

골형성부전증 환자에서 파미드로네이트의 치료 효과

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 임상유전학교실¹, 진단방사선과학교실²

이승원 · 김현주¹ · 조재현² · 이형숙 · 정연무 · 김대중 · 이관우 · 정윤석

Effects of Pamidronate Treatment on Osteogenesis Imperfecta

Seung Won Lee, Hyon J. Kim¹, Jae Hyeon Cho², Hyoung-Suk Lee,
Youn Mu Jung, Dae Jung Kim, Kwan-Woo Lee, Yoon Sok Chung

*Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Medical Genetics¹,
Department of Diagnostic Radiology², Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

ABSTRACT

Background: Osteogenesis imperfecta (OI) is a congenital disorder of type I collagen, with variable phenotypes, due to increased bone fragility and low bone mass. Previous pharmacological treatments for OI have been attempted with calcitonin and growth hormone but with little beneficial effects. Recently, Glorieux reported the beneficial effects of bisphosphonates in OI.

Methods: In this study, the effects of pamidronate treatment were evaluated in 9 patients with OI. All patients received intravenous pamidronate infusions, which was dose adjusted according to the patients' age. The outcome measures included the biochemical bone markers; serum alkaline phosphatase, urine deoxy-pyridinoline, urine Ca/Cr ratio, and bone mineral density (BMD).

Results: Serum alkaline phosphatase, urine deoxypyridinoline, and urine Ca/Cr ratio were slightly decreased after 1 year of therapy, although these changes were not statistically significant. The BMDs of the lumbar spine and proximal femur were significantly increased after 1-year of pamidronate treatment. No fractures were reported during the 1 year treatment periods.

Conclusion: Pamidronate treatment had an effect on the BMD in osteogenesis imperfecta, probably due to decreasing bone resorption (J Kor Soc Endocrinol 18:485~491, 2004).

Key Words: Osteogenesis imperfecta, Pamidronate, Biochemical bone marker, Bone mineral density

접수일자: 2004년 7월 23일

통과일자: 2004년 11월 1일

책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과

서 론

골형성부전증은 제1형 교원질 생성에 결함이 있는 유전적인 결체조직 질환으로, 잦은 골절과 척추 측만증 등을 특징으로 한다[1]. 골의 취약성 외에도 점진적인 골의 변형, 만성적인 통증, 청력소실, 치아이상 등이 동반될 수 있다. 일반적으로 임상양상과 중증도, 방사선학적 소견 등에 따라 4가지 형태로 분류하며[2], 골격의 심한 변형에도 불구하고 골과 미네랄 대사의 일반적 지표에는 큰 변화 없이 미세한 이상소견만 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나 조직검사를 통해 조직형태계측(bone histomorphometry)을 분석해 보면 해면골 재형성이 증가해 있는 것으로 알려져 있다[3]. 골흡수지표는 일반적으로 증가되어 있고, 소변으로 배설되는 칼슘/크레아티닌의 비율 역시 증가되어 있다[3~6]. 현재까지 골형성부전증에는 칼시토닌, 성장호르몬 치료와 통증완화를 위한 진통제, 골절에 대한 석고고정, 보조기 등의 고식적 치료가 시도되어 왔다[7]. 최근 들어 골흡수 억제제인 파미드로네이트 치료가 골절 감소와 골량 증가 효과가 있음이 보고되고 있다[3,8~10]. 저자들은 최근 골형성부전증 10예의

임상적 특징을 문헌 고찰과 함께 보고한 바 있다[11]. 이후 이 환자들을 대상으로 전향적으로 1년간의 파미드로네이트 치료 성적을 보고하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 6월부터 2003년 2월까지 임상유전학과와 내분비대사내과 외래에 방문하여 골형성부전증 진단을 받은 10예를 대상으로 하였다. 자의로 치료를 중단한 1예를 제외하고 9예에서 1년간의 파미드로네이트 치료 성적을 분석하였다(Table 1).

2. 치료방법

Glorieux 등이 발표한 내용[8]을 참고로 하여 한국인에게 맞는 연령별 치료 프로토콜을 정하였으며(Table 2), 2~4개월 간격으로 정기적인 파미드로네이트(파노린, 한림제약) 치료를 하였다. 치료 시 모든 환자는 1일간, 주사실에서 편안한 자세로 누워 3시간 동안, 생리식염수에 혼합된 파미드로네이트를 정맥으로 투여 받았다.

Table 1. Clinical Characteristics of Enrolled Osteogenesis Imperfecta

Patient [#]	Age (yrs)	Sex	Ht (cm)	Wt (kg)	type	mobility	BS	DI	HD
1	5	M	105.5	15.0	I	4	+	-	-
2	24	M	140.5	44.8	I	3	-	+	+
3	19	M	119.0	45.0	III	0	-	-	-
4	19	F	103.2	24.5	III	0	+	-	-
5	56	F	122.5	45.0	I	3	+	-	+
6	19	M	152.0	59.0	I	4	+	+	-
7	31	F	126.8	37.0	III	3	+	-	-
8	13	M	152.0	41.5	IV	3	+	-	-
9	45	F	144.0	61.0	IV	4	+	+	-

[#]: number, Ht: height, Wt: weight, BS: blue sclerae, DI: dentinogenesis imperfecta, HD: hearing difficulty.

mobility: 0-bed or wheelchair-bound;

1-able to work with aids, but not functionally mobile;

2-able to work in the household, with or without aids;

3-able to short distances, with or without aids;

4-able to walk independently (Bleck EE. Clin Orthop 159:111-22,1981)

Table 2. Pamidronate Treatment Protocol in Osteogenesis Imperfecta

Age	Pamidronate dose	Total dose/year	Additional supplementation
< 3 year	2 mg/kg q 2months	12 mg/kg/year	Ca 1000 mg/day + Vit. D 400 U/day
3~16 year	1 mg/kg q 2months	6 mg/kg/year	Ca 1000 mg/day + Vit. D 400 U/day
> 16 year	1 mg/kg q 4months	3 mg/kg/year	Ca 1000 mg/day + Vit. D 400 U/day

Ca : Calcium. Vit. D : vitamin D.

Table 3. Changes of Biochemical Bone Markers after Pamidronate Treatment

	before	after 1 year	change (%)	p value
sALP (U/L)	146.6±123.5	126.8±107.1	-13.51	NS
sCa (mg/dL)	9.08±0.35	9.56±0.56	+5.29	NS
sP (mg/dL)	4.03±0.62	3.74±0.93	-7.20	NS
uDPD (nmol/mmol Cr)	13.5±9.75	8.8±8.25	-34.81	NS
uCa/Cr	0.27±0.15	0.17±0.06	-37.04	NS

Values are mean±SD. NS : not significant. sALP : serum alkaline phosphatase.
 sCa : serum calcium. sP : serum phosphorus. uDPD : urine deoxypyridinoline.
 uCa/Cr : urine calcium/creatinine ratio.

3. 생화학적 골대사지표 및 골밀도 측정

생화학적 골대사지표로 혈청 alkaline phosphatase (ALP)와 소변의 deoxypyridinoline (DPD), 혈청 칼슘, 인산 및 소변 칼슘/크레아티닌 비를 측정하였다. 골밀도는 dual energy X-ray absorptiometry 장비인 Expert-XL (Lunar Corp, Madison, WI, USA)을 이용하여 전신, 척추, 대퇴에서 측정하였다. 소아의 경우 1991년 이 등이 발표한 한국인 정상 소아에서 연령에 따른 골밀도 결과를 참고하였는데[12] 기종에 차이가 있어 그대로 적용할 수는 없었다.

4. 통계분석

통계처리는 Statistical Package for Social Science (version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 대상비교는 Paired samples t-test, ANOVA 분석을 하였고, p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 치료경과

연구에 참여한 9예의 환자들 중 8예는 연령대별 프로토콜에 따라 1년간 파미드로네이트 치료를 받았고, 1명의 성인 환자에서만 본인 사정에 의하여 투여 간격에 차이가 있었으나 1년간 총 횟수 및 용량은 동일하였다. 부작용으로는 약물 투여 시점에서부터 투여 후 1주일 사이까지 3명의 환자에서 발열, 오한, 근육통 등의 급성기 증상이 있었고 그 외 오심과 요통을 호소하는 경우가 각각 1건씩 있었으나 그 정도가 경미하였고 수일 내 자연적으로 회복되었다. 연구에 참여한 모든 환자들은 과거에 다발성 골절의 병력이 있었고 특히 4예에서는 각각 평균 연간 1.1건, 1.8건, 2.5건, 3.5건의 골절 과거력이 있었으나 1년간의 파미드로네이트 치료 기간 중에는 단 한건의 골절도 발생하지 않았다.

2. 생화학적 골대사지표

치료 전 골형성지표인 혈청 ALP는 2명의 소아의 경우에만 증가되어 있었고, 골흡수지표로 측정된 소변 DPD의 평균치는 9명 중 8명에서 증가되어 있는 소견

Table 4. Changes of Bone Mineral Densities after Pamidronate Treatment

Site	before (g/cm ²)	after 1 year (g/cm ²)	change (%)	p value
Total	0.940±0.122	1.004±0.177	+6.81	NS
Spine	0.699±0.197	0.791±0.195	+13.16	0.02
Femur	0.730±0.246	0.815±0.201	+11.64	0.02

Values are mean±SD. NS : not significant.

을 보였으나 혈청 칼슘, 혈청 인산, 소변의 칼슘/크레아티닌은 정상 범위 내에 있었다. 1년간의 치료를 받은 후 생화학적 골대사지표의 변화 정도를 살펴보았을 때, 혈청 ALP는 감소하였고, 혈청 칼슘은 약간 증가, 혈청 인산, 소변의 DPD, 소변의 칼슘/크레아티닌은 감소하는 경향을 보였다. 그러나 이들 중 어떤 것들도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

3. 골밀도

치료 후 골밀도 추적관찰 기간은 평균 13.2개월이었고, 전신 골밀도는 증가하는 경향을 보였으며, 척추 골밀도와 대퇴 골밀도는 통계적으로 유의한 증가 소견을 보였다(Table 4). 신체적 성장이 종료된 7명의 성인만을 분석하였을 때에도 척추 골밀도와 대퇴 골밀도는 유의하게 상승하였다.

고 찰

골형성부전증은 제1형 교원질의 돌연변이가 발생하는 희귀질환으로서 대부분 상염색체 우성으로, 일부는 상염색체 열성으로 유전된다[13]. 골형성부전증은 빈번한 골절을 유발할 뿐 아니라, 척추 측만증을 동반할 경우 심폐기능에도 심각한 장애를 일으킬 수 있다[10].

아직까지 유전적인 교원질 대사 장애 자체를 근본적으로 치료할 수 있는 방법은 없는 실정이다. 과거 칼시토닌의 투여가 비타민 D 대사를 호전시키고 일부환자에서 골절률을 감소시킨다는 소규모 연구들이 있었으나[14,15] 다른 연구에서는 이러한 효과가 통계적으로 의미 없는 것으로 발표되었다[16]. 또한 성장호르몬이 골형성부전증 소아에서 성장속도를 증가시킨다는 보고들이 있지만[17], 이 역시 다른 연구에서는 오

히려 성장호르몬 치료 후 골절률이 높아졌다는 보고[18]가 있어 표준치료로 사용하기엔 문제점이 있는 것으로 사료된다.

최근 많은 논문들에서 파미드로네이트의 주기적인 정맥투여가 소아 및 청소년기의 골형성부전증 환자의 치료에 도움을 줄 수 있음을 보고하고 있는데, 특히 요추의 골밀도와 손목 피질골의 두께를 증가시키고 골절률과 골전환율을 감소시키며 mobility score가 향상됨이 증명되었다[3,7,9,19]. 주로 이러한 치료성과에 관한 보고는 제 III형이나 IV형의 소아기 혹은 청소년기의 심한 골형성부전증 환자에서 이루어져왔다.

그동안 국내에서는 주로 분만과정, 태아 진찰시 골격이상으로 발견된 골형성부전증의 증례보고가 주로 이루어졌고 대부분 임상적으로 쉽게 진단할 수 있는 II형과 III형이었다[20~23]. 그러나 2003년에 발표된 저자들의 논문에서는 10명 중 4명이 I형으로 진단되었고 이들은 다른 III형이나 IV형에 비해 상대적으로 양호한 상태였다[11]. 이번 연구는 소아 및 성인에서, 그리고 제 I, III, IV형의 한국인 골형성부전증 환자들에서 처음 시행되는 전향적 연구라는 점에서 그 의의를 찾을 수 있겠다. 특히 9명의 환자가 1년 동안 치료받는 동안 단 한건의 골절도 발생하지 않았는데, 골형성부전증에서 소아 및 청소년기의 골절 빈도가 증가하는 것으로 되어있고 본 연구에 참여한 4명의 환자들에서 실제로 파미드로네이트 치료 시작 전까지 매해 각각 평균 1.1건에서 3.5건의 골절이 있었던 것을 감안한다면 이러한 결과는 의미있는 성과라고 할 수 있겠다.

골형성부전증에서 골흡수가 증가되어 있는 것을 소변 DPD 상승이 간접적으로 보여주고 있는데, 치료 후 소변 DPD감소 경향이 나타나는 것은 파미드로네이트 치료가 골흡수 억제에 기여함을 알 수 있게 한다. 척추

및 대퇴 골밀도가 파미드로네이트 치료 후 유의하게 증가하였으며, 아마도 골흡수 억제에 의한 효과로 사료된다. 본 연구 결과 한국인에서도 서양인과 비슷하게 골형성부전증에서 파미드로네이트 정맥주사가 골대사에 미치는 양호한 효과를 확인할 수 있었다.

본 연구의 제한점으로 파미드로네이트를 투여하지 않은 대조군이 없었다는 점을 들 수 있다. 정상적으로 골량은 약 30세까지 증가하는 바, 대상환자의 대부분이 30세 미만이었던 본 연구에서 파미드로네이트 치료 성과를 정확히 증명하기 위해서 대조군이 필요하였다. 그러나 칼슘과 비타민D만 투여하는 고식적인 치료만으로는 골형성부전증에서 골절 등 심각한 문제가 발생하는 것을 예방할 수 없다는 윤리적인 문제를 고려하였고, 파미드로네이트를 통한 효과적인 치료 및 골절 예방이 외국에서 보고되어, 본 연구에서는 모든 대상자에게 파미드로네이트 치료를 하기로 결정하였다. 또한 2003년 6월부터 골형성부전증에 파미드로네이트 정맥투여가 건강보험 급여로 인정 고시된 점도 이러한 배경을 뒷받침한다고 생각된다. 또 다른 제한점으로는 소아환자의 경우, 본 연구에서 사용한 골밀도 장비의 연령에 따른 정상 골밀도 수치가 제공되지 않아, 치료 후 골밀도 상승을 전후로 비교할 수밖에 없었다. 보다 정확한 비교를 위해서는, 연령에 비하여 골밀도가 저하되어 있던 것이 치료 후 개선된 것을 밝혀야 하나, 국내 논문에서는 과거 약 10여 년 전의 장비를 사용한 표준치 밖에 없어 비교 평가가 곤란하였다[12]. 한편, 신체적 성장이 끝난 성인 7명을 분석하였을 때에도 치료 전에 비하여 골밀도가 치료 후 유의하게 상승한 것으로 보아 파미드로네이트가 골형성부전증에서 실제로 골밀도 상승시키는 효과가 있음을 최소한 성인에서는 확인할 수 있었다.

본 연구에서 1년간의 파미드로네이트 치료는 골형성부전증에서 전반적으로 골흡수지표를 포함한 골전환율을 감소시키는 경향과 전신 골밀도를 증가시키는 경향을 보였으며, 특히 척추와 대퇴 골밀도는 유의하게 증가하였다. 향후 장기적인 추적관찰이 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경: 현재까지 골형성부전증에는 주로 고식적 치료가 사용되어져 왔으나 이의 결과는 그다지 효과적이지 못한 것으로 보고되었다. 최근 들어 파미드로네이트 치료가 시도되고 있으며 일부 전향적 연구에서 골질의 감소와 골량의 증가가 보고되고 있다. 저자들은 전향적 연구를 진행하여 1년 동안의 파미드로네이트 사용 성적을 보고하고자 하였다.

대상 및 방법: 2003년 발표되었던 [골형성부전증 10예의 임상적 특징]에 참여했던 환자들 중 치료를 자의로 중단한 1예를 제외한 9명을 대상으로 1년간의 치료 성과를 분석하였다. 치료 프로토콜을 기준으로 하여 2~4개월 간격으로 정기적인 파미드로네이트 정맥주사 치료를 시행하였다. 치료 전 및 치료 1년 후 혈청 ALP, 혈청 칼슘, 혈청 인산, 소변 DPD, 소변 Ca/Cr, 전신 및 척추, 대퇴 골밀도를 측정하였다.

결과: 파미드로네이트 정맥주사 부작용으로 발열, 오한 등의 급성기 증상과 요통, 오심 등을 호소하는 경우가 있었으나 대부분 경미하였다. 대상 환자 9명 모두에서 과거 다발성 골절이 있었고 특히 4예에서는 평균 해마다 1.1건, 1.8건, 2.5건, 3.5건 골절 과거력이 있었지만 치료 기간 중 골절이 발생한 경우는 한 건도 없었다. 치료 1년 후 혈청 ALP, 혈청 인산, 소변 DPD, 소변 칼슘/크레아티닌은 통계적으로 유의하지는 않았지만 감소하는 경향을 보였다. 치료 1년 후 전신 골밀도는 증가하는 경향을 보였고, 척추 골밀도와 대퇴 골밀도는 통계적으로 유의하게 증가하였다.

결론: 1년간의 파미드로네이트 치료는 골흡수지표를 포함한 골전환율을 감소시키는 경향과 전신 골밀도를 증가시키는 경향을 보였으며, 특히 척추 및 대퇴 골밀도는 유의하게 증가시켰다.

참 고 문 헌

1. Haebara H, Yamasaki Y, Kyogoku M: An autopsy case of osteogenesis imperfecta congenita: Histochemical and electron microscopical studies. *Acta Pathol Jpn* 19:377-394, 1969

2. Silience DO, Senn A, Danks DM: *Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet* 16:101-116, 1979
3. Frank Rauch, Horacio Plotkin, Rose Travers, Leonid Zeitlin, Glorieux FH: *Osteogenesis imperfecta type I, III, and IV: Effect of Pamidronate Therapy on bone and mineral metabolism. J Clin Endocrinol Metab* 88:986-992, 2003
4. Brenner RE, Vetter U, Bollen AM, Morike M, Eyre DR: *Bone resorption assessed by immunoassay of urinary cross-linked collagen peptides in patients with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res* 9:903-997, 1994
5. Chines A, Petersen DJ, Sdhranck FW, Whyte MP: *Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. J Pediatr* 119: 51-57, 1991
6. Chines A, Boniface A, McAlister W, Whyte M: *Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up study to assess renal effects. Bone* 16:333-339, 1995
7. Marini JC: *Osteogenesis imperfecta-managing brittle bones(Editorial). N Eng J Med* 339:986-987, 1998
8. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R: *Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Eng J Med* 339:947-952, 1998
9. E Åström, S Söderhäll: *Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Chil* 86:356-364, 2002
10. Marni J. Flak, Shauna Heeger, Ms, Katherine A. Lynch, Kathleen R. DeCaro, Deborah Bohach, Karen S. Gibson, Matthew L. Warman: *Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. Pediatrics* 111:573-578, 2003
11. 이형숙, 김현주, 조재현, 이승원, 김현아, 최준혁, 송영준, 김대중, 이관우, 정윤석: 골형성부전증 10예의 임상적 특징. *대한내분비학회지* 18:496-503, 2003
12. 이규영, 임병열, 차성호, 조병수, 안창일: 우리나라 정상 소아에서 골밀도 측정에 관한 연구. *대한 소아과학회지* 34:605-612, 1991
13. Beighton P, Winship I, Behari D: *The ocular form of osteogenesis imperfecta; a new autosomal recessive syndrome. Clinical Genetics* 28: 69-75, 1985
14. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama, Ono H, Kihara M, Jinno K: *Effect of long-term calcitonin therapy by injection and nasal spray on the incidence of fractures in osteogenesis imperfecta. J Pediatr* 121:447-480, 1992
15. Nishi Y, Hyodo S, Ishida M, Yamaoka K, Seino Y, Usui T: *Effect of porcine calcitonin therapy on vitamin D metabolism and clinical response in a patient with osteogenesis imperfecta. Acta Paediatr Scand* 72:149-152, 1983
16. Baratelli M, Rizzi M, Corradi A: *Osteogenesis imperfecta and calcitonin. Considerations on 10 years of clinical experimentation. Arch Sci Med (Torino)* 140:379-383, 1983
17. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Pchrousos G, Reynolds JC, Gundberg CM, Reing CM: *Positive Linear Growth and Bone Responses to Growth Hormone Treatment in Children With Types III and IV Osteogenesis Imperfecta: High Predictive Value of the Carboxyterminal Propeptide of Type I Procollagen. J Bone Miner Res* 18:237-247, 2003
18. Noda H, Onishi H, Saitoh K, Nakajima H: *Growth Hormone therapy may increase fracture risk in a pubertal patient with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab* 15:217-218, 2002
19. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K,

- Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH: *Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab* 85:1846-1850, 2000
20. 김중석, 강정배, 허진숙, 김홍배, 이근영, 강성원, 박금자: 산전 초음파로 진단된 골형성부전증 Type II 1례. *대한산부인과학회지* 40:198-202, 1997
21. 박중규, 정철재, 이정호, 김종인: 산전 초음파로 진단된 태아 선천성 골형성부전증 1례. *대한산부인과학회지* 37:991-997, 1994
22. Jang SL, Cho YS, Kim BW, Hong SR, Park JY, Park YJ, Lee JH: *A case of perinatal lethal osteogenesis imperfecta. Korean J Perinatol* 8:55-59, 1997
23. Kim PK, Coe CJ, Chin DS, Choi BS: *Osteogenesis imperfecta congenita: Five cases and review of the literature. Yonsei Med J* 11:45-53, 1970