

골다공증의 예방과 치료

김 기 수*

I. 서 론

골다공증의 치료는 골질량을 증가시켜 골절을 감소 또는 방지시키는데 근본적인 목적이 있다. 이때 증가된 골량의 정도뿐 아니라 어느 부위에 어떠한 질(quality)의 골이 증가되느냐도 중요하다. 경우에 따라서는 한 부위의 골량은 증가하면서 다른 부위의 골량은 감소되므로 약물 효과의 판정을 위하여는 신중하여야 한다.

골다공증은 골흡수와 골형성의 균형이 깨짐으로써 즉 골흡수가 골형성보다 상대적으로 많을 때 발생하므로 이상적인 약물 치료란 골형성을 증가시키고 골흡수를 억제시켜 골질량을 증가시키는 것이다. 하지만 현재 사용이 가능한 대부분의 약물은 골흡수를 감소시켜 골소실의 정도를 낮추는 것이지 골량을 증가시키는 것은 아니다. 따라서 이미 골량이 골절 한계치 이하로 감소되어 있는 환자에서는 골흡수 억제제의 사용만으로 골절의 빈도를 감소시키거나 방지할 수 없으므로 골형성 촉진제의 사용이 필요하다. 골흡수억제제는 아직 골량이 골절한계치 이상인 환자에서 골다공증의 예방으로 적절하다. 골흡수(골재형성)를 억제시키는 약물로는 여성호르몬, 칼세토닌, bisphos-

phonate, ipriflavone, 칼슘, 비타민 D제제가 있고 골형성을 증진시키는 약물로는 불소제제, 부갑상선호르몬(PTH)이 있다.

I. 골흡수억제제

1. 여성호르몬

여성호르몬은 제1형 골다공증의 예방 및 치료에 효과적이다. 여성호르몬은 폐경후여성에서 조골세포, 골수기질조골세포로부터 증가된 IL-6 생성을 억제시킴으로서 파골세포의 활동을 감소시켜 골소실을 감소 또는 방지한다. 골다공증의 치료에 효과가 있는 최소 용량은 0.625mg conjugated equine estrogen이나 이에 상응하는 다른 estrogen 제제(0.025mg ethinyl estradiol)이며 충분한 칼슘 섭취를 할 경우(1500mg/day) 0.375mg conjugated equine estrogen으로도 효과가 있다고 한다. 투여 방법으로는 매달 25일간 주기적으로 투여하거나 끊이지 않고 계속 투여할 수 있다. 자궁적출술을 하지 않은 사람에서는 자궁내막암의 발생 증가를 방지하기 위해 progesterone을 반드시 겸용하여야

* 울산의대 내분비내과

하는데, 즉 medroxyprogesterone 5-10mg이 나 norethindron acetate 5mg을 주기의 마지막 10-14일간 투여하거나 또는 지속적으로 쓰는 방법이 시도되고 있다. 여성호르몬을 장기간 사용할 경우 유방암의 증가가 보고되고 있으므로 6개월마다 유방촉진과 12개월마다 유방조영술을 실시하는 것이 바람직하다.

2. 칼씨토닌

칼씨토닌은 갑상선 C세포에서 생성분비되는 32개의 아미노산으로 구성된 펩티드로써 정확한 생리적 작용은 아직 잘모르나 약리적용량을 사용할 경우 파골세포에 직접 작용하여 골흡수를 억제하는 성질이 있다. 칼씨토닌의 사용으로 여성호르몬사용시 관찰되는 것과 같은 정도의 골소실율의 감소가 보고되고 있어 골다공증의 예방에 여성호르몬을 대체할 수 있다. 투여방법은 피하 또는 근육주사나 비강내 분무하는 방법, 항문에 삽입하는 방법이 있다. 칼씨토닌의 종류로는 연어 칼씨토닌, 뱀장어 칼씨토닌, 사람칼씨토닌, 돼지칼씨토닌이 있으며 사람, 돼지칼씨토닌 보다 연어, 뱀장어칼씨토닌의 효능이 훨씬 높은 것으로 알려지고 있다. 연어 칼씨토닌을 사용할 경우 피하나 근육주사시에는 1일 50-100단위가 골다공증의 예방에 충분한 효과를 보이는 반면 비강분무시에는 우리나라 보험에서 인정되는 1일 100단위로는 충분한 효과가 없고 200단위 이상을 사용해야만 효과가 있다는 보고도 있다. 항문에 삽입하는 경우, 항문내 자극이 심해 사용이 용이치 않는 것으로 보고된다.

칼씨토닌을 장기간 지속적으로 사용하는 경우 효과가 감소되거나 없어지는데 이는 칼씨토닌 항체생성에 기인하는 것이라기 보다는 칼씨토닌 수용체의 down regulation에 의한 것으로 설명된다. 이러한 단점을 방지하기 위하여 지속적으로 장기간 사용하기 보다는 적당한 시기에 적당한 기간을 중단하였다가 다시 사용하는 방법이 바람직하다. 예를 들어 3개월 쓰고 3개월 쉬거나, 2개월

쓰고 1개월 쉬거나, 2년간 사용하고 6개월 중단하는 방법 등이다.

칼씨토닌의 또하나의 중요한 작용으로는 중추신경계를 통한 진통효과이다. 따라서 척추골절로 인한 배부통이 동반된 골다공증환자에서 이중효과(골다공증 치료와 진통효과)를 얻을 수 있는 이점이 있다.

칼씨토닌은 매우 안전하며 부작용이 적다. 부작용으로는 안면홍조(2-5%), 오심, 구토 등의 위장장애(10%)가 있다. 칼씨토닌은 단백질이므로 전신적 알레르기 반응이 발생할 가능성을 배제할 수 없으므로 반드시 피부반응검사를 한 후 사용하는 것이 바람직하다. 피부반응검사는 칼씨토닌 10단위를 생리식염수로 1ml가 되게 한 후 이중 0.1ml(칼씨토닌 1단위)을 앞팔의 안쪽의 피하주사 한 후 15분에 주사부위에 중등도 이상의 홍반이나 구진이 생기면 양성이고 양성인 경우에는 칼씨토닌 사용을 금하는 것이 좋다.

3. Bisphosphonate

inorganic pyrophosphonate의 P-O-P bond 대신에 P-C-P bond로 대체시킨 제제로써 파골세포의 활동을 억제시키는 작용과 석회화를 억제하는 작용이 있다. 석회화를 억제하는 성질을 이용하여 heterotropic calcification의 치료에 사용하며, 파골세포를 억제하는 성질을 이용하여 Paget bone disease, humoral hypercalcemia of malignancy, 골다공증의 치료에 사용한다.

Bisphosphonate가 파골세포를 억제하는 기전은 정확히 밝혀지지 않았으나 몇가지 가능성이 있다. 1) Bisphosphonate가 파골세포에 의하여 골흡수가 진행되고 있는 부위에 침착하여 골흡수를 방해하거나, 2) Bisphosphonate가 침착된 골을 파골세포가 탐식함으로써 파골세포내에서 cytotoxic or metabolic damage가 일어나 파골세포의 활성이 떨어지거나, 3) Bisphosphonate가 조골세포에 작용하여 파골세포의 활동을 활성화시

키는 싸이토카인 등의 생성이 억제됨으로써 파골 세포의 기능이 감소되는 등으로 설명되고 있다.

Bisphosphonate제제중 가장일찍 개발되어 가장 오랜 임상경험이 있는 약물은 Etidronate이다. 초기에는 etidronate의 지속적인 사용으로 골연화증이 발생하는 문제점이 있었으나 이후 3개월마다 2주간 투여하고 나머지 기간은 칼슘을 보충해 주는 주기적 방법을 사용함으로써 골연화증의 발생을 방지함은 물론, 적은 양이지만 꾸준한 골량의 증가(매년 1-2%)가 7년까지 관찰되고 있다. 골흡수억제제로써 이렇게 골량의 증가가 일어나는 기전은 아직 밝혀지고 있지 않다.

Etidronate가 석회화를 억제하여 골연화증을 발생시키는 문제점을 해결하기 위하여 새로운 제제가 꾸준히 개발되어 여러 제제가 임상시험중에 있다. 새로이 개발된 제제들은 etidronate에 비하여 골흡수억제 능력이 10-10000배로 증가된 반면에 석회화 억제작용은 비슷하다. 따라서 새로운 제제들의 사용시 골연화증의 발생은 염려하지 않아도 되며 etidronate처럼 반드시 주기적으로 사용할 필요도 없다. 그러나 골흡수 억제능력이 클수록 골다공증에 대한 효과도 역시 증가하는 지에 대하여는 분명치 않다. 향후 이러한 새로운 제제들의 장기간 임상결과를 기다려 보아야 되겠다.

Etidronate의 흡수율은 1%정도로 매우 낮으며 이는 새로운 제제에서도 마찬가지이다. 특히 음식이나 칼슘과 함께 복용하면 흡수율은 더 감소됨으로 반드시 공복에 사용하여야 한다.

4. Ipriflavone

Flavonoid는 가장 흔한 식물대사물질의 하나로써 과일, 야채, 음료수 등의 음식에 널리 존재한다. Flavonoid의 근본적 구조는 flavone nucleus이다. 이 flavonoid 중 여성호르몬의 성질을 가지고 있는 대표적인 것으로 flavone, isoflavone, coumestans이 있다. Ipriflavone (IP)은 isoflavone유도체로써 1970년초 IP을 사료로 투여한 쥐, 양, 닭의 뼈에서 칼슘양이 증가

하는 것을 관찰하면서 골다공증의 치료약으로의 사용가능성이 처음으로 시사되었다. 이후 IP는 생체 및 시험관 연구에서 골흡수를 억제시킬뿐 아니라 골형성을 증가시키는 작용도 있음이 보고되었다. 경구로 투여한 IP는 빨리 흡수되며 흡수된 후에는 간에서 7가지의 물질로 대사된다. Ipriflavone의 뼈에 대한 작용은 대사되지 않은 IP와 대사물질에 의한 것으로 설명된다. IP 사용에 대한 임상보고는 많지 않으나 1년간 IP 600mg/d 사용으로 제1형 및 제2형 골다공증환자에서 현저한 골소실율의 감소가 보고된 바 있으며, IP와 1 α 의 병용으로 IP 단독사용시 보다 골소실율을 감소시키는데 있어 더 좋은 효과가 보고된 바 있다. IP의 여성호르몬의 효과는 뼈에만 나타나고 자궁이나 유방등의 다른 장기에는 없는 것으로 밝혀져 여성호르몬의 금기증이 있는 환자에서 사용이 가능하며, IP와 적은 용량의 여성호르몬을 병용하여 충분한 여성호르몬의 효과를 기대할 수 있겠다. 또한 IP는 진통효과도 있어서 척추 골절로 인한 동통이 있는 환자에서 진통제의 용량을 감소시킬 수 있다. 골다공증의 예방 및 치료에 얼마나 효율적으로 사용될 수 있는지는 보다 장기간의 임상결과를 기다려 보아야 하겠다.

5. 칼슘과 비타민D

적당한 칼슘섭취는 골소실 특히 피질골의 소실을 방지하는데 도움을 준다. 일일 필요량은 폐경 전 성인에서 1,000mg이며, 이외는 모두 1,500mg이 필요하다. 폐경후 여성에서 여성호르몬을 복용하고 있는 사람은 1,000mg이면 충분하다.

칼슘 흡수를 증가시키기 위해서 또는 비타민 D가 부족한 사람에서 비타민 D제제를 단독으로 또는 칼슘과 함께 사용할 수 있다. 사용가능한 제제로는 비타민 D₂(ergocalciferol), Dihydro-tachysterol, 25hydroxyvitamin D(25OHD, calcifediol), 1 α hydroxyvitamin D(1 α D), 1,25dihydroxyvitaminD(1,25(OH)₂D, calcitriol)가 있다. 이들 중 1,25(OH)₂D는 칼슘 흡수

를 증가시키는 작용 외에도 여러가지 호르몬의 생성, 분비를 조절하고, 세포의 증식과 분화에 관여함이 밝혀지고 있다. 즉 조골세포, 파골세포의 증식과 분화에도 관여함이 밝혀지고 있는데 이러한 작용이 실지로 어떻게, 얼마나 골다공증 치료에 도움이 되는지는 아직 확실치 않지만 일부는 관여하지 않나 생각된다. 이러한 것을 뒷바침하는 예로 골절을 동반한 골다공증 환자에서 1,25(OH)₂D 1.0 μ g/d를 투여하면서 수년간 골절율을 관찰한 결과 단지 칼슘흡수를 호전시킴으로서 기대할 수 있는 것 보다 그 이상으로 골절율이 감소되는 것이 보고되었다. 다른 비타민D 제제보다 1,25(OH)₂D 사용시 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증이 더 흔히 동반되므로 정기적으로 혈청 및 소변의 칼슘을 측정하여 용량 조절이 필요할 뿐더러 과도한 칼슘 섭취를 피하는 것이 좋다.

II. 골형성 촉진제

1. 불 소

불소는 직접 조골세포의 증식을 증가시켜 골형성을 촉진시킨다. 불소가 사람에게서 골다공증의 치료약으로 시도되기 시작한지 30년이 지난 1990년에 이르러 불소(sodium fluoride) 치료는 용량과 사용된 기간(적어도 6년까지)에 비례하여 수주골 특히 척추골량이 현저히 증가되거나 피질골량은 오히려 감소되고, 현저히 증가된 척추골량에도 불구하고 척추골질의 빈도는 감소되지 않음이 보고되었다. 이러한 이유는 분명히 밝혀지지는 않았지만 불소가 침착된 골(fluoroapatite)이 생체역학적으로 기능이 떨어지거나 또는 골다공증에서 이미 골이 연결성을 잃고 조각이 나있는 상태(fragmentation)라면 불소에 의해 남아있는 골의 두께가 증가된다 하더라도 골조각과 골조각사이의 연결성이 회복되지는 않으므로 골절빈도를 줄일 수 없지 않나 생각된다. 그러나 최근 불소의 용량을 감소하거나(불소이온 1일 10-20mg), 간헐적

으로 사용하면 만족할만한 골량의 증가와 함께 골절율이 감소되는 좋은 결과가 보고되어 기대가 되는 약물치료로 인정되고 있는 추세이다. 불소사용에 대한 또 다른 문제점은 불소치료에 대한 반응이 다양하여 환자의 30-40%에서는 골량의 증가가 거의 관찰되지 않는다는 것이다. 약물사용전 반응유무를 미리 알 수 있는 검사방법은 없으나 치료후 alkaline phosphatase activity가 증가하지 않는 사람은 골량의 증가도 보이지 않는다는 보고가 있다.

2. 부갑상선호르몬(PTH)

최근 부갑상선호르몬이 골형성을 촉진하는 약물로 큰 기대를 모으고 있으며 동물 및 임상실험이 활발히 진행되고 있다. 이는 부갑상선기능항진증 환자에서 흔히 골다공증이 동반되는 것과 상반되는 소견으로서 왜 이러한 상반된 결과가 일어나는지 하는 의문은 오래동안 지속되다가 최근에서야 다소 설명이 되고있다. 부갑상선 기능항진증에서처럼 부갑상선호르몬이 지속적으로 높게 유지되면 조골세포에서 IL-6등의 사이토카인 생성이 증가되면서 파골세포의 활동이 증가되어 골소실이 발생한다. 그러나 적당량의 부갑상선호르몬을 간헐적으로 투여하면 조골세포에서 오히려 IGF-I, II와 같은 성장인자의 생성이 증가됨으로서 조골세포에 의한 골형성이 증가되는 것으로 설명되고 있다. 난소제거로 골소실이 빠르게 진행되는 쥐에서 부갑상선호르몬을 간헐적으로 투여한 결과 골소실을 방지 할 뿐더러 이미 소실된 골량도 회복되며, 더 나아가 여성호르몬 등의 다른 골다공증치료제로 기대할 수 없는 골미세구조의 호전도 관찰되는 좋은 효과를 보이고 있다. 이러한 효과는 주로 소주골에서 관찰되며 피질골은 변화가 없거나 다소 감소된다. 부갑상선호르몬이 실험적으로 사람에게 이용되기는 hPTH 합성이 가능해진 1970년 중반부터이나 아직까지 충분한 경험이 보고되지는 못하고 있다. 그러나 심각한 부작용은 없는 것으로 여겨진다.

Ⅲ. 결 론

골형성촉진제의 사용이 용이해질때까지는 이미 골절한계치 이하로 골밀도가 감소된 골다공증환자에서 골절을 방지할 수 있는 치료는 없다고 해도 과언이 아니다. 이러한 실정에서는 골다공증이

생기기 전에 예방에 힘쓰는 것이 중요하다. 향후 수년내에 골다공증의 치료약물에 큰 변화가 기대되며 즉, Bisphosphonate 및 불소제제의 사용이 증가되고 반면에 여성호르몬제제의 사용은 다소 감소될 것으로 생각된다.