

골다공증의 진단과 치료

문준성 · 원규장

영남대학교 의과대학 내과학교실

The Diagnosis and Treatment of Osteoporosis

Jun Sung Moon, Kyu Chang Won

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Osteoporosis, a disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue leading to enhanced bone fragility and fracture risk, is a major public health problem. The diagnostic methods for osteoporosis include simple radiography, bone scan, DXA (Dual energy X-ray Absortiomerty) and biochemical markers of bone turnover. Optimal treatment and prevention of osteoporosis require modification of risk factors, particularly smoking cessation, adequate physical activity, and attention to diet, in addition to pharmacologic intervention. The estrogens and raloxifene both prevent bone loss in postmenopausal women, and the estrogens probably also decrease the risk of first fracture. There is good evidence that raloxifene prevents further fractures in postmenopausal women who already have had fractures and some evidence that estrogen does as well. Bisphosphonate prevents bone loss and reduces fractures in healthy and osteoporotic postmenopausal women and in osteoporotic men as well. Risedronate is more potent and has fewer side effects than alendronate and reduces the incidence of fractures in osteoporotic women. Calcitonin increases bone mineral density in early postmenopausal women and men with idiopathic osteoporosis, and also reduces the risk of new fractures in osteoporotic women. All of the agents discussed above prevent bone resorption, whereas teriparatide and strontium increase bone formation and are effective in the treatment of osteoporotic women and men. New avenues for targeting

osteoporosis will emerge as our knowledge of the regulatory mechanisms of bone remodeling increases, although issues of tissue specificity may remain to be addressed.

Key Words: Osteoporosis

서 론

골다공증은 골의 강도가 손상됨으로 골절의 위험이 높아지는 골격질환이며, 골의 강도는 일차적으로 골밀도와 골의 질의 조합으로 결정된다.¹⁾ 골다공증은 각종 내분비질환과 소화흡수장애질환, 영양소 결핍, 식생활 습관, 약물, 에스트로겐의 부족, 그리고 노화에 따른 변화 등이 원인으로 알려져 있다. 골다공증은 사회의 고령화에 따라 유병률이 점차 증가하고 있으며 병적 골절로 인한 삶의 질 저하와 사망률의 증가가 막대한 의료, 비의료 비용 및 생산성 손실을 가져오므로 조기진단과 치료가 중요하다. 저자 등은 골다공증의 진단 및 약물 치료에 대해서 주로 살펴보고자 한다.

골다공증의 진단

임상진단

골다공증은 골절이나 2차적인 구조적 변화가 동반되기 전에는 아무런 증상이 없다. 골다공증의 임상 증상은 골절이 발생하기 이전에는 나타나지 않지만 그 전에 이미 신체적인 변형과 척추 골격 등의 미세한 해부학적 변화로 급성 및 만성 통증이 나타날 수 있다. 합병증이 동반되지 않은 골다공증 환자는 대부분 아무런 증상이 없지만 골성 통증 특히 등과 허리에 통증을 호소할 수도 있다.

방사선학적 진단

1. 단순 방사선 소견

단순 방사선사진은 이중에너지 방사선 흡수계측법(dual energy X-ray absorptiometry: DXA)과 같은 더욱 정확한 방법의 유용성 때문에 골다공증의 진단에는 사용되지 않지만, 진행된 질환에서 방사선사진은 골결핍이나 골절을 보이고, 이환된 골의 피질이 얇아지고 골소주 모양이 거칠어진다.²⁾

2. 골 주사 검사(bone scan)

골다공증의 합병증으로 나타나는 척추압박골절이나 부전골절(insufficiency fracture) 등의 진단에 방사선학적 소견을 보완하기 위하여 골 주사 검사가 흔히 사용된다. 방사선학적으로 이상이 관찰되지 않는 미세골절에 의한 요통 환자에서도 골 주사 방사성 제제의 이상 집적을 흔히 볼 수 있다. 전신 골 주사 검사는 요추의 이상 소견 이외에 대퇴골, 손목, 늑골, 치골 등의 병변을 일목요연하게 진단할 수 있다. 또한 골절에 동반될 수 있는 골수염이나 예상하지 못한 임상 병변의 발견에도 도움이 된다. 골 주사 검사에서 척추압박골절로 나타난 섭취증가가 대개 18~24개월에 소실된다고 알려져 있어서, 골절의 발생 시기를 짐작할 수 있는 유용한 방법이다.

3. 전산화 단층촬영(CT)

골량을 정량적으로 측정하는 정량적 전산화

단층 촬영(quantitative CT)은 골다공증의 진단과 치료 과정 중에 이용한다. 그러나, 고식적인 전산화 단층촬영(CT)은 골다공증의 진단 목적으로 이용되지는 않으나, CT는 방사선을 이용하여 영상을 획득하는 만큼 단순 방사선 사진에서 관찰할 수 있는 소견, 즉, 골음영의 감소, 골소주의 변화, 골절에 의한 형태 변화 등을 볼 수 있다.

4. 자기공명영상(MRI)

골다공증의 합병증으로 나타나는 척추압박 골절이나 부전골절(insufficiency fracture) 등의 진단에 있어 MRI는 이들을 민감하게 발견할 수 있으며, 양성과 악성의 구별, 급성과 만성 구별 등에 유용하게 쓰일 수 있다. 골다공증으로 인한 부전 골절이 잘 생기는 골반 부위는 천장관절에 인접한 천골, 치골 결합 주위, 장골의 내측선 부위, 비구 상부 등인데, 치골 결합 주위에 발생할 때는 MRI에서 악성 종양과 비슷한 소견을 보일 수 있으나, 다른 부위에서는 일반적으로 T1강조 영상에서는 저신호 강도의, T2강조 영상에서는 고신호 강도의 선 모양의 신호 강도 변화로 보인다.

골밀도 측정법

1. 골밀도 평가 방법의 종류와 장단점

골밀도의 정량적 측정법으로 현재 임상에서 이용되는 방법은 방사선 흡수법(radiographic absorptiometry, RA), 이중에너지 방사선측정법(dual energy X-ray absorptiometry, DXA), 정량적 전산화단층촬영(quantitative computed tomography, QCT/peripheral QCT, pQCT), 정량적 초음파(quantitative ultrasound, QUS)와 정량적 자기공명영상(QMR) 등이다.

1) 이중에너지 방사선흡수법 (DXA)

DXA의 원리는 방사선이 인체를 투과할 때 투과물질의 방사선투과율(흡수량)의 차이를 측정함으로써 투과물질의 밀도를 산출하는 방식을 이용한다.³⁾ 요추 측면에서의 자료 수집은 해면골 위주의 골밀도 측정이 가능하기 때문에 폐경기 전후의 나이에 따른 골량 감소의 조기 검출에 사용되나 피검자를 측면으로 눕혀 측정해야 하므로 위치에 따른 재현성이 좋지 않기 때문에 전후면 측정법보다 정밀도가 나쁘다. 골돌기체, 대동맥 석회화 부위, 퇴행성 척추관절 돌기의 증식, 척추간판 협착과 바리움등의 장내 조영제의 존재 등도 실제의 골밀도보다 높은 값을 보이게 하는 요인으로 분석과 판정에 주의를 요한다. 이런 교란변수를 줄이고 피검자를 검사대에 바로 누운 상태로(앙와위) 요추 측면에서의 자료수집이 가능한 DXA장치가 개발되었다. 즉, 회전 C-arm을 장착하여 바로 누운 자세로 요추 전후방향에서의 자료수집을 행한 후 선원과 검출기를 피검자의 측방에 위치시켜 측방향에서의 자료수집이 가능해졌다. 이 방식으로 측정의 정밀도가 개선되었으나 특수한 경우를 제외하고는 주로 전후면 측정을 사용한다. DXA로는 전후요추, 대퇴골, 전신의 골밀도 이외에 측면요추, 전완골부, 종골 등 거의 모든 골의 골밀도 측정이 가능하다. 대퇴골에서는 대퇴경부, 대전자(greater trochanter), 전체 대퇴골, Ward 부위 등에서 골밀도를 정하는데, 해면골이 풍부한 Ward 부위는 예민하지만 다른 곳의 골밀도치보다 범위가 작은 탓에 정밀도가 낮아서 진단의 기준으로는 적합하지 못하다.⁴⁾

2) 정량적 전산화단층촬영 (QCT/pQCT)

QCT는 복부 CT촬영과 동일한 요건으로 피검자를 주로 수산화인회석(hydroxyapatite)으로 구성된 골밀도측정용 팬텀 위에 놓여서 촬영한다. QCT에서 골밀도의 측정단위는 3차원적 정량을 하므로 단위체적당의 g수, 즉 g/cm^3 이다. QCT의 측정 부위는 해면골 부위에 관심영역(Region of interest, ROI)을 설정하는 것이 많다. 보다 나은 재현성을 얻기 위하여 항상 면적이 $200\sim 300\text{ mm}^2$ 정도의 장방형이고 최대 ROI에 대한 비율이 $50\sim 70\%$ 가 되는 것이 요망되며, 특히 ROI를 작게 하면 오차가 대단히 클 가능성이 있어서 좋지 않다. Single energy (SEQCT)와 dual energy(DEQCT)의 두 가지 방법이 이용되며, DEQCT는 SEQCT에 비해 정밀도가 10%가량 높지만 비용과 방사선피폭량 때문에 일반적으로 적용되지 않고, SEQCT가 보편적으로 쓰인다.

2. 골밀도 결과의 해석방법

골밀도치는 나이, 성별, 종족 간의 정상 평균치와 비교해서 해석되는 것이 일반적이다. Z-score는 특정인의 결과와 성별, 나이별 정상 평균치와의 차이를 정상치의 표준편차로 나누어서 나타내는 숫자이다. 한편 T-score는 특정인과 젊은 어른들의 정상 최대 골밀도치와의 차이를 정상 골밀도치의 표준편차로 나누어 얻어내는 숫자이다. 소아 연령층과 폐경 전 여성, 그리고 50세 이전의 남성에서는 Z-score를 사용하는 경향이 있으며, 나머지는 T-score를 주로 이용한다. 이 T-score를 성인여성에서 적용하면, 1) 정상은 -1 이내의 T-score, 2) 골결핍 혹은 낮은 골밀도 군은 -1에서 -2.5 이내의 T-score, 3) 골다공증은 -2.5 이하의 T-score, 4) 심한 골다공증은 -2.5 이하의 T-score를 보

이면서, 동시에 한 부위 이상의 비외상성 골절(fractility fracture)이 동반될 때이다.

생화학적 골표지자

임상에서 골교체율을 쉽게 평가할 수 있는 방법이 없었으나, 최근 비관혈적이고 저렴하며 쉽게 측정할 수 있는 여러 가지 생화학적 표지자들이 많이 개발되어 임상에서 쉽게 활용 가능하게 되었다. 대부분의 생화학적 골표지자들은 골흡수를 관장하는 파골세포나 골형성을 관장하는 조골세포에서 분비하는 효소이거나, 골흡수 및 골형성 과정에서 유리되는 골의 기질 성분들로서 혈액이나 소변에서 측정한다. 아래에서는 임상에서 많이 사용되고 있는 생화학적 골표지자들을 정리하였다(Table 1). 이 표지자들을 측정함으로써 대사성 골질환의 병태생리를 파악하는 데에 도움을 줄 수 있으며, 임상적으로는 골소실 속도와 골다공증 치료에 대한 평가 등에 이용될 수 있으나, 일반적으로 생화학적 표지자를 골다공증을 진단하거나 골밀도를 예측하기 위하여 측정하는 것은 바람직하지 않으며, 오히려 골밀도를 직접 측정하는 것이 훨씬 효율적이다. 골다공증의 위험요인을 가지고 있는 환자에게서 빠르고 간편하게 측정할 수 있는 생화학적 골표지자들이 많이 개발되고 있으며, 골밀도가 정적인 지표인 것에 반해 생화학적 골표지자들은 동적인 정보를 제공한다. 점에서 의의가 있다. 현재 명확하게 생화학적 골표지자들이 임상적으로 활용성이 있을 것으로 생각되는 부분은 치료제의 효과를 모니터링하는 것이며, 골절 위험을 예측하거나 치료제를 선택하는 것 등에 활용되기 위해서는 향후 추가 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.⁵⁾

Table 1. Biochemical markers of bone metabolism

Resorption markers	
Urine	Hydroxyproline
	Free and total pyridinoline
	Free and total deoxypyridinoline
	N-telopeptide of collagen cross-links
	C-telopeptide of collagen cross-links
Serum	Cross-linked C-telopeptide of type I collagen
	Tartrate-resistant acid phosphatase
	N-telopeptide of collagen cross-links
	C-telopeptide of collagen cross-links
Formation markers	
Serum	Bone specific alkaline phosphatase
	Osteocalcin
	Carboxyterminal propeptide of type I collagen
	Aminoterminal propeptide of type I collagen

골다공증의 치료

골다공증 치료제는 골흡수억제제(antiresorptive drug)와 골형성자극제(formation stimulator)로 나눌 수 있다. 골흡수억제제로는 칼슘, 에스트로겐, 칼시토닌, 비스포스포네이트(bisphosphonate), 비타민 D 등이 있으며, 골흡수를 억제하여 골교체율을 감소시킨다. 골흡수와 골형성은 밀접하게 연결되어 있기 때문에 골흡수억제제 사용 후 개월 후 새로운 평형상태에 도달하면 골형성도 감소하게 된다. 골량을 증가시키는 골형성자극제로는 현재 부갑상선 호르몬이 유일하며 최근 strontium ranelate가 추가되었다.

칼슘 및 비타민 D

1. 칼슘 제제

충분한 칼슘의 섭취는 칼슘 부족을 보충하여 주고, 부갑상선호르몬의 분비를 억제하여

골흡수에 의한 골량 감소를 줄여주는 효과가 있다. 최고골량이 형성되는 시기인 청소년기와 20~30대의 적절한 칼슘 섭취는 최고골량을 유지시켜 주고, 노인에서는 칼슘 흡수가 저하되어 있으므로 충분한 양의 칼슘을 공급하는 것이 골소실을 지연시켜 골다공증의 발생을 예방하는 데 도움이 된다.^{6,7)} 또한 폐경기 이후 여성에서 estrogen과 병용하면 골소실을 보다 효과적으로 예방할 수 있는 것으로 되어 있다.⁸⁾ 칼슘의 적절한 섭취량에 대하여 미국 NIH Consensus Conference on Osteoporosis에서는 남성 및 폐경기 이전의 여성이나 estrogen 치료를 받고 있는 여성에서는 하루 1,200 mg을, 폐경기 이후의 여성에서는 하루 1,500 mg의 칼슘 섭취를 권장하고 있다. 우유와 낙농제품의 섭취가 권장되며, 서구인에 비하여 우유나 낙농제품의 섭취가 적은 한국인에서는 식사만으로 칼슘 섭취가 모자라는 경우가 많은데, 이

러한 경우에는 경구 칼슘 제제의 공급이 필요하다. 주의할 점은 필요 이상의 칼슘을 섭취할 경우 칼슘 배설의 증가로 인하여 요로결석이 발생할 수 있으므로 요로 결석의 병력이 있는 경우 주의를 요하며 소변의 칼슘 배설량은 하루 100~250 mg으로 유지하는 것이 좋다.

2. 비타민 D

비타민 D는 주로 피부에서 자외선에 의해 생성되거나 음식을 통해서 섭취됨으로써 비타민 D를 얼마나 흡수하는 것이 좋다고 단정하는 것은 어렵다. 적절한 비타민 D 섭취량으로 일일 200~400 IU가 권고되었고 임신-수유부에서만 600 IU 이상의 비타민 D가 적당하다고 하였으나 혈중 PTH의 상승을 적절히 억제할 수 있는 효과를 나타내려면 일일 800 IU까지도 필요할 것으로 보인다. 최근 64,000명을 대상으로 한 무작위 연구에서 비타민 D를 하루 800 IU 이상 복용시 50세 이상의 남녀 모두에게서 골절을 12 % 감소시켰다.⁹⁾

골흡수 억제제(Antiresorptive)

현재 임상에서 많이 사용되고 있는 골다공증의 치료제는 대부분이 골흡수 억제제로서, 골흡수를 억제하여 골교체율(bone turnover rate)을 낮추는 것이 주된 작용으로 기대되는 효과는 골소실률을 낮추는 것이다. 골흡수와 골형성은 밀접하게 연결되어 있기 때문에 골흡수 억제제 사용 수 개월 후 골형성도 감소되어 새로운 평형상태에 도달하게 된다. 따라서 새로운 평형상태가 이루어지기 전에는 약간의 골형성이 증가되나 이후에는 골형성의 증가는 없이 골소실률만 감소되게 된다. 이러한 효과는 골교체율이 증가되어 있을 때 현저하다. 그러

나 골량이 증가되지 않더라도 골절률이 현저히 감소되는 것이 증명되었으며, 이는 아마도 골의 질 또는 미세구조의 호전에 의한 것으로 생각된다. 주로 사용되는 약제로는 estrogen, calcitonin, bisphosphonate, raloxifene 등이 있다.

1. Estrogen

여성에서 폐경기 이후에 골소실이 급격히 증가되므로 estrogen은 폐경기 여성에서 골소실을 방지하기 위한 가장 효과적인 약제 중의 하나이다. Estrogen이 골흡수를 억제하는 정확한 기전은 아직 분명히 밝혀져 있지 않으나 조골세포에 작용하여 파골세포를 활성화시키는 interleukin-6의 분비를 억제함으로써 파골세포의 활성을 억제하는 것으로 생각되고 있다.¹⁰⁾ 뿐만 아니라 estrogen은 혈중 1,25(OH)2D 농도를 높이고 장에서의 칼슘 흡수를 증가시키는 효과도 있는 것으로 보고되어 있다.¹¹⁾ 호르몬 대체요법이 요골, 전완부, 대퇴골에서 골밀도를 증가시킬 수 있다는 증거는 이미 많은 연구를 통해 입증된 바 있다. 대표적인 연구들로는 Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) trial, Women's HOPE study 등이 있고 최근 Osteoporosis Research Advisory Group에서 발표한 meta-analysis에서도 일관된 결과가 도출되었다.¹²⁾ 한편, WHI 연구 결과는 심혈관계 질환 및 유방암에 대한 위험이 입증됨으로 해서 주목을 받은 연구이나 골다공증의 치료 효과를 처음으로 입증한 대규모 무작위 대조 시험이기도 하다.¹³⁾

2. Calcitonin

칼시토닌은 32개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로서 갑상선의 C 세포에서 생성되며, 파

골세포에 직접 작용하여 골 흡수를 강력히 억제시킨다. 연어 칼시토닌이 사람 칼시토닌보다 작용이 더 강하고 작용시간이 길어서 주로 사용되며 뱀장어 칼시토닌 제제도 사용되고 있다. 연어 칼시토닌 100 IU/day를 근육주사 또는 비강분무로 사용하며, 비강분무제는 동량의 주사제에 비해 40%의 효과를 나타내고 환자 자신이 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있으므로 사용이 증가하고 있다. 용량은 일일 200 IU을 투여하였을 때 골밀도에 대한 효과가 가장 커서 최소한 일일 200 IU을 사용하여야 하는 것으로 의견이 모아지고 있다.

여러 연구에서 칼시토닌 투여 후 관찰된 골밀도의 증가폭은 대개 2%를 넘지 않으며 PROOF 연구에서도 1.5%정도로 대개 투여 후 1년째까지 증가하였으나 그 이후로는 4년까지 더 이상의 증가가 관찰되지 않았다.¹⁴⁾ 칼시토닌의 또 다른 효과 중의 하나는 진통효과로서 골다공증 환자에서 요추의 압박골절이 있을 때 통증을 경감시켜 주므로 유용하지만 골절 초기에 사용해야 효과가 크며, 투여 후 1~2주에 효과가 없으면 효과가 없는 것으로 판정하여야 한다. 칼시토닌 치료의 문제점은 주사 혹은 비강분무를 하여야 한다는 점과 장기간 사용시 내성이 생길 수 있으므로 몇 개월씩 휴식기간이 필요하다는 것이다.

3. Bisphosphonate

비스포스포네이트는 pyrophosphate의 유사체로서, P-C-P 결합으로 대치되어 있어 효소에 의해 쉽게 가수 분해되지 않기 때문에 체내에서 오래 작용할 수 있다. Bisphosphonate가 작용하는 기전은 최근에 많이 연구가 되었는데, pyrophosphate와 구조적으로 유사한

etidronate, clodronate, tiludronate 등과 측부사슬에 nitrogen을 포함한 amino-bisphosphonate가 서로 다른 작용기전을 지니고 있다고 한다. 즉, pyrophosphate와 유사한 bisphosphonate는 세포 내에서 가수분해되지 않는 ATP analogue를 형성하여 세포에 toxic effect를 나타내는 반면 amino-bisphosphonate는 파골세포 내에서 mevalonate pathway를 억제하여 결국 small GTPas의 prenylation에 필요한 farnesyl-diphosphonate, 혹은 geranylgeranyl-diphosphonate 합성을 방해하는 것으로 알려져 있으며 이는 궁극적으로 파골세포의 활성 감소와 세포 사멸을 초래한다고 한다. 임상적으로 Paget's disease나 악성 종양에 의한 고칼슘혈증의 치료에 이용되어 왔으며, 골다공증의 치료에도 유용한 약제로 사용되고 있다. 가정 먼저 사용되기 시작한 Etidronate는 400 mg/day로 2주간 투여하고 13주간 calcium carbonate 500 mg/day를 교대로 투여하는 주기적 요법을 할 경우 골석회화의 감소없이 척추 골량이 증가되고 척추골절률이 감소되는 것으로 보고되어 있다.¹⁵⁾ Etidronate 사용시 주의할 점은 위장관에서의 흡수율이 1~9%로 매우 낮고, 칼슘이나 유제품과 병용하면 더욱 흡수가 억제되므로 반드시 공복에 물과 함께 복용하는 것이다. 새로이 개발된 소위 2세대 비스포스포네이트 계통의 약제 중 가장 대표적인 alendronate는 폐경 후 골다공증 환자에게 투여시 3년간 요추에서 8.8%, 대퇴골의 경우 5.9%의 골밀도 증가를 가져왔고 척추 및 고관절 골절의 빈도도 약 50%정도 감소시키는 것이 입증되었다.¹⁶⁾ 현재 폐경 후 골다공증의 치료, 예방 및 스테로이드에 의한 골다공증 치료에 대해 FDA의 승인을 받은 상태이다. Risedronate는 3세대

비스포스포네이트 약제로서 alendronate보다 강력하여 일일 5 mg이 치료 용량이며, 치료 시작 후 6개월부터 골밀도 증가가 나타난다. 미국 및 캐나다에서 시행된 Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT Studies)에 따르면 최소한 1개 이상의 척추골절을 지닌 폐경 후 여성 2,458명에게 5 mg씩 3년간 투여시 요추 및 대퇴골 경부 골밀도가 각각 5.4%, 1.6% 증가하였다고 한다.¹⁷⁾ 비스포스포네이트 제제는 강력한 골흡수 억제작용이 있어 장기간 사용시 골의 질에 좋지 않은 영향을 미칠 것이 우려되었다. Alendronate를 10년간 투여한 결과 지속적으로 골밀도가 증가하는 한편 골절 예방 효과도 지속되었다고 하였으나 최근 6년간 pamidronate 투여 후 osteopetrosis 발생예가 보고되었으며, 3~8년 동안 alendronate를 투여 받았던 9명의 환자들에서 자발적 비척추골절이 발생되었고 골절 융합이 지연되었으며 조직검 사상 골형성 지표가 심히 억제되어 있음이 보고되어 장기간의 비스포스포네이트 투여의 안전성에 의문이 제기되었다. 경구로 투여하는 약제의 경우 가장 문제가 되는 것은 위장관 증상으로 오심, 구토, 소화불량 등이 있을 수 있고 amino-bisphosphonate 의 경우 식도염을 유발할 수 있어서 큰 컵으로 한 컵 이상의 맹물과 함께 복용하고 적어도 30분에서 1시간 이상 눕지 않도록 하는 것을 권하여야 한다.

심한 위장관계 질환 또는 장기간의 앓은 자세를 취할 수 없거나 공복 상태를 유지할 수 없는 환자들을 대상으로 정맥투여가 가능한 비스포스포네이트 약제로는 ibandronate, pamidronate, zoledronate가 있다. 경구 및 정맥투여가 모두 가능한 ibandronate는 정맥투여 약제로는 유일하게 미국 식품의약청에서 골다공증 치료제로

승인을 받았고, 국내에서는 매 월 150 mg 경구투여 및 3 mg 정맥투여 제제가 시판되고 있다. 낮은 골밀도(T-score \leq -2.0)를 갖고 1개 이상의 요추골절이 있는 폐경 후 여성 2,946명에게 ibandronate를 3년 동안 매일 2.5 mg 또는 간헐적으로 20 mg을 투여(3개월 마다, 격일로 12번 투여)한 두 군 모두에서 위약군보다 골밀도 증가, 골교체를 표지자 감소, 새로운 임상적 혹은 방사선적 요추골절 위험 감소 등이 나타났다.¹⁸⁾ 비-척추골절의 전체 발생률은 낮았지만, ibandronate가 비-척추골절을 감소시키는 효과는 없었다. 단지, 대퇴골 경부에 심한 골다공증(T-score $<$ -3)을 갖는 여성의 사후분석에서는 비-척추골절이 감소하였다. Zoledronate는 가장 강력한 비스포스포네이트 약물로써 장기간 골에 잔류하며 중양, 다발성 골수종, 고형암의 골전이 등에 의한 고칼슘혈증의 치료를 위해서 정맥투여하는 것으로 공인된 약물이다. 낮은 골밀도를 갖는 폐경 후 여성 351명에게 1년동안 zoledronate를 정맥 투여한 군이 위약군보다 골밀도가 높아서 요추골은 4.3~5.1%, 대퇴골 경부는 3.1~3.5%의 차이를 보였으며, 골흡수 지표는 모든 zoledronate군에서 감소하였고, 12개월째 까지 계속 억제되었다.¹⁹⁾ 하악골 골괴사(ostonecrosis of jaw)는 pamidronate나 zoledronate를 정맥으로 투여한 환자에서 주로 발생하지만, 드물게는 경구 비스포스포네이트 투여 후에도 발생할 수 있다. 하악골 골괴사의 위험인자로는 비스포스포네이트 외에도 최근의 발치, 치아 감염, 외상 등이 있으며, zoledronate와 골괴사 사이의 관계에 대한 가설로는 골재형성에 대한 강력한 억제가 저작이나 발치에 따른 생리적 스트레스에 의해 발생하는 골재형성과 회복에 대한 증가된 요구를

방해하기 때문인 것으로 설명하고 있다.²⁰⁾

4. SERM(Selective Estrogen Receptor Modulator)

에스트로젠은 골밀도 증가 및 골절예방 효과 이외에도 폐경 후 증상개선, 심혈관계 보호효과 등으로 아직까지 폐경 후 골다공증 치료에 있어 표준 치료법으로 인식되고 있다. 그러나 유방암, 자궁내막암 혹은 자궁내막종의 발생 가능성에 대해서는 아직까지 논란이 많은 실정이다. 에스트로젠의 수용체가 존재하는 조직 중 일부 조직에서는 에스트로젠의 협력제(agonist)로 일부에서는 에스트로젠의 길항제(antagonist)의 역할을 하는 소위 SERM(Selective Estrogen Receptor Modulator)이 개발되어 관심이 고조되고 있다. 이에 속하는 약제로는 유방암 환자의 호르몬 항암요법으로 이미 잘 알려진 tamoxifen과 raloxifen, torenifene 등이 있다. Raloxifene은 골다공증의 치료를 위해 처음으로 전 세계적으로 사용된 SERM으로 골 조직에서는 에스트로겐효현제, 유방이나 자궁 내막에서는 에스트로젠 길항제로 작용하는 bezothiophene계의 물질이다. 미국 식약청은 폐경 후 골다공증의 예방제로 1997년에, 골다공증 치료제로 1999년에 각각 그 사용을 허가하였다. Raloxifene 투여에 의해 골밀도의 증가 폭이 크지 않음에도 불구하고 골절률을 큰 폭으로 감소시키는 현상은 결국 raloxifene 투여에 의한 골밀도의 증가는 골절률을 감소시키는 데 일부만 기여하였을 것이라는 것을 시사한다. 실제로 로지스틱회귀분석을 이용하여 대퇴골 골밀도의 증가가 척추골절 위험 감소에 미치는 영향을 분석한 결과 골밀도의 증가는 골절 위험률 감소의 4%만을 설명할 수 있다고 한다.²¹⁾ 이러한 현상을 설명하기 위해 최근

“골의 질”개념이 등장하였는데, 즉 raloxifene은 골밀도는 별로 크게 증가시키지 않으면서도 소위 골의 질을 개선시켜서 골의 강도를 증가시키고 그 결과 골절의 위험을 감소시킨다는 것이다. 골의 질을 결정하는 요인들로는 골교체율, 무기질화, 미세손상의 축적 등이 알려졌으며 raloxifene이 골교체율을 지나치게 억제하지 않으며 골밀도를 증가시킴으로써 골절 위험을 감소시키는 것으로 이해하고 있다.¹²⁾

골형성 자극제(Bone Formation Stimulator)

골밀도가 골절역치 이하로 이미 감소되어 있는 환자들에서는 골흡수 억제제만으로는 골절 위험도를 낮출 수 없기 때문에 골량을 골절역치 이상으로 증가시켜 주어야 한다. 또한 골교체율이 낮은 골다공증 환자에서는 골흡수 억제제가 별로 효과가 없고, 골형성을 증가시키는 치료가 필요하다.

1. 부갑상선 호르몬(PTH)

부갑상선 호르몬이 부갑상선 기능항진증에서 보는 바와 같은 골흡수 작용만 있는 것이 아니라 골형성을 촉진시킬 수도 있다는 것은 70여년 전에 처음으로 알려지게 되었으며 후에 알려진 것은 부갑상선 호르몬의 골형성 촉진작용은 높은 농도의 부갑상선 호르몬에 일시적으로 노출될 때에 나타나고 지속적으로 고농도에 노출될 경우 소실된다는 것이었다. 지속적으로 부갑상선 호르몬이 높게 유지될 경우 부갑상선 기능항진증에서와 같이 혈청 칼슘이 증가하고 골흡수가 증가하게 된다. 한 가지 호르몬이 어떤 경우에는 골에 동화작용을 나타내고 어떤 경우에는 이화작용을 나타내는 현상은 매우 흥미로우며 각각 다른 기전으로 상반되는 효과를

나타냄이 알려져 왔는데, 골형성 촉진작용은 주로 기질성장인자를 통하거나 인슐린양성장인자(IGF-1)를 통해 나타내는 것으로 알려졌다.²¹⁾ Neer²²⁾ 등은 척추골절이 있는 1,600여 명의 폐경후 여성을 대상으로 부갑상선 호르몬을 일일 20 mg 혹은 40 mg씩 인슐린 펜과 같은 기구를 이용하여 피하주사 하였는데 부갑상선 호르몬 투여군이 대조군에 비해 척추골절과 비척추골절의 상대 위험도가 각각 33%, 47% 감소되었다. 다발성 골절의 경우도 77~86% 감소시키는 것으로 나타났으며 골밀도의 증가도 부갑상선 호르몬 일일 20 mg과 40 mg 투여시 요추는 각각 9.7%, 13.7 % 증가하였고 대퇴골 경부도 2.8%, 5.1% 증가하였다. 그러나 요골 간부(radial shaft)에서는 대조군에서 1.3 % 감소한데 비해 20 mg 군과 40 mg 군에서 각각 2.1%와 3.1%($p < 0.001$) 감소하였다고 한다.

2. Strontium

아직까지 strontium ranelate이 어떤 기전으로 작용하는지는 정확히 모르나 strontium 이온이 hydroxyapatite crystal에 침착하는 동시에 표면에 결합하여 파골세포에 의한 골흡수를 억제할 것으로 보인다. 마우스 두개골 세포 배양을 이용한 연구에 따르면 strontium ranelate는 파골 전구세포로부터 파골세포로의 분화를 억제하며 파골세포에 의한 골흡수를 억제하는 한편 조골세포에서는 조골전구세포(preosteoblast)의 replication과 조골세포로의 분화를 촉진하며 조골세포에서는 콜라겐 등을 비롯한 간질 합성을 촉진시킨다고 한다.²³⁾ 폐경 후 골다공증 치료에서 strontium ranelate의 효과를 분석하고자 하는 3상 연구로 SOTI 연구 결과가 최근 New England Journal of Medicine에 발표되

었는데, strontium ranelate 일일 2g 투여는 투여 첫 해에 새로운 척추골절의 발생을 49%, 3년째에는 41%(relative risk 0.59, 95% CI 0.48~0.73) 감소시켰다고 한다.²⁴⁾ 현재까지 strontium ranelate 투여에 따른 심각한 부작용은 보고되지 않았으며 가장 흔한 부작용으로는 설사(6.1%)가 있었는데, 투여 3개월 후에는 대부분 소실되었다고 한다. 혈청 칼슘 농도는 0.20~0.32 mg/dL 낮아지며 인 농도는 0.25~0.37 mg/dL 정도 높아진다고 하나 이 역시 3개월 정도면 안정된다고 한다. 또한 일부 환자에서 정상 상한치의 2배가 넘는 creatinine kinase 수치가 관찰되었으나 근육 증상을 동반하지는 않았다고 한다.

요 약

골다공증은 골밀도와 골의 질로 구성되는 골의 강도가 손상됨으로 골절의 위험이 높아지는 골격질환이며, 최근 유병율이 점차 증가하고 있는 추세이다. 임상적으로 무증상인 경우가 많으며 방사선학적 검사인 단순 방사선 검사, 골 스캔, CT, MRI 등이 골밀도 및 골질의 진단에 유용하다. 골밀도의 정량적 검사로는 이중에너지 방사선 흡수법, 정량적 전산화 단층촬영이 사용되고 있다. 골다공증의 진단은 WHO 기준에 따라 T-score가 -2.5 이하일 경우 진단할 수 있다. 그 외에 생화학적 골표지자들도 진단에 도움이 된다. 골다공증 치료제는 골흡수억제제와 골형성자극제(formation stimulator)로 나눌 수 있는데 골흡수억제제로는 칼슘, 에스트로젠, 칼시토닌, 비스포스포네이트(bisphosphonate), 비타민 D 등이 있으며 골량을 증가시키는 골형성자극제로는 현재 부

갑상선 호르몬이 유일하며 최근 strontium ranelate가 추가되었다. 일일 1200 mg의 칼슘과 800 IU의 비타민 D 섭취가 권장되고 있으며, 폐경기 여성에서 에스트로겐이 효과가 입증되었고 골다공증으로 인한 통증에는 칼시토닌이 효과가 있다. 비스포스포네이트는 폐경 후 골다공증의 치료, 예방 및 스테로이드에 의한 골다공증 치료에 대해 FDA의 승인을 받았다. 폐경 후 골다공증의 치료, 예방에 사용되는 SERM은 골의 질을 향상시킴으로써 골질을 예방한다고 알려져 있다. 골형성자극제인 부갑상선 호르몬이 골질의 위험을 감소시킨다고 보고된 바 있으며, strontium은 최근에 개발된 약제로 3상 연구에서 골질 위험을 감소효과를 보였으나 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001 Feb;285: 785-95.
2. Mayo-Smith W, Rosenthal DI. Radiographic appearance of osteopenia. Radiol Clin North Am 1991 Jan;29(1):37-47.
3. Blake GM, Fogelman I. Bone densitometry and the diagnosis of osteoporosis. Semin Nucl Med 2001 Jan;31(1):69-81.
4. Patel R, Blake GM, Rymer J, Fogelman I. Long-term precision of DXA scanning assessed over seven years in forty postmenopausal women. Osteoporos Int 2000 Jan ;11(1):68-75.
5. The Korean Society of Bone Metabolism. Osteoporosis. 3rd ed. Seoul, Hanmi-Euihak: 2006, p.113-81.
6. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res 1996 Dec;11(12):1961-6.
7. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial[see comments]. Am J Med 1995 Apr;98(4):331-5.
8. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. Am J Clin Nutr 1998 Jan;67(1):18-24.
9. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007 Aug;370:657-66.
10. Kimble RB, Bain S, Pacifici R. The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. J Bone Miner Res 1997 Jun;12(6):935-41.
11. Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1980 Dec;51(6):1359-64.
12. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995 Jan;273(3):199-208.
13. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, Watts NB, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003

- Oct;290(13):1729-38.
14. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Baylink D, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000 Sep;109(4):267-76.
 15. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Yanover MJ, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990 Jul;323(2):73-9.
 16. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Favus M, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov;333(22):1437-43.
 17. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Miller PD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 Oct;282(14):1344-52.
 18. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9.
 19. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2002 Feb;346(9):653-61.
 20. Sook-Bin Woo, John W. Hellstein, and John R. Kalmar. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med*, 2006 May;144:753-761.
 21. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989 Jan;83(1):60-5.
 22. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Mitlak BH, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 May;344(19):1434-41.
 23. Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2003 Mar;14 (Suppl 3):S9-12.
 24. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Reginster JY, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004 Jan;350(5):459-68.