

## 골다공증의 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실

임 승 길

### 서론

골다공증은 다양하고 복잡한 원인에 의하여 발생되지만 그 유발원인이 분명한 경우와 불분명한 경우로 크게 나누어 볼 수 있다. 후자의 경우를 크게 특발성 골다공증이라고 부르고, 특발성 골다공증은 에스트로겐의 부족과 동시에 급속하게 골밀도가 떨어지는 제 1형 골다공증과 70세가 넘어서 호발하는 제 2형 골다공증으로 세분된다. 따라서 골다공증의 치료는 그 원인이 분명한 경우 원인의 제거가 이루어져야겠고, 특발성 골다공증의 경우 위험인자의 제거, 약물요법 및 운동요법이 병행되어야겠다. 약물의 선택은 크게 흡수억제제, 골형성촉진제로 분류되고 FDA에서 승인된 약제는 칼슘, 에스트로겐, 칼시토닌 및 Biphosphonate 제제로서, 흡수억제제는 bone turnover 가 항진된 제 1형 골다공증에, 골형성촉진제는 골제형성이 감소된 제 1형 골다공증에 시도되고 있다. 골다공증에 합병한 골절이 발생하였을 경우 골절의 외과적 치유 및 통증완화를 위한 대증요법이 필요하다. 본란에서는 지면관계로 주로 특발성 골다공증의 치료에 관하여 기술하고자 한다.

### 가정내에서의 안전관리

노인들에서 대퇴부 및 척추골절은 낙상에 의하여 발생되므로 외상 특히 낙상의 예방이 필요하다. 낙상은 노인들에서 노화 자체뿐만 아니라 약물의 복용 그밖의 환경적 요인들에 의하여 발생된다. 낙상을 방지하기 위하여 시력 및 청력기능감퇴에 대한 교정과 약제복용에 대한 주의가 필요하며, 가정내 안전관리 예를들면 노인들을 위한 특수 화장실의 설치, 실내 조명도의 조절 등등에 유의해야한다.

## 칼슘과 골다공증

칼슘은 정상신체기능 유지에 매우중요할 뿐더러 뼈의 건강에 절대적으로 필요한 threshold nutrient 이다. 식이를 통한 칼슘섭취가 적어 체외배설량보다 부족한 경우 체내칼슘 balance 가 깨져 부갑상선의 분비를 자극케된다. 과분비된 부갑상선 호르몬은 골의 재흡수를 증진시킴으로서 즉 뼈를 희생함으로써 혈중내 저칼슘증을 교정해준다. 따라서 일생을 통한 적절한 칼슘의 섭취는 뼈의 건강에 매우 중요하다 하겠다. 칼슘의 섭취없이도 위장관액의 분비를 통한 칼슘의 분비는 일일 약 150 mg, 소변을 통한 칼슘의 분비는 약 50 mg 에 이른다. 따라서 정상 건강한 성인 이라면 일일 섭취량이 약 400 mg 이상이 되면 체외배설에 의한 칼슘의 소실을 보충할 수 있다고 한다. FDA 에서는 최대골질량왕성시기인 중고등학교 학생들에게 1200 mg을, 임신중에는 1000 mg을, 일반 성인들에게는 800 -1,000 mg을 권장하며, 식이를 통하여 상기 권장량이 이루어지지 못하는 경우 칼슘제제를 쓸것을 권하는 실정이다. 대량의 칼슘보충(1000-2000 mg/day)은 폐경전 여성에서 현명치 못하며 불필요한 방법이다. 폐경후 여성에서 대량의 칼슘보충(1,000-2,000 mg/day)은 단지 치밀골(cortical bone)의 손실을 다소 더디게 할뿐이고 trabecular bone 에는 전혀 영양을 못준다. 따라서 1,000-2,000 mg/day의 대량의 칼슘투여는 단지 65세 여성에서 일일 칼슘의 섭취가 400 mg 이하인 경우에만 도움이 된다. 만일 칼슘제제로서 calcium carbonate 를 투여할 경우 식사와 함께 투여할 것을 권장한다. 위산분비에 이상이 있는 경우 (achrohydric patient) 칼슘의 장내흡수에 문제가 생길뿐더러 노인들의 상당수가 위산분비에 이상(achrohydric state)이 있는 것으로 알려져 있기때문이다. 반면에 calcium citrate는 상기문제가 적어서 유리한 반면 가격이 비싸다는 것이 흠이다. 따라서 칼슘제제는 부갑상선의 과다분비를 억제하고, 안전하며 비교적 큰무리없이 약제의 복용이 가능하고, 값싸므로 골다공증의 예방및 치료제로서 매우 중요한 threshold nutrient 이다.

## 골다공증의 약물요법

### 1) 비타민 D(vitamin D)

비타민 D의 결핍은 노인들에게서나 오랜 병상생활을 한 환자

들에게서 흔히 관찰된다. 노인들은 피부가 얇아서 피하조직내에 vitamin D의 전구물질인 7-dehydrocholesterol의 축적능력이 적고, 일일 활동량이 부족하여 햇볕을 쬐 기회가 적으므로 7-dehydrocholesterol의 합성량이 적다. 또한 대퇴부골절이나 골밀도 측정기에 의하여 저골질량을 보인 환자들의 상당수에서 골다공증과 함께 vitamin D의 결핍에 의한 골연화증이 동반됨이 골조직검사로 부터 밝혀졌다. 따라서 vitamin D의 부족의 교정은 골다공증의 치료라는 측면에서 결코 간과할 수 없는 문제라 하겠다. 그러나 Vitamin D에 의한 장내 칼슘흡수 증진을 나타내는 약물 용량과 골의 재 흡수를 증가시키는 약물용량의 차이가 크지 못하고, 칼시트리올( $1.25-(OH)_2D_3$ )의 생리적 요구량도 개인의 칼슘섭취량에 따라 크게 다르므로 본제제의 투여시 세심한 주의가 요구된다. 일본의 경우, 노인의 평균 칼슘섭취량이 300-400mg/day인 것을 감안하여 보건성은 칼시트리올을 골다공증의 치료제로 공인하였다. 본인등이 조사한 바에 의하면 저골질량을 보인 환자들의 일일 칼슘섭취량도 불과 380 mg/day 여서 본제제의 치료가 이들에서 유용할 것으로 사료되었다. 문헌보고들을 보면 칼슘섭취가 절대 부족하거나 골연화증이 동반되었던 경우 calcitriol 또는  $1-\alpha$  치료에 의하여 10-20%까지의 골밀도의 증진을 관찰할 수 있었다. 반면에 칼슘섭취량이 충분한 환자들을 대상으로 한 경우 그 효과는 극히 미약하여 1-4%정도의 골밀도의 증가를 보고하였을 뿐더러, 그 효과도 치료초기 6개월 이내에만 관찰 되었다. 따라서 calcitriol 또는  $1-\alpha$  치료제는 칼슘섭취가 극히 낮거나 vitamin D의 결핍에 의한 골연화증이 동반되었거나, myopathy가 있을 경우에 효과가 있다고 본다.

## 2) 여성호르몬제(ERT: estrogen replacement treatment)

여성호르몬제의 투여는 폐경후 골소실을 억제할 뿐아니라, 척추, 대퇴부 및 완부등의 관절물을 50-60% 감소시킨다. 폐경후 여성에서 여성호르몬의 투여는 골절량 감소억제이외에도, 폐경후 중후군들의 증상완화는 물론 동맥경화증의 예방, 심근경색증 발병율을 약 50% 감소시킬 수있는 효과가있다. 그러나 자궁내막암, 유방암등의 유발 가능성 때문에 오랜동안 의사들이 처방하기를 꺼려하던 약제였다. 자궁내막암의 경우 Estrogen 단독 투여시 약 7배까지 발생빈도가 증가한다고 하나 progerteron과 동시에 투여함으로써 유병율을 감소시킬 수 있었다. 물론 progerteron제재를 동시에 사용할 경우 estrogen의 지질대사 및 관상동맥질환에 미치는 긍정적인 효과를 다소 감소시키지만 그효과는 임상적

으로 크게 유의치는 않다. 또한 에스트로젠 투여에 의해 발생한 자궁내막암의 악성정도가 낮아 조기발견시 그치료가 어렵지 않다고한다. 무엇보다도 Estrogen과 유방암과의 관계는 최대의 관심사이다. 여러보고를 종합하면 10년이상 복용한 경우, 하루 용량이 1.25mg 이상인 경우, nonconjugated estrogen을 사용할 경우 유방암의발생 위험률이 증가한다. 또한 CDC(미국의 cancer detection center)의 분석결과에의하면 에스트로젠을 15년이상 사용한 경우에 유방암 발생율이 30% 증가된다고 하였으나, 5년이내 사용한 경우에 위험률증가는 없었다고 하였다. 이상의 결과를 종합해 보면, 단점보다는 장점이 더욱 많음을 알 수있다. 따라서 에스트로젠이 심장질환 및 동맥경화증의 발생율을 낮추어 준다면, 유방암 발병위험이 있음에도 불구하고 유방암의 가족력, 주기적인 검진 및 mammography를 시행하면서 estrogen을 투여하는 것이 이로울 수 있다는 이론적 근거가 된다 하겠다.

### 3) 칼시토닌(calcitonin)

칼시토닌은 흔히 연어나 뱀장어로 부터 얻는 것이 사람으로 부터 얻는것 보다 강력하다. 최근에는 화학적합성법에 의하여 대량생산되어 시판되고있다. 일일 칼슘섭취를 1000mg 으로 하면서 칼시토닌을 100 unit/day 또는 일주에 3번 100 unit를 피하주사한 경우 골다공증환자의 골 소실을 억제함이 밝혀졌고, 진통효과도 좋은 것으로 알려졌다. 동시에 부작용도 구역질, 안면홍조등 비교적 경미하여 여성호르몬제제의 대체제로서 사용되어왔다. 근년에는 불편한 피하주사 대신 단순히 비점막에 살포하여 사용할 수 있는 nasal spray가 개발되었고, 임상적으로도 효과가 높음이 알려졌다. 그러나 아직 치밀골(cortical bone)의 소실을 억제하는지는 확실치 않아 미국내에서는 nasal calcitonin 은 시판 되지 못하고 있는 실정이다. 또한 칼시토닌은 고가의 약제이므로 최근 대체 약제의 개발의 일환으로 다음에 논하는 Etidronate (biphosphonate 제제의 일종)를 주기적으로 투여하는 방법이 시도되었으며, 비록 장기효과는 알 수없으나, 매우 효과적인 것으로 밝혀졌다.

### 4) Biphosphonate (Etidronate, APD)제제

Biphosphonate 제제들은 구조식내에 P-C-P bond를 형성하고 있

고 파골세포를 불가역적으로 손상시키고, 골흡수능력을 감소시켜서 bone turnover를 감소시킨다. 최근 임상결과에 의하면 Etidronate 400mg을 경구로 14일간씩 3달에 한번 투여하면서 동시에 칼슘을 1500mg, vit D를 400 unit 투여한 경우 2년사이에 척추골밀도를 6% 나 증진시킬 수 있었고, 척추의 새로운 골질빈도를 50% 나 감소시킬 수 있었다고 한다. 따라서 본 제제의 사용법의 개발은 이미 골다공증이 발생한 환자에서 새로운 치료법의 일환이라는 측면에서 매우 중요한 진전이라고 할 수 있다. 다만 본 약제가 위장관내에서 흡수율이 낮아 투약 전후 2시간이상 공복이어야 한다는 점에 유의하여야 겠다. 또한 투여 2년이후에도 본제제의 치료효과가 지속되는지, 최근에 폐경에 따른 여성호르몬이 결핍된 환자에서도 효과적인지, 폐경전 골다공증 환자에도 유용한지는 아직 확실치 않다.

## 5) 그외 약제들(Non-standard therapies)

하바드의 MGH group은 부갑상선 호르몬을 1,25(OH)2D 와 병행하여 1일 1회 소량 피하주사를 하므로써 척추골밀도가 약 30%가 증가됨을 보고하였고, 최근에는 부갑상선 호르몬 제제의 시판을 서두르고 있는 실정이다.

그외에도 Anabolic steroid, Fluoride등의 투여가 시도되고 있으나 전자의경우 HDL의 감소, 후자의경우 골연화증의 동반등의 문제점들이 있는 것으로 알려져있다.

## 결론

최근 노인인구의 급증과 함께 골다공증은 이제 사회, 경제, 의료문제로 대두된지 오래다. 따라서 골다공증의 원인, 위험인자에 관한 한국인 공통의 문제점을 찾아내는데 좀더 많은 노력을 기울여야 겠고, 이미 골다공증의 초래된 환자들의 경우 조기진단및 적절한 약물요법이 필연적으로 이루어져야 겠다. 약물요법은 장기적인 투여가 요구되지만, 새로운 약제의 개발은 물론 새로운 투여법들의 개발등이 절실히 요구되는 시점이라고 할 수 있겠다.