

# 비스포스포네이트를 복용한 폐경 여성에서 골 교체 지표와 연골표지인자의 측정

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원, 세브란스병원<sup>1</sup>, 산부인과

이경은 · 조시현 · 이미범 · 이해선 · 전영은 · 김선영 · 남안나 · 서석교  
김혜연<sup>1</sup> · 최영식<sup>1</sup> · 이병석

- Abstract -

## Assessment of Bone Turnover Markers and Serum Cartilage Marker in Postmenopausal Women with Bisphosphonate

Kyung Eun Lee, SiHyun Cho, Mi Bum Lee, Hye Sun Lee, Young Eun Chun, Sun Young Kim, Anna Nam, Seok Kyo Seo, Hye Yeon Kim<sup>1</sup>, Young Sik Choi<sup>1</sup>, Byung Seok Lee

Department of Obstetrics and Gynecology, Yongdong Severance Hospital, Severance Hospital<sup>1</sup>,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives:** This study was conducted to assess whether treatment with bisphosphonate affects the levels of bone turnover markers (urine deoxypyridinoline, serum osteocalcin) and cartilage turnover marker (serum cartilage oligomeric matrix protein, COMP).

**Methods:** 30 postmenopausal women within 1 year from the diagnosis of menopause were enrolled in our study. These patients were divided into bisphosphonate, or control groups according to the treatment they received. Blood samples for turnover markers were taken before the initiation of medication, after 3 and 6 months. Known bone markers such as serum osteocalcin, urine deoxypyridinoline and cartilage marker such as serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) were evaluated.

**Results:** 20 without severe hot flushes, but with osteoporosis or osteopenia received alendronate sodium 70 mg weekly regimen (BPN group) and 10 patients received no medication (control group). The mean osteocalcin levels and urine deoxypyridinoline levels were suppressed according to the treatment period in BPN group but not in control group. In BPN group, mean COMP levels remained similar at 0, 3 and 6 months with no statistical significance. However, mean COMP levels of BPN group were significantly decreased in comparison to the control after 6 months ( $19.08 \pm 7.44 \mu\text{g/mL}$  vs.  $22.50 \pm 6.93 \mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.022$ ). There existed significant correlations between osteocalcin, UDP and COMP ( $r=0.596$  between osteocalcin and UDP,  $r=0.431$  between UDP and COMP,  $r=0.341$  between osteocalcin and COMP).

**Conclusion:** Bisphosphonate significantly suppressed the excretion of bone turnover marker in the patients, but tended to decrease cartilage marker. These results indicate that the treatment with bisphosphonate not only favorably affect bone metabolism but also decrease cartilage turnover, with possible implication for improving osteoporosis and osteoarthritis in postmenopausal women.

[Korean Journal of Bone Metabolism, 15(1): 59-65, 2008]

**Key Words:** Osteoporosis, Bisphosphonate, Bone marker, Cartilage turnover, Menopause

## 서 론

최근 세계적으로 의학기술의 발달과 더불어 평균 수명이 연장되고 있으며 우리나라에서도 여성의 평균 수명이 75세를 넘어서고 있어 폐경 여성에 대한 적절한 관리가 필요한 실정이다<sup>(1)</sup>. 이 중 특히 주의되는 질환이 골다공증으로 골다공증을 잘 일으키는 인자로는 에스트로겐 결핍 이외에도 유전적 요인, 고연령, 저체중, 수유나 폐경 기간의 증가, 흡연, 음주, 칼슘과 비타민 D의 저섭취 등이 있다<sup>(2)</sup>.

폐경기 여성에서 골다공증과 관련된 골밀도의 손실은 이미 잘 알려진 사실이며, 이에 따른 비스포스포네이트 치료가 골밀도 및 골대사 표지인자에 미치는 영향에 대해서는 과거부터 많은 연구가 진행되어 왔다<sup>(3-5)</sup>. 비스포스포네이트는 질소를 포함하는 약제로서 파골세포 기능에 필수적인 메발론산 경로의 반응속도 제한과정 (rate-limiting step)을 억제하고<sup>(6)</sup>, 파골세포의 사멸을 촉진시키는 것으로 알려져 있으며, 폐경 후 여성에게서 비스포스포네이트의 사용은 요추 및 대퇴골을 포함한 비척추골의 골절 발생율을 감소시키며, 골밀도를 증가시킨다고 보고된 바 있다<sup>(7-9)</sup>.

퇴행성 관절염 등 폐경기 이후에 흔하게 보일 수 있는 관절 질환이 단순한 노화과정에서 나타나는 것인지 여성호르몬의 부족에 영향을 받는지는 논란의 여지가 있다. Mouritzen 등은 연골 마모시 방출되는 특정 단백질인 콜라겐 타입 2 C-텔로펩타이드 (Collagen type II C-telopeptide)가 폐경 후 급격하게 증가하는 것으로 보고한 반면<sup>(10)</sup>, Toshihisa 등은 폐경기 자체는 연골 콜라겐 파괴에 아무런 영향을 미치지 않는 것으로 보인다고 주장하고 있다<sup>(11)</sup>. 폐경 여성에서 비스포스포네이트의 사용이 골대사에 미치는 영향은 많이 연구되어져 왔으나 밀접한 관련이 있는 연골대사에는 어떠한 영향을 미치는지 임상적 연구결과는 많지 않다. 연골표지인자 (Cartilage oligomeric matrix protein, COMP)는 연골세포와 활막세포 등에서 주로 분비되는 당 단백질로서 연골의 대사상태를 반영하는 지표다<sup>(12)</sup>.

따라서, 본 연구에서는 비스포스포네이트를 복용하는 폐경 여성에서 골 교체 지표와 연골표지인자가 복용 기간에 따라 어떻게 변하는지 알아보고 궁극적으로 비스포스포네이트 치료가 골대사 및 연골대사에 미치는 영

향을 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2007년 1월부터 2007년 12월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 산부인과를 방문한 30명의 폐경 후 여성을 대상으로 진행되었다. 모든 대상 환자들은 폐경으로 진단 받고 1년 이내의 상태였고, 문진과 부인과 검진, 자궁경부 세포진 검사와 질식 초음파, 혈액 검사 (complete blood count/sequential multiple analysis), 호르몬 검사 (E2/FSH/LH), 소변 검사, 유방 촬영, 심전도, 골밀도 검사를 받았으며 환자들은 치료에 따라 비스포스포네이트 군과 대조군으로 나뉘었다. 현재 비타민 D, 혹은 비타민 D가 포함된 종합 비타민을 복용하고 있는 환자는 본 연구에서 제외하였다. 식도 공복을 지연시키는 식도 이상이 있거나 적어도 30분 이상 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자, 저칼슘혈증을 보이거나 비스포스포네이트에 과민증을 보이는 환자는 비스포스포네이트 군에서 제외하였다. 비스포스포네이트 군은 주 1회 70 mg의 알렌드론산나트륨 (alendronated sodium)을 투여받았다. 안면홍조 등의 전형적인 폐경 후 증후군의 증상들을 가진 환자는 호르몬 치료를 받기로 하여 본 연구에서 제외하였다.

### 2. 골 교체 지표 및 연골대사 표지인자 측정

전체 환자들은 치료 시작 전과 치료 시작 후 3개월과 6개월 후 골 교체 지표와 연골대사 표지인자를 측정하였다. 골 교체 지표는 골 흡수 지표로서 요 디옥시피리딘올린 (urine deoxypyridinoline, UDP), 골 형성 지표로 혈청 오스테오칼신 (osteocalcin)을 측정하였으며 연골표지인자는 연골대사 표지인자 (serum cartilage oligomeric matrix protein, COMP)를 측정하였다. 요 디옥시피리딘올린은 Enzyme immunoassay (Quidel, San Diego, USA)를 사용하여 측정되었고 요 크레아티닌 수치로 보정하였다. 연골대사 표지인자 (COMP) 수치는 ELISA 키트 (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, COMP Elisa, Human, Kamiya Biochemical Company, USA)를 사용하여 측정되었다.

### 3. 통계 분석

모든 측정의 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 대조군과 비스포스포네이트 군 간의 비교를 위해서

**Table 1.** Patients characteristics of study groups

	Bisphosphonate group (n=20)	Control group (n=10)	P value
Age (yrs)	56.6 ± 5.7	51.3 ± 3.2	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 2.1	23.8 ± 3.3	NS
Bone mass (T score)	-2.9 ± 0.88	-1.9 ± 0.9	< 0.05
Initial s-COMP (µg/mL)	19.08 ± 7.79	20.03 ± 8.50	NS
Initial s-osteocalcin (µg/mL)	11.05 ± 3.3	7.56 ± 3.2	< 0.05
Initial UDP (nMI/nM crea)	9.22 ± 4.2	12.36 ± 11.8	NS

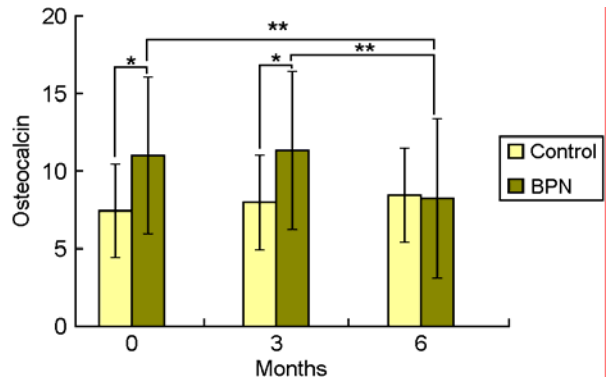
s-COMP: serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein  
s-osteocalcin: serum osteocalcin  
UDP: urine deoxypyridinoline  
NS: not significant

Mann-Whitney검정, ANOVA검정을 시행하였다. 두 군 간의 연관성을 알아보기 위해 Spearman correlation을 이용하였고, 통계 분석을 위해 SPSS 12.0을 사용하였으며, 통계적 유의성은 P값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

## 결 과

연구대상 환자 중 골다공증이 있는 20명의 환자들은 매주 70 mg의 알렌드론산나트륨을 투여받았다 (BPN group). 대조군으로 설정된 10명의 환자들은 아무런 치료도 받지 않았다. 평균 나이, BMI, 초기 혈청내 연골대사 표지인자 (COMP) 수치 및 초기 소변 내 요 디옥시 피리딘올린 (urine deoxypyridinoline, UDP) 수치들은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 골 질량 (Bone mass)은 대조군에서 유의하게 높았으며 오스테오칼신 값도 대조군에서 유의하게 낮았다 (Table 1).

대조군에서 0, 3, 6개월 시에 측정된 평균 오스테오칼신 값은 거의 비슷하였다 (7.56 ± 3.20 µg/mL, 8.0 ± 3.26 µg/mL, 8.50 ± 3.17 µg/mL, P=0.808). 비스포스포네이트 군에서는 0, 3, 6개월 시에 측정된 오스테오칼신 값은 각각 11.05 ± 3.3, 11.41 ± 3.37, 8.35 ± 3.0 µg/mL (P=0.007)으로 유의하게 감소하였다. 0개월과 3개월에 측정된 오스테오칼신 값은 대조군과 비스포스포네이트 군 간에 유의한 차이가 있었으나 (P=0.015, P=0.022), 6개월에 측정된 오스테오칼신 값은 두 군 간의 유의한 차이가 없었다 (P=0.948) (Figure 1).



**Figure 1.** Mean serum osteocalcin levels in bisphosphonate group and control group according to the treatment period

\* P < 0.05 using Mann-Whitney test

\*\* P < 0.05 using ANOVA, post-hoc test

BPN: Bisphosphonate group, Control: Control group

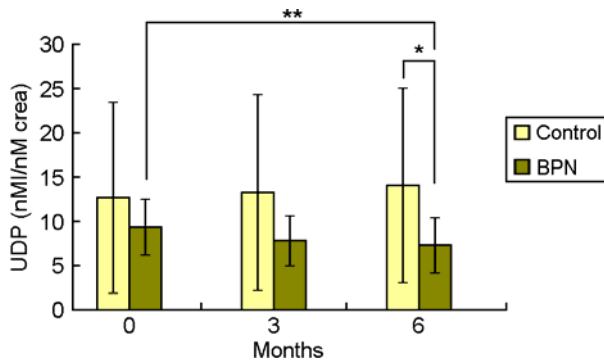
Data was expressed as mean serum osteocalcin level ± standard deviation.

오스테오칼신은 비스포스포네이트 군에서 0개월과 3개월 수치를 비교해 보았을 때 유의한 차이는 없었지만 (11.05 ± 3.3 vs. 11.41 ± 3.37 µg/mL, P=0.808), 3개월에서 6개월 후 측정된 값 사이에는 유의한 감소가 측정되었고 (11.41 ± 3.37 vs. 8.35 ± 3.0 µg/mL, P=0.027) 0개월에 측정된 값에 비해 6개월 후 측정된 값도 유의하게 감소하였다 (11.05 ± 3.3 vs. 8.35 ± 3.0 µg/mL, P=0.011) (Figure 1).

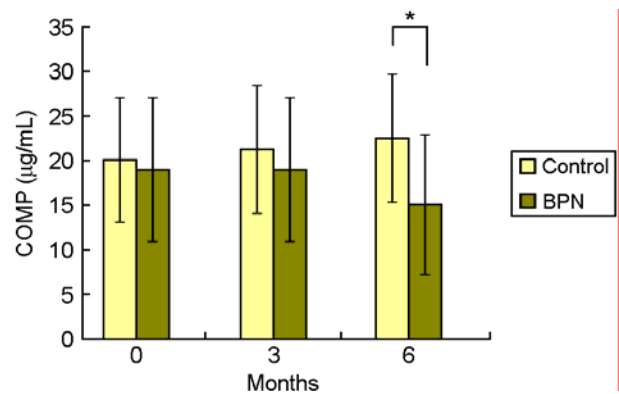
UDP 값은 0, 3, 6개월 시에 측정된 대조군의 평균값이 거의 비슷하였다 (12.36 ± 11.8 nMI/nM crea, 13.0 ± 11.9 nMI/nM crea, 13.80 ± 12.9 nMI/nM crea, P=0.966). 비스포스포네이트 군에서는 0, 3, 6개월 시에 측정된 UDP 값은 9.22 ± 4.2, 7.45 ± 3.0, 7.12 ± 3.1 nMI/nM crea였으며 P=0.003로 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 0개월과 3개월에 측정된 UDP 값은 대조군과 비스포스포네이트 군 간에 유의한 차이가 없었으나 (P=0.588, P=0.169) 6개월에 측정된 UDP 값은 두 군 간의 유의한 차이가 있었다 (P=0.002) (Figure 2).

UDP는 비스포스포네이트 군에서 0개월과 3개월 수치를 비교해 보았을 때 유의한 차이가 없었고 (9.22 ± 4.2 vs. 7.45 ± 3.0 nMI/nM crea, P=0.456), 3개월에서 6개월 후 측정된 값 사이에도 유의한 차이가 측정되지 않았으나 (7.45 ± 3.0 vs. 7.12 ± 3.1 nMI/nM crea, P=0.059) 0개월에 측정된 값에 비해 6개월 후 측정된 값은 유의하게 감소하였다 (9.22 ± 4.2 vs. 7.12 ± 3.1 nMI/nM crea, P=0.002) (Figure 2).

COMP의 경우 0, 3, 6개월 시에 측정된 대조군의 평균



**Figure 2.** Mean UDP levels in bisphosphonate group and control group according to the treatment period  
 \*  $P < 0.05$  using Mann-Whitney test  
 \*\*  $P < 0.05$  using ANOVA, post-hoc test  
 BPN: Bisphosphonate group, Control: Control group  
 UDP: Urine deoxypyridinoline  
 Data was expressed as mean UDP level  $\pm$  standard deviation.



**Figure 3.** Mean serum COMP levels in bisphosphonate and control group according to the treatment period  
 \*  $P < 0.05$  using Mann-Whitney test  
 BPN: Bisphosphonate group, Control: Control group  
 Data was expressed as mean serum COMP level  $\pm$  standard deviation.

COMP 값은 점점 증가하는 양상을 보였으나 그 차이는 유의하지 않았고 (20.03  $\pm$  8.50  $\mu\text{g/mL}$ , 21.30  $\pm$  7.30  $\mu\text{g/mL}$ , 22.50  $\pm$  6.93  $\mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.771$ ), 비스포스포네이트 군에서 0, 3, 6개월 시에 측정된 평균 COMP 값은 19.08  $\pm$  7.79, 19.07  $\pm$  7.79, 15.20  $\pm$  6.70  $\mu\text{g/mL}$ 였는데, 역시 투여 기간에 따른 평균 COMP 값의 변화는 유의하지 않았다 ( $P=0.153$ ). 0개월과 3개월에 측정된 COMP 값은 대조군과 비스포스포네이트 군 간에 유의한 차이가 없었으나 ( $P=0.588$ ,  $P=0.169$ ) 6개월에 측정된 COMP 값은 두 군 간에 유의한 차이가 있어 비스포스포네이트 군에서 의미 있게 감소되어 있었다 (22.50  $\pm$  6.93  $\mu\text{g/mL}$  vs. 15.20  $\pm$  6.70  $\mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.022$ ) (Figure 3).

비스포스포네이트 군에서 각각의 골 교체 지표와 연골표지인자 간의 상관 관계를 분석하였을 때, 오스테오칼신과 UDP 간에는 상관 계수 0.596으로 강한 양성 상관 관계가 있으며, COMP와 UDP의 경우  $r=0.431$ , COMP와 오스테오칼신의 경우는  $r=0.341$ 로 통계학적으로 의미 있는 양성 상관 관계를 보였다.

## 고 찰

골다공증은 골 미세조직이 파괴되고 골량이 감소함에 따라 골강도가 약해져 골절이 생기기 쉬운 질환으로, 골강도는 골밀도에 2/3 가량 좌우되고 나머지 1/3은 골질에 의해 결정되고 있으며 골강도를 측정하는 임상적 방법으로 골밀도를 측정하거나 생화학적 골 교체 지표를 이용

하여 골질을 측정하고 있다.

생화학적 골 교체 지표로는 bone specific alkaline phosphatase, osteocalcin, procollagen type I propeptide 등의 골 형성 지표와 hydroxypyridinium, cross-links of collagen pyridinoline, deoxypyridinoline, carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, amino-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen 등의 골 흡수 지표로 나눌 수 있다. 이런 골 교체 지표를 측정하여 확인한 결과 폐경으로 증가된 골지표를 생리적 수준으로 감소시키는 치료 방법이 바로 뼈의 질을 가장 잘 유지하는 것이라는 연구가 보고되었다<sup>(13)</sup>.

골 형성 지표 중 오스테오칼신 (osteocalcin)은 49개의 아미노산으로 이루어진 골 특이 단백질로, 골세포 간질의 비콜라겐성 단백질 중 하나이다. 또한, 주로 조골세포에서 생산되어 골세포의 기질에 축적되며, 이 때 일부가 혈중으로 방출되는데 이를 측정함으로써 골 형성의 정도를 예측하는 지표로 사용될 수 있다<sup>(14-16)</sup>. 골 흡수에 대한 표지물질로 pyridinoline (Pyr)과 deoxypyridinoline (D-pyr)이 있는데 이들은 교원질 분자들의 post-translational modification에 의해 합성되어 골 흡수 시 성숙한 collagen degradation에 의해 소변으로 배설되기 때문에 음식물에 영향을 받지 않아 골 흡수의 유용한 표지물질로 사용될 수 있다<sup>(17,18)</sup>. 골 교체 지표들이 증가할수록, 즉 골 교체가 증가할수록 골절위험도가 증가하는 것으로 알려져 있는데, 골 교체 지표 검사는 임상적으로 쉽게 시행될 수 있으나 음식 또는 운동 등의 영향을 많이 받고 환자

간 환자 내 오차가 클 뿐 아니라 일중 및 일간 변동이 심하고 정밀도가 떨어지는 문제가 있다<sup>(19,20)</sup>.

골다공증 약제 중 대부분이 골 흡수를 억제하는 약제로 대표적인 것이 칼시토닌과 비스포스포네이트 등이 있다. 여러 연구들에 따르면 비스포스포네이트 (Alendronate)를 이용한 치료를 한 경우 골 교체 지표는 유의하게 떨어졌다<sup>(3,4,21)</sup>. 김 등은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM) 제제인 raloxifen보다 alendronate로 치료한 군에서 골 교체 지표의 농도가 좀더 의미있게 크게 감소함을 보고하고 있다<sup>(22)</sup>. 본 연구에서는 비스포스포네이트를 투여한 후 3개월과 6개월 후에 오스테오칼신과 UDP 값을 측정하였다. 오스테오칼신은 비스포스포네이트 군에서 0개월에서 3개월에 측정하였을 때 유의하게 감소하지 않았지만 ( $P=0.808$ ), 3개월에서 6개월 후 측정된 값 사이에는 유의한 감소가 측정되었고 ( $P=0.027$ ) 0개월에 측정된 값에 비해 6개월 후 측정된 값도 유의하게 감소하였다 ( $P=0.011$ ). 또 0개월과 3개월에 측정된 오스테오칼신 값은 대조군보다 비스포스포네이트 군이 유의하게 높은 값을 보였으나 ( $P=0.015$ ,  $P=0.022$ ) 6개월에 측정된 오스테오칼신 값은 두 군 간의 유의한 차이가 없이 거의 비슷한 값을 보이고 있어 ( $P=0.948$ ) 오스테오칼신 값이 비스포스포네이트 군에서 시간이 지날수록 확실히 감소하고 있음을 알 수 있었다.

본 연구에서 UDP는 비스포스포네이트 군에서 0개월, 3개월, 6개월 측정 시 유의하게 감소하였다. 0개월과 3개월에 측정된 UDP 값은 대조군에 비해 비스포스포네이트 군이 낮기는 하였지만 유의한 차이가 없었으나 6개월에 측정된 UDP 값은 비스포스포네이트 군이 대조군보다 유의하게 낮았다. Adriana 등에 따르면 골 흡수 억제제를 골다공증 환자에게 사용하면 골 흡수 지표가 1~2개월 내에 감소하고, 이후 골 형성 지표가 감소한다고 하였지만<sup>(23)</sup>, 본 연구에서는 UDP와 오스테오칼신 모두 비스포스포네이트 군에서 0개월에서 3개월 사이에 유의하게 감소하지 않아 이를 확인할 수 없었다.

이제까지 여러 논문에서 폐경이 되면 콜라겐의 붕괴가 이루어지며 이와 관련되어 osteoarthritis가 증가함을 보고하였다<sup>(10)</sup>. Mouritzen 등은 연골이 마모되면 방출되는 특정 단백질인 콜라겐 타입 2 C-텔로펩타이드 (Collagen type II C-telopeptide)가 폐경 후 급격하게 증가하는 것으로 보고하였다<sup>(10)</sup>. 그러나 Toshihisa 등이 주장한 바에 따르면 폐경기 자체는 연골 콜라겐 파괴에 아무런 영향을

미치지 않는 것으로 보인다고 한다<sup>(11)</sup>. Toshihisa 등의 연구에서는 콜라겐 타입 2 C-텔로펩타이드의 농도를 폐경 전 여성과 폐경 후 여성에서 각각 측정하였는데, 두 그룹간에 콜라겐 타입 2 C-텔로펩타이드의 농도 차이가 없는 것으로 나왔다. 이 결과에 따라 Toshihisa 등은 골 교체 (bone turnover)는 폐경기를 지남에 따라 증가하지만 연골 교체는 폐경기와 상관 없다고 주장하였다.

대조군에서 COMP 값이 증가하는 데 반해 비스포스포네이트 투여 시  $P=0.153$ 이긴 하지만 3, 6개월이 지나면서 COMP 값의 증가가 억제되는 양상을 보이며, 치료 후 6개월 후 대조군과 비스포스포네이트 군을 비교하였을 때 비스포스포네이트 군의 COMP 값이 대조군보다 유의하게 낮음을 알 수 있었다. 다른 연구에서도 비스포스포네이트를 투여 시 cartilage loss를 막아준다는 결과를 볼 수 있었는데, Buckland-Wright 등의 저자들은 뚜렷한 연골 감소를 보이는 무릎 골관절염 환자들에게서 risendronate 15 mg/day를 투여하였을 때 연골하 골의 지주 구조가 유지되었으며 50 mg/day를 투여한 후 지주 숫자가 증가함을 보고하고 있다<sup>(24)</sup>. 또, Spector 등에 의하면 무릎의 골관절염이 있는 환자들을 대상으로 1년 전향적 연구를 한 결과 risendronate 5 mg를 준 그룹과 15 mg를 준 그룹이 대조군에 비해서 관절 구조와 증상들이 좋아졌음이 관찰되었다<sup>(25)</sup>. 특히 이들 연구들에서는 비스포스포네이트 용량을 증가하여 투여 시 연골 손실을 막아주는 효과가 더 증가하고 있다고 보고하고 있어 본 연구에서도 비스포스포네이트의 용량을 차등을 두어 COMP를 측정해 보는 후속 연구도 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 골대사 지표 및 연골대사 표지자를 3, 6개월 단위로 측정하였는데, 다른 연구는 1~2년 후 골대사 지표나 연골대사 표지자를 측정된 것과 비교해 볼 때 좀 더 긴 시간을 갖고 연구해야 할 것으로 보인다. 이와 더불어 본 연구에서는 대조군과 비스포스포네이트 군의 환자 수가 적어 이로 인한 바이어스로 인한 제한성을 가지므로 좀 더 많은 수의 환자를 포함하는 대규모 연구가 이루어져야 할 것이다.

## 결 론

비스포스포네이트는 투여받은 환자들에게서 골대사 표지자 및 연골표지인자의 분비를 억제시키는 것으로 알려져 있다. 본 연구에 따르면 비스포스포네이트 치료가

뼈의 대사에도 영향을 미칠 뿐만 아니라 연골의 교체도 감소시키는 것으로 보이므로 폐경 후 비스포스포네이트를 사용함으로써 골다공증 및 골관절염을 호전시킬 수 있을 것으로 기대된다. 앞으로 장기간에 걸친 비스포스포네이트가 골대사 및 연골대사에 미치는 영향에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구목적:** 본 연구에서는 비스포스포네이트를 복용하는 폐경 여성에서 골 교체 지표와 연골표지인자가 복용 기간에 따라 어떻게 변하는지 알아보고 궁극적으로 비스포스포네이트 치료가 골대사 및 연골대사에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

**방 법:** 본원 산부인과에 내원한 폐경기 여성 30명을 치료에 따라 비스포스포네이트 군과 대조군으로 나누었으며 치료 시작 전과 치료 시작 3개월, 6개월 후에 골 교체 지표와 연골표지인자를 측정하였다.

**결 과:** 골다공증이 있는 20명은 비스포스포네이트 군으로 분류되었고, 치료를 받지 않는 10명은 대조군으로 분류되었다. 요 디옥시피리디놀린과 혈청 오스테오칼신은 치료 기간이 지남에 따라 대조군에 비해 비스포스포네이트 군에서 낮아졌다. 비스포스포네이트 군에서 혈청 연골대사 표지인자 (COMP)는 치료 기간에 상관 없이 비슷한 값을 보였으나, 치료 후 6개월이 지난 후에는 대조군에 비해 유의하게 떨어졌다. 비스포스포네이트 군에서 요 디옥시피리디놀린과 혈청 오스테오칼신, 혈청 연골대사 표지인자는 유의한 상관 관계가 있었다.

**결 론:** 비스포스포네이트 치료가 뼈의 대사에도 영향을 미칠 뿐만 아니라 연골의 교체도 감소시키는 것으로 보이므로 폐경 후 비스포스포네이트를 사용함으로써 골다공증 및 골관절염을 호전시킬 수 있을 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

- 1) 오영림, 윤건배, 김형중, 이천준, 김성한, 김홍열. 갱년기 여성에서 호르몬 보충요법과 alendronate가 골대사 및 골밀도에 미치는 영향에 관한 연구. 대한폐경학회지 10:111-119, 2004
- 2) 김정구, 노재홍, 홍준석, 김석현, 최영민, 문신용, 이진

- 용. 폐경 후 골다공증의 위험인자에 관한 연구. 대한산부학회지 44:1621-1626, 2001
- 3) Benhaumou CL. *Effects of osteoporosis medications on bone quality, Joint Bone Spine* 74:39-47, 2007
- 4) Dufresne TE, Chmielewski PA, Mannhart MD, Johnson TD, Borah B. *Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by 3-D micro-computed tomography. Calcif Tissue Int* 73:423-432, 2003
- 5) Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Johnson TD, Mannhart MD. *Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Bone* 34:736-746, 2004
- 6) Heaney RP, Yates JA, Santana AC. *Bisphosphonate effects and the bone remodeling. J Bone Miner Res* 12:1143-1151, 1997
- 7) Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. *Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev* 23:508-516, 2002
- 8) Hauselmann HJ, Rizzoli R. *A comprehensive review of treatment for postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int* 14:2-12, 2003
- 9) Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Protas JA, McClung MR, Wasnich RD, Gilchrist NL, Sambrook P, Fogelman I, Krupa D, Yates AJ, Daifotis A, Fuleihan GE. *Alendronate in early postmenopausal women: Effects on bone mass during long term treatment and after withdrawal. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85:1492-1497, 2000
- 10) Mouritzen U, Christgau S, Lehmann HJ, Tanko LB, Christiansen C. *Cartilage turnover assessed with a newly developed assay measuring collagen type II degradation products: influence of age, sex, menopause, hormone replacement therapy, and body mass index. Ann Rheum Dis* 62:332-336, 2003
- 11) Toshihisa K, Masayo K, Kazuya N, Naoki I, Robin PA. *Influences of menopause, aging, and gender on the cleavage of type II collagen in cartilage in relationship to bone turnover. Menopause* 15:133-137, 2008
- 12) Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. *Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint disease. Arthritis Rheum* 43:953-968, 2000
- 13) Bauer DC, Sklarin PM, Black DM. *Biochemical markers of*

*bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 14:1404-1410, 1999*

- 14) 허민, 문영주, 임희순, 조현희, 김미란, 김은중, 김진홍, 김장흡. 폐경기 여성에서 Vitamin K<sub>2</sub> 단독 투여와 호르몬제 병용 투여가 골밀도 및 골대사에 미치는 영향. 대한폐경학회지 11:206-211, 2005
- 15) Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. *Origin of the Vitamin K dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. J Biol Chem 256:12760-12766, 1981*
- 16) Dermas PD. *Biochemical markers of bone turn over. I: Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. Am J Med 95:11s-16s, 1993*
- 17) *Pyridinium cross-links as markers of bone resorption (Editorial). Lancet 340:278-279, 1992*
- 18) Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J. *Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: Correlation with bone histomorphometry. Journal of Bone and Mineral Research 8:127-132, 1993*
- 19) Garnero P, Jausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. *Marker of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 11:1531-1538, 1996*
- 20) Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH 3rd, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, Kleerekoper M, Watts NB, Bell NH. *Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporos International 11:467-480, 2001*
- 21) Dufresne TE, Chmielewski PA, Mannhart MD, Johnson TD, Borah B. *Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by 3-D micro-computed tomography. Calcif Tissue Int 73:423-432, 2003*
- 22) 김청미, 이병석, 조시현, 이상희, 정다정, 박주현, 박기현, 조동제. 폐경 후 골다공증 여성에서 Raloxifene과 Alendronate가 골대사에 미치는 효과의 비교 연구. 대한폐경학회지 11:37-42, 2005
- 23) Adriana BCM, Rosemary H, Richard E. *Monitoring Alendronate therapy for osteoporosis. J Bone Miner Res 14:602-608, 1999*
- 24) Buckland-Wright JC, Messent EA, Bingham CO III, Ward RJ, Tonkin C. *A 2 yr longitudinal radiographic study examining the effect of a bisphosphonate(risedronate) upon subchondral bone loss in osteoarthritic knee patients. Rheumatology 46: 257-274, 2007*
- 25) Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC, Garnero P, Cline GA, Beary JF, Valent DJ, Meyer JM. *Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. Arthritis Res Ther 7:R625-633, 2005*