

폐경 후 골다공증 여성에서 리제드로네이트 12개월 투여 후 유효성 및 안전성에 관한 시판후조사

울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학과¹, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 가정의학과², 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 가정의학과³, 전주예수병원 가정의학과⁴, 계명대학교 의과대학 동산의료원 가정의학과⁵, 노민관가정의학과의원⁶, 고려대학교 의과대학 구로병원 가정의학과⁷, 부산대학교 의과대학 부산대학교병원 가정의학과⁸, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 가정의학과⁹, 인제대학교 의과대학 일산백병원 가정의학과¹⁰, 한림대학교 의과대학 춘천성심병원 가정의학과¹¹, 대한가정의학회¹²

장혜미¹ · 김영식¹ · 선우성¹ · 이해리² · 조비룡³ · 조충환⁴ · 서영성⁵ · 노민관⁶
최윤선⁷ · 이상엽⁸ · 김철환⁹ · 양윤준¹⁰ · 문유선¹¹ · 약물시판후조사연구회¹²

Postmarketing Surveillance for the Efficacy and Safety of 12 Months Treatment with Risedronate in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis

Hye Mi Chang, MD¹, Young Sik Kim, MD, PhD¹, Sung Sunwoo, MD, PhD¹,
Hye Ree Lee, MD, PhD², Be Long Cho, MD, PhD³, Chung Hwan Cho, MD⁴,
Young Sung Suh, MD, PhD⁵, Min Kwan Rho, MD⁶, Youn Seon Choi, MD, PhD⁷,
Sang Yeoup Lee, MD, PhD⁸, Cheol Hwan Kim, MD, PhD⁹, Yun Jun Yang, MD, PhD¹⁰,
Yoo Sun Moon, MD, PhD¹¹ and Korea Post-Marketing Surveillance Research Group¹²

¹Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ²Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ³Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ⁴Department of Family Medicine, Jeonju Jesus Hospital, Jeonju, ⁵Department of Family Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu, ⁶Dr Rho's Family Medicine Clinic, Seoul, ⁷Department of Family Medicine, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, ⁸Department of Family Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, Busan, ⁹Department of Family Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, ¹⁰Department of Family Medicine, Ilsan Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, ¹¹Department of Family Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, ¹²The Korean Academy of Family Medicine, Seoul, Korea

Objective: Bisphosphonates is most widely used medication for osteoporosis treatment. There are very few studies on the efficacy and safety of bisphosphonates in primary care setting. In order to evaluate the efficacy and safety of the risedronate and related factors about efficacy, an observational study was carried out. **Methods:** A total of 517 women with osteoporosis were enrolled by family physicians in 12 hospitals from June 2004 to June 2006. The study subjects took risedronate 35 mg once weekly for 12 months. The questionnaire about baseline characteristics, socioeconomic status and daily calcium intake was performed at the first visit. Adverse events were recorded every 3 months and bone mineral density was measured by Dual X-ray absorptiometry (DEXA) at baseline and 12 months. We evaluated the efficacy of the risedronate and the factors related to the improvement of bone

접수: 2009년 9월 3일, 승인: 2009년 9월 17일
연락처: 김영식, 138-736, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학과
Tel: (02) 3010-3811, Fax: (02) 483-3290
E-mail: youngkim@amc.seoul.kr

* 본 연구는 사노피아벤티스 코리아의 시판후조사 연구비로 이루어졌음.

Correspondence to: Young Sik Kim, MD
Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3811, Fax: +82-2-483-3290
E-mail: youngkim@amc.seoul.kr

mineral density (BMD) over least significant change after risedronate treatment. **Results:** The compliance more than 80% was 88.9% of the patients and continuation rate of the medication was 92.7%. Pre-treatment median BMD was $0.79 \pm 0.16 \text{ g/cm}^2$ and post-treatment median BMD was $0.84 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$. Average improvement of BMD was $7.8 \pm 19.3\%$. Of the 317 patients, 155 (48.9%) were improved. The related factors for improvement of BMD were no previous history of osteoporosis treatment (odds ratio 1.79, 95% CI 1.12-2.86) and good compliance (odds ratio 2.55, 95% CI 1.12-5.79). **Conclusion:** Risedronate was well tolerated, and BMD was increased in 48.9% of the study subjects after 12 months treatment with risedronate. New users and good compliance were associated with the efficacy of risedronate. (JPERM 2009;2:105-113)

Key Words: Postmenopausal women; Bone mineral density; Risedronate; Efficacy

서 론

노인인구의 비율은 전세계적으로 매년 2.4%씩 증가하고 있으며 선진국에서는 65세 이상 노인 인구가 총 인구의 12-13%를 차지하고 있다.¹⁾ 폐경 후 골다공증은 만성적으로 진행되는 질환으로써 골흡수가 골형성을 능가하여 골조직의 미세구조가 약해지고 골강도가 감소하여 골절에 대한 감수성이 증가하여 발생하는 질환이다.^{2,3)}

폐경 후 골소실은 첫 5년 사이에 가장 크게 일어나며 매년 골밀도가 2-3% 감소하여 일생 동안 소주골은 50%, 피질골은 35%의 소실이 일어난다. 미국의 50세 이상 여성에서 골다공증 유병률은 13-18%이고, 골감소증은 37-50%로 알려져 있다.⁴⁾

골다공증은 그 자체로 단순한 질환이라기보다는 골절을 유발함으로써 골절로 인한 장애 및 유병률의 증가, 그리고 이로 인한 재정적 부담의 증가 등 공중보건학적으로 큰 문제를 만들고 있다.⁵⁾ 연구에 따라 다르지만 50세 이상의 여성에 있어서 일생 동안 골절이 생길 확률은 40%에 이르고, 방사선학적 검사로 척추 골절을 확인하였을 경우 유병률이 19-26%에 이르며, 이러한 것은 아시아인에서도 비슷한 정도이다.^{3,6,7)}

우리나라에서는 김 등의 1,020명을 대상으로 한 지역사회 연구에 의하면 50-79세의 여성 중 요추부의 골다공증은 전체의 38%에서, 대퇴골부의 골다공증은 11.6% 정도에서 나타났다.⁸⁾

골다공증의 약물치료는 골흡수를 억제하는 치료제가 대부분을 차지하고 있다. 비스포스포네이트는 뼈의 재흡수와 무기질 침착을 저해하여 뼈의 교체속도를 조절하는 내인성 물질인 무기 파이로포스페이트의 합성 유사체이다.⁹⁾ 파골세포로 흡수된 후 파골세포의 세포자살을 유발하여 골흡수를 억제하여 골밀도를 증가시키고, 비척추 및 척추 골절을 모두 감소시키므로 폐경 후 골다공증의 일차치료에 널리 이용되고 있다.^{10,11)} 국내에는 1995년부터 비스포스포네이트가

시판되고 있지만 그 동안 시행된 연구는 일개병원에서 소수를 대상으로 이루어진 연구가 대부분이었고, 일차치료에서 대규모로 안전성 및 치료효과와 관련된 요인을 알아본 연구는 없었다.^{12,13)}

따라서 본 연구는 가정의학과 외래를 방문한 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 12개월 리제드로네이트 복용 후 유해사례 발생률과 골밀도의 증가 정도를 알아보고 골밀도 증가와 관련된 요인을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 6월부터 2006년 5월까지 12개 병원의 가정의학과를 방문한 폐경 후 골다공증 혹은 골감소증 여성을 대상으로 하였다. 골감소증은 대퇴골이나 요추골 부위에서 이중에너지 흡수계측법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)으로 골밀도 측정시 T-score를 기준으로 -1.0 이하인 경우를 기준으로 하였다.

제외기준으로는 이전에 리제드로네이트 복용력이 있거나, 심각한 기질적인 질환이 있거나 임원한 경우, 부신피질호르몬제를 사용한 경우, 연구에 동의하지 않는 경우로 하였다. 리제드로네이트 복용 후 최소 1회 이상 추적조사가 이루어진 517명에 대해 안정성평가가 이루어졌다. 이 중 요추 골밀도를 측정하지 않은 101명, 외래 추적 관찰을 시행하지 않은 55명, 약물 복용을 원하지 않는 23명, 검사 결과가 확인되지 않은 16명 및 갑상샘기능항진증이 있는 5명 등 200명을 제외하고 총 317명을 대상으로 유효성평가를 시행하였다(그림 1).

2. 자가기입식 설문조사

최초 방문시 작성한 설문지에는 결혼상태, 교육수준, 월 평균 수입 등의 인구학적 특성과 흡연력, 음주력, 운동습관 등의 건강위험 요인 등을 포함하여 이차성 골다공증 유발질

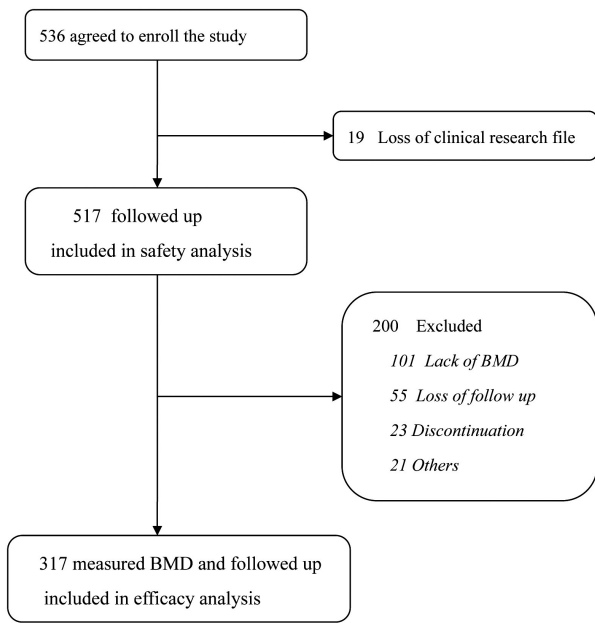


Figure 1. Flow of patients through the study.

환 및 약물 복용력에 대해서도 조사하였다. 흡연력은 현재 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자로, 음주력은 현재 음주자, 비음주자로 구분하였다. 운동습관에 대해서는 운동을 하지 않거나 주 1회 미만인 경우, 주 1-2회인 경우, 주 3회 이상인 경우로 분류하였다.

3. 칼슘 섭취량 측정

연구대상자들의 칼슘 섭취량을 추정하기 위하여 간소화된 반정량적 식품섭취 빈도 조사지를 이용하였다. 설문지는 칼슘 급원 식품과 변이식품을 고려한 30항목으로 구성되어 있어 지난 1년 동안의 식품 섭취의 횟수와 양을 표시하도록 하였다. 섭취빈도는 거의 안먹음, 월 1회, 월 2-3회, 주 2-3회, 주 4-6회, 매일 1회, 매일 2회 이상의 8단계로 구성되었고, 이렇게 조사된 설문지를 분석하여 1일 칼슘섭취량을 산출하여 식품군별 섭취비율을 산출하였다. 본 조사도구는 다른 연구에서 이미 이전에 사용되던 다항목의 반정량적 칼슘 섭취 빈도 조사지와 비교시에 타당성이 인정되었다(pearson 상관계수: 0.50, spearman 상관계수: 0.49). 간소화된 조사도구의 칼슘 섭취량으로부터 1일 칼슘 섭취량의 추정식은 [1일 칼슘 섭취량]=14.928×[간소화된 조사도구에서의 칼슘 섭취량]^{0.527}이었다.¹⁴⁾

4. 약물 복용

연구대상으로 선정된 환자를 대상으로 리제드로네이트 35 mg을 주 1회씩 12개월 복용한 후 추적조사 하였다. 리제드로네이트의 복용은 아침 식전 복용을 원칙으로 하였으며

복용 후 충분한 수분 섭취를 하도록 하고 30분간 누워있지 않도록 하였다.

약물 복용과 관련된 유해사례에 대해서는 3, 6, 9, 12개월에 추적조사로 평가하였다.

5. 골밀도 측정 및 유효성평가

골밀도는 약물 복용 직전과 약물 복용 1년 경과 후 각각 측정하였다. 골밀도는 DEXA를 이용하여 2-4 요추의 평균치 골밀도를 측정하였다. 개인환자에서 골밀도 개선의 기준은 최소 의미 있는 변화(least significant change, LSC)보다 커야 하며, 95% 신뢰구간을 적용할 경우 정밀도 오차의 2.8배 이상 증가되어야 한다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 총 12개 병원 중 8개 병원에서 추적 골밀도 검사가 시행이 되었고, 이용된 기기는 Lunar 기종이 5개 병원, Hologic discovery가 2개 병원, Hologic QDR 기종이 1병원으로 총 3종류의 기기가 골밀도 측정에 이용되었다(표 1). 각 병원 DEXA의 정밀도 오차는 각각 0.7-1.5%이었다. 따라서 각 병원마다 DEXA종류별 정밀도 오차에서 LSC를 구하여 이보다 골밀도가 증가되었을 경우 호전이 되었다고 평가하였다.

6. 통계 분석

치료 전후 평균 골밀도 비교에는 Paired *t*-test를 시행하였고, 리제드로네이트 복용 후 골밀도 호전과 관계된 요인의 단변량 분석에는 chi-square test와 Fisher's exact test, 다변량 분석에는 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 통계적인 유의 수준은 0.05로 하였고, 통계처리는 PC-SAS 9.1을 이용하여 분석하였다. 결과는 평균과 표준편차 및 교차비로 기술하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 일반적인 특성

대상자들의 평균 연령은 64.5±8.4세로 60-69세가 43.5%로 가장 많은 부분을 차지하였다. 결혼상태는 기혼상태인 경우가 302명(74.8%)이었고, 교육 수준은 중학교 졸업 미만인 경우가 243명으로 60.4%에 해당하였고, 가구 수입은 월 200만원 미만인 경우가 222명으로 56.2%였다. 흡연상태는 담배를 피우지 않는 사람이 381명(94.3%)으로 대부분을 차지하였으며, 음주 상태는 비음주군이 355명(87.9%)이었다. 운동은 일주일간 시행한 평균 횟수를 물어보았으며 주 1회 미만, 주 1-2회, 주 3회 이상이 각각 41.8%, 16.7%, 41.5%에 해당하였다. 체질량지수는 23.0 kg/m²을 기준으로 정상체중군이 41.6%, 과체중 및 비만군이 58.4%를 차지하였고, 이전에 골다공증 약물치료를 받은 적이 있는지 여부에 대해서는 대상자의 50.9%에서 치료받은 적이 있다고 대답하였다(표 1).

2. 칼슘 섭취 양상

간이 식사 빈도 설문지를 이용하여 식품에서의 칼슘 섭취량과 보충제를 통한 총 칼슘양을 조사하였을 경우 폐경 후 여성의 하루 칼슘 권장량인 1,500 mg을 기준으로 하였을 경우 연구 대상자 중 3명에서만 칼슘을 1,500 mg 이상 섭취하는 것으로 나왔으며 500 mg을 기준으로 하여 분석을 시행한 경우 연구 대상자의 35.6%인 144명에서 500 mg 이하로,

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects (No=517)

Variables	No	%
Age		
< 60	151	29.3
60-69	224	43.5
≥ 70	140	27.2
Body mass index, kg/m ²		
< 23.0	188	41.6
≥ 23.0	264	58.4
Marital status		
Married	302	74.8
Single, widowed or divorced	102	25.2
Educational status		
< 9 year	243	60.4
9-12 year	102	25.4
> 12 year	57	14.2
Monthly income (million won)		
< 2	222	56.2
2-4	124	31.4
≥ 4	49	12.4
Smoking status		
Never smoker	381	94.3
Ex-smoker, current smoker	23	5.7
Alcohol drinking		
Non-drinker	355	87.9
Drinker	49	12.1
DEXA type		
Lunar	215	67.8
Hologic QDR	6	1.9
Hologic discovery	96	30.3
Exercise (number/week)		
< 1	168	41.8
1, 2	67	16.7
≥ 3	167	41.5
Previous osteoporosis treatment		
Yes	216	58.1
No	299	41.9
Calcium intake		
< 500 mg/d	144	35.6
≥ 500 mg/d	260	64.4

Missing values are excluded.

나머지 64.4%에서는 하루 500 mg 이상 칼슘을 섭취를 한다고 응답하였다(표 1).

3. 리제드로네이트 복용 1년 후 결과

약물 복용 전 DEXA로 측정된 평균 요추 골밀도는 0.79±0.16 g/cm²이었고, 리제드로네이트 복용 1년 후 평균 요추 골밀도는 0.84±0.14 g/cm²였다. 평균 7.8±19.3%의 골밀도 호전이 있었다(p<0.001) (그림 2).

개인의 골밀도 호전을 LSC를 기준으로 판정한 경우 유효성 평가에 포함된 연구 대상 317명 중 155명인 48.9%에서 골밀도의 호전이 있었다. 유효성 평가가 이루어진 대상자의 92.7%에서 12개월간 계속 약물 투여를 지속하였고, 80% 이

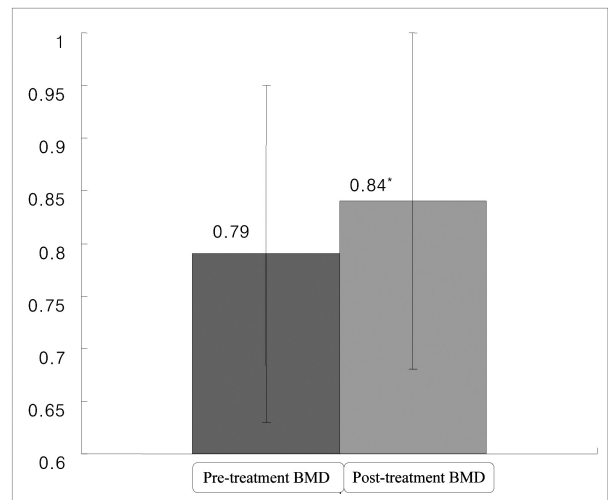


Figure 2. Mean lumbar spine bone mineral density over one year treatment with risedronate. BMD (g/cm²) denotes bone mineral density
* p<0.05 by paired t-test.

Table 2. Outcome of risedronate treatment in 317 women with osteoporosis and osteopenia

Outcome	No	%
Improvement of BMD*		
Yes	155	48.9
No	162	51.1
Continuation of treatment		
Yes	294	92.7
No	23	7.3
Drug compliance (%) [†]		
≥ 80	264	88.9
< 80	33	11.1

* BMD denotes bone mineral density.

[†] Missing values are excluded.

상의 좋은 순응도를 보인 환자는 88.9%였다(표 2).

4. 리제드로네이트 복용 후 골밀도 개선과 관련된 요인

단변량분석에서 리제드로네이트 복용 후 골밀도 호전과 관련된 있는 요인으로 이전의 약물 복용력, 약물 치료를 지속한 경우, 높은 순응도 등이 유의한 것으로 나타났다($p < 0.05$) (표 3). 반면에 나이, 체중, 결혼 상태, 교육 수준, 가구 수입, 흡연력, 음주력, 운동력, DEXA기종 및 칼슘 섭취량 등은 유의한 관련성이 없었다($p > 0.05$) (표 3).

나이를 포함하여 단변량 분석에서 유의한 관련성이 있었던 변수 즉, 이전 골다공증 약물 복용력, 약물치료 지속여부, 순응도를 보정하여 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 골밀도 호전과 관련된 요인으로, 리제드로네이트를 처음 복용한 경우에 복용한 적이 있는 경우와 비교하여 교차비는 1.79 (95% 신뢰구간, 1.12-2.86, $p=0.02$), 약물 복용 중 80% 이상의 순응도를 가진 경우는 교차비 2.55 (95% 신뢰구간, 1.12-5.79, $p=0.03$)였다. 반면에 리제드로네이트 치료를 지속한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 보정 후에는 교차비 1.37 (95% 신뢰구간, 0.40-4.67, $p=0.61$)로 유의한 관련이 없었다(표 4).

5. 리제드로네이트 복용 후 유해사례 발생 양상

유해사례는 처음 연구에 포함된 517명을 대상으로 약물의 안전성에 대해 확인하였다. 38명(7.4%)에서 총 39건이 발생하였다. 약물 복용시 가장 흔한 유해사례는 소화불량으로 전체 39건의 유해사례 중 총 10건(1.9%)이 있었고, 이어서 복통(1.4%), 근육통(1.0%), 오심(0.6%), 전신 약화(0.4%) 순으로 발생하였다. 그외에도 소양증, 관절통, 전신통 등의 유해사례가 각각 1건씩 발생하였다(표 5). 유해사례로 인하여 투여를 중단한 경우는 전체 연구에 포함된 환자 중 6명으로 1.2%에 해당하였고 심각한 유해사례로 약물을 중단한 경우는 없었다.

고 찰

본 연구에서 리제드로네이트 35 mg을 주 1회 1년간 사용한 결과 치료 전후 골밀도 증가는 요추 골밀도를 기준으로 보았을 때 7.8%였다. 각 병원의 LSC값을 기준으로 요추 골밀도의 호전을 평가하였을 경우 전체 연구 대상자의 48.9%에서 골밀도가 호전되었고, 골밀도 호전과 관련된 요인은 높은 순응도와 약물 초치료군이었다.

골밀도의 측정에 여러 부위를 이용할 수 있으나 일반적으로 질환의 유행과 관련이 있는 대퇴골 혹은 척추골을 측정한다. 요추는 폐경 후 여성에서 골절이 자주 발생하는 위치이며, 골밀도의 정밀도는 척추 DEXA가 가장 높은 것으로

알려져 있고, 주로 소주골로 이루어져 대사율이 빠르기 때문에 치료 효과에 대한 변화를 민감하게 보여주며, 골밀도의 감소에 따라 골절의 위험이 연속적으로 증가하는 경향을 보인다.¹⁶⁾ 이와 같은 이유로 본 연구에서는 요추부 골밀도 변화로 효과를 평가하였다.^{15,17)}

본 연구에서 치료 전후 골밀도 증가는 요추 골밀도를 기준으로 결과를 보았을 때 7.8%로 나타났는데 이는 이전의 연구에 비해 다소 높게 나타났다. 우리나라에서 동일약제로 골밀도를 증가를 평가한 연구는 37명을 대상으로 1년 동안 6.4%의 요추 골밀도 호전이 있었다.¹⁸⁾ 같은 약제를 사용하여 일본인을 대상으로 시행한 1년간의 연구에서 요추 골밀도는 평균 4.9%, 중국인을 대상으로 한 위약 대조군 연구에서는 1년간의 사용 후 요추 골밀도가 평균 6.6%의 호전된 결과를 보였다.^{19,20)} 정상 골밀도의 폐경 후 여성을 대상으로 한 연구에서도 평균 2년간의 사용 후 5.7%의 요추 골밀도의 증가가 있었고, 5년 및 7년간 장기간의 연구결과에서는 각각 연구 시작과 비교하여 8.7%, 11.5%의 골밀도 증가가 있었다.²¹⁾ 매일 5 mg의 리제드로네이트 복용 후 메타분석에서 1.5-3년의 기간 동안 평균 요추 골밀도는 4.5%의 호전을 나타냈다.^{22,23)} 이에 비하면 본 연구의 7.8%는 다소 높은 값이라고 할 수 있겠으나 이는 분석에 포함된 연구대상자들은 약물 복용의 지속성 및 순응도가 90%정도로 높은 점이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 물론 본 연구에 포함된 대상자들의 선택 비뿔림도 배제할 수는 없을 것이다.

본 연구에서 골밀도 호전여부를 확인하는데 이용된 정밀도 오차는 단기간을 기준으로 하였다. 일반적으로 장기간 정밀도 오차는 단기간 정밀도에 비해 변이가 큰 것으로 알려져 있으나 전반적인 요추 부분의 변이계수는 기계마다 큰 차이가 없이 1.0-1.5%인 것으로 알려져 있고, DEXA는 기관에 따라 다르겠지만 기계 제작사에 의해 정도 관리가 효과적으로 되고 있는 편이다. 또한 일부 연구에 의하면 7년간 이루어진 장기간의 변이계수도 1.1%로 단기간 정확도에 비해 차이가 크지 않다는 연구 결과도 있다.^{17,24)}

본 연구에서는 나이와 단변량 분석에서 골밀도 호전과 관련이 있는 것으로 보였던 이전 약물 복용력, 지속적인 약물 투여, 좋은 순응도를 보정하였을 경우 골밀도 호전과 관련되는 요인으로는 이전의 골다공증 치료 약물을 사용한 적이 없었던 경우, 약물 사용의 순응도가 80%이상인 경우의 2가지 요인이 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.

리제드로네이트는 용량이 많을수록 골밀도 호전에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이는 약물의 순응도가 높은 경우는 약물이 규칙적으로 복용으로 약물의 효과를 최대화시켜 골밀도의 호전에 영향을 주었을 것이다. 특히 본 연구에서 사용된 약제는 일주일에 한 번 복용하는 약제로 이러한 순응도를 높이고 약물의 지속 복용을 높이는데 영향을 미쳤

Table 3. Univariate analysis of the factors related with improvement of bone mineral density

Variables	No-improvement* No (%)	Improvement [†] No (%)	p-value [‡]
Age, y			
< 60	47 (29.0)	48 (31.2)	
60-69	81 (50.0)	72 (46.8)	0.85
≥ 70	34 (21.0)	34 (22.1)	
p for trend [§]			0.89
Body mass index, kg/m ²			
< 23.0	60 (43.5)	48 (37.5)	
≥ 23.0	78 (56.5)	80 (62.5)	0.32
Marital status			
Single, widowed or divorced	29 (23.6)	29 (21.5)	
Married	94 (76.4)	106 (78.5)	0.69
Educational status, y			
≤ 9	72 (58.5)	77 (57.0)	
> 9	51 (41.5)	58 (43.0)	0.81
Monthly income (million won)			
< 2	72 (59.5)	68 (50.4)	
2-4	32 (26.4)	51 (37.8)	
≥ 4	17 (14.1)	16 (11.9)	0.15
p for trend [§]			0.44
Smoking status			
Never smoker	119 (97.5)	128 (94.1)	
Smoker	3 (2.5)	8 (5.9)	0.17
Alcohol drinking			
Non-drinker	104 (85.2)	121 (89.0)	
Drinker	18 (14.8)	15 (11.0)	0.37
Exercise (number/week)			
< 1	43 (35.2)	58 (43.0)	
1, 2	28 (23.0)	24 (17.8)	
≥ 3	51 (41.8)	53 (39.2)	0.38
p for trend [§]			0.36
Previous osteoporosis treatment			
Yes	72 (44.4)	88 (57.1)	
No	90 (55.6)	66 (42.9)	0.02
Continuation of treatment			
Yes	145 (89.5)	149 (96.1)	
No	17 (10.5)	6 (3.9)	0.02
Compliance (%)			
< 80	23 (15.5)	10 (6.7)	
≥ 80	125 (84.5)	139 (93.3)	0.02
DEXA type			
Lunar	101 (62.3)	114 (73.5)	
Hologic QDR	4 (2.5)	2 (1.3)	
Hologic discovery	57 (35.2)	39 (25.2)	0.09
Calcium intake			
< 500 mg/d	41 (33.6)	50 (36.8)	
≥ 500 mg/d	81 (66.4)	86 (63.2)	0.60

* The group changed bone mineral density below least significant change.

[†] The group changed bone mineral density over least significant change.[‡] p-value by chi-square test.[§] p for trend by Pearson correlation coefficient.^{||} p-value by Fisher's exact test, Missing values are excluded.

Table 4. Multivariate analysis of the factors related with improvement of bone mineral density

Variables	Adjusted* OR [†] (95% CI [‡])	Adjusted p-value
Age, 10 y	1.00 (0.83-1.39)	0.98
No previous history of osteoporosis treatment	1.79 (1.12-2.86)	0.02
Continuation of treatment	1.37 (0.40-4.67)	0.61
Compliance over 80%	2.55 (1.12-5.79)	0.03

* Adjusted for age, history of osteoporosis treatment, continuation of treatment and compliance.

[†] OR denotes odds ratio. Odds ratio was calculated by multiple logistic regression analysis.

[‡] CI denotes confidence interval.

Table 5. Adverse events reported by 517 patients treated with risedronate

Adverse events	No	(%)
Dyspepsia	10	(1.9)
Abdominal pain	7	(1.4)
Myalgia	5	(1.0)
Weakness	3	(0.6)
Nausea	2	(0.4)
Pruritus	1	(0.2)
Flatulence	1	(0.2)
Bone pain	1	(0.2)
Arthralgia	1	(0.2)
Pain	1	(0.2)
Rash	1	(0.2)
Anorexia	1	(0.2)
Dysphagia	1	(0.2)
Eructation	1	(0.2)
Palpitation	1	(0.2)
Flushing	1	(0.2)

을 것이다.²⁵⁾ 따라서 골밀도 호전의 효과를 높이기 위해 이러한 지속성에 영향을 미치는 요인인 약물에 대한 정보 및 의사의 교육 등 의사의 역할도 중요한 부분일 것으로 생각된다.²⁶⁾

이전에 골다공증 치료를 받지 않은 경우 치료 효과가 높아지는 것은 이전 치료 기간에 따라 차이는 있겠으나 일반적으로 약물 복용 후 골밀도의 호전은 비스포스포네이트 치료 시작 1년 이내에 가장 급격히 증가하는 것으로 알려져 있으며 첫 3년 정도가 골밀도 증가가 두드러지는 것으로 알려져 있다. 즉 1년이 지난 후에는 골밀도 개선의 정도가 처음보다는 감소되는 것으로 알려져 있다.^{3,27)} 따라서 본 연구 기간이 12개월임을 고려해 볼 때, 이전에 투약 치료를 받은 환자에 있어서는 골밀도의 호전의 속도가 감소하는 치료 시작 12개월 이후에 해당될 가능성이 많을 것이고 상대적으로 이전에 치료를 받은 적이 없는 초치료 환자에 있어서 골밀도 호전 정도가 클 것으로 생각된다.

본 연구에서는 연구 대상자들의 칼슘 섭취량을 간이 반정량적 설문지를 통해 측정하였고, 결과에서는 500 mg을 기준으로 500 mg 이상 칼슘 섭취한 경우 교차비가 0.87 (95% 신뢰구간, 0.52-1.45)로 보정 전후 모두 관련이 없는 것으로 나타났다. 이는 리제드로네이트의 골밀도 호전의 효과가 크기 때문에 칼슘 섭취량에 의한 골밀도 호전의 효과가 상대적으로 작게 나타났을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에 사용된 측정방법이 식품섭취 빈도 조사라서 기억 비틀림을 완전히 배제할 수는 없을 것이다.

약물의 복용에 있어 유해사례 발생은 중요한 부분이다. 본 연구대상자들에서 유해사례발생률은 7.4%였으며, 가장 흔한 유해사례는 소화불량 및 복통으로 전체 유해사례의 1/3이상을 차지하였다. 이는 일반적으로 알려진 본 약제의 유해사례와도 일치하며 다른 연구에 의한 결과와도 비슷하였다.^{28,29)} 복용 중 심각한 유해사례는 없었으며, 전체 대상자 중 6명에서 유해사례로 인하여 약물 복용을 중단하여, 약제의 내약성은 우수하다고 판단된다.

본 연구의 의의로는 이전의 연구들과는 달리 12개 병원에서 이루어진 다기관 연구로 다양한 지역에서 다양한 환자를 대상으로 하였다는 점이다. 또한 입원환자 등 특수환자군이 아닌 일차진료를 방문한 외래 환자를 대상으로 연구가 이루어졌기 때문에 결과를 일반화시키기에 다른 연구결과에 비해 어렵지 않을 것으로 생각된다. 또한 연구기간도 1년간의 장기적인 효과를 보았고, 연구대상자들의 약물복용 순응도가 높아 약물 반응을 정확히 평가할 수 있었으며, 유효성 평가에서 모두 DEXA로 골밀도를 측정하여 기관에 따른 검사 판정의 표준화가 용이하였다.

본 연구의 제한점으로는 위약 대조군이 포함되지 않은 연구로 연구대상자들의 치료전후의 절대적인 변화로만 연구 결과를 명시할 수밖에 없었고, 약물 복용이 골절 감소에 미치는 영향에 대해서 직접적인 관계를 확인하지 못했다. 일반적으로 리제드로네이트의 복용은 평균 40%정도의 척추 골절 감소 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있다.^{22,28)} 과연 약물 치료에 의해 골밀도가 호전이 된다고 해서 골절 감

소에 긍정적인 영향을 주는가에 대해서는 이견이 있으나 리제드로네이트 복용 후 골밀도가 감소된 군에 비해 골밀도가 증가된 군에서 척추 골절이 감소되었다는 결과가 있었고, 또한 일부 연구에 의하면 심지어 골밀도의 변화가 없더라도 위약군과 비교한 연구에서는 골절의 감소에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려졌다.^{15,27,30} 본 연구에서는 위약 대조군이 없는 연구였지만 연구대상자들의 전후 골밀도의 절대적인 변화를 비교 하여 볼 때 골절의 감소에 긍정적인 역할을 줄 것으로 추정해 볼 수 있을 것이다.

결 론

일차의료에 내원한 폐경 후 골다공증 여성 517명을 대상으로 리제드로네이트 35 mg을 주 1회씩 12개월간 복용 후 유해사례의 발생률은 7.4%이었으며, 이로 인한 투약중단을 은 1.2%로 매우 낮았고, 1% 이상 발생한 유해사례로는 소화 불량, 복통, 근육통이었다.

유효성평가 대상 317명 중 155명인 48.9%에서 골밀도의 호전이 있었고, 골밀도 호전과 관련된 요인으로는 리제드로네이트를 처음 복용한 경우, 순응도가 80%이상인 경우로 밝혀졌다.

참고문헌

- Callahan D. Aging and the ends of medicine. *Am NY Acad Sci* 1988;530:125-32.
- North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13:340-67.
- Seo SH. Long-term therapy of postmenopausal osteoporosis. *J Korean Soc Menopause* 2005;11:9-14.
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:417-27.
- Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:S3-7.
- WHO. Prevention and Management of Osteoporosis: Report of a WHO Scientific Group, 2003.
- Kim YI, Park JH, Lee JS, Kim JW, Yang SO, Jeon DJ, Kim MC, Jeong TH, Lee YG, Rhee BD. Prevalence and risk factors of the osteoporosis of perimenopausal women in the community population. *Korean J Med* 2002;62:11-24.
- McClung MR. Bisphosphonates. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2003;32:253-71.
- Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
- Crandall C. Risedronate: a clinical review. *Arch Intern Med* 2001;161:353-60.
- Kim HJ, Park JW, Lee SJ, Lee KW, Kim HM, Chung YS. The effects of alendronate in bone metabolism of primary osteoporosis. *J Korean Soc Endocrinol* 2003;18:56-62.
- Oh YL, Yoon GB, Kim HJ, Lee CJ, Kim SH, Kim HY. The effects of hormone replacement therapy and alendronate on the bone mineral densities and bone metabolism of postmenopausal women. *J Korean Soc Menopause* 2004;10:111-20.
- Lee JY, Ahn HS, Kim YS. Development and validation of a short food frequency questionnaire for estimating calcium intake. *Korean J Health Promot Dis Prev* 2001;1:8-17.
- Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA, International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 2002;5:S29-38.
- Ettinger MP. Aging bone and osteoporosis: strategies for preventing fractures in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163: 2237-46.
- Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007;83:509-17.
- Oh H, Kim K, Cho K, Lee H, Lee S. Changes of BMD after 1-year treatment with risedronate compared with raloxifene in Korean postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2006;78: S150-1.
- Jenny YY, Andrew YYH, Gavin L, Annie WCK. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women. *Bone* 2005;36:358-64.
- Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Shiraki M, Taketani Y, Minaguchi H, Inoue T, Morita R, Morii H, Yamamoto K, Ohashi Y, Orimo H. A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2002;13:971-9.
- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.

22. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517-23.
23. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Shea B, Wells G, Adachi J, Waldegger L, Guyatt G. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004523.
24. Patel R, Blake GM, Rymer J, Fogelman I. Long-term precision of DXA scanning assessed over seven years in forty postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11:68-75.
25. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.
26. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006;17:1638-44.
27. Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 2007;41:308-17.
28. Eric S, Bliziotes M. osteoporosis: pathophysiology and clinical management. 2003
29. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003;14:259-62.
30. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, van Staa TP, Adachi JD. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate. *Journal of Clinical Densitometry* 2004;7:255-61.