

대퇴골 간부 부전 골절과
비스포스포네이트의
관계에 대한 임상적 고찰

연세대학교 대학원
의 학 과
심 동 식

대퇴골 간부 부전 골절과
비스포스포네이트의
관계에 대한 임상적 고찰

지도교수 양 규 현

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

심 동 식

심동식의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2008 년 12 월

감사의 글

이 논문이 나오기 까지 많은 가르침으로 지도해 주신 양규현 교수님께 감사드립니다. 또한 연구가 진행되는 동안 음으로 양으로 도와주신 양익환 교수님, 그리고 바쁘신 중에도 꼼꼼히 검토해 주시고 임상의로서 생각지 못한 부분들을 지도해 주신 해부학 교실 이혜연 교수님께 감사드립니다.

저를 정형외과의사로 만들어주신 한수봉 교수님, 박희완 교수님, 김성재 교수님 이하 정형외과학 교실 모든 교수님들께도 제자로서 감사의 말씀을 올립니다.

저를 낳으시고 항상 사랑과 정성으로 지켜봐 주시는 부모님, 사위를 아들처럼 사랑해 주시는 장인.장모님, 부족한 남편을 신뢰하는 아내 미혜와 귀여운 아들 우현에게도 감사와 사랑을 전하고 싶습니다.

항상 공적으로나 사적으로나 지원과 격려를 아끼지 않는 대학.의국 동기 선후배들과 어릴 적부터 함께 자라온 친구들에게도 깊은 감사를 드립니다.

그외 저를 기억해주시는 모든 분들께 감사드립니다. 지금의 제가 있는 것은 여러분들 덕분입니다.

저자 씬

<차례>

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	4
1. 연구대상	4
2. 연구방법	5
3. 통계처리	6
III. 결과	6
1. 대퇴골 간부 부전 골절 환자 분석	6
2. 대퇴골 간부 부전 골절과 비스포스포네이트 복용과의 연관성	10
IV. 고찰	13
V. 결론	16
참고문헌	17
영문요약	20
게재 리스트	23

그림 차례

그림 1. 대퇴골 간부 부전 골절 환자의 골절 부위 수술 후 방사선 사진.....	5
그림 2. 대퇴골 간부 부전 골절 환자의 내원 당시 방사선 사진.....	8
그림 3. 대퇴골 간부 부전 골절 환자의 반대측 대퇴골의 가골절 방사선 사진.....	9
그림 4. 대퇴골 간부 부전 골절 환자의 방사선 사진 및 전신 골주사 검사 사진.....	10
그림 5. 골절군-대조군의 연령별 분포.....	11
그림 6. 골절군-대조군의 대퇴골 경부 골밀도 분포....	11
그림 7. 골절군-대조군의 비스포스포네이트 복용 기간 분포.....	12
그림 8. 비스포스포네이트 복용 기간에 따른 골절군-대조군 비교.....	13

표 차례

표 1. 대퇴 간부 부전 골절 환자 분포	7
------------------------------	---

국문요약

대퇴골 간부 부전 골절과 비스포스포네이트의 관계에 대한 임상적 고찰

목 적 : 비스포스포네이트는 골흡수를 억제하여 골량을 증가시키고 골다공성 골절을 효과적으로 예방하는 약물로 사용되어 왔으나 최근 장기간의 비스포스포네이트 사용이 골의 기계적 강도를 저해하거나 대퇴골의 저에너지 골절과 관계가 있다는 보고가 있다. 본 연구에서는 노령층에서 대퇴골 간부 부전골절의 양상을 분석하여 원인과 기전을 규명하고 골다공증 치료제인 비스포스포네이트와의 연관성을 중점적으로 검토하고자 하였다.

대상 및 방법 : 2002년 1월부터 2008년 6월 사이에 내원하여 대퇴골의 부전골절로 진단 및 치료 받은 8명의 환자를 대상으로 하여 골절 발생의 양상, 치료 및 경과에 대해 분석하였으며 이 중 비스포스포네이트를 복용한 대퇴골 부전 골절 환자 7명을 골절군으로 하고 동일 기간 비스포스포네이트를 복용하면서 대퇴골에 골절이 없었던 환자 41명을 대조군으로 하여 환자-대조군 연구를 통해 비스포스포네이트와의 연관성에 대해 분석하였다.

결 과 : 8명의 대퇴골 부전 골절 환자 중 편측의 골절 후 수술한 3례, 편측 골절 후 수술했고 반대편은 가골절인 2례,

편측의 골절 후 수술 시행하고 반대편에서 비후성 변화가 나타난 경우가 2례, 양측 골절 후 양측 수술한 1례가 확인되었으며 부전 골절부는 외측 피질의 비후성 변화, 단순 횡형 혹은 사선형의 골절선, 골절부 내측 피질부 돌출의 공통된 소견을 보였다. 대퇴골 경부 골밀도는 평균 T-score -2.9였으며, 비스포네이트제제 투여자는 8명 중 7명이었고 1명은 골다공증 치료를 하지 않았다. 환자-대조군 연구상 6년 이상 비스포스포네이트를 복용한 경우에 그보다 단기간으로 복용한 경우보다 대퇴골 간부 부전 골절과 유의한 상관관계가 있었다.

결 론 : 스트레스 골절의 하나인 부전 골절은 기계적으로 약화된 골에 정상적인 부하가 가해질 때 발생하는 저에너지 손상으로서, 여러가지 위험인자에 의해 여러 부위에서 발생할 수 있다. 일반적으로 낙상에 의한 취약골절은 대퇴골 경부나 전자부에 발생하나 대퇴골 간부에 발생하는 부전골절은 대퇴골 외측부 피질 비후성 변화 또는 가골절, 단순 횡형 혹은 사선형의 골절 형태, 골절부 내측 피질의 돌출 등을 특징으로 하며 이는 장기간 미세 골절과 재형성과정이 반복된 것을 암시한다. 골다공증 치료로 비스포스포네이트를 6년 이상 사용할 경우 대퇴골 부전 골절과 유의한 상관 관계가 있었으며 장기간의 비스포스포네이트 사용에 있어서 주의를 요할 것을 제시한다.

핵심되는 말 : 대퇴골, 부전골절, 저에너지 손상, 비스포스포네이트

대퇴골 간부 부전 골절과 비스포스포네이트와의 관계에 대한 임상적 고찰

<지도교수 양 규 현>

연세대학교 대학원 의학과

심 동 식

I. 서론

스트레스 골절은 골에 과도한 부하가 반복적으로 가해질 때 발생하는데 정상적인 골에 비정상적인 부하가 주어질 때 생기는 피로 골절과 강도가 저하된 골에 정상적인 또는 일상적인 외력으로 발생하는 부전 골절로 구분할 수 있다. 골의 강도가 약해져 있는 경우 작은 외상에 의해서도 쉽게 골절이 일어나게 되며 치료 방법이나 예후에 있어서 정상골의 골절과는 차이를 보인다. 부전 골절은 주로 폐경후 골다공증을 가지고 있는 고령의 여성에서 주로 호발한다. 부전 골절의 위험 인자로는 골다공증, 골연화증, 부갑상선 기능 항진증, 류마티드 관절염, 불소 치료, 당뇨, 섬유성 골이형성증, 파제트병, 골형성 부전증, 방사능과 기계적인 요소 등이 있다¹. 부전 골절은 골반환과 천골에 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며 하지에서는 덜 흔하게 발생하나 대퇴골 경부와 경골에서도 발생하는 사례가 보고된 바 있다².

비스포스포네이트제제는 골흡수를 억제하여 폐경 후 골다공증 환자에서 척추 및 대퇴골 경부의 골밀도를 증가시키고 골절 위험을

감소시키는 것으로 알려져 왔다³. 그러나 장기간의 비스포스포네이트 사용은 정상 상태든 비정상 상태든 골교체를 감소시키기 때문에 골의 기계적 강도를 저해하거나⁴ 대퇴골에 있어 저에너지 골절을 증가시킨다는 보고가 있다⁵.

이에 본 연구에서는 대퇴골 간부 부전 골절의 양상과 특성을 조사해보고 골다공증 치료제인 비스포스포네이트와의 연관성을 환자-대조군 연구를 통해 분석하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

2002년 1월부터 2008년 6월 사이에 내원하여 대퇴골의 부전골절로 진단 및 치료 받은 환자 8명을 대상으로 하였다. 부전 골절은 골절부 외측 피질골의 비후성 변화나 가골절(pseudofracture)이 형성되어 있는 경우로 정의하였다(그림 1). 대조군은 동일 기간에 본원에 내원한 환자 중 비스포스포네이트를 복용하면서 대퇴골에 골절이 없는 환자들 중 병적 골절을 유발할 수 있는 악성 종양이나 골대사에 영향을 미칠 수 있는 대사성 질환 등을 가지고 있는 환자를 제외한 41명을 대상으로 하였다. 골절군이 모두 여성이었기 때문에 남성은 대조군에 포함시키지 않았다. 대조군의 대퇴골의 병변 유무는 전신 골 주사 검사상 대퇴골의 열소(hot uptake) 유무로 확인하였다. 비교하려는 군 간의 골밀도 비교를 위해 대퇴골 경부 골밀도(T-score)를 측정하였으며 비스포스포네이트의 복용여부와 종류, 기간은 의무기록과 전화 설문을 통해 조사하였다.

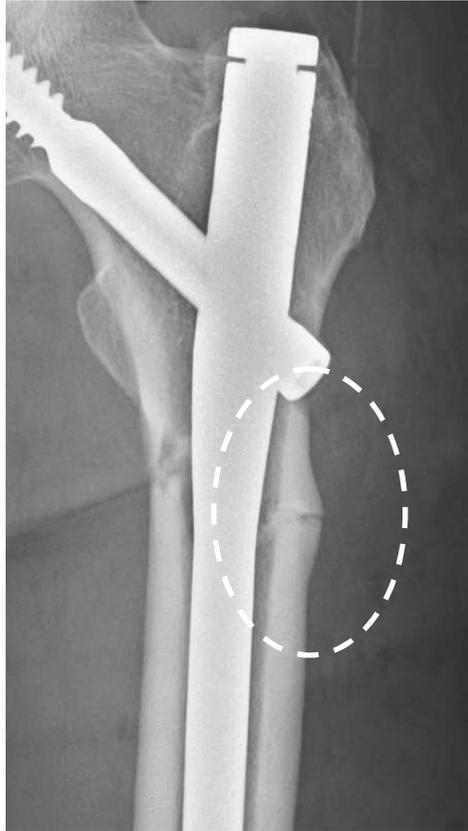


그림 1. 대퇴골 간부 부전 골절 환자의 골절 부위 수술 후 방사선 사진. 67세 여자 환자로 10년 간 천식치료를 위해 스테로이드를 복용하였으며 골다공증의 예방을 위하여 알렌드로네이트를 10년 간 복용하였다. 가벼운 낙상 후 대퇴골 간부 근위부 골절이 발생하여 도수 정복 후 금속정으로 내고정 하였는데 외측 피질의 비후성 변화와 가골절이 있었던 것으로 추정되는 병소가 발견되었다.

2. 연구방법

대퇴골 간부 부전 골절 환자들의 골절기전, 성별, 과거력, 발병기전

등을 토대로 골절 발생의 원인과 양상에 대해 분석해 보고 치료 방법 및 경과에 대해 조사하였다.

또한 대퇴골 간부 부전 골절 환자들과 같은 조건하에서 비스포스포네이트를 복용한 다른 골다공증 환자들과 비교하여 이들 집단 간에 어떠한 차이가 있는지 후향적 환자-대조군 연구로 분석하였다. 환자군은 대퇴골 간부 부전 골절을 가진 환자 중 비스포스포네이트제제 복용 병력이 있는 환자 7명 만을 대상으로 하였다. 골절군과 대조군으로 구분하여 비스포스포네이트를 특정 기간을 기준으로 그 이상과 미만 복용했을 때 골절유무와의 상관관계를 분석하였다.

3. 통계처리

연령, 대퇴골 경부 골밀도의 분석에는 Mann-Whitney 분석법을 사용하여 비교하려는 군 간에 통계학적 차이가 있는지 알아보았으며, 골절여부와 비스포스포네이트 복용 기간과의 관계는 Fisher의 직접 확률법(Fisher's exact test)을 시행하여 분석하였다. 통계학적 분석은 SPSS for Windows(ver 15.0)를 이용하였으며, 유의 수준은 0.05 이하로 하였다.

III. 결과

1. 대퇴골 간부 부전 골절 환자 분석

8명의 환자 모두 여성이었으며, 연령은 67~90세로 평균 76.4세였다. 수상 원인은 8례 모두 낙상이었다. 편측의 골절 후 수술한 3례, 편측

골절 후 수술을 시행 받고 반대편 대퇴골 간부에 가골절이 있었던 2례, 편측의 골절 후 수술을 시행 받고 반대편 대퇴골에 비후성 변화가 나타난 2례, 양측 골절 후 양측 대퇴골 골절을 수술한 1례가 확인되었다(표 1).

표 1. 대퇴골 간부 부전 골절 환자 분포

No	Sex	Age (Yr)	Medication (Yr)	Fracture		Operation
				Right	Left	
1	F	67	3	Fracture	Fracture	IM nailing ¹ (both)
2	F	75	0.7	Pseudofracture	Fracture	IM nailing(left)
3	F	74	6	Cortical hypertrophy	Fracture	IM nailing(left)
4	F	90	9	Pseudofracture	Fracture	IM nailing(left)
5	F	77	0	(-)	Fracture	MIPO ² (left)
6	F	80	7	(-)	Fracture	IM nailing(left)
7	F	67	10	Cortical hypertrophy	Fracture	IM nailing(left)
8	F	81	10	(-)	Fracture	IM nailing(left)

¹ intramedullary nailing

² minimally invasive plate osteosynthesis

치료는 7례에서 비관혈적 도수정복 및 골수강 내 금속정을 이용한 내고정술을 시행하였고 1례에서 잠김 압박 금속판(locking compression plate)을 이용한 MIPO(minimally invasive plate osteosynthesis) 수기를 시행하였으며 모든 수술은 한 의사에 의해 시행되었다. 골절 당시

대퇴골 경부 골밀도(T-score)는 평균 $-2.9(-4.4\sim-1.1)$ 였으며 7명의 환자에서 비스포스포네이트제제를 복용한 것이 확인되었으며 평균 6.5년(8개월~10년) 사용하였고 1명(환자 5)은 골다공증 치료를 받은 적이 없었다.

모든 환자의 대퇴골 부전 골절 부위에서 골절부 외측 피질의 비대, 단순 횡형 혹은 사선형의 골절선, 골절 내측 부위의 돌출(beak) 형태가 관찰되었다(그림2).

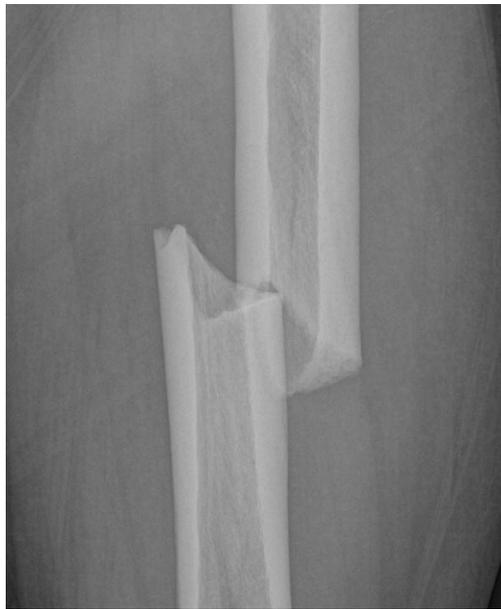


그림 2. 대퇴골 간부 부전 골절 환자의 내원 당시 방사선 사진. 6년간 알렌드로네이트를 복용한 74세 여자 환자로 좌측 대퇴골 간부의 단순 사선형 골절과 함께 외측 피질의 비대와 골절 원위부 내측 피질의 돌출 소견이 관찰되었다.

환자 1은 3년간 리세드로네이트를 복용한 상태에서 우측 대퇴골 간부 골절이 발생하여 골수강 내 골수정을 이용한 내고정술을 시행한 후

골유합을 얻었으나 2년 후 반대쪽인 좌측 대퇴골 간부 및 경부 골절로 골수강 내 골수정과 나사못을 이용한 내고정술로 치료되었다. 환자 2와 4의 경우 모두 좌측 대퇴골 간부 골절로 내원하였으며 우측 대퇴골 방사선 검사에서 대퇴골 간부에 가골절이 형성된 경우였다(그림 3). 가골절은 대퇴골 간부 중간부위 외측 신연측에서 관찰되었다. 두 환자 모두 부전 골절 부위에 골수강 내 골수정을 이용한 내고정술을 시행하였는데, 환자 2는 술후 6개월에 불유합 소견을 보여 자가 장골 이식술 시행 후 골유합을 얻었으며 반대쪽 가골절 부위는 모두 보존적 치료를 시행하였다.



그림 3. 대퇴골 간부 부전 골절 환자의 반대측 대퇴골의 가골절 방사선 사진. 90세 여자 환자로 9년간 골다공증의 치료로 알렌드로네이트를 복용하였으며 좌측 대퇴골 간부 부전 골절로 골수강내 금속정으로 내고정하였고 반대측인 우측 대퇴골 간부에도 골절전 병소(prefracture lesion)로 분류될 수 있는 가골절이 관찰되었다.

환자 3과 7의 경우 모두 좌측 대퇴골 간부 골절로 내원하였으며 우측 대퇴골 방사선 검사에서 대퇴골 외측 신연측 피질의 비후성 변화가 관찰되었다. 두 환자 모두 부전 골절 부위에 골수강 내 골수정을 이용한 내고정술을 시행하여 골유합을 얻었다.

환자 5, 6과 8은 좌측 대퇴골 간부에서 부전 골절이 발생하였으며 골수강 내 금속정을 이용한 내고정술 또는 MIPO 수기로 치료되었다. 모든 환자에서 전신 골주사 검사를 시행하였으며 부전 골절(골절측)과 가골절 부위(정상측)에서 열소가 확인되었다. 2례에서 골절 반대쪽 대퇴골의 피질에 비후 소견이 있었으며 해당 부위에 열소가 관찰되었으나(그림 4) 다른 4명의 환자에서는 건측에 열소는 발견되지 않았다.

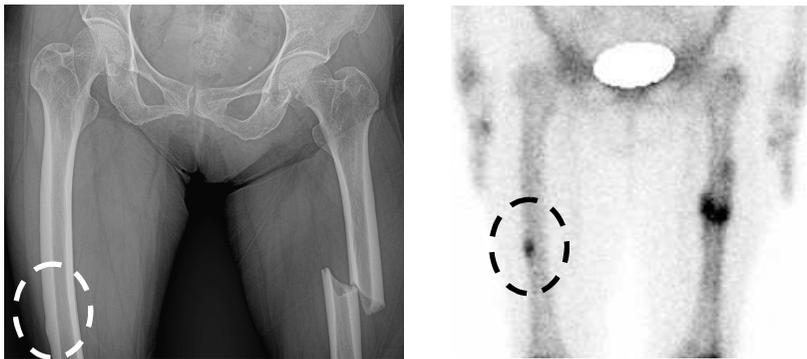


그림 4. 대퇴골 간부 부전 골절 환자의 방사선 사진 및 전신 골주사 검사 사진. 좌측 대퇴골 간부 부전 골절로 내원한 74세 여자 환자로 좌측 대퇴골 부전 골절 부위와 우측 대퇴골 간부 피질의 비후성 변화가 있는 부위에서 각각 열소가 관찰되었다.

2. 대퇴골 간부 부전 골절과 비스포스포네이트 복용과의 연관성

비스포스포네이트 복용이 대퇴골 간부 부전 골절에 미치는 영향을

알아보기 위해 비스포스포네이트제제 복용자를 대상으로 복용 기간을 구분하여 분석해보았다. 골절군은 7명으로 평균 78.3세(67~90세), 대조군은 41명으로 평균 75.9세(57~97세)로 두 군의 연령의 차이는 없었으며($p=0.091$) 분포는 다음과 같았다(그림 5).

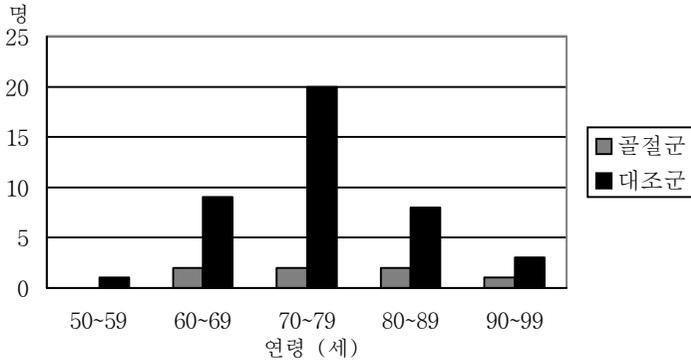


그림 5. 골절군-대조군의 연령별 분포

대퇴골 경부 골밀도는 골절군 평균 T-score $-2.7(-4.4\sim-1.1)$, 대조군은 $-3.6(-4.7\sim-2.4)$ 로 모든 환자가 골감소증 또는 골다공증에 해당하였으며 두 군 사이의 통계학적인 차이는 없었다($p=0.074$)(그림 6).

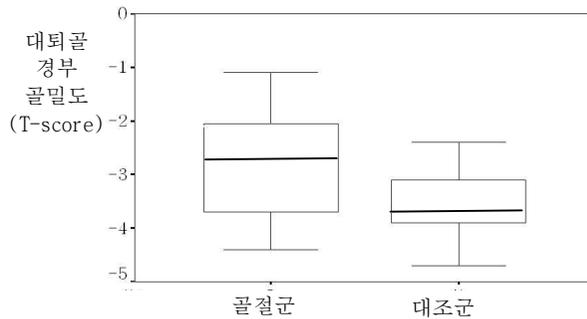


그림 6. 골절군-대조군의 대퇴골 경부 골밀도 분포

비스포스포네이트 복용 기간은 골절군은 평균 6.5년(8개월~10년), 대조군은 평균 4년(10개월~10년)으로 골절군이 오래 복용한 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.056$)(그림 7).

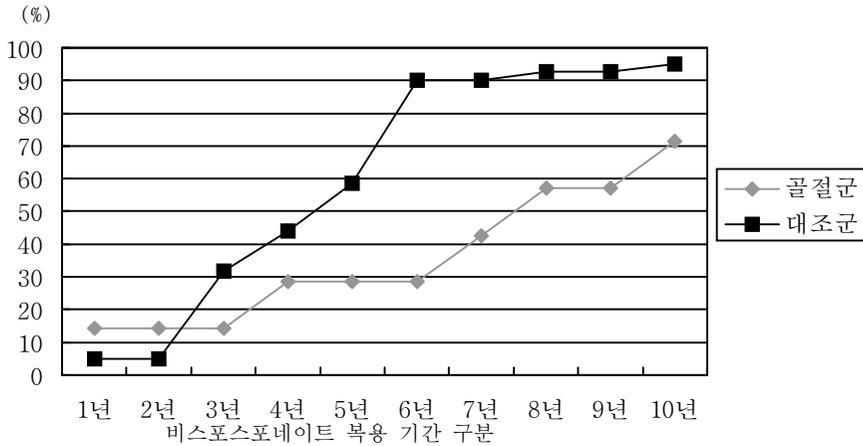


그림 7. 골절군-대조군의 비스포스포네이트 복용 기간 분포. 특정 시점을 기준으로 그 기간까지 약을 복용한 환자수를 누적하여 해당군의 전체 환자수로 나눠서 그 비율을 계산하였다.

특정한 복용 기간을 기준으로 그보다 짧은 기간 복용한 경우와 장기간 복용한 경우로 구분하여 교차비(odds ratio)를 산출하였다. 복용 기간을 1, 2, 3, 4, 5년을 기준으로 각각 구분하여 분석한 경우 대퇴골 부전 골절 여부와 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다. 6, 7, 8, 9, 10년을 기준으로 분석하였을 경우에는 각각의 기간보다 장기간 복용한 경우가 그보다 단기간 복용한 경우보다 대퇴골 부전 골절이 나타날 확률이 유의하게 높은 것으로 나타났으며 6년을 기준으로 했을 때 교차비가 가장 크게 산출되었다. 즉, 6년 이상 비스포스포네이트를 복용한 환자는 6년 미만 복용한 환자에 비해 대퇴골 부전 골절이 발생했을 가능성이 23배이며 이는 통계적으로

유의하였다($p=0.001$)(그림 8).

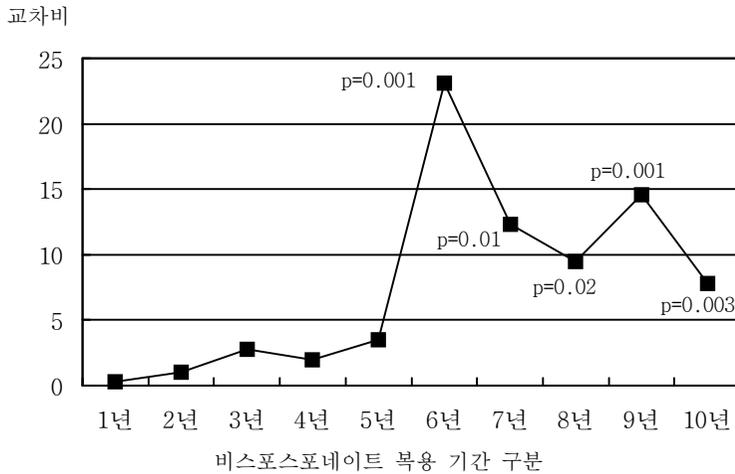


그림 7. 비스포스포네이트 복용 기간에 따른 골절균-대조군 비교. 가로축의 각 시점을 기준으로 교차비를 나타내며 6, 7, 8, 9, 10년을 기준으로 분석하였을 때 통계적으로 유의하였다.

IV. 고찰

골은 일상생활에서 가해지는 부하에 의해 수시로 미세손상을 받는다⁶. 이러한 손상은 파골세포의 골흡수와 골모세포의 골형성을 유도하여 골재형성 과정이 진행되며, 이러한 조화(coupling)는 미세손상을 회복하고 골의 항상성을 유지하는데 필요하다. 따라서 비스포스포네이트제제에 의한 지나친 골흡수의 저하는 골형성의 저하를 초래할 수 있다. 비스포스포네이트 제제는 골과 친화력이 매우 강하여 일단 결합하면 제거시까지 장기간 잔존하는 것으로 알려져 있다. 파골세포가 골에 침착한 비스포스포네이트를 탐식할 때

비스포스포네이트는 파골세포의 활성을 떨어뜨리고 세포자멸사를 유도하여 골흡수를 저해하는 것으로 알려져 있다⁷. 단기 투여시에는 골절 치유에 영향을 미치지 않으며 외고정 장치 등을 이용한 고정시에도 외고정에 다른 부하 차폐현상(stress-shielding effect)을 효과적으로 방지하는 것으로 보고되었다. 그러나 장기 투여시에는 골에 비정상적인 침착으로 인한 골 조직의 약화가 우려되며 이런 현상은 골밀도가 증가하여도 발생할 수 있다는 것이 불소를 이용한 실험에서도 입증된 바 있다⁸. 장기간의 비스포스포네이트 치료로 골의 미세손상이 증가하는 현상은 동물실험에서도 증명된 바 있으며 이는 골교체의 감소로 인한 것인데 무기질화도 증가하게 된다^{9,10}. Odvina 등은 장기간의 알렌드로네이트를 사용한 후 발생한 골절환자에서 골교체율이 심하게 저하되어 있음을 병리 형태학적으로 증명하였으며 이러한 환자에서 골절 치유도 저하되어 있다고 보고하였다¹¹. 또한 양 등은 쥐를 이용한 동물 실험에서 고용량의 파미드로네이트를 투여하여 정상 대퇴골의 기계적인 강도가 감소함을 발표한 바 있으며 이는 비스포스포네이트가 파골세포의 골흡수를 억제하여 미세균열이 치유되는 골재형성을 차단하기 때문이라고 알려져 있다¹².

이와 같이 장기간 비스포스포네이트 투여에 따른 부전 골절 발생 가능성은 이미 수 년 전부터 예견되었고 Goh 등은 알렌드로네이트를 장기간 사용한 환자에서의 대퇴골 전자하 골절 증례를 보고하며 장기간의 알렌드로네이트 사용에 주의를 요할 것을 제시한 바 있다⁵. Lenart 등도 대퇴골 간부에 횡형 또는 짧은 사선상 골절이 관찰되는 특이한 형태의 부전 골절이 알렌드로네이트의 장기 투여자에게서 발생할 수 있다고 경고하였다¹³. Kwek 등은 알렌드로네이트 복용 후 발생한 대퇴골 전자하 골절 17례를 보고하며 대퇴골 외측부 피질

비후성 변화, 단순 횡형 골절 형태, 골절부 내측 피질의 돌출이 특징적인 소견이라고 하였고 9례에서 반대측 대퇴골에서 골절 또는 피질 비후성 변화를 동반하는 ‘양측성 현상’을 언급하였으나 이에 대한 설명은 생략하였다¹⁴. Neviaser 등도 알렌드로네이트 사용 환자에게서 발생한 저에너지 대퇴골 간부 골절에 대해 발표하며 위의 세 가지 소견에 저에너지 손상인 양상을 더하여 특징적인 골절로 표현하였다¹⁵. 본 연구에서도 8례 모두에서 위의 특징적인 골절 양상을 관찰할 수 있었으며 4례에서 반대편에 가골절 또는 피질의 비후성 변화, 1례에서 양측 골절로서 8례 중 5례가 ‘양측성’ 병변을 보였다.

이전의 연구에서는 비스포스포네이트 복용이 대퇴골 부전 골절과 관계가 있을 것이라고 추측만 하였으나 본 연구에서는 비스포스포네이트 복용 기간을 구분하여 대퇴골 간부 부전 골절과의 상관 관계를 알아보았다. 그 결과, 6년을 기준으로 그 이상 복용하였을 경우에 골절과 유의한 상관 관계가 있었으며 더 오랜 기간을 기준으로 할 경우에도 유의한 결과를 보였다. 또한 5년이나 그보다 짧은 기간을 기준으로 골절 여부를 분석했을 경우에는 유의한 상관관계가 나타나지 않음을 볼 수 있었다. 단, 이는 본 환자-대조군 표본 내에서만 해당하는 것으로 모집단에 일반화할 수는 없으나 장기간의 비스포스포네이트 복용이 대퇴골 간부 부전 골절과 관계가 있음을 뒷받침할 수 있는 객관적 근거로 사료된다.

비스포스포네이트 복용과 골절과의 관계에 대한 보다 정확한 결론을 얻기 위해서는 약물 복용과 기간에 대해 먼저 검사하고 그 중 이상이 있는 군과 없는 군에서 골절의 빈도나 양상을 전향적으로 장기간 비교 분석해야 하겠으나, 본 연구에서는 수상 후의 환자와 대조군을 분리하여 추출했다는 점과 질환의 특성상 환자군이 적어 통계상의 결과를 정규 모집단에 일반화할 수 없다는 데에 그 한계가 있다고

하겠다. 또한 비스포스포네이트가 부전 골절을 야기하는 과정을 생화학적으로 증명하기 위해 골대사 지표 또는 골절부의 생검 분석 연구 등이 향후 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

부전 골절은 기계적으로 약화된 골에 일상적인 부하가 가해질 때 발생하는 저에너지 손상으로서 여러 가지 위험인자에 의해 여러 부위에서 발생할 수 있다. 본 연구에서는 비스포스포네이트 복용 기간을 구분하여 대퇴골 간부 부전 골절과의 상관 관계를 알아보았으며 6년을 기준으로 그 이상 복용하였을 경우에 골절과 유의한 상관 관계가 있었고 더 오랜 기간을 기준으로 하는 경우에도 유의한 결과를 보였다. 이는 장기간의 비스포스포네이트 복용이 대퇴골 간부 부전 골절과 관계가 있음을 뒷받침할 수 있는 객관적 근거로 사료되며 골다공증 치료로 비스포스포네이트를 장기간 사용할 경우 대퇴골 부전 골절의 한 원인이 될 수 있으므로 장기간의 비스포스포네이트 사용에 있어서 주의를 요할 것을 제시한다.

참고문헌

1. Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown C. Fractures in adults. 6th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.2141-3.
2. Soubrier M, Dubost JJ, Boisgard S, Sauvezie B, Gaillard P, Michel JL, et al. Insufficiency fracture: A survey of 60 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2003;70:209-18.
3. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-24.
4. Ott SM. Fractures after long-term alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1835.
5. Goh SK, Yang KY, Koh JSB, Wong MK, Chua SY, Chua DTC, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. *J Bone Joint Surg*. 2007;89-B:349-53.
6. Frost HM. A brief review for orthopedic surgeons: fatigue damage (microdamage) in bone (its determinants and clinical implications). *J Orthop Sci*. 1998;3:272-81.
7. Suzuki K, Takeyama S, Sakai Y, Yamada S, Shinoda H. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: inhibitory effects of bisphosphonates on the differentiation and activity of osteoclasts. *J Pharmacol Sci*. 2006;100:189-94.
8. Sogaard CH, Mosekilde L, Richards A, Mosekilde L. Marked decrease in trabecular bone quality after five years of sodium fluoride therapy-assessed by

biomechanical testing of iliac crest bone biopsies in osteoporotic patients. *Bone*. 1994;15:393-9.

9. Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Ito M, Li J, Kaji Y, et al. Long-term treatment of incadronate disodium accumulates microdamage but improves the trabecular bone microarchitecture in dog. *J Bone Miner Res*. 2003;18:512-20.
10. Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Li J, Nonaka K, Kaji Y, et al. Suppressed bone turnover by long-term bisphosphonate treatment accumulates microdamage but remains intrinsic material properties in cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Res*. 2004;19:999-1005.
11. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1294-301.
12. Yang KH, Won JH, Yoon HK, Ryu JH, Choo KS, Kim JS. High concentration of pamidronate in bone weaken the mechanical properties of intact femora in a rat model. *Yonsei Med J*. 2007;48:653-8.
13. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med*. 2008;358:1304-6.
14. Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: A long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008;39:224-31.

15. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008;22:346-50.

Abstract

Clinical consideration on relationship between insufficiency fracture of femoral shaft and bisphosphonates

Dong-Sik Sim

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Kyu-Hyun Yang)

Purpose: Bisphosphonates have been used as a first line drug to prevent osteoporotic fractures by the mechanism of suppressing bone resorption and thereby increasing bone mass. But some recent studies have reported that the long-term use of bisphosphonates either decreases the mechanical strength of femur, or has a relationship with the low-energy femoral trauma. The purpose of this study is to analyze the insufficiency fractures of femoral shaft in elderly population and to investigate its relationship with bisphosphonates.

Materials and Methods: From January 2002 to June 2008, 8 patients were diagnosed and treated for insufficiency fracture of femoral shaft. Fracture pattern, treatment and the clinical progress of these patients were analyzed. Of these, seven patients were on bisphosphonates and they formed the case group. Forty-one other patients using

bisphosphonates without a femur fracture were included as a control group. Case-control study was performed to examine the relationship between insufficiency fracture of femoral shaft and the use of bisphosphonates.

Results: Among 8 patients of insufficiency fracture of femoral shaft, 3 cases were unilateral fractures and were operated on that side. Two cases were that of bilateral fractures with fracture of one side being a pseudofracture. These patients were operated only on the side of the true fracture. Two cases were unilateral fractures associated with cortical hypertrophy on the contra-lateral side and were operated only on the side of fracture. There was 1 case of bilateral femoral shaft fracture and was operated on both sides. The mean bone mineral density of neck of femur was -2.9 (T-score). On case-control study, chronic use of bisphosphonates over 6 years had significant relationship with insufficiency fracture of femoral shaft.

Conclusion: An insufficiency fracture occurs when a low-energy trauma is applied on a mechanically weak bone. Generally the fragility fracture after slipping down occurs at neck or intertrochanteric area of femur, but the insufficiency fracture of femoral shaft is usually seen at the convex

side of the shaft and is characterized by pseudofracture or cortical hypertrophy, simple transverse fracture pattern and medial cortical spike of distal fragment. These characteristics suggest repeated microfracture and healing(remodeling) over a prolonged period. Our study suggests that chronic use of bisphosphonates over 6 years had significant relationship with frequency of insufficiency fractures of femur, so caution is needed in long term use of bisphosphonates.

Key Words: femur, insufficiency fracture, low-energy trauma, bisphosphonates

게재 List

대한글대사학회지 2009년도 제16권 1호 게재 예정