

## 국립소록도병원 노인환자에 대한 2년간의 골밀도변화 추구분석

박승규

국립소록도병원 외과

### Retrospective study for the change of bone density over 2 years in patients at Sorokdo hospital

Seung-Kyu Park

*Surgical Dept., National Sorokdo Hospital*

**Introduction** : Author investigated the baseline of BMD and T-score through analysis of bone density for 254 ex-hansen patients in 2014. This study aims to evaluate the change of BMD and T-score after two years of medication to improve the BMD of those patients.

**Materials and Methods** : The 144 subjects received the tests for bone density at 2015 and 2016 consecutively and have taken medication since 2014. DXA machine was used on L1-L4 and femur neck and the results of BMD and T-score were compared with those in 2014.

**Results** : The rate of male to female was 1:1.08, their mean age was 77.3 years old. In comparison with the results of 2014, the change of BMDs( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) at femur neck were -0.08 in 60s, -0.11 in 70s, and -0.09 in 80s and older. For the change of T-score, they showed -0.70 in 60s, -0.81 in 70s, and -1.30 in 80s and older. But the BMDs at femur neck in 2016 increased by 0.04 in 60s and 0.01 in 80s and older.

**Conclusion** : Both of the bone densities and T-scores at femur neck were decreased comparing with those of 2014. But the change of BMDs between 2015 and 2016 was almost absent. So, the effect of long term medication with bisphosphonate was thought to be effective for improving BMDs in old ex-hansen patients at national Sorokdo hospital.

※ **Key words** : osteoporosis, BMD, ibandronate

### 서론

국립소록도병원에서는 2014년 처음으로 258명의 50세 이상 환자를 대상으로 골밀도검사를 시행하였다. 많은 환자들이 당시 골다공증에 대한 객관적 진단과정을 거치지 않고 골다공증에 대한 약물요법을 임의로 시행하고

있으면서 이에 대한 평가가 없던 상황이었다. 이에 당시 구입된 골밀도 진단장비를 이용하여 골다공증의 정도를 분석하여 역학, 진단, 치료 및 이에 대한 반응의 기초자료로 활용하고자 하였다.

당시 검사결과는 전반적으로 대퇴골경부의 골밀도가 요추보다는 낮았으며, 나이대별,

성별에 따른 골다공증의 비율을 비교한 결과 남자의 경우 60대 30%, 70대 32.3%, 그리고 80대 이상은 60%였으며, 여자는 50대 30%, 60대 35.5%, 70대 59.7%, 그리고 80대 이상은 74.3%였다. 이후 골다공증 혹은 골감소증으로 진단된 대부분의 환자들에게 골다공증에 대한 치료제로 비스포스포네이트 제제를 경구 혹은 주사제로 투약하였다.

본 연구는 골다공증에 대한 치료제 중에서 골흡수 억제제 투약을 시작하고 2년이 경과한 후의 골밀도의 변화를 후향적으로 조사하여 골다공증치료제의 효과를 평가하기 위함이다.

### 재료 및 방법

#### 가. 연구대상

국립소록도병원에서는 2014년부터 검사가 가능한 거의 모든 환자들을 대상으로 골밀도검사를 기본적으로 시행하고 있다. 당시 처음으로 골밀도검사를 비교적 정확하게 시행받은 환자는 258명이었다. 이들 중 골다공증 약제인 비스포스포네이트 제제를 경구제 혹은 주사제로 지속적으로 투약 받고, 2015년에도 골밀도검사를 받은 환자는 211명이었다. 이 중에서 사망하거나 특별한 사유 없이 골밀도검사를 거부하는 환자, 그리고 다른 나이대와 비교해서 상대적으로 대상환자수가 적었던 50대 환자 등 모두 67명을 제외하고 2016년에도 골다공증약을 복용 중이면서 골밀도검사를 시행한 144명을 대상으로 하였다.

※ 교신저자 : 박승규  
전자우편 : hansen116@korea.kr  
주 소 : 전남 고흥군 도양읍 소록해안길 65  
국립소록도병원(061-840-0500)

#### 나. 연구방법

##### 1) 골밀도 조사

골밀도 조사는 이중 에너지X-선 흡수계측기(Osteosys사의 Primus 모델)를 이용하여 요추골(L1-L4)과 대퇴골경부의 골밀도를 측정하여 이를 20대에서 40대 사이 젊은 사람들의 평균 골밀도(T-score)보다 1 표준편차 이하로 감소된 경우(T-score<-1)는 정상, 2.5 표준편차 이상 감소된 경우를 골다공증, 그리고 -1부터 -2.5 사이는 골감소증으로 정의하고 2014년 검사결과와 후향적으로 비교분석하였다.

골밀도의 측정은 동일한 사람이 기계 제조회사의 작동방식대로 측정하였으며, 각 부위의 골밀도는 g/cm<sup>2</sup>으로 표시하고, T-score는 자동으로 계산된 결과를 사용하였다.

##### 2) 자료처리 및 통계분석

2014년부터 3년 연속해서 매년 골밀도검사를 받은 모든 결과에 대해 엑셀 데이터 분석을 시행하였다.

### 결 과

대상환자는 남자 69명, 여자 75명으로 비율은 1:1.08이었다. 평균나이는 77세였으며 70대가 78명(54%)으로 가장 많았다. 60대 15명(10.4%), 70대 78명(54.2%), 그리고 80대 이상은 51명(35.4%)이었다. 한센병 발견 당시 나이는 19세였다. 나종형 나가 97명으로 전체의 67%를 차지하였으며, 결핵종형 나는 36명(25%)이었다. 노동력 상실 정도에 따른 장애등급은 50% 노동력 상실을 나타내는 III급이 26%, 100% 노동력이 상실된 IV급 또한 26%였으며, 심한 신체장애로 다른 사람의 도움 없이는 거동이 불가능한 V급 장애자도 10(6.9%)명이었다.(Table 1)

Table 1. Clinical characteristics of 144 subjects

Sex(M/F)	69 / 75
Age(yr. mean±SD)	77.2±6.2
Onset(yr. mean±SD)	18.8±8.8
Hansen type	
L	97 (67.36%)
B	9 (6.25%)
T	36 (25.0%)
I	2 (1.39%)
Grade of Disability	
I	22 (15.28%)
II	37 (25.69%)
III	38 (26.39%)
IV	37 (25.69%)
V	10 (6.94%)

2014년부터 2016년까지 3년간의 요추부 골밀도( $g/cm^2$ ) 변화는 60대에서 0.94에서 0.99로, 70대는 0.89에서 0.94로, 그리고 80대 이상에서는 0.87에서 0.94로 모두 증가하였다. 이와 관련해서 T-score도 60대는 -1.46에서 -1.34로, 70대는 -1.81에서 -1.69로, 그리고 80대 이상은 -2.28에서 -1.68로 감소하였다.(Table 2, Fig. 1 & 3)

한편 대퇴골경부의 골밀도( $g/cm^2$ ) 변화는 60대의 경우 0.76에서 0.68로, 70대는 0.7에서 0.59로, 80대 이상에서는 0.57에서 0.48로 각각 감소하였다. 이에 따라서 T-score는 60대의 경우 -1.26에서 -1.96으로, 70대는 -1.84에서 -2.66으로, 그리고 80대 이상에서는 -2.28에서 -3.58로 각각 높아졌다. (Table 2, Fig. 2 & 4) 그러나 2015년과 비교하면 2016년에는 대퇴골경부의 골밀도가 60대에서 0.04, 그리고 80대 이상에서는  $0.01g/cm^2$  증가하였다.

Table 2. BMDs and T-scores at two test sites at 3 testing years('14, '15, '16)

Age group (yrs)	n	Spine						Femur neck					
		BMD( $g/cm^3$ )			T-score			BMD( $g/cm^3$ )			T-score		
		2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
60-69	15	0.94 ±0.22	0.97 ±0.2	0.99 ±0.22	-1.46 ±1.71	-1.34 ±1.56	-1.24 ±1.72	0.76 ±0.13	0.64 ±0.12	0.68 ±0.14	-1.26 ±0.98	-2.22 ±0.88	-1.96 ±1.11
70-79	78	0.89 ±0.17	0.92 ±0.17	0.94 ±0.19	-1.81 ±1.35	-1.85 ±1.25	-1.69 ±1.36	0.7 ±0.12	0.59 ±0.15	0.59 ±0.15	-1.84 ±0.9	-2.66 ±1.09	-2.65 ±1.14
80<	51	0.87 ±0.2	0.89 ±0.17	0.94 ±0.24	-2.28 ±1.75	-2.05 ±1.39	-1.68 ±1.95	0.57 ±0.11	0.47 ±0.09	0.48 ±0.11	-2.28 ±0.82	-3.61 ±0.73	-3.58 ±0.83
Mean (%)	211	0.9 ±1.49	0.92 ±0.18	0.94 ±0.2	-1.88 ±1.49	-1.85 ±1.37	-1.68 ±1.57	0.67 ±0.13	0.57 ±0.13	0.57 ±0.13	-2.03 ±1.01	-2.84 ±1.0	-2.84 ±1.02

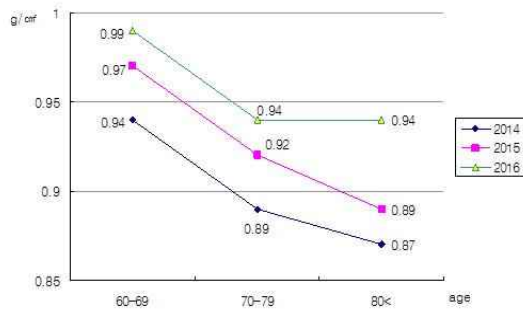


Fig. 1. BMDs at spine over 3 testing years

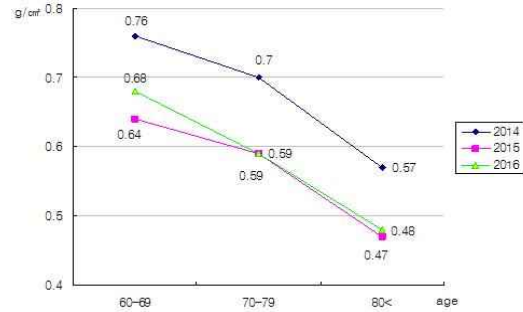


Fig. 2. BMDs at femur neck over 3 testing years

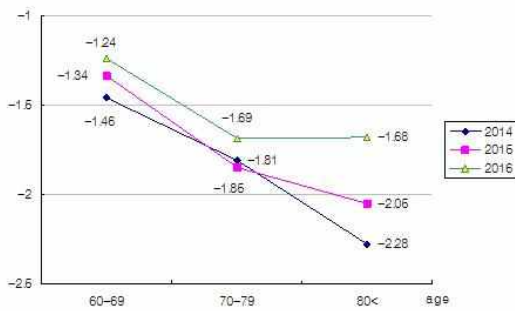


Fig. 3. T-scores at spine over 3 testing years

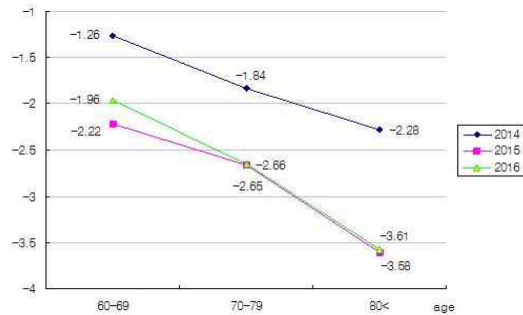


Fig. 4. T-scores at femur neck over 3 testing years

### 고 찰

골다공증은 가장 흔한 대사성 골질환으로 골량이 감소하여 골미세구조의 변화가 나타나고 취약골절이 발생하게 되는 만성적인 전신 질환이다.<sup>1</sup> 대사성 골질환인 골다공증은 그 자체가 문제가 되는 것은 아니지만 골절이 되면 일상생활이 불편해지고 생명이 위협해질 수 있기 때문에 관심을 가져야 한다. 나이가 들면서 골밀도가 감소된 상태에서 활동성 및 몸의 균형감각 저하, 지각 및 인지 기능이 소실되면 잘 넘어지거나 부딪치게 되어 쉽게 골절이 일어날 수 있기 때문이다. 골다공증성 골절의 정의는 일반적으로 서있는 높이에서 넘어질 때 발생하는 골절로 알려져

있으나 척추골절, 고관절골절(대퇴골경부 및 전자부골절), 요골원위부골절(일명 콜레스골절), 그리고 상완골근위부골절을 제외하고는 아직까지 컨센서스가 이루어지지 않고 있다.<sup>2</sup> 골다공증은 발병연령에 따라 폐경후 골다공증과 노년기의 남녀에게 공통적으로 나타나는 노인성 골다공증으로 분류된다. 본 연구의 대상환자 144명의 노동력 상실 정도에 따른 장애등급은 I II급이 26%, IV급 또한 26%였으며, V급 장애자도 10(6.9%)명이었다. 이들의 경우가 골다공증으로 인한 골절의 위험이 높은 환자로 분류될 수 있을 것이다. 장애등급은 한국한센복지협회의 한센사업기록표에 제시된 노동력기준 장애도를 따랐으며 이 기준에 따르면 I급 장애는 한센

병 증상은 있으나 일반인과 거의 다른없는 노동력을 지닌 자, II급 장애는 수족에 약간의 기능장애가 있으나 가벼운 노동수행에는 별다른 지장이 없는 자, III급 장애는 수족의 기능장애 또는 기타 장애로 인해 노동수행에 지장이 많으나 건강인의 절반 정도의 노동력을 지닌 자, IV급 장애는 노동력을 완전히 상실하였으나 평상시에는 다른 사람의 도움이 없이도 거동할 수 있는 자, 그리고 V급 장애는 심한 신체장애로 인하여 다른 사람의 간호 또는 도움이 없이는 조금도 거동할 수 없는 자이다.

일반적으로 여성이 남성보다 골량 자체가 적고, 폐경이후 골다공증을 막아주는 여성호르몬(에스트로겐)의 체내 농도가 급격하게 낮아져 골다공증에 걸릴 위험이 크다. 그 외 골다공증의 위험인자로는 식이, 연령, 인종, 체중, 흡연, 음주, 운동 등 유전적, 환경적 요인이 보고되어 있다.<sup>3-5</sup>

골밀도와 골다공증에 의한 골절의 위험도 사이에는 유의한 상관관계가 있음이 규명되고 있으며, 이러한 골다공증 진단의 가장 좋은 방법은 골생검일 것이다. 그러나 이는 침습적인 방법으로 적용하기 어렵다. 따라서 골다공증의 진단 및 예후를 결정하는 지표로서 비침습적 방법인 골밀도 측정은 매우 유용하다고 보고되고 있다.<sup>6-13</sup>

세계 임상골밀도학회(International Society for Clinical Densitometry, ISCD)에서는 65세 이상의 여성과 70세 이상의 남성, 65세 미만의 여성과 70세 미만의 남성이더라도 저체중, 이전의 골절력, 골다공증을 유발할 수 있는 질환이 있거나 약물을 복용 중인 경우, 골다공증 치료를 시작하거나 치료효과를 판정하기 위한 경우에는 골밀도 측정을 권하고 있다.<sup>14</sup>

일반적으로 사용되는 골밀도측정법은 이중에너지 방사선 흡수법(dual energy X-ray absorption, DXA), 정량적 전산화 단층촬영(quantitative computed tomography, QCT), 그리고 정량적 초음파(quantitative ultrasound, QUS) 등이 있다.

그리고 혈청검사를 통해 골형성 표지자, 골흡수 표지자 및 25(OH)D를 측정함으로 골다공증을 진단하거나 치료반응을 평가하기도 한다.

이 때 여러 가지 표지자 중 전문가들은 골형성 기준표지자로 P1NP(N-terminal propeptide of type 1 procollagen), 그리고 골흡수의 기준표지자로 혈청CTX(C-terminal cross linking telpeptide of type 1 collagen)을 제시한다.<sup>15</sup>

본 연구에서는 이중에너지 방사선 흡수법을 이용하였다. ISCD에서는 2013년 position update를 통해 대퇴골과 척추골을 모두 측정하도록 권고한다.<sup>14</sup> 두 부위의 골밀도 측정결과 중 낮은 T-score가 -2.5이하이면 골다공증으로 진단할 수 있다. 본 연구와 관련된 이전 연구<sup>16</sup>를 참고할 때 척추골(L1-4)의 골밀도가 대퇴골경부보다 높았다. 그리고 많은 경우에서 석회화 등의 이유로 척추에서 측정된 골밀도는 신뢰하기가 어렵다고 판단되었다. 그래서 대퇴골경부의 골밀도를 기준으로 골다공증 여부를 판단하는 것이 적절할 것이라는 생각을 갖게 되었다. 실제 2016년 연구결과에서 척추와 대퇴골경부의 골밀도는 60대에서 각각 0.99 vs. 0.68(g/cm<sup>2</sup>), 70대의 경우 0.94 vs. 0.59, 그리고 80대 이상의 경우 0.94 vs. 0.48로 척추의 골밀도가 대퇴골경부의 골밀도보다 평균0.37(g/cm<sup>2</sup>) 높았다. 이러한 결과는 2014년의 연구결과(16)에서 60대의 경우 0.92 vs. 0.73, 70대는 0.92

vs. 0.68, 그리고 80대 이상에서 0.87 vs. 0.59였던 것과 비교하면 동일한 양상을 보였다. 골다공증약을 투약한 이후 2014년과 2016년 사이 대퇴골경부의 골밀도 변화는 60대의 경우 0.76 vs. 0.68, 70대 경우 0.7 vs. 0.59, 그리고 80대 이상에서는 0.57 vs. 0.48(g/cm<sup>2</sup>)로 모든 연령대에서 평균 0.09(g/cm<sup>2</sup>) 감소하였다. 하지만 2015년과 2016년 사이의 변화를 보면 골밀도의 경우 60대와 80대 이상에서는 각각 0.04와 0.01(g/cm<sup>2</sup>) 증가하였다. 이러한 결과는 비스포네이트 제제를 1년 이상 장기간 지속 투약함으로 골밀도감소를 예방할 수 있었다고 보여진다.

골다공증의 치료에 이용되는 약제는 크게 두 종류로 즉, 골흡수를 억제하는 약제와 골형성을 자극하는 약제이다. 골흡수를 억제하는 약제는 골교체율을 감소시키며 골손실을 억제하여 골밀도의 감소를 억제한다. 대표적으로 여성호르몬, 선택적 여성호르몬 수용체 조절제, 칼시토닌, 비스포스포네이트 제제 등이 있다. 골형성 자극제는 조골세포를 자극하여 골밀도의 증가를 유도하는 것으로 부갑상선 호르몬, 성장 호르몬, 볼소 등이 있다. 최근까지 폐경 후 골다공증의 치료에는 여성호르몬이 사용되어 왔다. 그러나 여성호르몬이 유방암 및 뇌졸중의 원인이 될 수 있다는 연구가 발표되면서 새로운 약제들의 이용이 증가하게 되었다. 선택적 여성호르몬 수용체 조절제로 타목시펜과 랄록시펜이 이용되며, 비스포스포네이트 제제의 경우 알렌드로네이트가 폐경 후 골다공증 치료제로 공인되면서 이후 리세드로네이트, 파미드로네이트, 이반드로네이트, 졸레드로네이트 등이 등장하여 선택범위가 넓어지고 있다. 이 중 이반드로네이트를 비롯한 비스포스포네이트 제제는 강력한 골흡수 억제제로서 골다공증

의 치료 및 예방에 효과적이며, 골다공증으로 인한 척추골절을 65%, 비척추골절을 53%까지 위험을 줄이는 것으로 알려져 있다.<sup>17</sup> 또한 골다공증을 예방, 치료하기 위해서는 비타민과 칼슘의 섭취를 권장하고 있다.<sup>18, 19</sup> 그리고 약물치료를 하는 경우에도 적절한 운동과 영양, 그리고 흡연과 지나친 음주는 금해야 한다.<sup>20</sup>

연구자는 2014년 DXA방법으로 골밀도검사를 시행하고 골다공증의 진단여부와 무관하게 고령인 점을 고려하여 258명의 환자에 대해 골다공증약(비스포스포네이트)을 처방하였다. 그러나 적절한 운동, 음주 및 흡연은 관리하지 못했으며 비타민과 칼슘 등도 추가로 처방하지 않았다. 본 연구를 통해 골다공증약의 효과를 판단하는데 또 다른 제한점으로는 약물치료에 대한 순응도를 관리하지 못했다는 점이다. 골다공증과 같은 만성적인 무증상 질병에 있어 비순응도는 치료실패를 초래하는 주요 원인 중 하나이다. 기존 연구에 의하면 비순응군 환자들이 순응군 환자에 비해서 약 50% 정도 높은 확률로 골다공성 골절에 노출되는 것으로 알려져 있다.<sup>21</sup> 또 다른 연구들에 의하면 아직도 비스포스포네이트 제제의 비순응도는 35~65%에 달한다고 한다.<sup>22-24</sup> 그리고 약물에 의한 부작용이 비순응도의 주요 원인으로 생각되고 있다.<sup>25</sup> 비스포스포네이트는 3~5년 이상 장기간 투여할 경우 드물게 턱뼈 괴사가 발생할 가능성이 제기되었다.<sup>26,27</sup> 비스포스포네이트는 투약 중단 후에도 골격의 미네랄에 결합하여 남아 있고 이에 의해 골흡수 억제작용이 유지되기 때문에 골절예방효과는 유지시키면서 부작용의 위험성을 감소시킬 수 있는 약물휴지를 고려하게 되었다.<sup>28</sup> 약물치료 지속여부는 임상적인 판단이 중요하며, 골밀도의

변화와 골다공증 골절 위험인자의 평가가 포함되어야 한다. 골다공증 골절의 위험이 높거나 대퇴부골밀도의 T-값이 -2.5 이하로 계속 낮을 경우에는 비스포스포네이트를 중단하지 않고 지속적으로 사용하거나 다른 약물로 교체하는 것을 고려할 수 있다. 비스포스포네이트의 투약기간은 정해져 있지 않지만 3~5년간 투약 후에는 환자의 골절위험도에 따라 평가하여 치료기간을 개별화한다.<sup>29</sup> 따라서 본원의 환자에게 대해서 매년 정기적 골밀도검사를 시행하며, 약물휴지기에 대한 고려도 있어야 할 것으로 판단한다.

### 결론

2014년부터 2016년 사이의 2년간의 경과를 후향적으로 살펴본 결과에서 골흡수 억제제인 비스포스포네이트 제재를 소록도에 거주하는 60대 이상의 고령 환자에서 2년 이상 장기간 지속 투약함으로 골밀도감소를 완화시키는 것으로 판단되었다. 특히, 2015년 말부터 사용하기 시작한 이반드로네이트는 월 1회 경구 복용하거나 3개월 간격으로 주사를 맞도록 되어 있는 비스포스포네이트 제제이다. 치료 순응도가 높을 것으로 판단되었지만 실제 복용 순응도에 대한 조사를 하지 못한 단점이 있으며 향후 이에 대한 연구가 있어야 약효의 정확한 평가가 가능할 것으로 사료된다.

#### ※ 감사문

본 연구를 위해 자료정리에 도움을 준 물리치료실 정재철 선생님께서 감사드립니다.

### 참고문헌

1. Kanis JA. Osteoporosis and osteopenia. J Bone Miner Res 1990; 5:209-211
2. Yoo JH, Moon SH, Ha YC, Lee DY, Gong HS, Park SY, Yang KH. Osteoporotic fracture: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. J Bone Metab 2015;22:175-181
3. Chandler MJ, et al. A total score for the CERAD neuropsychological battery. Neurology 2005;12:65(1):102-106
4. Sato Y, et al. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Alzheimer's disease. J Neurol Sci 2004;223:107-112
5. Son SM, Chun YN, Association of bone densities with anthropometric indices and lifestyles in elderly people. Kor J Comm Nut 2002;7(3):327-335
6. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet, 2006;367:2010-2018
7. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurement. Am J Obstet Gynecol 1985;153:745-751
8. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. J Clin Invest 1988;1804-1809

9. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1990;263:665-668
10. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. Predicting fractures in women by using forearm bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 1989;44:235-242
11. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993;341:72-75
12. Wahner HW. Estimating the risk of osteoporosis. *J Nucl Med* 1994;35:1155-1158
13. Nevitt MC, Hohnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporosis Int* 1994;4:325-331
14. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013;16:455-466
15. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19:1683-1704
16. Park SK. Analysis of bone density for ex-hansen patients in one national hansen hospital in Korea. *Kor Leprosy Bull* 2014;47:3-15
17. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008;19:511-517
18. Lee YK, Chang JS, Min YK, Byun DW, Park Y, Ha YC. Low calcium and vitamin D intake in Korean women over 50 years of age. *J Bone Miner Metab* 2016 Sep 28 (Epub). <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-016-0782-7>.
19. Kim KM, Choi SH, Lim S, Moon JH, Kim JH, Kim SW, Jang HC, Shin CS. Interactions between dietary calcium intake and bone mineral density or bone geometry in a low calcium intake population(KNHANES IV 2008-2010). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2409-2417
20. Min YK. Pharmacologic treatment of osteoporosis. *J Korean Med Assoc* 2016;59(11):847-856
21. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:511-517
22. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence

- with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-1460
23. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856-861
24. Rizzoli R. Long-term outcome of weekly bisphosphonates. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:61-65
25. Cooper A, Drake J, Brankin E. The PERSIST Investigators: Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905
26. Song KE, Min YK, Lee JK, Lee KB, Joo HJ, Kwack KS, Chung YS. A probable case of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and recovery with parathyroid hormone treatment. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008;69:356-362
27. Lee JK, Kim KW, Choi JY, Moon SY, Kim SG, Kim CH, Kim HM, Kwon YD, Kim YD, Lee DK, Min SK, Park IS, Park YW, Kook MS, Park HJ, Baek JA, Park JW, Kwon TG. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013;39:9-13
28. Alder RA, EI-Jajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, ClinesGA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Metab* 2016;31:16-35
29. Lee SH, Gong HS, Kim TH, Park SY, Shin JH, Cho SW, Byun DW. Position statement: drug holiday in osteoporosis treatment with bisphosphonates in South Korea. *J Bone Metab* 2015;22: 167-174