

폐경후 골다공증 여성에서 Raloxifene과 Alendronate가 골대사에 미치는 효과의 비교 연구

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원, 세브란스병원¹, 산부인과학교실
김침미 · 이병석 · 조시현 · 이상희¹ · 정다정¹ · 박주현¹ · 박기현¹ · 조동제¹

= Abstract =

The Effects of Raloxifene and Alendronate on Bone Metabolism in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Cheong Mee Kim, Byung Seok Lee, Si Hyun Cho, Sang Hee Lee¹,
Da Jung Chung¹, Joo Hyun Park¹, Ki Hyun Park¹, Dong Je Cho¹
*Department of Obstetrics and Gynecology, Yongdong Severance Hospital,
Severance Hospital¹, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Objectives: To compare the efficacy of raloxifene and alendronate on bone mineral density(BMD) and bone turnover marker in postmenopausal women with osteoporosis.

Methods: This was a 12-month study in which 95 postmenopausal women received treatment with daily raloxifene 60mg(n=37) and once weekly alendronate 70mg(n=58). The efficacy was evaluated with bone mineral density of lumbar spine and femur, before and after treatment period. Biochemical markers of bone turnover were also measured.

Results: Alendronate demonstrated substantially greater increase in BMD than raloxifene at lumbar spine(4.7% vs 2.4%, $p<0.05$) and femur trochanter(3.5% vs 1.0%, $p<0.05$). Reduction in bone turnover markers was significantly larger with alendronate than raloxifene, especially osteocalcin and alkaline phosphatase level.

Conclusion: In postmenopausal women with osteoporosis, improvement in BMD and bone turnover markers was greater during treatment with alendronate compared to raloxifene.

● **Key words:** Raloxifene, Alendronate, Postmenopause, Osteoporosis.

폐경 후 여성은 급속한 골손실로 인해 골 구조의 비가역적인 변화 및 골다공증이 발생할 수 있으며, 다공증과 관련된 골절의 절반이상에서 폐경 후 시기에 경험하게 된다. 다양한 치료 약제들이 폐경 후 골다공증의 예방과 치료를 위해 사용되고 있으며, 이러한 약제들의 골밀도와 골교체 표지자에 미치는 효과를 판정함으로써, 골절 위험도를 예측하는데 효용성이 있다고 알려져있다.^{1,2} 미국 FDA에서 승인한 폐경기 여성의 골다공증에 효과가 입증된 골흡수 억제제로는 에스트로젠을 포함한 호르몬 대체요법, 비스포스포네이트(bisphosphonate)계제로 alendronate와 risedronate, 선택적 에스트로젠 수용체 조절(SERM)로서 raloxifene등이 있다. 그러나, Women's health in initia-

tive (WHI) 연구 이후에 폐경 후 골다공증의 치료 및 예방의 일차적제로써 에스트로겐의 사용은 감소하고 있는 실정이다.

Alendronate는 질소를 포함하는 비스포스포네이트(aminobisphosphonate)계열의 약제로 파골세포 기능에 필수적인 mevalonic acid pathway의 반응속도 제한과정(rate-limiting step)을 억제하고,³ 파골세포의 세포사멸을 촉진시키는 것으로 알려져있으며, 폐경후 여성에서 alendronate사용은 위약 투약군에 비하여 요추 및 대퇴골을 포함한 비척추골의 골절 발생율을 감소시키며, 골밀도를 증가시킨다고 보고된 바 있다.^{4,5}

선택적 에스트로젠 수용체 조절제(SERM)계제인 raloxifene의 뼈에 대한 효과는 에스트로젠 수용체와

의 결합을 통해 골흡수 과정을 억제하는 것으로 생각되며⁶, raloxifene을 사용한 폐경후 여성에서 골밀도 증가 및 요추 골절 감소에 효과가 있음이 발표되었다.^{7,8}

본 연구에서는 한국인 폐경 골다공증 여성을 대상으로 하여 주 1회 70mg alendronate와 일일 1회 60mg raloxifene을 1년간 치료후에 요추와 대퇴골의 골밀도와 골대사에 관련된 골교체 표지자에 미치는 효과를 비교 관찰하였다.

연구대상 및 방법

2002년 5월부터 2004년 10월까지 본원 산부인과에 내원한 환자중에서 폐경 후 1년이상 지난 95명의 폐경후 골다공증 여성을 대상으로 하였다. 최근 1년 이내에 에스트로겐 및 프로게스테론, 안드로겐, 칼시토닌(calcitonin), 스테로이드, 이뇨제등 골대사에 영향을 미치는 약물을 복용한 경우와 당뇨병, 갑상선 기능항진증, 만성 간질환, 만성 신장질환, 식도협착을 비롯한 소화기계 장애, 정맥 혈전색전증이나 압동의 질환력을 가진 여성들은 포함하지 않았으며, 수술에 의한 폐경후 여성도 연구 대상에서 제외하였다.

대상환자들은 무작위로 추출하여 두 군으로 나누어 37명에게 raloxifene (RLX, Evista®, 60mg/day)과 58명에게 alendronate(ALN, Fosamax®, 70mg/week)를 12개월동안 각각 투여하였으며, 양 군 모두에서 칼슘 700mg/day을 추가로 권장하였다.

전체 대상환자들은 치료전과 치료 1년후 골교체 표지자와 골밀도를 측정하였다. 골교체 표지자는 골흡수 표지자로서 요 deoxy pyridinoline(Enzyme immunoassay, Quidel, San Diego, USA), 골형성 표지자는 혈청 osteocalcin (Enzyme immunoassay, Quidel, San Diego, USA) 과 혈청 알칼리성 인산분해 효소(Rate assay, Hitachi 7600-110, 신양화학)를 측정하였으며, 요추 및 대퇴골의 골밀도는 이중 에너지 방사선 흡수계측법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) 형식의 골밀도 측정기(Hologic Co., Ltd, USA)를 이용하여 측정하였으며, 부작용이 있는 경우 보고하도록 하였다.

통계분석을 위해 SPSS 12.0, t-test를 이용하였고, 통계적 유의성은 p 값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

결 과

전체 연구대상의 치료전 기저 특성에서 RLX군과

ALN군 사이에 평균연령, 폐경 후 연령 (years since menopause), 체질량 지수(body mass index), 혈청 osteocalcin, 요 deoxy pyridinoline, 혈청 알칼리성 인산분해 효소 농도 및 요추와 대퇴골(경부, 전자, 전체)의 평균 골밀도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

치료전과 치료 1년후의 골교체 표지자의 변화를 살펴보면, RLX 군에서는 혈청 알칼리성 인산분해 효소 농도(71.7±19.2 IU/L vs 59.6±14.7 IU/L, p<0.001)가 의미있게 감소하였으며, 그 외의 다른 표지자의 경우 농도가 낮아지는 경향은 있었으나 유의한 차이는 없었다. ALN 군에서는 혈청 osteocalcin 농도(8.6±2.4ng/mL vs 6.9±2.1ng/mL, p<0.001), 요 deoxy pyridinoline 농도(6.7±1.9nmol/mmol vs 6.0±2.1nmol/mmol, p<0.05) 및 혈청 알칼리성 인산분해 효소 농도(70.0±18.8 IU/L vs 52.1±12.3 IU/L, p<0.001) 모두에서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2).

치료전과 치료 1년후의 골밀도 변화는 RLX 군에서는 요추골 골밀도가 0.817±0.077g/cm²에서 0.835±0.071g/cm²로 유의한 차이가 있었으며(p<0.05), 대퇴골 골밀도는 증가하였으나 유의한 차이는 보이지 않았다. ALN군에서도 요추골의 골밀도는 0.817±0.123g/cm²에서 0.853±0.113g/cm²로 유의한 증가를 보였으며(p<0.001), 대퇴골 전자(0.539±0.077g/cm² vs 0.557±0.079g/cm², p<0.05) 와 전체(total) 대퇴골(0.730±0.063g/cm² vs 0.749±0.070g/cm², p<0.001)에서 통계적으로 의미있는 증가를 나타내었다(Table 3).

두 군 사이의 치료후 골교체 표지자의 평균 변화율을 살펴보면 RLX과 ALN을 사용한 군에서 혈청 osteocalcin농도가 각각 8.2%와 18.9%로 감소하였고, 혈청 알칼리성 인산분해 효소의 농도도 각각 14.6%와 23.6%로 감소함으로써, ALN군에서 치료를 통한 유의한 평균 변화율의 감소를 보였다. 요deoxy pyridinoline 농도의 평균 변화율은 두 군 사이에 통계적으로 의미있는 차이가 없었다(Fig. 1).

치료후 요추골 골밀도의 평균 변화율은 RLX과 ALN을 사용한 군에서 각각 2.4%와 4.7% 증가하였으며, 대퇴골 전자(trochanter)의 골밀도는 각 군에서 1.0%와 3.5%로 증가함으로써, 두 부위의 평균 변화율은 양 군 사이에 의미있는 증가를 보였고, 대퇴골 경부(neck)와 전체(total) 대퇴골에서는 두 군 사이에 평균 변화율의 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

치료 기간동안 각 군에서 호소한 부작용을 살펴보면, 열성홍조 증상은 RLX을 사용한 군에서는 약 10.8%(4/37), ALN군에서는 약 6.9%(4/58)로 나타났

Table 1. Baseline characteristics of participants

Characteristics	Raloxifene (n=37)	Alendronate (n=58)
Age(year)	55,8±3,2	55,9±2,7
YSM(year)	6,6±3,2	6,4±2,4
BMI(kg/m ²)	23,2±2,9	22,2±2,2
Osteocalcin(ng/mL)	8,8±2,0	8,6±2,4
Deoxypyridinoline(nmol/mmol)	7,4±2,2	6,7±1,9
ALP(IU/L)	71,7±19,2	70,0±18,8
Lumbar spine BMD(g/cm ³)	0,817±0,077	0,817±0,123
Femur neck BMD(g/cm ³)	0,671±0,061	0,652±0,066
Femur trochanter BMD(g/cm ³)	0,562±0,057	0,539±0,077
Femur total BMD(g/cm ³)	0,750±0,074	0,730±0,063

There were no significant differences between group (t-test, p<0,05)

Datas are given as mean±SD

YSM : years since menopause BMI : body mass index

ALP : alkaline phosphatase BMD : bone mineral density

Table 2. Changes in biochemical bone markers after 12 months of treatment

	Raloxifene (mean ± SD)	Alendronate (mean ± SD)
Osteocalcin(ng/mL)		
Baseline	8,8±2,0	8,6±2,4
After 12 months	8,1±3,1	6,9±2,1 *
Deoxypyridinoline(nmol/mmol)		
Baseline	7,4±2,2	6,7±1,9
After 12 months	6,9±2,6	6,0±2,1 *
Alkaline phosphatase(IU/L)		
Baseline	71,7±19,2	70,0±18,8
After 12 months	59,6±14,7 *	52,1±12,3 *

* P<0,05 for the significant change from baseline (paired t-test)

으며, 상부 위장관 증상은 RLX 사용군에서 약8,1% (3/37), ALN군에서는 약 8,6%(5/58)로 보고되었다.

고 찰

본 연구는 폐경후 골다공증 환자에 있어서 일일 1회 60mg raloxifene(RLX)과 주 1회 70mg alendro

nate(ALN)의 효과를 직접적으로 비교하였다. 1년후 비교 연구에서 ALN으로 치료한 군에서 요추 및 대퇴골(전체 및 전자) 골밀도의 유의한 증가를 볼 수 있었으며, 골교체 표지자의 농도 역시 ALN군에서 의미있게 더 큰 감소를 관찰할수 있었다. 각 군에서 부작용을 호소하는 빈도는 비슷하였으나, RLX을 사용한 군에서 열성홍조 증상을 더 많이 호소하였다.

각 대상군에서 모두 치료후 골밀도의 증가는 보였

Table 3. Changes in bone mineral density(BMD) after 12 months of treatment

	Raloxifene (mean ± SD)	Alendronate (mean ± SD)
Lumbar spine BMD(g/cm ³)		
Baseline	0.817±0.077	0.817±0.123
After 12 months	0.835±0.071 *	0.853±0.113 *
Femur neck BMD(g/cm ³)		
Baseline	0.671±0.061	0.652±0.066
After 12 months	0.679±0.062	0.666±0.088
Femur trochanter BMD(g/cm ³)		
Baseline	0.562±0.057	0.539±0.077
After 12 months	0.574±0.058	0.557±0.079 *
Femur trochanter BMD(g/cm ³)		
Baseline	0.750±0.074	0.730±0.063
After 12 months	0.758±0.082	0.749±0.070 *

* P<0.05 for the significant change from baseline (paired t-test)

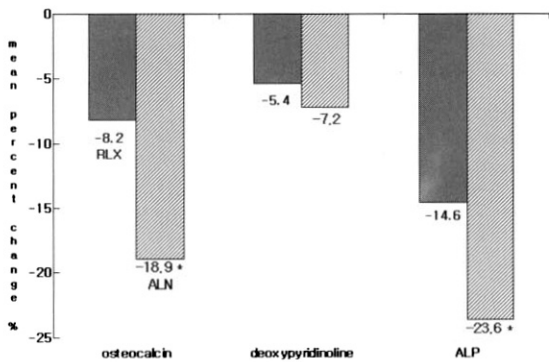


Fig. 1 Mean percent changes of bone turnover markers after 1-year treatment. Comparisons were carried out using t-test. (* p<0.05)

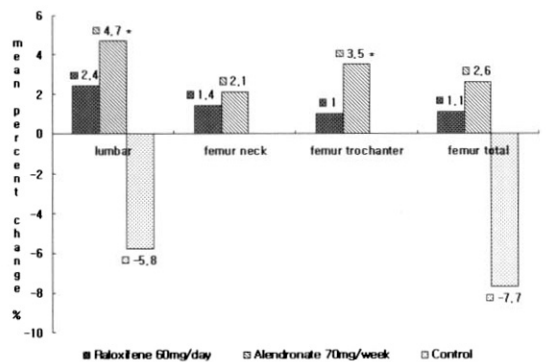


Fig. 2 Mean percent changes of bone mineral density after 1-year treatment. Comparisons were carried out using t-test. (* p<0.05)

으나 ALN를 사용한 군에서 평균 골밀도 변화율 (mean % changes in BMD)이 더 컸으며, 이러한 골밀도 증가의 치료군에 따른 차이는 다른 보고에서도 유사하게 발견되고 있다. Johnell등⁹은 1일 1회 10mg ALN와 60mg RLX을 비교한 연구에서 특히 요추골의 골밀도 (4.3% vs 2.1%)와 골교체 표지자가 ALN을 사용한 군에서 의미있게 효과가 있음을 보고하였

으며, Luckey 등¹⁰은 주 1회 70mg ALN와 1일 1회 RLX을 투여하여 ALN을 사용한 군에서 요추골의 골밀도가 4.4%증가하여 RLX군(1.9%)보다 의미있는 증가가 있었다고 보고하였다. Cranney등도¹¹ 폐경후 골다공증 치료의 meta-analyses를 통해서 유사한 결과를 발표하였다.

골다공증 치료의 목적은 골절 위험도를 감소시키는

것이지만, 실제로 이를 직접적으로 비교하는 것은 대규모의 수많은 환자와 긴 추적기간을 필요로 하는 고비용의 연구이다. 따라서, 골밀도와 골교체 표지자를 측정하는 것이 각각의 약제의 골흡수 억제를 통한 골절에 미치는 효용성을 평가하는데 현재 가장 유용한 방법이며, 골절 위험도 감소의 대체 표지자(surrogate marker)로서 인정되고 있다.¹² 본 연구 역시 골절율의 차이를 골밀도와 골교체 표지자로 대체 사용하여 평가하였으며, 이것이 본 연구의 한계점이라 할 수 있겠다.

골밀도는 골의 강도를 예측하는 중요한 인자이며, 골손실의 예방은 결국 골절 예방의 중요한 기전이 된다.¹³ 인간 임상 연구 뿐 아니라 동물실험에서도 골밀도의 큰 증가는 골절 위험도의 감소와 관련이 있음을 보고한 바 있다.¹⁴ 또한, Hochberg 등¹⁵은 다양한 골흡수 억제제의 무작위 위약-대조군 임상실험에서도 골밀도의 증가와 요추골 골절율의 감소가 양의 상관 관계가 있으며, 특히 골밀도의 증가가 큰 경우에는 비척추골의 골절을 감소도 있음을 발표하였다.

골흡수 억제제의 치료로 인한 골밀도의 증가가 골절 위험도의 감소와 관련이 있음에도 불구하고, 골절 위험도의 감소를 어느정도 까지 예측할 수 있는지는 아직까지 이견이 있다. 본 연구에서는 RLX 사용군의 27%(10/37), ALN 사용군의 8.6%(5/58)에서 치료후 1년의 요추골 골밀도가 치료전보다 감소하였다. MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 연구에서는 RLX 치료군에서 골밀도의 적은 증가에도 불구하고, 요추의 골절 위험율은 30-50%까지 감소하였다.⁷ 다른 임상 연구 분석에서도 골흡수 억제제 치료후 골밀도가 감소하더라도, 골절율의 감소를 관찰할 수 있었으며, 이는 치료하지 않는 경우에 골밀도 감소가 더욱 현저하기 때문이라고 하였다.^{16,17} 또한 골밀도의 증가는 골절을 감소와 관련이 있음이 알려져 있기는 하지만, 그것이 골절을 감소의 유일한 작용기전은 아니기 때문이다.¹⁸

골교체 표지자 역시 골교체율을 조기에 예측할 수 있으며, ALN을 사용한 연구에서 치료초기에 변화가 크며, 이는 요추 및 비척추골의 골절율의 감소와 관련이 있다는 보고가 있다.¹⁹ Sambrook 등²⁰은 RLX을 사용한 군에서는 치료후 골교체 표지자의 농도가 폐경전 여성의 상위값에 해당하는 범주로 감소하였으며, ALN을 사용한 군에서는 폐경전 여성의 정상범위 값 내로 골교체 표지자가 돌아왔다고 발표하였다. 본 연구에서는 ALN을 사용한 군에서 osteocalcin, deoxy pyridinoline, 알칼리성 인산분해 효소 모두 통계학적으로

로 의미있는 감소를 보였지만, RLX을 사용한 군에서는 골교체 표지자의 감소 경향은 있었으나, 알칼리성 인산분해 효소만 유의하였다. 비록 골교체 표지자의 감소가 RLX 군보다 ALN군에서 더 컸으나, 최대 골절율의 감소를 야기할 수 있는 골교체 표지자 감소의 적절량은 아직까지 알려져 있지않으며 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다. 환자들이 주로 호소한 부작용은 열성홍조와 상부 위장관 증상이었으며, 상부 위장관 증상은 양 군에서 유사한 빈도로 나타났으나, 열성홍조는 RLX 군에서 빈도가 잦았으며, 이는 RLX과 위약 대조군을 이용한 다른 이전 연구에서도 보고된 바 있다.²¹

본 연구에서는 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 골흡수 억제제를 사용하여 골밀도와 골교체 표지자 농도의 변화양상을 살펴봄으로써, RLX군에 비하여 ALN 군에서 단기간에 더 많은 골밀도의 호전과 골교체 표지자의 감소를 관찰하였다. 따라서, 임상적으로 폐경후 골다공증 환자의 치료에 있어서 투약 결정에 도움이 되리라 생각되지만, 장기간 효과와 안정성에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

●●● 참고문헌 ●●●

1. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J med* 2002; 112:281-9.
2. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-92.
3. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action : geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 1999, 133-8.
4. Cranney A, Wells G, Willan A . Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 508-16.
5. H?uselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 2-12.
6. Mitlak BH, Cohen FJ. Selective estrogen receptor modula-

- tors: a look ahead. *Drugs* 1999; 57: 653-63.
7. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
 8. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 524-8.
 9. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster J-Y, Need AG, Seedman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:985-92.
 10. Luckey M, Kagan R, Greenspan S, Bone H, Douglas R, Simon J et al. Once-weekly alendronate 70mg and raloxifene 60mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2004; 11: 405-14.
 11. Cranney A, Guyatt G, Griffith L. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.
 12. Khosla S. Surrogates for fracture endpoints in clinical trials. *J Bone Miner Res* 2003; 87: 985-92.
 13. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003; 14(Suppl 3): S 13-8.
 14. Balena R, Toolan BC, Shea M. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized non human primates. *J Clin Invest* 1993; 92: 2577-86.
 15. Hochberg MC, Ross PD, Black D. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1246-54.
 16. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1-10.
 17. Cummings SR, Palermo L, Ensrud KE. Are nonresponders responding? Presented at the Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research, 2000. *J Bone Miner Res* 2000; 15:S144.
 18. Chestnut CH III, Rosen CJ. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2163-72.
 19. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051-6.
 20. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano A, Ferrer-Barriendos J, Gaines K et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density. *J Int Med* 2004; 255: 503-11.
 21. Evista(raloxifene hydrochloride) prescribing information. Physicians' Desk Reference, 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.;2002: 1915-9.

= 국문 초록 =

연구목적: 폐경후 골다공증 여성을 대상으로 raloxifene 과 alendronate가 골밀도와 골교체 표지자에 미치는 효과를 비교 연구 하고자 하였다.

연구대상 및 방법: 총 95명의 폐경여성을 대상으로 1일 1회 raloxifene 60mg(n=37)과 주 1회 alendronate 70mg (n=58)을 1년간 투여하였다. 골대사를 평가하기 위하여 요추와 대퇴의 골밀도 및 osteocalcin, deoxypyridino line, alkaline phosphatase의 농도를 측정하였다.

결과: Alendronate는 1년간 치료후 골밀도의 평균 변화율에서 raloxifene보다 큰 호전을 보였으며, 특히 요추골 (4.7% vs 2.4%, p<0.05)과 대퇴골 전자(3.5% vs 1.0%, p<0.05)에서 유의한 값을 나타내었다. 골교체 표지자는 osteocalcin과 alkaline phosphatase의 혈청농도에서 raloxifene군에 비하여 alendronate군에서 더 큰 평균 변화율의 감소를 보였다.

결론: 결론적으로 골다공증이 있는 폐경후 여성에서 raloxifene군에 비하여 alendronate군에서 더 많은 골밀도의 호전 및 골교체 표지자의 감소가 관찰되었다

●중심단어 : Raloxifene, Alendronate, 폐경, 골다공증