

고령 환자 골절에서 가골 생성 촉진을 위한 부갑상선 호르몬의 간헐적 투여

송형근* · 김성준[†] · 이재후 · 양규현

연세대학교 의과대학 정형외과학교실, 영상의학교실[†], 아주대학교 의과대학 정형외과학교실*

목적: 고령 환자에서 발생한 분쇄골절에 최소침습 내고정을 시행 후 부갑상선 호르몬의 간헐적 투여가 골절 치유 과정에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 원위 대퇴골 분쇄골절로 최소 침습 내고정을 시행한 환자 중 골질의 악화로 내고정력이 부족하다고 판단된 14명의 환자에 게 술 후 부갑상선 호르몬 치료를 권장하였으며, 이 중에서 투약군(제1군, n=7)과 비투약군(제2군, n=7)을 추적 조사하여 최초 가골 발생, 가골교 형성 및 골유합 시점을 조사하여 누적발견율(cumulative detection rate, CDR)을 Kaplan-Meier Log Rank test를 이용하여 분석하였다.

결 과: 가골 발생 시기는 제1군에서 평균 6주, 제2군에서 평균 6.7주였으며, 가골교 형성 시기는 제1군에서 15.9주, 제2군에서 23.0주에, 골유합은 각각 평균 28.7주, 41.9주에 관찰되었다. 가골 발생 시기는 두 군에서 CDR의 통계적 차이를 보이지 않았으나(p=0.793), 가골교 형성(p=0.008) 및 골유합 시기(p=0.001)는 제1군의 CDR이 증가하였다.

결 론: 고령의 골절 환자에서 부갑상선 호르몬의 간헐적 투여가 가골교의 발생 및 골유합 시기를 단축하며, 유용한 치료법이라 생각한다.

색인 단어: 골절 치유, 부갑상선 호르몬

Intermittent Parathyroid Hormone Treatment for Stimulation of Callus Formation in Elderly Patients

Hyung Keun Song, M.D.*, Sung Jun Kim, M.D.[†], Jae Hoo Lee, M.D., Kyu Hyun Yang, M.D., Ph.D.

Departments of Orthopedic Surgery and Radiology[†], Yonsei University College of Medicine, Seoul,

Department of Orthopedic Surgery, Ajou University School of Medicine*, Suwon, Korea

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the effect of parathyroid hormone (PTH) on fracture healing in elderly patients.

Materials and Methods: We analyzed the radiologic results in 14 patients. Group I (n=7) was administrated intermittent PTH after surgical treatment and group II (n=7) was treated only with surgery. We checked the time of initial callus formation, bridging callus formation, and bone union through periodic follow-up radiographs by a radiologist who did not know the patient's information.

Results: The mean time to initial callus formation was 6 weeks for group I, compared with 6.7 weeks for group II. The mean time to bridging callus formation was 15.9 weeks for group I, compared with 23.0 weeks for group II. The mean time to bone union was 28.7 weeks for group I, compared with 41.9 weeks for group II. The difference in the cumulative detection rate (CDR) of the initial callus formation of group I and II was not statistically significant (p=0.793). However, the CDR of the bridging callus formation and bone union for group I were higher than those of group II (p=0.008, p=0.001, respectively).

Conclusion: The intermittent PTH administration after surgical treatment and maximum possible preservation of the periosteum in elderly patients accelerates fracture healing.

Key Words: Fracture healing, Parathyroid hormone

통신저자 : 양 규 현

서울시 강남구 언주로 211, 강남세브란스병원 정형외과

Tel : 02-2019-3414 · Fax : 02-573-5393

E-mail : kyang@yuhs.ac

Address reprint requests to : Kyu Hyun Yang, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery, Gangnam Severance Hosiptal, 211,

Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : 82-2-2019-3414 · Fax : 82-2-573-5393

E-mail : kyang@yuhs.ac

본 논문의 요지는 2012년도 대한골절학회 제38차 학술대회에서 발표되었음.

접수: 2012. 3. 23

심사(수정): 2012. 5. 3

게재확정: 2012. 6. 11

서 론

사회의 고령화로 인하여 골다공증에 이환된 환자들에서 골절이 자주 발생하고 있으며 골질의 약화와 분쇄 골편 등으로 인하여 수술시 해부학적 정복과 견고한 내고정이 어려운 경우가 많다. 또한 고령 환자에서는 금속 내고정이 견고하지 못하거나 골절 치유가 지연되는 경우에 빠른 체중 부하 운동 및 활동이 불가능하며 장기간의 침상 안정으로 인한 전신 쇠약, 심폐 기능 약화, 욕창, 폐렴 등의 합병증이 자주 발생한다⁵⁾.

잠금금속판은 기존의 금속판보다 내고정력이 향상되었으나 환자의 연령 또한 꾸준히 증가하여 골질의 약화가 현저하게 관찰되고 있다³⁾. 고정력을 향상시키기 위하여 2중 금속판을 사용하거나 골수강 내에 비골을 삽입하기도 하지만 최근에는 최소침습적 금속판 내고정술을 많이 시도하고 있다. 그러나 이와 같은 시술은 내고정의 안정성을 금속판 반대측에 형성되는 가골에 크게 의존하며 가골 형성 지연 시 내고정의 붕괴가 일어나기 쉽다. 따라서 가골 형성을 촉진시키는 여러 가지 방법을 시도하고 있는데 그 중에서 부갑상선 호르몬의 1일 1회 피하주사요법은 골모세포의 생성과 분화를 촉진하여 동반된 골다공증을 치료하고 금속나사의 내고정력을 향상시키면서 가골 형성을 촉진시킨다^{1,9)}. Aspenberg 등²⁾과 Peichl 등⁸⁾은 각각 원위 요골골절과 골반골절 환자에서 치유 기간을 단축하였다는 보고가 있으나 부갑상선 호르몬이 사람에서 가골의 형성, 발전, 성숙에 어떤 영향을 미치는지에 대하여는 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 이에 원위 대퇴골 분쇄골절이 있는 65세 이상의 고령의 환자에서 수술시 최소침습적 금속판 내고정을 시행하거나 간접 정복을 통하여 최대한 골막을 보존하고 생물학적 금속판 내고정술을 시행한 환자 중 부갑상선 호르몬의 투여군과 비투여군에서 가골 형성과 골유합 시간의 차이를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자군

2006년 11월부터 2010년 12월까지 원위 대퇴골 분쇄골절로 본원에 내원하여 최소 침습 잠금금속판 내고정술을 시행 받은 환자 중 수술 중 골질의 약화로 인하여 내고정력이 충분하지 않다고 판단된 14명의 환자를 대상으로 부갑상선 호르몬의 투약을 권하였다. 그 중에서 투약에 동의하고 시행한 환자를 제1군으로, 동의하지 않은 환자를 제2군으로 하여 1년 이상 추시가 가능했던 환자(각 군 7예)의 의무기록 및 방사선사진을 바탕으로 분석하였다. 개방성

골절은 없었으며, 골밀도 확인을 위해 건축의 고관절을 dual-energy X-ray absorptiometry (DiscoveryTM, Hologic, Bedford, MA, USA)를 이용하여 검사하였다.

2. 수술 방법 및 방사선학적 평가

수술은 전신 또는 척추 마취하에 앙와위로 진행하였으며, 골막의 손상을 최소화하기 위하여 원위 골편에 골건인을 시행하면서 간접 정복술로 골절부를 정복하고 잠금 압박 금속판(locking compression plate in distal femur, Synthes, Oberdorf, Switzerland; Zimmer[®] periarticular locking plate, Zimmer, Warsaw, IN, USA)을 이용하여 내고정하였고 일부 필요 시 지연나사를 이용하여 골편을 추가 고정을 시행하였다. 수술 중 나사의 고정력이 충분하지 못하다고 판단된 환자를 대상으로 정복 소실을 방지하고 가골 형성을 촉진시키기 위하여 환자가 사용을 동의한 경우 전신적 부갑상선 호르몬 Teriparatide 20 μ g을 1일 1회 복부에 3개월간 피하주사하였다. 모든 환자에서 수술 2일 후부터 수동적 관절 운동을 시작하였고, 상지의 근력이 충분하여 보행기를 이용한 보행이 가능한 환자에서는 수술 후 7일 후부터 목발 또는 보행기를 이용하여 부분적인 체중 부하를 허용하고, 상지의 근력이 불충분하다고 판단되거나 협조가 어려운 환자는 1~2개월간 체중 부하를 제한하였다. 방사선학적인 가골 형성 유무 및 골유합의 평가는 외래 추시 중 시행한 골절부의 전후면, 측면, 양측 사선촬영 영상을 이용하여 환자의 기본 정보 및 부갑상선 호르몬 투여 유무를 알지 못하는 영상의학과 전문의가 판독하여, 최초 가골 발생 시기, 가골교(bridging callus) 형성 시기, 골유합 시기를 결정하였다. 가골 발생 시기는 4장의 영상 중 한 장에서 가골이 최초로 나타나는 시점으로 하였으며, 가골교 형성 시기는 4장의 영상 중 한 장에서 가골교가 형성되는 시기로, 골유합 시기는 4장의 영상을 분석하여 3면 이상의 피질골면에 가골교가 형성된 시기로 정의하였다. 방사선영상촬영은 모든 환자에서 수술 후 4주 간격으로 시행하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 PASW version 18 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하였으며, 두 군 간의 통계적 유의성은 Chi-square test 및 Mann-Whitney U 검정을 이용하였으며, 가골 발생 시기, 가골교 형성 시기, 골유합 시기의 비교는 Kaplan-Meier curve 및 Log-rank test로 비교하였다. 통계학적 유의수준은 p 값이 0.05 이하인 경우로 하였다. 본 연구는 임상연구심의위원회의 승인을 받았다(승인번호

호 11-0177).

결 과

각 군의 평균 연령은 제1군에서 76.4세, 제2군에서 74.5세였고(p=0.797), 평균 추시 기간은 수술 후 제1군에서 25.9개월(12~58개월), 제2군에서 52.9개월(15~136개월)이었다. 수상 기전은 13예는 가벼운 낙상 등의 저에너지 손상이었으며, 1예는 교통사고였으나 서행 중인 차에 치인 후 넘어져 생긴 골절이었다. 각 군의 골밀도 T 점수는 제1군이 -2.9, 제2군이 -2.9로 통계학적인 유의성은 없었다(p=0.896) (Table 1).

수술 후 모든 환자에서 골유합을 얻을 수 있었으며, 지연유합, 불유합, 심부감염, 금속 내고정물의 파절 등의 합병증은 없었다. 수술 후 최초 가골 발생 시기는 제1군에서 평균 6.0주, 제2군에서 평균 6.7주에 나타났으며, 가골교 형성 시기는 제1군에서 평균 15.9주(9~19주)에, 제2군에서는 평균 23.0주(13~34주)에 관찰할 수 있었다. 제1군에서 가골교가 모두 관찰되는 20주에서 제2군에서는 57%의 환자에서 가골교를 관찰할 수 있었다. 골유합 시기는 제1군에서는 평균 28.7주(18~33주), 제2군에서는 평균 41.9주(30~50주)에 관찰할 수 있었으며, 제1군에서 골유합이 완료되는 33주에서 제2군에서는 17%에서 골유합을 관찰할 수 있었다. 최초 가골 발생 시기는 두 군에서 누적발견율(cumulative detection rate)의 통계학적인 차이는 없었으나(p=0.793) (Fig. 1), 가골교 발생(p=0.008) (Fig. 2) 및 골

유합(p=0.001) (Fig. 3)의 누적발견율은 부갑상선 호르몬 투약군(제1군)에서 증가되어 있었다.

고 찰

하지골, 특히 대퇴골은 몸무게 중심축에서 떨어져 있기 때문에 체중 부하 시 외측에 있는 금속판에는 견인력이 작용하며 내측 피질골과 가골에는 압박력이 작용하여 균형을 이룬다. 이와 같은 이유로 과거에는 해부학적 정복과 압박 금속판을 이용하여 금속판 반대측에 골절 간격이 발생하지 않도록 견고한 내고정을 시행하여 왔다⁴⁾. 최근에는 잠김금속판의 발달과 생물학적 치유 과정에 대한 이해가 증폭되면서 가능하면 골절부 주위 골막을 포함한 연부조직의 손상을 줄이고 가골을 유도하여 안정성을 확보하는 생물학적 금속판 내고정술 혹은 최소 침습적 금속판 내고정술이 많이 시도되고 있다⁵⁾. 이와 같은 금속 내고정의 안정성은 수술 방법과 술기에 따라 결정되지만 골절 형태와 환자의 골강도와도 매우 밀접한 관계가 있다. 골다공증이 동반된 고령 환자가 골절상을 입을 경우 골절의 분쇄상이 심하고 골질의 약화로 인하여 내고정력이 약하여 조기 거동이 어렵고 고정 실패의 우려가 높다. 또한 고령자에서 골절이 발생하는 경우에는 젊은 사람에 비하여 세포의 운집과 분화가 더디고 cylo-oxygenase 2 등 중요한 생체 내 매개체 발현의 감소로 인하여 골절 치유가 지연되며 그 결과 가골의 크기가 작고 연골내 골화 과정이 지연되어 가골의 재형성도 더디게 진행된다^{3,6,7)}, 가골 형성이 지연되어 내측에

Table 1. Details of Cases

	Case	Gender	Age	Fx classification (AO/OTA)	Trauma mechanism	Follow-up (mo)	BMI (kg/m ²)	BMD	Co-morbidity
Group I (PTH)	1	F	89	33A-1.3	Slip and fall	12	26.8	-3.4	HTN
	2	F	86	33C-2.1	Slip and fall	12	29.5	-2.9	HTN
	3	F	83	33A-1.2	Slip and fall	13	31.5	-2.5	CAOD, DM
	4	F	77	33C-2.3	Slip and fall	58	26.3	-3.4	None
	5	M	73	32B-1.3	Slip and fall	16	31.4	-1.9	None
	6	F	67	33A-2.2	Slip and fall	18	29.8	-2.8	DM
	7	F	65	33A-1.3	Slip and fall	52	25.1	-3.4	None
Group II (Control)	8	F	79	33A-1.2	Slip and fall	25	27.4	-2.9	DM
	9	F	77	32C-3	Pedestrian injury	84	22.7	-2.9	None
	10	M	73	32B-1.3	Slip and fall	136	30.8	-3.2	CAOD
	11	F	66	33A-2.2	Slip and fall	19	29.5	-3.0	HTN, DM
	12	F	89	32A-1.3	Slip and fall	32	23.6	-2.9	HTN, dementia
	13	F	65	32B-1.3	Slip and fall	59	23.1	-2.8	None
	14	F	78	33A-1.3	Slip and fall	15	25.6	-2.8	HTN

Fx: Fracture, BMI: Body mass index, BMD: Bone mineral densitometry, PTH: Parathyroid hormone. F: Female, M: Male, HTN: Hypertension, CAOD: Coronary artery occlusive disease, DM: Diabetes mellitus.

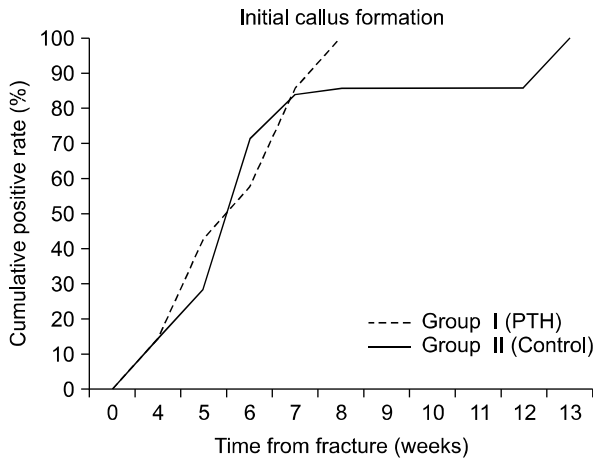


Fig. 1. Comparison of cumulative detection rate curves on a time-dependent graph for the bridging callus formation in group I and II. Group I was statistically superior to group II ($p=0.008$). PTH: Parathyroid hormone.

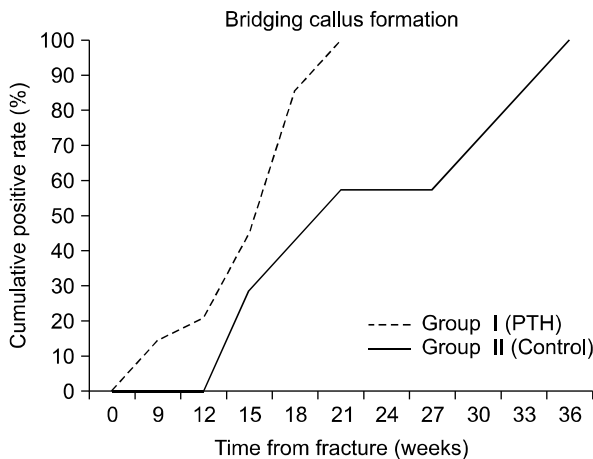


Fig. 2. Comparison of cumulative detection rate curves on a time-dependent graph for the bone union in group I and II. Group I was statistically superior to group II ($p=0.001$). PTH: Parathyroid hormone.

골절간격이 오랫동안 치유되지 않는 경우에는 외측에 위치한 금속판의 피로골절이나 금속나사의 이탈이 발생할 수 있다. 또한 불안정성이 지속되면 잠김금속판인 경우에는 더 심한 골파괴가 발생할 수 있기 때문에 금속 이완을 조기에 파악하여야만 한다. 따라서 고령자의 하지골 골절에서는 금속판 반대측의 가골 형성 촉진은 합병증을 줄이는데 역학적으로 매우 중요한 역할을 한다. 부갑상선 호르몬의 간헐적 투여는 편이나 금속나사 주위에 새로운 뼈를 형성하여 고정력을 증대시키는 것으로 알려져 있으며⁹⁾, 이로 인하여 금속나사의 이완을 줄이며 최소 침습 내고정술 시

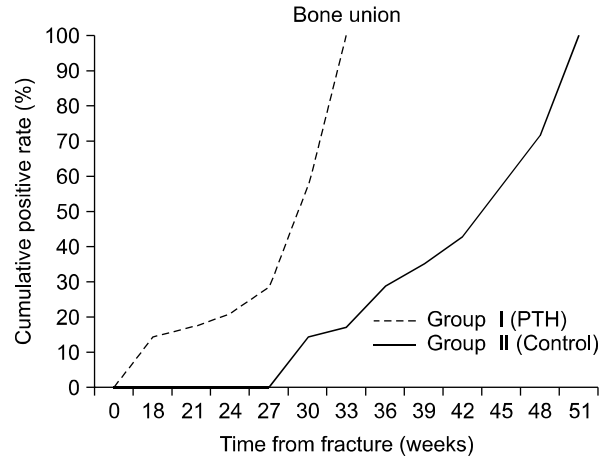


Fig. 3. Comparison of cumulative detection rate (CDR) curves on a time-dependent graph for the initial callus formation in group I and II. The time represents the period beginning at the operation and is designated along the X-axis whenever positive findings were found for each curve. The difference in the CDR of group I and II was not statistically significant ($p=0.793$). PTH: Parathyroid hormone.

발생하는 골절 사이의 간격으로 인한 2차 정복 소실의 위험을 상당 부분 줄일 수 있다는 점에서 이론적인 강점을 갖는다.

Aspenberg 등²⁾이 시행한 무작위 임상시험에서 부갑상선 호르몬 투여군에서 대조군에 비하여 Colles' 골절의 치유 기간이 짧아졌다는 보고가 있었으나 Colles' 골절은 그 치유 기간이 짧기 때문에 그 차이는 크지 않았다. 이에 저자들은 상대적으로 골절 치유 기간이 긴 원위 대퇴골 환자를 대상으로 하여 본 연구를 진행하였다. 이 방법은 초음파의 골절 치유 촉진을 연구할 때 사용한 방법으로서 골절 치유 기간이 긴 골절에서는 골절 치유 촉진의 효과가 보다 잘 증명되기 때문이며 초음파의 경우 몇몇 무작위 맹검 실험에서 신전 경골골절에서 치유 기간을 약 24~42% 단축시키는 것으로 보고되었다¹⁰⁾.

부갑상선 호르몬을 이용한 치료에서 골절의 치유 기간이 단축된 것은 나이가 많은 환자에서 더욱 고무적이라고 생각한다. 고령의 환자에서 활동 제한의 기간이 길어질수록 전신 쇠약이나 기존 질병의 악화가 될 가능성이 높으며 심폐 기능의 약화로 이환율과 사망률이 높아지기 때문이다⁵⁾. 최근의 골절 수술의 경향인 간접 정복 및 최소 침습적 내고정을 통한 골막 손상의 최소화와 혈행 보존이라는 관점에서 부갑상선 호르몬 투여는 골막의 간접 골치유 과정을 촉진하고 선호될 수 있을 것이라 생각한다. 부갑상선 호르몬의 투약 기간은 일반적인 골다공증의 치료 목적으로 사용할 경우 24개월 사용이 보험 허가 기준이나 저자들은 3

개월로 잡았는데 이는 골절 치유에 있어서 가골 형성을 촉진하기 위하여 사용하였기 때문이며, 부갑상선 호르몬의 경우 아직 우리나라에서 비용이 비싸기 때문에 환자의 순응도를 고려하여 3개월로 정하였다. 부갑상선 호르몬의 투약 시 기립성 저혈압 혹은 빈맥에 의한 어지러움증이 발생할 수 있으며 일부 환자에서 경미한 고칼슘혈증이 보고되기도 하였다. 파제트씨병, 알칼리성 인산분해효소의 증가를 보이는 환자, 소아, 골에 대한 방사선 치료를 받은 환자, 골육종의 발생 위험이 증가된 환자, 골전이암, 골의 악성 종양, 크레아티닌 청소율 30 ml/분 미만, 임신 혹은 수유 중인 환자는 투약의 금기가 되므로 면밀한 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

본 연구는 그 대상 환자수가 적고 부갑상선 호르몬을 투여하는 명확한 기준이 없으며 이전의 골다공증 치료 병력(비스포스포네이트 투약 여부) 및 스테로이드 등 골대사에 영향을 주는 약물의 투약 여부, 환자의 영양 상태 및 Vitamin D level의 측정 등이 면밀히 조사되지 못한 점을 제한점으로 들 수 있다. 또한 골유합의 유무를 영상의학전문의를 의한 영상적인 골유합 시점으로 비교하였으나 이는 임상적 골유합(통증의 소실 등)과는 차이가 있을 수 있으며, 비록 객관성을 유지할 수 있다는 장점으로 영상의학적 골유합 시점을 기준으로 삼았으나 임상적 평가가 추가적으로 이루어져야 할 것으로 판단된다. 본 연구에서 골유합 시점이 각 군에서 7~10개월 정도로 장기간이 소요되었는데 이는 고령의 환자 중 골다공증 및 골질의 분쇄가 심하였기 때문으로 생각하며 이것이 본 연구를 시작하게 된 동기가 되었다. 추후 부갑상선 호르몬의 투여를 결정할 수 있는 명확한 기준을 정할 필요가 있으며 무작위 이중 맹검 실험을 통하여 결과를 비교하고 임상적 기능 평가를 통하여 기능의 개선 정도 여부를 확인하는 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

고령 환자에서 최대한 골막을 보존하면서 수술적 치료를 시행한 후 부갑상선 호르몬을 간헐적으로 투여한 경우 추시 관찰 단순 방사선사진에서 가골교의 형성 및 골유합이 촉진됨을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) **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*, **87**: 731-741, 2005.
- 2) **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*, **25**: 404-414, 2010.
- 3) **Bak B, Andreassen TT:** The effect of aging on fracture healing in the rat. *Calcif Tissue Int*, **45**: 292-297, 1989.
- 4) **Christian K, Thomas G:** Principles of internal fixation. In: Robert WB, James DH, Charles MC, eds. *Fractures in adults*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven: 209-256, 2005.
- 5) **Magnus KK, Karl JO, Per OJ:** Osteoporotic fractures. In: Robert WB, James DH, Charles MC, eds. *Fractures in adults*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven: 614-641, 2005.
- 6) **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*, **26**: 384-393, 2008.
- 7) **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*, **24**: 251-264, 2009.
- 8) **Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G:** Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am*, **93**: 1583-1587, 2011.
- 9) **Skripitz R, Aspenberg P:** Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone. *J Bone Joint Surg Br*, **83**: 437-440, 2001.
- 10) **Watanabe Y, Matsushita T, Bhandari M, Zdero R, Schemitsch EH:** Ultrasound for fracture healing: current evidence. *J Orthop Trauma*, **24 Suppl 1**: S56-61, 2010.