

척수손상 환자의 골다공증에 대한 Etidronate의 치료 효과

순천향대학교 의과대학 재활의학교실

김상윤 · 김창표 · 강봉구 · 이양균

= Abstract =

Effects of Etidronate Therapy on Osteoporosis in Spinal Cord Injury Patients

Sang Yoon Kim, M.D., Chang Pyo Kim, M.D., Bong Goo Kang, M.D.
and Yang Gyun Lee, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine

One of the sequelae of spinal cord trauma which start soon after the onset of injury is the loss of the calcium from bone. Bone mineral and matrix resorption causes negative calcium balance, and eventually osteoporosis.

Etidronate disodium(etidronate) is an oral diphosphonate compound known to reduce bone resorption through the inhibition of osteoclastic activity. Since continuous oral treatment with high doses of etidronate may lead to the impairment of bone mineralization and the cessation of bone remodeling, a ideal therapeutic regimen consist of the intermittent cyclical administration of the diphosphonate in a dose that inhibits bone resorption.

To assess the effect of etidronate on bone metabolism and bone mineral density after spinal cord injury, we studied two groups of 7 spinal cord injury(SCI) patients with etidronate and 7 SCI patients without etidronate. Seven patients of treatment group received oral etidronate (5 mg/kg/day) for 2 weeks followed by a 10-week period in which no drugs were given. This sequence was repeated 4 times, for a total of 48 weeks.

The results showed that the patients receiving etidronate had significant decrease in the serum osteocalcin(OC), urine deoxypyridinoline(D-PYD) level but no increase in their mean bone density.

We can carefully conclude that intermittent cyclical therapy with etidronate significantly reduces bone metabolic rate and inhibit bone mineral loss on osteoporosis in spinal cord injury patients.

Key Words: Spinal cord injury, Osteoporosis, Etidronate

서 론

척수 손상후의 골다공증은 척수손상의 합병증의

하나로 필연적으로 발생하게 되는데 손상부위 이하 특히, 장하지의 골다공증은 경미한 외상에도 골절을 일으켜 척수손상자의 기능적 회복을 막아 재활치료를 지연시키는 원인이 된다^{9,14)}.

척수손상 환자에서 골다공증이 발생하는 기전은 아직 명확하지 않으나, 장기간 침상 안정, 체중 부하감소 등의 생체역학적 기능의 상실은 단지 미미한 정도로 판여되고, 주로 자율신경계 장애로 인한 골간 정맥혈의 울혈로 인해 골 재형성 단위에서 골의 흡수가 골형성을 초과하여 생기는 고 교체율의 골다공증이라고 하였다.^{3,4,6,13,26)}

척수 손상 후 골다공증에 대한 예방 및 치료로 시행되고 있는 보조기 보행을 포함한 체중 부하 운동 및 기능적 전기 자극등의 효과에 대해 논란이 많고^{1,16,18)}, 약물 치료에 대한 연구는 아직 미흡하며, 치료자들의 골다공증에 대한 인식의 부족으로 이에 대한 예방 및 치료가 부족한 현실이다.

Etidronate는 파골세포의 기능을 저하시키는 골흡수억제제인 diphosphonate제제로, 척수 손상 후 골다공증에 대한 예방 및 치료효과가 없는 것으로 알려져 있으나¹⁹⁾, 이전의 연구는 지속적인 고용량의 치료에 대한 연구가 대부분이었다. 그러나, 최근의 연구에서 지속적인 고용량의 etidronate 치료는 오히려 골의 석회화(bone mineralization)을 억제해 골다공증에 효과가 없는 것이라 하여, 주기적인 저용량의 치료가 고교체를 골다공증에 효과가 있다고 밝히고 있다.²⁸⁾

이에 본 연구에서는, 척수손상 후 골다공증이 발생된 환자에게 diphosphonate제제인 etidronate를 간헐적인 저용량으로 투여하여 골대사의 생화학적 표지자와 골밀도에 미치는 영향을 알아봄으로써, etidronate의 척수손상후 골다공증에 대한 예방 및 치료효과에 대해 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구 대상

1995년 1월부터 1996년 12월까지 순천향대학병원 재활의학과 및 신경외과에 입원하였던 척수 손상 환자 중 완전 흉수손상환자 14명을 대상으로, 7명씩 무작위로 추출하여 etidronate를 투여한 7명을 치료군으로, etidronate를 투여하지 않은 7명을 대조군으로 분류하였다. 대상 환자는 모두 과거력이나 이학적 소견상, 부갑상선기능항진증, 폐이팜병, 갑상선대사의 장애등과 같이 칼슘대사에 영향을 끼치는 질환의 기왕력이 없었고, 치료전 6개월 동안 칼슘, 비

타민 D, 스테로이드 등을 복용하지 않았고 하루 2번 주 6회 보조기 보행을 포함한 체중 부하운동을 시행하였다.

2) 연구 방법

연구대상자들의 골교체의 평가방법으로써, 혈액과 소변을 생화학적 표지자로 이용하기 위하여 채취하였다. 치료전과 첫 투약 후 12개월 동안 4개월 간격으로 정맥혈을 통해 채혈하여 혈청 osteocalcin을 측정하였고, 채뇨는 치료전과 첫 투약 후 12개월 동안 4개월 간격으로 gelatin이 포함되어있는 음식을 금한 후 아침에 받은 첫소변에서 채취하여 소변 deoxypyridinoline(D-PYD)을 측정하고, 방사면역측정 kit를 이용하여 분석하였다.

골밀도의 측정방법은 Hologic사의 QDR2000-dual energy X-ray absorptiometry(DXA)를 이용하여 대퇴경부, ward 삼각, 대퇴 전자부에서 치료전과 첫 투약 후 12개월에 각각 측정하였다.

약물치료방법은 치료군 7명에게 etidronate disodium을 5 mg/kg씩 3개월마다 식전에 하루 1번 2주간 투여한 후 나머지 기간은 투여하지 않는 주기적인 방법으로 1년간 투여하였다.

통계학적 분석은 SPSS통계 프로그램을 이용하여 각 측정치의 평균 및 표준편차를 구하였고, 치료군과 대조군의 비교는 Wilcoxon ranked sum test를 이용하였고, 치료전과 치료 후의 비교는 Wilcoxon signed ranked test를 이용하여 통계학적 유의성을 검정하였다.

결 과

1) 대조군과 치료군의 연령, 신장, 체중 비교

각 군의 평균연령, 평균 신장, 평균 체중, 손상 후 기간은 두 군간의 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다($P > 0.05$)(Table 1).

2) 대조군과 치료군의 치료전 생화학적 표지자와 골밀도 비교

각 군의 치료전 평균 osteocalcin, 평균 D-PYD과 대퇴경부, 대퇴전자부, Ward삼각의 평균 골밀도는 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P > 0.05$)(Table 2).

3) 대조군과 치료군의 12개월 동안 혈청 osteocalcin의 변화

대조군의 12개월 동안의 평균 osteocalcin의 변화는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나($P > 0.05$), 치료군의 12개월 동안의 평균 osteocalcin의 변화는 치료전 32.8 ng/ml이었으나, 첫 투약 후 4개월에 22.4 ng/ml, 8개월 23.4 ng/ml, 12개월 22.1 ng/ml로 치료전에 비해 모두 통계학적으로 유의하게 점차 감소하였다($P < 0.05$)(Table 3).

Table 1. Comparison of General Characteristics between Control and Treatment Group

Characteristics	Control group (n=7)	Treatment group (n=7)
Age(years)	35.2±7.6	35.6±8.2*
Height(Cm)	156.0±9.4	158.2±6.7*
Weight(Kg)	54.3±5.2	58.2±8.9*
Post-injury duration (months)	6.7±2.9	6.2±4.3*

* $p > 0.05$

4) 대조군과 치료군의 12개월 동안 소변 D-PYD의 변화

대조군의 12개월 동안의 평균 D-PYD의 변화는

Table 2. Comparison of Biochemical Markers and Bone Mineral Density between Control and Treatment Group

	Control group (n=7)	Treatment group (n=7)
Serum Osteocalcin(ng/ml)	31.5±2.1	32.8±2.9*
Urin D-PYD [†] (nmol/mmolCr)	11.7±0.8	12.7±1.3*
BMD [†] (g/cm ²)(Femoral neck)	0.83±0.14	0.72±0.17*
(Trochanter)	0.71±0.18	0.75±0.13*
(Ward triangle)	0.67±0.11	0.58±0.12*

* $p > 0.05$

Values are mean±standard deviation.

D-PYD[†]: Deoxypyridinoline, BMD[†]: Bone Mineral Density

Normal range: Osteocalcin(6-20 ng/ml), Deoxypyridinoline(2.5~5 nmol/mmolCr)

Table 3. Change of Serum Osteocalcin in Control and Treatment Group during 12 Months

	Pre-treatment	Post-treatment		
		4 months	8 months	12 months
Control group(n=7)	31.5±2.1	32.5±2.9	28.0±2.4	26.0±1.9
Treatment group(n=7)	32.8±2.9	22.4±2.5*	23.4±1.8*	22.1±2.2*

* $p < 0.05$

Values are mean±standard deviation(ng/ml).

Table 4. Change of Urine D-PYD[†] in Control and Treatment Group during 12 Months

	Pre-treatment	Post-treatment		
		4 months	8 months	12 months
Control Group(n=7)	11.7±0.8	10.5±1.8	10.6±1.2	9.6±0.5
Treatment Group(n=7)	12.7±1.3	11.1±2.5	8.3±1.8*	7.5±2.2*

* $p < 0.05$

Values are mean±standard deviation(nmol/mmol/Cr). D-PYD[†]: Deoxypyridinoline

Table 5. Change of Bone Mineral Density in Control and Treatment Group after 12 Months

	Control group (n=7)		Treatment group (n=7)	
	0 month	12 months	0 month	12 months
Femoral neck	0.83 ± 0.14	0.61 ± 0.18*	0.72 ± 0.17	0.71 ± 0.14
Trochanter	0.71 ± 0.18	0.58 ± 0.12*	0.75 ± 0.13	0.82 ± 0.19
Ward triangle	0.67 ± 0.11	0.55 ± 0.15*	0.58 ± 0.12	0.56 ± 0.16

* p < 0.05

Values are mean ± standard deviation (g/cm²).

통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나(P > 0.05), 치료군의 평균 D-PYD는 치료전 12.7 nmol/mmolCr이었으나, 첫 투약 후 4개월에 11.1 nmol/mmolCr, 8개월 8.3nmol/mmolCr, 12개월 7.5 nmol/mmolCr로 치료전에 비해 점차 감소하였고 8개월부터 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(P < 0.05)(Table 4).

5) 대조군과 치료군의 12개월 후 골밀도 변화

두 군의 대퇴경부, 대퇴전자부, Ward삼각의 평균 골밀도의 변화를 보면, 대조군에서 각각 0.83 g/cm², 0.71 g/cm², 0.76 g/cm²에서 12개월 후 각각 0.61 g/cm², 0.58 g/cm², 0.55 g/cm²로 통계학적으로 유의한 감소를 보였으나(P < 0.05), 치료군에서는 치료전 각각 0.72 g/cm², 0.75 g/cm², 0.58 g/cm²에서 치료후 12개월에 각각 0.71 g/cm², 0.82 g/cm², 0.56 g/cm²으로 치료전에 비해 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(P > 0.05)(Table 5).

고 찰

골 조직은 일생을 두고 지속적으로 재형성되는 활발한 대사조직이다. 골 대사과정은 파골세포(osteoclasts)에 의한 골 흡수와 조골세포(osteoblasts)에 의한 골 형성이 결합되어 반복적으로 발생하고 있으며, 이러한 현상이 균형을 이루어 뼈의 재형성이 이루어진다. 그러나 척수손상 후에는 이러한 균형이 깨어져서 골다공증이 발생하게 된다. 최근 연구에선 Geusens 등¹⁴⁾은 하지마비 환자에서 골밀도가 약 12% 감소한다고 하였고, 이로 인해 척수마비환자중 하지의 장골골절 발생률이 4~7%로 조사되었다⁹⁾. 척수손상 후 골대사의 변화가 발생하는 부위 및 시기에

대해 Chantraine 등^{3,27)}은 척수손상 이하부위의 골 조직에서 골 소실이 발생된다고 하였고, 이를 “sublesional osteoporosis”라 하였다. 그러나, Garland 등¹³⁾은 척수손상환자에서 골 소실이 두부를 제외한 모든 곳에서 발생되며 소실량은 손상전 골량의 1/3정도이며 손상후 16개월 이내에 대부분 소실되고 그 이후에는 항상성(homeostasis)에 이른다고 하였다.

척수손상후 발생하는 골다공증의 병리생리학적 기전에 대해 견해가 다양하다. 정상적으로는 Wolff's law에 따라 역학적 부하(mechanical loading)가 가장 큰 곳에 적당한 골 재형성을 가져오으로써 골밀도의 저하를 방지하지만²⁹⁾, 척수손상시에는 장기적인 침상안정, 부동화(immobilization)이나 폐용성(disuse)상태로 인하여 역학적 부하가 감소되어 폐용성 골다공증(disuse osteoporosis)이 발생한다고 한다³¹⁾. 그러나 Chantraine 등^{3,4,6,13)}은 척수손상으로 인한 자율신경계의 손상으로 골 내에 혈액순환이 저하되어 골간부의 정맥울혈(venous stasis)이 발생되고, 이것이 세포분화에 영향을 미쳐 골 재형성보다 골 재흡수를 더욱 촉진시켜 골다공증을 일으킨다고 하여 척수손상으로 인한 장기간 고정보다 신경학적 요소가 가장 중요한 요소라 하였다.

또한, 척수손상후 발생하는 골대사의 변화에 대해 Minaire 등²³⁾은 파골세포에 의한 골 흡수의 증가와 조골세포에 의한 골 형성의 감소에 의해 골다공증이 발생하며, 그 결과 손상후 6개월 동안 천장골(ilic crest)의 생검소견에서 해면골의 33%가 감소된다고 하였다. 그러나 최근 연구에서 Pietschmann 등²⁶⁾은 완전하지마비자에서 골 흡수의 증가는 골 형성을 촉진시켜 혈청 osteocalcin을 증가시키지만 고교체율(high turnover)의 폐경후 골다공증처럼 골재형성

단위(bone remodeling unit)에서 골 흡수가 골 형성을 초과하여 생기는 고교체율 골다공증이라고 보고하였다. 즉 척수손상 후 초기에는 골 흡수와 골 형성의 비율이 모두 증가하나 기본적으로 골 흡수의 비율이 골 형성보다 증가하여 골재건의 불균형을 초래한다고 알려져 있다. Pietschmann등¹⁵⁾은 혈청 osteocalcin은 손상 1개월에는 정상이나 그 이후 점차 증가한다고 하였다. Uebelhart등³⁰⁾은 척수손상 후 2주부터 골 흡수 표식자인 소변 pyridinolone(PYD)과 deoxypyridinoline(D-PYD)이 지속적으로 증가하고 2~3개월 이내에 골 흡수가 가장 많이 일어난다고 하였다. Biering-Sorensen등²⁾은 척수손상 후 마비된 사지의 골밀도가 약 3년 동안 50% 감소한다고 하였으며 골형성과 골 흡수의 평형은 손상 후 약 2년 후에 이루어진다고 하였다. Naftchi등²⁵⁾은 척수손상 후 즉시 골 흡수가 일어나 소변 hydroxyproline과 소변 calcium 양이 증가하므로 척수손상 후 즉시 골다공증에 대한 치료를 시작해야한다고 하였다. 대부분의 저자들은 최대골소실은 척수손상 후 첫 6개월 이내에 발생하고 12~16개월 사이에 골대사가 안정된다는 의견에 동의한다.

골 흡수와 골 형성의 속도 즉 골교체율을 평가하기 위해 생화학적 표지자의 측정이 이용된다. 골교체율의 생화학적 표지자는 임상적으로 대사성 골질환의 평가, 치료에 대한 반응의 관찰과 추적 등에 사용할 수 있다. 골량만을 측정하여 골밀도가 감소되어 있을 경우 골밀도가 현재 감소하고 있는 것인지 과거에 감소하였던 것인지를 알 수 없으나, 이 경우 골교체율을 반영하는 생화학적 표지자를 측정하면 임상적으로 많은 도움이 된다. 또한 현재의 정밀도를 가진 골밀도 측정기로 한 환자에게 치료가 효과적인 것을 밝히기 위해서는 치료 시작 후 약 2년을 기다려야 하나 생화학적 표식자인 경우는 약 3개월 후면 치료의 효과를 미리 예측할 수 있다. 생화학적 표식자중 osteocalcin(OC)은 49 amino acid protein이고 조골세포에 의해 형성되며 방사면역측정법으로 말초혈액에서 측정되어 골 형성의 생화학적 표지자로 이용된다. D-PYD는 골세포의 기질에 존재하는 콜라겐 cross-link로서 분해시 소변으로 유리되어 나오며, 특히 D-PYD는 골에서만 유일하게 발견되고 있어 골 흡수에 의한 골교체율의 연구에 유용한 생화학적 표지자이다. 본 연구에서는 연구대상자

들의 평균 척수 손상기간은 약 6개월이었고, 치료 전 평균 OC과 D-PYD가 모두 증가되어 있었고 대퇴 경부, Ward 삼각, 대퇴 천자부의 골밀도가 모두 감소되어 있었다. 이는 골형성과 골 흡수가 모두 증가된 고교체율의 골다공증을 나타내는 것이다.

골다공증의 치료로 식이요법, 운동 및 약물치료가 있으나, 척수손상 후 발생하는 골다공증에 대한 이들 치료효과에 대해 논란이 많다. Stewart등²⁷⁾은 칼슘을 제한한 음식 섭취가 부동성 고칼슘뇨증(immobilization-induced hypercalciuria)을 억제시키지 못한다고 하였다. Kaplan등¹⁶⁾은 척수손상으로 인한 마비 환자에서 체중부하운동은 고칼슘뇨증(hypercalciuria)을 감소시킨다고 하였다. 그러나, Wyse등³²⁾은 체중부하운동이 척수손상 후 골다공증을 예방하지 못한다고 했다. Leeds등¹⁸⁾도 사지마비자에게 기능적 전기자극(functional electrical stimulation)을 이용한 bicycle ergometry 훈련 후에도 골밀도의 증가가 없었다고 하였다. Claus-Walker등⁸⁾은 체중부하운동이 척수손상 환자의 골흡수를 억제 못하는 이유는 척수손상으로 baroreceptor stimulation이 전달되지 못해서 생긴다고 하였다. 척수손상자의 골 소실을 감소시키는 약물치료에 대한 연구가 아직 미흡하나, 골 흡수의 표식자가 현저히 증가되어 있는 척수손상 후 골다공증 환자에게 척수손상 후 초기에 파골세포의 기능을 저하시키는 약물치료, 즉 골흡수억제제인 diphosphonate가 척수손상 후 발생하는 골다공증의 예방 및 치료에 효과적이다.^{17,20,21,24)} Minaire등²²⁾은 하지마비환자에게 diphosphonate제제인 clodronate를 약 100일간 투여하여 골량과 골대사를 증진시킨다고 보고하였다.

diphosphonate의 파골세포를 억제하는 기전은 정확히 밝혀지지 않았으나 첫째 diphosphonate가 파골세포에 의하여 골 흡수가 진행되고 있는 부위에 침착하여 골 흡수를 방해하거나, 둘째 diphosphonate가 침착된 골을 파골세포가 탐식 함으로써 파골세포내에서 cytotoxic or metabolic damage가 일어나 파골세포의 활성이 떨어지거나, 셋째 diphosphonate가 조골세포에 작용하여, 파골세포의 활동을 활성화시키는 물질의 생성이 억제됨으로써 파골세포의 기능이 감소되는 것으로 설명되고 있다. Fleisch등¹⁰⁾은 diphosphonate가 osteoclast-mediated bone resorption을 억제한다고 하였으며, 그 기전으로 diphosphonate가 calcium hydroxyapatite의 crystal growth를 변형시켜서

crystal dissolution을 저해하고 그 결과 골 흡수를 감소시킨다고 하였다¹¹⁾.

diphosphonate제제인 etidronate는 척수 손상 환자에게서 이소성 골화증과 고칼슘혈증의 예방 및 치료제로 알려져 있는데, 작용기전은 정확히 밝혀지지 않았으나 폐경후 나타나는 고고체율의 골다공증에서 골밀도가 증가되는 치료효과가 최근 입증되어, 에스트로겐 치료와 더불어 사용이 시도되는 약물이다. 최근의 연구에서 etidronate를 장기간 지속적인 고용량으로 복용시에는 골의 석회화를 억제하고 골의 재형성을 중단시켜서 골연화증이 발생할 수 있다는 보고가 있어¹⁵⁾ 간헐적(intermittent)인 저용량으로 사용한다. etidronate는 긴 반감기(half-life)를 가지고 있기 때문에 간헐적 투여에도 불구하고 골에 지속적인 작용을 하며 골에 흡수되어 가수분해(hydrolysis)를 방해한다. 즉 3개월마다 2주간 투여하고 나머지 기간은 칼슘을 보충해 주는 주기적인 방법을 사용함으로써 골연화증의 발생을 방지함은 물론, 적은 양이지만 꾸준한 골량의 증가(매년 1~2%)가 7년까지 관찰되고 있다. 골흡수억제제인데도 불구하고 골량의 증가가 일어나는 기전은 아직 밝혀지고 있지 않다. Lockwood등¹⁹⁾은 적은 양의 etidronate는 골 흡수를 효과적으로 지연시키고 골 형성을 감소시키지 않는다고 하였다. Storm등²⁸⁾은 간헐적 diphosphonate 치료는 골의 석회화를 방해하지 않고 골 흡수를 억제하여 치료 60주후 골고체율을 감소시키고 1년후 골밀도가 증가되었다고 보고하였다.

본 연구에서는 etidronate disodium 5 mg/kg을 3개월마다 식전에 하루 1번 2주간 투여한 후 나머지 기간은 투여하지 않는 주기적인 방법으로 골다공증이 발생된 척수손상환자에게 1년간 투여하여 etidronate 투여 전에 비해 투여 후 OC와 D-PYD가 각각 감소하여 고고체율의 골대사가 억제되는 소견을 보였으며, 대퇴 경부, 대퇴 전자부, Ward 삼각의 골밀도의 감소가 억제되는 소견을 보였다. 최근에 diphosphonate제제로 새로이 개발된 제제들은 etidronate에 비하여 골흡수억제 능력이 훨씬 증가되었고 골연화증의 발생도 감소되었다. 이중 Aledronate가 1995년 미국 FDA공인을 받은 후 널리 사용되고 있으며 향후 이러한 새로운 제제들의 연구가 필요하리라 사료되며 척수손상후 조기에 치료해서 척수손상과 연관된 골다공증의 유발을 예방할 수 있으리라 예견된다.

결 론

척수 손상 환자 중 완전 흉수손상환자 14명을 대상으로, 7명씩 무작위로 추출하여 etidronate를 투여한 7명을 치료군, etidronate를 투여하지 않은 7명을 대조군으로 분류하고, 치료군 7명에게 etidronate를 kg당 5 mg씩 3개월마다 식전에 하루 1번, 2주간 투여한 후 나머지 기간은 투여하지 않는 주기적인 방법으로 1년간 투여하여, 치료전과 치료후 12개월 동안, 혈청 osteocalcin과 소변 D-PYD 및 골밀도를 측정하여 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 척수손상 후 골다공증은 혈청 osteocalcin과 소변 D-PYD가 모두 증가하는 고고체율의 골다공증으로 나타났다.

2) Etidronate를 투여한 척수손상환자에서 평균 osteocalcin과 평균 D-PYD가 치료전보다 감소되어 고고체율의 골대사가 억제되는 소견을 보였다.

3) Etidronate를 투여하지 않은 척수손상환자에서 12개월 후 평균 골밀도는 의미 있게 감소하였으나 Etidronate를 투여한 척수손상환자에서 12개월 후 평균 골밀도는 치료 전에 비해 의미있는 차이가 없었으므로 지속적인 골밀도의 감소가 억제되는 효과가 있었다.

그러나 대상 환자수가 적었고, 추적기간이 짧아 골밀도가 증가되는 치료효과를 입증할 수는 없었다. 향후 좀 더 많은 환자를 대상으로 충분한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Abramson AS, Delagi EF: Influence of weight-bearing and muscle contraction on disuse osteoporosis. Arch Phys Med Rehabil 1961; 42: 147-151
- 2) Biering-Sorensen F, Bohr HH, Schaadt OP: Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. Europ J Clin Invest 1991; 20: 330-335
- 3) Chantraine A: Actual concept of osteoporosis in paraplegia. Paraplegia 1978-79; 16: 51-58
- 4) Chantraine A, Nusgens B, Lapiere CM: Bone remodeling during the development osteoporosis in paraplegia. Calcif Tissue Int 1986; 38: 323-327
- 5) Chantraine A, Heynen G, Franchimont P: Bone meta-

- bolism, parathyroid hormone and calcitonin in paraplegia. *Calcif Tissue Int* 1979; 27: 199-204
- 6) Chantraine A, Van Ouwenaller C, Hachen HJ, Schinas P: Intra-medullary pressure and intra-osseous phlebography in paraplegia. *Paraplegia* 1979; 17: 391-397
 - 7) Claus-Walker J, Carter RE, Campos RJ, Spencer WA: Hypercalcemia in early traumatic quadriplegia. *J Chron Dis* 1975; 28: 81-90
 - 8) Claus-Walker J, Campos RJ, Carter RE, Valbona C, Lipscomb HS: Calcium excretion in quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1972; 53: 14-20
 - 9) Comarr AE, Hutchinson RH, Bors E: Extremity fracture of patients with spinal cord injuries. *Am J Surg* 1962; 103: 732-739
 - 10) Fleisch H: Biphosphate-history and experimental basis. *Bone* 1987; 8(Suppl 1): S23-S28
 - 11) Fleisch H, Russell, RGG, Simpson B: Prevention by a diphosphonate of immobilization osteoporosis in rats. *Nature* 1969; 223: 211-212
 - 12) Fogelman I, Smith L, Mazess R, Wilson MA, Bevan JA: Absorption of oral diphosphate in normal subject. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1986; 24: 57-62
 - 13) Garland DE, Stewart CA, Adkin RH, Hu SS, Rosen C, Liotta FJ, Weinstein DA: Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res* 1992; 10: 371-378
 - 14) Geusens P: Bone loss in the radius, lumbar spine, femoral neck and total body after paraplegia in men. *J Bone Min Res* 1992; 7: S-326
 - 15) Kanis JA, Gray RE: Long-term follow-up observation on treatment in Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 1987; 217: 99-125
 - 16) Kaplan PE, Roden W, Gilbert E, Richards L, Goldschmidt JW: Reduction of hypercalciuria in tetraplegia after weight-bearing and strengthening exercises. *Paraplegia* 1981; 19: 289-293
 - 17) Lane JM, Steinberg ME: The role of diphosphates in osteoporosis of disease. *J Trauma* 1973; 13: 863-869
 - 18) Leeds EM, Klose KJ, Ganz W, Serafini A, Green BA: Bone mineral density after bicycle ergometry training. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 207-209
 - 19) Lockwood DR, Vogel JM, Schneider VS, Hulley SB: Effect of the diphosphonate EHDP on bone mineral metabolism during prolonged bed rest. *J Clin Endocrinol* 1975; 41: 533-541
 - 20) Merli GJ, McElwain GE, Adler AG, Martin JH, Roberts JD, Schnall B, Ditunno JF: Immobilization hypercalcemia in acute spinal cord injury treated with etidronate. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1286-1288
 - 21) Minaire P, Berard E, Meunier PJ, Edouard C, Goldert G, Pilonchery G: Effect of disodium dichloromethylene diphosphonate on bone loss in paraplegia patients. *J Clin Invest* 1981; 68: 1086-1092
 - 22) Minaire P, Depassio J, Berard E: Effect of clodronate on immobilization bone loss. *Bone* 1987; 8: 63
 - 23) Minaire P, Meunier P, Edward C, Bernhard J, Courpon P, Bourret J: Quantitative histological data on disuse osteoporosis: comparison with biological data. *Calcif Tissue Rec* 1974; 17: 57-73
 - 24) Muhlbauer BC., Ruseel RGG, Williams DA, Fleisch H: The effects of diphosphates, polyphosphate and calcitonin on "immobilization osteoporosis" in rats. *Eur J Clin Invest* 1971; 1: 336-344
 - 25) Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, Lowman EW: Mineral metabolism in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61: 139-142
 - 26) Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, Maerk R, Lessan D, Stipicic J: Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. *Paraplegia* 1992; 30: 204-209
 - 27) Stewart AE, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE: Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorption hypercalciuria. *N Engl J Med* 1982; 306: 1136-1140
 - 28) Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH: The effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71
 - 29) Treharne RW: Review of Wolff's law and its proposed means of operation. *Orthop Rev* 1981; 10: 35-47
 - 30) Uebelhart D: Early modification of biochemical markers of bone metabolism in spinal cord injury patients; a preliminary study. *Scand J Rehab Med* 1994; 26: 197-202
 - 31) Uthoff HK, Jaworski ZFG: Bone loss in response to long-term immobilization. *J Bone Joint Surg* 1978; 60-B: 420-429
 - 32) Wyse DM, Pattee CJ: Effect of the oscillating bed and tilt table on calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in paraplegia. *Am J Med* 1954; 17: 645-661