

고령 환자 대퇴골 원위부 골절에서 가골 생성 촉진을 위한 부갑상선 호르몬의 간헐적 투여 - 증례 보고 -

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 정형외과교실

오원택 · 송형근 · 양규현*

= Abstract =

Intermittent Parathyroid Hormone Treatment for Stimulation of Callus Formation on Distal Femoral Fracture in Elderly Patients - Case Report -

Won Taek Oh, Hyung Keun Song, Kyu Hyun Yang*

Department of Orthopedic Surgery, Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

Fracture healing is the ongoing process but it is often delayed in elderly patients. Because the fractures in elderly patients with osteoporosis are severely comminuted and their quality of bone is poor, the associated delay of fracture healing is likely to lead to surgical failure. Recently, as a way to promote healing fractures, intermittent systemic parathyroid hormone treatment has been actively researched. Although the effect of parathyroid hormone, which is demonstrated by animal experiments, is well known, there are not many clinical applications. The authors report 2 cases which had the time-shortened callus formation by intermittent parathyroid hormone (teriparatide) administration after surgical treatment, maximum preservation of periosteum as possible, in elderly patients who have supracondylar fracture on distal femur.

[Korean Journal of Bone Metabolism, 18(2): 137-141, 2011]

Key Words: Femoral fractures, Fracture healing, Parathyroid hormone

서 론

골절의 치유는 상처 치유의 특수한 형태로 골절 발생 후 스스로 진행되는 과정이다. 그러나 환자가 고령이거나 당뇨병이나 골다공증이 동반된 경우 이러한 일반적인 골절 치유 과정에 영향을 주게 되고, 이로 인해 발생되는 지연유합이나 불유합은 환자의 삶의 질을 저하시키고 경제적인 부담을 가중시킨다.

골절 치유를 촉진시키는 기전으로는 여러 가지 방법이 제시되고 있으며, 그 중에는 미세움직임, 체중 부하 같은 기본적인 방법부터 골이식, 성장인자의 사용¹ 같은 침습적인 방법도 존재한다. 최근에는 비침습적으로 골치유를 촉진시키는 방법으로 초음파나 부갑상선 호르몬 (parathyroid hormone, PTH)의 전신적 투여 등에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 부갑상선 호르몬은 칼슘, 인, 비타민 D의 대사를 조절하고 골대사에 관여하는 세포를 조절하는 역할을 한다. 부갑상

접수일: 2011년 7월 20, 심사일: 2011년 8월 3일, 최종승인일: 2011년 9월 27일

*책임저자: 양규현, 135-720 서울특별시 강남구 언주로 211, 강남세브란스병원 정형외과교실
Tel: (02) 2019-3414, Fax: (02) 573-5393, e-mail: kyang@yuhs.ac



Fig. 1. (A) Plane radiographs of knee antero-posterior and lateral view show comminuted supracondylar fracture of distal femur. (B) After fixation with periarticular locking plate.

선 호르몬을 지속적으로 작용할 경우 파골세포의 생성과 분화를 촉진하여 골에서의 칼슘 흡수를 증가시키고 혈중 칼슘 농도를 높이는 역할을 한다. 그러나 부갑상선 호르몬을 간헐적으로 (1회/일) 투여하는 경우에는 골모세포 (lining osteoblast)의 생성과 분화를 촉진하여 골 형성을 증가시키고 결국 골 질량과 강도를 높이는 역할을 한다. 부갑상선 호르몬 1-34 (teriparatide)가 골다공증 환자의 골절 예방에 효과가 있다는 것은 이미 입증되었으며, 현재 골다공증 치료제로 미국식품의약국 (food and drug administration, FDA) 승인을 받은 상태이다. 부갑상선 호르몬이 골절 치유를 촉진한다는 주장에 대해서는 동물 실험을 통하여 많이 입증되었고,^{2,4} Aspenberg 등은 102명의 원위 요골 골절이 있는 폐경 여성에게 teriparatide 20 μ g을 간헐적으로 투여하여 골절 치유 시간이 단축됨을 확인한 바 있다.⁵

저자들은 원위 대퇴골 과상부 골절이 있는 고령의 환자에서 최대한 골막을 보존하여 관혈적 정복 및 잠금 금속판 내 고정술을 시행한 후 부갑상선 호르몬을 간헐적으로 사용한 결과 가골 형성 시간이 단축된 2례에 대해 보고하고자 한다.

증 례

증례 1

73세 여자 환자는 넘어지면서 발생한 우측 원위 대퇴부의 통증을 주소로 내원하였다. 신체 검진 상 원위 대퇴부의 압통과 부종 소견 있었으며, 단순 방사선 검사에서 원위 대퇴골 과상부의 분쇄형 골절 (OTA 33-A2)이 관찰되었다 (Fig. 1A). 수술은 척추 마취 하에 앙와위로 진행하였고, 대퇴골 원위부의 외측 접근법을 이용하였으며 골막의 손상을 최소화하기 위하여 원위 골편에 골전인을 시행하면서 골절부를 정

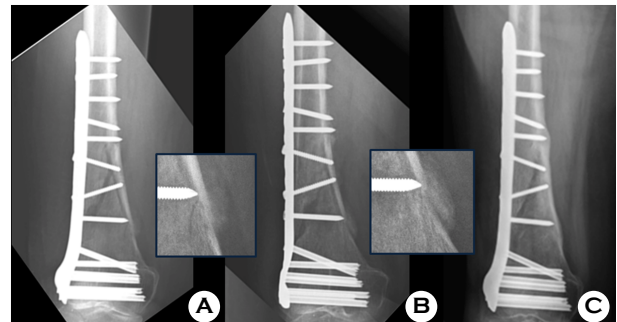


Fig. 2. (A) Plane radiographs at 5 weeks, (B) 10 weeks and (C) 3 months from operation. Callus formation was observed from 5 weeks and shows progressively increased density at 10 weeks later.

복하고 (간접 정복술; indirect reduction technique) 잠금 금속판과 지연나사로 내고정술 시행하였다 (Fig. 1B). 수술 중 골절부의 정복과 금속판 내고정을 위하여 원위 대퇴골의 외측 골막은 절개하였으나 내측 골막은 손상 받지 않도록 노력하였다. 수술 중 나사의 고정력이 충분하지 못하다고 판단되어 정복 소실을 방지하고 가골 형성을 촉진시키기 위하여 전신적 부갑상선 호르몬의 간헐적 투여를 고려하였으며 teriparatide 20 μ g을 자가로 총 3 개월간 1일 1회 복부에 피하 주사하였다. 수술 후 시행한 이중 에너지 방사선 흡수법 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) (Hologic Discovery, Hologic Inc., Bedford, MA, USA) 검사상 요추 T-점수는 -0.6, 동측 대퇴골 경부 T-점수는 -1.9였다. 수술 후 부목 고정은 시행하지 않았으며, 수술 2일 후부터 수동적 관절 운동 및 부분적 체중 부하를 허용하였다. 수술 5주 경과 후 외래에서 시행한 단순 방사선 사진에서 저밀도로 형성된 가골이 확인되었고, 10주 경과 사진에서 가골이 확인해지는 양상을 관찰할 수 있었다. 3개월 경과 후 마지막 추시 사진에서는 골유합이 확인되었다 (Fig. 2).

증례 2

89세 여자 환자로 보행 중 넘어지며 수상하여 우측 슬부의 통증으로 응급실에 내원하였다. 환자는 고혈압과 위암으로 20년 전 위절제술을 받은 과거력이 있었으며, 우측 대퇴골 전자간부 골절로 타병원에서 압박고 나사 고정술을 시행 받은 상태였다. 우측 슬부의 단순 방사선 사진에서 대퇴골 과상부의 분쇄형 골절이 관찰되었으며 (OTA 33-A3) 우측 슬관절에 퇴행성 변화가 진행되어 있었다 (Fig. 3A). 수상 다음날 척추 마취 하에 증례 1과 같은 방법으로 골절 부위를 정복하고 잠금 금속판으로 고정하였다 (Fig. 3B). 수술 2일



Fig. 3. (A) Plane radiographs of knee antero-posterior and lateral view show comminuted supracondylar fracture. (B) After fixation with Zimmer periarticular locking plate.

후부터 수동적 관절 운동을 시작하였고 부분적인 체중 부하를 허용하였다. 이중 에너지 방사선 흡수법 검사상 반대측 대퇴 경부 T-점수가 -3.3임을 확인하였으며, 향후 골다공증성 골절의 예방과 가골 형성 촉진 및 내고정의 보호를 위해 전신적 부갑상선 호르몬의 간헐적 투여를 계획하여 수술 후 6일 뒤부터 teriparatide 20 μ g을 자가로 총 3개월 간 1일 1회 복부에 피하 주사를 시작하였다. 수술 후 1개월 뒤 시행한 단순 방사선 사진에서 대퇴골 원위부 골절 부위 내측으로 가골 형성이 확인되었으며, 2개월 뒤 마지막 경과 관찰 사진에서 가골이 확인해지는 양상이었다 (Fig. 4).

고 찰

골절을 수술적으로 치료해야 환자에서는 환자의 골절 치유 능력과 내고정의 안정성간의 균형이 무엇보다 중요하다. 고령자에서 골절이 발생하는 경우에는 젊은 사람에 비하여 세포의 운집과정과 분화가 더디고 Cox-2 등 중요한 생체 내 매개체의 발현 감소로 인하여 골절 치유가 지연된다고 하며 그 결과 가골의 크기가 작고 연골 내 골화의 과정이 지연되어 가골의 재형성도 더디게 진행된다고 한다.^{6,8} 내고정의 안정성은 수술 방법과 술기에 따라 결정되지만 골절 형태와 환자의 골 강도와도 매우 밀접한 관계가 있다. 골다공증이 동반된 고령 환자가 골절상을 입은 경우에는 골절 분쇄상이 심하고 골질의 약화로 인하여 수술적 내고정력이 견고하지 못하여 조기 거동이 어렵고 고정 실패의 우려가 높다. 결과적으로 치유 과정이 더딘 고령 환자에서 내고정력마저 견고하지 못하다면 바람직한 수술 결과를 기대하기 어렵다.

부갑상선 호르몬은 골 형성 촉진제로서 중증 골다공증의 치료에 사용되고 있으며 간헐적으로 투여할 경우 골량을 증가시키고 척추, 비척추 골절의 발생률을 현저히 감소시키는



Fig. 4. (A) Plane radiographs at 1 month and (B) 2 months from operation. Callus formation was observed from 1 month later and shows progressively increased density at 2 months later.

것으로 알려져 있다.⁹ 부갑상선 호르몬의 골절 치유 촉진 효과는 여러 동물 실험에서 입증되었으며 투여 시 연골의 분화가 가속화되어 큰 가골을 형성하고 연골내 골화 과정과 가골의 재형성이 빠르게 진행된다고 한다.^{2,4} 이러한 과정은 Wnt signaling 과정이 자극되어 발생한다고 보고되고 있으며 부갑상선 호르몬은 특히 골막에 위치한 휴면 골모세포를 자극하여 가골 형성을 촉진시킨다고 한다.¹⁰ 이와 같이 형성된 가골은 비스포스포네이트 제제를 투여한 경우에 관찰되는 가골에 비하여 골질이 우수하고 역학적 강도 (mechanical strength)도 우수하다.¹¹ 현대의 금속판 내고정술은 최소 침습적 금속판 내고정술의 원리에 따라 골막의 손상을 최소화하는 것을 목표로 하고 있으며 특히 금속판의 반대편에 위치한 피질골 및 골막은 수술 시 골감자 (bone clamp) 등으로 조작하지 않고 있다. 따라서 부갑상선 호르몬 투여는 이와 같은 시술을 시행한 환자에게서 선호되며 골막을 이용한 간접 골 치유 과정을 촉진시키려는 목적으로 시행하였다. 부갑상선 호르몬 투여의 또 다른 이론적 강점은 금속나사 주위로 새로운 골을 형성하여 나사의 이완을 줄이며 이것은 최소 침습적 내고정술 시 필연적으로 발생하는 골절 간격으로 인한 2차 정복 소실 (secondary reduction loss)의 위험을 줄여줄 수 있다.

이와 같이 골절 치료 촉진 효과가 잘 알려져 있음에도 불구하고 부갑상선 호르몬의 임상적 투여 사례는 많지 않으며 Aspenberg 등은 요골 원위부 골절에서 부갑상선 호르몬의 골절 치료 촉진 효과에 대하여 무작위 2중 맹검 임상 시험을 시행한 결과 하루 teriparatide 20 μ g 투여군에서 대조군에

비하여 골절 치유 기간이 단축되었다고 보고하였으나 그 영향은 크지 않은 것으로 평가되고 있다.⁵ 2010년 ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting에서 Angel 등이 불안정성 고관절 골절에서 부갑상선 호르몬을 사용하여 골유합 및 좋은 임상 결과를 보고한 바 있다.¹² 본 증례 보고는 이런 의미에서 골막을 잘 보존하는 시술을 시행한 환자에서 골막 유래 가골이 잘 형성 촉진되었다는 보고를 통하여 보다 많은 외과 의사들이 참여하는 임상 시험이 진행되길 바라는 마음으로 문헌 고찰과 함께 보고하고자 하였다.

결론

대퇴골 원위부 골절이 있는 고령 환자 2례에서 최대한 골막을 보존하여 수술적 치료를 시행한 후 부갑상선 호르몬 teriparatide 20 µg을 간헐적으로 투여하였으며, 추시 관찰 단순 방사선 사진에서 가골 형성이 촉진됨을 확인할 수 있었다.

참고문헌

1. Einhorn TA. Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85 Suppl 3:82-8.
2. Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14:960-8.
3. Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, et al. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34). *J Bone Miner Res* 2002;17:2038-47.
4. Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:731-41.
5. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2010;25:404-14.
6. Naik AA, Xie C, Zuscik MJ, et al. Reduced COX-2 expression in aged mice is associated with impaired fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009;24:251-64.
7. Bak B, Andreassen TT. The effect of aging on fracture healing in the rat. *Calcif Tissue Int* 1989;45:292-7.
8. McCann RM, Colleary G, Geddis C, et al. Effect of osteoporosis on bone mineral density and fracture repair in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res* 2008;26:384-93.
9. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
10. Kakar S, Einhorn TA, Vora S, et al. Enhanced chondrogenesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures. *J Bone Miner Res* 2007;22:1903-12.
11. Andreassen TT, Fledelius C, Ejersted C, Oxlund H. Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone. *Acta Orthop Scand* 2001;72:304-7.
12. Oteo-Alvaro A, Castrejon L, Larrainzar R, Maseras P, Pampliega T, Sarcangelo P. Teriparatide [rhPTH (1-34)] can improve the osteosynthesis results in unstable hip fractures. A series of 6 clinical cases. ASBMR Annual Meeting. October 18 2010. Toronto, ON, Canada: American Society for Bone and Mineral Research.

=국문초록=

골절의 치유는 스스로 진행되는 과정이지만 고령의 환자에서는 골절 치유가 지연되는 경우가 많다. 골다공증이 동반된 고령 환자가 골절상을 입은 경우에는 골절 분쇄상이 심하고 골질이 약하여 수술적 내고정력이 견고하지 못하기 때문에, 이러한 골절 치유의 지연은 수술적 실패로 이어질 가능성이 높다. 최근에 골절 치유를 촉진시키는 방법으로 간헐적인 부갑상선 호르몬의 전신적 투여에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 부갑상선 호르몬의 골절 치유 촉진 효과는 여러 동물 실험을 통해 입증되어 잘 알려져 있음에도 불구하고 임상적인 투여 사례는 많지 않다. 저자들은 원위 대퇴골 과상부 골절이 있는 고령의 환자에서 골막을 최대한 보존한 수술적 치료 후, 부갑상선 호르몬 (teriparatide)을 간헐적으로 투여하여 가골 형성 시간이 단축된 2례를 경험하였기에 보고한다.

중심단어: 대퇴골 골절, 골치유, 부갑상선 호르몬