

## 골다공증 진단 및 치료 지침 2007

대한골대사학회 지침 위원회

정 호 연

### Osteoporosis Diagnosis and Treatment 2007

Ho Yeon Chung

Guideline Development Committee, Korean Society of Bone Metabolism

#### 제1장. 골다공증의 정의 및 역학 (Definition and Epidemiology of Osteoporosis)

##### 1. 정의

세계보건기구(WHO)는 골다공증을 “골량의 감소와 미세 구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계질환으로, 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환”으로 정의하고 있으며, 최근 미국 국립보건원(NIH)에서는 이를 축약하여 “골강도의 약화로 골절의 위험성이 증가하게 되는 골격계질환”으로 규정하였다. 골강도는 골량(quantity)과 골질(quality)에 의해 결정된다. 골량은 주로 골밀도(BMD)에 의해 표현되고 골질은 구조, 골교체율, 무기질화, 미세 손상 축적 등으로 구성된다. 현재는 골밀도를 측정하여 골다공증을 진단하고 있다.

##### 2. 역학

50세 이상 여성 골다공증 환자의 과반수와 70세 이상 골다공증 환자의 대부분에서 활동적인 삶이 제약된다. 골다공증 고관절 골절 후 50% 정도의 환자는 골절 전의 기능력과 독립성을 회복할 수 없고, 25%의 환자들은 오랜 기간 요양기관이나 집에서 보호가 필요하며, 사망률도 평균 20% (12~35%)나 된다. 여성이 고관절 골절로 인해 사망할 위험은 2.8%로 유방암으로 인한 사망률과 같으며 이는 자궁내막암의 사망률 0.7%보다 4배나 높다.

국내에는 아직까지 골다공증에 대한 광범위한 역학조사가 미약하다.

국민건강영양조사에 따르면 골다공증 유병건수는 1998년에 인구 1,000명당 2.87명에서 2002년에는 11.55명으로 약 4배 가량 증가하였다. 골다공증 환자 중 의료가기관을 통해 치료를 받고 있는 환자수는 국민건강보험공단의 통계연보(ICD code M80 & M81)를 기준으로 2003년에는 약 44만 명에 달하여, 2001년에 비해 27% 증가하였다. 국내 일부 지

역에 대한 골다공증 유병률 연구결과는 Table 1과 같다.

또한 2003년의 경우, 골다공증을 가진 환자(M 81)중 10.8%가 골다공증 골절(M 80)을 경험한 것으로 추정된다. 국민건강보험 자료를 인용하여 대퇴골 골절 빈도를 조사한 연구에서 60세 이전까지는 인구 10,000명당 5명이지만 60세 이후부터는 골절발생률이 증가하며, 75세 이후에는 여성은 43명, 남성은 29명 이었다.

국민건강보험공단자료에 의하면 2003년 한해 동안 50세 이상 남녀에서 발생한 손목, 척추 및 대퇴골 골절 건수는 각각 25,037건, 29,419건, 23,280건이었다. 2003년의 50세 이상 전체인구를 1,117만 명으로 할 때 인구 10,000명당 각각 22.4명, 26.3명, 20.8명의 발생빈도를 나타내었으며 교통사고나 산재사고에 의한 골절은 제외하였다. 그러나, 이는 광주지역을 대상으로 50세 이상 남녀의 대퇴골 골절 발생률이 1993년은 인구 10,000명당 3.4명이었으나 같은 지역에서 2003년에는 13.4명으로 4배 가량 증가되었다는 연구결과보다는 훨씬 높은 대퇴골 골절 빈도를 보이는데 이는 골다공증 이외의 사고나 재해 등으로 발생한 골절도 모두 포함된 결과라고 추정된다. 제주지역을 대상으로 한 연구에서 50세 이상 남녀에서 대퇴골 골절빈도가 인구 10,000명당 12.8명(남 7.3, 여 16.8)이라는 연구와 매우 일치하는 결과를 보여 주고 있다. 또한 골다공증에 의한 대퇴골 골절 후에는 1년 내 사망률이 20~25%이며, 척추골절은 일단 발생하면 수 년 이내에 다른 부위에 추가적인 척추골절이 발생할 가능성이 척추골절이 없는 경우보다 5배 정도 높아진다고 알려져 있다.

골절 건수의 증가와 함께, 치료비 역시 2001년보다 2003년에는 17%가 상승하여 빠른 증가 경향을 보이고 있다. 골다공증 골절치료 비용 연구에 의하면 손목관절, 척추, 대퇴골 골절의 각 부위별 추정치료비용은 2003년 기준 각각 343만원, 637만원, 711만원 정도로 산정되었고, 노동능력의 일

**Table 1.** 국내 골다공증 현황(Korean epidemiologic data of osteoporosis)

| 대상             | 모집단규모(명) | 지역       | 측정 방법 | 빈도 (%)    |            |            |            |
|----------------|----------|----------|-------|-----------|------------|------------|------------|
|                |          |          |       | 골다공증      |            | 골감소증       |            |
| 50세 이상 여성      | 552      | 정읍       | QUS   | 11.8      |            | 34.2       |            |
| 35~65세 여성      | 289      | 태안       | QUS   | 3.0       |            | 40.9       |            |
| 49~54세 여성      | 1,020    | 울산 동구    | DXA   | 9.8 (요추)  | 1.4 (대퇴)   | 30.7 (요추)  | 24.4 (대퇴)  |
| 40~69세 남녀      | 5,018    | 안성(농촌)   | QUS   | 5.22 (요골) | 15.23 (경골) | 17.56 (요골) | 22.58 (경골) |
| 40~69세 남녀      | 5,020    | 안산(중소도시) | QUS   | 4.26 (요골) | 6.37 (경골)  | 6.37 (요골)  | 19.00 (경골) |
| 40세 이상 폐경 후 여성 | 362      | 춘천       | DXA   | 30.6 (요추) |            |            |            |
| 45~64세         |          |          |       | 52.5 (요추) |            |            |            |
| 65~74세         |          |          |       | 68.7 (요추) |            |            |            |
| 75세 이상         |          |          |       |           |            |            |            |
| 50세 이상 남성      | 516      | 안성       | DXA   | 15.2      |            | 39.7       |            |
| 여성             | 641      |          |       | 29.6      |            | 42.7       |            |

시적 제한에 따른 생산성 손실이 각 부위별로 934만원, 755만원, 664만원으로 추정되었다. 결국 골다공증으로 인한 손목관절, 척추, 대퇴골 골절 후 발생한 사회경제적 손실(간병비, 교통비 및 생산성 손실 등 포함)은 각각 1,277만원, 1,397만원, 1,675만원으로 이를 발생건수로 곱하면 2003년 한해 동안 국내에서 연간 의료비용만 4,390억원, 생산성 손실비용 6,100억 원으로 합계 1조 495억원의 사회경제적 손실이 발생한 것으로 추정되었다.

### 3. 결론

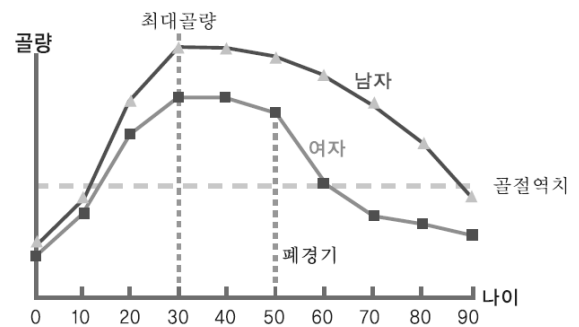
빠른 속도로 초고령화 사회에 진입하고 있는 국내현실상 골다공증의 유병률은 매우 높아질 것이 분명하고 골다공증 골절의 치료비용도 가파르게 증가할 것이다. 따라서, 국가 전체적인 역학조사를 토대로 장기적인 예방대책이 마련되어야 비용 효율적 측면에서도 훨씬 유리할 뿐만 아니라 국민의 수명연장 및 삶의 질 향상에도 크게 기여할 것이다.

## 제2장. 골다공증의 병인

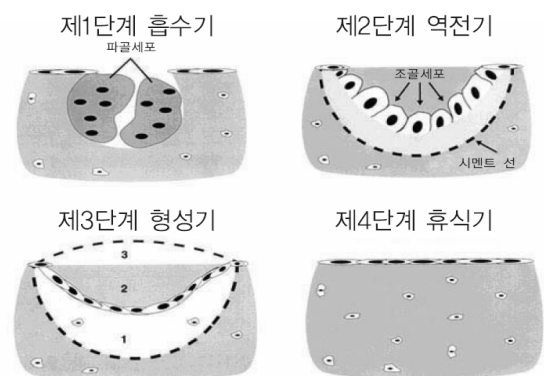
### (Pathophysiology of Osteoporosis)

#### 1. 골의 형성과 재형성

이십대 중반 또는 삼십대 초반의 청장년 시기에 일생 중 최대 골량이 형성되고 그 이후는 연령 증가에 따라 골 소실이 진행된다. 최대 골량이 형성되기 전까지는 골형성이 골흡수보다 많아 전체적으로 골량이 증가되며, 이러한 골량의 증가는 특히 사춘기 전후에 가장 왕성하다. 30세에서 50세까지는 대체로 골량이 유지되며 단지 소량의 골량 감소만 관찰되는데, 이는 낡은 뼈를 제거하는 골흡수와 새로운 뼈를 만드는 골형성이 평형을 이루기 때문이다. 골흡수와 골형성이 순차적으로 발생하여 골형상성을 유지하려는 현상을 골



**Fig. 1.** Peak bone mass and bone loss according to aging.



제1 단계는 2~4주간에 걸친 골흡수기, 제2 단계는 약 3~4일간의 역전기, 제3 단계는 4~6개월에 걸친 골형성기(1. 골형성 감소; 2. 균형된 골재형성; 3. 골형성 촉진제 사용시), 제4 단계는 휴식기로 분류된다.

**Fig. 2.** Bone remodeling.

재형성이라 한다. 여성의 경우 폐경 이후 급격한 골소실이 진행되는데, 이는 여성 호르몬의 결핍으로 급격한 골흡수가 야기되기 때문이고 이후 노화로 골형성 기능이 점차 감소되어 골 소실이 지속된다(Fig. 1).

골재형성은 6개월에서 9개월간 진행이 되며, 그 과정을 4 단계로 나누어 설명한다. 제1단계는 2~4주간에 걸친 흡수기, 제2단계는 약 3~4일간의 역전기, 제3단계는 4~6개월에 걸친 형성기, 제4단계는 휴식기이다(Fig. 2).

골재형성에 관여하는 세포는 골흡수 작용을 하는 파골세포, 골형성세포인 조골세포, 그리고 완성된 골조직 내에 존재하는 골세포(osteocyte)가 있다. 성숙된 파골세포는 다핵 세포이며 조혈모 세포에서 기원된다. 중간엽 간세포에서 분화된 조골세포는 약 3~4개월간 생존하여 활성화된 파골세포가 낡은 뼈를 분해시킨 자리에서 새로운 뼈를 만든다. 수많은 조골세포가 골기질을 만들고 점차 기질이 무기질화되면서 골형성이 마무리된다. 이후 조골세포의 약 70% 이상은 사멸되고 일부는 골세포 및 골 표면 세포로 분화되어 생존한다. 골재형성의 기전은 정확히 밝혀져 있지 않지만, 골세포가 세포 표면에 특정 신호를 보냄으로 시작된다고 추정된다.

## 2. 골다공증의 위험인자

골다공증의 중요한 두 가지 위험인자는 청장년기에 낮게 형성된 최대 골량과 노화 및 폐경으로 인한 빠른 골 소실이 다. 따라서 골다공증의 예방을 위하여는 골소실이 증가되기 시작하는 폐경 이후 노년층에서 골소실을 가능한 막고자 하는 노력뿐만 아니라 골형성이 시작하는 태아기부터 가능한 높은 최대 골량을 형성시키는 노력을 해야 한다는 점에서 골다공증은 일생 동안의 관리가 필요한 질환이다.

최대 골량의 형성은 크게 유전적 인자와 환경적 인자에 의하여 결정된다. 골다공증은 약 46~80% 정도의 강한 유전적 성향을 가진다고 알려져 있다. 예를 들면, 어머니가 뼈가 약하면 그 딸들에서도 약한 뼈가 관찰되며, 일란성 쌍생아들이 이란성 쌍생아들 보다 성장 후 골밀도가 서로 유사하다는 보고가 있다. 유전적 영향은 최대 골량의 형성기뿐 아니

라 이후에도 지속된다. 많은 연구들이 진행되고 있음에도 불구하고 어떤 유전자에 의해 골다공증이 생기는지에 대한 구체적인 분자생물학적 기전은 확실치 않기 때문에 골다공증은 다수의 유전적 변이들의 상호 작용으로 인한 ‘다유전적 질환’으로 여겨진다. 최근 LRP5 유전자의 변이들이 보고되었고 유전자 변이의 종류에 따라 매우 낮거나 높은 골량을 가진 가족들에 대한 발표가 잇달아 있었다. LRP5 유전자의 기능 연구로 Wnt 경로가 골의 형성과 유지에 중요한 역할을 한다는 것이 발견되었고 이를 기반으로 골형성 촉진에 대한 기전 연구가 진행되고 있다.

골다공증의 위험인자들은 Table 2과 같다.

## 3. 골다공증의 분류

골다공증은 일차성과 이차성 골다공증으로 분류된다.

일차성 골다공증 또는 원발성 골다공증은 폐경으로 인한 제1형 골다공증과 노화로 인한 제2형 골다공증으로 편의상 분류하지만 거의 같은 시기에 병합되어 진행되므로 정확히 분류하기 어렵다. 폐경과 노화로 인한 골다공증의 기전은 Fig. 3, 4에 요약하였다.



Fig. 3. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis.

Table 2. Risk factors of osteoporosis

| 1) 유전적요인       | 2) 생활습관 및 영양  | 3) 질병        | 4) 약제            |
|----------------|---------------|--------------|------------------|
| ① 백인 또는 아시아인   | ① 지속되는 이차 무월경 | ① 신경성 무식욕증   | ① 글루코코르티코이드 사용   |
| ② 어머니의 골절 병력   | ② 흡연          | ② 소화 흡수장애    | ② 갑상선 호르몬의 과다 사용 |
| ③ 작은 체구        | ③ 과도한 알코올 섭취  | ③ 부갑상선기능항진증  | ③ 항응고제           |
| ④ 45세 이하의 조기폐경 | ④ 비활동성        | ④ 갑상선기능항진증   | ④ 항암제            |
|                | ⑤ 지속된 활동저하    | ⑤ 성선기능저하증    | ⑤ 항진단제           |
|                | ⑥ 저체중         | ⑥ 유즙 분비 중앙   | ⑥ 인산 결합 제산제      |
|                |               | ⑦ 쿠싱씨 병      |                  |
|                |               | ⑧ 골형성 부전증    |                  |
|                |               | ⑨ 류마티스 관절염   |                  |
|                |               | ⑩ 만성 폐쇄성 폐질환 |                  |
|                |               | ⑪ 만성 신경장애    |                  |
|                |               | ⑫ 만성 신부전증    |                  |
|                |               | ⑬ 당뇨병        |                  |
|                |               | ⑭ 장기 이식 후    |                  |

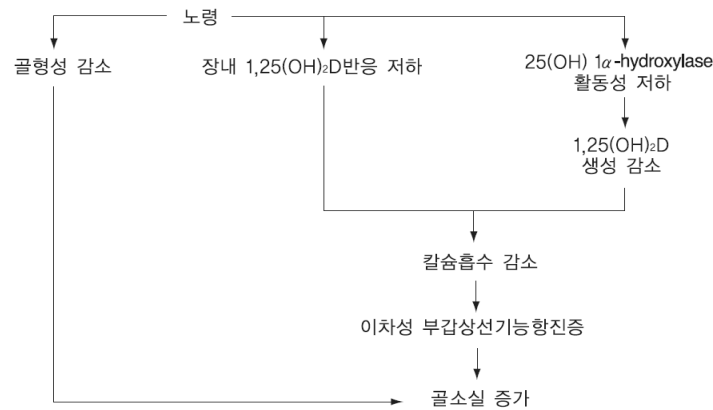


Fig. 4. Pathogenesis of senile osteoporosis.

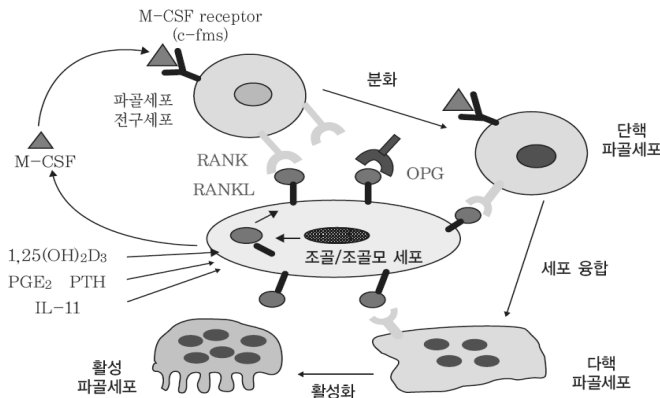


Fig. 5. Differentiation of osteoclasts.

이차성 골다공증은 특정 질병이나 수술, 약물복용 등에 의해 최대골량의 형성 장애가 있거나 골소실이 증가되는 경우에 발생한다. 이차성 골다공증을 일으키는 원인은 매우 많다. 이차성 골다공증도 임상적으로 뚜렷한 특징이 없는 경우가 많기 때문에 발병의 정도, 기전, 특성 등 전반적인 연구 및 각 질환별로 골다공증에 대한 위험인자의 판별 방법 등에 대한 연구가 적다.

#### 4. 골다공증의 병인

성호르몬, 부갑상선호르몬, 갑상선호르몬, 비타민 D, 프로락틴 등의 호르몬, 수많은 세포카인들, 최근에는 교감신경계 및 랩틴 등 신경계 펩티드들까지 골재형성 과정을 조절한다고 알려져 있다. 조골세포 및 파골세포의 조절은 면역체계와 연결되어 세포카인들을 조절하면서 이루어지며, 이는 골면역학(osteimmunology)이라는 영역으로 연구되고 있다.

파골세포의 생성과 활성 및 사멸이 상세히 연구되면서 각 단계에서 파골세포의 작용을 억제하는 약제들이 최근 개발되어 실용화를 앞두고 있다. 파골세포를 활성화하는 가장 중요한 세포카인은 RANKL로 조골 세포 또는 활성화된 면역

세포에서 생성된다. 생성된 RANKL은 파골세포 및 전구세포에 위치한 수용체 (RANK)와 결합하여 파골세포의 형성과 활성을 촉진한다. RANKL에 대한 생체내의 길항제가 존재하는데, 이를 OPG라고 하며, 이와 유사한 합성 길항제들이 약제로 개발 중이다.

(Fig. 5). 활성화된 파골세포는 골표면에 단단히 부착되며 부착면이 주름지면서 강한 골 용해물질을 분비한다. 골 단백질 용해제 중 하나인 카텝신(cathepsin) K가 파골세포 특이적으로 생성 분비되는 것이 알려지면서 카텝신 K 억제제가 개발되었고 골흡수 억제제로서의 효능이 보고되고 있다.

조골세포의 증식 및 분화, 세포 사멸에 대한 연구는 파골세포의 경우 만큼 많이 알려져 있지는 않다. BMP, RUNX-2, osterix 등 물질들이 연구되었다. 최근에는 골세포에서 SOST 유전자를 통하여 매우 높게 발현되는 sclerostin이라는 단백질이 알려졌고, 이는 조골세포의 증식과 분화를 억제한다. 따라서 sclerostin을 억제하면 골형성이 유도되며, 대표적인 골형성 촉진제인 부갑상선 호르몬의 간헐적 투여로 sclerostin 이 억제된다. 최근 이러한 기전을 이용한 약제들이 개발되고 있다.

### 제3장. 이차성 골다공증 (Secondary Osteoporosis)

#### 1. 정의

이차성 골다공증은 최대골량의 획득에 지장을 주거나 부가적인 골량의 감소를 일으키는 질환이나 약물에 노출되어 초래되는 골다공증을 말한다.

#### 2. 빈도

골다공증 환자에서 이차성 골다공증의 비율은 남성에서 약 64%, 폐경 전 여성 및 폐경 주변기 여성의 50%, 그리고 폐경후 여성에서도 20~30% 정도를 차지할 정도로 그 빈도가 매우 높다.

#### 3. 원인

이차성 골다공증의 원인들은 매우 다양하다. 글루코코르티코이드 유발 골다공증이 가장 흔하며, 그밖에 다양한 전신 질환과 약물 등이 이차성 골다공증의 원인으로 알려져 있다 (Table 3).

남성의 경우 가장 흔한 원인 3가지는 성선기능저하증, 글루코코르티코이드 사용, 과도한 음주이고, 폐경 전 여성의 경우에는 성선기능저하증, 글루코코르티코이드 사용 등이다.

Table 3. Secondary osteoporosis

#### 약물

- 글루코코르티코이드
- 항경련제(카바마제핀, 페니토인, 페노바비탈), 항응고제 (heparin, warfarin), 과량의 갑상선호르몬제, 성선자극호르몬 분비호르몬 작용제(GnRH agonists), 항암제, 면역억제제, 항우울제, 리튬, 알루미늄-함유 제산제, 방향화효소

#### 내분비 대사 질환

- 부갑상선기능항진증, 쿠싱증후군, 갑상선기능항진증, 고프로락틴혈증, 성장호르몬 결핍, 비타민 D 결핍, 당뇨병
- 성선기능저하증: 터너증후군, 클라인펠터 증후군, 조기폐경, 뇌하수체기능저하증, 시상하부성무월경(신경성 식욕부진, 격심한 운동 등)

#### 장기 이식 후

신이식, 심장이식, 간이식, 골수이식  
소화기 질환 - 흡수장애, 위절제술, 염증성 장질환, 만성 간 질환

#### 호흡기 질환

만성 폐쇄성 폐질환, 천식

#### 류마티스 질환

만성 신부전증  
골수질환 - 다발성골수종, 림프종, 백혈병, 용혈성 빈혈

#### 약성 중양

혈액암, 유방암, 소화기계 암

#### 유전성 질환

골형성 부전증, 호모시스틴뇨증

#### 기타

장기간의 활동저하, 과도한 음주, 흡연, 특발성 고칼슘혈증, 임신

#### 1) 글루코코르티코이드

글루코코르티코이드는 조골세포의 기능 및 수명 감소에 의한 골형성 감소, 파골세포에 의한 골흡수 증가를 비롯하여, 장에서의 칼슘 흡수 감소, 칼슘 배설 증가, 부갑상선호르몬 증가에 의한 골흡수 증가, 성호르몬 합성 감소 등 여러 가지 기전을 통해 골밀도를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 하루 5~7.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3~6개월 이상 사용하는 경우에 초래된다. 총 사용량이 많을수록 골밀도 감소가 더 심하고, 흡입용 글루코코르티코이드도 역시 골밀도를 감소시킨다는 보고가 있다. 초기에는 소주골 소실이 현저하고 결국 피질골도 소실된다. 장기간 글루코코르티코이드를 사용하는 환자의 50% 이상에서 골밀도 감소 및 골절이 발생할 수 있다.

#### 2) 기타 약물

항경련제는 비타민 D 활성을 감소시켜 칼슘 흡수를 감소 시킴으로써 골밀도 감소를 초래한다. 헤파린은 골형성은 감소시키고 골흡수는 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 와파린은 비타민 K 길항제로 작용하여 골절 위험도를 증가시킨다. 성선자극호르몬 분비호르몬 작용제 사용 시 골절 위험이 증가한다.

#### 3) 갑상선기능항진증 및 갑상선호르몬

갑상선기능항진증이 있는 여성에서 골밀도는 10~30% 감소하는데, 갑상선호르몬 증가에 의해 골교체율이 빨라지고 골재형성 기간이 단축됨으로써 골소실이 발생한다. 골밀도를 회복시키기 위해서는 갑상선 기능을 정상화시키는 것이 가장 중요하다. 갑상선 결절 또는 갑상선암 환자에서 TSH를 과도하게 억제시킬 정도의 갑상선호르몬제제를 투여할 경우에 특히 폐경 후 여성에서는 골밀도가 감소하고 골절 위험이 증가하지만, 갑상선기능저하증 환자에서 TSH를 정상 범위 이내로만 유지할 정도의 보충요법을 시행하는 경우에는 골밀도 감소 및 골절 위험 증가는 없다.

#### 4) 비타민 D 결핍증

제7장 칼슘과 비타민 D 참조

#### 5) 당뇨병

골절과 관련된 대규모 연구들에 의하면 측정된 골밀도와 상관없이 제1형 및 제2형 당뇨병 환자 모두에서 정상인에 비해 골절 위험이 증가하며 특히 가장 심각한 합병증을 일으키는 대퇴골 골절의 위험이 증가한다.

#### 4. 진단

이차성 골다공증의 원인이 되는 질환이 있는 경우에는 우

선적으로 DXA에 의한 골밀도 측정이 필요하다. 폐경이 되지 않은 모든 여성 및 남성에서 비외상성 골절이 있거나 Z-값이 -2.0 이하인 경우에는 이차성 골다공증의 가능성을 생각해보고 다음과 같은 검사를 시행해야 한다.

#### 1) 기본 검사

- CBC, ESR, CRP
- 혈청 칼슘, 인
- 신기능검사(크레아티닌 청소율 포함)
- 간기능검사
- 갑상선기능검사(TSH와 총 T4 또는 유리 T4)
- 24시간 소변 칼슘 및 크레아티닌
- 혈청 비타민 D [25(OH)D] 농도 측정
- LH, FSH, 테스토스테론(남성), 에스트로겐(여성)

#### 2) 추가 검사

- 부갑상선호르몬 농도 - 혈청 칼슘 농도가 증가 또는 감소 시, 크레아티닌 청소율이 낮은 경우
- 24시간 요중 유리 코티솔 또는 1 mg 텍사메타손 억제 검사 - 쿠싱 증후군 의심 시
- 혈청 및 요 단백 전기영동검사 - 빈혈 또는 ESR 증가 시
- 혈청 철 및 페리틴 - 흡수장애 의심 시
- 프로락틴
- 골생검

#### 5. 치료

이차성 골다공증의 치료는 우선 적절한 칼슘 및 비타민 D 섭취, 금주, 금연 및 운동 등과 같은 일반적인 생활양식의 개선과 함께 원인이 되는 질환의 치료 또는 약물의 중단이나 변경 등이 필요하고 부득이하게 골다공증 유발 약물을

사용해야 하는 경우에는 최소 용량을 사용해야 한다. 적극적인 치료가 필요한 경우에는 비스포스포네이트 등과 같은 골다공증 치료약물을 사용한다.

#### 6. 결론

이차성 골다공증은 골다공증의 고위험군으로 생각되지 않는 남성 및 폐경 전 여성 등에서 흔히 발생할 수 있다. 또한 일차성 골다공증 환자에서도 이차성 골다공증이 동반될 수 있다. 이차성 골다공증의 원인은 매우 다양하여 원인 질환과 골다공증에 대한 적절한 치료가 병행되어야 한다.

#### 제4장. 골밀도 측정(Bone Densitometry)

골밀도는 현재 임상적으로 골다공증의 진단에 가장 유용한 기준으로 사용되고 있다. 골밀도는 치료 방침의 결정에 도움을 주며 뼈의 소실과 증가 속도 또는 치료에 대한 반응을 평가하는데도 이용된다.

대한골대사학회에서 권고하는 골밀도 측정의 적응증은 다음과 같다.

##### 1. 골밀도 측정의 적응증

- 1) 연령에 관계없이 6개월 이상 무월경을 보이는 폐경 전 여성
- 2) 폐경 후 여성
- 3) 70세 이상 남자
- 4) 골다공증 골절의 과거력이 있는 자
- 5) 방사선 소견에서 척추 골절이나 골다공증이 의심되는 환자
- 6) 이차성 골다공증이 의심될 때
- 7) 골다공증의 약물요법을 시작하려는 환자

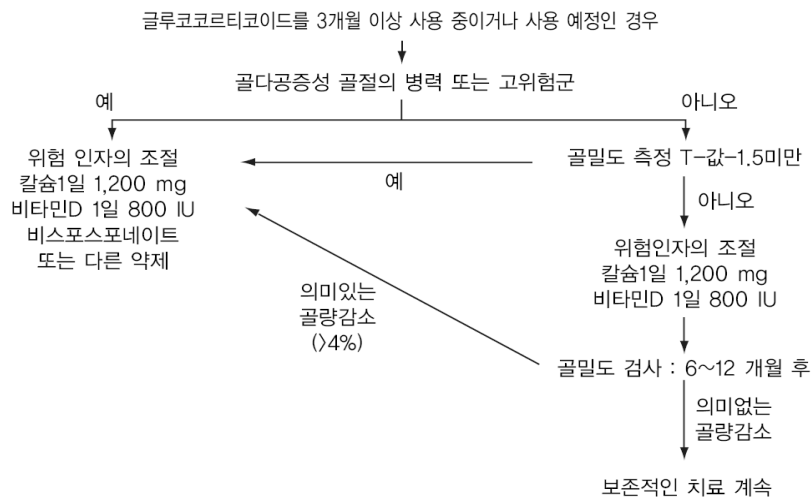


Fig. 6. Diagnosis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

- 8) 골다공증 치료를 받는 모든 환자의 경과 추적
- 9) 골다공증 위험 인자가 있거나(제2장 참고), 골소실이나 골다공증이 의심되는 경우

#### 〈참고사항〉

2008년 미국 National Osteoporosis Foundation (NOF): 골다공증 지침서

##### ■ 골밀도 측정 적응증

1. 임상적 위험인자와 상관없이 65세 이상 여성 및 70세 이상 남성
2. 임상적 위험인자를 근거로 염려되는 50~70세 남성 및 젊은 폐경여성
3. 골절 위험의 증가와 연관된 위험인자를 갖는 폐경 이행기 여성
4. 50세 이후 골절을 갖는 성인
5. 낮은 골량 및 골소실과 연관된 약제 복용(글루코코르티코이드 3개월 이상 1일 5 mg 이상 복용) 혹은 질환(예, 류마티스관절염) 갖는 성인
6. 골다공증 약물요법을 고려하는 경우
7. 골다공증 치료 시 약물효과를 추적하는 경우
8. 치료를 요하는 골소실이 있는 경우 치료를 안 받는 환자
9. 에스트로겐요법을 중단하는 폐경기 여성

2008년 제시된 미국 NOF의 골밀도 측정 적응증에서, 위험인자가 있는 폐경이행기 여성 및 에스트로겐 요법을 중단하는 폐경기 여성이 권장되어 대한골대사학회 지침보다 적응증 범위가 넓어 졌다.

심사 평가원의 골밀도 검사 인정기준은 제22장 국내 보험 지침에 수록되어 있다. 심평원의 기준은 고위험요소의 범위와 정도를 엄격하게 제한하여 실제 골다공증의 위험도가 높은 환자에서 검사를 시행하기 어려우므로 개선이 요망된다. 추적 검사에서도 글루코코르티코이드 유발 골다공증과 같이 최소 6개월 내에 검사가 필요한 질환에 대한 예외 규정이 필요하다.

## 2. 골밀도 측정법의 종류와 측정부위

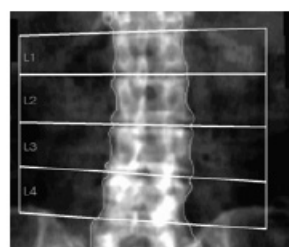
현재 국내에서 사용되는 정량적 골밀도측정법(bone densi-

tometry)은 방사선흡수법(radiographic absorptiometry, RA), 이중에너지 방사선흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DXA), 정량적 초음파법(quantitative ultrasound, QUS), 정량적 전산화단층촬영(quantitative computed tomography, QCT)과 말단골 정량적 전산화단층촬영(peripheral quantitative computed tomography, pQCT) 등이다. 각 골밀도 측정법마다 측정원리와 측정부위가 다르며 경제성을 비롯하여 장단점에 차이를 나타내므로 각 측정법의 특성을 잘 알고 임상에 적용해야 한다.

요추와 대퇴골 부위는 DXA와 QCT를 이용하며, 요골은 DXA와 pQCT, 손은 RA, 종골은 QUS와 pQCT, DXA를 사용할 수 있다. 전신 골밀도와 체지방 분석은 DXA로 측정이 가능하다. 보다 나은 골절 위험도 예측을 위하여 한 부위보다 두 부위 측정이 권장된다. 요추와 대퇴골 부위가 가장 많이 측정되는 표준 부위이며 임상적으로도 골다공증성 골절이 흔히 발생하는 부위이다. 이 두 부위에서 측정된 골밀도 중 낮은 수치를 기준으로 진단한다. 요추와 대퇴골의 골밀도 검사가 불가능할 경우와 피질골 소실이 심한 부갑상선 기능항진증에서는 요골의 원위 1/3 부위를 측정한다. 이 외에 골의 구조를 평가하기 위하여 pQCT, micro-MRI, micro-CT가 사용될 수 있으며 골밀도만으로 설명하기 어려운 골다공증의 병태 생리나 약물에 대한 효과를 설명하는데 도움이 된다.

## 3. 요추 골밀도 측정

척추는 소주골이 풍부하여 폐경후 여성에서 골대사의 변화를 예민하게 반영한다. L1에서 L4까지의 평균치를 기준으로 진단한다. 65세 이상에서는 퇴행성 변화로 오히려 높게 측정되는 오류가 흔히 발생하므로 주의를 요한다. 따라서 압박골절, 퇴행성 변화가 있는 부위를 배제한 후 진단한다(Fig. 7). 정상에서는 L1에서 L4로 가면서 골밀도가 증가하는데 이런 경향이 역전되거나 T-값이 주위 요추와 1 표준편차 이상 차이를 나타내면 퇴행성 변화 등 판정에 적합하지 않은 부위일 가능성이 높다. 이런 변화로 평가할 수 있는 요추가 한 부위밖에 남지 않은 경우에는 대퇴골이나 요골 골밀도



| Region | BMD (g/cm <sup>3</sup> ) | Young-Adult T-Score |
|--------|--------------------------|---------------------|
| L1     | 0.737                    | -2.7                |
| L2     | 0.803                    | -2.6                |
| L3     | 1.010                    | -0.9                |
| L4     | 1.162                    | 0.3                 |

L3, L4의 퇴행성 변화로 L1, L2에 비하여 골밀도가 높게 측정되었다. L1과 L2의 T-값 평균치를 이용하여 골다공증으로 진단할 수 있다.

Fig. 7. Measurement of bone mineral density using DXA.

결과를 기준으로 진단해야 한다. 추적 검사는 반드시 동일한 관심영역(ROI; region of interest)을 선택해야 검사의 정밀도를 높일 수 있다.

L3, L4의 퇴행성 변화로 L1, L2에 비하여 골밀도가 높게 측정되었다.

L1과 L2의 T-값 평균치를 이용하여 골다공증으로 진단할 수 있다.

#### 4. 대퇴골 골밀도 측정

대퇴골 골절의 발생을 예측하는데 유용하며, 대퇴골 전체, 경부 두 곳의 골밀도 중 낮은 부위를 택하여 진단한다(Fig. 8). 좌, 우 대퇴골 중 어떤 부위를 측정해도 좋으나 가능하면 병소가 없는 부위를 선택한다.

양측 대퇴골을 동시에 측정하는 것이 골다공증 진단의 민감도를 증가시킨다는 의견이 있으나 아직 검증된 자료가 충분하지 않으며 경과 추적에는 양측 전체 대퇴골의 평균을 이용할 수 있다.

#### 5. 골밀도 측정 결과의 해석

골다공증의 유병률은 측정부위, 해부학적 관심영역 선택과 측정 방법에 따라 달라진다. 이는 측정부위에 따라 소주골과 피질골의 구성비가 다르고 골소실 속도에 차이가 있기 때문이다. 골밀도는 나이, 성별, 종족간의 정상 평균값과 비교하여 해석한다. T-값은 ‘(환자의 측정값 - 젊은 집단의 평균값) / 표준편차’로 골절에 대한 절대적인 위험도를 나타내기 위해 골량이 가장 높은 젊은 연령층의 골밀도와 비교한 값이다. 따라서 골밀도측정기에 따라 측정단위나 절대수치가 달라도 비교가 가능하다. 이에 비하여 Z-값은 ‘(환자의 측정값 - 동일 연령집단의 평균값) / 표준편차’로 같은 연령대의 평균 골밀도와 비교한 수치이다.

##### 1) 요추 및 대퇴골의 골밀도 해석

WHO에서는 골밀도 검사결과를 다음과 같이 구분하고 있다.

- (1) T-값  $\geq -1.0$ : 정상
- (2)  $-1.0 > \text{T-값} > -2.5$ : 골감소증(osteopenia) 혹은 낮은 골밀도(low bone mass)

(3) T-값  $\leq -2.5$ : 골다공증

(4) T-값  $\leq -2.5$  + 골다공증골절: 심한 골다공증

Z-값이 -2.0 이하이면 대사성 골질환의 감별을 위하여 추가적인 검사를 요한다. 소아, 청소년, 폐경 전 여성과 50세 이전 남성에서는 T-값을 사용하지 않고 Z-값을 사용한다. Z-값이 -2.0 이하이면 ‘연령 기대치이하(below the expected range for age)’라 정의한다.

##### 2) 말단골의 골밀도 해석

종골, 경골 등 말단골의 골밀도 또는 초음파 측정은 골절의 발생 위험도를 잘 반영한다. 정상인과 치료를 요하는 골다공증 환자를 구분하는데 도움이 되나 WHO 진단 기준을 적용할 수 없고 각 말단골측정기마다 적합한 고유의 진단기준을 설정해야 한다. 요추 및 대퇴골 골밀도측정(DXA)에 비하여 정밀도가 낮기 때문에 경과 관찰에 이용하기 위해서는 정밀도가 개선될 필요가 있다.

#### 6. 골밀도 측정의 추적 검사

추적 검사결과를 평가할 때는 전번 검사와 동일한 조건에서 얻어진 결과인지를 먼저 확인한다. 추적 검사에서 관찰되는 골밀도 변화의 유의성을 평가하기 위해서는 ‘최소 유의 변화값(least significant change, LSC)’을 이용한다. LSC를 구하기 위해서는 각 기관의 정밀도를 구해야 하는데 최소한 30명 이상에서 2번씩 골밀도를 측정하거나, 15명에서 3번씩 측정하여 얻을 수 있다(www.iscd.org). 이렇게 얻어진 정밀도에 2.77을 곱하면 LSC를 구할 수 있다. 예를 들어 정밀도가 1%이면 LSC는 2.77%로 1년 후 골밀도 변화가 2.77% 이상이어야 유의한 변화로 평가할 수 있다. 각 검사자마다 허용되는 최소 정밀도는 척추, 1.9% (LSC = 5.3%), 대퇴골 전체, 1.8% (LSC = 5.0%), 대퇴골 경부, 2.5% (LSC = 6.9%)로 이보다 낮은 수치를 보여야 한다.

측정기계의 정밀도와 예상되는 생체 내의 최소 유의한 변화량을 고려하여 골밀도 측정의 반복 검사 주기를 결정하는데 현재 사용되는 DXA의 정밀도가 대개 1.0~1.5% 이내이므로 1년 정도의 추적 검사가 3~5% 정도의 골밀도 변화를 유의하게 측정할 수 있으며, 기계의 정밀도가 우수하면 그만

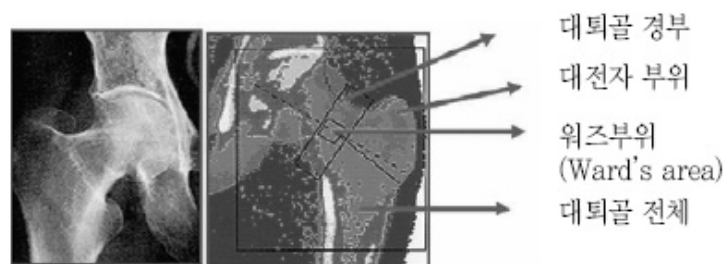


Fig. 8. ROI of hip BMD.

금 경과 추적기간이 짧아도 된다. 글루코코르티코이드 사용 등 급격한 골소실이 의심되는 경우는 추적 검사 기간이 단축되어야 한다.

## 7. 척추골절평가(VFA: Vertebral Fracture Assessment)

골다공증성 골절 병력이 있으면 골절이 다시 발생할 가능성이 매우 높으며, 골밀도 결과와 관계없이 골다공증의 치료 대상이 된다. 척추 골절은 임상적으로 확인되지 않는 경우가 흔하므로 주의가 요망된다. 최근에는 DXA로 척추 골절을 자동적으로 평가해주는 VFA가 개발되었다. 국내에서는 아직 의료 급여항목으로 인정되고 있지 않으나 미국 등에서는 임상에서 활발하게 적용되고 있다. 척추 골절의 평가방법은 Fig. 9과 같은 방법을 사용한다.

## 8. 골절의 절대위험도(absolute fracture risk) 평가

WHO 진단기준은 골절 발생을 예측함에 있어 예민도가 낮아 골다공증의 치료 기준에 적합하지 않다. 이를 보완하려는 목적에서 WHO에서는 Table 4과 같이 잘 검증되고 쉽게 적용할 수 있는 위험인자를 함께 고려하여 ‘10년 내 골절 위

험도(10-year fracture risk)’를 산출하는 방법을 개발하였다. 이 방법은 골다공증의 치료 여부를 결정하는데 도움을 줄 수 있으므로 골밀도 측정결과와 함께 널리 사용될 것으로 전망된다.

## 제5장. 생화학적 골표지자 (Biochemical Bone Markers)

골격에서는 골흡수에 의해 오래된 뼈가 제거되고 골형성에 의해 새로운 뼈가 생성되는 골교체가 지속적으로 이루어지고 있다. 생화학적 골교체표지자(biochemical markers of bone turnover)는 골교체율을 반영하는 지표로써 골의 질을 평가할 수 있는 거의 유일한 비침습적 방법이다. 골밀도가 골대사의 정적인 지표인 것에 반해 생화학적 골표지자는 동적 지표이다.

### 1. 종류

골표지자는 파골세포와 조골세포에서 분비되는 효소나, 골흡수나 골형성 과정에서 유리되는 기질 성분을, 혈액이나 소변에서 측정하는 것인데, 개념적으로 골흡수 표지자와 골

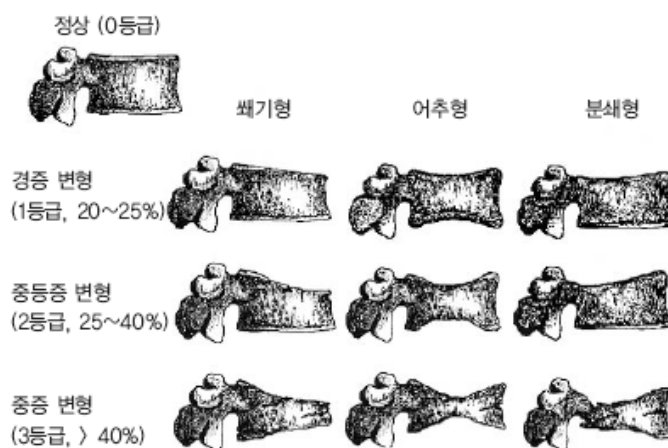


Fig. 9. Semiquantitative analysis of vertebral fracture.

Table 4. Risk factors of 10 year fracture probability

| 연령, 성별, 대퇴골 경부 골밀도 외 위험인자결        | 상대위험도(95% 신뢰구간)  |                  |
|-----------------------------------|------------------|------------------|
|                                   | 골밀도 결과 보정전       | 골밀도 결과 보정후       |
| 위험인자                              |                  |                  |
| BMI (20 vs 25 kg/m <sup>2</sup> ) | 1.95 (1.71~2.22) | 1.42 (1.23~1.65) |
| (30 vs 25 kg/m <sup>2</sup> )     | 0.83 (0.69~0.99) | 1.00 (0.82~1.21) |
| 50세 이후 골절 병력                      | 1.85 (1.58~2.17) | 1.62 (1.30~2.01) |
| 대퇴골 골절의 가족력                       | 2.27 (1.47~3.49) | 2.28 (1.48~3.51) |
| 흡연                                | 1.84 (1.52~2.22) | 1.60 (1.27~2.02) |
| 음주 (≥ 3단위/일)*                     | 1.68 (1.19~2.36) | 1.70 (1.20~2.42) |
| 글루코코르티코이드 사용                      | 2.31 (1.67~3.20) | 2.25 (1.60~3.15) |
| 류마티스 관절염                          | 1.95 (1.11~3.42) | 1.73 (0.94~3.20) |

\*음주 1단위: 8 gm (와인 한잔이나 맥주 200 cc)

형성 표지자로 나눌 수 있다(Table 5). 골흡수 표지자로는, 뼈의 주 기질성분인 콜라겐의 교차결합물(collagen cross-links)인 피리딘올린(pyridinoline, PYR)과 데옥시피리딘올린(deoxypyridinoline, DPD) 등을 측정하는 방법이 있다. 또한, PYR과 DPD의 교차 결합은 콜라겐 섬유의 아미노말단과 카르복시 말단에서 일어나는데, 이 부위를 측정하는 아미노말단 텔로펩티드(N-telopeptide of collagen cross-links, NTX)와 카르복시말단 텔로펩티드(C-telopeptide of collagen cross-links, CTX) 등이 있다.

현재 골흡수 표지자로 DPD, NTX, CTX를 가장 많이 권장한다. 골형성 표지자로는 조골세포에서 생성되어 분비되는 골특이 알칼리성 인산분해효소(bone specific alkaline phosphatase, BSALP)와 오스테오칼신(osteocalcin, OC) 등의 단백을 측정하거나 제1형 콜라겐 합성 과정에서 만들어지는 전구콜라겐의 연장 펩티드들인 PICP(carboxyterminal propeptide of type I procollagen)와 PINP(aminoterminal propeptide of type I procollagen) 등을 측정한다.

그러나, 제1형 콜라겐은 뼈에만 존재하는 것이 아니라 피부와 같은 다른 조직에서도 만들어지기 때문에, 현재 골형성 표지자로 BSALP와 OC를 가장 많이 권장한다.

## 2. 분석의 유의점 및 제한점

골표지자 값은 개인적 특성과 측정방법 자체에 의해 다양하게 영향 받을 수 있다. 개인적 특성은 환자의 연령, 성별, 인종, 신체 활동, 식사, 약물 복용, 임신, 수유, 신장 질환, 간 질환, 골절 등의 인자가 포함되며, 측정방법에 의한 인자로는 검체의 처리 과정, 측정의 정밀도와 정확도, 표준화, 다른 물질과의 교차 반응, 실험실 간의 변이 등이다. 골표지자는 일반적으로 하루 주기의 리듬이 있기 때문에 검체채취 시간과 방법을 일정하게 하여야 한다. 혈청의 경우는 공복 후 오전 8시~11시 사이로 측정하고, 소변의 경우는 아침 첫 번째

나 두 번째, 혹은 24시간 소변으로 측정한다.

OC은 혈소판에도 존재하기 때문에 시료를 채취할 때에는 용혈이 일어나지 않도록 주의해야 한다. 또한 상온에서 불안정하여 단백용해가 잘 일어나기 때문에 시료를 냉장보관 하고, 2~4시간 내에 측정하는 것이 적절하다. 불가피한 경우 -70℃에 보관한다. DPD는 자외선에 노출되면 불안정해진다. 요중 DPD, NTX, CTX와 혈중 NTX, CTX, PINP, BSALP는 식사에 의해 많이 영향 받지 않기 때문에 금식이 필요하지 않다. 소변에서 측정하는 경우에는 신기능에 의한 영향을 최소화하기 위하여 요중 크레아티닌 배설량을 함께 측정하여 이를 나눠 보정해주어야 한다. 각 골표지자는 연령, 성별, 인종, 건강 상태 등에 따라 다르기 때문에 이에 따라 각각 참고값(범위; 평균  $\pm$  1.96 표준 편차)을 확립하여야 한다.

## 3. 생화학적 골표지자의 임상적 이용

골다공증 치료제의 투여 여부는 골밀도, 임상적 위험인자와 함께 골표지자 값을 감안하여 결정된다. 여러 연구에서 골표지자가 높은 경우 골밀도, 임상적 위험 인자와 독립적으로 골다공증 골절 위험이 약 두 배 가량 증가한다고 보고되고 있으며, 골흡수 표지자가 폐경 전 여성의 참고값보다 증가되어 있는 경우 고관절 골절 위험이 증가한다고 알려져 있다.

골다공증 치료제의 효과 판정에는, 골밀도의 변화, 새로운 골절의 발생 여부, 삶의 질 개선, 골표지자의 변화 등을 감안하여 결정한다. 이중 골표지자는 치료 후 가장 먼저, 그리고 가장 현저하게 변화하기 때문에 치료제의 효과를 평가하는 강력한 수단이다. 여러 연구에서 골흡수 억제제를 투여한 초기의 골표지자의 감소 정도가 향후 발생할 골절 위험을 유의하게 예측한다고 보고하고 있다. 골흡수 억제제를 투여한 후 골흡수 표지자는 4~6주 내에 감소하고 골형성 표지

**Table 5.** Biochemical bone markers

|  |
|--|
| • 골흡수 표지자  |
| 소변   |
| - Free and total pyridinoline (PYR)                    |
| - Free and total deoxypyridinoline (DPD)               |
| - N-telopeptide of collagen cross-links (NTX)          |
| - C-telopeptide of collagen cross-links (CTX)          |
| 혈청   |
| - N-telopeptide of collagen cross-links (NTX)          |
| - C-telopeptide of collagen cross-links (CTX)          |
| • 골형성 표지자  |
| 혈청   |
| - Bone specific alkaline phosphatase (BSALP)           |
| - Osteocalcin (OC)                                     |
| - Carboxyterminal propeptide of type I collagen (PICP) |
| - Aminoterminal propeptide of type I collagen (PINP)   |

자는 그보다 천천히 감소하기 때문에, 골흡수 표지자는 투여 후 3~6개월 사이, 골형성 표지자는 6개월에 측정하여 투여 전 값과 비교한다. 골흡수 억제제 투여 후 골표지자의 감소는 표지자의 종류와 치료제에 따라 다양하여 약 20~80% 정도이다. 골표지자는 일간 변동(day-to-day variability)이 심하기 때문에 치료에 반응하는 유의한 변화는 일간 변동률의 두 배(최소 유의 변화값, minimum significant change) 이상 변화하여야 한다. 치료제를 투여한 후 유의한 변화가 없으면 약제 순응성, 흡수 장애 및 이차성 골다공증 유무 등의 가능성을 먼저 고려하여야 하고, 그렇지 않다면 약제 비반응성으로 판단하여 약제 용량의 증가, 투여 방법의 변경, 대체 약물로의 변경 등을 고려하여야 한다. 골형성 촉진제를 투여한 후에는 골표지자가 현저하게 증가한다. 그러나, 골형성 촉진제 투여 후 골표지자의 증가가 골절 위험을 감소시키는 지에 대한 증거는 아직까지 명확하지 않다.

#### 4. 결론

골다공증을 가지고 있거나 위험 인자를 가지고 있는 환자들에서 빠르고 간편하게 측정할 수 있는 생화학적 골표지자들이 많이 개발되고 있다. 골표지자는 이를 적절하게 사용할 경우 골다공증 환자의 골절 위험도 평가 및 치료제 반응 여부의 조기 평가 등에 유용하게 활용할 수 있다.

## 제6장. 골다공증 약제의 종류 및 사용지침 (Pharmacotherapy of Osteoporosis)

### 1. 약제

2007년 10월 현재 국내에 소개되어 골다공증 치료약제로 승인된 약제들은 Table 6과 같다.

일부 약제의 사용 용량은 국내의 보험기준과 차이가 있다. 승인을 기다리는 약제

|      |     |          |
|------|-----|----------|
| 스트론튬 | 2 g | 1일 1회 경구 |
|------|-----|----------|

### 2. 치료 지침

#### 1) 일반적인 치료 지침

- 칼슘, 비타민 D
- 적절한 체중 부하 운동
- 금연
- 과도한 음주 피함
- 낙상 방지

#### 2) 약물 치료의 지침

다음과 같은 경우 약물 치료를 권유하고 있다.

- (1) 골다공증 골절의 위험인자가 없는 경우 골밀도 T-값 -2.0 이하

Table 6.

| 종류                              | 용량                      | 투여방법                  |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 호르몬 요법<br>(hormone therapy, HT) | 에스트로겐 +/- 프로게스테론        | 종류에 따른 용량 차이          |
|                                 |                         | 1일 1회 경구              |
|                                 |                         | 1주 2회 피부 부착형          |
|                                 |                         | 1일 1회 에스트로겐 젤         |
| SERM                            | 디볼론                     | 2.5 mg                |
|                                 | 랄록시펜                    | 60 mg                 |
| 칼시토닌                            | 칼시토닌                    | 20 IU/mL (elcatonin)  |
|                                 |                         | 50 IU/mL (salcatonin) |
|                                 |                         | 200 IU (salcatonin)   |
| 비스포스포네이트                        | 알렌드로네이트                 | 10 mg                 |
|                                 |                         | 70 mg                 |
|                                 | 알렌드로네이트 + 콜레칼시페롤        | 70 mg + 2,800 IU      |
|                                 | 알렌드로네이트 + 칼시트리올         | 5 mg + 0.5 µg         |
|                                 | 리세드로네이트                 | 5 mg                  |
|                                 |                         | 35 mg                 |
|                                 | 파미드로네이트                 | 100 mg                |
|                                 |                         | 15 mg/1 mL/amp        |
|                                 | 이반드로네이트                 | 150 mg                |
|                                 |                         | 3 mg                  |
|                                 | 졸레드로네이트                 | 5 mg                  |
| 부갑상선호르몬                         | 테리파라타이드                 | 20 µg                 |
| 활성형 비타민 D                       | 칼시트리올                   | 0.25 µg               |
|                                 | 1-알파 수산화 비타민 D          | 0.5 µg                |
| 기타                              | 비타민 K                   | 15 mg                 |
|                                 | 불소(monofluorophosphate) | 100 mg + 1,250 mg     |
|                                 | 이프리플라본                  | 200 mg                |

- (2) 1개 이상의 골절 위험인자가 있는 경우 골밀도 T-값 -1.5 이하
  - (3) 척추 및 대퇴골 골절 병력
  - (4) 비약물적 방법으로 효과가 없는 경우; 지속적 골소실 혹은 비외상성 골절발생
- \* 여성호르몬은 T-값이 -1.0 이하에서 사용 가능하다.

### 3) 골다공증 골절의 위험인자

#### ■ 주된 위험인자

- ① 성인 이후 골절병력
- ② 가족의 골절병력
- ③ 저체중, 저체질량지수
- ④ 흡연
- ⑤ 글루코코르티코이드 사용

#### ■ 추가적 위험인자

- ① 시력장애
- ② 조기 폐경
- ③ 치매
- ④ 허약
- ⑤ 최근의 낙상
- ⑥ 적은 칼슘 섭취(평생)
- ⑦ 적은 육체적 활동
- ⑧ 과도한 음주

#### <참고사항>

2008년 미국 National Osteoporosis Foundation (NOF): 골다공증 지침서

#### ■ 일반적 치료 지침

1. 적절한 칼슘 및 비타민 D 섭취
2. 규칙적인 하중을 받는 운동
3. 낙상예방
4. 금연 및 절주

#### ■ 약물치료 지침

1. 대퇴골 혹은 척추(임상적 혹은 형태학적) 골절
2. 기타 과거 골절 및 낮은 골밀도 (대퇴골 경부, 전체 혹은 척추 T값 -1.0~-2.5사이)
3. 이차성 골다공증을 배제 후 대퇴골 경부, 전체 혹은 척추 T값 -2.5 이하
4. 낮은 골량(대퇴골 경부, 전체 혹은 척추 T값 -1.0~-2.5 사이) 및 골절의 고위험과 관련된(예, 당질코르티코이드 사용 혹은 전체 부동) 이차성 원인이 있는 경우
5. 낮은 골량(대퇴골 경부, 전체 혹은 척추 T값 -1.0~-2.5 사이) 및 세계보건기구의 연산방식을(Table 1) 근거로 산출한 10년 대퇴골 골절 발생 가능성 3% 이상 혹은 주된 골다공증 관련 골절발생 가능성 20% 이상인 경우

**Table 7. 세계보건기구 골절위험 평가 모델에 포함된 위험인자**

| 현재 연령                      | 경구 당질코르티코이드 사용       |
|----------------------------|----------------------|
| 성별                         | 이차성 골다공증(예, 류마티스관절염) |
| 골절 병력                      | 부모의 대퇴골 골절 병력        |
| 대퇴골 경부 골밀도                 | 현재 흡연                |
| 저체질량지수(kg/m <sup>2</sup> ) | 1일 3단위 이상 음주         |

(The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool. www.shef.ac.uk/FRAX)

골다공증의 진단과 치료에 골밀도 T값이 필요하지만, 치료를 결정하는 유일한 결정인자로 사용되지는 안되므로, 미국 NOF의 치료지침을 근거로 대한골대사학회 지침을 향후 검토 후 수정할 예정이다.

## 제7장. 칼슘과 비타민 D (Calcium and vitamin D)

칼슘과 비타민 D는 골다공증의 예방과 치료에 필수적이다. 칼슘과 비타민 D가 부족하면 칼슘항상성을 유지하기 위하여 PTH 농도가 증가한다. 이차성 부갑상선기능항진증이 발생하면 골교체가 촉진되며 이어서 골소실과 골절 위험이 증가한다.

### 1. 칼슘

칼슘은 역치영양소(threshold nutrient)로 적게 섭취하면 골소실과 골량 감소가 발생하므로 역치 이상의 섭취가 반드시 필요하다. 필요량 보다 섭취를 증가시켜도 더 이상의 이익은 없다.

#### 1) 칼슘염의 종류

칼슘염에 따라 칼슘함유량이 다르다(Table 8). 골분(bone meal), 백운석(dolomite) 등은 흡수도 잘되지 않고, 카드뮴, 납, 수은 등의 오염 가능성 때문에 권장되지 않는다. 탄산칼슘(calcium carbonate)은 위산분비가 감소되어 있는 경우 흡수율이 낮아지므로 음식과 함께 복용해야 한다. 구연산칼슘(calcium citrate)의 흡수에는 위산이 필요하지 않다.

칼슘은 500 mg 이하로 나누어 복용하는 것이 흡수에 도움이 된다.

**Table 8. Elemental calcium**

| 칼슘염     | 칼슘함유량 (%) |
|---------|-----------|
| 탄산칼슘    | 40        |
| 구연산칼슘   | 24        |
| 구연산말산칼슘 | 24        |
| 젖산칼슘    | 13        |

#### 2) 골밀도에 미치는 영향

폐경직후에는 칼슘섭취를 증가시켜도 골소실이 감소되지 않는다. 폐경 5년 이내 하루 500 mg 칼슘을 투여하여도 골

밀도 감소를 예방하지 못하였으나, 폐경 6년 후 칼슘섭취가 적은 여성에게 하루 500 mg 칼슘을 투여하면 골소실이 지연된다는 보고가 있다. 폐경 3년 후부터 하루 1,000 mg의 칼슘을 투여하면 골소실이 억제된다는 보고도 있다.

### 3) 골절에 미치는 영향

칼슘투여가 골절 위험도를 감소시킨다는 몇몇 연구가 있다. 폐경이 3년 이상 지난 여성에게 하루 1,000 mg 칼슘을 투여하면 골절 빈도가 감소하며, 혈청 PTH 농도가 낮아진다. 이 연구를 2년간 연장한 경우 골절 감소가 지속적으로 관찰되었다. 칼슘섭취가 적고 골절이 있는 고령 여성에게 하루 1,200 mg 칼슘을 투여한 경우 새로운 척추골절이 유의하게 감소하였다.

칼슘보충이 폐경 여성의 골밀도와 골절에 미치는 영향을 연구한 메타분석에서 칼슘을 2년 이상 투여한 경우 골밀도가 크지는 않으나 유의하게 증가하였고, 척추와 비척추골절 위험도가 감소하였으나 유의하지는 않았다.

### 4) 칼슘의 영양섭취기준

칼슘은 섭취가 가장 적은 영양소 중의 하나로 우리나라 2005년 국민건강 영양조사에서 65세 이상 노인의 칼슘섭취량은 492 mg으로 권장 섭취량의 65.4%였고, 우유를 통한 섭취 비율은 14.4%에 불과하다.

2005년 한국영양학회의 칼슘 권장섭취량은 표 2와 같다. 발표기관마다 칼슘 권장섭취량이 다르나 본 학회에서는 성인에서는 하루 1,000 mg, 18세 미만 청소년과 50세 이상 성인에서는 하루 1,200 mg을 권장한다.

**Table 9.** Recommended calcium intake in Korean adults

| 연령(세)     | 권장섭취량(mg) | 상한섭취량(mg) |
|-----------|-----------|-----------|
| 남자 20세 이상 | 700       | 2,500     |
| 여자 20~49세 | 700       | 2,500     |
| 50세 이상    | 800       | 2,500     |
| 임신부       | 1,000     | 2,500     |
| 수유부       | 1,100     | 2,500     |

### 5) 이상 반응

고칼슘혈증이나 신석회증(nephrocalcinosis)이 없으면 칼슘섭취를 증가시키도, 위장장애나 변비 이외에는 중대한 이상 반응이 없다. 신결석증, 고칼슘뇨증이 있는 환자에게는 칼슘 투여를 줄이거나 중단하여야 한다. 한편 식이 칼슘섭취가 많은 성인의 경우 신결석증 위험도가 감소 한다는 대규모 연구도 있다.

## 2. 비타민 D

비타민 D는 자외선에 의해 피부에서 생성되거나 음식을 통해서 섭취된다. 임상에서 사용되는 비타민 D는 활성형

(calcitriol, alfacalcidol)과 비활성형(ergocalciferol [비타민 D2], cholecalciferol [비타민 D3])이 있다. 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 비타민 D 영양상태를 반영하는 혈청 25(OH)D 농도를 분석한 결과 비타민 D 불충분이 전 세계적으로 매우 많았고, 한국이 가장 심한 나라 중의 하나였다. 최근에는 혈청 25(OH)D 농도가 30 ng/mL 이하인 경우 비타민 D 불충분(inadequacy), 20 ng/mL 이하는 비타민 D 결핍(deficiency)으로 정의한다.

비타민 D는 골격 건강뿐만 아니라 근력, 근육 수축 및 신경근육기능조절에도 필요하다. 비타민 D를 투여하면 낙상 위험도가 20% 이상 감소된다는 메타분석도 있다.

### 1) 비타민 D의 종류

비활성형 비타민 D는 간과 신장에서 수산화되어 생리적 활성이 있는 칼시트리올(calcitriol)로 전환된다. 칼시트리올과 알파칼시돌(1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol)은 미국 FDA에서 골다공증 치료제로 공인되지 않은 약제이다. 활성형 비타민 D를 투여할 경우 일일 칼슘섭취량이 600~800 mg을 넘지 않도록 한다.

### 2) 골밀도에 미치는 영향

메타분석에서 요추 골밀도는 비타민 D 투여 1년 후 유의한 차이가 있었고, 대퇴골 골밀도는 최소 2년 후 유의한 차이가 있었다. 골밀도에 미치는 영향은 비활성형이 활성형 비타민 D에 비해 작아서, 활성형을 투여하면 대조군에 비해 전신골밀도가 평균 2.06% 증가한 반면 비활성형 비타민 D는 0.40% 증가하였다. 활성형 비타민 D를 하루 0.5  $\mu$ g 이상 사용한 경우 요추와 원위요골 골밀도 증가가 비활성형 비타민 D에 비해 더 컸다.

### 3) 골절에 미치는 영향

비타민 D를 하루 700~800 IU 투여하면 대퇴골과 비척추골절이 각각 26%, 23% 감소되지만, 400 IU를 투여하면 골절 예방효과가 없다는 메타분석이 있다. 비타민 D 투여가 척추골절의 상대위험도를 37% 낮추고, 비척추골절의 상대위험도도 낮추는 경향을 보였다는 메타분석도 있다. 이 메타분석에서 척추골절에 대한 연구는 주로 활성형 비타민 D가 투여되었고, 비척추골절에 대한 연구는 주로 비활성형 비타민 D가 투여되었다.

연령 84세의 여성에게 하루 칼슘 1,200 mg과 비타민 D 800 IU를 18개월간 투여한 결과 대퇴골 골절 위험도가 43%, 비척추골절 위험도가 32% 감소되었다. 65세 이상의 남녀에게 3년간 칼슘 500 mg과 비타민 D 700 IU를 투여하면 비척추골절 상대위험도가 58% 낮아진다는 연구도 있다. 약 75세의 남녀에게 비타민 D 100,000 IU를 4개월에 한번 씩 5년간 경구투여하면 골절 상대위험도가 22% 감소한다는

보고도 있다.

반면에 고령 여성들을 대상으로 칼슘과 비타민 D를 투여 시 골절 상대위험도의 차이가 없었다는 보고도 있다. 폐경 여성을 대상으로 시행한 WHI연구에서 약 7년간 칼슘 1,000 mg와 비타민 D 400 IU를 투여할 때 골절 위험도가 위약군에 비해 감소하지 않았으나, 복용 순응도가 높은 대상을 분석한 결과 대퇴골 골절 상대위험도는 유의하게 29% 감소하였다.

#### 4) 비타민 D의 영양섭취기준

2005년 한국영양학회의 비타민 D의 충분섭취량은 20~49세의 경우 하루 200 IU (5 µg)이고 이외의 연령에서는 400 IU이다. 임신, 수유부는 600 IU 이상의 비타민 D를 섭취해야 한다. 상한섭취량은 2,400 IU로 설정되어 있다. 성인에서 하루 4,000 IU를 복용하여도 이상 반응이 없다는 보고도 있다. 미국 NOF에서는 50세 이상의 성인에게 하루 800~1,000 IU의 비타민 D 섭취를 권하고 있다. 본 학회에서는 하루 800 IU의 섭취를 권장한다.

#### 5) 이상 반응

과도한 비타민 D 투여의 중요한 이상 반응은 고칼슘혈증과 고칼슘뇨증이며 장기간 지속되면 신결석증이나 신석회화증이 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.

#### 6) 결론

골다공증을 예방하고 치료하기 위해서 적절한 칼슘과 비타민 D의 섭취는 반드시 필요하다. 칼슘과 비타민 D는 골다공증의 예방과 치료에 사용되는 다른 약제와 함께 기본적으로 투여되어야 한다.

### 제8장. 여성호르몬 요법(Hormone Therapy)

#### 1. 약제의 특성

여성호르몬요법은 폐경 이후 에스트로겐 결핍에 의하여 발생할 수 있는 증상 및 질환들을 예방 또는 치료할 목적으로 시행할 수 있다. 폐경 후 골다공증뿐만 아니라 노인성 골다공증의 중요한 원인은 에스트로겐 결핍이다. 여성호르몬요법은 에스트로겐 단독요법(estrogen therapy, ET)과 에스트로겐-프로게스테로겐 병합요법(estrogenprogestogen therapy, EPT)의 두 가지 유형으로 분류될 수 있는데, 자궁이 없는 여성의 경우에는 ET를 시행하며, 자궁을 가진 여성의 경우에는 자궁내막의 증식을 막기 위하여 EPT를 시행하는 것이 일반적이다. 사용되는 에스트로겐 제제와 표준 용량이 Table

10에 정리되어 있는데, 최근에는 표준 용량의 1/2~1/4에 해당하는 저용량 요법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 임상에서도 널리 사용되고 있다. 여성호르몬요법에 포함되는 티볼론에 대해서는 제9장에서 언급될 것이다.

**Table 10. Estrogen dosage of hormone therapy**

| 투여 방법 | 제 제                        | 표준 용량    |
|-------|----------------------------|----------|
| 경구    | conjugated equine estrogen | 0.625 mg |
|       | micronized estradiol       | 1~2 mg   |
|       | estropipate                | 0.625 mg |
| 패취    | estradiol                  | 50 µg    |
| 겔     | estradiol                  | 1.5 mg   |

## 2. 골격계 효과

#### 1) 골밀도

무작위 대조연구인 PEPI (Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention)의 결과를 보면 3년간의 추적관찰에서 위약군은 요추와 대퇴골 골밀도가 각각 1.8%, 1.7% 감소를 보인 반면, 여성호르몬요법군은 요추와 대퇴골 골밀도가 각각 3.5~5.0%, 1.7%로 유의하게 증가하였다. 여성호르몬요법군에서 골밀도는 첫 1년에 대부분 상승하였다. 고령의 여성, 낮은 골밀도를 가진 여성, 여성호르몬요법의 기왕력이 없는 여성이 각각 그렇지 않은 경우에 비하여 골밀도가 더욱 증가되었다.

메타분석 결과에서도 여성호르몬요법군에서 골밀도가 유의하게 상승하였는데 요추, 전완, 대퇴골에서 첫 1년에 각각 5.4%, 3.0%, 2.5%가, 2년째에는 각각 6.8%, 4.5%, 4.1%가 상승하였다.

#### 2) 골표지자

여성호르몬요법은 모든 골표지자를 유의하게 감소시킨다. 저용량 호르몬을 사용한 무작위 대조연구인 HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen) 연구 결과 2년간의 여성호르몬 요법은 요추 NTX 농도를 55% 낮추며, 혈중 OC 농도를 36.6% 감소시켰다. 골표지자의 감소는 치료 6개월에 대부분 관찰되며 이후 추가 감소는 현저하지 않았다.

#### 3) 골절

메타분석 결과, 척추 골절은 34% 유의하게 감소되나 비척추 골절에는 영향이 없었다. WHI 결과, EPT의 경우 척추와 대퇴골 골절 모두 유의하게 각각 33%, 35% 감소되었고, ET의 경우 척추 골절은 38%, 대퇴골 골절은 39%가 유의하게 감소하였다.

## 3. 비골격계 효과

WHI의 EPT와 ET 연구 결과는 Table 11와 같다.

**Table 11. Summary of WHI study**

|     | 증가                          | 영향없음   | 감소          |
|-----|-----------------------------|--|-------------|
| EPT | 유방암<br>뇌졸중<br>정맥혈전색전증<br>치매 | 관상동맥질환**<br>자궁내막암<br>사망                            | 골절<br>직장대장암 |
| ET  | 뇌졸중                         | 관상동맥질환**<br>유방암*<br>정맥혈전색전증*<br>치매*<br>직장대장암<br>사망 | 골절          |

\* 초기증가, † 감소경향, ‡ 증가경향.

WHI 연구를 연령에 따라 종합 분석한 결과, 여성호르몬 요법은 전체 사망률과 관상동맥질환의 위험을 50대에서는 감소시키나 연령이 증가함에 따라 위험도가 증가하는 경향을 보였다. 50대 여성에서 뇌졸중의 절대 위험은 매년 10,000명 사용자 당 ET는 2명이 감소한 반면 EPT의 경우 5명의 증가를 보였다. 또한 관상동맥질환과 유방암에 대한 영향은 ET와 EPT 간에 유의한 차이를 보였다. EPT는 고령의 폐경 후 여성에서 5년 이상 장기간 사용할 경우 유방암 발생 위험을 24% 증가시키나, ET를 7년간 사용시 유방암 발생의 위험성은 감소하는 경향을 보였다. 결론적으로 폐경 초기 여성에서 여성호르몬요법은 위험성이 높지 않으며, 특히 ET는 유익성이 확인되었다.

#### 4. 이상 반응

에스트로겐에 의하여 오심, 부종, 체중증가, 유방 압통, 편두통, 담즙 저류, 담석증, 자궁경부 분비물 증가, 하지 경련 등이 발생할 수 있고, 프로게스테론에 의하여 피로감, 여드름, 지루성 피부, 식욕 및 체중의 증가, 질 건조감, 유방 압통, 성욕 감퇴, 불쾌감, HDL-콜레스테롤 감소가 있을 수 있으며, EPT의 경우 호르몬 투여에 따른 불규칙한 질출혈도 드물지 않게 경험할 수 있다.

#### 5. 금기증

진단이 불명확한 질출혈, 활동성 혈전색전증, 급성 담낭 질환, 급성 간질환과 유방암과 자궁내막암 등 에스트로겐 의존성암에서는 금기이다.

#### 6. 해결되어야 할 문제점들

1) 한국 폐경 여성에서 관상동맥질환과 유방암의 발생빈도는 미국보다 상당히 낮으며 직장대장암이 유방암보다 발생률과 사망률이 더 높으므로, 한국여성에서 여성호르몬요법의 위험과 이득에 대한 연구가 필요하다.

2) WHI의 경우 평균 연령이 63세인 고령 여성들을 대상

으로 하였기 때문에 대부분의 여성호르몬요법이 시행되는 초기 폐경 여성에서 장기 투여가 어떤 영향을 주는지에 대해서는 연구가 더 필요하다.

3) WHI에 의하면 ET의 경우 유방암과 관상동맥질환의 위험이 증가하지 않으므로 에스트로겐 효과에 악영향을 주지 않는 프로게스테론의 개발이 필요하다.

#### 7. 결론

현재 여성호르몬요법의 효과에 대하여 가장 신빙성 있는 정보를 제공하는 WHI 연구 결과에 의하면, 여성호르몬요법은 골절의 위험을 유의하게 감소시킨다. 비골격계에 대한 영향은 MPA (medroxyprogesterone acetate) 사용 유무에 따라 큰 차이를 보이며, 50대 여성에서는 여성호르몬요법이 사망률과 관상동맥질환을 감소시키나 연령이 증가할수록 위험도가 증가하는 경향을 보인다. 가능한 위험과 이득에 대하여 충분한 설명이 이루어진다면, 골다공증의 예방 및 치료가 필요한 초기 폐경 여성에게 여성호르몬요법을 일차적인 치료로 적용할 수 있을 것이라 사료된다. 사용 기간을 제한할 필요는 없으나 최소한 연 1회 진찰과 검사를 통하여 치료 지속 여부를 결정한다. 60세 이상의 여성에서 표준 용량을 이용한 여성호르몬요법은 골다공증 골절의 예방만을 위하여서는 권장되지 않는다.

### 제9장. 티볼론(Tibolone)

#### 1. 약제의 특성

티볼론은 STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) 계통의 물질로서 복용후 2개의 에스트로겐 대사물(3 $\alpha$ -OH metabolite, 3 $\beta$ -OH metabolite)과 프로게스테론 및 안드로겐 대사물인  $\Delta^4$  케토이성체로 전환된다. 티볼론은 에스트로겐 수용체를 통하여 에스트로겐 유사체의 역할을 하며, 효소 활성화의 변화에 의해 조직 선택성(tissue selectivity)을 나타내어, 유방과 자궁 내막 조직은 자극하지 않으면서 폐경 증상의 완화 및 폐경 후 골소실을 예방하게 된다.

## 2. 골격계 효과

### 1) 골밀도에 대한 효과

표준 용량 1일 2.5 mg을 24개월간 단기간 투여 시 요추 골밀도는 3.6% 증가하며 대퇴골 골밀도는 2.5% 증가하였다. 저용량인 1일 1.25 mg을 투여 시에는 각각 1.9% 및 1.1% 증가하였다. 10년간 장기간 투여 시 요추 골밀도는 4.8% 증가하였으며 대퇴골 골밀도는 3.7% 증가하였다.

### 2) 골표지자에 대한 효과

표준 용량 1일 2.5 mg을 투여 시 6개월 이내에 OC과 NTX 농도가 50% 정도 감소하였다.

### 3) 골절에 대한 효과

폐경후 골다공증 여성에게 3년간 저용량 티볼론 1.25 mg을 투여한 LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) 연구에서 새로운 척추골절의 상대위험도가 43% 감소하였으며 비척추 골절은 26% 감소하였다.

## 3. 비골격계 효과

안면 홍조 및 질건조증이 완화되며, 성욕 및 성행위의 만족도는 증가한다. 유방통의 발현은 다른 여성 호르몬에 비하여 현저하게 적으며, OPAL 연구(the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tiboLone)에서 3년간 사용 시 유방 밀도는 증가하지 않았다. 유방암의 위험이 증가하지 않는다는 지금까지의 견해는 Million Women Study의 결과에 의해 반드시 옳지는 않다는 주장이 대두되었으나, LIFT 연구 결과 유방암의 상대위험도(RH: 0.32)가 감소하였다. 유방암 환자를 대상으로 한 LIBERATE (Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence, and Tolerability Endpoints) 연구에서는 유방암의 재발률이 증가되는 경향이 관찰되어 연구가 중단되었다. 60~85세의 폐경후 여성을 대상으로 한 LIFT 연구에서 뇌졸중의 위험도(RH: 2.1)가 증가하였다.

## 4. 이상 반응

질출혈, 자궁 내막 증식증과 자궁 내막암이 보고된 바 있다. 그러나 THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study) 연구에서 자궁내막증식증이나 자궁내막암을 유발하지 않는 것으로 관찰되었다. 그밖에 위장관 장애 등의 소화기계 부작용과 어지러움, 우울증, 두통, 편두통 등의 정신 신경계 부작용이 있다.

관절 및 근육통, 가려움증 등이 나타날 수 있으며 지루성 피부, 안면 체모의 증가 등 안드로겐성 부작용이 나타날 수 있다.

## 5. 금기증

금기증은 여성호르몬 요법과 동일하다.

## 6. 결론

티볼론 제제는 에스트로겐, 프로게스테론 및 안드로겐의 효능을 가졌으며, 조직에 선택적으로 작용하게 되어 안면홍조, 수면장애, 야간 발한 등의 폐경 증상의 완화에 효과적이다. 10년 추적 검사에 의하면 골밀도를 증가시키며, 3년간의 연구에서 척추 및 비척추 골절의 위험도를 감소시킨다. 그러나 뇌졸중의 증가 등을 고려하여 약제의 전반적인 득과 실을 평가해야 한다.

## 제10장. 식물성에스트로겐(Phytoestrogen)

### 1. 약제의 특성

식물성 에스트로겐은 식물에서 유래하는 천연화합물로서 에스트로겐과 구조적 또는 기능적으로 유사성을 보이며 생리적으로는 조직에 따라 에스트로겐과 항에스트로겐 특성을 가진 물질이다. 식물성 에스트로겐은 스테로이드, 사포닌, 터페노이드 그리고 페놀제제로 분류된다. 이중 식이 내 가장 풍부하고 주된 제제인 페놀 식물성 에스트로겐은 이소플라본, 리그난, 쿠메스탄 등이 있다.

### 2. 골격계 효과

식물성 에스트로겐의 골 보호 효과에 대해서는 상반된 연구 결과가 보고되어 있어 일관성이 없다. 일부 연구에서는 다이드제인의 대사산물인 이퀄(equol)을 생산하는 폐경후 여성에 국한하여 약한 골 보호효과가 있다는 것이 일관성 있게 보고되어 있다. 하지만 골다공증 골절의 예방에 대한 무작위 대조연구는 없다.

또한 무작위 대조연구에서 합성 이소플라본 제제인 이프리플라본을 투여 시 골밀도와 골표지자 그리고 골절의 위험에 있어서 대조군과 유의한 차이가 없었다.

### 3. 비골격계 효과

폐경 증상의 감소에 대해서는 상반된 결과가 보고되어 있으며, 폐경 증상의 감소를 보고한 연구에서도 혈관운동장애의 감소 효과가 경미하게 관찰되었다. 1999년 미국의 식약청(FDA)에서 콩단백을 함유한 식품을 섭취 시 심장 질환의 예방이 가능하다고 승인한 바 있다. 따라서 잠정적으로는 심혈관계에 보호 작용이 있을 것으로 추정되지만 심근경색증이나 협심증 예방효과에 대한 무작위 대조 연구는 없다.

자궁내막과 유방암의 위험도의 감소에 대해서 상이한 결과가 보고되고 있어 그 효과에 대해 좀 더 많은 연구가 필요하다.

#### 4. 결론

골다공증의 예방과 치료 목적으로 식물성 에스트로겐을 단독으로 투여하는 것은 권장되지 않는다. 그러나, 이월을 생산하는 일부 폐경 여성에서 식물성 에스트로겐은 폐경 후 골다공증의 예방을 위한 대안으로서의 가능성이 제시되고 있다. 일부 초기 폐경 여성에서 혈관운동장애에 대해 경미한 효과가 관찰된다. 심혈관 질환의 예방을 위해서 식물성 에스트로겐 투여를 권장하지 않는다. 식물성 에스트로겐은 성분, 작용 기전, 체내 대사, 부작용 및 독성에 이르기 까지 아직 많은 부분이 명확히 밝혀져 있지 않고, 유방암, 자궁내막암, 골절, 심혈관계 질환의 보호효과가 검증되지 않았으며, 약물의 안정성 및 효과 또한 명확하지 않아 향후 더 많은 연구가 요망된다.

### 제11장. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (Selective Estrogen Receptor Modulator)

#### 1. 약제의 특성

선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)는 신체의 조직에 따라, 에스트로겐과 동일한 효과를 가진 에스트로겐 작용제(agonist)로 작용하거나, 혹은 반대되는 길항제로 작용할 수 있는 특징을 가진 약제이다.

SERM은 크게 triphenylethylene 유도체와 benzothiophene 유도체로 대별하는데 전자에 속하는 약제로서는 clomiphene, tamoxifen, toremifene 등이 있으며, 후자에 속하는 약제로는 raloxifene이 있다. 그 외 benzopyrans, naphthalenes 계열의 제제가 있다.

SERM 제제 중 tamoxifen과 toremifene은 유방암의 치료제로, clomiphene은 배란유도체로 사용되고 있다. 새로운 SERM인 arzoxifene과 bazedoxifene에 대한 연구가 현재 진행 중에 있다.

랄록시펜은 호르몬제는 아니지만, 에스트로겐 수용체에 결합하여 골에서는 에스트로겐 작용을 하며 자궁내막과 유방에는 에스트로겐 길항작용을 한다. 랄록시펜은 SERM 제제 중 유일하게 폐경여성의 골다공증의 예방과 치료제로서 사용되고 있다.

#### 2. 골격계의 효과

##### 1) 골밀도의 변화

건강한 폐경 여성을 대상으로 골소실의 예방효과를 관찰한 연구에서 랄록시펜 1일 60 mg을 3년간 사용 시 골밀도는 2~2.5% 증가하며, 이는 호르몬 요법이나 비스포스포네이트 사용시에 약 절반 정도이다. 2년을 연장하여 총 5년간 치료시 골감소증이나 골다공증으로 진행될 위험성이 유의하게

감소되었다.

골다공증 여성을 대상으로 한 MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation)연구에서는 4년 동안 랄록시펜을 사용시 위약군에 비해 척추 골밀도는 2.5%, 대퇴경부 골밀도는 2.1% 증가하였다.

최근 연구에 의하면 75세 이상의 고령의 폐경 후 여성에서도 젊은 폐경 후 여성과 동일한 골 보호 효과를 가지며, 동양인에서도 서구인과 같은 골 보호 효과가 증명되었다.

##### 2) 골표지자의 변화

랄록시펜 1일 60 mg을 복용 시 첫 6개월에 골흡수 표지자는 20~30% 정도 감소하여, 폐경전 수준으로 감소하였으며, 이후 장기간 비슷한 수준으로 유지되었다.

##### 3) 골절에 대한 효과

MORE 연구에 의하면 랄록시펜 1일 60 mg을 4년간 투여시 위약군에 비해 척추 골절은 36% 감소되었다.

치료 첫해 척추골절의 위험성은 68% 감소하였다. 비척추, 즉 손목, 대퇴부에서의 골절은 감소하지 않았다. 그러나 심한 척추골절을 보이는 환자는 비척추골절의 위험도가 47% 감소하였다.

#### 3. 비골격계 효과

Table 12. Results of MORE study

| 골절    | 상대적위험도 | 신뢰구간 95% CI |
|-------|--------|-------------|
| 척추    | 0.64   | 0.53~0.76   |
| 골절 동반 | 0.51   | 0.35~0.73   |
| 골절 없음 | 0.66   | 0.55~0.81   |
| 비척추   | 0.93   | 0.81~1.06   |
| 손목    | 0.83   | 0.66~1.05   |
| 대퇴부   | 0.97   | 0.62~1.52   |

##### 1) 유방에 대한 효과

랄록시펜은 유방통과 유방 밀도를 증가시키지 않는다. 랄록시펜 사용 시 유방통의 빈도는 3~4%로 위약 사용 시와 동일하며 호르몬 요법 시 32%에 비해서는 유의하게 낮다.

MORE 연구에 의하면 랄록시펜을 사용 시 모든 유방암 발생은 62%, 침윤성 유방암의 발생은 72% 감소하였다. 침윤성 유방암의 감소는 에스트로겐 수용체 양성 유방암의 위험도 감소에 기인하는 것이며 반면 수용체 음성 유방암의 위험도는 유의한 감소가 없었다.

MORE 연구를 4년 더 연장한 CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista)와 RUTH (Raloxifene Use for The Heart) 에서도 유사한 결과가 관찰되었다.

STAR (Study of Tamoxifen And Raloxifene) 연구에 의하면 유방암의 예방 효과는 타목시펜과 유사하며, 이상 반응은 보다 적은 것으로 보고되었다. 최근 미국 식약청에서는

골다공증이나 침윤성 유방암의 고위험 폐경 후 여성에서 침윤성 유방암 위험의 감소를 위해 그 사용을 승인하였다.

## 2) 심혈관계에 대한 효과

랄록시펜은 혈중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤을 유의하게 감소시킨다. 혈중 HDL-콜레스테롤의 증가는 없으나 HDL2-콜레스테롤은 유의하게 증가한다. 혈중 중성지방의 변화는 없으며 fibrinogen과 Lp (a)는 유의하게 감소한다. 호르몬 요법과 달리 CRP는 상승시키지 않으면서 homocysteine은 유의하게 낮춘다.

MORE 연구에 의하면 랄록시펜은 심혈관계 질환에 영향을 미치지 않았으나 심혈관계 질환의 위험도가 증가된 경우 심혈관계 질환과 뇌졸중의 위험성을 감소시켰다.

그러나 관상동맥 질환이나 관상동맥 질환의 복합 위험인자를 가진 폐경 여성을 대상으로 한 무작위 대조연구인 RUTH 연구에서는 랄록시펜을 5.6년간 사용 시 관상동맥 질환은 유의한 감소를 보이지 않았다. 뇌졸중이 증가하지는 않았으나, 치명적 뇌졸중의 위험도는 49%, 혈전색전증의 위험도는 44% 유의하게 증가하였다.

**Table 13.** Relative risk of breast cancer with raloxifene therapy

| 유방암    | MORE | CORE | MORE + CORE | RUTH |
|--------|------|------|-------------|------|
| 총 유방암  | 62   | 50   | 58          | 33   |
| 침윤성    | 72   | 59   | 66          | 44   |
| ER (+) | 84   | 66   | 76          | 55   |
| ER (-) | -    | -    | -           | -    |
| 비침윤성   | -    | -    | -           | -    |

## 3) 기타 장기에 대한 효과

자궁과 질에 대해 자극 효과를 보이지 않는다. 경질초음파 검사상 자궁내막 두께는 증가되지 않으며, 자궁 내막 생검상 내막은 비활동성/위축성 양상을 보였다. 자궁출혈은 2% 정도로 위약군과 차이를 보이지 않았다. MORE 연구에 의하면 자궁내막증식증과 자궁내막암의 발생위험도는 유의하게 증가하지 않았다.

랄록시펜은 인지 능력이나 비노생식계, 피부에는 영향이 없었다.

## 4. 이상 반응

이상반응으로는 열성 홍조와 하지 동통이 있다. 열성 홍조는 보통 치료 후 처음 수개월동안 약 1/4에서 나타나지만 그 정도가 가볍기 때문에 이로 인해 약의 수용성이 감소되지는 않는다. 따라서 열성 홍조가 나타나는 폐경 초기를 지난 후 그 사용이 권장된다.

## 5. 금기증

랄록시펜은 호르몬 요법과 유사하게 정맥 혈전색전증의

위험성을 2~3배 정도 증가시킨다. 따라서 본 약제의 금기증은 정맥혈전증의 과거력이 있거나, 경구피임제, 에스트로겐 복용 후 정맥혈전증의 병력이 있는 경우, 장기간 절대안정을 요하는 경우, 수술 진후이다.

수술 등 장기간의 부동 상태가 예상되는 경우에는 적어도 3일 전에는 랄록시펜을 중단하여야 하며 보행이 가능할 때까지는 투약을 하지 말아야 한다.

## 6. 결론

랄록시펜은 골밀도의 증가나 골표지자의 감소의 관점에서 볼 때 에스트로겐이나 비스포스포네이트의 반 정도의 효과를 나타내나 척추골절의 위험도 감소는 이들 제제와 비슷하다. 다만 비척추골절의 감소에는 효과적이지 못하나 선택적으로 위험성이 높은 여성군에서는 비척추골절 감소 효과를 나타내는 것으로 밝혀져 있다.

유방암의 위험도를 감소시키므로 특히 유방암의 위험성이 높거나 유방암 발생에 대한 불안감이 있는 폐경후 여성에서 골다공증의 예방과 치료에 도움이 된다. 심혈관 질환의 고위험군 여성에서는 심혈관 질환과 뇌혈관 질환의 발생 위험성을 감소시킨다는 보고가 있으나, 무작위 대조 연구에서는 이러한 효과가 증명되지 못하였다.

## 제12장. 경구용 비스포스포네이트 (Oral Bisphosphonates)

### 1. 약제의 특성

비스포스포네이트는 pyrophosphate의 P-O-P 구조 가운데 산소를 탄소로 치환한 P-C-P 구조를 가지고 있는 매우 안정된 유도체로 탄소 원소에 결합하는 두 개의 측부 사슬(R1, R2)을 다른 구조로 치환시켜 뼈의 석회화에는 영향을 미치지 않으면서 골흡수 억제효과는 강화된 구조체이다. 대개의 경우 한 사슬(R1)은 수산화(-OH)기에 의해 뼈의 칼슘에 대한 친화력을 더욱 강화시키고, 나머지 한 사슬(R2)을 변환시킴으로서 골흡수를 억제하는 효과를 증가시키게 된다.

### 2. 용량 및 투여방법

알렌드로네이트는 매일 10 mg, 일주일마다 70 mg 용량이 있으며, 리세드로네이트는 매일 5 mg, 일주일마다 35 mg 용량이 있고, 이반드로네이트는 매달마다 150 mg 용량이 있다. 복용방법은 아침 공복 시 약 150 mL 이상의 충분한 양의 물과 같이 복용 후 약 1시간 동안 공복을 유지하면서 눕지 않도록 한다. 유제품이나 주스, 보리차 등은 비스포스포네이트의 흡수에 장애를 초래하므로 반드시 맹물과 함께 복용하도록 하고, 식도 염증 유발 가능성 때문에 복용 후 눕지 않도록 한다.

**Table 14.** Bisphosphonates for osteoporosis therapy

| 세 대         | 역 가          | 미국식약청 승인 | 국내 승인 |
|-------------|--------------|----------|-------|
| 1 세대        | 1~10         |          |       |
| Etidronate  |              |          |       |
| Clodronate  |              |          |       |
| 2 세대        | 100~1,000    |          |       |
| Tiludronate |              |          |       |
| Pamidronate |              |          | ●     |
| Alendronate |              | ●        | ●     |
| 3 세대        | 1,000~10,000 |          |       |
| Risedronate |              | ●        | ●     |
| Ibandronate |              | ●        | ●     |
| Zoledronate |              | ●        | ●     |

### 3. 골격계에 대한 효과

#### 1) 알렌드로네이트

폐경 후 골다공증 여성에게 10년간 매일 10 mg의 알렌드로네이트를 투여 시 요추골 골밀도는 13.7%, 대퇴골 경부는 5.4% 증가하였고, 신장의 감소나 비척추 골절의 빈도도 의의있게 감소되었다. 메타 분석에 의하면 척추 골절은 48%, 비척추 골절은 49%, 대퇴골 골절은 50% 감소시키는 것으로 알려져 있다. 5년 투여 후 중단한 경우에는 요추 및 전자부위에서는 증가되었던 골량이 유지된 반면, 전체 대퇴골 및 대퇴골 경부에서는 골량이 서서히 감소하였다.

#### 2) 리세드로네이트

북미에서 시행된 VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) 연구에 의하면, 리세드로네이트 5 mg을 3년간 투여하여 요추 골밀도가 5.4%, 대퇴골 경부 골밀도가 1.6% 증가하였다. 새로운 척추 골절의 발생은 41% 감소하였고 비척추 골절의 발생은 39% 감소하였다. 대퇴골 골절은 70세 이상의 고령 환자에서 40% 감소시키는 것으로 알려져 있다. 메타 연구 분석결과에 의하면 척추 골절은 36%, 비척추 골절은 27% 감소되었다.

#### 3) 이반드로네이트

3년간 이반드로네이트 2.5 mg 매일 복용한 군에서 척추 골절이 62% 감소되었으며, 150 mg을 1달마다 1년간 복용하는 연구에서 요추 골밀도가 6.6%, 대퇴부 골밀도가 3% 상승하였다.

### 4. 안전성 및 이상 반응

일반적으로 독성이 별로 없으나 경구 투여 시 정도의 소화관 증상이 나타날 수 있다. 위장관 장애가 발생할 경우는 약제의 종류를 바꾸어 보거나, 일시적으로 약물 투여를 중지한 후 증상이 호전되면 재투약해 볼 수 있다. 위장관 장애가 오랜 기간 지속될 경우는 내시경 검사를 통해 확인 후 원인

치료 후 재투여 여부를 결정해야 한다. 그리고 식도협착, 역류성식도염 등의 환자에게는 투여하지 않도록 한다. 처음 투여한 후 3일 이내에 간혹 두통 및 독감증상과 함께 체온이 약 1℃ 가량 상승할 수 있다. 이는 특별한 치료가 없이도 수일 이내에 호전되며 증상이 심할 경우에는 이부프로펜 등 소염진통제가 도움이 될 수 있다.

장기간 투여한 연구 결과에 의하면 안전성이 확인되었으나 과도한 골재형성 억제로 인한 문제점이 지속적으로 제기되고 있다. 경증 내지 중등도의 신장기능저하환자(크레아티닌 청소율 35~60 mL/분)에서는 용량조절 없이 사용 가능하나 중증의 신부전환자(크레아티닌 청소율 < 35 mL/분)에서는 이 약물의 투여가 권장되지 않는다. 이외에 일시적으로 임파구가 감소할 수 있으며 안과적 합병증으로 홍채염, 결막염 및 포도막염 등이 나타날 수 있다.

항암제와 병행해서 사용되는 고용량 주사용 비스포스포네이트의 부작용으로 보고된 턱뼈괴사(osteonecrosis of the jaw, ONJ)는 골다공증 치료로 사용되는 경구 용량에서는 매우 드물게 관찰되지만 주의하여야 된다.

### 4. 결론

비스포스포네이트는 골다공증의 치료에 사용할 수 있는 가장 강력한 골흡수 억제제이다. 그러나 구조의 차이에 따라 작용 기전이나 효과 및 이상반응에도 차이가 있기 때문에 투여를 시작하기 전에 반드시 이에 대한 충분한 이해를 필요로 하며, 투약 방법, 이상 반응의 대처 방안 등에 대해 주의하여 사용하여야 한다.

### 제13장. 주사용 비스포스포네이트 (Intravenous Bisphosphonates)

#### 1. 약제의 특성

매일, 매주 혹은 매월 용법의 경구 비스포스포네이트는 식도 및 위장관 질환을 갖고 있는 환자에서는 사용하기 어

럽고 정상인에서도 위장관 관련 이상 반응으로 약물의 순응도를 감소시킬 수 있다. 경구 비스포스포네이트는 위장관에서 흡수율이 매우 낮고, 공복에 약을 복용해야 하기 때문에 환자들에게 불편함을 초래할 수 있다. 한 보고에 의하면 경구비스포스포네이트 사용자의 38%가 이상 반응을 경험하였으며 이들의 대부분은 상부 위장관 증세를 호소하였다. 또한 이런 위장관 이상 반응으로 인하여 19%가 치료를 중단하였다. 이런 측면에서 주사 비스포스포네이트는 경구 제제에 비해 위장관 이상 반응을 최소화시키고 생물학적 이용 효능을 높일 수 있다.

## 2. 골격계에 대한 효과

### 1) 파미드로네이트

파미드로네이트는 미국 FDA에서 고칼슘혈증과 파제트병 치료에만 공인하였으나 국내에서는 골다공증 치료제로 사용되고 있다. 폐경 후 골다공증 환자에게 3개월 간격으로 30 mg 정주 요법을 2년간 지속한 연구에서 척추골밀도가 10%, 대퇴골 경부 골밀도가 6% 증가되어 경구 제제에 상응하는 결과가 관찰되었다. 1년간 파미드로네이트를 사용하여 골표지자의 변화를 관찰한 연구에 의하면 테옥시피리딘이 22.3% 감소되었으며 오스테오칼신은 9.7% 감소되었다. 경구 파미드로네이트를 5년간 투여한 연구에서 척추 골절을 67% 감소시켰다는 보고가 있지만 골절감소에 대한 주사제제의 연구결과는 없다.

### 2) 이반드로네이트

용량 결정을 위한 연구에서 3개월 간격으로 2 mg의 용량까지 시도한 연구에서 용량에 비례하여 골밀도와 골표지자의 유의한 변화를 관찰할 수 있었다. 척추 골절 예방 효과가 확인된 경구 이반드로네이트 2.5 mg 과 골밀도 변화를 비교한 연구에서 3 mg을 3개월 간격으로 2년간 정맥 투여하였을 때 기저치에 비하여 척추골밀도 5.8%, 대퇴골 골밀도 2.8%가 증가되어 경구 이반드로네이트 2.5 mg에 비하여 유의하게 골밀도가 증가되었다. 12개월에 측정된 혈청 CTX는 58.6% 감소되었다. 이상의 결과로 미국 FDA에서는 3 mg, 3개월 간격의 정맥 투여 방법을 골다공증 치료제로 공인하였다.

### 3) 졸레드로네이트

졸레드로네이트는 4 mg의 제형이 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증, 골전이 등에 항암제와 병행 치료법으로 사용되고 있다. 5 mg을 1년 간격으로 3년간 정맥 투여한 골절예방 연구에서 대조군과 비교하여 요추 골밀도는 6.7%, 대퇴골 경부 골밀도는 5.1% 증가되었다. 12개월에 측정된 혈청 CTX가 59%, BSALP는 30% 감소되었다. 척추 골절은 약 70%, 대퇴골 골절은 41%, 비척추 골절은 25% 감소되었다. 대퇴

골절이 있었던 환자를 대상으로 수술 치료 90일 이내에 졸레드로네이트를 사용한 경우에 새로운 골절을 35% 감소시켰으며 사망률을 28% 감소시켰다.

## 3. 투여 방법

| 약제      | 치료 용량     | 투여 방법                           |
|---------|-----------|---------------------------------|
| 파미드로네이트 | 30 mg/3개월 | 생리식염수 500 mL에 혼합하여 2시간 이상 정맥 투여 |
| 이반드로네이트 | 3 mg/3개월  | 15~30초간 정맥 투여                   |
| 졸레드로네이트 | 5 mg/년    | 15분 이상 정맥 투여                    |

## 4. 이상 반응

처음 투여 시 급성기 반응(발열, 근육통 등)이 발생할 수 있다. 이는 대부분 3일 이내에 자연 소실되며, 반복 투여 시에는 점차 감소되나 증상이 심할 경우 예방적으로 해열 진통제, 항히스타민, 스테로이드 등을 사전에 사용할 수도 있다. 일과성 저칼슘혈증이 발생할 수 있으며, 특히 비타민 D 결핍증이 있는 경우 문제가 될 수 있기 때문에 칼슘과 비타민 D의 보충이 필요하다.

비스포스포네이트는 대사되지 않은 상태로 신장으로 배설되기 때문에 빨리 정맥 주사할 경우 혈액 내에 칼슘과 복합체를 형성하여 신장 기능에 장애를 줄 수 있으므로 정해진 주입속도를 준수해야 한다. 눈의 이상반응(공막염, 결막염, 포도막염 등)이 드물게 발생할 수 있다. 알렌드로네이트의 연구에서도 심방세동이 통계적인 유의성 없이 증가된 바 있었으나 졸레드로네이트 연구에서는 증상이 있는 심방세동이 유의하게 증가된 보고가 있었다. 이들 대부분은 정맥 투여 30일 이후 관찰되었고 대퇴골 골절 환자를 대상으로 한 다른 연구에서는 심방세동이 증가되지 않아 약물과 직접적인 관계는 적을 것으로 판단된다. 턱뼈 괴사는 주로 전이성 골질환을 치료할 때 발생되기 때문에 적은 용량을 사용하고 면역 상태가 정상적인 골다공증의 치료의 경우에는 매우 드물다.

## 5. 금기

저칼슘혈증, 골연화증, 임신부, 수유부 크레아티닌 청소율이 30 mL/분 미만에서는 사용하지 않는다.

## 6. 결론

비스포스포네이트 주사제제는 경구용 제제를 복용하기 어려운 대상에게 사용하며, 경구용에 비해 3개월, 1년 간격으로 투여되기 때문에 환자에게 편리성을 제공할 수 있을 것이다.

## 제14장. 칼시토닌(Calcitonin)

### 1. 약제의 특성

칼시토닌은 32개의 아미노산으로 구성된 펩티드로, 파골 세포의 수용체에 결합하여 골흡수를 저하시킨다. 연어 칼시토닌이 가장 널리 사용되는데 이는 사람 칼시토닌 보다 약 40배 정도 강한 칼시토닌 수용체 친화력을 가지고 있으며, 체내에서 사람 칼시토닌 보다 늦게 대사되기 때문이다. 투여 방법으로는 주사와 비강 내 투여가 있다. 비강 분무는 흡수율이 근육내 투여의 25% 정도이므로 200 IU가 50 IU의 근육내 투여 시와 동등한 용량이다. 또한 이상 반응의 발생 빈도를 살펴보면, 비강 내 투여 시 적게 나타나며, 통증 감소 효과 역시 다른 투여 방법 보다 우월한 것으로 알려져 있다.

### 2. 골밀도에 대한 효과

폐경 후 여성에서 2년간 매일 연어 칼시토닌 100 IU의 비강내 투여 시 요추 골밀도가 약 3% 정도 증가하였으며, 주사제도 동등한 효과를 나타내었으나, 대퇴골 및 전완골의 골밀도는 의미있게 증가되지 않았다. 50 IU, 100 IU, 200 IU의 연어 칼시토닌을 폐경 후 골다공증 환자에게 매일 2년 동안 비강 내 투여한 결과에서 보면, 투여 용량의 증가에 따라 의미있게 요추 골밀도가 증가하는 양상을 보였으며, 200 IU 투여군에서 3% 정도 증가하였다. 남성 골다공증 환자를 대상으로 12개월 동안 200 IU의 연어 칼시토닌을 비강 내 투여한 결과 대조군에 비해 의미 있는 요추 골밀도 증가를 나타내었다.

### 3. 골다공증 골절의 예방 효과

PROOF 연구(the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures)에서 표준 용량 200 IU의 연어 칼시토닌 투여 시 척추 골절 위험도는 유의하게 감소하였으나, 비척추 골절 위험도는 현저히 감소시키지 못하였다.

### 4. 골질에 대한 영향

200 IU의 연어 칼시토닌을 매일 2년간 비강 내 투여한 후 고해상도 MRI로 골소주의 미세구조를 살펴 본 전향적 연구 결과, 대조군에 비하여 칼시토닌 투여 후 요골의 골소주 소실이 방지되었고 골소주 간격도 유지되었으며, 골질량(bone volume/total volume) 역시 감소되지 않았다. 또한, 대퇴골에서도 칼시토닌 투여 후 골소주의 미세구조가 유지되었다.

### 5. 칼시토닌의 진통 효과

칼시토닌 주사 및 비강 분무는 급성 척추 골절로 발생하는 통증을 경감 시킬 수 있는데, 이러한 진통 효과는 골절 후 첫 수주일 동안에 가장 잘 나타나며, 비강 내 투여가 더

욱 효과적이다. 또한 파제트병 혹은 악성 종양의 골전이에 의한 통증의 치료에도 이용된다. 칼시토닌에 의한 진통 작용의 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나, 중추 신경계의 통증 중추와의 연관성, 베타 엔돌핀 생성 촉진, 트롬복산 형성 억제 등이 알려지고 있다.

### 6. 임상에서의 칼시토닌 투여

칼시토닌은 폐경 후 적어도 5년 이상 경과한 골다공증 환자, 특히 70세 이상의 고령 환자의 치료에 유용하며, 골절 시 진통 효과를 고려하여 투여한다. 장기간 투여 시에는 칼시토닌 수용체의 하향조절 혹은 항체 형성으로 칼시토닌 저항성이 발생할 수 있다.

### 7. 투여 방법

연어 칼시토닌의 비강 분무는 매일 200 IU씩 양쪽 비문을 통하여 번갈아 투여하며, 주사는 100 IU를 근육 혹은 피하 주사 한다. 뱀장어 칼시토닌은 10 IU를 주 2회, 20 IU를 주 1회 근육 주사 한다.

### 8. 이상 반응

연어 칼시토닌의 비강 분무에 의한 이상 반응은 경미하며 비염 정도가 문제될 수 있다. 주사제는 안면 홍조, 오심, 구토 등이 발생할 수 있다.

### 9. 결론

칼시토닌은 골다공증 예방 및 치료에 있어서 일차적으로 선택되는 약제는 아니지만, 다수의 약제들을 복용하고 있는 고령의 골다공증 환자, 비스포스포네이트 혹은 에스트로겐 치료에 순응하지 못하는 환자의 치료 방법으로 고려될 수 있다.

## 제15장. 부갑상선호르몬(Parathyroid Hormone)

### 1. 약제의 특성

부갑상선호르몬을 간헐적으로 투여 시 골형성이 촉진되거나 지속적으로 고농도를 유지할 경우에는 골흡수가 증가한다. 골형성 작용은 주로 기질성장인자(matrix growth factor)를 통하거나 인슐린양 성장인자를 통해 나타내는 것으로 알려져 있다. 본 약제 사용 시 피질골에서 동화 작용을 나타내는 여러 지표들이 개선되었으며 소주골의 미세구조도 개선된다고 보고되어, 이러한 구조적인 변화가 골절예방을 가져오는 기전으로 생각된다.

### 2. 골격계 효과

#### 1) 골밀도

척추 골절이 있는 폐경 후 여성에게 부갑상선호르몬 [rhPTH(1-34)] 을 21개월간 20 µg 피하 주사 시 요추 골밀

도는 9.7% 증가하였으며 대퇴골 경부는 2.8% 증가하였다. 그러나 요골 간부(radial shaft)에서는 2.1% 감소하였다.

## 2) 생화학적 골표지자

골형성 표지자인 BSALP가 용량 의존적으로 증가하였으며, 골흡수의 표지자인 소변 내 NTX와 DPD도 용량 의존적으로 증가하였다.

## 3) 골절

척추골절의 위험도를 65%, 비척추골절은 53% 감소시켰다. 다발성 골절의 경우도 77~86% 감소시키는 것으로 나타났다. 비척추 골절의 경우 투여 개시 8개월부터 골절 감소효과가 나타났다.

## 3. 이상 반응

유의한 이상반응으로는 기립성 저혈압에 의한 어지러움 증과 다리의 통증이 있다. 일부의 환자에서 경미한 고칼슘혈증이 있었으며, 지속 시 칼슘투여 용량의 조절이 필요하다. 또한 일시적으로 요산이 증가하는 경향이 관찰되었으나 임상적인 의미는 없었다.

## 4. 금기증

파제트씨병 환자 혹은 설명되지 않는 알칼리성 인산분해 효소의 증가를 보이는 환자, 소아, 골에 대한 방사선 치료를 받은 환자 등 골육종의 발생 위험이 증가된 경우 등이 금기증이고, 이외에도 골전이암 혹은 골의 악성 종양, 골다공증 이외의 대사성 골질환, 고칼슘혈증이 있는 경우, 임신 혹은 수유 시에는 사용하지 말 것을 권고하고 있다. 최근 혹은 현재 요관 결석을 지닌 경우, 디지탈리스를 복용 중인 경우는 주의를 기울여야 하며 금기가 없는 경우에도 투여 기간은 2년 이내로 할 것을 권하고 있다. 크레아티닌 청소율 30 mL/분 미만에서는 사용하지 않는다.

## 5. 결론

부갑상선호르몬은 현재 임상에서 사용이 가능한 유일한 골형성 촉진제이나 피하 주사로 매일 투여하여야 하고 보험 비급여로서 고가이다. 따라서 골절이 동반된 심한 골다공증 환자에게 적응된다.

## 제16장 기타 약제 - 스트론튬, 불소, 비타민 K2 (Strontium, Fluoride and Vitamin K2)

### ■ 스트론튬

#### 1. 약제의 특성

스트론튬 라네레이트(strontium ranelate, 이하 스트론튬)는

스트론튬 이온이 수산화인회석 결정(hydroxyapatite crystal)에 침착하는 동시에 표면에 결합하여 파골 전구세포로부터 파골세포로의 분화를 억제하며 파골세포에 의한 골흡수를 억제함이 관찰되었었다. 또한 조골전구세포(preosteoblast)의 증식과 조골세포로의 분화를 촉진하며 교원질 등을 비롯한 간질 합성을 촉진시킨다고 한다. 결과적으로 스트론튬은 골흡수를 억제하는 동시에 골형성을 촉진하는 작용을 지니고 있다.

스트론튬은 분말을 물에 녹여 식후 2시간 경과한 후에 복용한다.

## 2. 골격계 효과

### 1) 골밀도

폐경 후 골다공증 여성에게 스트론튬을 1일 2 g씩 투여한 결과(SOTI 연구: the Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) 3년 후 요추골밀도를 14.4%, 대퇴골 경부 골밀도를 8.3% 증가시켰으며, TROPOS 연구(Treatment Of Peripheral Osteoporosis)에서는 3년간 대퇴골 경부 골밀도를 8.2%, 전체 대퇴골 골밀도를 9.8% 증가시켰다.

### 2) 생화학적 표지자

SOTI 연구에서는 골형성 표지자인 BSALP는 상승시킨 반면 골흡수표지자인 CTX는 감소시켰다.

### 3) 골절

SOTI 연구 결과 스트론튬 하루 2 g 투여 시 첫해에 새로운 척추 골절의 발생을 49%, 3년째에는 41% 감소시켰다. TROPOS 연구에서는 3년째에 비척추골절을 16%, 주요 취약골절(fragility fracture)을 19% 감소시켰으며 고위험군에서는 고관절 골절을 36% 감소시켰다.

## 3. 이상 반응

현재까지 심각한 이상 반응은 보고되지 않았으며 가장 흔한 이상 반인 설사(6.1%)는 투여 3개월 후에는 대부분 소실된다. 일부에서는 혈청 칼슘 농도는 경미하게 낮아지며 인 농도는 경미하게 높아지나 3개월 정도면 안정된다. 일부 환자에서 정상 상한치의 2배가 넘는 크레아티닌 키나아제(creatinine kinase) 수치가 관찰되었으나 근육 증상을 동반하지는 않는다.

## 4. 금기증

심한 신기능 장애(크레아티닌 청소율 < 30 mL/분) 시는 금기이며 정맥혈전증 위험이 있는 경우와 페닐케톤뇨증 환자에서는 주의를 요한다.

## 5. 결론

스트론튬은 골흡수를 억제하고 골형성을 촉진시켜 골밀도 개선 및 골절 예방 효과를 나타내는 약제이다.

## ■ 불소

불소는 인체 내 필수 미세원소로 부족한 경우 성장 장애가 초래되고 과한 경우 골경화증이 발생된다. 불소는 골량 증진이라는 장점에도 불구하고, 특히 사람을 대상으로 장기간 무작위 임상 연구가 많지 않으며, 불소에 고농도로 노출된 환자군에서 오히려 척추 골절이 증가되었고, 대퇴골 골절은 불소 농도에 관계 없이 감소시키지 못하여 널리 사용되지 못하고 있다.

### 1. 일일 권장량

1일 불소 요구량은 1.5~4 mg이다. 치료 용량인 하루 20 mg 불소(MFP 200 mg)를 투여하면 골량이 유의하게 증가된다.

### 2. 종류

NaF (sodium fluoride) 제제와 MFP (monofluorophosphate) 제제가 개발되었으며 장코팅정과 서방정이 있다. 서방정의 경우 불소가 서서히 유리되어 불필요한 체내 농도 상승을 막아준다. 단, 국내에서는 시판되지 않고 있다.

### 3. 대사

십이지장 및 공장에서 흡수되어 뼈에 분포하면 반감기가 수년에 이른다. 뼈에는 수산화인회석의 하이드록실기의 위치에 교체되어 불소인회석(fluoroapatite)으로 존재한다. 배설은 2/3가 신장을 통해서 이루어 짐으로 신장기능이 약화된 경우 체내 불소농도가 높아질 수 있어 유의해야 한다.

### 4. 골밀도 및 골절에 대한 효과

요추 골밀도는 치료 용량 및 기간에 따라 모두 유의하게 증가하였다. 그러나 투여된 환자의 약 1/4 정도가 무반응자였고, 불소 치료 중단 시 증가된 골량이 유지 되지 못하였으며, 대퇴골과 비척추골의 골밀도 증가는 뚜렷하지 않았다.

MFP 200 mg 투여 시에 척추 골절은 56~76% 감소하였으나 대퇴 골절 및 비척추 골절위험도는 감소하지 않았다. 불소에 고농도로 노출된 경우 척추골절 위험도가 증가되었다.

### 5. 이상 반응

위장장애가 있었으나 장코팅정이나 서방정 복용 시 위장 장애는 거의 없다. 하지 관절통은 용량-의존적이며 투여 중

단 시 바로 소실된다. 칼슘 부족 및 이로 인한 부갑상선 기능항진증으로 골연화증이 초래되면서 미세 골절이 발생할 수 있다. 따라서 소변 칼슘 및 혈청 부갑상선 호르몬 농도를 주기적으로 검사해야 한다.

## 6. 결론

불소투여 후에 칼슘 부족을 유발하지 않도록 최소량의 불소, 비타민 D 및 칼슘 투여가 필요하며 골격계에 과다 불소 침착을 막기 위해 서방형 제제를 투여하고, 혈청 불소농도를 5~10  $\mu$ M로 유지 하도록 한다.

## ■ 비타민 K2

체내 필요한 비타민 K 필요량의 50%가 장내 미생물에 의해서 생성되며, 골기질 단백질인 오스테오칼신, 기질 글라단백, 단백 S와 연관되어 있다고 알려져 있다. 비타민 K2는 오스테오칼신에 들어 있는 글루탐산을 감마 카르복실화하여 감마 카르복실화된 오스테오칼신을 형성한다. 이런 활성화된 오스테오칼신은 수산화인과 결합하여 골형성에 관여한다. 그러나 골다공증 치료와 관련하여 신뢰할 만한 대단위의 장기간 무작위 임상 연구 결과가 부족하다.

### 1. 하루 권장량 및 투여량

비타민 K2를 1일 45 mg 경구 투여한다.

### 2. 종류

비타민 K는 지용성 비타민으로 자연계에는 비타민 K1 (phyloquinone)과 K2 (menaquinone)가 있다. 비타민 K1은 식물에 존재하며, 비타민 K2는 장내 박테리아에 의해 형성되거나 동물성식품에 들어 있다.

### 3. 대사

소장에서 흡수되며 자연계에 존재하는 비타민 K는 흡수될 때 담즙이 필요하다. 간에서 대사되어 소변과 담즙으로 배설된다.

### 4. 골밀도 및 골절에 대한 효과

비타민 K2의 사용으로 인해 유의한 골밀도 증가는 없으나 골절의 감소를 보일 수 있다. 골다공증이 있는 환자를 대상으로 2년간 비교 임상 연구 결과 새로운 척추 골절 발생률을 53% 감소시켰다. 골다공증이 없는 폐경 후 여성을 대상으로 3년간 비타민 K2를 투여한 결과 대퇴골 강도가 통계적으로 의미 있게 1.7~3.8% 증가하였으나 골밀도 증가는 없었다.

### 5. 이상 반응 및 상호 작용

비타민 K의 투여는 와파린 같은 약품의 항응고 작용을

약화시킨다.

## 6. 결론

오스테오칼신에 작용하며 골밀도 증가는 없으나, 골다공증 환자에서 척추 골절은 감소될 수 있다.

## 제17장. 병합 요법(Combination Therapy)

골다공증 치료제의 병합 요법은 서로 작용기전이 다른 약제를 병합함으로써 보다 효과적으로 골다공증을 치료하기 위한 목적으로 시행한다. 최근 골형성 치료제인 부갑상선호르몬의 출시로 기존의 골흡수 억제제와의 병합치료, 순차치료가 시도되고 있다.

### 1. 골흡수 억제제 간의 병합치료

폐경 후 여성에서 여성호르몬과 알렌드로네이트를 2년간 병합 치료한 경우 각 제제를 단독으로 치료했을 때보다 요추 및 대퇴골의 골밀도 증가가 우월하였다. 같은 환자들에서 치료종료 1년 후에 골밀도를 추적 관찰한 결과, 여성호르몬 치료군에서는 요추와 전자부의 골밀도가 각각 5%, 2.4% 감소한 반면 알렌드로네이트 단독 혹은 병합치료군에서는 유의한 감소가 없었다. 여성호르몬과 리세드로네이트를 병합 치료한 연구에서도 병합치료군에서 여성호르몬 단독 치료군보다 대퇴골경부와 요골의 골밀도 증가효과가 우수하였다.

알렌드로네이트와 탈록시펜을 1년간 병합 치료한 연구에 의하면 요추에서 병합치료군은 5.3%, 탈록시펜 치료군은 2.1% 그리고 알렌드로네이트 치료군은 4.3% 증가하였다. 대퇴골에서도 알렌드로네이트와 탈록시펜 병합치료군에서 각각의 단독치료보다 골밀도 증가효과가 우수하였다. 또한 병합치료군에서 각각의 단독치료군보다 생화학적 골표지자의 억제가 더욱 현저하였다.

### 2. 부갑상선호르몬을 이용한 병합치료와 순차치료

#### 1) 부갑상선호르몬과 골흡수억제제의 병합치료

폐경 후 여성에서 부갑상선호르몬[teriparatide, PTH(1-34)]과 알렌드로네이트를 병합하여 1년간 치료한 경우 상승효과는 나타나지 않았으며 알렌드로네이트는 부갑상선호르몬의 골형성효과를 감소시켰다.

골다공증 남성에서 알렌드로네이트 단독, 부갑상선호르몬[PTH(1-84)] 단독 혹은 두 가지를 병합하여 치료 했을 때 상승효과는 관찰되지 않았으며 부갑상선호르몬 단독 치료군에서 요추 및 대퇴골경부의 골밀도가 가장 많이 증가하였다. 또한 골형성표지자인 BSALP의 증가도 부갑상선호르몬 단독치료군에서 가장 높았다. 이러한 결과들은 비스포스포네이트와 부갑상선호르몬을 동시에 사용할 경우 비스포스포네이트에 의해 부갑상선호르몬의 골형성 증가 효과가 약화되

는 것을 시사해주며, 심한 골다공증의 치료목적으로 두 제제를 동시에 치료하는 것보다는 부갑상선호르몬만을 단독으로 투여하는 것이 보다 효과적일 것으로 여겨진다. 반면 탈록시펜을 부갑상선호르몬과 병합치료한 경우 탈록시펜이 부갑상선호르몬에 의한 골흡수를 감소시키면서 부갑상선호르몬에 의한 골형성에는 영향을 주지 않아 병합치료군에서 대퇴골 골밀도가 부갑상선호르몬 단독치료군보다 더욱 증가하였다.

#### 2) 부갑상선호르몬 투여 후 골흡수억제제의 순차 치료

부갑상선호르몬 치료 중지 후에 비교적 빠른 속도로 골소실이 진행되므로, 부갑상선호르몬 치료 후 골흡수억제제의 순차적 치료로 골소실을 예방하는 것은 합리적인 치료법으로 여겨지고 있다. 단기간의 부갑상선 호르몬 치료가 종료된 후 골흡수 억제제를 순차적으로 투여하는 방식에 대한 연구는 먼저 여성호르몬을 이용하여 이루어졌다. 폐경 후 여성에서 부갑상선호르몬 치료 후 에스트로겐 치료가 추후의 골소실을 예방하지 못했고 요추에서 4%의 골소실이 있다고 보고된바 있다. 반면 부갑상선호르몬[PTH(1-84)]치료 종료 후 알렌드로네이트를 투여했을 경우, 추가적인 골밀도증가가 관찰되었다. 2년간 부갑상선호르몬[PTH(1-34)]치료를 받은 남성을 대상으로 알렌드로네이트 치료를 하였을 때에도 추가적인 골밀도 증가를 관찰할 수 있었고, 위약군에서는 골소실이 관찰되었다. 또한 1년간 부갑상선호르몬[PTH(1-84)]을 투여 받은 여성에서 이후 1년간 알렌드로네이트를 순차 치료하였을 때 위약군의 골밀도가 감소한 반면 알렌드로네이트 치료군은 추가적으로 골밀도가 증가하였다.

#### 3) 골흡수 억제제 사용 후 부갑상선호르몬 투여

골흡수 억제제에 의해 골재형성이 억제된 상태에서 부갑상선호르몬의 골형성 효과가 약화될 것이라는 우려가 있었는데, 보고에 의하면 SERM 제제나 여성호르몬의 치료 후에 부갑상선호르몬의 골형성 효과는 유지되나, 더욱 강력한 골흡수 억제제인 비스포스포네이트제제 사용 이후의 부갑상선호르몬 치료는 그 효과가 다소 지연되거나 약화되어 나타났다.

## 3. 결론

골흡수억제제를 병합치료하는 것은 단독치료보다 골밀도 증가에 있어서 상승 효과가 있지만, 실제 골절감소에 미치는 영향에 관한 연구는 아직 미흡하다.

비스포스포네이트 제제와 같은 강력한 골흡수 억제제와 부갑상선호르몬을 병합 투여하는 것은 효과적이지 않다. 한편 여성호르몬이나 SERM 제제와 같은 골흡수 억제제와 부갑상선호르몬을 병합치료하는 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 부갑상선호르몬 치료 중지 후에 비스포스포네이트와 같은 골흡수억제제를 순차적으로 사용하는 것은

골밀도를 더욱 증가시키고 부갑상선호르몬 중지후의 빠른 골소실을 예방할 수 있다. 그러나 이러한 치료 방법의 골절 예방 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 기존에 비스포스포네이트로 치료받던 환자들에서 순차적인 부갑상선호르몬의 사용은 부갑상선호르몬의 골형성 효과가 다소 약화되거나 지연될 수 있으므로 이를 고려하여 치료하는 것이 바람직할 것으로 판단된다. 병합치료는 일반적으로 단독치료보다 비용이 상승하며 현재의 규정으로는 보험혜택을 받을 수 없다. 따라서 적응증을 선별하여 치료에 적용해야 할 것으로 판단된다.

## 제18장. 영양 및 식사관리 (Nutrition for Osteoporosis)

골다공증 병인에는 유전, 호르몬, 운동 및 활동, 영양 등이 관여한다. 영양은 골량 및 골질에 영향을 줄 뿐 아니라 골절의 발생 및 치유에도 중요한 역할을 한다. 뼈의 형성 및 유지에는 단백질, 칼슘, 비타민 D, 비타민 K 등의 많은 영양소가 지속적으로 필요하다.

### 1. 칼슘

칼슘은 현대인에게 가장 결핍되기 쉬운 영양소로 2005년 국민건강영양조사에 의하면 1일 칼슘섭취량은 남 509.8 mg, 여 442.0 mg로 매우 부족하다. 우유는 칼슘 함량이 많을 뿐 아니라, 유당 및 카제인을 함유하고 있어 칼슘 흡수에 도움을 준다. 유당불내성 등으로 유제품 섭취가 부족하면 보충제를 투여한다. 어류, 해조류, 두부, 녹황색채소에도 풍부하나 녹황색채소의 수산(oxalate)과 콩류의 피틴산(phytate)이 흡

수를 방해할 수 있다. 칼슘은 저지방, 단백질과 섭취 시 흡수율이 증가하지만 섬유질이나 고지방식은 흡수를 방해하며, 철분과 같이 섭취하는 것은 피해야 한다.

짠 음식은 신장 칼슘배설을 증가시키는데 국내연구에서도 높은 나트륨 섭취군에서 대퇴골 골밀도가 낮았고 특히 칼슘 섭취가 600 mg 이하 시 더욱 골밀도가 낮았다. WHO/FAO에서는 나트륨 섭취 목표량을 2 g/일(식염 5 g/일) 이하로, 한국영양학회에서는 1일 나트륨 섭취기준을 충분섭취량 1.2 g/일, 목표섭취량 2 g/일로 권장하고 있다.

단백질은 IGF-1을 증가시키며 청소년이나 노인이 충분히 섭취할 경우 뼈의 건강에 유익하지만, 권장량(0.8 g/kg)보다 많이 섭취할 경우(예, 2 g/kg)에 칼슘의 신장배설을 증가시킨다. 2005년 국민건강영양 조사에 의하면 1인 하루평균 단백질 섭취량은 95.1 g으로 예전보다 너무 많이 증가되었다. 한국영양학회는 단백질 권장섭취량을 0.83 g/kg/일로 제시하고 있다.

### 2. 비타민 D

비타민 D는 장에서 칼슘과 인의 흡수를 돕고 무기질화에 관여하여 골밀도를 증가시키고 신경근육조절로 골절을 감소시키며 면역에도 도움을 준다. 피부에서 생성되지만 햇빛 노출이 제한된 경우 음식으로의 섭취가 중요한데, 공급원이 간유, 기름진 생선, 계란, 버섯 등으로 제한되고 전 세계적 및 국내에서 부족증이 심각하기 때문에 강화식품이 필요하다. 성인 하루필요량은 5~10 µg (200~400 IU)으로 되어 있지만 50세 이후는 10 µg가 권장되며, 골절을 예방하기 위해서는 50세 이상에서 800 IU 이상이 권유된다.

국내 비타민 D 강화식품은 우유, 두유 등이며 강화우유

Table 15. Influences on intestinal calcium absorption

| 칼슘 흡수에 영향을 주는 요인             | 칼슘 흡수를 방해하는 요인                        |
|------------------------------|---------------------------------------|
| 비타민 D, 유당(lactose), 탄수화물, 지방 | 섬유소, 수산, 피틴산, 나트륨, 인, 지방, 카페인, 흡연, 음주 |

Table 16. Calcium amount in foods

| 식품군          | 식품명 | 식품량   | 칼슘량(mg) | 식품군       | 식품명  | 식품량       | 칼슘량 |
|--------------|-----|-------|---------|-----------|------|-----------|-----|
| 우유 및 유제품     | 우유  | 1컵    | 224     | 채소류       | 달래   | 생것 1/3컵   | 118 |
|              | 요플레 | 1컵    | 156     |           | 근대   | 또는        | 53  |
|              | 치즈  | 1개    | 123     |           | 시금치  | 익힌 것 1/3컵 | 29  |
| 어류 및 해조류, 두류 | 뱅어포 | 1장    | 158     |           | 고춧잎  | 생것 1/2컵   | 182 |
|              | 잔멸치 | 2큰술   | 90      |           | 무우청  | 또는        | 115 |
|              | 고등어 | 한토막   | 56      |           | 냉이   | 익힌 것 1/4컵 | 58  |
|              | 물미역 | 2/3컵  | 107     |           | 배추김치 | 9쪽        | 32  |
|              | 두부  | 1/5모  | 145     |           |      |           |     |
| 육류           | 계란  | 1개    | 20      | 과일류       | 귤    | 1개        | 89  |
|              | 소고기 | 탁구공크기 | 4       |           | 사과   | 중 1개      | 26  |
| 곡류           | 밥   | 1공기   | 21      | 견과류 및 종실류 | 아몬드  | 20개       | 60  |
|              | 고구마 | 중 1개  | 30      |           | 땅콩   | 20개       | 50  |
|              |     |       |         |           | 깨소금  | 1/2큰술     | 40  |

**Table 17. Vitamin D containing foods**

| 음 식                           | 함유량(IU) |
|-------------------------------|---------|
| 대구간유 1 테이블스푼(1 테이블스푼 = 15 mL) | 1,360   |
| 연어, 조리한 것 100 g               | 360     |
| 고등어, 조리한 것 100 g              | 345     |
| 정어리, 기름넣고 통조림한 것 100 g        | 270     |
| 뱀장어, 조리한 것 100 g              | 200     |
| 달걀 1개(노른자위에 들어있음)             | 25      |
| 버섯 100 g                      | 20      |

**Table 18. Nutrition for bone health**

| 권장되는 음식  | 권장되지 않는 음식   |
|--|--|
| 저지방 우유, 요구르트, 생선, 해조류, 콩, 두부, 두<br>유, 들깨, 참깨, 달래, 무청 등의 야채, 굴 등의 과일,<br>차(모든 종류) | 짠 음식, 인스턴트나 가공 식품, 과량의 육류, 과량<br>의 곡류나 섬유질 섭취, 시금치, 땅콩을 우유와 같<br>이 섭취, 음주, 흡연, 탄산 음료, 커피 |

200 g에 2 µg (80 IU), 강화두유 200 g에 1~5 µg, 강화치즈 20 g에 1~2 µg 가량 들어있다.

### 3. 비타민 K, C, B군, A

비타민 K는 오스테오칼신의 합성, 뼈기질의 칼슘부착, 골절치유에 필요하다. 비타민 K 혈중농도가 높은 여성은 골밀도가 높게 측정되었고, 골절환자는 비타민 K 혈중농도가 낮았다. 비타민 K는 녹색채소, 과일, 고기, 곡류에 함유되어 있다. 비타민 C는 콜라겐 합성에 중요하며, 조골세포를 자극하고 칼슘흡수를 촉진시킨다. 한국영양학회에서는 성인 하루권장량을 100 mg, 상한섭취량을 2,000 mg로 제시하였으며, 신선한 과일, 고추, 브로콜리 등의 야채와 감자에 풍부하다.

비타민 B6 (피리독신), B9 (엽산), B12 (코발라민)이 감소하면 호모시스테인이 증가되는데 호모시스테인은 활성 산소종(ROS)을 증가시켜 골다공증을 일으킨다.

비타민 A는 뼈세포 성장에 영향을 주며, 과다 섭취 시 골절이 증가되므로 폐경 후 여성이나 노인에서는 1,500 µg 이하 섭취가 권장된다.

### 4. 무기질

인의 85%는 체내에서 칼슘과 결합하여 뼈와 치아를 구성하고 있으며, 부족 시 골연화증, 뼈 통증, 근육 약화 등이 발생한다. 인은 거의 모든 식품에 골고루 들어있어서 정상적인 식사를 하는 사람에서는 결핍증을 찾아보기 힘들다. 유제품이 인의 좋은 공급원이다.

붕소, 실리콘, 스트론튬, 불소 등도 뼈 건강과 연관된다.

### 5. 기타

식물성 에스트로겐이 풍부한 식사가 골다공증에 유효하다는 보고가 있으나 일관된 것은 없다. 차의 종류에 관계없이 10년 이상 장기간 마시면 골밀도가 증가한다. 오메가 3 지방산은 골밀도에 긍정적 효과가 있으며 관절염, 심혈관 질환

환에도 유익하다. 일주일에 250 g의 해산물을 섭취하는 사람이 골밀도가 높으며, 일주일에 250 g의 과일을 섭취하는 사람이 더 높은 골밀도를 보인다는 연구도 있다.

인스턴트 식품, 음주, 흡연, 탄산음료, 커피는 골소실을 일으킨다. 알코올은 조골세포의 감소로 골밀도를 감소시키며, 여성은 하루 1잔(예, 포도주 잔으로 1잔), 남성은 하루 2잔까지가 허용치이다. 소량의 음주가 뼈에 좋은 영향을 준다는 보고도 있다. 흡연은 골흡수를 증가시키고 성 호르몬을 감소시킨다.

카페인을 골밀도를 감소시키는데, 하루 3컵 이상의 커피를 마시면 골밀도가 감소한다는 연구도 있다. 표준컵(8 oz .. 240 mL)의 커피에는 카페인 약 100 mg 함유되어 있으며 우유가 첨가된 제품은 골소실 효과가 없어진다. 콜라에는 카페인 외에 인이 많이 함유되어 있는데 인이 칼슘흡수를 방해하기보다는 콜라 섭취 증가로 인해 유제품 섭취가 감소하는 것으로 생각되고 있다.

### 6. 결론

충분한 칼로리와 단백질, 칼슘, 비타민 D가 함유된 식사와 함께 신선한 야채와 과일을 섭취하면 골다공증의 예방 및 치료에 도움이 된다. 한 국민에서 골다공증의 식이 지침을 다음과 같다.

- 1) 칼슘이 풍부한 식품을 매일 2회 이상(어린이나 청소년, 임산부 등은 3회 이상) 섭취한다. 저지방우유, 요구르트(유당 불내성 시) 등이 좋고 어류, 해조류, 들깨, 달래, 무청 등을 많이 섭취한다.
- 2) 단백질음식 및 다양한 야채를 먹는 균형 있는 식사를 함으로써 단백질, 칼슘, 비타민 D, K, 마그네슘, 구리, 망간, 보론 등을 충분히 섭취한다.
- 3) 싱겁게 먹고(소금 하루 5 g 이하) 과다한 양의 단백질이나 지나친 섬유소 섭취를 피한다.
- 4) 비타민 D와 오메가 3 지방산이 풍부한 생선을 일주일

에 2회 이상 섭취한다.

- 5) 콩, 두부의 섭취를 충분히 한다. 콩제품은 익힌 것이 단백질 흡수에 좋다.
- 6) 비타민 C, K 등과 칼륨, 마그네슘 등의 무기질 섭취를 위해 신선한 야채와 과일을 충분히 먹는다.
- 7) 체중 미달일 때는 총 열량 및 칼슘, 단백질 섭취를 증대시킨다.
- 8) 무리한 체중감량은 삼가고, 감량을 해야 할 때는 칼슘 보충을 해주어야 한다.
- 9) 탄산음료나 커피의 섭취를 줄인다. 카페인 음료가 필요할 때는 차(녹차, 홍차 등)로 마신다.
- 10) 흡연을 피하고 술은 1~2잔만 마신다.

## 제19장. 골다공증 환자를 위한 운동 및 재활 치료 (Exercise and Rehabilitation for Osteoporosis)

골다공증 골절은 가벼운 외상에 의하여 발생하므로 낙상을 예방하기 위해 균형감각과 근력을 증가시켜야 하고 골강도를 증가시켜야 한다. 이를 위해 낙상의 원인이 되는 질환이나 어지럼증을 유발할 수 있는 약물 복용에 주의를 하며, 가구와 전기 코드 정리, 밝은 실내 조명, 계단 난간 설치 등이 필요하다. 또한 골강도를 증가시키기 위해 청소년기부터 체중부하 운동으로 최대 골량을 높여야 하고 평소에 충분한 칼슘 섭취를 권장한다. 나이가 들어도 체중부하, 근력강화,

균형감각 증진을 위한 운동이 필수적이다.

운동은 골다공증의 예방과 골 재건을 결정하는 중요한 요인 중 하나이다. 운동의 강도는 줄넘기와 같은 지표면 반응력의 2배 이상되는 체중 부하 운동이나, 유산소 운동을 하루에 30~60분 이상, 1주일에 3~5일을 실시하면 뼈의 구조를 유지하거나 개선할 수 있다. 성장기의 운동은 성인의 운동에 비하여 골량을 크게 얻을 수 있으며, 같은 운동이라도 폐경 이전의 운동이 폐경 후의 운동보다 효과적으로 골밀도를 상승시키는 것으로 알려져 있다. 일정한 육체적 활동을 지속하면 고령의 여성에서 나이와 관련된 골소실이 감소된다. 근육의 무게도 골량을 결정하는 중요한 요인 중 하나이며, 노인에게도 운동을 통한 체력단련으로 근육의 무게를 증가시키면 골소실의 비율을 감소시킬 수 있다. 골량을 유지하기 위한 효과적인 스트레칭도 좋은 체중부하 운동으로 알려져 있다.

폐경 후 여성에게 척추 압박 골절을 예방하는데 가장 좋은 운동은 척추 신전 근력강화 운동이다. 골다공증을 위한 척추 신전 운동은 아래와 같은 운동을 1세트에 10~15회 반복하며 하루에 3세트를 권장한다. 각 운동은 신전된 상태를 6~10초간 유지한다(Fig. 10,11,12,13,14).

하지만 흉요추를 심하게 굴곡시키는 운동은 절대 금지해야 한다(Fig. 15).

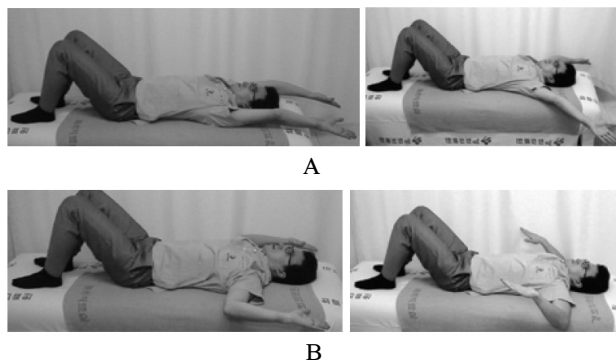


Fig. 10. Exercise for prevention of vertebral fractures.

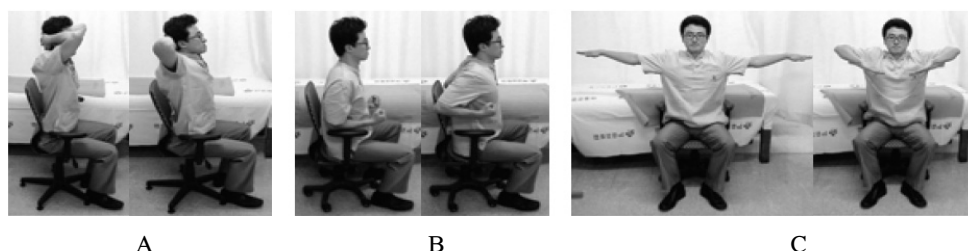


Fig. 11. Exercise for prevention of vertebral fractures on sitting position.

A. 머리 뒤로 양 손에 각지를 끼고 양 팔꿈치를 뒤로 젖히면서 등을 펴는 운동. B. 팔꿈치를 90도 굽힌 상태에서 양 팔꿈치를 가슴 뒤로 젖히면서 가슴을 펴는 운동. C. 양 팔을 90도 옆으로 벌리고 양 팔꿈치를 90도 구부리고 내 · 외전 하기.



Fig. 12, 13. Exercise for prevention of vertebral fractures.



A

B

Fig. 14. Exercise for prevention of vertebral fractures.

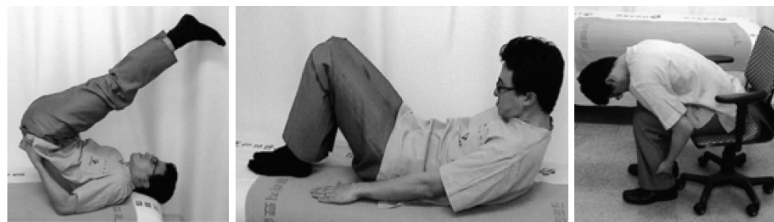


Fig. 15. Bad positions in osteoporotic patients.



Fig. 16. Good position for osteoporotic patients.

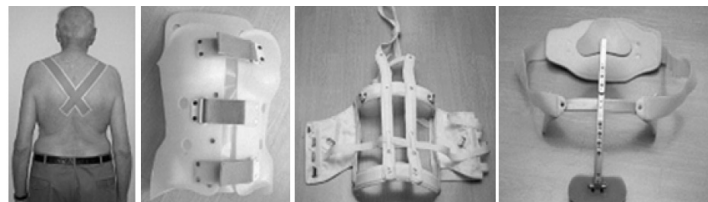


Fig. 17. Braces for osteoporotic fractures.

척추 골절로 인하여 급성 통증이 생기면 우선 딱딱한 침상의 바닥에 양털과 같은 부드러운 것으로 커버한 5 cm 정도의 매트 위에서 2일 이내 활동적인 침상안정(active bed rest)을 실시한다. 3일 이상의 침상 안정은 오히려 골소실을 악화시킬 수 있다. 딱딱한 침상 위에 7 cm 미만의 얇은 베개를 머리에, 그리고 약간 높은 베개를 무릎 밑에 받치고 바

로 누운 자세로 안정하여 요추부의 부하를 줄여야 한다. 그러나 바로 누운 자세보다 옆으로 누운 자세가 편하면 옆구리 밑에 얇은 베개를 받쳐 향후 요추부 염좌나 척추 측만증을 예방하도록 옆으로 눕힌다(Fig. 16).

침상안정을 효과적으로 유지하기 위하여 우선적으로 약물 치료, 근육 또는 후관절 내의 주사 치료, 척추성형술, 물

리 치료 등의 방법을 이용하여 가능한 빠른 시일 내에 통증을 감소시켜야 한다. 척추 골절 후 통증이 감소하면 앉은 자세와 보행 훈련을 위해 테이핑이나 척추보조기를 처방하여 척추를 보호해야 한다(Fig. 17).

척추에 압박 골절이 생기면 흉곽의 변형으로 폐활량이 감소하기 때문에 심호흡 운동과 흉추 신전 운동 등을 권장한다. 보행 장애가 있을 때에는 낙상 방지를 위해 지팡이나 워커가 권장되며 통증이 있는 쪽의 반대편 상지로 사용한다. 신발이나 구두의 굽에 부드럽고 탄력이 있는 뒤꿈치 패드를 해주고 지팡이를 사용하여 넘어지는 것을 예방해야 한다.

대퇴골 골절을 예방하기 위하여 보호 패드를 고관절 외측에 부착한다. 수영은 골밀도를 증가시키지는 않으나 근력 강화와 근육 발달 등의 이유로 골다공증으로 인한 골절을 예방하는데 유리한 운동이다. 골프나 볼링은 골절 위험성으로 권장되지는 않으나 심리적인 보조를 위해 적절한 척추보조기를 착용한 후 가벼운 정도의 운동은 가능하다. 결론적으로 골다공증을 예방하는 운동으로는 1) 청소년기까지는 최대 골량을 증강시키기 위해 다양한 종류의 고강도 체중부하 운동을 규칙적으로 할 수 있도록 권장하며, 2) 중년에는 조직적인 체중부하 운동을 꾸준히 하여 골량을 증가 또는 유지하도록 하며, 3) 폐경 이후에는 척추 신전 자세를 유지하도록 하며, 스트레칭 운동, 균형감각 증진운동, 전신적인 근력강화운동 등을 생활화하도록 권장한다.

## 제20장. 남성 골다공증(Male Osteoporosis)

### 1. 정의

남성 골다공증은 일차성 골다공증과 이차성 골다공증으로 분류된다. 남성의 일차성 골다공증에는 특발성 골다공증과 노인성 골다공증이 포함된다. 이차성 골다공증은 전체 남성 골다공증의 약 반을 차지한다.

### 2. 빈도

50세 이상의 남성에서 골다공증과 골감소증의 빈도는 NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994)에서 3~6%와 28~47%이었으며, CaMos (Canadian Multicentre Osteoporosis Study)에서는 2.9~4.8%와 39.1%이었다.

남성에서는 여성보다 골다공증이 늦게 발생하고 골절의 발생도 늦게 증가한다. 그러나 남성에서 대퇴골이나 척추골의 골절이 발생하는 경우에는 여성보다 사망률이 높다.

### 3. 원인

남성에서 이차성 골다공증의 원인은 글루코코르티코이드, 성선기능 저하증, 과도한 음주가 가장 많고, 기타 다양

한 질환과 약물이 원인으로 알려져 있다. 남성 골다공증의 나머지 부분은 일차성 골다공증에 해당되며, 70세 이후의 노인성 골다공증과 70세 이전에 원인이 발견되지 않은 특발성 골다공증으로 나누어진다. 남성에서는 여성과 달리 성호르몬의 급격한 감소가 나타나지 않으며, 남성에서의 골소실은 70세 이후에 주로 발생하고 점진적으로 진행된다. 과거에는 남성의 골밀도는 주로 남성호르몬과 관련된 것으로 생각되었으나, 최근에는 여성호르몬의 역할도 중요하게 보고되고 있다. 대규모 역학 코호트들에서 남성의 골밀도는 혈청 테스토스테론 보다 에스트라디올 농도와 강력하게 연관되고, 에스트라디올은 골소실을 결정하는 강력한 호르몬 인자의 하나이다.

## 4. 진단

### 1) 골밀도 진단

ISCD (International Society for Clinical Densitometry)의 지침에 의하면 50세 이상의 남성에서는 T-값이 -2.5 이하인 경우에 남성 골다공증으로 진단한다. 50세 미만의 남성에서는 T-값보다 Z-값을 추천하며, Z-값이 -2.0 이하로 측정되면 “연령기대치 이하(below the expected range for age)”로 표시하도록 권고된다. 골밀도 측정의 우선 대상은 적은 충격에 의한 골절 병력이 있는 남성, 골소실을 유발할 수 있는 이차적 원인을 가진 남성들과 70세 이상의 남성이다.

남성에서 낮은 골밀도가 관찰되면 자세한 병력 청취와 신체 검사를 하여 골소실 유발인자를 찾아야 하며, 생활습관 인자, 칼슘 및 비타민 D를 포함한 영양상태 파악, 운동 정도 및 가족력을 살펴보고, 남성 골다공증과 관련된 검사를 시행한다.

### 2) 검사

- 가. 혈청 칼슘, 인, 크레아티닌, 알칼리성 인산분해효소 및 간기능 검사
- 나. CBC, 50세 이상에서는 단백질 전기영동검사
- 다. 혈청 25(OH)D와 부갑상선호르몬
- 라. 혈청 T (테스토스테론), E2 (에스트라디올)과 LH (황체형성호르몬)
- 마. 24시간 요 칼슘과 크레아티닌
- 바. 골표지자
- 사. X-선 검사
- 아. 기타 이차성 골다공증의 원인에 대한 검사

## 5. 치료

### 1) 일반적 치료

- 가. 칼슘: 1,200 mg/일
- 나. 비타민 D: 800 IU/일

- 다. 체중부하 운동
- 라. 낙상 방지
- 마. 금연 및 절주

## 2) 비스포스포네이트

남성 골다공증에서 비스포스포네이트(알렌드로네이트, 리세드로네이트) 경구투여는 요추골과 대퇴골 골밀도를 증가시키며 척추 골절의 위험도를 감소시키고, 일차적인 치료제로 추천된다. 알렌드로네이트는 혈중 테스토스테론 농도가 저하된 남성에서도 골밀도에 대한 효과가 동등하게 관찰되며, 골밀도 및 골절에 대한 효과는 여성에서와 동등하다.

## 3) 부갑상선호르몬

남성 골다공증에서 부갑상선호르몬 피하주사는 요추골과 대퇴골 골밀도를 증가시켰으나 골다공증 골절에 대한 효과가 증명되지 않았다.

## 4) 남성호르몬

성선기능저하증 남성에서는 남성호르몬 치료가 골밀도 증가에 효과적이다. 그러나 노화에 의한 혈중 테스토스테론 농도 감소를 동반한 남성에서는 남성호르몬 치료가 골밀도를 증가시킨다는 명확한 증거가 없다. 최근의 메타분석에서는 주사제는 요추골 골밀도를 유의하게 증가시켰으나 경피 제제는 골밀도를 증가시키지 않았다.

골다공증 골절에 대한 남성호르몬 효과는 증명되지 않았다.

## 6. 결론

남성 골다공증은 평균 수명의 연장과 이에 따른 고령 인구의 증가에 따라 유병률이 계속 증가하고 있으며, 골절이 발생하는 경우에는 여성보다 사망률이 높다. 전체 남성 골다공증의 약 반은 이차성 골다공증이기 때문에, 남성 골다공증에서는 이차적인 원인을 찾는 데 특별한 관심이 필요하다. 남성 골다공증 환자에서는 충분한 칼슘과 비타민 D를 보충하고, 체중부하 운동, 낙상 방지, 금연 및 절주가 필요하고, 남성 골다공증의 일차적인 치료약제로는 비스포스포네이트(알렌드로네이트, 리세드로네이트)가 추천된다.

## 제21장. 골다공증 골절의 치료 (Treatment of Osteoporotic Fractures)

### 1. 골다공증 골절

골다공증 골절에는 주로 척추 골절, 대퇴골 골절, 손목 골절, 상완골 골절 등이 있다. 최근 국내 연구에서 연간 대퇴골을 포함한 골반 골절이 17,800여건, 척추 골절이 75,000

여건 발생한다고 하며 골절 발생 후 1년 사망률은 골반 골절인 경우 17%, 척추 골절의 경우 3.6%이다. 국내 건강보험수가 및 본인 부담비율로 계산한 척추, 대퇴골, 손목 골절의 치료 비용과 노동력 손실 비용까지 합하면 연간 1조 500억 원의 골절 치료비용이 발생한다. 골다공증 골절 이후 그 부위 혹은 다른 부위에서 재 골절의 위험도는 2~9.8배로 증가한다.

### 2. 위험 인자

주요 인자로는 낮은 골밀도, 골다공증 골절의 병력, 골다공증 골절의 가족력, 저체중, 흡연 등이 있으며 이외에도 낙상의 가능성이 높은 치매, 균형 감각의 이상, 신경 정신과 약물 복용, 뇌졸중, 활동량이 매우 적은 경우와 과음, 카페인 섭취 등이 있다.

### 3. 골다공증 골절의 치료 원칙

#### 1) 진단

외상력이 있고 동통을 호소하면 영상진단으로 확인한다. 대퇴골 골절의 경우 불완전 골절의 경우도 있으므로 의심이 가면 MRI 검사 혹은 전신골주사 검사를 시행할 수 있다. 척추 골절은 방사선 사진 및 진찰로 쉽게 진단할 수 있으나 고령의 환자 특히 동반 질환이 많은 경우 감염, 전이성 암, 기타 척추질환과도 감별해야 한다.

#### 2) 골절 고정 및 조기 거동

골절 후 사망 및 내과적 합병증(폐색전, 폐렴, 요로 감염, 욕창)은 주로 거동을 못하여 발생하며, 이를 예방하기 위하여 조기 수술 후 거동이 권장된다.

#### 3) 재골절의 예방

골다공증 골절 후 골밀도와는 무관하게 척추, 대퇴골, 손목 골절이 또 발생할 위험이 높고, 반복된 골절에 대한 치료 결과는 좋지 않으므로 골다공증 치료와 낙상을 예방하여야 한다. 그리고 골다공증 치료제로 골다공증 골절의 위험도를 40~50%까지 줄일 수 있으므로 적극적인 치료가 필요하다.

### 4. 대퇴골 골절의 치료

대퇴골 경부 골절과 전자부 골절로 분류되는데 골절 부위의 통증으로 거동이 불가능하므로 수술적 내고정을 권장한다. 대퇴골 경부 골절에서는 혈액 순환 장애에 의한 불유합 및 대퇴골두 무혈성 괴사가, 전자부 골절에서는 고령과 심각한 골다공증으로 인한 고정 실패가 주요 합병증이다. 전위가 심하거나 병적 골절에서는 인공 고관절 반치환술 혹은 전치환술이 제한적으로 적응된다.

## 5. 척추 골절

빈도는 높으나, 증상이 없는 경우가 많으므로 임상적으로 간과될 수 있다. 주로 흉-요추부위와 흉추의 중간 부위(7, 8 번 흉추)에서 발생하며, 압박 골절이 대부분이다. 보존적 가료가 원칙이며, 저 침습적인 치료로 척추성형술(vertebroplasty) 또는 풍선 후만성형술(balloon kyphoplasty)을 선택적으로 실시할 수 있다. 드물게 척수를 압박하여 신경증세를 유발하는 방출형 골절에서 골편의 제거, 감압, 척추 유합술 등이 적응되기도 한다.

## 6. 손목 골절(콜레스 골절)

손으로 땅을 짚고 넘어지는 경우에 발생하는 요골 원위부 골절이다. 일반적으로 정복후 석고 붕대 고정을 실시한다. 정중신경 마비, 모지 신경 파열 등의 합병증이 있지만, 수지 관절 및 견관절 강직이 가장 많으므로 인접 관절운동을 처음부터 적극적으로 시켜야 한다. 불유합은 드물고 부정유합(malunion)이 많지만, 노인에서는 기능의 장애가 적다.

## 7. 골절 후 관리 프로그램

골절 후 골다공증의 검사 및 이에 기초한 적극적 치료는 필수적이나 전 세계적으로 골절 후 골다공증 진단 및 치료는 불충분하다. 국내에서도 대퇴골 골절 후 골밀도 검사 비율은 9~20% 이내이며 골다공증약제 투여율도 약 10%에 머물러 있다. 골절 후 골다공증의 효과적인 진단 및 치료를 위해 영국에서는 Fracture discharge program을 내과-정형외과 협동 프로그램으로 시행하여 고위험군인 골절 후 환자에게 가장 효율적이고 신속한 골다공증 치료를 시행하고 있다. 국내에서도 같은 취지로 국내현실에 맞는 Fragility fracture aftercare program을 개발 중이다.

## 제22장. 국내 보험 지침 (Insurance Reimbursement)

### 1. 골다공증 치료제에 대한 일반 원칙

원발성 골다공증에 대하여 연령과 성별에 관계없이 칼슘 및 에스트로겐 제제 등의 약제는 골밀도 검사 상 T-값 -1 이하인 경우(검사 결과지 미 첨부)에 투여함을 원칙으로 한다. 반면 칼시토닌, 탈록시펜, 활성형 비타민 D, 이프리플라본 및 비스포스포네이트 제제 등의 약제는 골밀도 검사에서 T-값 -3 이하(QCT의 경우 110 mg/cm<sup>3</sup> 이하)인 경우(검사 결과지 첨부)에만 보험 급여 한다. 약제들의 투여 기간은 6개월 정도 투여함을 원칙으로 하며, 이후에도 계속적으로 약제의 투여가 필요한 경우는 사례별로 검토하여 급여하도록 하고 있다. 단순 X-선 사진 상 골다공증성 골절이 확실히 있는 경우를 제외하고는 단순 X-선 사진은 골다공증 진단에 사용해서는 안 되며, 특정 소견 없이 단순히 골다공증 예방 목적으로 투여하는 경우에는 비급여대상이 된다(Table 19).

골다공증치료제에는 호르몬요법(에스트로겐 제제 등)과 비호르몬요법(비스포스포네이트, 칼시토닌, 활성형 비타민 D, 이프리플라본, 탈록시펜 등)이 있다. 호르몬요법과 비호르몬요법제를 병용투여하거나 비호르몬요법 간 병용투여는 인정하지 않지만, 칼슘제제의 경우 호르몬요법 혹은 비호르몬요법제와의 병용이나 알렌드로네이트 5 mg과 칼시트리올 0.5 µg과의 병용과 같은 경우에는 인정하고 있다.

건강보험 심사평가원에서 호르몬 대체요법에 대한 부작용을 공식적으로 인정하고 호르몬 대체요법의 무분별한 사용을 제한하기 위해 2003년 4월 개정된 심사기준을 마련하였다(Table 20).

### 2. 골밀도 검사(2004년 9월 1일부터 시행)

- 1) 65세 이상의 여성과 70세 이상의 남성
- 2) 고위험 요소가 1개 이상 있는 65세 미만의 폐경 후 여성

Table 19. Insurance guideline for osteoporosis treatment in Korea

| 골다공증 치료제               | 보험 급여 인정 기준                                |
|------------------------|--|
| 칼슘 제제                  | · T-값 -1 이하(검사 결과지 미 첨부)                   |
| 에스트로겐 제제               | (골다공증치료제 일반 원칙)                            |
| 탈록시펜 경구제               |  |
| 칼시트리올 경구제              |  |
| 알파칼시돌 경구제              |  |
| 비스포스포네이트 경구 제제         | · T-값 -3 이하로                               |
| 비스포스포네이트 주사 제제         | (QCT의 경우 110 mg/cm <sup>3</sup> 이하) 감소된 경우 |
| 알렌드로네이트 + 콜레칼시페롤 복합경구제 | (검사 결과지 첨부)                                |
| 알렌드로네이트 + 칼시트리올 복합경구제  | · 단순 X-선 사진상 골다공증 골절이 있는 경우                |
| 이프리플라본                 | · 골다공증치료제 일반 원칙                            |
| 칼시토닌 제제                |  |
| 부갑상선호르몬 주사제제           |  |
|                        | · 골다공증에 통증완화목적 비급여                         |

**Table 20.** Guideline for hormone therapy

- **적응증:**  
폐경기증후군의 증상완화와 골다공증으로 인한 골절 예방 및 치료 시 인정.  
다만, 심혈관계 질환의 예방 및 치료에는 인정하지 않음.
- **재평가 기간:**  
호르몬대체요법은 환자의 전반적인 상태 및 필요성 여부를 일정기간마다 재평가하여야 한다.  
재평가기간은 폐경기 증후군의 증상완화에는 매 6개월마다, 골다공증으로 인한 골절 예방 및 치료에는 매 12개월마다로 함.
- **적정투여기간:**  
5년 이내로 투여함을 원칙  
그 이상 투여하여야 하는 경우는 환자의 전반적인 상태 및 연장사용의 필요성 등을 재평가 하여 사례별로 결정토록 함.

※ 고위험 요소

- 저체중(BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)
  - 비외상성 골절의 과거력이 있거나 가족력이 있는 경우
  - 외과적인 수술로 인한 폐경 또는 40세 이전의 자연 폐경
- 3) 비정상적으로 1년 이상 무월경을 보이는 폐경 전 여성
- 4) 비외상성(fragility) 골절
- 5) 골다공증을 유발할 수 있는 질환이 있거나 약물을 복용중인 경우
- 6) 기타 골다공증 검사가 반드시 필요한 경우

※ 추적검사 등

- 실시간격은 1년 이상으로 하되, 상기 적응증에 해당되어 검사한 결과 정상 골밀도로 확인된 경우는 2년으로 한다.
- 치료효과 판정을 위한 추적검사는 중심골(요추, 대퇴골)에서 실시한 경우에 한하여 인정한다.

**3. 생화학적 골표지자 검사**

골형성 표지자인 오스테오칼신과 골흡수 표지자인 테옥시피리딘올린을 1999년 4월부터 보험 급여대상으로 인정하고 있다. 그러나 그 이외의 검사법은 보편적인 검사방법이 아님을 감안하여 보험 급여를 인정하지 않으며, 또한 오스테오칼신과 테옥시피리딘올린을 동시에 검사하는 경우에도 보험급여를 인정하지 않고 있다. 이후 추가로 고시된 조항은 현재까지 없으며 사례별로 심사하고 있는 실정이다.

**4. 현행 제도의 문제점**

많은 임상연구를 통하여 효과가 입증된 일부 고가 약제의 투여 기준을 세계보건기구가 정한 골다공증 진단 기준(T-값 -2.5)보다 더욱 낮은 골밀도 수치인 T-값 -3 이하로 감소된 경우를 국내 보험 기준으로 정하고 있다. 그러나 보험이 적용되는 T-값 -3 이하로 감소된 경우는 이미 골다공증이 심각하게 진행된 상태로서, 이 시기에는 치료를 시작 한다고 하더라도 치료 효과 면에서 어려움이 따를 뿐만 아니라 비록 보험이 적용된다고 해도 치료에 많은 비용이 소요될 수밖에 없다. 더욱이 최근 여성호르몬제제의 부작용으로 인하여 사용이 제한되어지고 있는 현실을 감안해 볼 때, 환자에게 투여할 수 있는 약제 선택의 폭이 점점 줄어들고 있는 상황이다.

약제의 투여기간에 대해서는 현행 보험적용 기준상 비록 예외 조항을 가지고는 있으나 일부 고가 약제의 경우 1년에 6개월 동안으로 제한하고 있다. 과거 3개월에 비해 기간이 연장은 되었지만 이에 대한 과학적 근거나 임상적 연구가 제시되지 않은 현실이다.

과학적 근거에 의한 임상적 연구 결과 이미 그 효과가 증명된 진단 방법과 치료 약제가 있음에도 불구하고 부적절한 보험급여 기준 때문에 그 사용이 제한된다면 이것은 분명 국민의 건강권을 침해하는 것이므로 치료나 예방이 필요한 사람들이 모두 적절한 의료 혜택을 받을 수 있도록 보험 급여 기준의 완화를 위한 대책이 마련되어야겠다.

현재 국내 시판 중인 골다공증 치료제

|                         |  |
|-------------------------|--|
| 활성형 비타민 D제제             | 본키 연질캡슐(칼시트리올 0.25 µg)                 |
| 칼시트리올                   | 본키 주(칼시트리올 1 µg/mL)                    |
|                         | 칼시오 연질캡슐(칼시트리올 0.25 µg)                |
|                         | 칼트리올 연질캡슐(칼시트리올 0.25 µg)               |
| 알파칼시돌                   | 원알파 정(알파칼시돌 0.5 µg)                    |
|                         | 알파디트리 연질캡슐(알파칼시돌 0.5 µg)               |
|                         | 알파롤 연질캡슐(알파칼시돌 0.5 µg)                 |
| 부갑상선호르몬제(teriparatide)  | 포스테오 250 µg/mL, 3 mL                   |
| 이프리플라본                  | 테오본정 200 mg                            |
| 복합제                     | 맥스마빌 정(알레드로네이트 5 mg + 칼시트리올 0.5 µg)    |
|                         | 포사맥스 플러스 정(알렌드로네이트 70 mg +             |
|                         | 콜레칼시페롤 2,800 IU)                       |
| 비타민 K2                  | 글라케이 연질캡슐(메나테트레논 15 mg)                |
| 칼슘 제제                   | 칼디비타(칼슘 600 mg + 콜레칼시페롤 400 IU)        |
|                         | 오스칼(칼슘 500 mg + 콜레칼시페롤 125 IU)         |
|                         | 에드칼(칼슘 150 mg + 에르고칼시페롤 100 IU)        |
|                         | 디카맥스(칼슘 50 mg + 콜레칼시페롤 1,00 IU)        |
|                         | 칼테오(칼슘 160 mg + 콜레칼시페롤 400 IU)         |
| 여성 호르몬                  | 안젤릭(에스트라디올 1 mg + 드로스피레논 2 mg)         |
|                         | 엑티벨(에스트라디올 1 mg + 노르에티스테론 0.5 mg)      |
|                         | 프로기노바(에스트라디올 1 mg, 2 mg)               |
|                         | 스로그겐 정 0.625 mg, 프로베라 정 10 mg          |
|                         | 유티로제스탄(micronized progesterone 100 mg) |
| 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) | 에비스타 정 60 mg                           |
| 랄록시펜                    |  |
| 티볼론                     | 리비알 정 2.5 mg, 리브론 정 2.5 mg             |
| 알렌드로네이트                 | 포사맥스 정 10 mg, 70 mg                    |
|                         | 마빌 정 mg, 10 mg                         |
|                         | 아렌드 정 5 mg, 10 mg                      |
|                         | 포사퀸 정 70 mg                            |
|                         | 테바네이트 정 70 mg                          |
| 리세드로네이트                 | 악토넬 정 5 mg, 35 mg                      |
| 파미드로네이트                 | 파노린 연질 캡슐 100 mg                       |
|                         | 파노린 주 15 mg/mL                         |
| 줄레드로네이트                 | 아클라스타 주사액 5 mg/100 mL                  |
| 이반드로네이트                 | 본비바 정 150 mg, 본비바 3 mg/3 mL            |
| 칼시토닌                    | 메노칼 비강분무액(살카토닌 100 IU/1.4 mL)          |
|                         | 엘써토닌 주(엘카토닌 10 IU/mL, 20 IU/mL)        |
|                         | 엘카토닌 주(엘카토닌 40 IU)                     |
|                         | 칼토닌 비강분무액(살카토닌 1,100 IU/mL)            |