

비스포스포네이트 계열의 종결자 '졸레드로네이트'



최 한 석

동국의대 동국대학교 일산병원 / 내분비대사외과

• 졸레드로네이트는 비스포스포네이트 계열의 강력한 골흡수 억제제로서 1년에 한 번 투여하는 주사제로 개발되었다. 졸레드로네이트는 폐경 후 여성 및 남성을 대상으로 한 임상연구에서 척추, 비척추 및 대퇴부 등 다양한 부위에서 뚜렷한 골절 감소 효과를 보여주었다. 현재 폐경 후 여성과 남성의 골다공증 치료, 폐경 후 여성의 골다공증 예방, 글루코코르티코이드에 의한 골다공증 예방과 치료, 골파제트병의 치료를 적응증으로 효과적으로 사용되고 있다.

서론

졸레드로네이트는 비스포스포네이트 계열의 골다공증 치료제로서 다른 비스포스포네이트와 마찬가지로 투약 후 뼈의 수산화인회석(hydroxyapatite)에 결합되어 있다가 파골세포에 의한 골흡수가 진행되는 동안 세포 내로 흡수되어 핵심 효소인 farnesyl pyrophosphate(FPP) 생성효소를 억제함으로써 파골세포의 기능을 억제시키고 세포 자멸사를 촉진시킨다. 졸레드로네이트는 비스포스포네이트 계열의 약물 중 골흡수 억제 효과가 가장 강력한 약제로서 폐경 후 여성과 남성 골다공증 환자를 대상으로 한 임상연구에서 척추, 비척추 및 대퇴부 모두에서 골절을 의미있게 감소시켰으며, 골감소증이 있는 고령의 여성에서 척추 및 비척추 골절을 의미있게 감소시켰다. 졸레드로네이트는 전반적으로 안전성에 별 문제 없이 9년까지 투약을 지속한 임상연구가 발표된 바

있다. 골다공증이나 골감소증뿐만 아니라 악성 종양이나 암전이에 의한 고칼슘혈증에도 졸레드로네이트는 효과적으로 사용되고 있다.

본론

1. 졸레드로네이트의 구조와 특성

비스포스포네이트는 pyrophosphate의 P-O-P 구조 가운데에 위치한 산소를 탄소로 치환한 P-C-P 구조이며, 탄소 원소에 결합하는 두 개의 측부 사슬인 R1기와 R2기를 갖고 있다. 대부분 비스포스포네이트의 R1기는 수산화(-OH)기로서 뼈에 대한 친화력을 강화시켰으며, R2기의 차이에 따라 다양한 비스포스포네이트 제제가 탄생하게 되었다. 졸레드로네이트는 R2기에 두 개의 질소 원자를 포함하는 이미다졸 링을 갖는 구조이다(그림 1). 현재 골다공증 치료제로 사용되고 있는 비스포스포네이트 계열의 약제 중 졸레드로네이트는 골 무기질에 대한 친화력이 가장 강하고 FPP 생성효소를 억제하는

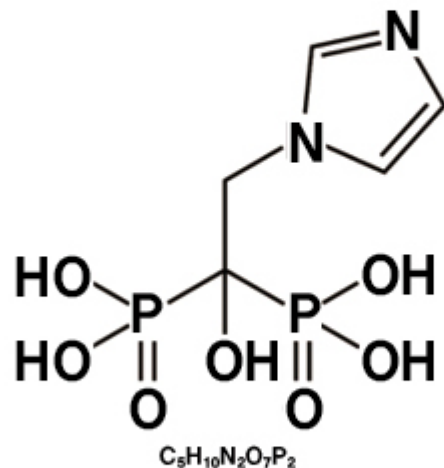


그림 1. 졸레드로네이트의 구조



효과 역시 가장 강력하다(그림 2). 이러한 특성으로 졸레드로네이트는 골흡수 억제 효과가 가장 강력한 것으로 평가되며, 가장 긴 투여 간격인 1년을 주기로 투여하는 약제로 개발되었다.

2. 졸레드로네이트의 골절 감소 효과

골다공증 환자를 대상으로 한 졸레드로네이트 연구는 HORIZON-PFT(Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial) 연구가 대표적이다. 미국, 유럽, 아시아 등에서 7,765명의 폐경 후 여성을 대상으로 3년간 진행되었으며, 대상자들의 평균 연령은 73세였다. 졸레드로네이트 5mg 또는 위약을 1년에 한 번 15분 동안 정맥으로 투여한 결과 졸레드로네이트는 형태학적 척추 골절 위험도는 70%, 대퇴 골절 위험도는 41%, 비척추 골절 위험도는 25% 유의하게 감소시켰다.

졸레드로네이트의 또 다른 3상 임상연구인 HORIZON-RFT(Recurrent Fracture Trial)에서는 대퇴 골절로 수술받은 50세 이상 남성과 여성 2,127명의 환자를 대상으로 수술 후 90일 이내에 졸레드로네이트 5mg 또는 위약을 1년에 한 번씩 투여하였고 추적 관찰 중간값은 1.9년이었다. 졸레드로네이트는 임상적 척추 골절을 46%,

비척추 골절을 27% 감소시켰으며, 사망률 또한 28% 감소시키는 것으로 확인되었다.

HORIZON-PFT 연구를 6년까지 연장한 연구에서는 기존에 연구에 참여했던 1,233명의 환자를 대상으로 616명은 졸레드로네이트를 6년까지 지속하였고, 617명은 졸레드로네이트를 3년 투약한 이후 위약으로 변경하여 3년을 지속하였다. 연구 결과 졸레드로네이트 투약을 6년까지 지속한 군은 3년 투약 후 위약으로 변경한 군에 비해 형태학적 척추 골절의 위험도가 49% 감소한 것으로 나타났지만 비척추 및 대퇴 골절의 위험도는 차이가 없었다. 따라서 졸레드로네이트를 3년 동안 투여한 경우 3년간 약제를 중단하더라도 골절 감소 효과가 어느 정도 지속되는 것으로 보이며 척추 골절에 대해서는 추가적인 골절 감소 효과를 얻을 수 있는 것으로 판단되었다.

골감소증을 동반한 고령 여성에서의 졸레드로네이트의 골절 감소 효과도 최근 밝혀졌다. 골감소증이 있는 65세 이상 여성 2,000명을 대상으로 6년 동안 진행된 임상 연구에서 졸레드로네이트 5mg 또는 위약을 18개월 간격으로 총 4회 투여하였다. 연구 결과 졸레드로네이트는 위약 대비 취약성 골절(fragility fracture) 위험을 37%, 비척추 골절의 위험을 34%, 척추 골절의 위험을 55% 더 낮출 수 있었다.

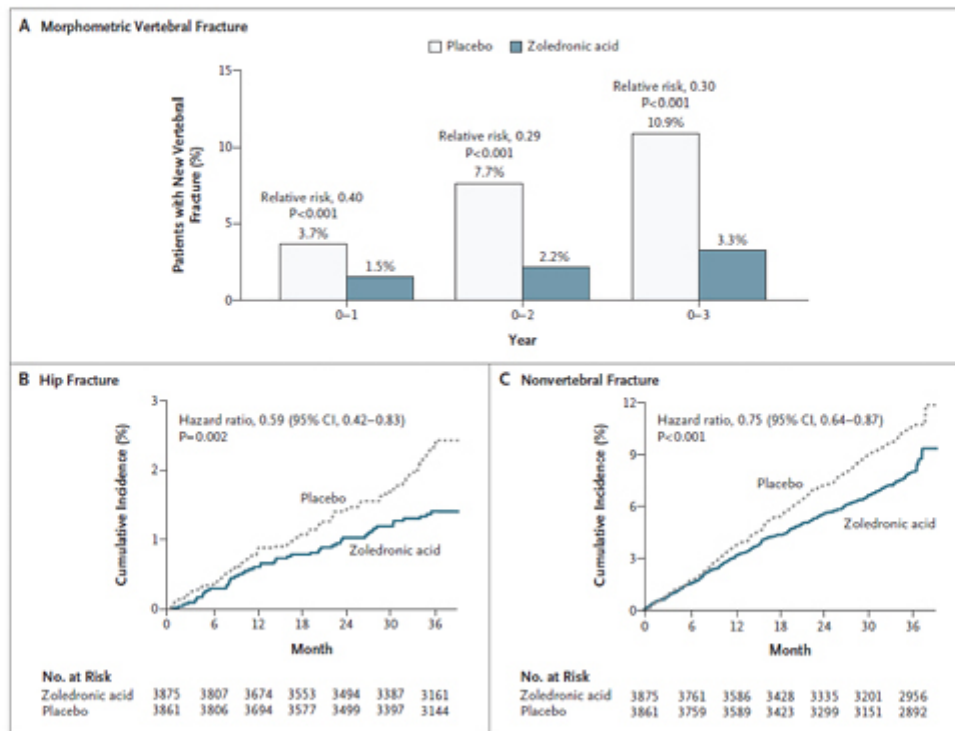


그림 3. 폐경 후 골다공증 여성에서 졸레드로네이트의 골절 감소 효과(참고문헌 1)

3. 졸레드로네이트의 골밀도 개선 효과

골다공증 환자를 대상으로 한 HORIZON-PFT 연구에서 졸레드로네이트는 3년 동안 위약 대비 전체 대퇴부 골밀도는 6.02%, 척추 골밀도는 6.71%, 대퇴 경부 골밀도는 5.06% 개선시켰다. HORIZON-PFT 연구를 추가로 3년 연장한 연구에서 졸레드로네이트를 3년 투약한 이후 위약으로 변경한 군에 비하여 졸레드로네이트를 6년까지 지속한 군은 6년째 대퇴 경부 골밀도는 1.36%, 전체 대퇴부 골밀도는 1.47% 더 높았다. 추가로 3년을 더 연장한 연구에서 6년째와 9년째 골밀도를 비교한 결과 졸레드로네이트를 6년 동안 사용 후 위약으로 3년간 변경한 군은 전체 대퇴부 골밀도가 1.31% 감소하였고 졸레드로네이트를 9년 동안 사용한 군은 전체 대퇴부 골밀도가 0.54% 감소하여 0.78% 차이를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

4. 졸레드로네이트의 안전성

졸레드로네이트는 주사제 비스포스포네이트로서 경구제 투여 시 나타나는 위장관계 부작용은 없으나 발열,

근육통을 동반한 급성기 반응이 경구제에 비해서 더 흔하게 나타난다. 이는 대부분 3일 이내에 자연 소실되며, 반복 투여 시에는 점차 감소되나 증상이 심할 경우 예방적으로 아세트아미노펜이나 비스테로이드제 항염증제를 사전에 사용할 수 있다. 경증 내지 중등도의 신장기능 저하환자(크레아티닌 청소율 35~60mL/분)에서는 용량조절 없이 사용 가능하나 중증의 신부전 환자(크레아티닌 청소율 <35mL/분)에서는 투여가 권장되지 않는다. 비스포스포네이트는 대사되지 않은 상태로 신장으로 배설되기 때문에 빨리 정맥 주사할 경우 혈액 내에 칼슘과 복합체를 형성하여 신장 기능에 장애를 줄 수 있으므로 정해진 주입 속도를 준수해야 한다. 또한 일과성 저칼슘혈증이 발생할 수 있으며, 특히 비타민 D 결핍증이 있는 경우 문제가 될 수 있기 때문에 칼슘과 비타민 D의 보충이 필요하다. 졸레드로네이트를 9년간 투약한 연구 결과 전반적으로 안전성에 별 문제는 없었으나 심방 세동을 포함한 부정맥이 졸레드로네이트를 지속적으로 투여한 군에서 더 많이 발생한 것으로 나타났다.

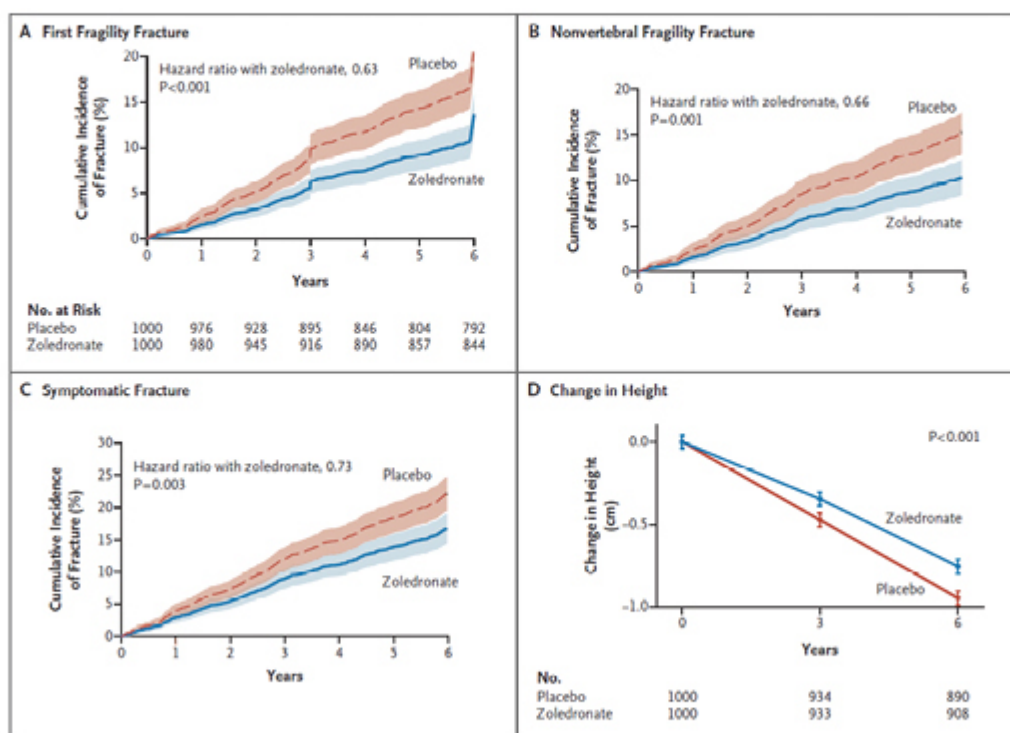


그림 4. 고령의 골감소증 여성에서 졸레드로네이트의 골절 감소 효과⁵

최근 비스포스포네이트를 장기간 사용하는 환자가 최근 늘어나면서 비스포스포네이트의 장기간 사용과 관련된 부작용, 즉 악골 과사나 비전형적 골절 등이 졸레드로네이트 사용으로 나타날 수 있다. 이는 장기간 비스포스포네이트 사용으로 인한 과도한 골교체율의 억제가 원인이 될 수 있으며, 따라서 이러한 과도한 골교체율 억제를 회복시키고자 비스포스포네이트를 일시적으로 중단하는 휴약기가 권고되고 있다. 일반적으로 졸레드로네이트는 3년 투약 후 휴약기를 고려할 수 있다. [Bonejour](#)

참고문헌

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22.
2. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavechia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809.
3. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54.
4. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, Lippuner K, Cummings SR, Hue TF, Mukhopadhyay A, Tan M, Afting RP, Eastell R. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015 May;30(5):934-44.
5. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2407-2416.