

# 골다공증의 진단과 치료

박 예 수\* | 한양대학교 의과대학 구리병원 정형외과

## Diagnosis and treatment of osteoporosis

Ye-Soo Park, MD\*

Department of Orthopedic Surgery, Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

\*Corresponding author: Ye-Soo Park, E-mail: hyparkys@hanyang.ac.kr

Received September 20, 2012 · Accepted October 10, 2012

Osteoporosis is a common bone disease in postmenopausal women that leads to an increased risk of fracture. In osteoporosis, the bone mineral density (BMD) is reduced, and bone micro- and macroarchitecture deteriorates. Osteoporosis is defined by the World Health Organization as a BMD of 2.5 standard deviations or more below the mean peak bone mass (average of young and healthy adults) as measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Diagnosis of osteoporosis can be made using BMD measurement. The most popular method of measuring BMD is DEXA. In treatment, we can use various exercises and nutritional supplementation, medications, and lifestyle modification for the prevention of fractures.

**Keywords:** Osteoporosis; Diagnosis; Treatment

### 서 론

우리나라의 노령화 추세가 급속도로 빨라지면서 노령화 사회로 진행하고 있다. 이러한 노령화 사회에서는 다양한 질병이 발생 가능하지만 최근 문제가 되고 있는 골다공증에 주의를 기울여야 한다. 뼈는 일생 동안 지속적으로 변하는 장기로 1년마다 10%의 뼈가 교체되고 10년이 지나면 우리 몸의 뼈는 모두 새로운 뼈로 교체된다. 20대에서 30대까지 골밀도가 가장 높고 그 이후로는 조금씩 감소하다가 여성의 경우 폐경 첫 5년간 급속도로 골밀도가 약해진다.

세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 정의에 의하면 골다공증은 골량의 감소와 미세 구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로[1], 결과적으로 뼈

가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환으로 알려져 있다. 이처럼 골다공증은 골질량과 골밀도가 낮아져 골절 위험이 높아지는 질환이다. 골다공증이 무서운 것은 바로 골절 위험이 높기 때문이다. 쉽게 말해 뼈가 약해져 쉽게 부러질 수 있다는 것이다. 가볍게 넘어지거나, 심지어 재채기를 하거나 가구에 부딪히는 정도의 가벼운 움직임만으로도 뼈가 부러질 수 있다. 30년 전만 하더라도 많은 사람들은 골다공증은 나이가 들어가면서 피할 수 없는 것으로 여겼다. 하지만 오늘날 전문가들은 어린이 청소년기부터 뼈를 튼튼하게 관리하면 골다공증은 충분히 예방될 수 있다고 강조한다.

골다공증의 국내 연구조사를 확인해 보면 최근에는 다양한 연구조사가 확인된다. 2010년 국내 지역 코호트 기반 연구 결과에 따르면 50세 이상 성인의 요추 골다공증 유병률

은 여성 24%, 남성 12.9%이었다[2]. 이러한 골다공증은 예방이 중요하며 일단 골절이 발생하게 되면 상당히 심각해진다. 골다공증성 골절이 흔하게 발생하는 대퇴골 골절의 경우 골절 발생 후 사망률은 10명 중 1명이 1년 내 사망하는 경우가 많고 실사 회복이 되더라도 골절 발생 1년 이후의 활동 정도를 확인해 보면 10명 중 4명은 혼자 걷지를 못하고, 6명은 일상 생활에 타인의 도움 필요하며, 8명은 보조 보행기 사용이 필수적이다. 척추 골절의 경우에는 사망률은 100명 중 3명이 1년 내 사망하며, 2개 이상의 골절이 발생하게 되면 허리 통증, 소화 불량, 옆구리 통증으로 고통 받게 되며, 일상 생활이 어려워지며 꼬부랑 할머니 소리를 듣게 되고 사회 활동 제약, 자존심 상실 등 많은 일들이 발생하게 된다.

## 골다공증의 진단

골다공증을 나타내는 골의 강도는 골량이 70%를, 골절이 나머지 30%를 담당하고 있다. 그러나 골다공증의 진단을 위해서 골량을 나타내는 골밀도를 측정하여 진단을 하고 있지만 같은 골밀도를 보이는 경우에도 나이에 따라 골절 발생률은 다르게 나타나는데 이는 골밀도 이외에도 중요한 요인이 있으며, 그 요인이 골질로 조사되고 있다[3]. 골질을 나타내는 검사로는 다양한 검사가 있지만 골의 전체적인, 미세 구조를 나타내거나 골의 표지자(turnover marker)를 측정하거나 골구조의 물성치(material property)를 측정하여 표현하기도 하지만 아직도 많은 부분에서 연구가 되고 있는 실정이다. 특히 골의 표지자는 골다공증 치료의 추이에 매우 중요한 기준을 제공할 수도 있다. 이처럼 과도한 골의 파괴와 형성의 불균형에 의해 발생한 골다공증이 제대로 치료가 되지 않을 경우 골절이 발생하여 불행한 결과를 초래하게 되는 것이다.

골다공증의 진단을 위해서는 환자에게 자세한 병력과 과거력 청취, 세심한 이학적 검사가 선행되어야 한다. 키와 몸무게의 변화가 있는지, 체질량지수, 영양상태는 어떤지, 운동이나 술, 담배 여부, 골절의 가족력이나 병력, 약물복용의 과거력 등을 다양하게 조사하여야 한다. 이후에는 다양한 부위의 단순 방사선사진을 촬영하고 초기에는 골밀도의 측

정과 골 형성 인자와 파괴 인자, 혈중 비타민 D 농도, 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH) 농도, 갑상선검사 등 다양한 검사가 선행되어야 한다. 단순 방사선검사의 경우 과거에는 고관절에서는 Singh index를, 척추 부위에서는 Saville index를 사용하기도 하였으나 부정확하여 현재에는 사용하지 않고 있다.

최근에는 WHO와 국제골다공증재단의 기준으로 골밀도 기기(densitometry)를 이용하여 골밀도를 측정하고 있다. 골다공증은 20-40대 사이 젊은 연령층의 평균 골밀도를 기준으로 T 점수가 -2.5 이하를 보이는 경우를 골다공증, -1.0에서 -2.5를 보이는 경우 골감소증으로 규정하여 이에 맞추어 진단하고 있다. 골밀도의 측정은 다양한 기기와 방법이 이용되고 있다. 골밀도를 측정하는 방법에는 이중에너지 방사선측정법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)을 이용하거나, 정량적 전산화단층촬영(quantitative computed tomogram, QCT), 정량적 초음파(quantitative ultrasound, QUS) 등이 사용되고 있다. DEXA 기기에는 척추와 대퇴골을 위한 중심골 검사기기와 말단골 검사기기가 있으며, 기기들에는 기계 자체의 정밀도 오차와 함께 측정자의 기계조작 오차도 있어 이에 대한 대비가 필요하다. 각 기기들의 장단점을 비교해 보면 중심성 DEXA 기기의 경우 정확도와 정밀도가 높고, WHO 진단기준을 적용할 수 있으며, 척추압박골절, hip axis length, 전신체지방조성을 평가할 수 있다. 단점으로는 가격이 비싸고 설치공간을 많이 차지하며, 숙련된 기사가 필요하다는 점이다. 말단골 DEXA 기기의 경우에는 가격이 저렴하고 사용이 간편하며, 좁은 공간에 설치가 가능하고 쉽게 이동할 수 있는 장점이 있으나, 말단골에만 적용 가능하며, WHO 진단기준에 적용할 수 없으며 추적검사에 적용이 안되는 단점이 있다. QUS 기기의 경우에는 방사선 피폭이 없으며, 가격이 저렴한 반면, 말단골에만 적용 가능하며, 정밀도가 나빠 추적검사에 이용할 수 없으며 WHO 진단기준의 적용이 불가능하다. QCT 기기는 피질골과 해면골의 분리측정이 가능하며, 3차원으로 골량을 평가할 수 있으며 치료효과를 빨리 판정할 수 있다. 그러나 가격이 고가이며 골수지방에 의해 정확도가 영향을 받으며, 방사선 노출이 많고 숙련된 기사가 필요

**Table 1.** Bone formation and resorption markers

| Assessment  |
|---|
| Bone formation markers  |
| Osteoblast enzyme: total alkaline phosphatase (S), bone alkaline phosphatase (S)  |
| Matrix protein: osteocalcin (S)   |
| Byproducts of collagen synthesis: procollagen type 1 C-terminal propeptides (S)<br>procollagen type 1-N-terminal propeptides (S)    |
| Bone resorption markers   |
| Collagen degradation products: hydroxyproline (U), pyridinoline (S,U)<br>deoxypyridinoline (S,U)                                    |
| Cross-linked telopeptide of type I collagen: N-terminal cross linked telopeptide (S,U)<br>C-terminal cross linked telopeptide (S,U) |
| Osteoclast enzymes: tartrate-resistant acid phosphatase, cathepsin K  |

S, serum; U, urine.

하다. 또한 WHO 기준을 적용할 수 없다. 또한 진단의 한 방법으로 골 표지자를 사용하고 있는데 이는 주로 추적검사에 주로 이용되며 치료가 잘되어 가고 있는지를 평가할 수 있다고 알려져 있다. 골 표지자에는 골형성 표지자와 흡수 표지자로 구분되며 각각에는 Table 1과 같은 종류가 존재한다[4].

## 골다공증의 치료

젊은 여성의 경우 다이어트를 하는 경우가 많은데, 다이어트 시 저열량의 식사를 하더라도 적절한 칼슘, 인, 비타민의 섭취 등 균형 있는 식이가 중요하다. 이를 위하여 칼슘이 많이 들어있는 우유, 과일 및 야채를 충분히 섭취해야 하며 열량에 신경이 쓰인다면 저지방우유를 선택해서라도 우유를 마시는 것이 좋다. 특히, 골다공증의 예방을 위해서는 금주, 금연은 반드시 시행해야 한다.

### 1. 약물치료

정형외과 영역에서는 많은 약제들 중 칼슘, 비타민 D 제제가 약 30% 정도에서 처방되고 있으며, 비스포스포네이트(bisphosphonate) 제제가 약 55% 정도에서 처방되고 있다.

#### 1) 효과

각 약제의 대표적인 연구결과와 그에 따른 효과는 많은 논문에서 검증된 바 있으나 현실적으로 효과를 볼 수 없었던

경우도 배제할 수 없어 이에 대한 대비가 필요하다. 임상적으로 효과가 없었다고 판정되어질 때에는 다음과 같은 사항을 확인하고 고려해 보아야 한다. 1) 골밀도 측정의 오류는 없는지 확인하여야 한다. 2) 칼슘, 비타민 D가 부족하지는 않은지 확인한다. 3) 복용법을 따르지 않았는지 환자에게 질문해 보아야 하며, 약이 흡수되지 않아 효과가 없었을 가능성도 배제할 수 없으므로 IV bisphosphonate의 사용을 고려해 보아야 한다. 4) 더불어 진단되지 않은 원인 질환의 가능성을 고려하여 자기

공명영상과 골조직검사 등 제반 검사를 시행해 보아야 한다. 5) 약물치료에 대한 반응은 어떤지 확인하여야 한다.

### 2) 각 약제의 부작용

#### (1) 칼슘

칼슘은 현대인에게 가장 결핍되기 쉬운 영양소다. 바쁜 현대인에게 우유 섭취는 칼슘을 보충할 수 있는 식품이다. 우유는 칼슘 함량이 많을 뿐 아니라, 유당 및 카제인을 함유하고 있어 칼슘 흡수에 도움이 된다. 유당 불내성으로 유제품 섭취가 부족하면 보충제로 보충해야 한다. 이 밖에도 어류, 해조류, 두부, 녹황색 채소에도 풍부하다. 칼슘은 저지방, 단백질과 같이 먹을 때 흡수량이 증가하는 특징을 갖고 있다.

하지만 칼슘만을 섭취해서는 소용이 없다. 칼슘이 흡수되는데 필요한 것이 비타민 D이기 때문이다. 비타민 D는 장에서 칼슘과 인의 흡수를 돕고 무기질화에 관여해 골밀도를 증가시킨다. 또한 신경근육조절로 골절을 감소시키는데 도움을 준다. 비타민 D는 야외활동을 통해 햇빛을 쬐면 피부에서 생성된다. 하지만 햇빛 노출이 제한된 경우 음식 섭취가 중요한데 우유, 두유 등을 꼽을 수 있다.

한편, 인산이 들어있는 식품은 체내 칼슘을 배출시키는 작용을 한다. 음식물에서 섭취하는 칼슘은 절반 정도가 흡수되지 못하고 배설되는데, 여기에 배설효과를 더해버리면 아무리 칼슘이 많은 음식을 먹어도 효과가 없는 것이다. 따라서 인산이 많이 든 가공식품, 청량음료, 인스턴트식품 등

의 섭취는 가급적 줄이는 것이 좋다.

고칼슘혈증이나 신석회증(nephrocalcinosis)이 없으면 칼슘 섭취를 증가시켜도, 위장장애나 변비 이외에는 중대한 이상반응이 없다. 신결석증, 고칼슘뇨증이 있는 환자에게는 칼슘 투여를 줄이거나 중단하여야 한다. 한편 식이칼슘 섭취가 많은 성인의 경우 신결석증 위험도가 감소한다는 대규모 연구도 있다.

## (2) 비타민 D

체내 적절한 비타민 D 농도를 유지하는 것도 중요하다. 우리나라 성인의 약 30%는 비타민 D가 부족하다. 특히 폐경기 여성의 경우 많게는 90%가 비타민 D 부족에 노출되어 있어 비타민 D의 적절한 공급이 필요하다. 비타민 D 부족 시 뼈로 가는 칼슘이 부족해 골다공증이 생길 수 있다. 실제로 골다공증검사를 받았던 폐경기여성을 조사한 결과 비타민 D가 부족할수록 골밀도가 떨어지는 것으로 나타났다. 아주 극심하면 뼈가 휘어버리는 골연화증(osteomalacia)까지 갈 수 있다. 칼슘섭취를 40%까지 올려주는 비타민 D는 피부에서 생성시켜 몸의 기능을 도와주는 또 하나의 호르몬이다. 또한 비타민 D는 근력을 키우고 근육의 평형작용을 조정하여 낙상을 막는 효과가 있다. 한 연구에서는 폐경 후 여성에서 49%까지 낙상을 막고 골절률을 33%까지 감소시켰다고 한다.

비타민 D는 햇빛만 잘 쬐어도 체내에서 만들 수 있다. 유제품, 계란노른자나 버섯 등의 식품에는 비타민 D가 함유되어 있지만 섭취를 통해 얻을 수 있는 양은 극히 소량이기 때문이다. 매일 약 20-30분 정도의 햇빛이면 충분한 비타민 D를 체내에서 만들 수 있는데 대부분의 도시인들은 햇빛이 피부에 좋지 않다는 이유로 태양을 피하는 경우가 많다. 또한 자외선차단제를 바르는 경우나 실내에서 햇빛을 쬐는 경우는 비타민 D가 만들어질 수 없다. 따라서 하루 30분 정도 햇빛을 받으며 운동을 하는 것이 충분한 비타민 D가 생성을 위해 중요하다. 비타민 D(비활성형)의 체내 용량이 31 ng/mL 이하로 감소하게 되면 이차적으로 부갑상선기능항진증이 유발되어 문제가 발생하므로 이러한 비활성형 비타민 D의 용량 유지가 매우 중요하다.

과도한 비타민 D 투여의 중요한 이상반응은 고칼슘혈증과 고칼슘뇨증이며 장기간 지속되면 신결석증이나 신석회

화증이 발생할 수 있다. 고칼슘뇨증은 고칼슘혈증이 나타나기 전에 발생하므로 이상 반응이 의심되면 6-8주마다 정기적인 검사를 시행하여 투여용량을 조절한다. 이외에도 오심을 동반한 위장관증상, 신경근육증상, 갈증 등의 이상 반응이 발생할 수 있다.

## (3) 칼시토닌

연어 칼시토닌의 비강 분무에 의한 이상반응은 경미하며 비염 정도가 문제 될 수 있다. 주사제는 안면홍조, 오심, 구토 등이 발생할 수 있다.

## (4) 비스포스포네이트

뼈 표면에 침착되어 파골세포(osteoclast)를 억제함으로써 골흡수를 억제하는 비스포스포네이트는 약 30년 전 임상에 도입되었으며 이후 골질환 치료에 새로운 영역이 시작되었다. 비스포스포네이트는 pyrophosphonate의 P-O-P 구조의 산소를 탄소로 치환한 P-C-P 구조를 가지는 합성 유도체로써 1세대 비스포스포네이트인 에티드로네이트에서 이보다 20,000 이상 효능이 뛰어나다고 알려져 있는 졸레드로네이트(zoledronate)까지 많은 종류의 비스포스포네이트가 소개되고 임상에서 골다공증의 치료에 사용되고 있다[5].

이러한 비스포스포네이트는 1960년 처음으로 임상에 소개된 이래 많은 약제들이 소개되어 있으며 작용 기전은 파골세포에 의한 골흡수 억제, 파골세포의 apoptosis 촉진, 조혈세포로부터 파골세포의 형성 억제, 전구조골세포의 증식 및 분화를 촉진하고, 조골세포로부터 골흡수를 억제하는 물질인 osteoprotegerin의 생산을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

질소이온을 포함하지 않는 초기 약제와 포함하는 최근의 강력한 약제로 크기 구분할 수 있으며, 세포 내 작용 기전으로는 질소 이온 불포함 약제는 etidronate, clodronate, tiludronate 등이 있으며 이는 세포독성을 가진 ATP-bisphosphonates 유도체로 대사되어 세포의 기능을 마비시킴으로써 작용하는 것으로 알려져 있다.

질소이온을 포함하는 강력한 비스포스포네이트 제제는 alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate 등이 있으며 이는 콜레스테롤 합성과정에 있어 중요한 과정인 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase 경로에 있는

효소 중 특히 farnesyl pyrophosphatase를 차단하여 단백질의 prenylation을 방해하고 파골세포의 기능을 손상시키며 세포 사멸을 일으키는 것으로 알려져 있다.

비스포스포네이트에는 경구용과 주사제가 소개되어 있다. 경구용 제제로는 알렌드로네이트(alendronate), 리세드로네이트(risedronate), 이반드로네이트(ibandronate) 등이 흔히 사용되고 있으며, 정맥주사제로는 파미드로네이트(pamidronate), 이반드로네이트, 졸레드로네이트가 소개되어 있다. 경구용 제제는 상당히 좋은 효과를 보여주고 있으나 최근 장기간의 사용에 따른 부작용이라 의심되는 경우와 위장장애가 유발될 수 있어 정맥주사제가 사용되기도 한다. 주사제는 환자의 순응도가 높으며 특히 고령의 환자에서 고혈압, 당뇨병 등 동반된 질환으로 많은 약을 복용해야 하는 환자들에 있어서는 매우 유용한 약제라 할 수 있다. 경구용 제제는 복용 후 약 0.6-1% 정도가 흡수되는 반면 주사제는 100% 생체 이용률을 보이고 위장관 부작용이 거의 없다는 장점이 있다.

### 3) 경구용 비스포스포네이트 제제

#### (1) 알렌드로네이트(Fosamax)

알렌드로네이트는 비스포스포네이트 계열 중 가장 오랜 기간 동안 많은 환자들에게 처방된 골다공증 치료성분으로 뼈의 재흡수 부위에 특별하게 작용하며 파골 세포의 활동을 저해시켜 총체적으로 골질량을 증가시킨다. 이와 같이 증가된 골질량은 골절을 유의적으로 감소시키는 것으로 임상시험 결과에 나타났다. 지난 10년간의 임상결과로 알렌드로네이트 복용 환자의 96% 이상에서 골밀도 증가가 나타났으며, 10년 이상의 오랜 임상시험으로 장기간의 효능과 안전성을 입증하였다[6].

알렌드로네이트의 골절 감소효과를 최초로 증명하며 모든 연구의 이정표가 된 Fracture Intervention Trial (FIT)에서는, 기존에 척추골절이 있었던 군에서 12개월째 53%, 36개월째 45%의 척추골절 감소효과를 보였으며, 다발성 척추골절도 90%감소시켰다. 고관절골절 또한 18개월째 63%, 36개월째 59% 감소효과를 보였다. 또한 femoral neck, hip, spine의 골밀도(bone mineral density, BMD)를 유의하게 증가시켰다[7].

FIT를 연장한 Fracture Intervention Trial Long-term Extension은 5년 동안 알렌드로네이트 복용을 연장한 것과 중단했을 때의 효과 차이를 보였다. 알렌드로네이트로 치료 받은 환자들은 hip과 femoral neck, lumbar spine에서 꾸준한 BMD의 증가를 보였으나, 복용을 중지한 위약군은 BMD가 감소하였다. 그러나 복용을 중지한 군은 골다공증 치료를 받지 않은 같은 연령대 군보다는 BMD 감소 차이가 적었다. 또한 알렌드로네이트를 꾸준히 복용한 여성은 임상적 척추골절의 위험을 유의하게 감소시켰다[8].

리세드로네이트와 head-to-head로 진행된 Fosamax Actonel Comparison Trial에서는 24개월간 리세드로네이트에 비해 hip trochanter BMD를 84%, total hip BMD를 130%, lumbar spine BMD를 53%를 상승시켜 알렌드로네이트의 우수한 BMD 상승효과를 증명하였으며[6], 최근에는 골다공증 치료제의 메타분석을 통해서 척추골절은 물론 고관절골절과 비척추골절에도 우수한 효과를 보이는 것으로 확인되었다[9].

#### (2) 리세드로네이트(Actonel)

리세드로네이트는 강력한 골흡수 억제효과를 나타내는 3세대 비스포스포네이트 계열의 약물로서, 피리딘기를 포함하고 있는 제제이기 때문에 역가가 높은 약물이며 작용기전은 체내에서 흡수된 후 뼈의 수산화인회석(hydroxyapatite)에 결합하여 파골세포에 의한 골 흡수를 억제하여 골밀도를 개선시키고, 동시에 뼈의 질을 튼튼하게 함으로써 골절의 위험성을 낮추는 것으로 알려져 있다

리세드로네이트의 대표적인 연구인 Risedronate and Alendronate 연구에서 총 33,830명의 환자를 대상으로 알렌드로네이트와 리세드로네이트 복용 환자를 후향적으로 조사한 결과 리세드로네이트군에서 6개월째 고관절골절을 46% 감소 및 12개월째 43%의 고관절골절을 감소를 보여주었다. 비척추골절의 경우에도 6개월 때 19%, 12개월째 18%의 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다[10]. 또한 Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT)-MN/NA 연구에서는 85세 이하 폐경 후 5년이 지나고, 적어도 1개 이상의 골절을 가지고 있는 2,442명의 여성을 대상으로 위약군과 리세드로네이트 5 mg 군으로 무작위 배정한

결과, 투여 6개월 이내에 유의성 있는 임상적 척추골절 위험 감소효과를 나타내었고, 투여 1년째에는 69%의 척추골절 위험 감소효과를 보여주었다[11]. 비척추골절의 경우에는 투여 6개월째 유의성 있는 임상적 비척추골절 위험 감소효과를 보였으며 투여 1년째에는 74%의 골절 위험 감소효과를 보여주었다[11,12]. 최근의 연구에서는 이러한 VERT 연구를 2년 더 연장하여 7년까지 진행한 VERT-extension 연구를 통해 7년 동안 BMD뿐만 아니라 골절 감소효과를 입증한바 있다[13].

### (3) 이반드로네이트(경구용)

3세대 비스포스포네이트인 이반드로네이트는 1세대 비스포스포네이트인 에티드로네이트보다 10,000배 이상 효능이 높은 약제로 경구용과 정주용 약제가 동시에 사용되고 있다.

## 4) 주사용 비스포스포네이트 제제

### (1) 파미드로네이트(Panorin)

파미드로네이트는 1세대 비스포스포네이트의 단점을 보완하고 보다 강력한 골흡수 저해제를 만들기 위해 propamolamine으로 부터 etidronate의  $-CH_3$  작용기를 ethylamine( $-CH_2CH_2NH_2$ ) 작용기로 치환하여 최초로 아미노기를 비스포스포네이트에 도입한 아미노비스스포스포네이트(aminobisphosphonate)계 화합물 파미드로네이트를 주성분으로 하는 약물로 1세대 비스포스포네이트인 에티드로네이트보다 약 100배 이상 높은 효능을 보이는 질소 함유 비스포스포네이트로서 1995년 다발성골수종의 치료에 대해 US Food and Drug Administration (FDA) 공인을 받았으며 1996년 전이성 골질환에 대해 공인 받은 이후 악성종양에 의한 골질환의 치료에 널리 사용되고 있는 약제이다. 골다공증에도 일부 효과를 보이는 것으로 알려져 있지만 위장관 부작용으로 미국 내에서는 시판이 중지되어 있다. 최근 유럽에서 시행된 연구결과에서는 연구기간 동안 위장관부작용 없이 척추골밀도의 증가와 골절률도 감소시키는 결과를 보고하였다. 그러나 정주용 제제는 골절 감소에 대한 자료는 아직까지는 없다. 현재 골다공증에 대한 치료 적응증으로 국내 및 유럽 일부 국가와 남미에서는 인정을 받고 있으나 미국 FDA에서는 인정을 받지 못한 상태이며, 정맥 주입 시간이 2시간 이상을 필요로 한다[14].

### (2) 이반드로네이트(Bonviva)

정주용 약제는 프리필드 시린지(pre-filled syringe)의 형태로 공급된다. 기존의 주사제형 비스포스포네이트 약물의 투여시간에 비해, 본비마 주는 3 mg을 3개월에 한 번씩 15-30초 간 주사하면 된다.

이반드로네이트보다 골흡수 억제효과가 낮은 에티드로네이트나 파미드로네이트는 고용량 투여하거나 혹은 신속하게 주사하는 경우(1 mg/min 이상) 신장에서 비스포스포네이트와 칼슘이 불용성 복합체를 형성하여 신독성을 유발할 수 있다. 그러나 이반드로네이트의 경우 골흡수 억제효과가 강력하여 더 적은 용량을 투여하므로 수액에 혼합하지 않고 투여하여도 신독성이 나타나지 않는다는 장점이 있다.

이러한 본비마 주사 제형의 효능과 안전성은 2년간 진행된 Dosing Intravenous Administration 연구를 통해 입증되었다. 대규모의 이 연구는 55-80세의 폐경 후 골다공증이 있는 여성 1,300명 이상을 대상으로 진행되었으며, 1일 1회 경구용 이반드로네이트 2.5 mg 정과 정맥주사 제형 2가지(2개월에 1회 2 mg 투여 및 3개월에 1회 3 mg 투여)의 효능, 안전성, 내약성을 비교하였다.

2년간 3개월에 1회 3 mg 주사제형을 투여했을 때; 1) 요추의 BMD 상승치는 6.3%로 1일 1회 경구제형 투여군(4.8%)보다 더 높게 나타났고( $P < 0.001$ ), 2) 고관절(비척추골 부위) 골밀도의 상당한 상승이 관찰되었고, 역시 본비마 주 3 mg 투여군(3.1%)에서 더 높게 나타났으며(1일 1회 경구 제형 투여군: 2.2%), 3) 내약성은 우수하였고 이상반응의 발현율은 경구 제형과 유사한 수준이다. 흔히 보고된 이상반응은 골 통증, 근육통, 관절통, 독감과 유사한 증상, 두통 등이 있다[15,16].

### (3) 졸레드로네이트(Aclasta)

졸레드로네이트는 에티드로네이트보다 20,000배 이상 효능이 높은 현재까지 알려진 비스포스포네이트 계열의 화합물 중 가장 강력한 약제이다. 기존의 경구용 비스포스포네이트의 생체이용률은 매우 낮으며, 식도의 상피조직에 대한 독성 가능성 때문에 경구 투여하는 비스포스포네이트의 내약성과 복용의 불편함이 있다. 졸레드로네이트는 3세대 비스포스포네이트로 개발되었고 항골흡수력과 관계되는 기

능기에 질소를 2개 함유하는 구조를 가진다.

이러한 분자구조로 인해 다른 비스포스포네이트에 비해 큰 항골흡수 억제력을 가지며, 오랫동안 뼈에 결합하는 친화성이 있다. 이는 뼈의 주요 구성 성분인 수산화인회석과의 강력한 결합과 뼈를 분해하는 역할을 하는 파골세포 기능에 있어 중요한 효소인 farnesyl pyrophosphate 합성효소를 강력하게 억제하기 때문이다.

졸레드로네이트는 *in-vitro*에서 0.3-30 nM, *in-vitro*에서 0.3-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여할 때 골형성(미네랄화)에 부정적인 영향을 미치지 않으면서 골흡수를 억제함을 관찰하였다. 1세대 비스포스포네이트는 골의 미네랄화를 방해하는 결과를 보였지만, 질소를 함유한 비스포스포네이트는 치료용량에서 그러한 부정적인 결과를 보여 주지 않았다. 졸레드로네이트는 1년에 한번 5 mg을 최소 15분 정맥 주사하는 방법으로 폐경 후 골다공증의 치료, 저충격 대퇴골 골절 후 재골절 예방, 파제트병 목적으로 승인 받았다.

골다공증 환자에서의 연구로는 7,000명 이상을 대상으로 한 Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly 연구라는 대사성 골질환 분야에서 임상연구 가운데 가장 대규모의 임상연구가 보고되어 있다[17]. 폐경 후 여성을 대상으로 한 주요 3상 임상시험에서는 3년간 투여하여 척추골절은 70%, 대퇴부 골절은 41%, 그리고 비척추골절은 25% 감소시키는 것으로 보고되었다. 또한, 저충격 대퇴부골절이 있는 50세 이상의 남성 혹은 여성을 대상으로 한 연구에서 3년 동안 새로운 재골절을 35% 감소하였고, 모든 원인으로 인한 사망률을 28% 감소시켰다. 또한, 코르티코스테로이드에 의한 골다공증의 예방 및 치료에 대한 임상연구에서는 리세드로네이트를 대조군으로 하여 12개월 후 요추골 골밀도를 유의하게 더 증가시킴을 관찰하였다. 졸레드로네이트 5 mg을 3년간 투약 시 전 반적인 이상반응 발생률은 위약과 유사하였다. 가장 흔한 이상반응은 약물투여 후 증상으로 발열, 근육통, 인플루엔자 유사 증상, 두통 및 뼈의 통증 등이 있었다. 이들 중 대다수는 투여 후 첫 3일 이내에 발생하였으며, 다음 번 투여에서는 이상반응 발생률이 현저히 감소되었다.

졸레드로네이트는 파골세포 억제작용으로 골다공증뿐만

아니라 광범위한 종양 전반에 걸쳐, 뼈에 발병하는 진행성 악성종양 환자들에게서 골 관련 합병증 및 증상들(병리적 골절, 척추 압박, 뼈에 대한 방사선조사 혹은 수술, 혹은 종양 유발 과칼슘혈증)의 예방이나 지연에 사용된다. 뿐만 아니라 최근에는 폐경 전 조기유방암 환자에게서 수술 후 호르몬요법(타목시펜 또는 아나스트로졸)과 졸레드로네이트 4 mg을 연 2회 병용투여했을 때 암 재발 또는 사망 위험도가 호르몬 단독요법 시보다 36% 이상 감소시킴을 관찰하였다. 이러한 직접적인 항암효과는 이전의 실험실 연구를 통해 다양한 종양 세포의 자기사멸, 신생혈관형성억제를 통해 시사되었다[17,18,19].

현존하는 약제 중 가장 많이 사용되는 비스포스포네이트는 그 부작용에 대해 최근 활발히 논의되고 있는 약제 중 하나라 할 수 있다. 그 부작용으로는 다음과 같다.

#### • 위장장애

경구용 비스포스포네이트는 위장장애를 일으키는 것으로 알려져 있다. 그러나 알렌드로네이트는 리세드로네이트와 비교해서 차이가 없으며, 투여기간을 늘릴 경우 위장관 장애가 어느 정도 감소된다는 방안도 제시되고 있다.

#### • 심방세동

최근 비스포스포네이트가 심방세동(atrial fibrillation) 위험을 증가시키는 것이 아닌가 하는 우려가 있다. 그러나 에티드로네이트와 알렌드로네이트를 복용한 환자군에서 심방세동 위험과 연관이 없다는 환자대조군연구가 발표되었으며, 2008년 11월 FDA에서도 비스포스포네이트와 심방세동과는 연관이 없다는 공식적인 입장이 있었다[20].

#### • 악골괴사

경구용 비스포스포네이트 제제를 이용한 골다공증 치료에 있어서 악골괴사는 10만 명당 1명에서 발생할 정도로 그 빈도가 낮다고 보고되고 있다[21]. 비록 경구용 제제는 정맥 주사용보다는 위험성이 낮기는 하지만, 복용하는 환자들은 정기적인 치과검진을 받고 치과 의사에게 자신이 복용하는 모든 약물에 대해 알리는 것이 중요하며, 발치나 임플란트 시술 전후로는 잠시 약제를 중단하거나 그 상태를 주의 깊게 관찰하는 것이 좋을 것으로 판단된다.

#### • 비전형적 골절

장기간의 비스포스포네이트 치료와 비전형적 골절(atypi-

cal fractures)의 수가 많아지는 것과의 인과관계는 확립되어 있지 않다. 그러나 장기간의 비스포스포네이트 사용이 대퇴상부골절의 위험을 감소시킨다는 이점은 매우 잘 확립되어 있으며 오랫동안 인정받아 왔다. 더불어 알렌드로네이트를 투여 받은 군과 그렇지 않은 군의 발생빈도는 거의 같은 수준으로 약물과의 연관성을 찾지 못했다. 이러한 비전형적인 골절은 비스포스포네이트 치료보다는 대퇴골 골절 환자와 관련이 높고, 이는 스테로이드 사용 환자군에서 더욱 많았다[22].

또한 최근 제기되는 비스포스포네이트와 atypical fracture의 증가 사례에서 주목할 점은, 1) 대부분의 보고된 사람들이(63%) 비스포스포네이트를 복용하지 않았다는 점, 2) 비스포스포네이트가 위험을 증가시키는 것과 연관될 가능성은 이 연구에서 탐구되지 않은 점이다. 물론 atypical fracture가 생길 수 있는 환자가 따로 있다고 보는 몇몇 연구들도 있으나 이것은 골절이 비스포스포네이트의 장기간 복용 때문이 아니라 underlying skeletal fragility가 있기 때문으로 보고 있다.

• 몸살증세

정맥주사용 비스포스포네이트를 주입 받는 경우 호발하며, 대부분은 주입 1일째 발생하는 것으로 알려져 있다. 그 외에도 근육통, 두통, 발열, 관절통 등 다양한 현상이 나타날 수 있다.

5) 새로운 비스포스포네이트 제제

조사결과 비스포스포네이트 제제의 치료효과에도 불구하고 응답자의 29%는 복용의 불편함, 복용 후 속쓰림 등의 이유로 비스포스포네이트 제제의 복용에 대해 불만족을 느끼고 있는 것으로 답변했으며, 복용의 불편함의 가장 큰 원인으로 공복 시 복용해야 한다는 점이 34.5%로 가장 높게 나타났다. 최근에 소개될 예정인 새로운 제형의 비스포스포네이트는 이러한 문제점을 해결하면서 순응도를 높이기 위한 전략을 추구하고 있으며 이를 소개하고자 한다.

(1) 리세드로네이트 장용정(Actonel EC 정)

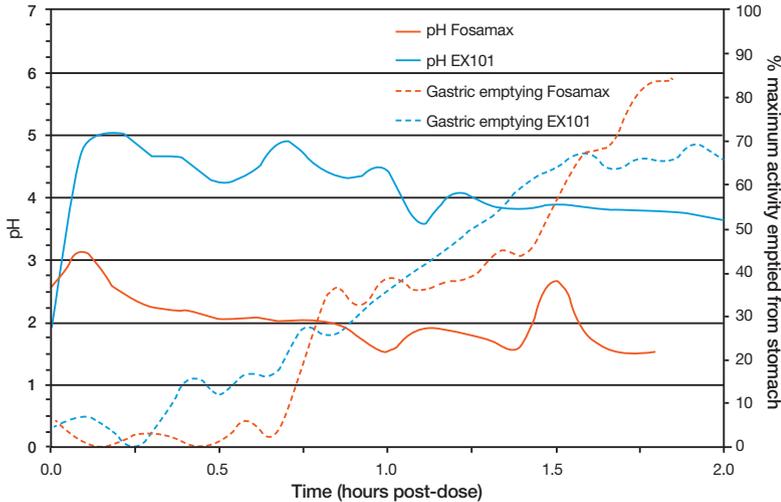
리세드로네이트는 강력한 골흡수 억제효과를 나타내는 3세대 비스포스포네이트 계열의 약물로서, 피리딘기를 포함하고 있는 제제이기 때문에 역가가 높은 약물이며 작용기전은 체내에서 흡수된 후 뼈의 수산화인회석 결정에 높은 결합력을 가지고 있으며, 골흡수 역할을 하는 파골세포의 효과적

인 억제제이다. Pyridinyl bisphosphonates는 파골세포의 활성을 감소시키며, mevalonate pathway에 관여하는 효소를 억제하여 세포 내 신호를 차단함으로써 세포자멸을 유도하는 작용 기전을 가지고 있다.

골다공증 치료제는 장기간 복용해야 하며, 복용을 중단할 경우 골다공증이 진행되어 환자의 상태가 악화될 수 있다. 하지만 장기간 복용 시 비스포스포네이트계 골다공증 치료제는 역류성식도염과 위장장애와 같은 부작용의 우려가 있으며, 공복에만 복용해야 하는 불편함이 있다. 장용정은 기존의 속방형 제제에서 개선된 지속 방출형(delayed release) 제제를 개발하여, 복용의 편리성과 순응도를 높이고 부작용을 줄이고자 하는 목적으로 개발되었다. 리세드로산 나트륨 주 1회 복용 지속방출형 제제 개발의 치료 목표는 약도넬 정 35 mg 속방형제(immediate release)과 유사하며, 리세드로산나트륨의 음식과 특히 2가 양이온, 칼슘에 대한 영향을 최소화하도록 개발되었으며, 장용코팅으로 위에서 정체가 방해되지 않고 장에서 방출되도록 개발되었으며, 경쟁적 킬레이트제를 사용하여 소장의 칼슘을 결합하여 리세드로산이 소장에서 흡수되도록 하였다. 특히 리세드로네이트 장용정은 식전/식후에 복용 할 수 있어 공복시간을 유지해야 하는 부담감을 덜어주며 속방형 제제와의 약효(1년) 및 부작용에 차이가 없다고 알려져 있어 그 효과가 기대되는 바이다[23].

(2) 알렌드로네이트 발포정

알렌드로네이트는 비스포스포네이트 계열 중 가장 오랜 기간 동안 많은 환자들에게 처방된 골다공증 치료 성분으로 뼈의 재흡수 부위에 특별하게 작용하며 파골세포의 활동을 저해시켜 총체적으로 골질량을 증가시킨다. 이와 같이 증가된 골질량은 골절을 유의적으로 감소시키는 것으로 임상시험 결과에 나타났다. 지난 10년간의 임상결과로 알렌드로네이트 복용 환자의 96% 이상에서 골밀도 증가가 나타났으며, 10년 이상의 오랜 임상시험으로 장기간의 효능과 안전성을 입증하였다. 발포정의 경우 비스포스포네이트의 순응도가 떨어지는 가장 큰 원인이 위장관 부작용임을 고려하여 만들어진 약제이다[24]. 발포정의 경우 알렌드로네이트 1주 1회 70 mg 용법의 약제와 효과를 비교한 결과 동등한 결과를 보였다고 보고하고 있으며, 특히 기존의 알렌드로네이트



**Figure 1.** PH change and gastric emptying time in the stomach after ingestion of alendronate and new one (From Hodges LA, et al. Int J Pharm 2012;432:57-62, according to the Creative Commons license) [24].

제제에 비해 위장관 내에서의 산도에 대한 영향이 거의 없어 PH 3 이하에서 식도점막 자극효과가 심하게 나타나는 기존의 약제에 비해 PH를 3이상으로 유지해 줌으로 인해 위 및 식도점막 보호효과가 있으며 gastric emptying time에는 전혀 영향을 미치지 않았다고 보고하고 있다(Figure 1).

6) 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 제제

선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)는 비스테로이드성 제제이지만, 에스트로겐 수용체에 작용하여 선택적으로 에스트로겐 작용제 또는 길항제로 작용한다. 골조직에는 작용제로, 유방과 자궁에서는 길항제로 작용하는 약제이다. 그 작용기전은 명확하게 규명되지 않았으며, 약제로는 랄록시펜과 바제독시펜이 시판되고 있다. 이 약제는 골밀도보다는 골질 개선에 효과는 보이는 약제로 알려져 있다.

랄록시펜의 경우 Multiple Out-comes of Raloxifene Evaluation (MORE) 연구에 의하면 골밀도의 변화는 복용 최초 1년부터 증가하여 이후 2-3년 동안 약 2-3% 증가하는 것으로 알려져 있으며, 4년 동안 골밀도는 척추에서 2.6%, 대퇴골에서는 2.1% 증가하는 것으로 보고되고 있다. 더불어 MORE 연구 참가자를 4년간 연장하여 추가 관찰한 Continuing Outcomes Relevant to Evista 연구 결과 8년

간 요추의 골밀도가 2.2%, 대퇴골 경부의 골밀도가 3.0% 증가되었다고 보고하고 있다. 특별한 합병증이나 식약 및 타약제와 연관이 없는 안전한 약제로 알려져 있지만 열성홍조, 하지경련, 심부정맥 혈전증 등이 발생할 수 있어 수술 후 원활한 보행이 가능해 진후 사용을 권장하는 것이 좋다고 하겠다 [25,26].

바제독시펜의 경우 Silverman 등 [27]의 연구에 의하면 새로운 척추골절의 발생을 대조군에 비해 감소시켰으며(바제독시펜 20 mg 2.3%, 40 mg 2.5%, 랄록시펜 60 mg 2.3%, 대조군 4.1%), 비척추골절의 경우 대조군과

유사한 결과를 보여주었지만 고위험군의 분석에서는 유의한 결과를 보여주었다(바제독시펜 20 mg 50%, 랄록시펜 60 mg 44%).

7) 부갑상선호르몬 제제(Fosteo)

PTH는 84개의 아미노산으로 이루어진 펩타이드호르몬으로 칼슘의 항상성을 조절하는 중요한 호르몬이다. 부갑상선기능항진증에서 처럼 PTH가 지속적으로 상승되어 있으면 골소실이 초래되지만 PTH를 간헐적으로 저용량 투여할 경우에는 골량을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 직접적으로는 조골세포의 증식력을 촉진하며 세포 사멸을 억제해 주고, 간접적으로는 성장호르몬인자 분비촉진 및 조골세포 억제자인 스크레로스틴의 분비를 막아줌으로 해서 골형성을 촉진하게 된다[28].

PTH는 우선적으로 조골세포를 활성화 시키며, 이후 파골세포도 자극하게 되는 상황에서 골형성 촉진 기간(anabolic window)이 발생하게 된다. 이때가 골형성 수치가 최고에 이르는 기간이 된다. 이러한 현상은 임상연구 자료 중 골전환 표지인자의 변화를 보면 확인할 수 있다. 즉 PTH의 투여 후 골형성 촉진 인자가 먼저 상승하고 약 3개월 이후에 골흡수 표지자가 상승하면서 전체 골량이 증가하게 되는 것이다. 척추골절이 있는 폐경 후 여성에게 PTH [rhPTH(1-34)]

을 21개월간 20  $\mu\text{g}$  피하주사 시 요추 골밀도는 9.7% 증가하였으며 대퇴골 경부는 2.8% 증가하였다. 그러나 요골간부(radial shaft)에서는 2.1% 감소하였으며, 골형성 표지자인 bone specific alkaline phosphatase가 용량 의존적으로 증가하였으며, 골흡수의 표지자인 소변 내 N-terminal cross linked telopeptide와 deoxy-pyridinoline도 용량 의존적으로 증가하였다. 척추골절의 위험도는 65%, 비척추골절은 53% 감소시켰다. 다발성골절의 경우도 77-86% 감소시키는 것으로 나타났다. 비척추골절의 경우 투여 개수 8개월부터 골절 감소효과가 나타났다. 부작용 중 가장 흔한 것은 고칼슘혈증으로 1-3%의 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 고칼슘혈증이 발생하면 우선적으로 칼슘이나 비타민 D의 용량을 줄여야 한다. 이러한 방법으로도 교정이 되지 않으면 PTH의 투여를 2일에 한번으로 투여하게 되면 대개 해결이 되는 것으로 알려져 있다[29]. 그러므로 PTH를 투여하는 경우에는 투여 1개월 후 칼슘을 검사해야 하며, 때로 일시적으로 요산 수치의 상승이 관찰되는 경우가 있지만 대개는 임상적 의미는 없는 것으로 알려져 있다.

더불어 기립성 저혈압에 의한 어지러움증과 오심, 다리의 통증이 있다. 파제트씨병 환자 혹은 설명되지 않는 알칼리성 인산분해효소의 증가를 보이는 환자, 소아, 골에 대한 방사선 치료를 받은 환자 등 골육종의 발생 위험이 증가된 경우 등이 금기증이고, 이외에도 골전압 혹은 골의 악성종양, 골다공증 이외의 대사성골질환, 고칼슘혈증이 있는 경우, 임신 혹은 수유 시에는 사용하지 말 것을 권고하고 있다. 최근 혹은 현재 요관결석을 지닌 경우, 디지털리스를 복용 중인 경우는 주의할 기율여야 하며 금기가 없는 경우에도 투여기간은 2년 이내로 할 것을 권하고 있다. 크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만에서는 사용하지 않는다. 이처럼 투여기간을 2년 이내로 제한한 것은 쥐를 이용한 실험에서 약 2년간 투여 후 골육종이 발생한 보고를 토대로 하여 제한하고 있다[30].

## 2. 운동치료

골다공증의 예방에는 운동 역시 중요하다. 운동은 뼈에 지속적인 스트레스로 작용하는데 뼈는 이것을 자신을 향한 공격으로 받아들여 최대한으로 골밀도로 높이고 자신을 방어

하려는 습성을 갖는다. 이것을 이용해 골밀도를 높여 뼈를 튼튼히 할 수 있다. 실외에서 하는 걷기, 자전거 타기와 같은 운동을 위주로 하면 햇빛을 받아야만 생성되는 비타민 D가 칼슘과 인의 흡수를 도와 뼈를 더욱 튼튼히 할 수 있다. 그러나 과도한 운동을 할 필요는 없으며, 규칙적으로 운동하는 것이 더 중요하다. 특히 골다공증을 예방하는데 도움을 주는 운동은 체중을 실는 운동인 걷기, 계단 오르기, 조깅 등이 있다.

일상생활에서는 화장실에 손잡이를 설치하거나, 욕실에 미끄럼 방지 매트와 욕조와 같은 높이 정도의 받침을 놓으면 편리하고, 낙상으로 인한 부상을 방지할 수 있다. 계단에는 미끄럼 방지턱을 설치하고 손잡이를 설치하며, 외출 시에는 간편한 복장과 걸기 쉬운 신발을 신고 지팡이를 이용하는 것이 부상을 미연에 방지하는 길이다.

## 요약 및 결론

최근에는 편리하고 효과가 좋은 약제들이 많이 소개되고 있다. 특히 앞서 언급한대로 가장 많이 사용되고 있는비스포스포네이트 제제는 경구용의 경우 1주 1정, 1달 1정의 복용 약제가 개발되어 있으며, 정맥주사용의 경우에는 파미드로네이트는 30 mg을 매 3개월마다 생리식염수 500 mL에 혼합하여 2시간 이상 정맥주사하며, 이반드로네이트는 3 mg을 3개월마다 15-30초간 정맥 투여한다. 졸레드로네이트는 5 mg을 일년마다 투여하며 15분 이상 정맥주사로 투여한다. 그러나 이러한 약제를 시용함에 있어 보고되고 있는 부작용에 대한 의료진의 정확한 이해와 환자에 대한 설명은 이로 인해 향후 발생 가능한 문제를 미연에 방지할 수 있는 방법이라고 생각된다.

특히 정형외과적 처치인 골절수술과 관련되어 골다공증의 약제 선택에 있어서는 다음과 같은 사항을 주의하여야 한다. 1) 환자가 골절 전부터 골다공증 약제를 복용하고 있다면 골절 직후부터 모든 약제를 중지하여야 한다. 2) 골절 부위의 출혈이나 수술 중, 후의 출혈을 줄이기 위해 항응고제나 항혈소판 제제도 상의 후 일시중지하는 것이 좋다. 3) 노년층의 골다공증 골절 수술에서는 수술 중, 후의 혈전이 문제가 되므로 estrogen, tibolon, SERM, vit-k, stron-tium 제제는 골

절 직후부터 수술 후 보행이 가능할 때까지 중지하여야 한다. 4) 현시점에서 비스포스포네이트 제제의 골절 치유에 대한 뚜렷한 악영향은 없다고 판단된다. 다만 골절수술 후 결정적 가골 형성 시기인 첫 3주 이내에는 칼슘, 비활동성 비타민 D를 제외한 비스포스포네이트를 포함한 어떠한 골다공증 약물도 투여하지 않는 것이 바람직하다. 5) 이론상으로는 골절 치유과정 중 가골 형성이 많은 relative stability를 이용한 골절 치유보다 가골 형성이 없이 direct healing 되는 absolute stability 치유 과정이 강력한 비스포스포네이트 사용으로 더 많은 영향을 받을 수 있으나 실제 임상에서는 입증된 것이 없고 지금까지 문제 된 경우나 보고된 예가 없다. 6) 비타민 D 제제 중 활성형은 골절수술 후 거동이 힘든 기간에 사용하면 신장-요로 결석의 위험이 있다. 7) 입원 환자의 경우 전신상태 호전과 비타민 D의 활성화를 촉진하기 위해 하루 1시간 정도 햇볕에 노출되는 것이 좋다. 8) 칼슘은 위장장애, 변비를 초래할 수 있어 수술 후 스트레스성 위염, 위궤양, 변비 가능성이 높은 시기에는 사용을 피하는 것이 좋다. 9) 칼시토닌, PTH는 수술 전 중단하였다가 수술 후 어느 정도 회복되면 투여할 수 있다.

**핵심용어:** 골다공증; 진단; 치료

## REFERENCES

- Bartl R, Frisch B. Informed decisions: osteoporosis. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2004. 253 p.
- Shin CS, Choi HJ, Kim MJ, Kim JT, Yu SH, Koo BK, Cho HY, Cho SW, Kim SW, Park YJ, Jang HC, Kim SY, Cho NH. Prevalence and risk factors of osteoporosis in Korea: a community-based cohort study with lumbar spine and hip bone mineral density. *Bone* 2010;47:378-387.
- Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Johansson H, Leslie WD, Lewiecki EM, Luckey M, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, Wahl DA, McCloskey EV. Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011;22:2395-2411.
- Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc* 2008;67:157-162.
- Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29:55-62.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-1199.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-2938.
- Reid DM, Hosking D, Kendler D, Brandi ML, Wark JD, Marques-Neto JF, Weryha G, Verbruggen N, Hustad CM, Mahlis EM, Melton ME. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS-International. *Int J Clin Pract* 2008;62:575-584.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the Risedronate and Alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18:25-34.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. 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;282:1344-1352.
- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-468.
- Younes H, Farhat G, el-Hajj Fuleihan G. Efficacy and tolerability of cyclical intravenous pamidronate in patients with low bone mass. *J Clin Densitom* 2002;5:143-149.
- Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, Christiansen C, Civitelli R, Drezner MK, Recker RR, Bolognese M, Hughes C, Masanaukaite D, Ward P, Sambrook P, Reid DM. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-1846.

16. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, Reginster JY, Zaidi M, Felsenberg D, Hughes C, Mairon N, Masanaukaite D, Reid DM, Delmas PD, Recker RR. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008;35:488-497.
17. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
18. Gasser JA, Ingold P, Venturiere A, Shen V, Green JR. Long-term protective effects of zoledronic acid on cancellous and cortical bone in the ovariectomized rat. *J Bone Miner Res* 2008;23:544-551.
19. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-1809.
20. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813-816.
21. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12(3 Suppl):233-247.
22. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1095-1102.
23. McClung MR, Miller PD, Brown JP, Zanchetta J, Bolognese MA, Benhamou CL, Balske A, Burgio DE, Sarley J, McCullough LK, Recker RR. Efficacy and safety of a novel delayed-release risedronate 35 mg once-a-week tablet. *Osteoporos Int* 2012;23:267-276.
24. Hodges LA, Connolly SM, Winter J, Schmidt T, Stevens HN, Hayward M, Wilson CG. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: a possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm* 2012;432:57-62.
25. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
26. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-1524.
27. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-1934.
28. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993;14:690-709.
29. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:905-916.
30. Jollette J, Wilker CE, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalfe AJ, Marriott TB, Fox J, Wells DS. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol* 2006;34:929-940.



### Peer Reviewers' Commentary

최근 우리나라에서는 고령화 사회에서 고령사회로 진입하면서, 골다공증에 대한 중요성이 어느 때 보다도 강조되고 있다는 점에서 이 강좌는 시기적절하다고 하겠다. 골다공증에 관한 진단, 치료 및 약물 부작용의 전반적인 내용과 함께 정형외과적으로 골다공증 골절 치료와 관련된 내용이 소개되어 있다. 골다공증에 대한 주의 환기와 치료의 중요성 등에 대해서 타과의 의사들도 이해하기 쉽게 개론적인 내용을 다루면서도, 최근의 신약 등 최신지견 등을 포함하여 골다공증을 일선에서 직접 치료하고 있는 의사들도 골다공증의 전반적인 내용을 리뷰할 수 있도록 서술되어 있다. 서론에서 필자가 언급하였듯이 골다공증과 골다공증 골절은 삶의 질 저하, 사망률 증가 등의 개인적인 문제 외에도 사회 경제적 비용의 증가를 초래하며, 또 조기에 관리를 시작하고 꾸준한 치료를 유지해야한다는 점에서 본 강좌의 의의를 찾을 수 있겠다.

[정리: 편집위원회]