

시멘트 보강술을 시행한 골다공증성 척추 골절 환자에서 리세드로네이트, 알렌드로네이트와 칼슘 카보네이트 약물치료 후 발생하는 척추 골절의 비교 연구

김진영 · 문은수 · 이환모 · 문성환 · 박진오 · 형지호 · 김학선

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

Prevention of New Vertebral Fractures after Treatment with Risedronate, Alendronate or Calcium Carbonate in Patients with Osteoporotic Compression Fracture Treated with Cement Augmentation

Jin Young Kim, M.D., Eun Su Moon, M.D., Hwan Mo Lee, M.D., Seong Hwan Moon, M.D.,
Jin Oh Park, M.D., Jee Ho Hyung, M.D., and Hak Sun Kim, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the rate of new fractures of the spine after risedronate, alendronate or calcium carbonate in patients who had vertebroplasty or kyphoplasty due to compression fracture.

Materials and Methods: We studied 292 patients with osteoporotic compression fractures who had received vertebroplasty or kyphoplasty between June 2003 and October 2007. Of these, 199 were evaluated for new fractures of the spine after treatment with risedronate, alendronate or calcium carbonate. Patients (n=199) were assigned to 1 of 4 groups: No treatment (n=71), risedronate (n=64), alendronate (n=42) or calcium carbonate group (n=22).

Results: New fractures of the spine were morphogenically found in 19 patients (26.8%) in the no treatment group, in 11 (17.2%) in the risedronate group, in 8 (19.1%) in the alendronate group, in 5 (22.8%) in the calcium carbonate group. Symptomatically, they were found in 6 patients (8.5%) in the no treatment group, in 4 (6.3%) in the risedronate group, in 3 patients (7.1%) in the alendronate group, and in 2 patients (9.1%) in the calcium carbonate group.

Conclusion: At one year follow up none of the differences between groups in new fracture rates of the spine were statistically significant.

Key Words: Osteoporosis, Compression fracture, Risedronate, Alendronate, Calcium carbonate

서 론

골다공증은 가장 흔한 대사성 골질환 중의 하나이며, 노인환자에서 흔한 질환이다. 이에 의한 척추의 변형이나 골격계의 다른 부위 골절이 증가와 연관이 많은 것으로 보고되고 있다.

골다공증성 척추골절이 발생하였을 때 골절의 치료는 골절의 예방과 치료로 나눌 수 있다. 골절의 예방은 골 밀도를 증가시킬 수 있는 약물의 사용과 적당한 음식, 운동을 하여 골 밀도를 증가시켜 골다공증에 의한 골절을 예방하는 것이 사회비용적인 면에서 볼 때 중요하다고 할

접수일 : 2009년 5월 19일, 게재확정일 : 2009년 6월 29일
교신저자 : 김 학 선
서울시 강남구 언주로 712
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 정형외과
TEL: 02-2019-3411 • FAX: 02-573-5393
E-mail: haksunkim@yuhs.ac

Correspondence to
Hak Sun Kim, M.D.
Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Yonsei University,
Gangnam Severance Hospital, PO Box 1217, Seoul, Korea
Tel: +82.2-2019-3411, Fax: +82.2-573-5393
E-mail: haksunkim@yuhs.ac

*제 16차 International Meeting on Advanced Spine Techniques (IMAST)
에 구연 발표하였음.

수 있다. 그러나 현실적으로는 거의 모든 환자가 고령임을 감안할 때 약물이 가장 중요한 방법이다.

골다공증에 대한 여러 가지 약물치료 효과에 대하여 연구가 시행되었다. 칼슘, 비타민 D, 에스트로젠,^{1,2)} 칼시토닌,³⁾ 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 부갑상선 호르몬, 불소,^{4,5)} 비스포스포네이트,⁶⁻⁸⁾ 티볼론 등을 이용한 여러 연구를 시행하여 골다공증에 의한 골 밀도 감소의 개선에 효과를 보고자 하는 여러 시도가 있어 왔다. 그 중에서도 여러 약물이 골다공증에 의한 척추 골절의 발생률을 낮춘다는 여러 가지 보고가 있어 왔다.^{2,4,6,8,9)}

골다공증에 의한 척추골절 중에서 방사선 검사에서 발견된 골절 중 약 삼분의 일에서만 증상을 보인다.¹⁰⁾ Liberman 등⁶⁾은 알렌드로네이트가 골 밀도가 낮은 여성 환자에서 방사선 검사에서 진단되는 척추의 골절을 감소시키고, 척추와 고관절에서 골 밀도를 증가시킨다고 보고하였다. 리세드로네이트도 골의 흡수를 막고 이로 인하여 골 밀도를 높이는 데 도움을 주는 것으로 알려져 있다. 약물치료로서 골다공증이 있는 환자를 대상으로 비스포스포네이트 약물의 효과에 대하여 여러 연구가 시행되었고 척추의 새로운 골절의 위험을 낮춘다고는 알려져 있으나 골다공증성 척추 압박 골절 환자에서 추체 성형술 및 풍선을 이용한 추체 확장 성형술을 시행한 이후 이러한 약물치료에 의하여 척추의 재골절률이 낮아지는 것에 관한 연구는 거의 알려져 있지 않아 이에 대한 연구를 시작하였다.

본 연구에서는 증상이 있는 척추의 압박골절로 인하여 병원을 내원한 환자 중에서 골절부위에 추체 성형술 및 풍선 추체 확장 성형술을 시행한 환자를 대상으로 비스포스포네이트 계열의 약물인 리세드로네이트와 알렌드로네이트와 칼슘 카보네이트를 투여한 그룹간의 척추의 재골절률을 조사하여 척추의 재골절의 위험을 감소시키는 것에 대한 임상적인 결과를 방사선학적인 발생률과 증상이 있는 척추 골절의 발생률을 조사하여 각각의 약물이 추체 성형술 및 추체 확장 성형술을 시행한 후 척추의 재골절 예방에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 6월부터 2007년 10월까지 본원에 척추 압박 골절로 입원하여 추체 성형술 및 풍선 추체 확장 성형술을 시행한 292명의 환자 중에서 1년 이상 추시 관찰이

가능하였던 199명의 환자를 대상으로 골다공증 약물치료를 하지 않은 군, 리세드로네이트를 투여한 군, 알렌드로네이트를 투여한 군과 칼슘 카보네이트를 투여한 군 등 총 4군으로 나누어 경과 관찰하면서 환자의 척추 재골절률을 조사하였다.

척추의 골절이 발생하여 추체 성형술 및 풍선을 이용한 추체 확장 성형술을 시행한 이후에 약물치료를 시작하였고 1년이 경과한 시점에서 외래 추시 하여 환자의 척추 재골절률을 방사선 검사와 문진을 통하여 조사하였다.

외래 추시 시에 증상이 없는 방사선학적인 골절률도 조사하기 위하여 방사선 촬영을 시행하였으며 척추 체를 전방, 중간, 후방으로 나누어 20% 혹은 4 mm의 압박이 있을 때를 기준으로 하여 방사선학적인 척추 골절로 진단하였고, 증상이 있는 골절은 방사선학적인 검사상에서 골절이 확인되었고 환자가 통증을 호소하였던 경우를 포함하였다.

위의 292명의 환자에서 약을 중복해서 사용한 경우, 스테로이드를 사용한 경우, 외래 추시기간이 1년 미만 이었던 경우, 환자가 사망한 경우는 제외하였다. 골다공증 약물치료를 하지 않은 군, 리세드로네이트를 투여한 군, 알렌드로네이트를 투여한 군과 칼슘 카보네이트를 투여한 군으로 나누어 나이, 성별, 키, 몸무게, BMI (Body Mass Index), 골절이 발생한 부위를 제외한 척추의 BMD (Bone Mineral Density)를 각각 조사하였다.

결과의 비교는 증상이 있었던 골절과 방사선 사진에만 보였던 골절을 나누어서 발생률을 비교하였다. 변수 간의 상관성 여부는 독립 t 검정을 이용하였고 4군과의 결과의 상관성여부는 카이 제곱 검정을 시행하였다(SPSS version 12.0 Win (SPSS, Inc, Chicago, IL)).

결 과

약물을 투여하지 않은 군, 리세드로네이트를 투여한 군, 알렌드로네이트를 투여한 군과 칼슘 카보네이트를 투여한 군 사이에서 나이, 성별, 키, 몸무게, BMI, BMD 등의 환자의 구성에서 특별한 차이는 보이지 않았다($p > 0.05$)(Table 1).

척추의 골절이 발생하여 추체 성형술 및 풍선을 이용한 추체 확장 성형술을 시행한 이후에 약물치료를 시작하였고 1년이 경과한 시점에서 외래 추시하여 조사한 환자의 척추 재골절은 방사선 검사상에서 골절이 있었던 경

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

	No medication (n=71)	Risedronate 35 mg (n=64)	Alendronate 70 mg (n=42)	Calcium carbonate 1,500 mg Cholecalciferol 400 IU (n=22)
Age (years)	75.5±8.7	74.8±9.3	78.4±9.5	74.4±8.7
Gender (M : F)	10 : 52	5 : 59	7 : 35	6 : 16
Height (cm)	158.0±7.3	152.7±8.4	153.9±8.8	156.1±6.9
Weight (kg)	56.6±8.3	52.2±8.3	57.0±9.1	51.1±7.0
BMI (kg/m ²)*	22.6±4.1	22.4±2.9	24.4±2.6	20.9±3.1
Initial BMD [†]				
Spine	-2.68±0.92	-2.78±0.99	-2.54±0.95	-2.63±0.89
Medication duration (years)		2.3±1.4	1.7±0.8	3.6±3.4
Precedures				
Kyphoplasty	59	52	38	19
Vertebroplasty	7	7	3	3

*BMI, body mass index; [†]BMD, bone mineral density.

Table 2. Fracture after Treatment of Osteoporosis

	No medication	Risedronate 35 mg	Alendronate 70 mg	Calcium carbonate 1,500 mg Cholecalciferol 400 IU	p-value
Spine Fx					
Morphogenic	19 (26.8%)	11 (17.2%)	8 (19.1%)	5 (22.8%)	0.419
Symptomatic	6 (8.5%)	4 (6.3%)	3 (7.1%)	2 (9.1%)	0.323

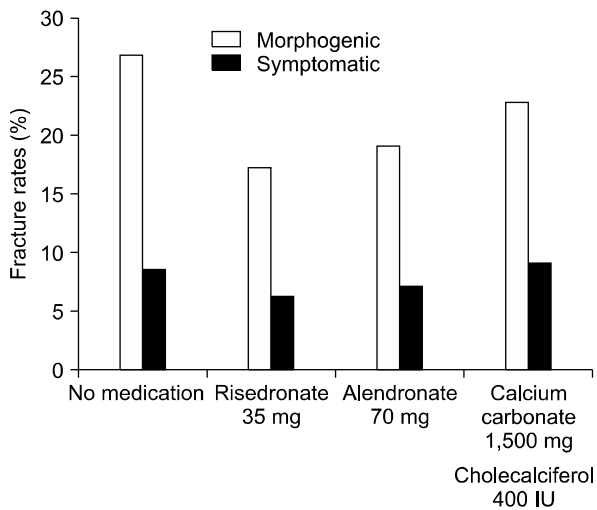


Fig. 1. Fracture rates after the treatment. There were no statistical differences between group in new fracture rates of spine for one year follow up ($p > 0.05$) in spite of some differences in terms of figures.

우가 약물을 투여하지 않은 군에서 19예(26.8%), 리세드로네이트를 투여한 군에서 11예(17.2%), 알렌드로네이트를 투여한 군에서 8예(19.1%) 칼슘 카보네이트를 투여

한 군에서 5예(22.8%)이었으며 증상이 있었던 척추골절은 약물을 투여하지 않은 군에서 6예(8.5%), 리세드로네이트를 투여한 군에서 4예(6.3%), 알렌드로네이트를 투여한 군에서 3예(7.1%), 칼슘 카보네이트를 투여한 군에서 2예(9.1%)이었다(Table 2, Fig. 1).

수치상으로는 약물치료를 하지 않은 군과 칼슘 카보네이트를 투여한 군에서 척추 재골절률이 높았고 알렌드로네이트와 리세드로네이트를 투여한 군에서 척추 재골절률이 낮았으나 통계학적으로 의미는 없었다($p > 0.05$).

고 찰

골다공증은 일상생활에서 가벼운 충격에 의해서 쉽게 골절이 일어날 수 있을 정도로 뼈가 약해져 있는 의학적인 상태를 의미한다. 골다공증에 의하여 대퇴근위부, 원위요골, 상완근위부 등의 여러 부위 골절이 발생할 수 있고 척추의 변형이나 골절의 증가와 연관이 많은 것으로 보고되고 있다.^{10,11)} 골다공증으로 인한 골절 중에서 척추골절이 차지하는 비율은 전체 골절의 50% 이상을 차지

할 정도로 높다.

골다공증에 의한 골절이 발생하여 적절한 치료를 하는 것 보다는 골절의 발생을 예방하는 것이 중요하다. 즉 골다공증 있는 환자에서 골절과 연관성이 있는 골 밀도를 높여 미연에 골절을 방지 할 수 있다. 이에 대한 방법으로 여러 가지 약물치료 효과에 대하여 연구가 시행되었다. 칼슘, 비타민 D, 에스트로젠,^{1,2)} 칼시토닌,³⁾ 선택적 에스트로젠 수용체 조절제, 부갑상선 호르몬, 불소,^{4,5)} 비스포스포네이트,⁶⁻⁸⁾ 티볼론 등을 이용한 여러 연구를 시행하여 골다공증에 의한 골 밀도 감소의 개선에 효과를 보고자 하는 여러 시도가 있어 왔다. 그 중에서도 여러 약물이 골다공증에 의한 척추 골절의 발생률을 낮춘다는 여러 가지 보고가 있어 왔다.^{2,4,6,8,9)}

현재까지 뼈의 흡수를 방지할 목적으로 사용되는 약제 중에서 여성호르몬과 같이 가장 연구가 많이 된 약물이 비스포스포네이트이며 비용 효과 면에서 널리 쓰이고 있는 약제이다. 비스포스포네이트는 파이로포스페이트(pyrophosphate)의 구조에서 가운데 있는 산소를 탄소로 치환한 구조를 가지고 있으며, 두 개의 측부 사슬을 다른 구조로 치환시켜 뼈의 칼슘에 대한 친화력을 더욱 강화시키고 다른 한쪽을 여러 화합물로 치환하여 골 흡수를 억제하는 효과를 증가시킬 수가 있다.¹²⁾ 파골 세포에 의하여 뼈의 흡수가 진행될 때 비스포스포네이트가 뼈에서 유리되어 국소적으로 높은 농도의 비스포스포네이트에 파골 세포가 노출되게 되고 이로 인해 세포 자멸사를 유도하여 파골 세포의 동원과 분화와 작용을 저하시켜 뼈 흡수를 방해하게 된다.

비스포스포네이트 계의 약물로 대표적인 것이 알렌드로네이트와 리세드로네이트이다. 알렌드로네이트는 가장 많이 사용되는 약제중의 하나이며 1995년 폐경 후 여성 골다공증의 예방과 치료, 남성 골다공증의 치료와 스테로이드 유발성 골다공증의 치료에 미국 식품의약국의 공인을 받았다.¹³⁾ 척추 골절 예방 효과에 대한 전향적 연구인 Fracture Intervention Trial 연구에서 55-81세 사이의 폐경 후 골다공증 환자 중에서 척추 골절이 있었던 환자 2,027명의 환자에서 47%의 척추골절 발생률 감소를 보였다.¹⁰⁾ Liberman 등⁶⁾은 알렌드로네이트가 골 밀도가 낮은 여성환자에서 방사선 검사에서 진단되는 척추의 골절을 감소시키고, 척추와 고관절에서 골 밀도를 증가시킨다고 보고하였다.

리세드로네이트는 폐경 후 골다공증의 예방과 치료, 스테로이드 유발성 골다공증의 치료에 사용하도록 미국 식품의약국에 승인을 받았다.¹⁴⁾ 리세드로네이트가 척추 골절에 미치는 영향을 연구한 VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate therapy)에서 3년 간 투여한 군에서 새로운 척추골절의 발생률이 41% 감소하는 것으로 알려졌다.¹⁵⁾ Kushida 등¹⁶⁾은 척추골절이 있었던 547명의 환자를 대상으로 리세드로네이트와 에티드로네이트를 투여한 군에서 4년 후 리세드로네이트를 투여한 군은 12.3%, 에티드로네이트를 투여한 군에서는 14.2%의 척추의 골절률을 보고하였다.

골다공증 환자를 대상으로 비스포스포네이트 계열의 약물이 척추의 재골절의 위험을 낮춘다고는 알려져 있으나^{6,7,10,13,15)} 골다공증성 척추 압박 골절환자에서 추체 성형술 및 풍선을 이용한 추체 확장 성형술을 시행한 이후 이러한 약물치료에 의하여 척추의 재 골절률이 낮아지는 것에 관한 연구는 거의 알려져 있지 않다는 점에서 본 연구의 의의가 있다.

본 연구에서는 환자를 골다공증 약물치료를 하지 않은 군, 리세드로네이트를 투여한 군, 알렌드로네이트를 투여한 군과 칼슘 카보네이트를 투여한 군 총 4군으로 나누었다. 그리고 이에 대한 척추체 성형술을 시행한 이후에 약물치료를 시행한 뒤 1년 간의 척추의 재골절률에 대하여 조사하였다. 4군의 환자에서 시행한 골 밀도 검사에서 통계학적으로 차이를 보이지 않았고 척추의 재골절률도 통계학적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 기존에 알려진 결과에 의하면 비스포스포네이트 계열의 약물은 척추골절이 있었던 환자를 대상으로 한 연구에서 척추의 골절률을 낮춘다고 보고되었으나 본 연구에서 알렌드로네이트와 리세드로네이트를 사용한 군에서 수치 상으로 약간 낮은 재골절률을 보였지만 통계학적으로는 의미 있는 차이를 보이지는 않았다.

본 연구가 후향적 연구이며, 환자의 수가 많지 않은 점, 골절이 발생하여 병원에 내원한 환자 중에서 추체 성형술 및 풍선 추체 확장 성형술을 시행했던 환자를 대상으로 하였고, 4군 사이에 환자의 수가 균일하지 못하였고, 일정 기간 동안 시행된 연구가 아니고 어느 정도의 일련의 기간 동안에 병원에 내원하여 순차적으로 시술을 받은 환자를 대상으로 하였기 때문에 이러한 요소들이 재골절률의 조사에 영향을 주었을 가능성이 있었다는 것, 환자가

척추 골절이 발생하여 척추체 성형술을 시행한 이후 최소 1년이 지난 시점에서 그 동안에 척추 골절이 있었는지에 대하여 조사하였으므로 약물에 따른 척추 골절 예방효과가 충분히 나타나기 전에 일어난 골절도 포함되었을 가능성이 있다는 점이 이 연구의 제한점이라고 할 수 있다. 그리고 실제적으로 추체 성형술 및 풍선 추체 확장 성형술을 시행한 환자에서 재골절률은 약물에 의한 예방효과보다는 이 시술로 인하여 척추의 역학적 상태가 변하여 발생하는 것과 연관성이 더 있을 것으로 생각되어 향후 이에 관한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

결론적으로 척추의 골절이 발생하여 통증 등의 증상이 있어 병원을 내원한 환자 중에서 추체 성형술 및 풍선을 이용한 추체 확장 성형술을 시행한 환자를 대상으로 약물치료를 하지 않은 군, 리세드로네이트를 투여한 군, 알렌드로네이트를 투여한 군과 칼슘 카보네이트를 투여한 군 사이에서 1년 추시 척추 재골절률에는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

감사의 글

본 논문은 연세대학교 산학협력연구비 3-2007-0045, 7-2007-0200, 7-2008-0153으로 이루어졌습니다.

참고문헌

1. Al-Azzawi F, Hart DM, Lindsay R. Long term effect of oestrogen replacement therapy on bone mass as measured by dual photon absorptiometry. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 294:1261-2.
2. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med*. 1992;117:1-9.
3. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ*. 1992;305:556-61.
4. Pak CY, Sakhae K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow release sodium fluoride: final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:401-8.
5. 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.
6. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995; 333:1437-43.
7. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorenson OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990;322:1265-71.
8. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990;323:73-9.
9. Cooper C, Melton LJ. Vertebral fractures. *BMJ*. 1992;304: 793-4.
10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet*. 1996;348:1535-41.
11. Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med*. 1992;326:357-62.
12. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka AA, Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373:231-41.
13. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1996;18:141-50.
14. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *pean Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res*. 2000;15:1006-13.
15. Reginster JY, Minne HW, Sørensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:83-91.
16. Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, et al. A

comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate

and etidronate: a randomized, double-masked trial. J Bone Miner Metab. 2004;22:469-78.

= 국문초록 =

목적: 본 연구에서는 증상이 있는 척추의 압박골절로 추체 성형술 및 풍선 추체 확장 성형술을 시행한 환자를 대상으로 그룹간의 척추의 재골절률을 조사하여 리세드로네이트, 알렌드로네이트, 칼슘 카보네이트 각각의 약물이 척추의 재골절 예방에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 2003년 6월부터 2007년 10월까지 척추 압박골절로 추체 성형술 및 풍선 추체 확장 성형술을 시행한 292명의 환자 중에서 추시 관찰이 가능하였던 199명의 환자를 대상으로 골다공증 약물치료를 하지 않은 군(n=71), 리세드로네이트를 투여한 군(n=64), 알렌드로네이트를 투여한 군(n=42)과 칼슘 카보네이트를 투여한 군(n=22) 등 4군으로 나누어 경과 관찰하면서 환자의 척추 재골절률을 조사하였다.

결과: 환자의 척추 재골절은 방사선 검사상에서만 골절이 있었던 경우가 약물을 투여하지 않은 군에서 19예(26.8%), 리세드로네이트 군에서 11예(17.2%), 알렌드로네이트 군에서 8예(19.1%) 칼슘 카보네이트 군에서 5예(22.8%)이었으며 증상이 있었던 척추골절은 약물을 투여하지 않은 군에서 6예(8.5%), 리세드로네이트 군에서 4예(6.3%), 알렌드로네이트 군에서 3예(7.1%), 칼슘 카보네이트 군에서 2예(9.1%)이었다.

결론: 골다공증 약물치료를 하지 않은 군, 알렌드로네이트 군, 리세드로네이트 군과 칼슘 카보네이트 군의 1년 추시 척추의 재골절률은 수치상으로는 차이를 보였으나 그 차이가 통계학적으로 의미는 없었다($p > 0.05$).

색인 단어: 골다공증, 압박 골절, 리세드로네이트, 알렌드로네이트, 칼슘 카보네이트