error	2733.600	175	15.621	-	-
Sum	5972.121	179	-	-	-
Corrected Sum	3048.090	178	-	-	-

BMD (bone mineral density, g/cm²); Type III SS (Type III sums of squares); DF (degrees of freedom); MS (mean square)

a) Calculated with the significance level is 0.05

b) R²=0.103 (adjusted R²=0.088)

Table 10. Comparison of BMD changes in terms of vitamin D contents.

Vitamin D	n	Change of BMD	T	p-value
No (ALD only)	50	3.14±2.86		
Yes (AVD3)	30	5.56±5.50	-2.585	0.012

BMD (bone mineral density, g/cm²); ALD (alendronate 70 mg); AVD3 (alendronate 70 mg + Cholecalciferol 2800 IU)

Table 11. Comparison of effectiveness between medication in terms of vitamin D contents to BMD changes.

Source	Type III SS	DF	MS	F	p-value ^{a)}
Modified model	334.867 ^{b)}	2	167.434	12.243	0.000
Intercept	346.561	1	346.561	25.342	0.000
BMD before treatment	225.390	1	225.390	16.481	0.000
Vit. D contents	96.026	1	96.026	7.022	0.010
Error	1053.005	77	13.675	-	-
Sum	2698.910	80	-	-	-
Corrected Sum	1387.872	79	-	-	-

BMD (bone mineral density, g/cm²); Type III SS (Type III sums of squares); DF (degrees of freedom); MS (mean square)

a) Calculated with the significance level is 0.05

b) R²=0.241 (adjusted R²=0.222)

또한 기저치 골밀도의 차이에 따른 영향을 고려하여 투여 전 골밀도를 공변량으로 공분산 분석을 실시한 결과 또한 공변량 변동에 따른 유의확률은 0.000로 기저치 골밀도가 골밀도 변화에 영향을 주며 이 요인을 제거한 순수한 골밀도 변화율에 대한 유의확률은 0.010로 두 계열 간에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 확인할 수 있었다(Table 11).

고 찰

평균수명의 연장으로 노인인구는 증가하고 있으며 우리나라도 2020년에는 노인인구 비율이 전체인구의 15%에 달할 것으로 예상되고 있다.¹³⁾ 이러한 고령인구의 증가로 만성질환 또한 늘어나고 있으며 그중 하나인 골다공증의 경우 그 자체로는 증상이 없어 골절이 발생하였거나 검사를 받고 나서야 확인되는 경우가 대부분이다.²¹⁾ 이러한 점에서 골다공증은 예방부터 치료까지 체계적인 관리치료가 필요하다.

골다공증의 치료를 위한 약제의 경우 다양한 기전과 제형으로 지속적으로 연구 개발되고 있는데 본 연구에서는 골다공증 및 골감소증으로 진단된 폐경여성을 중심으로 그중 최근 많이 사용되고 있는 골다공증 치료제인 SERM과 bisphosphonates를 중심으로 계열별, 투여경로 및 투여주기 등

에 따라 골밀도 변화에 미치는 영향을 비교하여 그 효과를 비교해 보고자 하였다.

비교연구 결과, bisphosphonates계열 약물이 SERM과 비교하였을 때 좀 더 높은 골밀도변화를 보였으며 bisphosphonates계열 중에서는 경구투여 약제보다는 주사제가, 투여주기가 긴 약물이, 비타민 D가 복합된 제제가 좀 더 높은 골밀도 변화를 나타냈다.

골다공증 효과적인 치료에 있어서는 충분한 칼슘공급과 규칙적 운동, 금연 및 절주 등의 일상생활에서의 노력과 더불어 약물치료를 병행하여 할 것이며 치료제의 선택에 있어서는 효과 및 이상반응, 복약 순응도가 고려하여 결정하여야 할 것이다.^{16,22)}

본 연구는 치료의 중단 및 정기적 검사 미실시 등으로 각 군별로 충분한 연구 대상 수의 선정에 제한이 있었고 후향적 평가라는 면에서 환자의 복약순응도, 동반 질환 및 병용 약제에 대한 충분한 검토, 골밀도를 제외한 다른 요인에 대한 평가의 어려움으로 골밀도 검사만으로 효과를 분석한 측면에서 한계점이 있었다. 향후 골다공증의 예방 및 효율적 치료 관리를 위해 골다공증에 대한 객관적인 유병률 조사를 통한 현황 파악, 골다공증 약제의 보험급여 기준에 대한 재검토 및 골다공증의 장기적인 예방책 및 효과적 치료법에 대한 계속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

본 연구는 폐경 후 골다공증 또는 골감소증으로 진단되어 골다공증 약제를 투여 받은 환자 중에서 빈용 되는 6가지 약제인 SERM계열의 raloxifene, bisphosphonate 계열의 alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate와 alendronate 및 VD3 복합제를 대상으로 하여 약제 투여 전 골밀도를 기준으로 투여 1년 후의 골밀도 변화율을 209명 환자를 대상으로 후향적으로 비교분석한 연구로서 SERM계열보다는 bisphosphonate 계열에서 좀 더 높은 골밀도 변화율을 나타내며 bisphosphonate 계열 중에는 경구제제에 비해 주사제가, 투여주기가 길수록, 단일제제 보다는 VD3가 복합된 제제에서 통계적으로 유의하게 더 높은 골밀도 변화율을 나타냈다.

참고문헌

1. NIH Consensus Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-95.
2. Vestergaard P. Anti-resorptive therapy for the prevention of postmenopausal osteoporosis: when should treatment begin? Treat Endocrinol 2005; 4(5): 263-77.
3. Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, *et al.* Therapies for Treatment of Osteoporosis in US Women: Cost-effectiveness and Budget Impact Considerations. Am J Manag Care 2008; 14(9): 605-15.
4. Physician's Guideline for Osteoporosis. Korean Society for Bone and Mineral Research. 2007
5. Rakel & Bope. Conn's Current Therapy 2008; 60th ed.: Chapter 149
6. Study of an Osteoporosis Management Program in Korea. Korean Health Promotion Foundation & Ministry of Health and Welfare. 2007
7. Small RE. Uses and Limitations of Bone Mineral Density Measurements in the Management of Osteoporosis. Med Gen Med 2005; 7(2): 3.
8. Lenchik L, Leib ES, Hamdy RC, *et al.* Executive summary International Society for Clinical Densitometry position development conference. J Clin Densitom 2002; 5: S1-3.
9. Nancy E. Lane. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis, American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 194: 3-11.
10. Lash RW, Nicholson JM, Velez L, *et al.* Diagnosis and Management of Osteoporosis. Prim Care 2009; 36(1): 181-98.
11. Analysis of the health care situation in Korea. Korea Ministry of Health and Welfare, 2008
12. Chung KH, Oh YH, Seok JE, *et al.* Study the needs of the elderly living conditions and welfare of Korean society in 2004 (Policy Report No. 2005-03 of Korea Institute for Health and Social Affairs, 2005; 1-192).
13. Choi JY, Han SH, Shin AS, *et al.* Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis and Osteopenia in Korean Women: Cross-sectional Study. J Menopausal Med 2008; 14(1): 35-49
14. Prevalence of osteoporosis research, to be conducted at the national level. Centers for Disease Control Press Release 2008
15. Yoon SH, Kim JG. Current treatment of postmenopausal osteoporosis. Korean J Obstet Gynecol 2005; 48(4): 844-56.
16. Lewiecki EM. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2008; 35(2): 301-15.
17. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis National Osteoporosis Foundation. 2008, p19-26.
18. Kang BM. Comparison of Anti-osteoporotic Medications and Alternatives. Obstet Gynecol Sci 2006; 49(12): 2459-73.
19. Hamdy RC, Petak SM, Lenchik L. Which central dual X-ray absorptiometry skeletal sites and regions of interest should be used to determine the diagnosis of osteoporosis?

- J Clin Densitom 2002; 5: S11-8.
20. Kim DY. Clinical Application of Bone Mineral Density Measurement. Nucl Med Mol Imaging 2004; 38(4): 275-81.
21. K JM. The Understanding of Osteoporosis. Drug Information 2005; 31(8): 2-6.
22. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006; 13(3): 340-67.