

부갑상선 호르몬 제제

— 고관절 외과 의사의 관점에서 부갑상선 호르몬 제제



김 광 균

건양외대 건양대학교병원 / 정형외과

1. 테리파라타이드는 대퇴골 근위부의 골밀도 향상과 고관절을 포함한 비척추의 골절을 감소시킨다.
2. 테리파라타이드는 피질골의 다공성이 증가함에도 불구하고, 대퇴골 외경의 증가, 피질골 두께의 증가로 골강도를 증가시킨다.
3. 테리파라타이드는 골절 후 보존적 치료나 내 고정 시, 그리고 비시멘트형 인공관절 치환술 후에 골유합, 인공관절 주변 골밀도에 긍정적인 효과가 있다.

서론

테리파라타이드는 폐경 후 골다공증 치료를 위한 골형성 제제이며, 2020년 내분비 학회의 가이드라인 개정에서 매우 고위험군(very high risk; low T-score < -2.5 and fractures 또는 다발성 척추 골절을 동반한 환자)에서 1차 약제로 권고될 정도로 골다공증 분야에서 역할이 증가하고 있는 약제이다. 고관절 골절의 심각한 질병 이환율과 사망률을 고려할 때 골다공증 약제의 고관절에 대한 효과는 매우 중요하다. 하지만, 테리파라타이드의 효과에 대하여 척추를 중심으로 한 연구 결과들은 많이 보고되었지만, 고관절을 중심으로 한 연구 결과나 종설은 드물었다. 저자는 이번 종설에서 부갑상선 호르몬 제제의 고관절에 대한 효과를 골밀도, 골절 예방 효과, 피질골에

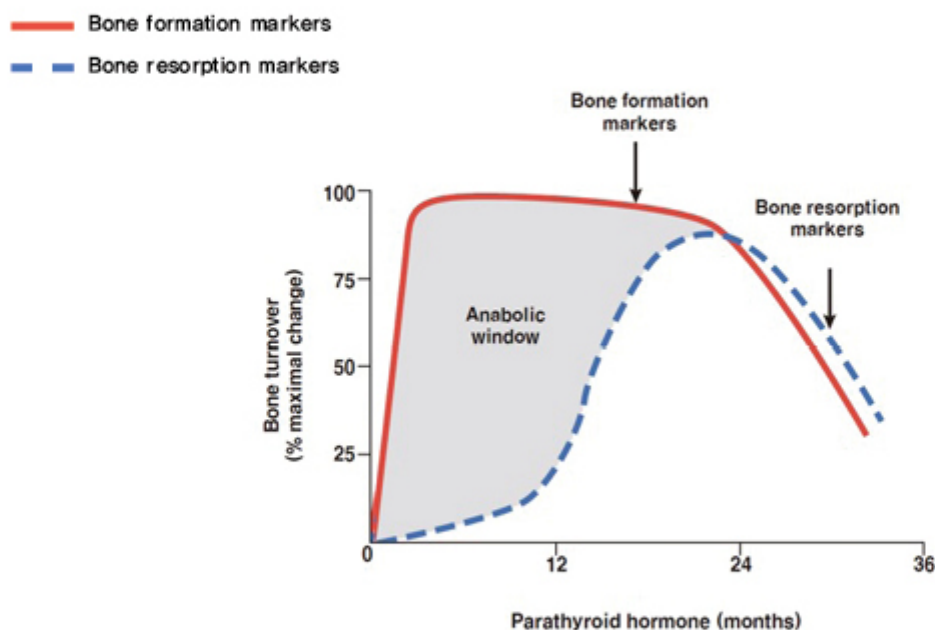


그림 1. Changes in bone markers during the anabolic window

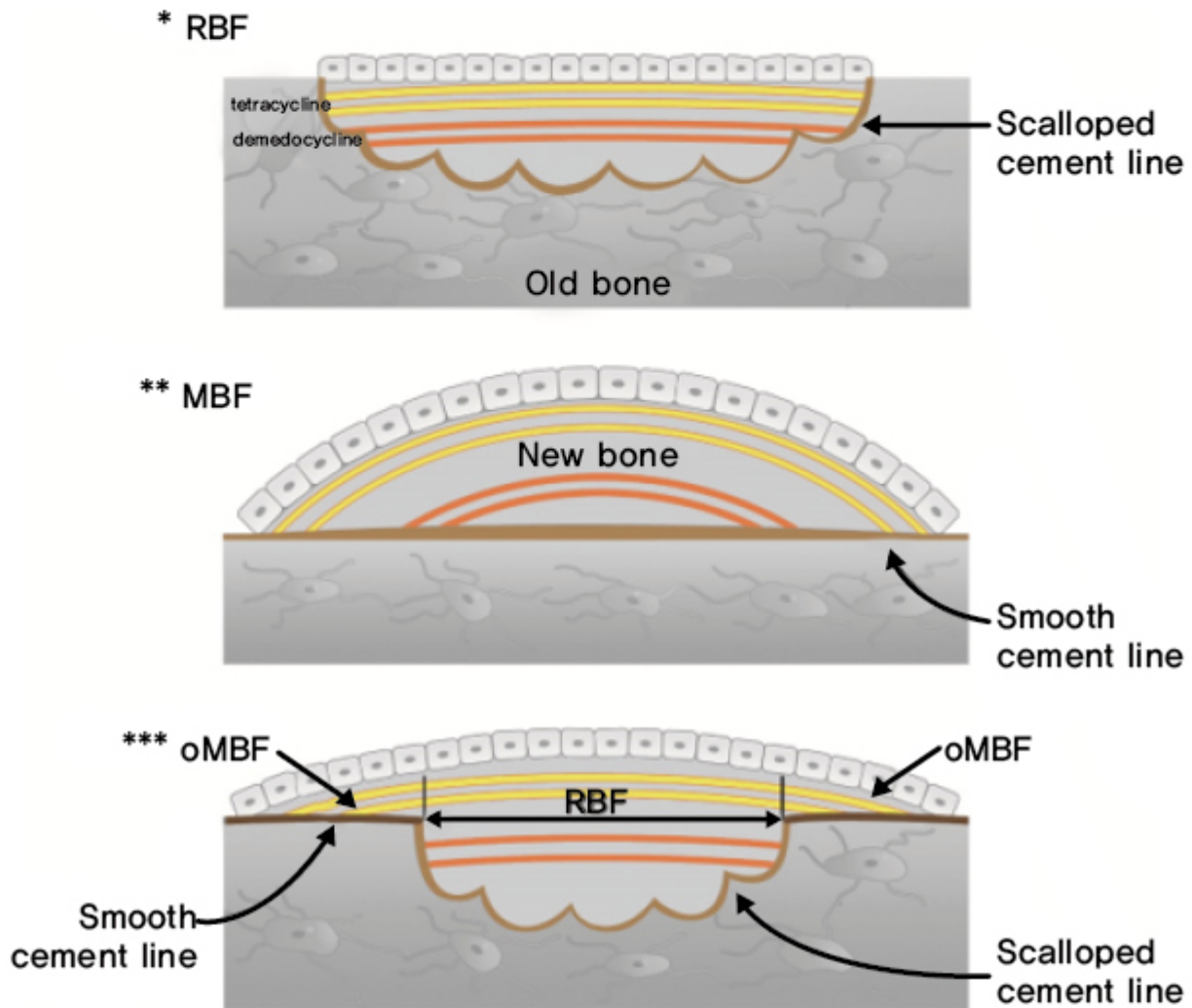


그림 2. Three types of bone formation.

* remodeling-based formation, ** modeling-based formation, *** overflow modeling-based formation

대한 영향, 그리고 골절 치료에 대한 영향에 대해서 기술하였다. 이 논문에서 논의되는 합성 부갑상선 호르몬은 하루에 한 번씩 피하로 주입하는 테리파라타이드이다.

본 론

| 작용 기전 |

부갑상선 호르몬은 부갑상선에서 분비되는 84개의 아미노산으로 구성된 폴리펩타이드로 혈중 칼슘 농도에 민감하게 반응하여 칼슘 농도를 조절하는 역할을 한다. 다른 펩타이드 호르몬처럼 N-terminal과 C-terminal 영역이 있고 주된 호르몬의 생물학적 활

성은 N-terminal의 1-34조각에 있다. 테리파라타이드는 사람의 N-terminal의 84개 아미노산의 부갑상선 호르몬과 동일한 서열을 갖는 rhPTH 1-34를 함유하는 합성 폴리펩타이드 호르몬이다. 테리파라타이드는 골형성과 골흡수에 역할을 하지만 골흡수보다 골형성을 더 증가시킴으로써 새로운 뼈의 형성을 자극한다(그림 1). 테리파라타이드의 골형성 방법으로는 골흡수 부위의 골형성을 기반으로 한 골형성(remodeling based formation)뿐만 아니라, 골흡수 과정을 거치지 않은 표면에서 골형성(modeling based formation)과 재형성 과정 후 골흡수 주변 부위까지 뼈가 형성되는



Area(cm²)	2.77	2.77	2.77
CSMI(cm⁴) = $\pi/4 (r^4_{\text{outer}} - r^4_{\text{inner}})$	0.61	1.06	1.54
Bending Strength	100%	149%	193%

그림 3-A. Although density goes down, and achieving the same section modulus is same by expanding the diameter.

골형성(overflow modeling based formation)으로 이루어진다(그림 2).

| 대퇴골 근위부 골밀도에 대한 영향 |

테리파라타이드는 여러 연구에서 근위 대퇴골의 골밀도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. Fracture prevention trial(FPT)에서 테리파라타이드 20 μ g을 매일 투여 후 21개월 시점에서 placebo 군(대퇴골 경부; -0.7 ± 5.4 , 전체 대퇴골 근위부(total hip); -1.0 ± 4.3)보다 테리파라타이드를 투여한 군이 대퇴골 경부에서 3.5% (2.8 ± 5.7 , $p < 0.001$), 전체 대퇴골 근위부에서 3.6% (2.6 ± 4.9 , $p < 0.001$) 증가하였다. Double-blinded Forteo Alendronate Comparator Trial에서 테리파라타이드를 20 μ g과 알렌드로네이트 10mg을 매일 투여한 후 18개월 시점에서 테리파라타이드 투여군의 대퇴 경부 기저값(baseline value)으로부터 3.9% 증가하였고, 알렌드로네이트 투여 군(3.5%)과는 차이가 없었다($P > 0.05$).

| 고관절 골절 예방 효과 |

FPT에서 고관절 골절이 포함된 비척추 골절을 종료점(end point)으로 하였고, 고관절 골절을 단독으로 종료점으로 연구를 설계하지 않았다. 이 연구에서 고관절 골절을 포함한 비척추 골절의 발생은 유의 있게 감소하였지만, 고관절 취약 골절이 테리파라타이드 군에서 1례, 대조군에서 3례로 고관절 골절 단독으로는 통

계적 유의성을 얻지 못하였다. 하지만, 최근 Black 등은 골밀도는 무작위 임상 실험에서 골절 예방 효과의 결과를 나타내는 대표자(surrogate)라고 보고하였는데, 앞서 기술한 고관절의 골밀도를 증가시키는 결과 및 대규모 메타 연구들의 골절 예방 효과들을 고려할 때 테리파라타이드는 고관절 골절에 대한 예방 효과가 있다고 판단된다.

| 대퇴골 외경 및 피질골 두께의 증가 |

뼈와 같은 원통형 구조물은 단면적의 골밀도가 같아도, 외경의 증가로 골량의 분포가 바깥쪽으로 확장되면, cross-sectional moment of inertia(CSMI)가 증가하여, 구부림 강도(bending strength)나 축 강도 또는 압박 강도(axial or compressive strength)가 증가한다(그림 3-A). 테리파라타이드는 골외막에서 골흡수를 거치지 않은 무활동의 골외막에서 modeling based formation을 통하여 골형하여 외경을 증가시킨다. 외경의 증가로 골절에 대한 저항성을 어느 정도 증가시킬 수 있으나, 피질골의 두께가 너무 얇아지면 뼈의 강도가 급격히 감소하며, 이는 buckling ratio로 설명된다. buckling ratio는 원통의 두께에 대한 외경의 비율을 의미하는데, buckling ratio가 10 이상이면 압박 표면에 local buckling이 발생한다(그림 3-B). 따라서, 골 강도를 증가시키기 위해서는 외경의 증가뿐만 아니라, 피질골의 두께도 중요하다. Ma 등은 테리파라타이드가 골외막에서 골형성 뿐

Buckling Ratio =

$$\frac{\text{outer radius (r)}}{\text{thickness (t)}}$$

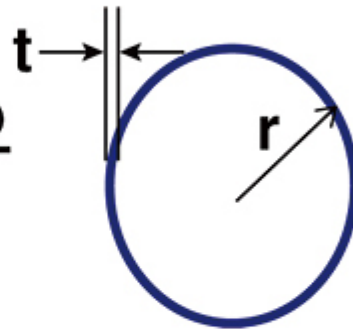


그림 3-B. Buckling is the sudden change in shape(deformation) of a structural component under load. Local buckling begins to occur with buckling ratio >10.

아니라, 피질골내에서 overflow-modeling based bone formation에 의하여 새로운 뼈가 생성되고, 피질골의 면적 및 두께가 증가한다고 보고하였다.

| 피질골 공동(Cortical porosity), 외경, 두께의 증가 |

재형성 과정에 의한 뼈의 소실은 골흡수로 소실된 양 만큼 뼈가 채워지지 않는 음성 균형에서 발생한다. 이러한 음성 균형은 피질골에서도 발생하며, 70세 이상에서는 피질골의 골 흡수가 급격히 증가하고 피질골이 대부분인 근위 대퇴부에서 취약 골절이 증가한다. 따라서, 골다공증 약제의 피질골의 공동에 대한 영향은 고관절 골절 예방 측면에서 매우 중요하다.

부갑상선 항진증 환자에서 골재형성이 증가되고 말단 골의 골절이 증가한다고 알려져있다. 또한, FPT에서도 테리파라타이드 투여 후 요추부와 대퇴골 근위부의 골밀도는 증가시켰으나, 요골 원위부의 골밀도가 투여 전보다 감소하는 결과를 보여 말단 부위의 골강도 감소에 대한 우려를 일으켰다. 하지만, 부갑상선 호르몬이 피질골 공동을 증가시키지만 골강도를 감소시키지 않는다는 많은 결과들이 보고되었다. Burr 등은 cynomolgus monkey에게 간헐적으로 투여한 부갑상선 호르몬의 용량에 비례하여 상원골의 피질골 다공성이 증가하였으나, 대부분의 다공성이 내피질골(endocortical)에 위치하여 골강도에 미치는 영향이 미미하였고, 이는 골막과 피질골내의

골형성으로 얻어지는 강도의 증가의 효과로 상쇄되어 전체적인 골강도에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. Sato 등도 monkey의 대퇴골 경부를 대상으로 한 연구에서 간헐적으로 부갑상선 호르몬을 $1\mu\text{g/kg(PTH1)}$ 과 $5\mu\text{g/kg(PTH5)}$ 투여하고 18개월에 대퇴골 경부의 피질골 다공성을 측정하였다. 대조군에 비해 PTH1에서 다공성이 27% 증가하였고, PTH5에서 33% 증가하였다. 하지만, PTH의 용량에 따라 피질골의 두께가 증가하였고, 골강도는 오히려 대조 군보다 PTH1에서는 12%, PTH5에서는 23% 증가하였다고 보고하였다. Hansen 등은 폐경후 골다공증 환자를 대상으로한 전향적인 연구에서 18개월간 테리파라타이드를 투여 후 원위 요골의 피질골 다공성은 $32\pm 37\%(p < 0.01)$ 로 증가하였고, 골밀도는 감소하였다고 보고하였다. 그러나, 피질골의 두께는 $2.0\pm 3.8\%(p < 0.05)$ 증가하였고 골강도에는 변화는 없었다고 보고하였다.

| 고관절 골절 후 골유합 및 인공관절 스템 주변 골밀도 감소에 대한 영향 |

간헐적으로 투여한 부갑상선 호르몬이 골유합을 향상시키는 정확한 기전은 알 수 없으나, 골절 치유의 여러 단계에서 작용한다. 골절 부위의 혈종 형성 후 연골 세포의 분화 및 증식, 가골내의 연골 형성을 증가 시켜 연성 가골의 형성을 자극하고, 골모세포-전구세포와 골기질의 증식을 자극하여 경성 가골의 형성을 증가시킨다. 이

후 파골 세포 형성을 증가시켜 경성 가골의 재형성을 통해 성숙한 충판골이 되도록 영향을 미친다.

Manabe 등은 인간과 골절 치유 과정이 유사한 cynomolgus monkeys를 이용한 연구에서 부갑상선 호르몬은 미성숙 가골의 충판화를 향상시켜서 성숙 가골로 전환을 자극하여, 치료하지 않은 대조군보다 가골의 크기는 작으나, 가골 내의 다공성이 적고, 무기질화가 많은 가골을 형성함으로써 골절 치유를 향상 시킨다고 보고하였다. 테라파라타이드의 골절 치유에 관한 임상 결과는 주로 중례 위주로 보고되어 왔다. 임상 시험으로는 Aspenberg 등은 테리파라타이드 20 μ g을 사용한 군에서의 원위 요골 골절의 골유합은 평균 7.4주로 대조군에서의 평균 9.1보다 골유합 속도를 향상시켰다고 보고하였다($p=0.006$).

대퇴골 근위부 골절에 대해 비시멘트형의 인공관절 삽입 후 응력 차단(stress shielding) 효과로 대퇴 삽입물 주변의 골감소가 발생할 수 있다. 비스포스포네이트는 대퇴 삽입물 주변의 골밀도 감소를 억제하는 데 효과가 있다고 잘 알려진 약제이다. Kobayashi 등은 테리파라타이드와 알렌드로네이트를 투여 후 대퇴삽입물의 주변 골밀도 변화를 비교한 연구에서 테리파라타이드를 투여한 군에서 수술 후 대퇴삽입물 주변의 골밀도 감소는 placebo 군에 비해 대퇴삽입물 주변 골밀도 감소가 적었고, 알렌드로네이트를 투여한 군과는 차이가 없었다고 보고하였다. 아직 대규모 연구는 부족하지만 무시멘트형 대퇴스텝의 주변 골밀도 감소를 줄이기 위해 테리파라타이드를 사용에 볼 수 있다.

결론

테리파라타이드는 척추 및 대퇴골 근위부의 골밀도 향상과 척추 및 비척추의 골절 예방에 효과가 있다. 그리고, 최근 임상 결과들을 종합적으로 고려할 때 고관절의 골절에도 예방에 효과가 있다고 예측된다. 테리파라타이드는 피질골의 다공성이 증가함에도 불구하고, 대퇴골 외경의 증가, 피질골 두께 및 면적의 증가로 골강도를 증가시킨다. 테리파라타이드는 고관절 골절 후 보존적 치료와 내고정술이나 비시멘트형 인공관절 치환술 후에도 부정적인 영향 없이 사용이 가능하다. Bonejour

참고문헌

- Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:587-594.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434-41.
- Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (the DATA Extension Study): a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1694-700.
- Dempster DW, Zhou H, Recker RR, et al. Remodeling- and modeling-based bone formation with teriparatide versus denosumab: a longitudinal analysis from baseline to 3 months in the AVA Study. J Bone Miner Res. 2018;33:298-306.
- Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(8):672-682.
- Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY, et al. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. Bone. 2014;59:139-47.
- Hansen S, Hauge EM, Jensen JB, et al. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84, and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month open-labeled observational study using HR-pQCT. J Bone Miner Res. 2013;28:736-45.
- Sato M, Westmore M, Ma YL, et al. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. J Bone Miner Res. 2004;19:623-9.
- Manabe T, Mori S, Mashiba T, et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. Bone. 2007;40:1475-82.
- Kobayashi N, Inaba Y, Uchiyama M, Ike H, Kubota S, Saito T. Teriparatide versus alendronate for the preservation of bone mineral density after total hip arthroplasty - a randomized controlled trial. J Arthroplasty. 2016;31:333-8.