

골 다공증의 최신 약물 치료

영남대학교 의과대학 내과학교실

이 형 우

Recent Advances in the Drug Therapy of Osteoporosis

Hyung Woo Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

- Abstract -

Osteoporosis is one of the most important public health problems facing the aging population. Drug therapy for osteoporosis can be divided operationally into two main categories: drugs that inhibit bone resorption, and thus reduce bone turnover, and those that stimulate bone formation, exerting an anabolic effect. Antiresorptive agents such as estrogens, calcitonin, and bisphosphonates are most effective in the prevention of osteoporosis. Formation-stimulating agents such as sodium fluoride or monofluorophosphate, parathyroid hormone fragments, and anabolic steroids are of potential value in the treatment of established osteoporosis, where bone mass is already low and benefit from antiresorptive drugs is likely to be small.

Recently, raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, has become available in various countries for clinical use in the treatment of involutinal osteoporosis.

This paper will review the use of these drugs in postmenopausal woman.

Key Words: Osteoporosis, Antiresorptive agents, Formation-stimulating agents

서 론

골 다공증은 저골양과 골 미세 구조의 질적 결손에 의해 골질의 위험성이 초래되는 만성 질환이다. 이러한 골 다공증은 노화현상이라기 보다는 예방가능하고 또 치료가능한 질환으로 알려져 있다. 현재 골 다공증에 의한 척추, 골반 및 손목 골절 등에 의한 심각한

신체-정신손상 및 경제적 손실은 개인뿐 만 아니라 국가적으로도 큰 손실이 되고있어 이에 대한 적극적인 대처방안이 절실히 요구되고 있는 상황이다. 골 다공증은 일부 그 원인이 규명되고 있으나 아직 근본적인 발생 기전은 잘 알려져 있지 않다. 골 다공증의 위험 인자로는 유전적 소인, 에스트로젠 결핍, 칼슘 결핍, 비활동성, 흡연, 지나친 흡연-음주 및 갑상선 호르몬

제, 부신피질 호르몬제 혹은 이노제 등이 알려져 있다 (Compston 등, 1997). 골 다공증의 원칙적인 치료방법은 상기한 위험 인자들의 제거와 수정 및 골재 형성의 변화를 초래하는 골 흡수 및 골형성 불균형을 정상화 시키는 것으로 요약될 수 있다. 골 다공증의 예방 및 치료에 사용되는 약물은 작용 기전에 따라 골 흡수 억제제와 골 형성 촉진제로 나눌수 있다. 골 흡수 억제제로는 칼슘, 에스트로젠(estrogen), 칼시토닌(calcitonin) 및 bisphospho-nates(예, etidronate, alendronate) 등의 약제가 사용되고 있다. 골형성 촉진제로는 sodium fluoride, 부갑상선 호르몬 동족체 및 동화 스테로이드제(anabolic steroids)가 소개되고 있다. 한편 최근에는 여성 골 다공증의 가장 주된 치료제로 이용되고 있는 에스트로젠 사용에 따른 부작용과 위험성을 경감 혹은 극소화 시킬 수 있을 것으로 기대되는 새로운 에스트로젠 길항제가 소개되고 있어 이에 대한 관심이 높아지고 있다.

골 흡수 억제제

골 흡수 억제제는 골 흡수를 억제함으로써 뼈로부터 방출된 칼슘의 혈중 농도를 낮추고 결과적으로 노중 배설도 감소시킨다. 이 약제는 골 흡수를 억제하는 것이 주된 기전이므로 이론적으로는 골 양의 증가를 기대하기 어렵지만 실제로는 소량의 골 양의 증가를 관찰할 수 있다. 이와 같이 골 흡수 억제제라 하더라도 사용 후 1-2년 내에는 골 양의 증가를 기대할 수 있는데 이를 초기 보너스 효과라 한다.

1. 에스트로젠

에스트로젠은 일반적으로 골의 흡수를 억제하는 골 흡수 억제제로 분류되고 있으나 최근연구에 의해 골형성에도 유익한 효과를 미치는 것으로 밝혀졌다. 에스트로젠 부족이 골 흡수를 증가시키는 기전은 아직 불명확한 실정이다. 그러나 에스트로젠은 조골 세포 유도성 파골 세포 자극인자(osteoblast-derived osteoclast stimulatory factors, OB-OCSF)인 단백질로부터 IL-1의 생성과 그리고 조골 세포로부터의 IL-6의 생성을 억제하는 작용이 있고, 조골 세포 유도성 파골 세포 억제인자(osteoblast-derived

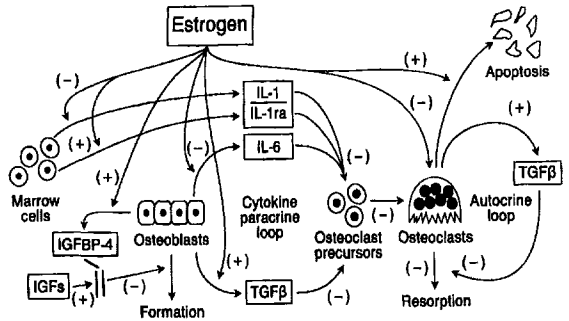


Fig. 1. An integrated model for the cellular and molecular actions of estrogen on regulation of bone turnover.

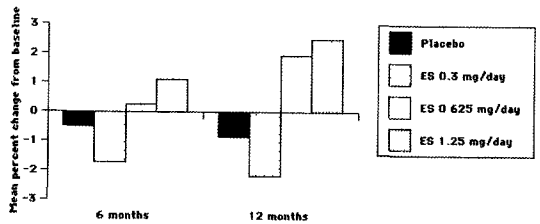


Fig. 2. Dose dependent effect of estrogen on prevention of bone loss (Genant et al., 1990).

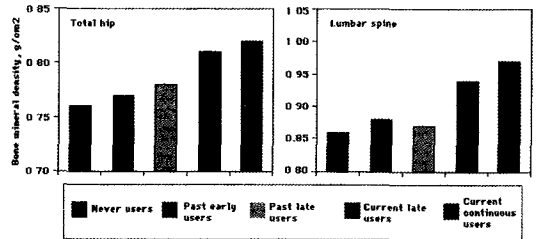


Fig. 3. Postmenopausal women who take estrogen continuously have higher bone density (Schneider et al., 1997).

osteoclast inhibiting factors, OB-OCIF)인 TGFβ 생성을 증가 시킨다. 따라서 에스트로젠 부족시에는 IL-1, IL-6의 생성 증가와 TGFβ 생성이 감소됨으로서 파골 세포의 활동이 증가한다고 생각하는 것이 가장 인정을 받고 있다(Hughes 등, 1996) (그림 1). 그러나 에스트로젠이 직접 파골 세포의 작용을 억제한다는 증거도 제시되고 있다. 에스트로젠에 의한 골 양 감소는 그 투여 경로나 약제 구성에 상관없이 그

투여량과 이로 인한 혈중 에스트로젠의 농도에 의존된다(Genant 등, 1990) (그림 2). 폐경 후 골 소실은 폐경 후 첫 5년간 가장 가속화된다. 따라서 골 소실을 예방하기 위하여 호르몬 보충 요법을 고려할 때 최대의 효과를 얻기 위해서는 호르몬 보충 요법은 후기 폐경기 주변기나 초기 폐경기에 시작해야 한다. 특히 폐경 후 3년 이내에 호르몬을 투여시 그 효과를 극대화할 수 있으며 6년이 경과한 후 투여하면 투여 시점으로 부터의 골 소실은 예방할 수 있으나 폐경 후부터 치료시점까지의 골 소실은 원상으로 회복시킬 수는 없다(Lindsay 등, 1991). Ettinger 등(1992)에 의하면 호르몬 보충 요법은 골 보존의 관점에서 볼 때 폐경 후 적어도 5년간 계속해야 하며 이렇게 함으로서 대퇴부와 요골 골절 위험성은 약 50% 감소되며 척추 골절은 90% 정도로 더욱 큰 감소를 보이게 된다고 하였다. 따라서 폐경을 약 50세로 간주시 55세까지 계속해야 하며, 조기 폐경의 경우 더욱 장기간의 투여가 필요하게 된다. Felson 등(1993)에 의하면 장기간 동안 골 밀도의 보존을 위해서는 적어도 7년간의 에스트로젠 보존 요법이 필요하다고 하였으며, 골에 대한 에스트로젠의 유효한 효과는 일반적으로 70세까지 증명되고 있다. 그러나, 최근 폐경기 초기 시 5~10년간의 호르몬 보충 요법이 70세 이상 여성의 골 밀도의 감소와 골절의 위험을 계속적으로 예방할 수 있는지에 대한 의문이 제시되고 있어서 Felson 등(1993)에 의하면 비록 7년간의 에스트로젠 보충 요법을 하더라도 75세 이상의 고령 여성에서는 골 밀도에 잔여효과가 거의 없다고 하며, 65세 이상 여성 9,704명을 대상으로 한 Cauley 등(1995)에 의하면 현재 사용자에서는 골절율이 30~40% 감소를 보였으나 과거 사용자의 경우는 비록 폐경 후 골 호르몬 보충 요법을 시작하고 10년 이상 장기간 사용하였을 지라도 골절의 위험은 감소되지 않는다고 보고함으로써 골절 예방을 위한 호르몬 보충 요법은 일생동안 계속해야 함을 암시하였다(그림 3). 일반적으로 폐경 전 여성에 있어서는 같은 연령군의 남성에 비해 심혈관 질환이 적다. 그러나 폐경의 시작과 더불어 심혈관 질환은 증가되어 70대가 되면 남성과 여성은 거의 비슷한 정도의 심혈관 질환의 위험도를 보이게 된다. 역학적 연구 결과에 의하면 건강한 여성에서 폐경 후 호르몬 보충 요법을 시행하였을 때 심혈관 질환의 위

험도를 50% 정도 감소시킬 수 있으며, 기존에 심혈관 질환을 가지고 있는 여성에게 폐경 후 호르몬 보충 요법을 시행하였을 때 그 효과는 더욱 커서 재발이나 사망의 위험도를 80% 정도 감소시킬 수 있다고 한다(Grodstein 등, 1996; Grodstein 등, 1997) 최근 Alzheimer 병이 에스트로젠 결핍의 다른 한 측면이며 폐경 여성에서 에스트로젠 보충 요법이 Alzheimer 병의 위험도를 감소시킨다고 한다. 특히 2차례에 걸친 대규모 연구인 Leisure Work Study에서는 그 위험도가 각각 0.69, 0.65로 30% 이상 위험도가 감소됨을 보고하였다(Kawas 등 1997). 에스트로젠 보충 요법은 정맥 혈전증과 폐색전증의 위험성을 증가시킨다고 한다. 103명의 특발성 정맥 혈전색전증과 178명의 대조군으로 이루어진 영국 연구에 의하면 현사용자는 비사용자에 비해 3.5배의 위험성을 가지는 것으로 밝혀 졌다(Daly 등 1996). 여성 호르몬의 투여와 유방암의 위험성을 조사한 현재까지의 연구는 약 70편 정도이고, 그 결과에 대해서는 아직 의견의 일치를 보지 못하고 있으나, 지금까지 보고된 연구중 가장 대규모의 meta-analysis인 "Collaborative Group on Hormonal factor in Breast cancer"의 조사에 의하면 비사용자에 비해 사용자에서는 그 상대적 위험도가 1.14로서 유의하게 증가한다고 한다(Steinberg 등, 1991). 폐경후 에스트로젠의 투여기간이 유방암의 발생 위험성에 미치는 영향은 현재까지 이 영역에서 가장 논란이 되고 있다. Stanford의 환자 대조연구에서는 사용 기간에 관계없이 그 위험성은 증가하지 않는다고 하였다 즉, 에스트로젠 비사용자에 비해서 12-14년, 15-19년, 20년 이상 에스트로젠을 사용한 여성에서는 상대적 위험도는 각각 1.0, 0.5, 1.0으로 보고하고 있다(Colditz 등, 1995).

최근 호르몬 보충 요법과 자궁 내막암의 관련성에 대한 meta-analysis에 의하면 에스트로젠 보충 요법시 자궁 내막암의 상대적 위험도는 2.3으로 밝혀져 있다. 에스트로젠에 의한 자궁 내막암의 발생 위험도는 에스트로젠 용량과 사용 기간에 비례하여 증가하며 그 사용을 중단하더라도 적어도 5년 이상 그 위험성은 증가되어 있다. 에스트로젠과 프로게스테론 병합 요법시 전체적인 상대적 위험도는 0.8이었으며 매달 10일 이내 사용시 그 위험도는 2.0, 적어도

(0일이상 사용시 그 위험도는 0.9로 보고되었다 Beresford 등,1997).

2. 선택적 에스트로젠 수용체 조절제 (Selective estrogen receptor modulator, SERM)

폐경후 골 다공증에 대한 이상적인 치료제는 유방과 생식기관에는 에스트로젠 길항제로 작용하고 골조직에는 협력제(agonist)로 작용하여 골 소실만을 선택적으로 예방할 수 있는 약제라 할 수 있다. 최근 일부 에스트로젠 길항제는 조직 선택적인 양상을 나타내어 골조직에는 에스트로젠 협력제로 작용하나 유방이나 자궁에는 길항제로 작용함으로써 골 다공증에 너의 장기 에스트로젠 요법에 동반될 수 있는 부작용과 유방암 혹은 자궁 내막암의 문제 해결 가능성을 시사해주고 있다(그림 4).

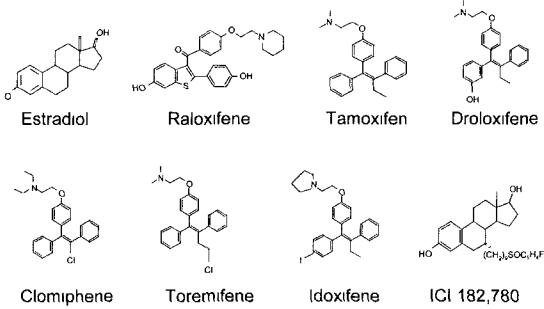


Fig. 4. Chemical structure of estradiol and selected SERMs.

(1) Tamoxifen

Tamoxifen은 폐경후 유방암 환자에서 호르몬 요법으로 주로 사용되고 있는 에스트로젠 길항제이다. 따라서 이론적으로는 tamoxifen이 골 흡수를 증가시켜 골 밀도 감소를 초래할 것으로 생각되었으나 최근에는 tamoxifen이 골 밀도에는 영향을 미치지 않음이 관찰되어 에스트로젠 길항제로만 작용하지 않고 양기에 따라 에스트로젠 협력제 기능도 나타내는 것으로 생각되고 있다(Kangas,1992). 또한 tamoxifen은 동물 및 시험관내 실험에서 에스트로젠과 마찬가지로 골 조직의 골 흡수를 억제하고 골 형성을 촉진시키는 작용이 관찰되었을 뿐 아니라 실제 임상연구에서도 폐경후 여성에서 골 밀도가 그대로 유지되던가 혹은 골 밀도가 증가될 뿐 아니라 혈중 콜레스테롤 농도도

감소됨이 보고된 바 있다(Love 등,1992). 따라서 이 약제는 유방 조직에서는 에스트로젠 길항제로 작용하나 골 조직이나 지질 대사에는 에스트로젠 협력제로 작용하는 것으로 생각되고 있다. Tamoxifen이 골 대사에 미치는 기전은 아직 불확실하나 골 전환 혹은 골 재형성의 저하에 관련될 것으로 추정되고 있다 (Turner 등,1988). 한편 이 약제는 자궁에서는 에스트로젠과 동일한 작용을 나타냄이 관찰되었으나 골조직에서 에스트로젠 협력제로 작용하는 약제의 농도에서는 자궁 자극 효과는 관찰되지 않았다. 따라서 tamoxifen을 골 다공증의 치료제로 사용시 에스트로젠 요법에 따른 위험성 해소에 그 유용성이 기대되고 있으며 또 일부 연구결과는 긍정적인 효과를 보이고 있으나 아직 이 약제의 장기 요법에 따른 골절률이나 심혈관계 질환에 의한 사망률 감소에 대한 효과 여부는 아직 확실치 알려지지 않고 있다.

(2) Raloxifene(LY139481 HCl)

Raloxifene은 benzothiophene유도체에 속하는 에스트로젠 길항제로 tamoxifen과는 달리 유방과 자궁조직 모두에서 에스트로젠 길항제로 작용하고 골 조직에서는 에스트로젠 협력제로 작용하고 또 혈중 콜레스테롤 농도를 감소시키는 조직 특이성 에스트로젠 협력제로 알려지고 있다(Delmas 등,1997). 따라서 이 약제는 폐경후 여성에서의 골 다공증과 관상 동맥 질환의 발생 위험성을 억제할 수 있을 뿐 아니라 에스트로젠 장기 용법에 동반될 수 있는 자궁 내막암과 유방암 발생 위험성을 해소할 수 있을 것으로 기대되어 이에 대한 관심이 고조되고 있다. 실제 많은 실험 연구 결과들은 raloxifene이 조직 특이성을 나타내는 에스트로젠 협력제와 길항제 작용을 모두 지닌 약제로 골 흡수와 혈중 콜레스테롤을 강력하게 감소시키고, 반면에 자궁에서는 에스트로젠 길항제로 작용함을 확인시켜 주고 있다. 한편 이러한 raloxifene의 골 흡수 억제 작용기전은 파골 세포의 분화와 골 흡수 활성도를 억제하는 TGF-β의 생성을 증가시키고 IL-6에 의한 골 흡수를 억제하는 것으로 알려지고 있다 (Heaney와 Draper 1997; Glasebrook 등,1995). 따라서 이러한 raloxifene의 골 흡수 억제효과, 혈중 콜레스테롤 저하효과 및 자궁과 유방 조직에서는 에스트로젠 길항제로 역할하는 조직 특이성 작용은

다른 조직에 영향을 주지않고 골 다공증과 관상동맥 질환의 예방과 치료에 임상적으로 그 유용성이 클 것으로 기대되고 있다(Ettinger 등,1999) (그림 5).

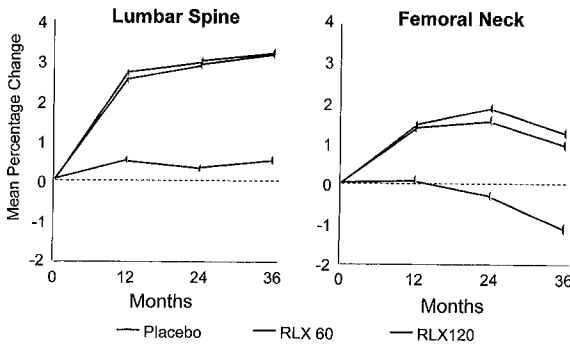


Fig. 5. Effect of raloxifene on spine and femoral neck BMD (Ettinger et al. 1999).

(3) Droloxifene (3-hydroxytamoxifen, DRO)

Droloxifene도 유방과 자궁조직에서는 에스트로젠 길항제로 작용하나 골 조직에는 강력한 에스트로젠 협력제로 역할하는 새로운 골-특이성 에스트로젠 협력제로 최근 소개되고 있는 약제이다. 최근의 동물실험 결과는 droloxifene은 골 소실을 강력하게 억제할 뿐 아니라 혈중 콜레스테롤을 감소시키나 자궁에는 어떠한 영향도 미치지 않음을 보여주고 있어 앞으로 폐경후 골 다공증의 치료시 에스트로젠의 장기요법에 따른 유방암과 자궁암의 위험성을 해소할 수 있는 효과적인 약제로 그 임상 유용성이 기대되고 있는 약제이다 (Kvinnslund,1991). 이외에도 toremifene, idoxifene, ICI 164384 및 4-hydroxytamoxifen도 골-특이성 에스트로젠 협력제로 작용하는 에스트로젠 길항제로 현재 이들에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

* Tibolone

Tibolone은 에스트로젠과 프로জে스테론, 안드로젠 수용체에 대하여 친화성을 가지는 합성 스테로이드로 조직 특이성을 가지는데 혈관계 및 뼈에 대해서는 에스트로젠과 같은 효과를 보여 폐경기 증상을 경감시켜주며 골 흡수를 방지한다. 그러나 자궁 내막 증식을 자극하는 효과는 적어 자궁 출혈과 자궁 내막암의 발생빈도는 에스트로젠보다 훨씬 낮다. 여러 보고에 의하면 폐경기 여성, 심지어는 폐경기 10년 이

상이 지난 경우에도 골 소실 예방에 효과적이라고 알려져 있으며(Bjarnason 등, 1996) 척추 압박골절이 있는 여성에서도 골 양을 의미있게 증가시킬 수 있다고 한다(Studd 등, 1998). 부작용으로는 질출혈이 약 15%, 유방 압통이 약 18%에서 생길 수 있는데 일반적인 호르몬 대체요법의 경우보다는 매우 낮으나 에스트로젠과 저용량의 프로জে스테론을 사용한 지속적인 병용 요법과는 비슷한 빈도를 보인다 (Rymer 등, 1994). 유방암의 증가에 대해서는 아직 까지 논란이 많으며 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 호르몬 대체요법에 비해 가장 불리한 점은 지질대사에 대한 효과인데 호르몬 대체요법에 비해 LDL 콜레스테롤을 낮추는 효과는 없으며, 호르몬 대체요법이 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 반면 tibolone은 그대로 유지시키거나 오히려 감소시킨다고 알려져 있다(Crona 등, 1983). 그러나 lipoprotein(a)에 대해서는 호르몬 대체요법처럼 감소된다고 알려져 있다(Rymer 등, 1993).

3. 비타민 D

비타민 D는 장에서 칼슘 이동을 증가시켜 칼슘 흡수를 증가시키고 부갑상선에서는 직접 부갑상선 세포에 작용하여 부갑상선 호르몬의 분비를 억제한다. 뼈에서는 조골 세포의 분화를 촉진하여 알카리인 포스파타제, 오스테오칼신, 오스테오펀틴, 콜라겐의 생성을 증가시키며 IL-1, IL-6, TNF- α 등과 같은 골 흡수를 촉진시키는 싸이토카인의 생성을 억제한다 (Geusens 등, 1991). 또한 시험관 실험에서는 TGF- β 의 생성을 증가시키는 것으로 알려져 있는데 TGF- β 는 조골 세포의 증식과 분화를 촉진시키는 대표적인 약물이다. 이러한 사실은 활성 비타민 D가 골 형성을 증가시키는 효과를 가질 수 있음을 시사한다. 또한 비타민 D 농도가 낮은 폐경기 여성이 골 밀도가 더 낮다는 보고(Vilareal 등, 1991)가 있으며, 이는 비타민 D가 골 다공증의 병인에 중요한 역할을 한다는 사실을 시사하며 골 다공증의 예방과 치료에 비타민 D 사용의 근거를 제시해 주고 있다.

골 다공증의 예방에 대한 비타민 D의 효과를 살펴보면 Chapuy 등(1992)은 노인 여성에게 비타민 D와 칼슘을 보충한 결과 골 밀도가 2.7% 증가하였고 치료하지 않은 군에서는 4.6% 감소하였다고 보고하였

다. 또한 치료군에서는 골절율의 유의한 감소도 있었다고 하였는데 이 보고의 문제점은 칼슘의 효과가 배제되지 않았다는 것이었다. Dawson-Hughes 등(1991)은 칼슘을 복용하는 폐경 여성을 대상으로 비타민 D를 보충한 군과 보충하지 않은 군을 비교하였는데 칼슘만 복용한 군에서는 겨울동안 골 밀도의 감소를 보였으며 이러한 감소는 비타민 D로 방지할수 있었다고 하였다. 또한 Lips 등(1996)은 비타민 D 단독 보충의 효과를 조사한 결과 골절율 감소에 효과가 없었다고 보고하여 비타민 D와 칼슘 병용 치료의 유용성을 제시하였다. 활성 비타민 D의 치료효과에 대해 살펴보면 Gallagher와 Goldgar(1990)는 척추 골절이 있는 폐경후 여성에게 칼슘과 칼시트리올(0.62ug)을 2년간 투여한 결과 칼슘만 투여한 군에 비해 척추 골 밀도의 현저한 증가를 보고하였다. 또한 Tilyard 등(1992)은 척추 골절이 있는 폐경후 여성을 대상으로 칼슘 단독치료와 칼시트리올(0.5ug) 단독치료의 효과를 비교하였는데 칼시트리올로 치료한 군에서 치료 2-3년동안 척추 골절 및 다른 부위의 골절 빈도가 의미있게 감소하였다고 했는데 이러한 효과는 치료 시작시 골절 부위가 5군데 이하인 여성에서만 관찰되었다고 하였다. 그러나 다른 보고(Ott와 Chesnut 1989)에서는 칼시트리올 단독치료는 골 다공증 여성에서 골 밀도와 골절율에 별 효과가 없으며 오히려 고칼슘 혈증과 고칼슘 뇨증만 야기한다고 하였다. 이상과 같이 골 밀도에 대한 불확실한 효과와 골절 위험률에 대한 다양한 결과로 인해 골 다공증의 일차 치료제로 비타민 D의 사용은 권장되지 않으며 다른 약제를 복용할 수 없거나 복용하기를 원치 않는 환자 또는 신 결석의 병력이 없는 환자에서만 투여가 추천된다.

4. 칼시토닌

칼시토닌은 32개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로 파골 세포에 결합해 골 흡수를 억제하는 것으로 알려져 있다. 파골 세포는 칼시토닌 수용체를 갖고 있으며 칼시토닌이 수용체에 결합할 경우 파골 세포의 brush border를 사라지게 함으로써 골 흡수 표면에서 파골 세포를 떨어지게 하여 골 흡수를 억제하는 것으로 생각된다.

골 다공증의 예방에 대한 칼시토닌의 효과를 보면 Overgaard 등(1991)은 칼슘을 보충받고 있는 폐경

여성을 대상으로 연어 칼시토닌(100IU, 비강내분부)을 2년간 투여한 결과 칼시토닌 투여군에서는 척추골 밀도가 2.5% 증가하였으나 칼슘만 투여한 군에서는 5.7% 감소하였다고 보고하였다. 인간 칼시토닌 또는 연어 칼시토닌을 피하주사 또는 비강내 투여한 군에서도 비슷한 결과를 보였다(Gennari 등, 1992)(그림 6).

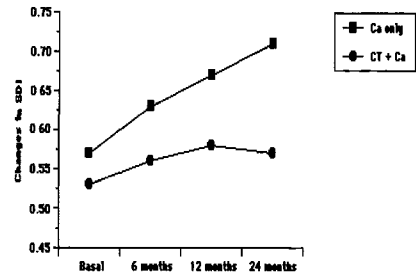


Fig. 6. Effect of calcitonin in elderly osteopenic women (Overgaard et al., 1989)

그러나 척추 이외의 골 밀도의 경우 보고자마다 다른 결과(Sileghem 등, 1992)를 보여 다소 논란이 있으나, 스테로이드 유발성 골 다공증에도 효과가 있다고 보고되고 있다(Montemurro 등, 1991). 그러나 일반적으로 칼시토닌의 골 밀도 증가정도는 호르몬 대체요법이나 비스포스포네이트 제제보다는 낮은 것으로 알려져 있다(Watts 등, 1990).

현재 사용되고 있는 칼시토닌은 인간, 연어, 뱀장어에서 만들어진 것들인데 1 IU는 150g의 쥐에서 1시간동안 혈중 칼슘을 10% 감소시키는데 필요한 양의 1%에 해당하는 양을 말한다. 연어 칼시토닌은 칼시토닌 수용체에 인간 칼시토닌보다 40배 이상 친화력이 강하고 배설율이 낮아 매우 강력한 효과를 나타내며 이에 비해 인간 칼시토닌은 효과는 낮은 대신 항원성(antigenicity)이 적은 장점이 있다. 보통 비강내 분부 칼시토닌과 근육주사 칼시토닌의 강도 비율은 1:2.8 에서 1:3.5 정도이다. 칼시토닌 치료가 가장 흔한 부작용 두가지는 안면홍조와 주사부위의 자극인데 인간 칼시토닌이 연어 칼시토닌보다 더 흔하게 나타난다. 그 외 요로계 증상 및 두통, 구토 등이 있다. 오심, 안면 홍조 등이 있을 때는 투여 30분 전에 항히스타민제를 복용하는 것도 도움이 된다. 연어 칼시토닌 사용시에는 먼저 1IU를 피내주사한 후 20분간 아나필락시스나 국소 반응 유무에 대해 관찰

하여야 하는데 괜찮다면 다시 10IU를 피내주사한 후 20분간 관찰하여 특이 증상이 없다면 치료를 시작하면 된다.

칼시토닌은 통증감소에 효과가 있는데 Lyritis 등(1991)은 치료 4일째부터 진통제 복용량이 의미있게 감소됨을 보고하였고 Gennari 등(1991)은 비강내 분무가 통증감소에 더 효과적이라고 보고하였으나 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다. 칼시토닌의 통증감소 효과의 기전에 대해서는 아직 잘 모르나 엔돌핀 증가효과가 하나의 기전으로 제시되고 있다(Overgaard 등, 1989). 칼시토닌은 통증이 있는 경우를 제외하고는 일반적으로 골 다공증의 일차 치료로는 추천되지 않는데 여성 호르몬같은 골 흡수 억제제와 병용시 상승효과가 있다는 보고(Meschia 등, 1993)도 있다.

5. 비스포스포네이트

비스포스포네이트는 pyrophosphate의 P-O-P 구조를 P-C-P 구조로 바꾸어 온도, 효소 등에 안정한 제제로 만든 것이다. 작용기전은 골 흡수가 활발한 골표면에 부착되어 있다가 파골 세포의 골 흡수가 시작되면 유출되어 파골 세포의 ruffled border 형성 및 골표면 부착 그리고 지속적인 골 흡수에 필요한 양자(proton)의 생성을 막는다고 알려져 있으며(Rodan 등; 1996) 또한 파골 모세포의 증식 억제로 인한 파골 세포의 수 감소 및 IL-6 생성의 감소 그리고 조골 모세포의 형성 증가를 통해 파골 세포의 활성화도 막는 것으로 알려져 있다(Nishikawa 등; 1998).

비스포스포네이트는 경구 투여시 흡수율이 1-5% 정도밖에 되지 않아 공복시에 복용해야만 흡수율을 높일 수 있다. 흡수된 비스포스포네이트의 약 80%는 신장으로 배설되고 나머지 20%는 뼈에 흡수되는데 골 대사율이 높을수록 흡수율은 증가된다. 혈중 반감기는 약 1시간이며 뼈에 흡수된 비스포스포네이트는 일생동안 존재한다(Fleisch; 1993).

Alendronate나 risedronate는 etidronate나 tiludronate보다 골 흡수 억제에 더욱 강력한 효과를 나타내며 etidronate의 경우 골 흡수 억제용량에서 골 연화증이 유발되나 alendronate의 경우는 골 흡수 억제용량의 1000배 이상에서 골 연화증이 유발된다.

Chavassieux 등(1997)은 alendronate 치료후 골 생검을 시행, 정상적인 무기질 침착을 보고하였다. 그러므로 alendronate의 장기 사용으로 인한 골 연화증의 유발 가능성은 적을 것으로 생각된다.

Etidronate는 주기적으로 사용시 골 다공증의 치료로 이용될 수 있는데 Storm 등(1990)은 칼슘과 비타민 D를 보충 받고 있는 척추 골절이 있는 폐경기 여성을 대상으로 15주마다 2주간 1일 400mg의 etidronate 치료를 3년간 한 결과 척추 골밀도는 5.3%증가, 골절빈도는 감소하였다고 하고 골 연화증이 발생한 경우는 없었다고 하였다. 에스트로젠과의 병합요법의 효과에 대해서도 보고되고 있는데 골 다공증이 없는 폐경 여성의 골 밀도를 증가시키는데 단독요법보다 효과적이라고 알려져 있으며(Wimalawansa, 1995) 골 다공증이 있는 폐경 여성에서도 단독요법보다 척추(10.4%) 및 고관절(7%)의 골 밀도를 현저히 증가시켰다고 한다(Wimalawansa, 1998). Black 등(1996)은 이미 척추 골절이 있는 폐경기 여성을 대상으로 Alendronate의 효과를 조사하였는데 3년간 치료 후 새로운 척추 및 고관절, 수근관절의 골절빈도가 감소하였다고 보고하였다. Alendronate는 골 다공증의 예방에도 효과적인 것으로 생각되는데 McClung 등(1998)은 폐경이 시작된지 6-36개월이 된 여성에서 요추, 대퇴골 경부, 대퇴골 전자부의 골 밀도가 1-4% 증가함을 보고하고 치료를 멈추면 이러한 효과는 바로 소실된다고 하였다. 비스포스포네이트의 장기간 사용의 안전성에 대해서는 아직 논란이 많으나 Miller 등(1997)은 etidronate를 7년간 사용후 골절의 예방과 골 밀도 증가에 지속적인 효과가 있었다고 했는데 이러한 결과는 alendronate의 장기간 사용의 근거도 될 수 있으리라 생각된다. 비스포스포네이트의 부작용으로는 혈중 칼슘치가 약간 감소될 수 있는데 대개는 문제가 되지 않으나 비타민 D 결핍환자에서는 저칼슘 혈증으로 인한 증상을 유발할 수 있다. 그러므로 비스포스포네이트를 투여 받는 환자는 고칼슘 혈증이 없는 경우 하루에 적어도 1000mg의 칼슘과 400IU의 비타민 D를 투여하는 것이 권장된다. Alendronate는 흔히 위장관 증상을 야기할 수 있는데 일반적인 투여 용량 10mg에서는 드문 것으로 알려져 있다. 식도염과 식도 궤양이 유발될 수 있으나 식도 협착은 매우 드물며 식사와 같

이 복용하는 것은 흡수율을 감소시키므로 해결책이 되지 못한다. 식도 질환의 위험성을 감소시키기 위해서는 몇가지 권장사항이 요구되는데 첫째, 위장관 질환의 현증이 있는 경우에는 투여하지 말아야 하며 둘째 식도염의 증상이 있는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다. 또한 공복시에 앉거나 선 자세로 240ml 이상의 물과 함께 복용하여야 하며 식사 전까지 적어도 30분 이상 앉거나 선 자세로 있어야 한다.

6. Ipriflavone

식물에서 추출된 flavonoid 성분이며 골 흡수를 억제하는 작용이 있다. 골대사에 미치는 효과는 골 흡수를 직접 억제하고 파골 세포의 기능을 억제하며 칼시토닌의 분비를 촉진하고 골아세포의 분화를 자극하여 부갑상선 호르몬에 의한 C-AMP의 형성을 억제하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 통증 완화 효과도 있다. 그리고 여성 호르몬과 달리 유방암, 및 자궁 내막암의 위험성을 가지지 않는다(Brandi, 1993).

골 형성 촉진제

골 흡수 억제제는 그동안 임상이용 결과 제한점이 잘 알려져 있다. 특히 폐경후 골 다공증에 비하여 노인성 골 다공증의 특징은 골 교체율이 현저하게 감소되어 있어 이런 환자들에선 골 흡수 억제제의 투여가 오히려 증상을 악화시킬 위험성도 있어 이 경우에는 골 형성 촉진제를 사용하는 것이 이상적이다. 또한 골 흡수 억제제 투여에 의하여 얻을 수 있는 6-8%의 골 밀도증가 이상의 결과를 얻기 위해서는 골 형성 촉진제가 필요하다.

1. 불 소

충치를 방지하기위해 식수에 첨가되는 불소는 85세 이상의 여성에서 비록 골질량을 감소시키기는 하나 최대골 양에는 영향을 미치지 못한다(Lehman 등, 1998). 그러나 다량의 불소는 골 경화증을 일으킬수 있고, 동물 실험을 통해 불소가 조골 세포의 골 형성을 자극시킨다는 것이 알려지면서 골 다공증의 치료에 불소의 효과에 대한 임상연구가 진행되고 있다

(Heaney, 1994). 염화불소는 골 형성 자극제로 가장 많이 사용하고 있는 약제로서 유럽의 여러 나라에서는 이미 골 다공증 치료제로 승인을 받아 사용되고 있다. 불소의 작용 기전은 아직까지 확실하지 않으나 조골 세포에 대해 특이한 분열 원질성 작용을 통하여 골형성을 자극하는 것으로 생각되며 시험관 내에서 조골 세포의 수와 증식을 자극하고(Farley 등; 1983, 우정택 등; 1991) 직접 조골 세포의 PTPP(phosphotyrosyl protein phosphatase)를 억제시킴으로서 세포증식을 자극한다고 알려져 있으며(Lau 등, 1989) 최근 연구에서는 이들 신호 전달 과정중 불소가 PTPP를 억제하여 탈인산화가 감소되므로 적어도 MAP kinase의 활동이 지속되어 세포증식이 증가된다고 보고되고 있다(Wu 등, 1997). 불소는 상부위장관에서 대부분 흡수되어 fluorapatite의 형태로 골에 축적되거나 혹은 그대로 신장을 통해 배설되므로 신부전시는 투여량의 조절이 필요하다(Mariano-Menez 등, 1990). 그러나 불소의 사용에는 여러 가지 제한점이 있는데 첫째 위장관 증상이나 하지 동통같은 부작용이 흔하며, 둘째 몇몇 보고에서 불소가 골 연화증과 유사한 병변을 유발할 수 있다고 하며 비록 해면골의 골 밀도는 증가시키나 피질골은 오히려 감소시킨다고 보고하였다(Heaney, 1994, Kleerekoper; 1995). 또한 불소를 함유한 뼈는 구조적으로 정상뼈보다 약하다고 하였다(Heaney; 1994, Kleerekoper; 1995). Riggs 등(1990)은 calcium carbonate를 보충 받고 있는 골 다공증 여성에서 염화불소(75mg/day)로 치료한 결과 4년 후 척추(35%), 대퇴골(10-12%)의 골 밀도는 증가했으나 요골(4%)의 경우에는 오히려 감소한다고 보고했다. 또한 척추 골절률의 감소도 없었으며 척추골 외에서는 오히려 골절위험이 증가하였다고 보고하였다. Pak 등(1995)은 calcium citrate로 치료하고 있는 골 다공증 환자에서 좀 더 낮은 용량(50mg/day)의 서방형제 불소를 사용하여 치료(14개월 주기로 사용, 12개월 치료 후 2개월간 휴약기를 가짐)한 결과 척추와 대퇴골 밀도는 역시 현저한 증가를 보였으며 요골 밀도는 변하지 않았다고 하였다. 또한 새로운 척추 골절의 위험도도 현저히 감소하였다고 보고하며 척추의 골절의 위험도에는 영향을 주지 않았으며 부작용도 거의 없었다고 하였다. 이들은 저용량 서방형 불소 제제를 주기적으로 투여하는

것과 칼슘 제제로 calcium citrate를 사용하는 것이 치료의 반응도를 증가시키는데 효과적이라고 하였다. 최근에는 소장에서 잘 흡수되어 위장관 증상이 적은 MFP(sodium monofluorophosphate)라는 제제가 개발되어 있는데 Reginster 등(1998)은 저용량의 MFP(20 mg/day)를 사용하여 4년간 치료한 결과 새로운 척추 골절의 빈도가 의미있게 감소하였음을 보고하고 척추외 골절 빈도는 증가시키지 않았다고 하였다. 그러나 Meunier 등(1998)은 고용량의 MFP는 척추 골절의 빈도를 감소시키지 않는다고 하였다(그림 7). 이처럼 불소 치료에는 아직 논란이 많으며 현재로서는 골 다공증의 치료로 추천되지 않는 상황이나 용량과 제제의 선택에 대한 더 많은 연구가 이루어지면 골 다공증 치료에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

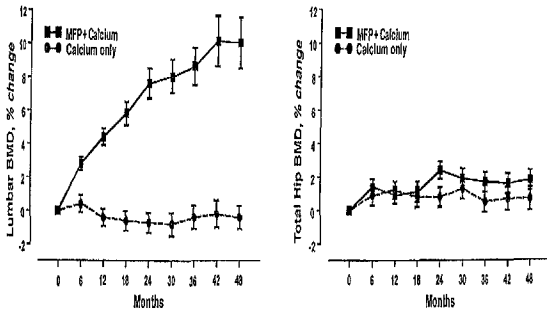


Fig. 7. Effect of low dose sodium monofluorophosphate (MFP, 20mg) (Reginster et al., 1998).

2. 부갑상선 호르몬

부갑상선 호르몬은 골 형성과 골 흡수를 모두 자극시키는데 간헐적으로 투여시에는 골 흡수보다는 골 형성을 더 자극하는 것으로 알려져 있다(Dempster 등; 1993). 현재까지의 임상결과는 골 다공증의 예방과 치료에 부갑상선 호르몬의 유용성을 제시해 주는데 Finkelstein 등(1998)은 성선자극 호르몬으로 치료 받는 자궁 내막증 환자를 대상으로 부갑상선 호르몬을 피하주사로 1일 1회 투여한 경우 골 밀도의 감소가 없다고 하였고, Lindsay 등(1997)은 골 다공증으로 호르몬 대체 요법을 받고 있는 폐경기 여성을 대상으로 부갑상선 호르몬(25ug/day)을 투여한 결과 척추와 대퇴골의 지속적인 골 밀도 증가가 있다고 하였으며 골절 빈도는 감소하는 경향을 보였다고 하였다. 또한 호르몬 대체 요법을 하지 않고 부갑상선 호르몬만 쓴 경우에도 유사한 결과가 보고(Hodsman

등, 1997)되고 있으며 스테로이드 유발성 골 다공증에도 효과가 있다고 알려져 있어(Lane 등, 1998) 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3. 동화 스테로이드제제

안드로젠은 해면골에서 골 형성을 증가시키고, 활동성 골아세포로 덮힌 부분의 면적과 파골 세포에 의해 덮힌 미란면을 모두 증가 시킨다(Kanis, 1994). 최근 많이 사용되는 안드로젠제제로는 stanozolol과 nandrolone 등이 있다. Need(1993)는 진행된 골 다공증 환자에서 nandrolone을 6개월간 투여하여 골 밀도가 2% 증가 하였다고 하였다.

안드로젠 투여시는 근력이 강해지고, 운동성이 호전 되어 환자에게 자신감을 주나 부종, 전립선암, 심혈관계 질환 및 간장 장애(peliosis hepatitis, hepatoma) 등을 일으킬 수 있어 투여에 제한을 주며, 대체로 6-12개월 정도 투여한다(Kanis, 1994).

4. Growth hormone, IGF-1 and IGFBP

배양쥐 두개관(Cultured rat calvaria)을 이용한 실험에서 성장호르몬(GH)의 골에 대한 작용은 IGF-1을 매개하여, DNA합성과 collagen and non-collagen protein의 생성을 증가시킨다고 하였다(Ernesto, 1980). Spinal osteoporosis를 동반한 폐경기 여성에서 GH를 투여했을 때 파골 세포와 조골 세포 모두를 자극시킨다는 보고도 있으며(Kassen, 1994) Beshyah 등(1995)은 뇌하수체 기능 저하증이 있는 19세부터 65세의 38명을 대상으로 6-18개월간 GH를 투여 했을 때 골의 흡수와 생성이 모두 증가한다고 하였다. 조골 세포의 기능을 유지하는 것으로 알려진 여러 종류의 성장 인자 중 IGF-1은 조골 세포의 증식과 분화 및 교원질(collagen) 합성의 강력한 자극제로 알려져있으며, IGF-1은 C-AMP를 증가시키는 PTH 및 protaglandin E₂ 같은 osteotropic agent에 의한 반응으로 조골 세포에서 생성된다. 또한, 순환하고 있거나 조직내에 있는 거의 모든 IGF는 특수한 IGF-BP(1~6)와 결합하며, IGFBP에 의해 조절되고 있다고 한다(Bach 등, 1995). Ebeling 등(1993)은 18명의 폐경기 여성에서 low dose rhIGF-1을 단기간(6일) 투여 하였을 때 serum procollagen type I carboxyl-terminal

propeptide가 증가하고 부작용도 적다고 하였으나, 장기간의 추적연구가 필요하다고 하였다. 또한 쥐에게 rhIGF-1(recombinant human IGF-1) 그리고 IGF-1/IGF BP-3를 단독 및 복합 투여하면, 두 군 모두에서 해면골의 두께가 증가하여 골 형성이 촉진되며, 특히 복합 투여한 경우는 단독 투여 군보다 새로운 골 형성에 효과가 크다고 한다(Bagi 등, 1994). 이러한 IGF-1의 골 다공증에 대한 치료에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

골 다공증 치료약제에 대한 반응은 개인마다 다르며, 한 개인에서도 골격 부위에 따라 약제에 대한 반응이 다를 수 있음을 유념하여야 한다.

어떤 기전 이든지 이상적인 골 다공증 치료 약제는 골 밀도를 골절 발생치 이상으로 유지 혹은 증가시키고 뼈의 구조를 회복시켜 골질을 크게 감소시키는 것이라 할 수 있다. 그러나 많은 연구에도 불구하고 아직까지 부작용 없이 골 밀도를 증가시키며 골질의 빈도를 낮추어주는 만족할 만한 골 다공증 약제가 개발되어 있지 않으므로 빠른 시기에 진단하여 골 다공증을 예방하는 것이 최선의 치료이며, 골 다공증에 대한 치료에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

우정택, 윤현구, 김영철, 김성운, 양인명, 김진우, 김광원 등: 골아세포 MC3T3-E1의 활성화에 대한 Fluoride와 Vanadate의 영향. 대한내분비학회지 6(2): 157, 1991.
 Bach LA, Rechler MM: Insulin-like growth factor binding proteins. Diabetes Rev 3(1): 38-61, 1995.
 Bagi CM, Brommaage R, Delean L: Benefit of systemically administered rh IGF-1 and rh IGF-1/IGFBP-3 on cancellous bone in ovariectomized rats. J Bone Miner Res 9:1301-1312, 1994.
 Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B.

Risk of endometrial cancer in relation to oestrogen combined with cyclic progesteron therapy in postmonopausal women. Lancet 349 458-461, 1997.
 Beshyah SA, Kyd P, Johnston DG The effects of prolonged GH replacement on bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults. Clin Endocrinology 42: 249-254, 1995.
 Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C: Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. JCEM 81: 2419-2422, 1996.
 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 348: 1535, 1996.
 Brandi ML. New treatment strategies: Ipriflavone, strontium, Vitamiun D metabolites and Analogs. Am J Med 95: 69s-74s, 1993.
 Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR: Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Ann Intern Med 122: 9-16, 1995.
 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, et al.: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 327 1637, 1992.
 Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ: Histomorphoc assessment of the long term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest 100: 1475, 1997.
 Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, et al.: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmonopausal women. N Engl J Med 332: 1589-1593, 1995.
 Compston JE: Prevention and management of osteoporosis: current treands and future prospects. Drugs 53: 727-735, 1997.
 Crona N, Silfverstolpe G, Samsioe G: A double-

- blind cross-over study on the effects of ORG OD14 compared to oestradiol valerate and placebo on lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 102: 451-455, 1983.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S: Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 348: 977-980, 1996.
- Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G: Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 115: 505, 1991.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, et al.: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337: 1641-7, 1997.
- Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R: Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 14: 690, 1993.
- Ebeling PR, Janess JD, Riggs BL: Short-term effects of recombinant human insulin like factor I on bone turn over in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 77(5): 1384-1387, 1993.
- Ernesto Effect of Insulin like growth factor 1 on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 66: 709-719, 1980.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, 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* 18: 282(7): 637-45, 1999.
- Ettinger, B, Genant, HK, Steiger, P, Madvig, P: Low-dosage micronized 17 β -estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 166: 479, 1992.
- Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ: Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone forming cells. *Science* 222: 330-332, 1983.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ: The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 329: 1141, 1993.
- Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM: Prevention of estrogen deficiency related bone loss with human parathyroid hormone-(1-34): A randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1067, 1998.
- Fleisch H: Pharmacokinetics. In *Bisphosphonates in Bone Disease: From the laboratory to the patient*, Fleisch, H(Ed), University of Berne, Berne, Switzerland, p 50, 1993.
- Gallagher JC, Goldgar D: Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. *Ann Intern Med* 113: 649, 1990.
- Genant HK, Baylink DJ, Gallagher JC, Harris ST, Steiger P, Herber M: Effect of estrone sulfate on postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 76: 579, 1990.
- Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A: Use of calcitonin in the treatment of bone pain associated with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 49: S9, 1991.
- Gennari C, Agnusdei D, Montagnani M, Gonnelli S, Civitelli R: An effective regimen of intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 50: 381, 1992.
- Geusens P, Vanderschueren D, Verstraeten A, Dequeker J, Devos P, Bouillon R: Short term course of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ stimulates osteoblasts but not osteoclasts in osteoporosis and osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 49: 168-173, 1991.
- Glasebrook AL, Short LL, Cole HW, Sato M, Bryant HU: Regulation of serum IL-6 by raloxifen in an ovx rat model. *Bone* 16: 99S, 1995.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, et al.: Postmenopausal hormone therapy and mortality.

- N Engl J Med 336 : 1769-1775, 1997.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al.: Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 335: 453-461, 1996.
- Heaney RP: Fluoride and osteoporosis. Ann Intern Med 120: 689, 1994.
- Heaney RP, Draper MW: Raloxifene and estrogen: comparative bone remodeling kinetics. J Clin Endocrinol Metab 82: 3425-9, 1997.
- Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, Taves DH, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 82: 620, 1997.
- Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF: Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . Nat Med 2: 1132, 1996.
- Kangas L: Agonistic and antagonistic effects of antiestrogens in different organs. Acta Oncologica 31: 143-146, 1992.
- Kanis JA: Other agent of osteoporosis. In John A Kanis, Osteoporosis. Victoria Australia: Blackwell Science, 197, 1994.
- Kassen M: Normal osteoclastic and osteoblastic response to exogenous GH in patients with postmenopausal spinal osteoporosis. J Bone Miner Res 9(9): 1365-1370, 1994.
- Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, et al.: A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore longitudinal study of aging. Neurology 48: 1517-1521, 1997.
- Kleerekoper M: Osteoporosis and the primary care physician: Time to bone up. Ann Intern Med 123: 466, 1995.
- Kvinnslund S: Droloxifene, a new antiestrogen. Am J Clin Oncol 14:(Suppl 2) S46-S51, 1991.
- Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, In E, Arnaud CD: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest 102: 1627, 1998.
- Lau K.H.W, Farley JR, Freedman TK, Baylink DJ: A proposed mechanism of the mitogenic action of fluoride on bone cells: Inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. Metabolism, Vol.38, No.9 (September), pp 858-868, 1989.
- Lehmann R, Wapniarz M, Hofmann B, Pieper B, Haubitz I, Alolio B: Drinking water fluoridation Bone mineral density and hip fracture incidence. Bone 22: 273, 1998.
- Lindsay R: Estrogens, bone mass, and osteoporotic fracture. Am J Med 91(suppl 5B): 5B-10S-5B-13S, 1991.
- Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, et al.: Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. Lancet 350: 550, 1997.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM: Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. Ann Intern Med 124: 400, 1996.
- Love RR, Mazes RB, Barden HS, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, Demets DL: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 326: 852-856, 1992.
- Lyrītis GP, Tsakalagos N, Magiasis B, Karachalios T, Yiatzides A, Tsekoura M: Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures. Calcif Tissue Int 49: 369, 1991.
- Mariano-Menez MR, Wakley GK, Farley SM and Baylink DJ. Fluoride metabolism and the osteoporotic patient. Nutrition and bone development. In Simmons DJ: Oxford University Press, 1990, pp 295-306.
- McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan G el-H,

- et al.: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Intern Med* 128: 253, 1998.
- Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Crossignani PG, Albisetti W: A clinical trial of the effects of a combination of elcatonin(carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 53: 17, 1993.
- Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, Loeb G, et al.: Fluoride salts are no better prevention at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: The FAVOS study. *Osteoporosis Int* 8: 4, 1998.
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, et al.: Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 103: 468, 1997.
- Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, Tosi G, Riboldi A, Rizzato G: Prevention of corticosteroid induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 49: 71, 1991.
- Need AG: Clinical experience with nandrolone decanoate therapy in established osteoporosis. *In* Fourth international symposium on osteoporosis and consensus development conference 27 March-2 April, Hong Kong, 311, 1993.
- Nishikawa M, Yamamoto M, Murakami T, Akatsu T, Kugai N, Nagata N: A third generation bisphosphonate, YM 175, inhibits osteoclast formation in murine cocultures by inhibiting proliferation of precursor cells via supporting cell dependent mechanisms. *J Bone Miner Res* 13: 986, 1998.
- Ott SM, Chesnut CH III: Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 110: 267, 1989.
- Overgaard K, Agnusdei D, Hansen MA, Maioli E, Christiansen C, Gennari C: Dose response bioactivity and bioavailability of salmon calcitonin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 344, 1991.
- Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA: Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ* 299: 477, 1989.
- Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow release sodium fluoride. *Ann Intern Med* 123: 401, 1995.
- Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacovelli G, Taquet AN, et al.: The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. *Ann Intern Med* 129: 1, 1998.
- Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, et al.: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 322: 802, 1990.
- Rodan GA, Fleisch HA: Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest* 97: 2692, 1996.
- Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC: Effects of tibolone on serum concentration of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol(Copenh)* 128: 259-262, 1993.
- Rymer J, Fogelman I, Chapman MG: The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 101: 53-56, 1994.
- Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ: Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 19: 277(7): 543-547, 1997.
- Sileghem A, Geusens P, Dequeker J: Intranasal calcitonin for the prevention of bone erosion and bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 51: 761, 1992.
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL: A metaanalysis of the effect of estrogen replacement

- therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 265: 1985-1990, 1991.
- Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 322: 1265, 1990.
- Studd J, Arnala FI, Kicovic PM, Zamblera D, Krger H, Holland N: A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 92: 574-579, 1998.
- Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 326: 357, 1992.
- Turner RT, Riggs BL, Spelberg TC: Skeletal effects of estrogen: Update 1995. *Endoc Rev* 4: 155-158, 1995.
- Turner RT, Wakley GK, Hannon KS, Bell NH: Tamoxifen inhibits osteoclast-mediated resorption of trabecular bone in ovarian hormonedeficient rats. *Endocrinology* 122: 1146-1150, 1988.
- Vilareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV: Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *JCEM* 72: 628, 1991.
- Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, et al.: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *NEJM* 323: 73, 1990.
- Wimalawansa SJ: Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four year randomized study. *Am J Med* 99: 36, 1995.
- Wimalawansa SJ: A four year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 104: 219, 1998.
- Wu LW, Yoon HK, Baylink DJ, Graves LM, Lau K.H.W: Fluoride at mitogenic doses induces a sustained activation of p44mapk, but not p 42mapk, in human TE85 osteosarcoma cells. *JCEM* 82: 1126-1135, 1997.