

폐경후 골다공증 환자의 골동통 치료에 있어서 Salmon Calcitonin 투여의 임상적 효용성

서울대학교 의과대학 산부인과학교실, 충북대학교 의과대학 산부인과학교실*

이효표 · 김병기 · 송용상 · 김승철* · 강순범

Clinical Efficacy of Salmon Calcitonin against Bone Pain in Postmenopausal Osteoporosis Women

H.P. Lee, M.D., B.G. Kim, M.D., Y.S. Song, M.D., S.C. Kim, M.D.* and S.B. Kang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine Seoul National University, Seoul, Korea
Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine
Chungbuk National University, Cheongju, Korea*

= Abstract =

Calcitonin exerts a positive effects on bone pain. The relief of bone pain has been well known in Paget's disease and malignancy patients with bone metastasis who were treated with salmon calcitonin. We carried out a clinical study evaluating efficacy of salmon calcitonin in reducing bone pain and improving mobility of the postmenopausal osteoporosis women. Fifty women suffering pain from postmenopausal osteoporosis diagnosed by evidence of radiology and/or dual photon absorptiometry were treated with salmon calcitonin 50 MRC three times per week for 4 weeks. The severity of pain estimated by visual analogue scale(VAS) was reduced significantly in treated patients from 8.6 ± 0.7 on day 0 to 2.7 ± 1.7 on day 28. The mobility of the patients was improved in 2 weeks after salmon calcitonin treatment. Mild adverse effects were seen in 8(16%) patients; headache in 4(8%), sweating and dizziness in 2(4%), pain at the injection site in 1(2%), nausea and vomiting in 1(2%) patient. The treatment was stopped in 3 patients by their request. Salmon calcitonin was effective in 39(83%) of 47 patients above moderate degree. In conclusion, salmon calcitonin is useful in the treatment of patients with pain from postmenopausal osteoporosis.

서 론

골다공증은 폐경후 고연령의 여성에 있어서 가장 흔한 비상해성(nontraumatic) 골질환의 하나이다. 고연령에서는 칼슘의 섭취 저하, 장관내의 칼슘의 흡수 감소, 비타민 D 및 calcitonin의 감소 등과 같은 복합적인 인자들의 영향에 의하여 골흡수가 일어나며, 특히 여성에 있어서는 폐경후 급격한 혈중 estrogen의 저하에 의하여 골조직의 흡수가 항진된다. 연령이 증가함에 따라 여성에 있어서는 골조직의 양이 매년 1.5-2% 정도씩 감소하고 골절율은 증가

하게 된다. 또한 골절이 일어날 때까지 임상적으로 발견되지 않는 경우가 많다. 평균 수명의 연장에 의하여 고연령층이 증가하면서 이러한 골절율의 증가 이외에도 골흡수는 심한 동통을 가져오게 되며 이로 인한 기동성(mobility)의 저하도 골절과 함께 유병율을 증가시키는 요인이 되고 사회 경제적 손실로 나타나게 된다(Silverberg et al., 1987). 최근에는 이러한 골다공증 환자의 고위험군을 폐경후 조기에 진단하여 예방적 치료를 시행함으로써 골다공증 발현을 유의하게 지연시키고, 골다공증에 의한 골절로 인한 합병증을 감소시킬 수 있다고 알려져 있다. 골다공증의 예방적 치료로는 적절한

운동, 칼슘의 섭취, 비타민 D의 투여, estrogen 대체요법, 불화물질의 투여, calcitonin의 투여 등이 있다.

Calcitonin은 골다공증의 예방 이외에 골조직 질환에서의 동통에도 효과가 널리 보고되고 있는데, 특히 Paget씨 질환이나 Sudeck씨 질환의 골동통을 완화시키고 기능적 개선을 가져온다고 알려져 있으며(Martin, 1979) 최근에는 암의 골전이에 의한 동통에도 calcitonin이 효과가 높다고 보고되고 있으며(Gennari et al., 1985) 특히 salmon calcitonin은 인(human) calcitonin보다 동통의 완화에 보다 효과적인 것으로 보고되고 있다. 한편 진통의 기전으로는 β -endorphin과 같은 내인성 opiate와 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Gennari et al., 1985). 이에 저자들은 동통을 호소하는 폐경후 골다공증 환자에 대한 salmon calcitonin 투여의 임상적 효용성 및 안전성을 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 연구방법

1. 연구대상

1991년 1월부터 1992년 1월까지 서울대학교 병원 산부인과 외래로 내원한 50명의 동통을 호소하는 폐경후 골다공증 환자중 다음과 같은 조건을 만족하는 환자를 대상으로 하였다. ① 폐경후 최소한 12개월이 경과하였고, ② 연령은 50-85세, ③ 급성동통이 중등도 이상이며, ④ 동통이 전혀 없는 경우 0.0cm으로 하고 극한적인 동통을 10.0cm로 임의적으로 상정한 시각적 지표 체계(visual analogue scale; VAS)에서 2.5cm 이상이며, ⑤ 방사선 촬영, 이중 양자 흡수검사(dual photon absorptiometry; DPA) 등에서 골다공증으로 진단이 된 경우(Fig. 1), ⑥ 연구에 자의적인 동의를 한 경우를 기준으로 하였다. 그리고 다음과 같은 경우는 상기 조건에 부합된다 하더라도 제외하였다. ① 부신피질 호르몬 치료를 이전 12개월 이내에 받은 적이 있거나, ② 류마티스성 관절염 또는 골관절염으로 인하여 진통제를 상복하고 있는 경우, ③ 호르몬 대체요법을 지난 12개월 이내에 받은 적이 있는 경우, ④ 대사성 골질환이 있는 경우, ⑤ calcitonin에 과민 반응이 있는 경우 연구대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

골다공증은 병력 청취, 이학적 검사, 방사선

촬영, 이중 양자 흡수검사법 등의 소견에 의하여 진단하였으며, 척추 골절의 여부를 평가하였다. 총체적인 통증은 환자에 대한 질문을 통하여 환자 본인, 또는 담당 주치의가 직접 10.0cm 시각적 지표 체계에 표기하였다. 한편 기동성은 4단계로 구분하여 ① 거동 불능(class 1), ② 타인의 보조에 의하여 거동 가능(class 2), ③ 타인의 보조없이 10m 이내 보행 가능(class 3), ④ 타인의 보조없이 10m 이상 보행 가능(class 4)으로 분류하였다. 또한 치료 시작시 진통제 복용 여부와 복용량을 확인하고 치료 기간중 그 변화도 조사하였다.

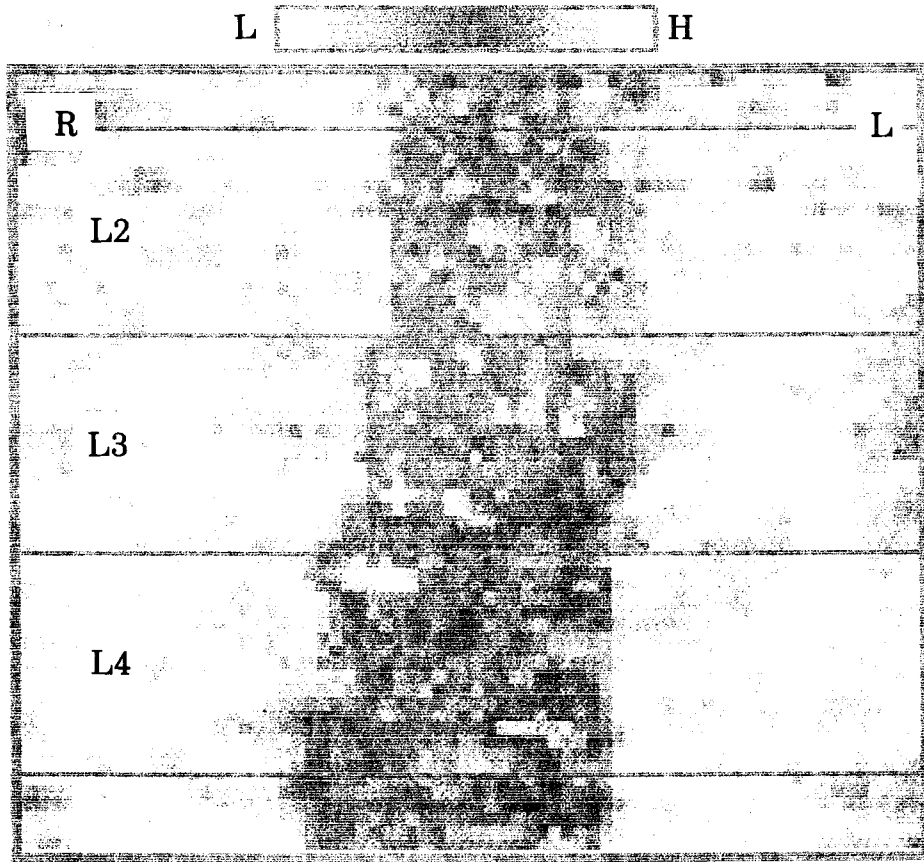
치료는 salmon calcitonin(sCT)을 1주일에 3회, 50MRC를 일정한 시간에 근무하여 4주간 시행하였다. 치료 기간 동안 환자들에게 가능하면 고칼슘 식이를 권장하고, 500mg의 칼슘제제를 매일 경구 투여하였다. 치료의 경과 관찰은 치료 시작일로 부터 7일, 14일, 28일에 동통 완화의 정도를 시각적 지표 체계에 기재하고, 기동성과 진통제 복용량을 확인하였으며, 그의 salmon calcitonin의 부작용 발현 여부를 평가하였다. 치료 시작전 일반혈액 검사와 혈중 칼슘과 인을 포함한 생화학적 검사를 시행하고 치료후 14일과 28일에 추적 관찰을 하였다. 총체적인 치료의 효과 판정은 다음과 같이 4등급으로 분류하였다. ① 전혀 효과 없음, ② 약간 효과 있음, ③ 중등도의 효과 있음, ④ 매우 효과 있음. 효용성은 임의적으로 중등도 이상의 효과가 있는 경우를 기준으로 하였다.

연구 결과

50명의 대상 환자의 연령은 49세에서 부터 68세(평균 55.8 ± 6.0)까지이었으며, 폐경후 치료 시작일까지는 15개월에서 부터 360개월까지 다양한 기간을 나타내었고 동통의 지속기간은 1개월에서 48개월까지 이었다(Table 1).

Salmon calcitonin 투여 후 부작용으로 인하여 투약 중지를 회피한 3명의 환자를 제외한 47명의 환자중 동통은 시각적 수치체계상 치료 시작일, 7일째, 14일째, 28일째 각각 8.6 ± 0.7 , 5.7 ± 1.2 , 3.6 ± 1.2 , 2.7 ± 1.7 로 유의한 감소가 관찰되었으며, salmon calcitonin 투여 후 일주일내에 동통의 완화가 나타남을 알 수 있었다(Fig. 2).

기동성은 47명의 환자중 치료 시작시 21.4%가 class 3이었고, 나머지 78.6%가 class 4이었



Point Res:2.0mm
Scan Speed:5.0mm/sec

Line Spcg:2.0mm
Raw Beam:35129, 29894

Scan Width:14.1cm
Calib Fac:1.002

	TBM g	BMC g/cm	BMD g/cm ²	AREA cm ²	LGTH cm
L2	8.68	2.713	0.586	14.82	3.200
L3	11.37	3.343	0.705	16.12	3.400
L4	11.05	3.250	0.672	15.44	3.400
L2L3	20.05	3.038	0.648	30.94	6.600
L3L4	22.42	3.297	0.688	32.56	6.800
L2L4	19.73	2.990	0.631	31.26	6.600
ALL	31.10	3.110	0.656	47.38	10.000

Fig. 1. The picture of dual photon absorptiometry :osteoporosis.

으며, 치료후 7일째 class 4가 85.7%, 14일째는 100.0%, 28일째도 100.0%로 점진적인 기동성의 향상을 관찰할 수 있었다(Fig. 3).

부작용은 두통이 4명, 발한이 2명, 오심 및 구토가 1명, 주사 부위의 통증이 1명으로 모두 8명에서 관찰되었으나 특별한 치료없이 salmon calcitonin을 계속 투여할수 있었던 경우가 5명이었으며 주사 부위의 통증을 호소한 1명과, 오심과 구토가 있었던 1명, 발한이 있었던 1명에서 환자가 투약 중단을 희망하여 치료를

중단하였다(Table 2).

생화학적 검사 결과는 부갑상선 호르몬의 증가 이외에는 변화가 없었으나 부갑상선 호르몬은 유의한 증가를 보였다($p < 0.01$)(Table 3).

Salmon calcitonin의 총체적인 치료 효과는 치료를 완결한 47명에서 매우 효과가 있는 경우가 21명(44.7%), 중등도의 효과가 있는 경우가 18명(38.3%), 약간 효과가 있는 경우가 7명(14.9%)로 39명(83.0%)의 환자가 임상적인 효과가 있다고 판단되었다(Table 4).

Table 1. The characteristics of patients

	Range	Mean \pm SD
Age(year)	44-68	55.8 \pm 6.0
Weight(kg)	39-90	59.0 \pm 9.9
Height(cm)	142-165	148.2 \pm 22.6
Time since menopause (month)	15-360	107.1 \pm 94.7
Duration of pain (month)	1-48	17.1 \pm 12.4
Vertebral fracture		5/50(10.0%)

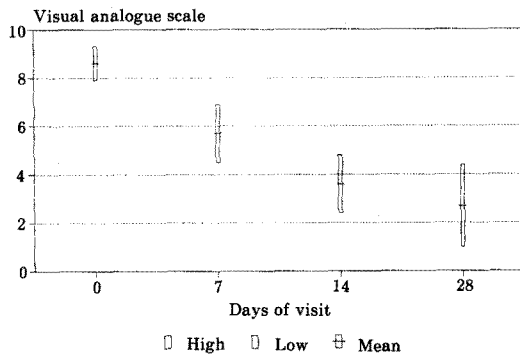


Fig. 2. Time-course of pain intensity shown by visual analogue scale of the patients.

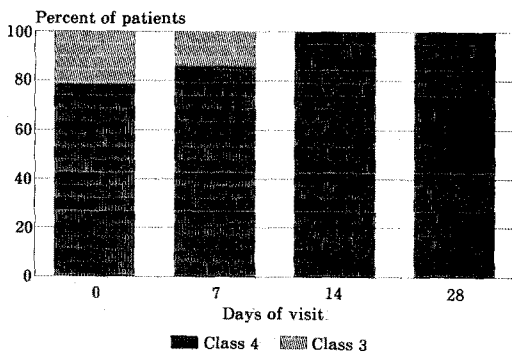


Fig. 3. Changes of mobility of patients during calcitonin treatment.

한편 치료 시작전 진통제 복용 여부는 13명의 환자에서 불규칙하게 여러 종류의 비스테로이드성 소염 진통제를 복용하고 있었으나 치료 개시 이후는 모두 복용을 중단하였으므로 그 변화 추이를 관찰할 수 없었다. 참고로 압박 골절 환자가 6명(12.0%)이었으며 이 환자군에서도 동통은 나머지 환자들과 마찬가지로 유의하게 감소되었다.

Table 2. Adverse effects of calcitonin treatment

	No. of patients(%)
Headache	4(8)
Vasomotor	2(4)
Nausea/vomitting	1(2)
Pain at the site of injection	1(2)

Table 3. Laboratory data of the patients

	Day 0	Day 28	
Calcium	9.1 \pm 0.5	9.3 \pm 0.6	N.S*
Phosphorus	3.9 \pm 0.5	3.8 \pm 0.7	N.S
Alkaline phosphatase	100.5 \pm 32.1	106.0 \pm 39.7	N.S
PTH#	274.4 \pm 193.8	389.8 \pm 159.9	p < 0.01
GOT	17.6 \pm 3.8	18.9 \pm 5.6	N.S
GPT	14.4 \pm 4.9	14.4 \pm 4.9	N.S
BUN	14.2 \pm 4.3	13.8 \pm 4.1	N.S
Cr	0.8 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	N.S
Urinary calcium	16.3 \pm 8.9	12.8 \pm 5.9	N.S

*:Not significant # :Parathyroid hormone

Table 4. Global assesment of calcitonin treatment

	No. of patients(%)
Very effective	21(44.7)
Moderately effective	18(38.3)
Slight effect only	7(14.9)
No effect at all	1(2.1)
Total	47(100.0)

고 찰

골다공증이나 압조직의 골전이, Paget씨 질환과 같은 골질환 환자들의 다수에서는 골조직의 흡수에 따른 골조직의 동통이 수반된다. Calcitonin은 골흡수세포(osteoclast)의 골흡수를 억제함으로써 혈중 칼슘 농도를 저하시키는 펩타이드이며 Paget씨 질환에 널리 이용되어 왔다(Martin et al., 1979). Calcitonin은 골동통을 완화시키는 작용이 있음이 알려져 있고 이러한 골동통의 완화는 골병변의 개선으로 부터 비롯되는 것으로 믿어 왔으나 실제로는 이러한

골병변의 생화학적 또는 형태학적 변화가 나타나기 전부터 동통은 완화가 됨이 확인되었다(Kanis et al., 1974, Martin 1977). 심지어는 calcitonin의 치료에 저항이 생겨 골절환의 생화학적 지수가 악화되는 경우에도 calcitonin의 진통 효과는 지속된다(Gennari, 1983). 이러한 관찰들의 결과 calcitonin의 진통 효과는 골흡수의 억제와는 별개의 기전에 의하여 일어난다는 것을 알 수 있다.

최근에는 calcitonin이 암의 골전이에 의한 동통에 효과적인 치료방법이 될 수 있다는 보고들이 있으며(Parson et al., 1974, Coombes et al., 1979, Di Silverio et al., 1980, Allan, 1983, Alvarez et al., 1983, Hindly et al., 1983), 임의적이고 전향적인 비교 연구들을 통하여 인 calcitonin(human calcitonin)보다 salmon calcitonin이 더욱 진통 효과가 우월하다고 보고되었다(Gennari et al., 1985). Salmon calcitonin 치료군에서는 혈중 β -endorphin의 유의한 증가를 보이나 인 calcitonin 치료군에서는 위약(placebo) 복용군에 비하여 차이가 없다고 하였다(Gennari et al., 1985). 최근에는 salmon calcitonin 유사 물질이 갑상선 조직과 갑상선 수질암(medullary cancer)환자, 정상인의 혈장에서도 발견된다고 보고되고 있다(Fisher et al., 1985, Tobler et al., 1984). 이러한 보고들에 의하면 인 calcitonin만이 유일한 인체의 calcitonin은 아니며 비인체 calcitonin의 역할에 관하여서는 정확히 밝혀져 있지 않다.

폐경후 골다공증 환자에서도 하루 25-100 MRC씩 1-19개월까지 투여하여 통증과 기동성을 60-100% 정도로 개선하였다고 보고되고 있다(Avioli et al., 1988). 본 연구에서도 하루 25MRC씩 1개월간의 최소 용량으로도 83%의 효과를 얻었으며, 진통 효과가 치료후 1주일에도 확인되어 2주째부터 확인된다는 다른 보고들(Avioli et al., 1988)에 비하여 비교적 빠른 결과를 얻었다. 또한 치료 기간에 비례하여 진통 효과는 증가되므로(Avioli et al., 1988) 향후 장기간 사용의 연구가 필요하리라 사료된다.

Calcitonin의 진통 기전에 관하여서도 명확한 규명이 없는 실정이나 몇가지 가설을 살펴보면 첫째, 동물 실험에서 calcitonin은 조직내의 prostaglandin(PG)과 같은 동통 인자의 국소적인 합성을 감소시키며(Abdullahi et al., 1975, Cesarani et al., 1979) 둘째, calcitonin에 의한 저칼슘혈증에 의한 동통 전달 물질과 수용체간의

상호관계의 감수성을 변화시킴으로써 동통역치를 감소시키고(Harris., 1975) 셋째, morphin과 calcitonin에 의한 진통작용에는 β -endorphin을 포함한 내인성 opiate체계와의 연관과 같은 유사성이 있다(Gennari, 1981). 넷째, 실험쥐에서 calcitonin을 뇌실내로 투여하면 동통 역치를 증가시키며, 최근 중추 신경계내에 calcitonin 결합 부위가 존재한다는 보고가 있으므로(Fisher et al., 1981a, 1981b) calcitonin은 동통 조절에 관한 중추 부위에 직접 작용할 수도 있다.

Calcitonin은 골전이에 의한 고칼슘혈증 환자에서도 주된 치료로 이용되고 있다. 암과 관련된 고칼슘혈증은 국소적인 골분해 뿐만 아니라 종양 자체의 골분해 물질의 생성도 그 원인이 된다(Mundy et al., 1974). 골분해 물질중 특히 암관련 고칼슘혈증 환자의 50% 이상에서 PG의 농도가 증가되어 있는데(Tasher et al., 1974, 1978), 이 PG의 역할이 주목되고 있다. PG 합성, 특히 PGE의 합성의 증가는 이러한 환자들에 있어서는 PG이 동통의 매개 물질로서 중요함을 보여준다. PG은 실험적, 임상적 자료에 의하여 인정되고 있는데 이는 PG이 강력한 동통 유발 물질이며(Ferriera et al., 1978), 골흡수를 자극하고(Hindly et al., 1983, Galzsko, 1976), PG 합성억제제;는 동통을 완화시키기 때문인 것으로 믿어지고 있다(Baran et al., 1979, Brodie, 1974).

암성 고칼슘혈증 환자의 골동통에 대하여 시행한 salmon calcitonin과 indomethacin의 비교 연구에 의하면 salmon calcitonin이 골동통의 완화에 보다 효과적이며 PGE의 변화없이 칼슘 농도를 저하시키는 것과 관련이 있을 것으로 추정하였다(Gennari, 1983). 칼슘 이온은 동통의 조절에 관여하여 morphin의 진통작용에 대하여 길항적으로 작용한다. 이는 고칼슘혈증 환자에서 동통에 대한 감수성의 증가와도 관련이 있으나 diphosphonate와 같은 칼슘 저하제를 투여하였을 때에는 동통의 완화가 없다. calcitonin의 진통효과는 β -endorphin과 같은 내인성 opiate 체계와 관련된다고 믿어지고 있다. β -endorphin은 가장 강력한 opioid peptide로서 진통 효과는 morphin보다 높다(Oyama et al., 1980). Salmon calcitonin을 정주로 투여한 후 β -endorphin 유사물질은 급속한 증가를 보였다고 하였다(Gennari et al., 1981). 그러나 아직도 calcitonin의 내인성 opioid 체계와의 관련성에 관하여서는 논란이 많으며 calcitonin의 진통

효과가 naloxone에 의하여 역전되지 않는다는 보고(Braga et al., 1971)와 상용량 이상의 투여에 의하여 역전이 가능하다는 보고(Bates et al., 1982) 등의 상반된 견해를 보이고 있다. Calcitonin은 뇌실로 직접 투여시 직접적으로 통증의 지각에 관여하는 것이 분명하며(Morimoto et al., 1982) 말초혈액내로 투여된 calcitonin이 어떤 기전에 의하여 동통이 완화되는가에 대해서는 보다 연구가 필요하리라 생각된다. 왜냐하면 최근의 보고에 의하면 혈중 calcitonin의 뇌내로의 투과량은 극소량이기 때문이다(Peciie et al., 1983).

본 연구에서 salmon calcitonin 투여 후 부갑상선 호르몬의 유의한 증가가 관찰되었는데 이는 함께 투여된 칼슘의 영향으로 추측되며 향후 이의 검증이 필요하리라 사료된다.

결론적으로 calcitonin은 Paget씨 질환 및 암의 골전이에 의한 동통에 관하여서도 매우 효과적일 뿐만 아니라 폐경후 여성의 골다공증으로부터 오는 동통에도 4주 정도의 단기간 투여로서도 특별한 부작용없이 임상적으로 효과적이 동통 완화를 보였다.

REFERENCE

- Abdullahi SE, De Bastiani G, Nogarin L, Velo GP: Effect of calcitonin on Carrageenan foot oedema. *Agents and actions* 1975, 5, 371.
- Allan E: Calcitonin in the treatment of intractable pain from advanced malignancy. *Pharmacotherap* 1983, 3, 482.
- Alvarez A, Bermudez CA, Anac SY, Conte AM: Calcitonina en el tratamiento de las metastasis oseas. *Sem Med(B Aires)* 1983, 163, 560.
- Avioli LV, Gennari C: Calcitonin therapy in osteoporosis. In: The osteoporotic syndrome detection, prevention, and treatment. 2nd ed. W.B.Saunders Co. 1988.
- Baran DT, Jatte BM, Avioli LW: Plasma prostaglandin E levels in Paget's disease; effect of indomethacin. *Calcif Tiss Int* 1979, 29, 5.
- Bates RFL, Buckley GA, Eglen RM, Strettle RJ: Inhibitory action of catecholamines on electrically induced contraction of the submucous plexus-longitudinal muscularis mucosae preparation of the guinea-pig oesophagus. *Br J Pharmacol* 1982, 76, 271p.
- Braga PC, Ferri S, Santagostino A, Olgiati VR, Pecile A: Lack of opiate receptors involvement in centrally induced calcitonin analgesia. *Life Sci* 1973, 22, 971.
- Brodie GN: Indomethacin and bone pain. *Lancet* 1974, 1, 1160.
- Cesarani R, Coombo M, Olgiati VR, Pecile A: Calcitonin and prostaglandin system. *Life Sci* 1979, 25, 1851.
- Coombes RC, Neville AM, Gazel JO, Ford HT, Nash AG, Baker JW, Powels TJ: Agents affecting osteolysis in patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1971, 3, 41.
- Di Silverio F, Galfano G, Zezza A, Cruciani E, Giacobini S, Tenaglia R: The use of calcitonin in the treatment of metastasizing prostatic carcinoma. In: Calcitonin 1980. Pecile A., ed. *Excerpta Medica Amsterdam* 1981, 0209.
- Ferriera SH, Nakamura M, Castro MAS: The hyperalgesic effect of prostacyclin and prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1978, 16, 31.
- Fisher JA, Tobler PH, Henke H, Tschopp FA: Salmon and human calcitonin like peptides coexist in the human thyroid and brain. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 57, 1324.
- Fisher JA, Sager SM, Martin GB: Characterization and regional distribution of calcitonin binding sites in the rat brain. *Life Sci* 1981a, 29, 663.
- Fisher JA, Tobler PH, Kaufmann N. et al.: Calcitonin. regional distribution of the hormone and its binding sites in the human brain and pituitary. *Proc Nat Acad Sci(Wash)* 1981b, 78, 7851.
- Galzsko CSB: Mechanism of bone destruction in the development on skeletal metastases. *Nature(Lond)* 1976, 263, 507.
- Gennari C: Calcitonin and bone metastases of cancer. In: Calcitonin 1980. Pecile A. ed. *Excerpta Medica. Amsterdam* p277, 1981.
- Gennari C: Clinical aspects of calcitonin in pain. *Triangle* 1983, 22, 157.

- Gennari C, Chierichetti SM, Piolini M, Vibelli C, Agnusdei D, Civitelli R, Gonelli S: Analgesic activity of salmon and human calcitonin against cancer pain: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Curr Ther Res* 1985, 38, 298.
- Harris RA: Effects of divalent cation. cation chelators and an ionophore on morphine analgesia and tolerance. *J Pharmacol Exper Ther* 1975, 195, 488.
- Hindly C, Hill EB, Leyland MJ, Wiels AE: A double-blinded controlled trial of salmon calcitonin in pain due to malignancy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983, 9, 71.
- Kanis JA, Horn DB, Scott RDM, Strong J: Treatment of Paget's disease of bone with synthetic salmon calcitonin. *Brit Med J* 1974, 3, 727.
- Martin TJ, Jerumns G, Melick RG, Xiepel JM: Clinical, biochemical and histological observations on the effect of porcine calcitonin in Paget's disease of bone. *Aus NZ J Med* 1977, 7, 36.
- Martin TJ: Treatment of Paget's disease with the calcitonin. *Aus NJ Med* 1979, 9, 36.
- Morimoto S, Nishimuray J, Miyauchia A, Takai SI, Okada Y, Onishi T, Fukvo K, Lee S, Kumahardy Y: Calcitonin in plasma and cerebrospinal fluid from normal subjects and patients with medullary thyroid carcinoma: possible restriction of calcitonin by the blood-brain barrier. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 55, 594.
- Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmon SE: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974, 291, 1041.
- Oyama T, Jin T, Yamaya R, Ling N, Gruilemin R: Profound analgesic effects of beta-endorphins in man. *Lancet* 1980, 1, 122.
- Parson V, Dalley V, Brinky D, Davies C, Vernon A: The effect of calcitonin on the metabolic disturbances surrounding wide spread bony metastases. *Acta Endocrinol* 1974, 76, 286.
- Peciie A, Olgiati VR, Sivilia V: Attiviatì analgesical di calcitonine didiversa origine. In: The effects of calcitonins in man. Gennari C, Segre G. eds. Masson Itsiis Editori, Milano, 1983, p205.
- Silverberg SJ, Lindsay R: Postmenopausal osteoporosis. *Med Clin North Am* 1987, 71, 41.
- Tasher AH, Jr, Voelkel EF, Gold: Haber P, Levine L: Prostaglandins, calcium metabolism and cancer. *Fed Prot* 1974, 33, 81.
- Tasher AH, JR, Role of prostaglandins in the production of hypercalcaemia by tumors. *Cane Res* 1978, 38, 4138.
- Tobler PH, Tschopp FA, Dambacher MA, Fischer JA: Salmon and human calcitonin-like peptides in man. *Clin Endocrinol* 1984, 20, 253.