

골다공증의 최신정보지

Bonejour

Vol.3 No.4 December 2020

골다공증 치료를 위한
주사제재 리뷰

본비바 06

- 쉽게 접근할 수 있는 주사제, 월 1회 경구도 가능

비스포스포네이트 계열의 종결자 '졸레드로네이트' 09

부갑상선 호르몬 제제 13

- 고관절 외과 의사의 관점에서 부갑상선 호르몬 제제

골다공증 일차 치료제 - 데노수맙(denosumab) 18

로모소주맙(Romosozumab)이 무엇인가요? 22

아발로파라티드(Abaloparatide)를 소개합니다. 26

사랑이 지나간 후 - 골다공증 주사제 치료 후 재발을 어떻게 막을 것인가? 30

흥미로운 최신 논문 요약 (Osteoporosis and Sarcopenia) 33

한국 여성건강 및 골다공증재단의 연혁과 미래비전 36

골다공증 최신정보지



Vol.3 No.4 13호 December 2020

움트의 매거진을 통해
다학적 최신 지견을
만 나 보 세 요 !

UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,
네이버에서 [움트매거진]을 검색해주세요!

움트매거진



| 매거진 구독신청 |

- | | |
|--|---|
| ☐ eyeFit (안과) | ☐ WombStory (산부인과) |
| ☐ LiverUpdate (간내과) | ☐ Bonejour (골다공증 질환) |
| ☐ JoinOS (정형외과) | ☐ UROworld (비뇨의학과) |
| ☐ HeartBit (순환기내과) | ☐ MindUP (정신건강의학과) |

ISSN 2586-3738



9 772586 373007

ADVISORY BOARD

박 예 수 교수 한양의대 한양대학교 구리병원 정 형 외 과

EDITORIAL BOARD

원 영 준 교수 가톨릭관동대 국제성모병원 내분비대사내과

김 범 택 교수 아주의대 아주대학교병원 가 정 의 학 과

유 기 형 교수 경희의대 경희대학교병원 정 형 외 과

김 영 훈 교수 가톨릭의대 서울성모병원 정 형 외 과

이 지 영 교수 건국의대 건국대학교병원 산 부 인 과

이 재 협 교수 서울의대 서울특별시 보라매병원 정 형 외 과

이 시 훈 교수 가천의대 가천대 길병원 내분비대사내과

이 동 욱 교수 국립암센터 산 부 인 과

이 동 윤 교수 성균관의대 삼성서울병원 산 부 인 과

홍 상 모 교수 한림의대 한림대학교 동탄성심병원 내분비대사내과

김 영 상 교수 차의과학대 분당차병원 가 정 의 학 과

통권 제13호 | 발행일 2020년 12월 21일 | 발행인 신남철 ncshin@e-umt.com

발행처 움트(UMT) www.e-umt.com | T. 070-4818-8510 | F. 02-6442-8528

구독 · 광고/협찬 및 제보 문의 움트CBO cbo@e-umt.com

디자인 해피레빗 | 편집 Bonejour 편집위원회 | 편집책임 박예수(한양의대)

편집위원 원영준(가톨릭관동대), 김범택(아주의대), 유기형(경희의대), 김영훈(가톨릭의대), 이지영(건국의대), 이재협(서울의대), 이시훈(가천의대), 이동욱(국립암센터), 이동윤(성균관의대), 홍상모(한림의대), 김영상(차의과학대)



Bonejour 독자 여러분, 안녕하세요?

날씨가 추워지면서 코로나가 다시 기승을 부리는 요즘 모두가 연말을 우울하게 보내지 않을까해서 걱정이 앞서는 겨울입니다. 금년 한해는 이렇게 흘러 가는 것 같습니다. 이번 겨울 코로나 3차 유행 시기에 독자 여러분의 건강을 기원하는 바입니다.

해외 학회뿐만 아니라 국내의 거의 모든 학회들이 온라인 비대면으로 개최된 것 같습니다. 이러한 와중에 Bonejour지가 여러분의 마음에 조금이나마 위로가 되었으면 하는 바램입니다.

이번호에서는 골다공증에 사용되는 모든 주사제재를 리뷰해 보았습니다. 더불어 우리나라 유일의 골다공증 재단인 여성건강 및 골다공증 재단의 미래 비전에 대해서도 소식을 실어 보았습니다.

주사 제재인 이반드로네이트, 졸레드로네이트, 부갑상선 호르몬 제제, 테노수맙, 로모조주맙, 아직 국내에는 소개가 되지 않은 아발로파라타이드까지 소개하였으며, 주사제 치료후의 후속 조치에 대한 내용까지 주사제 치료의 모든 것을 담아 보았습니다.

어려운 시기에 마음의 안정과 지식 습득 면에서도 많은 도움이 되었으면 합니다.

2020년 12월

Bonejour 편집책임
한양의대 한양대학교 구리병원

박예수

움트 Medical Magazine을 언제 어디서나 편하게 보세요!



■ 구독 신청방법

- 01** magazine.e-umt.com 주소로 접속 후,
화면 하단에 있는 **움트매거진 구독 신청하기** 클릭!
- 02** 구독신청화면에서 구독을 원하시는 매거진을 선택하시고 주소를 남겨주시면 매거진을 발송해드립니다.
이메일을 남겨주시면 움트매거진 홈페이지로 접속해서 편리하게 볼 수 있는 **News Letter**를 매주 보내드립니다.



◀ QR코드 접속
매거진 홈페이지 바로가기



01. 홈페이지 하단에서 구독신청 클릭!



02. 구독신청화면에서 신청서 작성

NAVER 에서 **움트매거진** 을 검색하시면 바로 연결이 됩니다.

Contents

인사말

Columns

- 03 박 예 수 _ 한양의대 한양대학교 구리병원 / 정형외과
- 06 본비바 - 쉽게 접근할 수 있는 주사제, 월 1회 경구도 가능
이 동 옥 _ 국립암센터 / 산부인과
- 09 비스포스포네이트 계열의 종결자 '졸레드로네이트'
최 한 석 _ 동국의대 동국대학교 일산병원 / 내분비대사외과
- 13 부갑상선 호르몬 제제
- 고관절 외과 의사의 관점에서 부갑상선 호르몬 제제
김 광 균 _ 건양의대 건양대학교병원 / 정형외과
- 18 골다공증 일차 치료제 - 데노수맵(denosumab)
김 영 상 _ 건양의대 건양대학교병원 / 정형외과
- 22 로모소주맵(Romosozumab)이 무엇인가요?
윤 필 환 _ 울산의대 서울아산병원 / 정형외과
- 26 아발로파라티드(Abaloparatide)를 소개합니다.
이 시 훈 _ 가천의대 가천대길병원 / 내분비대사내과
- 30 사랑이 지나간 후
- 골다공증 주사제 치료 후 재발을 어떻게 막을 것인가?
김 범 택 _ 아주의대 아주대학교병원 / 가정의학과
- 33 흥미로운 최신 논문 요약(Osteoporosis and Sarcopenia)
최 용 준 _ 아주의대 아주대학교병원 / 내분비대사내과
- 36 한국 여성건강 및 골다공증재단의 연혁과 미래비전
박 예 수 _ 재단 사무총장 한양의대

본지는 골다공증전문가와 함께하는 골다공증 전문매거진입니다

본비바

- 쉽게 접근할 수 있는 주사제, 월 1회 경구도 가능



이 동 옥

국립암센터 / 산부인과

- 3개월에 한 번 주사 혹은 한 달에 한 번 경구 복용으로 골다공증을 치료하는 간편한 방법, 본비바, 골반골절 예방에는 한계가 있다는 단점이 있지만, 고위험군에서는 효과.

서론

비스포스포네이트는 가장 잘 알려진 골다공증 치료제이다. 그중 주사제가 가지는 강점은 경구제제의 단점인 공복에 복용하고 일정 시간 다른 음식을 섭취하지 못하고

바른 자세를 유지해야 한다는 번거로움을 피할 수 있다는 점이다. 경구제의 소화기계 부작용도 피할 수 있다. 주사제는 3개월에 한 번 투여하는 이반드로네이트와 일년에 한 번 투여하는 졸레드로네이트가 있는데 이 중 이반드로네이트의 특성을 살펴보고자 한다. 물론 이반드로네이트는 한 달에 한 번 복용하는 방법도 있다.

본론

| 효과와 장점 |

1. 골절 예방 효과

이반드로네이트는 비스포스포네이트 중 최초로 월 1회 복용하는 간헐 투약을 시도한 약제다. BONE study

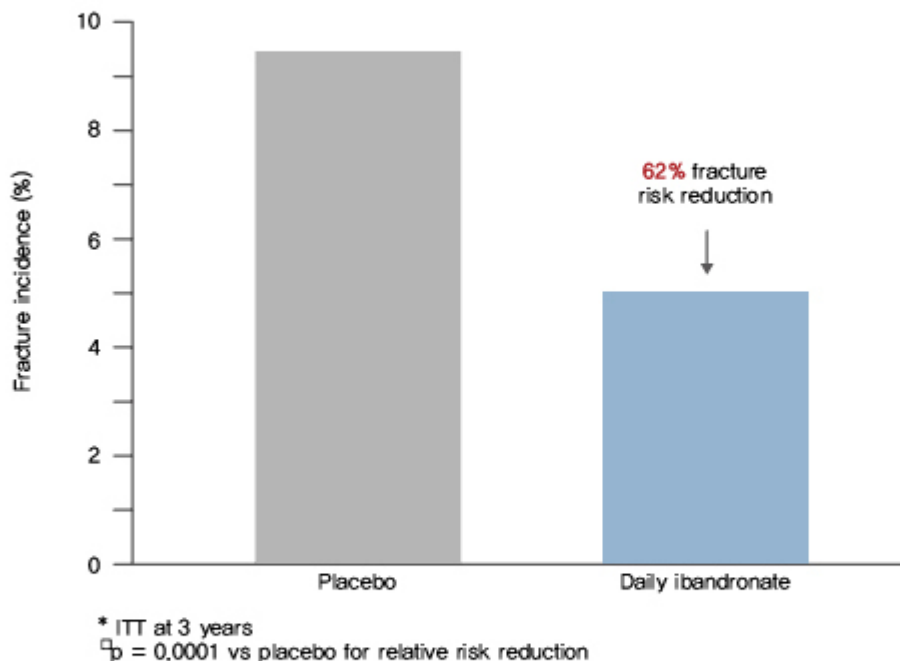


그림 1. 이반드로네이트 매일 2.5mg 투여 시 3년간 척추골절 예방효과(Chesnut CH, et al.)

(iBandronate Osteoporosis trial in North America and Europe)의 환자 대상군은 55~80세의 폐경기 간 최소 5년 이상인 여성으로 요추 한 부위 이상 BMD T-score < -2.0이면서 이전 T4-L4에 척추골절이 있던 환자로 하였다. 매일 2.5mg 투여한 군에서 3년간 척추골절을 62% 감소시켰고 투여 첫해부터 59.5% 유의하게 감소시키는 결과를 보였다.

문제는 비척추골절에서는 유의한 감소를 보이지 못했다는 점이다. 대퇴경부 T-score < -3.0인 환자군에서는 비척추골절을 69%, 요추 골밀도가 -2.5 미만이면 5년 내 임상적 골절의 병력이 있는 환자에서는 60% 유의하게 감소시키는 결과를 보이긴 했지만 제한된 고위험군 환자에서만 비척추골절에 대한 효과를 보인 것은 단점으로 지목된다.

BONE study가 매일 2.5mg을 투여한 결과인 데 비해 시판되는 월 1회 투여하는 제제는 150mg을 투여한다는 점에서 좀 더 강력한 효과를 기대할 수 있다. 실제로 두 가지 투약 방법을 비교한 메타분석에서는 매일 투여하는 방법보다 한 달에 한 번 투여하는 방법이 비척추골절을

35% 유의하게 감소시키는 결과를 보인바 있다.

2. 높은 환자 선호도

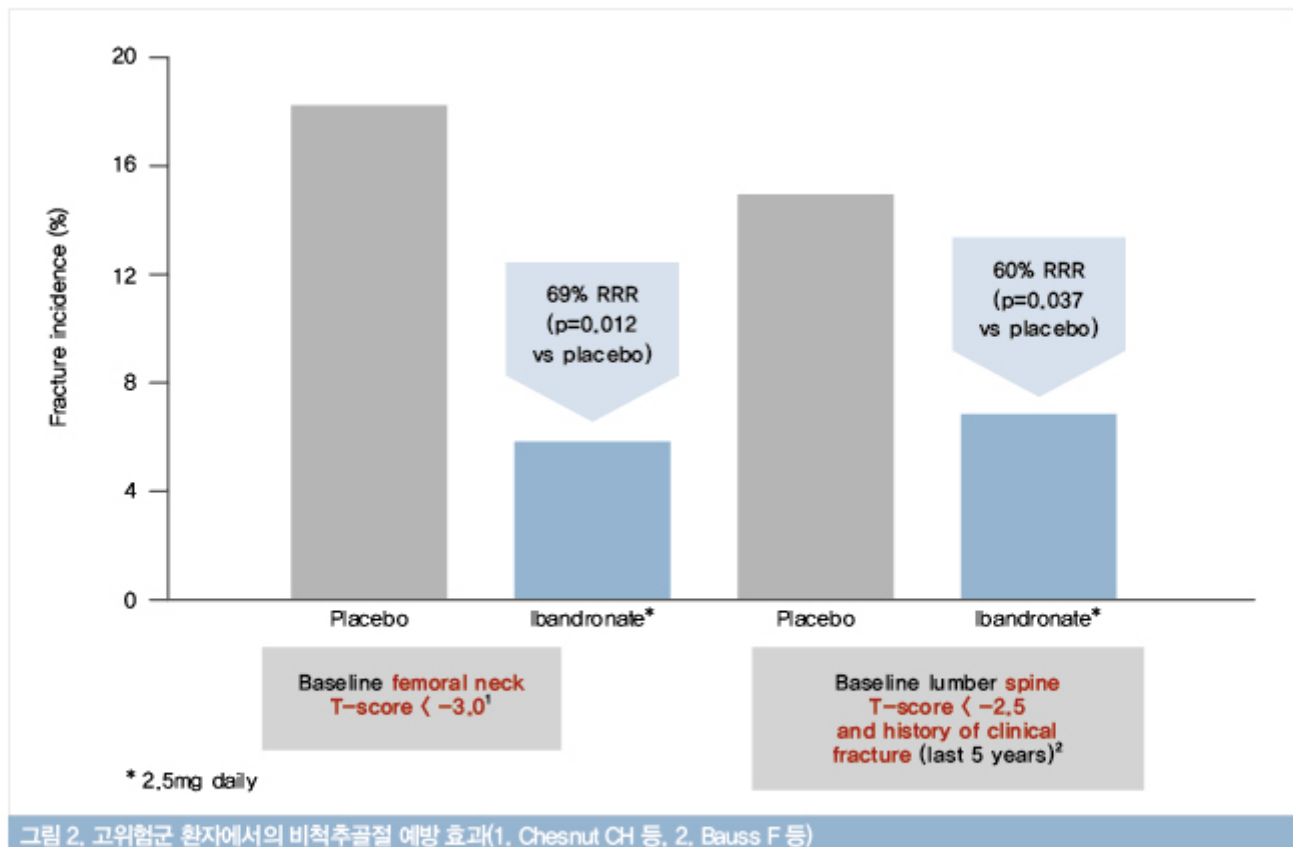
처음으로 한 달에 한 번 경구 복용 혹은 3개월에 한 번 주사로 맞는 제제를 선보이면서 간헐적인 투여가 높은 환자 선호도를 보이게 한다는 점이 장점으로 부각되었다. 경구 비스포스포네이트는 복용 방법이 까다로워 특히 환자의 순응도가 떨어지는 약제로 6개월 후에는 58%, 1년 후에는 49%만이 약제 복용을 지속한다는 통계가 있다. 이런 점에서 투약 빈도를 낮추는 월 1회 용법은 환자들의 선호도가 높아 주 1회, 월 1회를 모두 사용한 후 설문에서 74.6%가 월 1회 복용이 편하다고 대답하였다.

주사제의 경우 3개월에 한 번 병원을 방문하여 투약하므로 병원 방문주기가 짧지 않고 경구 복용의 번거로움이 없어 높은 선호도를 보인다.

| 부작용 관리 |

1. Acute phase reaction(Flu like syndrome)

급성 반응은 열감, 근육통, 관절통, 오심, 구토, 부종 등의



증상을 동반하며 대개 고농도의 비스포스포네이트가 투여될 경우 발생한다. 따라서 주사제나 한 달에 한 번 복용하는 경구제에서 주로 나타나나 가끔은 일주 한 번 투여 시에도 발생할 수 있다. 투여 후 48시간 내 발현되는 특징이 있으며 대개 1주 내에 저절로 증상이 소실된다.

검사 결과 CRP의 상승, 약간의 빈혈, 백혈구 감소, 일시적 림프구 상승 등의 이상 소견이 보일 수 있고 사이토카인(cytokine) 증가가 관찰된다. 타이레놀이나 이부프로펜 등의 진통제 사용 시 증상 경감에 도움이 된다.

대개 첫 투여 시 발생하며 80% 이상에서 다음 투여 시에는 나타나지 않으므로 환자에게 미리 설명해 두어야 순응도를 높일 수 있다.

이반드로네이트보다 졸레드로네이트에 급성 반응 발현 빈도, 강도가 강한 면이 있어 환자 불만 요소가 될 수 있다.

2. Renal toxicity

비스포스포네이트의 신독성은 고농도로 빠른 시간 내 주입할 경우 주로 발생하므로 경구제보다 주사제가 더 문제가 된다. 비스포스포네이트가 신장을 통해 배출되면서 proximal renal tubular injury를 일으키는 것인데 골다공증 치료 목적의 비스포스포네이트 사용은 위험성이 적고 주로 암환자에서 고농도를 사용할 경우 문제가 된다. 주사제의 경우 정해진 주사 시간을 지키면서 적절한 수액공급을 하면 예방할 수 있으나 졸레드로네이트의 경우 골다공증 치료 목적으로 사용한 후에도 투석을 요하는 급성신부전이 발생하여 미국 FDA alert가 된 바 있다.

같은 주사제인 졸레드로네이트의 경우 CrCl 35mL/min 미만인 경우 금기이며 이반드로네이트의 경우 CrCl 30mL/min 미만인 경우 사용을 경고(warning)하고 있어 졸레드로네이트보다는 이반드로네이트의 사용 범위가 좀 더 넓다.

3. 비전형골절(Atypical fracture), 약제관련 턱골괴사(Medication Related Osteonecrosis of Jaw: MRONJ)

비전형골절과 턱골괴사의 위험은 비스포스포네이트를

장기간 사용할수록 증가하는데 이반드로네이트도 다른 비스포스포네이트와 같다고 볼 수 있겠다. 턱골괴사 발생은 상대적으로 적게 보고되나 시장 점유도가 낮은 현상이 반영된 것이라 볼 수 있겠다.

4. 저칼슘혈증(Hypocalcemia)

비스포스포네이트의 작용 기전 상 투여 직후 혈중 칼슘을 저하시키는데 약제의 효과가 강력하거나 고농도가 한번에 투여할 때 특히 잘 발생한다. 고농도를 자주 투여하는 암환자에서 사용 시 자주 발생하나 골다공증 치료 목적의 농도로는 빈도가 낮다. 위험인자로는 비타민 D 결핍, 부갑상선기능 이상, 신장기능 이상, 파젯씨 병 등이 있다.

따라서 비스포스포네이트를 사용 중이거나 사용 예정인 환자는 반드시 적절한 칼슘과 비타민 D 보충이 필요하며 고위험군 환자에서는 치료 시작 후 칼슘 모니터링을 하는 것이 좋다.

결론

이반드로네이트는 척추골절은 효과적으로 감소시키나 골반골절은 고위험군 환자에서만 효과를 보이므로 치료 약제 선택 시 이차 약제로 분류된다. 하지만 주사제의 경우 졸레드로네이트보다 부작용이 적어 경구제를 사용할 수 없는 환자에서 나름의 장점을 보일 수 있는 약제이다. [Bonejour](#)

참고문헌

1. Bauss F, Schimmer RC. Ibandronate: the first once-monthly oral bisphosphonate for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:3-18.
2. Chesnut 3rd CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
3. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20: 291-7.
4. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895-903.

비스포스포네이트 계열의 종결자 '졸레드로네이트'



최 한 석

동국의대 동국대학교 일산병원 / 내분비대사외과

• 졸레드로네이트는 비스포스포네이트 계열의 강력한 골흡수 억제제로서 1년에 한 번 투여하는 주사제로 개발되었다. 졸레드로네이트는 폐경 후 여성 및 남성을 대상으로 한 임상연구에서 척추, 비척추 및 대퇴부 등 다양한 부위에서 뚜렷한 골절 감소 효과를 보여주었다. 현재 폐경 후 여성과 남성의 골다공증 치료, 폐경 후 여성의 골다공증 예방, 글루코코르티코이드에 의한 골다공증 예방과 치료, 골파제트병의 치료를 적응증으로 효과적으로 사용되고 있다.

서론

졸레드로네이트는 비스포스포네이트 계열의 골다공증 치료제로서 다른 비스포스포네이트와 마찬가지로 투약 후 뼈의 수산화인회석(hydroxyapatite)에 결합되어 있다가 파골세포에 의한 골흡수가 진행되는 동안 세포 내로 흡수되어 핵심 효소인 farnesyl pyrophosphate(FPP) 생성효소를 억제함으로써 파골세포의 기능을 억제시키고 세포 자멸사를 촉진시킨다. 졸레드로네이트는 비스포스포네이트 계열의 약물 중 골흡수 억제 효과가 가장 강력한 약제로서 폐경 후 여성과 남성 골다공증 환자를 대상으로 한 임상연구에서 척추, 비척추 및 대퇴부 모두에서 골절을 의미있게 감소시켰으며, 골감소증이 있는 고령의 여성에서 척추 및 비척추 골절을 의미있게 감소시켰다. 졸레드로네이트는 전반적으로 안전성에 별 문제 없이 9년까지 투약을 지속한 임상연구가 발표된 바

있다. 골다공증이나 골감소증뿐만 아니라 악성 종양이나 암전이에 의한 고칼슘혈증에도 졸레드로네이트는 효과적으로 사용되고 있다.

본론

1. 졸레드로네이트의 구조와 특성

비스포스포네이트는 pyrophosphate의 P-O-P 구조 가운데에 위치한 산소를 탄소로 치환한 P-C-P 구조이며, 탄소 원소에 결합하는 두 개의 측부 사슬인 R1기와 R2기를 갖고 있다. 대부분 비스포스포네이트의 R1기는 수산화(-OH)기로서 뼈에 대한 친화력을 강화시켰으며, R2기의 차이에 따라 다양한 비스포스포네이트 제제가 탄생하게 되었다. 졸레드로네이트는 R2기에 두 개의 질소 원자를 포함하는 이미다졸 링을 갖는 구조이다(그림 1). 현재 골다공증 치료제로 사용되고 있는 비스포스포네이트 계열의 약제 중 졸레드로네이트는 골 무기질에 대한 친화력이 가장 강하고 FPP 생성효소를 억제하는

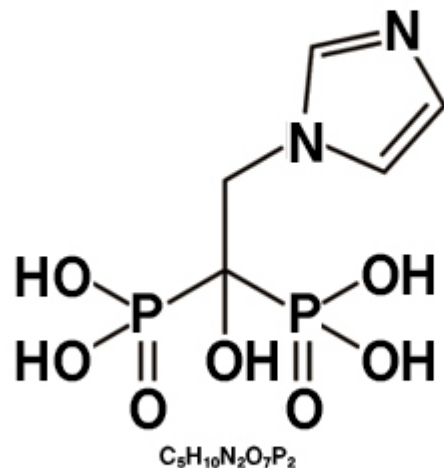


그림 1. 졸레드로네이트의 구조



효과 역시 가장 강력하다(그림 2). 이러한 특성으로 졸레드로네이트는 골흡수 억제 효과가 가장 강력한 것으로 평가되며, 가장 긴 투여 간격인 1년을 주기로 투여하는 약제로 개발되었다.

2. 졸레드로네이트의 골절 감소 효과

골다공증 환자를 대상으로 한 졸레드로네이트 연구는 HORIZON-PFT(Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial) 연구가 대표적이다. 미국, 유럽, 아시아 등에서 7,765명의 폐경 후 여성을 대상으로 3년간 진행되었으며, 대상자들의 평균 연령은 73세였다. 졸레드로네이트 5mg 또는 위약을 1년에 한 번 15분 동안 정맥으로 투여한 결과 졸레드로네이트는 형태학적 척추 골절 위험도는 70%, 대퇴 골절 위험도는 41%, 비척추 골절 위험도는 25% 유의하게 감소시켰다.

졸레드로네이트의 또 다른 3상 임상연구인 HORIZON-RFT(Recurrent Fracture Trial)에서는 대퇴 골절로 수술받은 50세 이상 남성과 여성 2,127명의 환자를 대상으로 수술 후 90일 이내에 졸레드로네이트 5mg 또는 위약을 1년에 한 번씩 투여하였고 추적 관찰 중간값은 1.9년이었다. 졸레드로네이트는 임상적 척추 골절을 46%,

비척추 골절을 27% 감소시켰으며, 사망률 또한 28% 감소시키는 것으로 확인되었다.

HORIZON-PFT 연구를 6년까지 연장한 연구에서는 기존에 연구에 참여했던 1,233명의 환자를 대상으로 616명은 졸레드로네이트를 6년까지 지속하였고, 617명은 졸레드로네이트를 3년 투약한 이후 위약으로 변경하여 3년을 지속하였다. 연구 결과 졸레드로네이트 투약을 6년까지 지속한 군은 3년 투약 후 위약으로 변경한 군에 비해 형태학적 척추 골절의 위험도가 49% 감소한 것으로 나타났지만 비척추 및 대퇴 골절의 위험도는 차이가 없었다. 따라서 졸레드로네이트를 3년 동안 투여한 경우 3년간 약제를 중단하더라도 골절 감소 효과가 어느 정도 지속되는 것으로 보이며 척추 골절에 대해서는 추가적인 골절 감소 효과를 얻을 수 있는 것으로 판단되었다.

골감소증을 동반한 고령 여성에서의 졸레드로네이트의 골절 감소 효과도 최근 밝혀졌다. 골감소증이 있는 65세 이상 여성 2,000명을 대상으로 6년 동안 진행된 임상 연구에서 졸레드로네이트 5mg 또는 위약을 18개월 간격으로 총 4회 투여하였다. 연구 결과 졸레드로네이트는 위약 대비 취약성 골절(fragility fracture) 위험을 37%, 비척추 골절의 위험을 34%, 척추 골절의 위험을 55% 더 낮출 수 있었다.

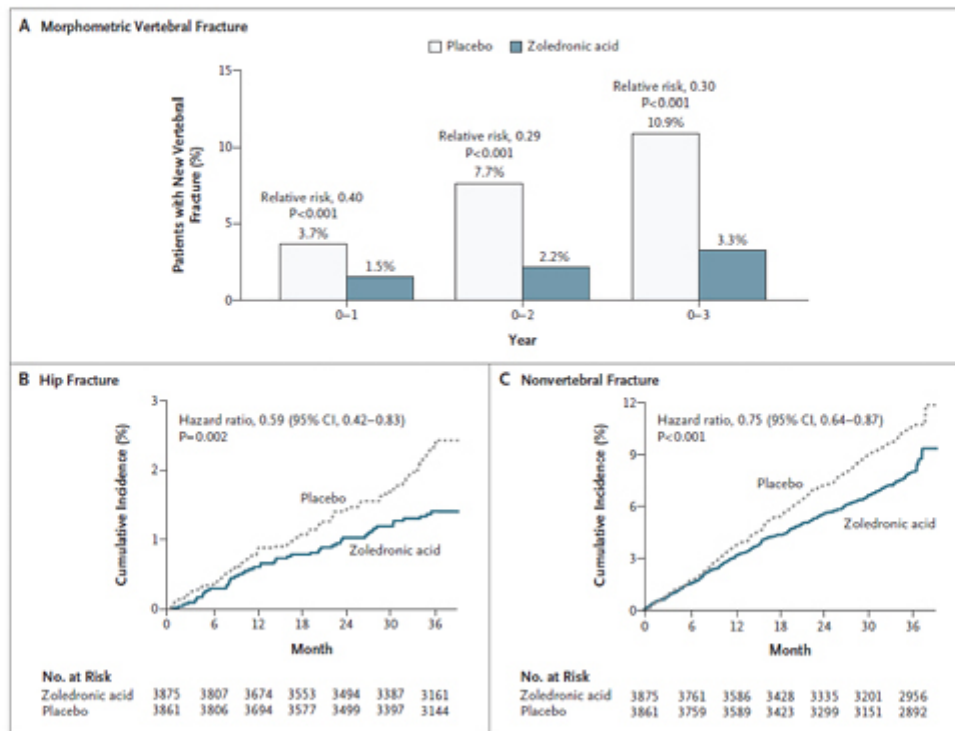


그림 3. 폐경 후 골다공증 여성에서 졸레드로네이트의 골절 감소 효과(참고문헌 1)

3. 졸레드로네이트의 골밀도 개선 효과

골다공증 환자를 대상으로 한 HORIZON-PFT 연구에서 졸레드로네이트는 3년 동안 위약 대비 전체 대퇴부 골밀도는 6.02%, 척추 골밀도는 6.71%, 대퇴 경부 골밀도는 5.06% 개선시켰다. HORIZON-PFT 연구를 추가로 3년 연장한 연구에서 졸레드로네이트를 3년 투약한 이후 위약으로 변경한 군에 비하여 졸레드로네이트를 6년까지 지속한 군은 6년째 대퇴 경부 골밀도는 1.36%, 전체 대퇴부 골밀도는 1.47% 더 높았다. 추가로 3년을 더 연장한 연구에서 6년째와 9년째 골밀도를 비교한 결과 졸레드로네이트를 6년 동안 사용 후 위약으로 3년간 변경한 군은 전체 대퇴부 골밀도가 1.31% 감소하였고 졸레드로네이트를 9년 동안 사용한 군은 전체 대퇴부 골밀도가 0.54% 감소하여 0.78% 차이를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

4. 졸레드로네이트의 안전성

졸레드로네이트는 주사제 비스포스포네이트로서 경구제 투여 시 나타나는 위장관계 부작용은 없으나 발열,

근육통을 동반한 급성기 반응이 경구제에 비해서 더 흔하게 나타난다. 이는 대부분 3일 이내에 자연 소실되며, 반복 투여 시에는 점차 감소되나 증상이 심할 경우 예방적으로 아세트아미노펜이나 비스테로이드제 항염증제를 사전에 사용할 수 있다. 경증 내지 중등도의 신장기능 저하환자(크레아티닌 청소율 35~60mL/분)에서는 용량조절 없이 사용 가능하나 중증의 신부전 환자(크레아티닌 청소율 <35mL/분)에서는 투여가 권장되지 않는다. 비스포스포네이트는 대사되지 않은 상태로 신장으로 배설되기 때문에 빨리 정맥 주사할 경우 혈액 내에 칼슘과 복합체를 형성하여 신장 기능에 장애를 줄 수 있으므로 정해진 주입 속도를 준수해야 한다. 또한 일과성 저칼슘혈증이 발생할 수 있으며, 특히 비타민 D 결핍증이 있는 경우 문제가 될 수 있기 때문에 칼슘과 비타민 D의 보충이 필요하다. 졸레드로네이트를 9년간 투약한 연구 결과 전반적으로 안전성에 별 문제는 없었으나 심방 세동을 포함한 부정맥이 졸레드로네이트를 지속적으로 투여한 군에서 더 많이 발생한 것으로 나타났다.

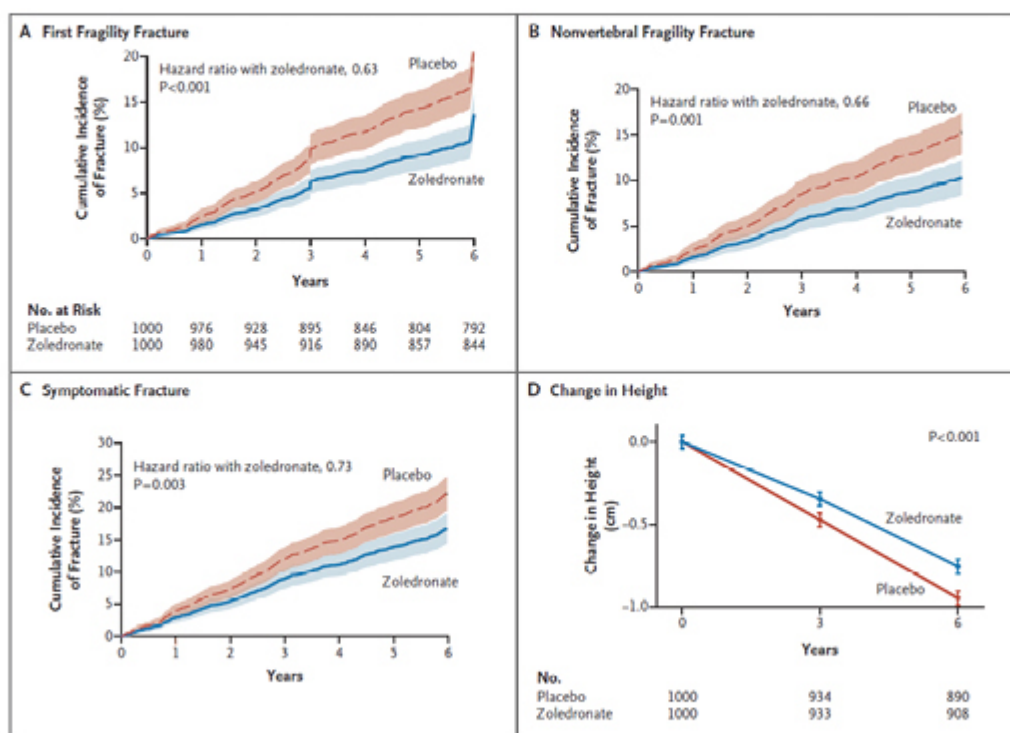


그림 4. 고령의 골감소증 여성에서 졸레드로네이트의 골절 감소 효과⁵

최근 비스포스포네이트를 장기간 사용하는 환자가 최근 늘어나면서 비스포스포네이트의 장기간 사용과 관련된 부작용, 즉 악골 과사나 비전형적 골절 등이 졸레드로네이트 사용으로 나타날 수 있다. 이는 장기간 비스포스포네이트 사용으로 인한 과도한 골교체율의 억제가 원인이 될 수 있으며, 따라서 이러한 과도한 골교체율 억제를 회복시키고자 비스포스포네이트를 일시적으로 중단하는 휴약기가 권고되고 있다. 일반적으로 졸레드로네이트는 3년 투약 후 휴약기를 고려할 수 있다. [Bonejour](#)

참고문헌

1. 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 May 3;356(18):1809-22.
2. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavechia 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 Nov 1;357(18):1799-809.
3. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54.
4. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, Lippuner K, Cummings SR, Hue TF, Mukhopadhyay A, Tan M, Afting RP, Eastell R. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015 May;30(5):934-44.
5. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2407-2416.

부갑상선 호르몬 제제

— 고관절 외과 의사의 관점에서 부갑상선 호르몬 제제



김 광 균

건양외대 건양대학교병원 / 정형외과

1. 테리파라타이드는 대퇴골 근위부의 골밀도 향상과 고관절을 포함한 비척추의 골절을 감소시킨다.
2. 테리파라타이드는 피질골의 다공성이 증가함에도 불구하고, 대퇴골 외경의 증가, 피질골 두께의 증가로 골강도를 증가시킨다.
3. 테리파라타이드는 골절 후 보존적 치료나 내 고정 시, 그리고 비시멘트형 인공관절 치환술 후에 골유합, 인공관절 주변 골밀도에 긍정적인 효과가 있다.

서론

테리파라타이드는 폐경 후 골다공증 치료를 위한 골형성 제제이며, 2020년 내분비 학회의 가이드라인 개정에서 매우 고위험군(very high risk; low T-score < -2.5 and fractures 또는 다발성 척추 골절을 동반한 환자)에서 1차 약제로 권고될 정도로 골다공증 분야에서 역할이 증가하고 있는 약제이다. 고관절 골절의 심각한 질병 이환율과 사망률을 고려할 때 골다공증 약제의 고관절에 대한 효과는 매우 중요하다. 하지만, 테리파라타이드의 효과에 대하여 척추를 중심으로 한 연구 결과들은 많이 보고되었지만, 고관절을 중심으로 한 연구 결과나 종설은 드물었다. 저자는 이번 종설에서 부갑상선 호르몬 제제의 고관절에 대한 효과를 골밀도, 골절 예방 효과, 피질골에

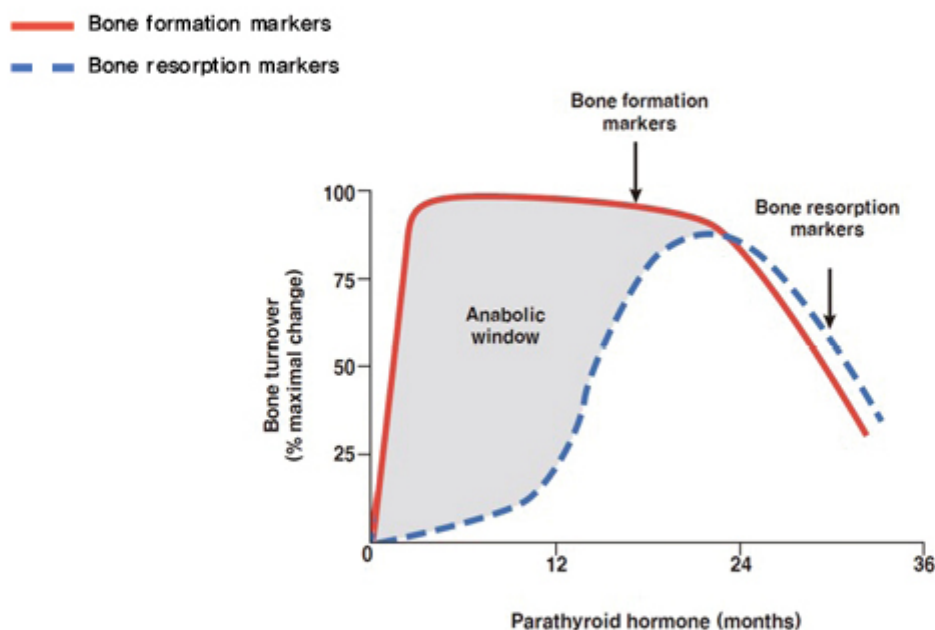


그림 1. Changes in bone markers during the anabolic window

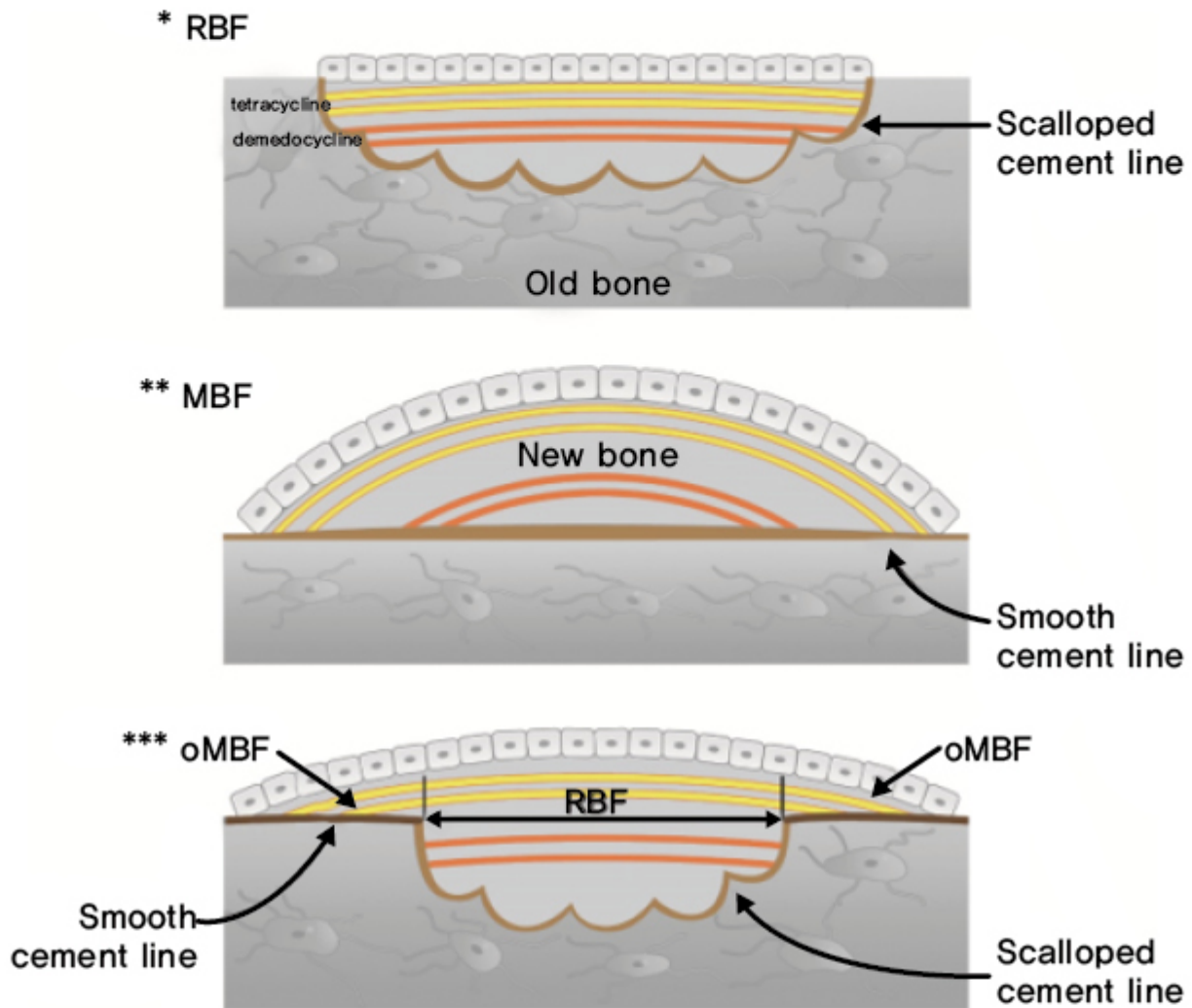


그림 2. Three types of bone formation.

* remodeling-based formation, ** modeling-based formation, *** overflow modeling-based formation

대한 영향, 그리고 골절 치료에 대한 영향에 대해서 기술하였다. 이 논문에서 논의되는 합성 부갑상선 호르몬은 하루에 한 번씩 피하로 주입하는 테리파라타이드이다.

본 론

| 작용 기전 |

부갑상선 호르몬은 부갑상선에서 분비되는 84개의 아미노산으로 구성된 폴리펩타이드로 혈중 칼슘 농도에 민감하게 반응하여 칼슘 농도를 조절하는 역할을 한다. 다른 펩타이드 호르몬처럼 N-terminal과 C-terminal 영역이 있고 주된 호르몬의 생물학적 활

성은 N-terminal의 1-34조각에 있다. 테리파라타이드는 사람의 N-terminal의 84개 아미노산의 부갑상선 호르몬과 동일한 서열을 갖는 rhPTH 1-34를 함유하는 합성 폴리펩타이드 호르몬이다. 테리파라타이드는 골형성과 골흡수에 역할을 하지만 골흡수보다 골형성을 더 증가시킴으로써 새로운 뼈의 형성을 자극한다(그림 1). 테리파라타이드의 골형성 방법으로는 골흡수 부위의 골형성을 기반으로 한 골형성(remodeling based formation)뿐만 아니라, 골흡수 과정을 거치지 않은 표면에서 골형성(modeling based formation)과 재형성 과정 후 골흡수 주변 부위까지 뼈가 형성되는



Area(cm²)	2.77	2.77	2.77
CSMI(cm⁴) = $\pi/4 (r^4_{\text{outer}} - r^4_{\text{inner}})$	0.61	1.06	1.54
Bending Strength	100%	149%	193%

그림 3-A. Although density goes down, and achieving the same section modulus is same by expanding the diameter.

골형성(overflow modeling based formation)으로 이루어진다(그림 2).

| 대퇴골 근위부 골밀도에 대한 영향 |

테리파라타이드는 여러 연구에서 근위 대퇴골의 골밀도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. Fracture prevention trial(FPT)에서 테리파라타이드 20 μ g을 매일 투여 후 21개월 시점에서 placebo 군(대퇴골 경부; -0.7 ± 5.4 , 전체 대퇴골 근위부(total hip); -1.0 ± 4.3)보다 테리파라타이드를 투여한 군이 대퇴골 경부에서 3.5% (2.8 ± 5.7 , $p < 0.001$), 전체 대퇴골 근위부에서 3.6% (2.6 ± 4.9 , $p < 0.001$) 증가하였다. Double-blinded Forteo Alendronate Comparator Trial에서 테리파라타이드를 20 μ g과 알렌드로네이트 10mg을 매일 투여한 후 18개월 시점에서 테리파라타이드 투여군의 대퇴 경부 기저값(baseline value)으로부터 3.9% 증가하였고, 알렌드로네이트 투여 군(3.5%)과는 차이가 없었다($P > 0.05$).

| 고관절 골절 예방 효과 |

FPT에서 고관절 골절이 포함된 비척추 골절을 종료점(end point)으로 하였고, 고관절 골절을 단독으로 종료점으로 연구를 설계하지 않았다. 이 연구에서 고관절 골절을 포함한 비척추 골절의 발생은 유의 있게 감소하였지만, 고관절 취약 골절이 테리파라타이드 군에서 1례, 대조군에서 3례로 고관절 골절 단독으로는 통

계적 유의성을 얻지 못하였다. 하지만, 최근 Black 등은 골밀도는 무작위 임상 실험에서 골절 예방 효과의 결과를 나타내는 대표자(surrogate)라고 보고하였는데, 앞서 기술한 고관절의 골밀도를 증가시키는 결과 및 대규모 메타 연구들의 골절 예방 효과들을 고려할 때 테리파라타이드는 고관절 골절에 대한 예방 효과가 있다고 판단된다.

| 대퇴골 외경 및 피질골 두께의 증가 |

뼈와 같은 원통형 구조물은 단면적의 골밀도가 같아도, 외경의 증가로 골량의 분포가 바깥쪽으로 확장되면, cross-sectional moment of inertia(CSMI)가 증가하여, 구부림 강도(bending strength)나 축 강도 또는 압박 강도(axial or compressive strength)가 증가한다(그림 3-A). 테리파라타이드는 골외막에서 골흡수를 거치지 않은 무활동의 골외막에서 modeling based formation을 통하여 골형하여 외경을 증가시킨다. 외경의 증가로 골절에 대한 저항성을 어느 정도 증가시킬 수 있으나, 피질골의 두께가 너무 얇아지면 뼈의 강도가 급격히 감소하며, 이는 buckling ratio로 설명된다. buckling ratio는 원통의 두께에 대한 외경의 비율을 의미하는데, buckling ratio가 10 이상이면 압박 표면에 local buckling이 발생한다(그림 3-B). 따라서, 골 강도를 증가시키기 위해서는 외경의 증가뿐만 아니라, 피질골의 두께도 중요하다. Ma 등은 테리파라타이드가 골외막에서 골형성 뿐

$$\text{Buckling Ratio} = \frac{\text{outer radius (r)}}{\text{thickness (t)}}$$

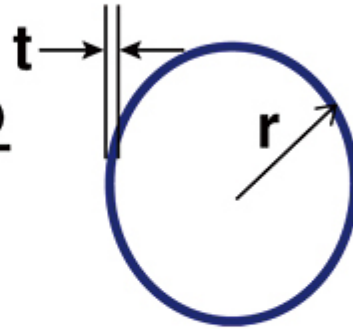


그림 3-B. Buckling is the sudden change in shape(deformation) of a structural component under load. Local buckling begins to occur with buckling ratio >10.

아니라, 피질골내에서 overflow-modeling based bone formation에 의하여 새로운 뼈가 생성되고, 피질골의 면적 및 두께가 증가한다고 보고하였다.

| 피질골 공동(Cortical porosity), 외경, 두께의 증가 |

재형성 과정에 의한 뼈의 소실은 골흡수로 소실된 양 만큼 뼈가 채워지지 않는 음성 균형에서 발생한다. 이러한 음성 균형은 피질골에서도 발생하며, 70세 이상에서는 피질골의 골 흡수가 급격히 증가하고 피질골이 대부분인 근위 대퇴부에서 취약 골절이 증가한다. 따라서, 골다공증 약제의 피질골의 공동에 대한 영향은 고관절 골절 예방 측면에서 매우 중요하다.

부갑상선 항진증 환자에서 골재형성이 증가되고 말단 골의 골절이 증가한다고 알려져있다. 또한, FPT에서도 테리파라타이드 투여 후 요추부와 대퇴골 근위부의 골밀도는 증가시켰으나, 요골 원위부의 골밀도가 투여 전보다 감소하는 결과를 보여 말단 부위의 골강도 감소에 대한 우려를 일으켰다. 하지만, 부갑상선 호르몬이 피질골 공동을 증가시키지만 골강도를 감소시키지 않는다는 많은 결과들이 보고되었다. Burr 등은 cynomolgus monkey에게 간헐적으로 투여한 부갑상선 호르몬의 용량에 비례하여 상원골의 피질골 다공성이 증가하였으나, 대부분의 다공성이 내피질골(endocortical)에 위치하여 골강도에 미치는 영향이 미미하였고, 이는 골막과 피질골내의

골형성으로 얻어지는 강도의 증가의 효과로 상쇄되어 전체적인 골강도에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. Sato 등도 monkey의 대퇴골 경부를 대상으로 한 연구에서 간헐적으로 부갑상선 호르몬을 $1\mu\text{g/kg(PTH1)}$ 과 $5\mu\text{g/kg(PTH5)}$ 투여하고 18개월에 대퇴골 경부의 피질골 다공성을 측정하였다. 대조군에 비해 PTH1에서 다공성이 27% 증가하였고, PTH5에서 33% 증가하였다. 하지만, PTH의 용량에 따라 피질골의 두께가 증가하였고, 골강도는 오히려 대조 군보다 PTH1에서는 12%, PTH5에서는 23% 증가하였다고 보고하였다. Hansen 등은 폐경후 골다공증 환자를 대상으로한 전향적인 연구에서 18개월간 테리파라타이드를 투여 후 원위 요골의 피질골 다공성은 $32\pm 37\%(p < 0.01)$ 로 증가하였고, 골밀도는 감소하였다고 보고하였다. 그러나, 피질골의 두께는 $2.0\pm 3.8\%(p < 0.05)$ 증가하였고 골강도에는 변화는 없었다고 보고하였다.

| 고관절 골절 후 골유합 및 인공관절 스템 주변 골밀도 감소에 대한 영향 |

간헐적으로 투여한 부갑상선 호르몬이 골유합을 향상시키는 정확한 기전은 알 수 없으나, 골절 치유의 여러 단계에서 작용한다. 골절 부위의 혈종 형성 후 연골 세포의 분화 및 증식, 가골내의 연골 형성을 증가 시켜 연성 가골의 형성을 자극하고, 골모세포-전구세포와 골기질의 증식을 자극하여 경성 가골의 형성을 증가시킨다. 이

후 파골 세포 형성을 증가시켜 경성 가골의 재형성을 통해 성숙한 충판골이 되도록 영향을 미친다.

Manabe 등은 인간과 골절 치유 과정이 유사한 cynomolgus monkeys를 이용한 연구에서 부갑상선 호르몬은 미성숙 가골의 충판화를 향상시켜서 성숙 가골로 전환을 자극하여, 치료하지 않은 대조군보다 가골의 크기는 작으나, 가골 내의 다공성이 적고, 무기질화가 많은 가골을 형성함으로써 골절 치유를 향상 시킨다고 보고하였다. 테라파라타이드의 골절 치유에 관한 임상 결과는 주로 중례 위주로 보고되어 왔다. 임상 시험으로는 Aspenberg 등은 테리파라타이드 20 μ g을 사용한 군에서의 원위 요골 골절의 골유합은 평균 7.4주로 대조군에서의 평균 9.1보다 골유합 속도를 향상시켰다고 보고하였다($p=0.006$).

대퇴골 근위부 골절에 대해 비시멘트형의 인공관절 삽입 후 응력 차단(stress shielding) 효과로 대퇴 삽입물 주변의 골감소가 발생할 수 있다. 비스포스포네이트는 대퇴 삽입물 주변의 골밀도 감소를 억제하는 데 효과가 있다고 잘 알려진 약제이다. Kobayashi 등은 테리파라타이드와 알렌드로네이트를 투여 후 대퇴삽입물의 주변 골밀도 변화를 비교한 연구에서 테리파라타이드를 투여한 군에서 수술 후 대퇴삽입물 주변의 골밀도 감소는 placebo 군에 비해 대퇴삽입물 주변 골밀도 감소가 적었고, 알렌드로네이트를 투여한 군과는 차이가 없었다고 보고하였다. 아직 대규모 연구는 부족하지만 무시멘트형 대퇴스텝의 주변 골밀도 감소를 줄이기 위해 테리파라타이드를 사용에 볼 수 있다.

결론

테리파라타이드는 척추 및 대퇴골 근위부의 골밀도 향상과 척추 및 비척추의 골절 예방에 효과가 있다. 그리고, 최근 임상 결과들을 종합적으로 고려할 때 고관절의 골절에도 예방에 효과가 있다고 예측된다. 테리파라타이드는 피질골의 다공성이 증가함에도 불구하고, 대퇴골 외경의 증가, 피질골 두께 및 면적의 증가로 골강도를 증가시킨다. 테리파라타이드는 고관절 골절 후 보존적 치료와 내고정술이나 비시멘트형 인공관절 치환술 후에도 부정적인 영향 없이 사용이 가능하다. Bonejour

참고문헌

- Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:587-594.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434-41.
- Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (the DATA Extension Study): a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1694-700.
- Dempster DW, Zhou H, Recker RR, et al. Remodeling- and modeling-based bone formation with teriparatide versus denosumab: a longitudinal analysis from baseline to 3 months in the AVA Study. J Bone Miner Res. 2018;33:298-306.
- Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(8):672-682.
- Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY, et al. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. Bone. 2014;59:139-47.
- Hansen S, Hauge EM, Jensen JB, et al. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84, and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month open-labeled observational study using HR-pQCT. J Bone Miner Res. 2013;28:736-45.
- Sato M, Westmore M, Ma YL, et al. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. J Bone Miner Res. 2004;19:623-9.
- Manabe T, Mori S, Mashiba T, et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. Bone. 2007;40:1475-82.
- Kobayashi N, Inaba Y, Uchiyama M, Ike H, Kubota S, Saito T. Teriparatide versus alendronate for the preservation of bone mineral density after total hip arthroplasty - a randomized controlled trial. J Arthroplasty. 2016;31:333-8.

골다공증 일차 치료제 – 데노수맙(denosumab)



김 영 상

건양외대 건양대학교병원 / 정형외과

서론

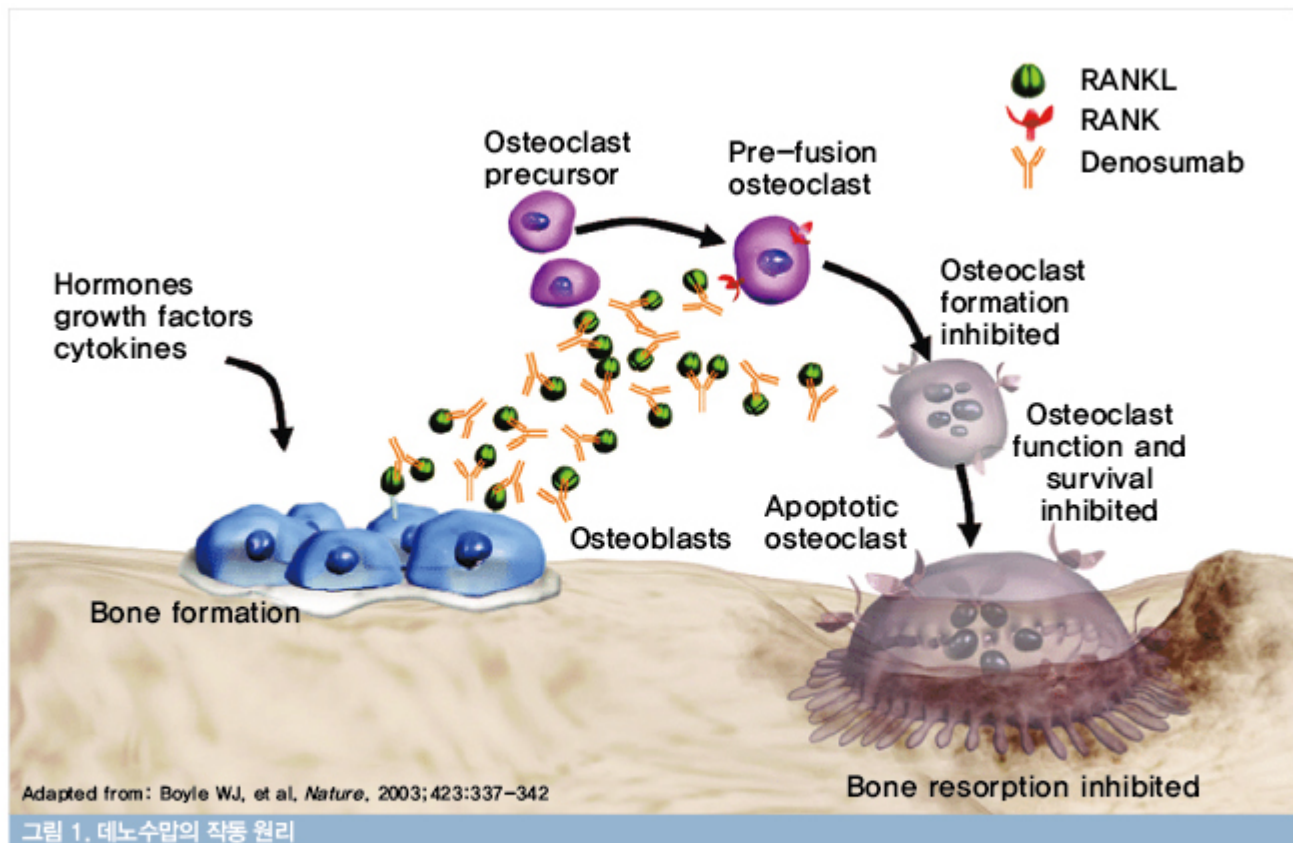
골다공증은 장기간의 치료가 필요한 만성 질환이다. 실제로 현재까지 개발되어 온 다양한 골다공증 약물들은 골다공증 환자에서 골절의 위험도를 낮추는 데 기여해 왔다. 이제는 약물의 종류가 다양해진 만큼 어떤 약물을 어떤 이유로 선택해서 얼마나 오랫동안 사용할 것이며 장기간의 치료에서 발생할 수 있는 다양한 상황에 어떻게 대처하는 것이 좋을지에 대한 접근 방법들이 중요한 시대가 되었다. 2020년 현재 미국의 대표적인 지침들은 골다공증 약물 치료의 일차적인 선택으로 대개 비스포스포네이트와 데노수맙을 추천하는 것으로 정리하는 추

세이다. 그 가운데 주사치료가 가능한 약물을 나열하면, ibandronate, zoledronic acid, denosumab으로 정리되는데, 필요에 따라 다양한 선택이 가능하겠지만, 데노수맙 사용은 그 효과와 편의성, 안전성 면에서 충분히 좋은 선택이 될 것이다.

본론

| 데노수맙 제제의 기전 |

뼈는 살아 있는 생체 조직으로 평생동안 제거와 생성을 반복하며 유지하게 된다. 뼈를 만드는 세포를 조골세포(osteoblast), 파괴하는 세포를 파골세포



(osteoclast)라고 하는데, 골다공증의 치료는 뼈의 파괴를 억제하거나 뼈의 생성을 촉진하는 방향을 선택하게 된다. Denosumab과 bisphosphonate는 모두 골흡수 억제제 종류이다. 테노수매판과 관련있는 기전만 간단하게 설명하면, 조골세포 또는 면역 세포에서 만들어지는 RANKL이 파골전구세포나 파골세포에서 발현하는 수용체인 RANK와 결합하여 성숙한 파골세포로의 분화를 촉진하고 파골세포를 활성화하여 골흡수를 촉진시키게 된다. 테노수매판은 RANKL에 대한 monoclonal antibody로써 파골세포에 작용하는 것을 방해하여 골흡수를 억제하는 기전을 가지게 된다(그림 1).

| 테노수매판의 적응증 |

테노수매판은 FREEDOM 연구를 통해 폐경 후 골다공증 환자에서 효과와 안전성을 평가하여 36개월간 위약 대비 척추 골절 68%, 대퇴 골절 40%, 비척추골절 20%를 감소시켰다. 이후 오픈라벨로 7년 더 연장한 FREEDOM Extension에서 지속적인 골절 위험 감소와 골밀도 증가를 확인할 수 있었다(그림 2).

골밀도가 낮거나 골다공증성 골절의 병력이 있는 남성에 대한 연구에서도 효과를 인정받았으며, 아로마타제 억제제 투여중인 유방암 환자, 안드로겐 박탈요법 중인 전

립선암 환자 등에서도 효과가 입증되었다.

국내 테노수매판의 치료 적응증은 폐경 후 골다공증과 남성 골다공증에 대해 인정받고 있으나 곧 다른 근거들에 따른 적응증들이 공식적으로 반영될 것으로 예상된다. 국내 보험인정기준에서는 폐경후 여성과 50세 이상의 남성에서 중심골 골밀도 T 점수 -2.5 이하 또는 방사선 촬영 등에서 골다공증성 골절이 확인된 경우에 한하여 급여 인정을 받고 있다.

| 테노수매판 제제의 알려진 부작용 |

FREEDOM 연구에서 전체적인 이상반응과 심각한 부작용은 테노수매판군과 위약군 사이에 유의한 차이가 없었으나 국소 피부 부작용은 테노수매판 군에서 많이 발생하였다. 시판후 조사에서 저칼슘혈증 사례가 여러 차례 보고되면서, 현재 테노수매판 투여 시 칼슘과 비타민D를 함께 투여할 것을 권장하고 있다.

Bisphosphonate 사용을 망설이게 했던 드문 부작용인 턱뼈 괴사와 비전형성 대퇴 골절에 대한 위험은 테노수매판에서도 완전히 사라지지 않는다고 보고되고 있고, 비전형성 대퇴 골절은 10만 명당 3명 정도로 알려진 상태이다.

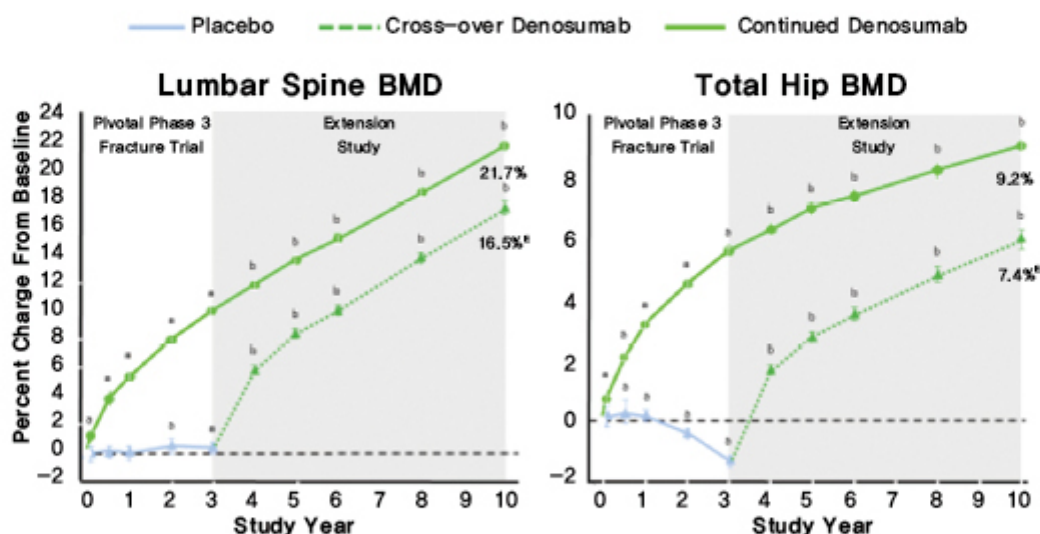


그림 2. 10년간 테노수매판 투여에 따른 골밀도 변화

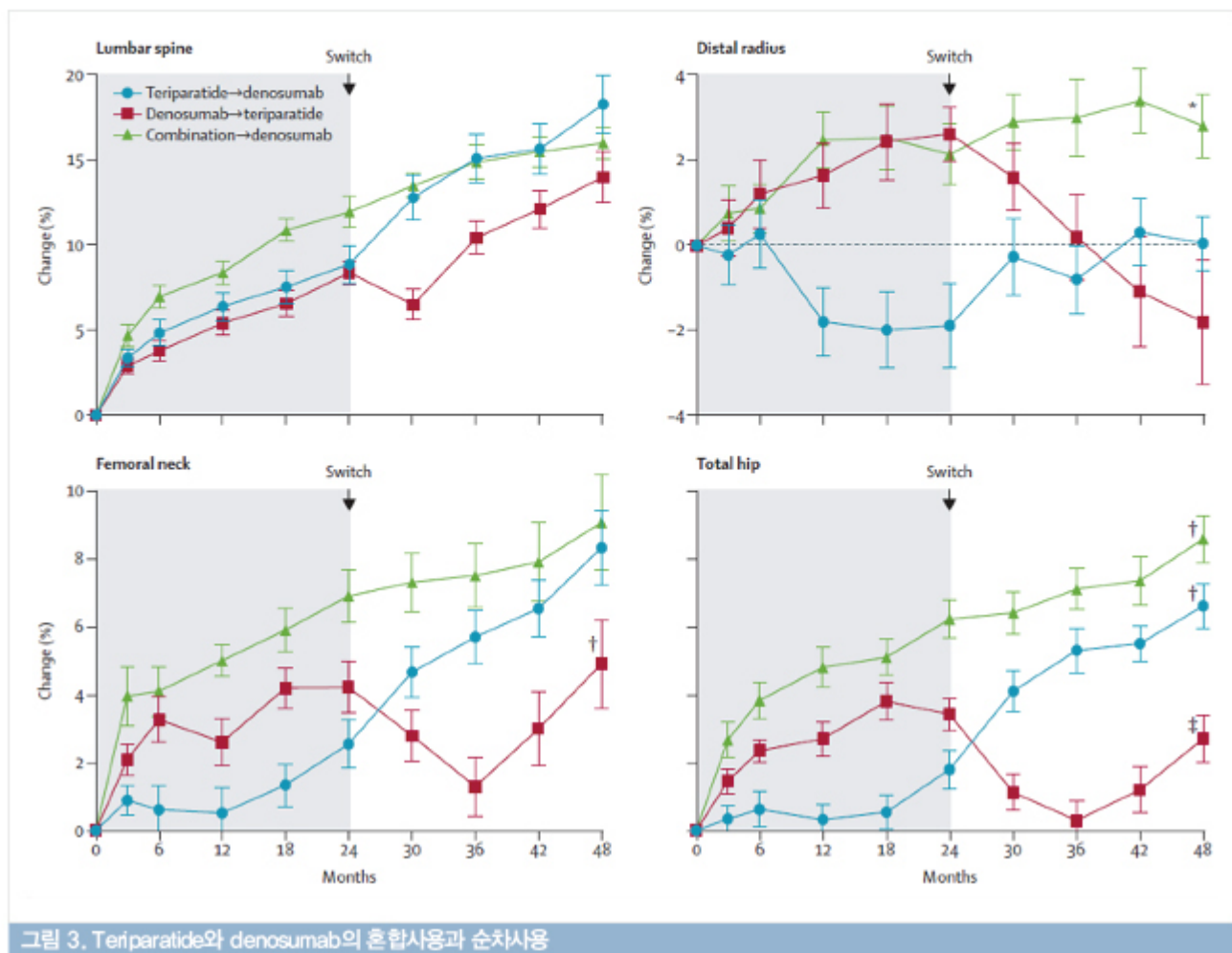


그림 3. Teriparatide와 denosumab의 혼합사용과 순차사용

| 데노수맙 적용의 이전과 이후 |

골다공증이 진단된 상태에서 일차 치료제로 데노수맙을 선택하는 것은 다양한 골다공증 지침에서 강력하게 추천되며, 국내 진료 환경에서도 문제될 것이 없다.

만일 기존에 SERM이나 bisphosphonate를 사용 중인 환자가 새로운 골절이 발생하거나 골밀도의 감소가 나타나는 경우에는 이차치료제를 선택할 수도 있겠지만, 데노수맙으로의 전환은 가장 쉽고 편안한 선택이 될 수 있다. 이미 이차치료제로 teriparatide를 사용하고 있었다면, 적절한 기간 동안 teriparatide 투여 후 denosumab으로 이어서 치료하는 것은 좋은 옵션이 될 수 있다(그림 3).

한편, 데노수맙을 사용하다가 중단하고자 한다면 좀 더 많은 방향을 고려해야 한다. 치료 성적이 충분치 않아 전환하는 경우에는 bisphosphonate로의 상호 전환은 적절한 방법이 될 수 있다. 그러나 이차치료제인 teriparatide로 전환한다면, 전환 초기에 골밀도의 감소

가 나타날 수 있다(그림 3). 따라서 현재의 근거로 볼 때에는 두 약물의 동시 투여로 전환하는 것이 적절해 보이나 국내 보험 규정 등을 고려하면 논란의 여지가 있다. 골밀도가 충분히 호전되고 골절 위험도가 떨어져 약물을 중단하고자 하는 경우에도 주의가 필요한데, 데노수맙 제제의 중단 후에 골소실이 급격하게 증가하고 골절 위험도 증가하기 때문이다. DAPS 연구에서는 데노수맙 치료 중단후 alendronate로 전환하였을 때 골소실이 나타나지 않았음을 보여주었는데, 이 결과를 고려하면 데노수맙 치료 종료 후에는 bisphosphonate로 전환하는 것이 바람직할 것이다.

결론

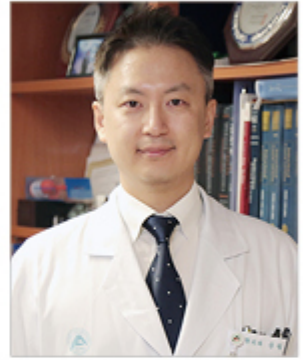
골다공증 치료에 있어 데노수맙은 가장 중요한 일차 치료제로 자리를 잡았다. 장기간의 골절 예방 효과와 안전성이 바탕이 되었기에 가능한 일이었다. 현재 프롤리아®는 데노수맙 60mg을 함유하고 있는 prefilled syringe

로 판매되고 있으며, 6개월 간격으로 피하주사로 투여한다. 데노수맴은 골다공증 초치료와 다른 종류의 골흡수억제제 사용 이후에, 또 teriparatide 사용 이후 등의 다양한 경우에 적극적으로 추천되고 있다. 데노수맴 제제를 중단할 때에는 주의 사항을 준수하여야 하며, 저칼슘혈증에 대한 대책으로 칼슘, 비타민D 투여를 동반해야 한다는 점도 강조해야 할 것이다. Bonejour

참고문헌

1. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010;285:25103-25108.
2. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, et al. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012;66(12):1139-46.
3. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1727-1736.
4. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-523.
5. Orwoll E, Tegljbærg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161-3169.
6. Gnant M, Pfeiler G, Ditsch PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-443.
7. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147-1155.
8. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.
9. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:317-326.

로모소주맙(Romosozumab)이 무엇인가요?



윤 필 환

울산의대 서울아산병원 / 정형외과

서론

고령화 사회가 되어가며 골다공증성 골절의 예방 및 골다공증의 치료의 중요성은 점점 더 강조되고 있습니다. 1995년에 골흡수 억제제인 알렌드로네이트(alendronate)가 비스포스포네이트(Bisphosphonate) 제제의 하나로 시판되며 골다공증 치료제의 시작을 알렸고, 이후 많은 다른 약제들이 등장하였습니다. 로모소주맙은 2019년 식품의약품안전처의 승인을 받고 국내에서도 사용이 가능하게 된 골다공증 치료제로, 골다공증 치료제 중 가장 최근에 개발된 신약입니다. 이번 칼럼에서는 로모소주맙의 여러 가지 특성에 대하여 대표적인 질문들에 대한 답변을 통해 알아보려고 합니다.

본론

1. 로모소주맙은 어떤 약제인가요?

로모소주맙은 골형성을 억제하는 스크레로스틴(sclerostin) 단백질에 대한 단세포 항체로 골형성을 촉진하고 일시적으로 골흡수를 억제하는 특성을 지닌 골형성 촉진제입니다. 기존에 사용되어 왔던 골다공증 약제인 선택적 에스트로겐수용체 조절제(SERM, Selective Estrogen Receptor Modulator), 비스포스포네이트 제제, 최근 주목받고 있는 데노수맙(denosumab)은 골형성보다는 골흡수를 억제하는 기전을 통해 골다공증에 대한 치료 효과를 나타냅니다. 기존에 쓰이고 있던 약제 중 골형성 촉진제로 분류되는 약제는 테리파라타이드(teriparatide)가 있습니다. 테리파라타이드를 투여할 경우 처음에는 골형성을 자극하지만 이후 골흡수와 골형성을 같이 자극해 전체적인 균형에서 골형성을 우세하게 유지하는 것으로 알려져 있습니다. 반면 로모소주맙은 골형성을 증가시키면서 동시에 골흡수도 억제하는 이중

효과(dual effect)를 나타낼 것이라 기대됩니다.

2. 적응증은 어떤 경우인가요?

로모소주맙은 2020년에 발표된 미국 내분비내과 진료지침에서도 고위험군이나 초고위험군의 골다공증 환자에게서 1차 선택 약제로 비스포스포네이트, 데노수맙, 테리파라타이드 제제와 함께 권고되고 있습니다(그림 1). 여기서 고위험군이란 척추 혹은 고관절 골절의 병력이 있거나, BMD상 척추나 고관절 부위의 T-score가 -2.5 이하인 경우, 10년 고관절 골절의 위험이 3% 이상인 경우, 주요 골다공증성 골절의 위험이 20% 이상인 환자군을 뜻하며, 초고위험군이란 다발성 척추 혹은 고관절 골절이 있으면서 T-score -2.5 이하인 환자군을 뜻합니다. 진료 지침에서는 고위험 혹은 초고위험군 환자에서 먼저 로모소주맙을 1년 투여한 후 비스포스포네이트 제제나 데노수맙과 같은 골흡수 억제제로의 변경하는 것이 치료법의 한 선택지로서 제시되고 있습니다.

3. 투여 방법 및 사용법, 기간은 어떻게 되나요?

한 달에 한 번 210mg을 피하주사하게 되며, 주로 어깨 부위에 주사를 놓습니다. 2개의 주사기가 한 세트 구성되어 있고, 주사 1개당 105mg의 용량이어서 투여 시에는 양쪽 어깨에 각각 주사를 맞게 됩니다. 여러 기초 및 임상 연구를 통해 가장 최적의 효과를 보이는 사용 기간으로 현재 총 12개월이 권장되고 있고, 12개월 후에는 골형성 효과가 사라지므로 12개월 사용 후에는 골흡수억제제와 같은 다른 골다공증 제제로의 변경이 권고됩니다.

4. 로모소주맙이 정말로 효과가 있는 건가요?

신약이 나왔을 때 많은 사람들이 제일 궁금해하는 것은

과연 정말로 그 약이 효과가 있을까라는 질문일 것입니다. 로모소주맴은 임상 3상 당시 크게 3개의 대규모 연구가 진행되었습니다. 연구 이름은 다음과 같습니다.

(1) ARCH(Active-ContRolled FraCture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk of Fracture)

(2) FRAME(FRActure Study in Postmenopausal WoMen with Osteoporosis)

(3) STRUCTURE(STudy Evaluating Effect of RomosozUmab Compared with Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture PReviously Treated with Bisphosphonate Therapy)

ARCH 연구에서는 폐경 후 골다공증 환자들을 대상으로 로모소주맴 1년 사용 후 알렌드로네이트를 사용하였을 때와 3년 동안 알렌드로네이트만을 사용하였을 때의 결과를 비교해 보았습니다. 그 결과 로모소주맴을 사용한 군에서 척추골절의 발생률이 알렌드로네이트만 사용한 군의 발생률보다 상대적으로 50% 감소하였고($P<0.001$), 비척추 골절의 발생도 19% 감소하였습니다($P<0.037$). 고관절 골절의 상대적 감소 효과도 38%였으나 이는 통계적으로 유의하지 않았습니다. 또한, 로모소주맴을 사용하였을 때 12개월에서 척추 골밀도(bone mineral density, BMD)가 8.7% 더 증가하였고, 고관절 골밀도는 3.3% 증가하였습니다.

FRAME 연구에서는 1년간 로모소주맴을 사용 후 테노수맴으로 변경하여 1년 더 유지한 군과 1년간 위약(placebo) 투여 후 테노수맴으로 변경한 군을 비교하였습니다. 그 결과 첫 1년간 로모소주맴 투여군의 척추 골절 발생률이 위약 투여 군의 척추 골절의 발생률에 비해 상대적으로 73% 감소하였고, 이 차이는 양 군에서 테노수맴을 1년 더 투여한 뒤에도 75%로 비슷하게 유지되었습니다. 또한 척추에서의 BMD는 12.7%, 고관절에서의 BMD는 5.8%로 로모소주맴을 투여한 군에서 위약 투여

군에 비해 증가된 소견 보였습니다.

STRUCTURE 연구는 비스포스포네이트를 3년 이상 사용한 폐경 후 골다공증 여성에서 각각 로모소주맴과 테리파라타이드를 1년간 더 사용 후 두 군을 비교하였습니다. 척추에서는 두 군 모두에서 BMD가 유의하게 증가하였는데, 로모소주맴을 사용한 군에서 테리파라타이드를 사용한 군에 비해 상대적으로 55% 더 높은 증가율을 보였습니다. 반면, 고관절의 BMD는 로모소주맴을 사용한 군에서 1년 뒤 2.9% 증가하였으나 테리파라타이드를 사용한 군에서는 오히려 0.5% 감소한 양상을 보였습니다. 정량적 컴퓨터 단층촬영법(QCT)로 평가하였을 때, 로모소주맴 사용 군에서는 고관절의 피질골과 해면골 모두에서 BMD가 증가되었으나 테리파라타이드 사용시에는 고관절의 해면골에서는 BMD가 증가한 반면 피질골에서는 상대적으로 더 큰 BMD 감소가 관찰되어 전체 고관절에서의 BMD는 감소하는 결과를 보였습니다. 이론적인 근거로 로모소주맴은 주로 모델링 표면(modelling surface)에서 골형성을 촉진하여 비스포스포네이트 사용으로 인한 리모델링 억제 효과에 영향을 받지 않기 때문에 지속적으로 골밀도를 증가시킬 수 있다고 알려져 있습니다. 반면에 테리파라타이드는 주로 리모델링 표면(remodelling surface)에서 골형성을 촉진시키기 때문에, 이전에 비스포스포네이트 사용으로 인해 리모델링 현상이 억제된 상태에서는 골형성 증가 효과를 뚜렷하게 나타내지 못하는 것으로 추정하고 있습니다. 이는 해면골의 골질이 척추 골절의 예방에 중요하다면, 피질골의 골질은 고관절 골절의 예방에 중요하다는 점에서 테리파라타이드 약제 사용 시 염두에 두어야 할 연구 결과입니다.

5. 사용 시 부작용이나 주의해야 할 점이 있을까요?

비스포스포네이트 제제 사용 후 우려되는 부작용으로 턱뼈 괴사(osteonecrosis of the jaw)나 비전형 대퇴골 골절(atypical femoral fracture)이 있다는 것은 잘 알려져 있습니다. 로모소주맴 사용 시 이와 비슷한 부작용이 있을지에 대해서도 많은 분들이 궁금해하는 사항일 것입니다. ARCH study에서는 로모소주맴을 사용한 2,040명의 환자 중 턱뼈 괴사 1례, 비전형 대퇴골 골절 2례로 대조군의 1례, 4례에 비해 비슷하거나 적은 수치를 보

였고 통계적으로는 유의한 차이가 없었습니다. FRAME study에서는 3,581명의 로모소주맙 사용 환자군 중 턱 뼈 괴사 2례, 비전형 대퇴골 골절 1례가 발생하였고, 위약 투여군에서는 발생하지 않았습니다.

심근경색이나 뇌졸중과 같은 중대한 심혈관계 부작용의 경우 ARCH study에서는 로모소주맙 사용군에서 알렌드로네이트 사용군에 비해 더 위험도가 증가하였고, FRAME study에서는 위약 투여군에 비해 위험도에 차이가 없었습니다. 두 연구 결론의 차이를, 로모소주맙이

심혈관계에 좋지 않은 영향(harmful effect)을 미친다고 해석하기보다 비스포스포네이트제제가 심혈관계 질환에 대한 보호 효과(protective effect)를 가지고 있기 때문에 나타난 결과라고 설명하기도 합니다. 또한 두 연구를 모두 포함한 메타분석에서는 로모소주맙 사용이 중대한 심혈관계 부작용에 대한 위험도를 증가시키지 않았습니다. 그럼에도 불구하고 로모소주맙을 사용하는 경우 심혈관계 부작용 여부에 대해서는 주의를 기울여야 하며, 심혈관계 병력이 있는 환자에서의 선택은 신중할 필요가 있겠습니다.

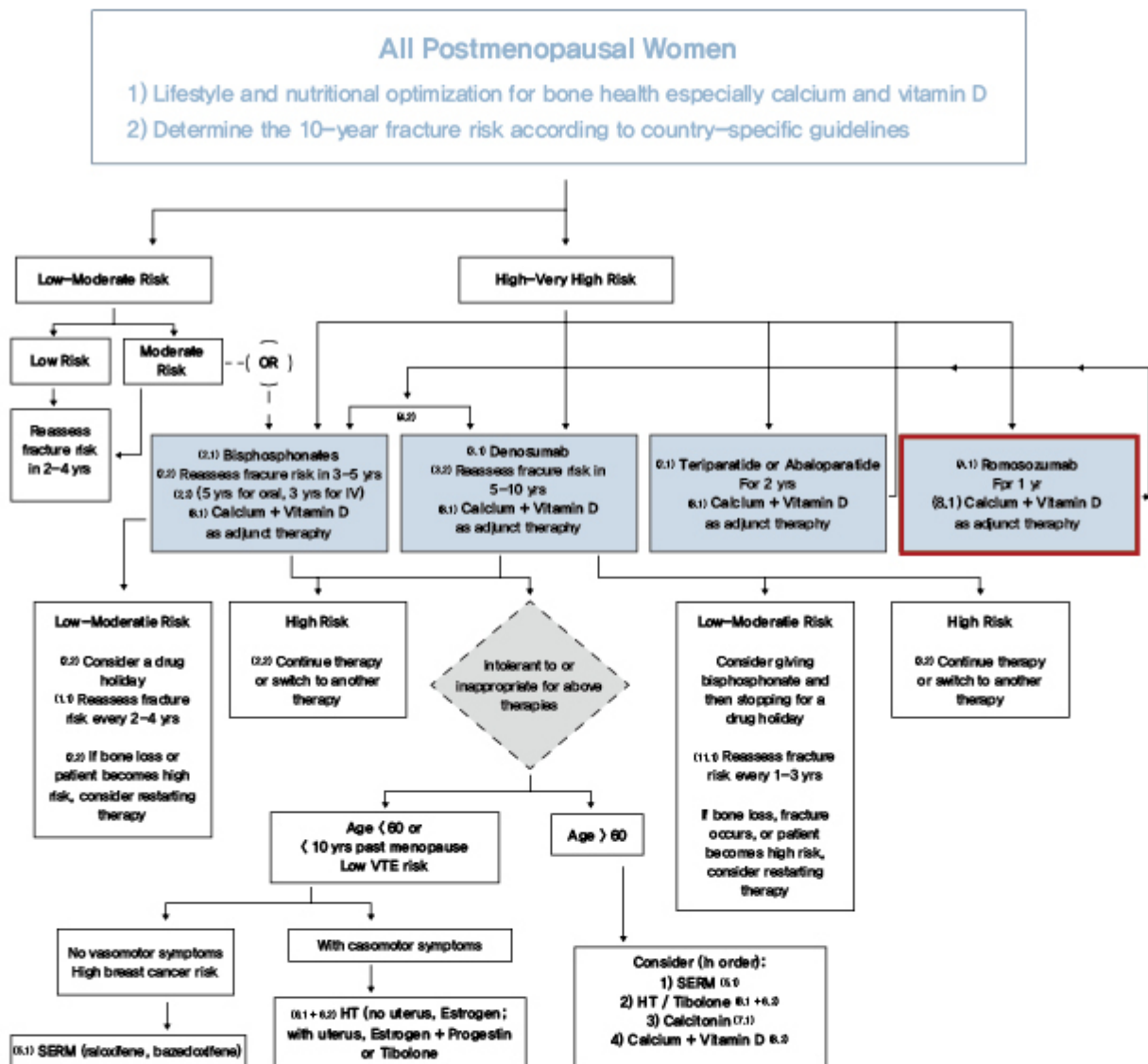


그림 1. 미국 내분비학회 2020 가이드라인

또한 로모소주맵 사용 시 비인두염, 관절통, 주사 부위에 통증이나 발적을 호소하는 환자가 있을 수 있으며 저칼슘혈증도 나타날 수 있습니다. 필자 역시 로모소주맵을 사용하며 주사 부위의 통증이나 발적을 호소하며 투약을 연기하는 경우를 경험하였고 로모소주맵 사용시 인지하고 있어야 할 사항이라고 생각합니다.

결론

로모소주맵은 골형성을 촉진함과 동시에 골흡수를 억제하는 이중 효과를 지닌 약으로써 골다공증의 고위험군, 초고위험군 환자에게 사용할 수 있는 약제입니다. 기존의 약제들로 충분한 BMD의 증가를 이루지 못하였을 때, 혹은 빠른 골형성이 요구될 때 사용할 수 있는 좋은 선택지라 생각합니다. 다만 아직 약제가 상품화된 지 오래되지 않았기에 그 부작용에 대해서는 사용 시 주의가 필요하겠습니다. Bonejour

참고문헌

1. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-43.
2. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 30;390(10102):1585-94.
3. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-27.
4. Koide M, Kobayashi Y. Regulatory mechanisms of sclerostin expression during bone remodeling. *J Bone Miner Metab*. 2019 Jan;37(1):9-17.
5. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3):419-28.
6. Markham A. Romosozumab: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):471-6.
7. Schemitsch EH, Miclau T, Karachalios T, Nowak LL, Sancheti P, Poolman RW, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Romosozumab for the Treatment of Hip Fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Apr 15;102(8):693-702.
8. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3).

아발로파라티드(Abaloparatide)를 소개합니다.

이 시 훈

가천의대 가천대길병원 / 내분비대사내과



서론

현재까지 골다공증 치료의 중심에는 골흡수억제제가 있었는데 그 중 특히 비스포스포네이트는 척추, 고관절 및 비척추 골절의 위험을 감소시키는 효능이 입증된 가장 일반적으로 사용되는 약물이다. 핵인자 κ B ligand의 수용체 활성화제(RANKL)에 대한 단일 클론 항체인 데노수맙은 또 다른 강력한 골흡수억제제로서, 지속적인 골밀도 증가, 골전환 마커의 억제 및 골절 위험을 감소시켰으며 10년 연속 치료에 대한 안정성을 보여주고 있다. 호르몬 대체 요법 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)와 같은 약제도 사용해 볼 수 있지만, 이들은 일반적으로 폐경 직후 골다공증이 덜 심각한 여성에게 단기간 사용으로 제한된다.

이런 골흡수억제제들은 파골 세포 생성과 기능을 억제하고 골 전환을 억제하여 뼈의 무기질화를 증가시킨다. 그러나 이러한 접근법의 효능에는 한계가 있으며 뼈의 구조적 결함은 수정되지 않는다. 따라서 심각한 형태의 골다공증이 있는 일부 환자는 골절을 예방하기 위해 보다 적극적인 접근이 필요하다.

이런 환자들에게, 부갑상선호르몬(PTH) 유사체인 테리파라티드는 골다공증 치료용으로 승인된 최초의 골형성 촉진 약물이었다. 그러나 이 약제의 적용은 최대 24개월 동안만 승인되며 매일 피하 주사가 필요하다. 유일한 골형성 촉진 약제인 테리파라티드는 골흡수억제제보다 훨씬 더 비싸므로 한정된 수의 골다공증 환자들에게만 제한적으로 사용할 수 있다. 추가적인 골형성 촉진제에 대한 확실한 미충족 필요성으로 두 가지 개선된 새로운 골형성 촉진제가 개발되었는데 그 중 부갑상선 호르몬 연관

펩티드(PTHrP) 유사체인 아발로파라티드에 대해 소개해 보고자 한다.

본론

| 뼈와 PTH 및 PTH 연관 펩티드(PTHrP) |

뼈에 대한 PTH의 작용은 조골세포와 뼈세포에서 발현되는 G-단백질 결합 수용체인 1형 부갑상선호르몬 수용체(PTH1R)를 통해 매개된다. 일차성 부갑상선 기능 항진증의 경우와 마찬가지로 PTH에 의한 수용체의 만성적이고 지속적인 활성화는 뼈에 이화 작용을 일으키고 골회전율을 향상시켜 골손실 및 골절 위험의 증가를 초래한다. 반대로 PTH에 대한 간헐적 박동성 노출은 뼈의 형성을 향상시키고, 특히 해면골 구획에서 뼈의 질량을 증가시키고 미세구조를 개선한다. 결과적으로 내인성 호르몬의 첫 34개 아미노산을 포함하는 PTH 유사체인 테리파라티드의 승인은 골다공증 치료에 중요한 발전을 이루었다. 테리파라티드는 폐경 후 골다공증, 남성 골다공증 및 스테로이드 유발 골다공증의 상황에서 척추 및 비척추 골절의 위험을 줄이면서 척추 및 엉덩이의 골밀도를 증가시키는 효능이 입증되었다. 테리파라티드의 작용 기전 중 한 가지 한계는 골형성을 자극하는 동안 골흡수가 수반되는 자극이 역시 관찰되어 유도된 순수한 골회득을 둔화시킨다는 것이다.

PTHrP의 작용 중 일부는 PTH와 겹치지만 PTHrP는 골생물학의 특정 측면에서 뚜렷한 역할을 수행하며 그 기능의 변경은 다양한 골격 질환과 관련이 있다. PTHrP는 유방 상피 세포에 의해 생리학적으로 생성되며 모유 및 전신 순환계로 분비됩니다. 수유 중에 순환하는 PTHrP는 모유 생산을 위해 유선에 필요한 모계 골격 칼슘 저

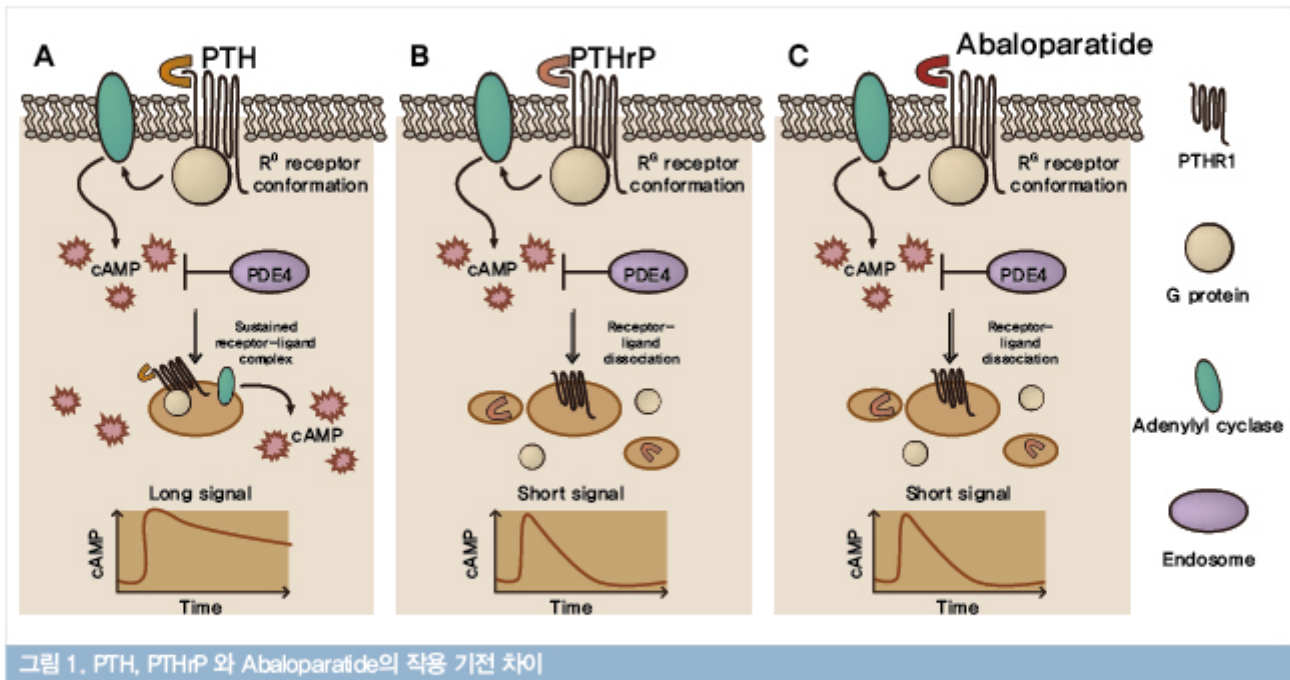


그림 1. PTH, PTHrP 와 Abaloparatide의 작용 기전 차이

장을 동원하기 위해 골흡수를 활성화한다. PTHrP는 암 유발 체액성 고칼슘 혈증의 매개체로 가장 잘 알려져 있다. 높은 수준의 순환 PTHrP는 증가된 골흡수를 매개하여 심각한 고칼슘 혈증을 유발한다.

PTH와 PTHrP는 처음 13개 아미노산 중 8개를 공유하고 다음 21개 아미노산에 대해 유사한 2차 구조를 공유하며, 이러한 서로 비슷한 서열은 이들이 동일한 수용체 PTHR1에 결합하고 활성화할 수 있도록 한다. 최근 연구에 따르면 두 가지 고친화성 PTHR1 형태, 즉 G-단백질 독립적 R0 및 G-단백질 의존적 RG 형태가 있음이 밝혀졌다(그림 1). R0 형태의 활성화는 RG 형태에서 PTHR1의 활성화보다 더 긴 신호 활성화로 이어지며, 이는 신속하지만 매우 일시적인 신호 반응을 초래한다. 이러한 결과를 토대로 R0 선택적 리간드에 비해 RG 선택적 리간드를 사용하는 더 강력한 단백질 동화 활성화가 제안되었다.

| 아발로파라티드 (Abaloparatide) |

아발로파라티드는 PTHrP의 34개 아미노산의 합성 유사체로, 인간 PTH(1-34)와 41% 유사하고, 인간 PTHrP(1-34)와 76% 유사하다. PTHR1에 일시적으로 결합하지만 테리파라티드보다 조골세포 및 뼈세포

표면에 있는 PTHR1의 RG 형태에 대한 선택성이 더 높다. PTHR1과의 각각의 상호 작용의 차이는 이 두 약물의 독특한 임상 효과를 매개하는 것으로 보이며, 아발로파라티드는 테리파라티드보다 골흡수에 더 적당한 효과를 나타낸다. 이는 PTHrP 투여가 골형성 마커의 용량 의존적 증가를 유발하는 반면 골흡수 마커는 사실상 변하지 않는다는 것을 보여주는 이전 임상결과와 일치한다.

난소가 제거된 쥐를 대상으로 한 전임상 연구에 따르면 12개월에 걸쳐 아발로파라티드를 사용한 치료는 골흡수를 증가시키지 않으면서 섬유주 및 피질 구획 모두에서 골형성을 향상시키는 것으로 나타났는데 이러한 효과는 이들 동물의 척추와 대퇴골에서 뼈질량과 뼈강도를 증가시키는 것으로 해석되었다. 그 후, 폐경 후 골다공증의 여러 측면을 반영하는 것으로 간주되는 모델을 구성하는 난소가 제거된 원숭이를 이용한 아발로파라티드의 치료 효과를 조사한 결과를 보면 아발로파라티드를 10개월까지 투여하면 골밀도가 증가하고 조직 형태 계측법에 의해 밝혀진 바와 같이 우선적으로 골형성이 증가했다. 16개월에 걸친 장기 효과를 평가하기 위해 고안된 최근 연구는 이러한 결과를 재현하는 동시에 아발로파라티드 치료가 더 큰 요추 강도와 관련이 있음을 보여준다.

아발로파라티드는 각종 임상 연구들을 토대로 최근 FDA에 의해 폐경기 후 골다공증 치료용으로 승인되었다. 2상 용량 측정 연구는 매일 위약을 비교하는 24주 무작위, 병렬 그룹, 이중 맹검, 위약 대조 연구였는데, 폐경기 후 골다공증이 있는 222명의 여성에서 아발로파라티드 20, 40 및 80 µg 및 테리파라티드 20mg를 투여하고 비교 분석하였는데, 24주에 아발로파라티드 80µg 투여군은 요추, 대퇴 경부 및 전체 고관절에서 위약에 비해 골밀도를 유의하게 증가시켰다. 아발로파라티드와 테리파라티드를 직접 비교한 결과, 아발로파라티드를 사용한 전체 고관절에서 골밀도가 더 뚜렷하게 증가한 반면, 요추와 대퇴 경부에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다. ACTIVE 시험은 폐경기 후 골다공증이 있는 여성 2,463명을 대상으로 아발로파라티드 80µg과 위약을 매일 주사한 군과 20µg의 테리파라티드를 매일 주사한 군을 비교한 18개월 3상 이중 맹검 무작위 임상 시험이었다. 위약과 비교할 때, 아발로파라티드는 요추, 대퇴 경부 및 전체 고관절에서 골밀도를 더 크게 증가시켰다. 테리파라티드와 비교하여 아발로파라티드는 요추 및 대퇴 경부에서 골밀도가 더 뚜렷하게 개선되었다.

이 시험의 1차 평가 변수는 척추 골절이었는데 위약에 비해 아발로파라티드를 사용한 군에서 척추 골절이 86% 감소했다. 위약과 비교하여 비척추 골절은 아발로파라티드군에서 유의하게 감소했지만 테리파라티드군은 치료효과를 입증하지 못했다. 주요 골다공증 골절에 대한 탐색적 분석은 테리파라티드에 비해 아발로파라티드가 유리한 결과를 나타냈다.

고칼슘혈증은 위약보다 테리파라티드와 아발로파라티드에서 더 빈번했으며, 아발로파라티드와 비교할 때 테리파라티드에서 더 높은 고칼슘혈증 발생 경향이 있었다. 다른 부작용은 그룹간에 유사했으며 위장 문제, 주사 부위 반응, 현기증 및 근육통이 보고되었다. 신생물과 관련하여 집단간에 현저한 경향은 없었다. 중앙 발생 보고는 쥐를 대상으로 한 연구를 기반으로 하는데 2년 동안 아발로파라티드와 테리파라티드 및 위약을 비교한 연구에서, 위약과 비교했을 때 아발로파라

티드와 테리파라티드에서 골육종 및 골 모세포종 발생률이 더 높은 것으로 나타났다. 참고로, 사용된 선량은 인간에게 처방된 일반적인 선량보다 10~25배 더 높은 노출을 초래하는 것으로 추정되었다. Osteosarcoma Surveillance Study에서 7년의 추적 조사 후 사람에서 테리파라티드와 그에 따른 골육종 사이의 연관성을 발견하지 못했다.

ACTIVE 시험의 사후 분석은 이전 골절의 유무와 관계 없이 다양한 연령과 기존 위험에 걸쳐 아발로파라티드의 골절 방지 효능을 강조했는데, 이러한 결과는 FRAX 도구를 사용하여 기존 골절 확률을 평가한 ACTIVE 시험의 또 다른 사후 분석에서 확인되었다. 또한, 뼈 생김을 받은 105명의 여성을 대상으로 한 ACTIVE 시험의 하위 연구에서 조직학적 분석을 통해 세 그룹 모두에서 정상 세포 형태를 보고한 반면, 조직 형태 측정에서는 아발로파라티드 대 위약으로 침식된 표면이 낮고 두 약물 대 위약($P < 0.05$)은 두 약물 모두 뼈 재형성을 유도함을 의미한다.

ACTIVEExtend 연구는 원래 ACTIVE 시험에서 아발로파라티드 또는 위약으로 치료받은 1139명의 환자를 대상으로 알렌드로네이트를 사용한 순차적 치료의 효과를 평가하기 위해 설계되었는데 발표된 6개월 중간 분석에 따르면 모든 골격 부위에서 위약-알렌드로네이트군에 비해 아발로파라티드-알렌드로네이트군에서 골밀도가 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 아발로파라티드-알렌드로네이트를 사용한 새로운 형태학적 척추 골절의 경우 87% 상대적 위험 감소, 아발로파라티드-알렌드로네이트를 사용한 비척추 골절 발생률의 52% 위험 감소가 있었다. ACTIVEExtend의 최종 결과는 43개월의 누적 치료 후 위약-알렌드로네이트에 비해 아발로파라티드-알렌드로네이트에서 새로운 척추 골절의 상대적 위험 감소가 84%임을 확인했다.

남성 골다공증 치료에서 아발로파라티드의 효능을 조사하기 위한 무작위 이중 맹검 위약 대조 3상 연구는 현재 진행 중이다. 또한 피부 패치로서 아발로파라티드의 적용도 평가 중이다.

결론

현재 골다공증 치료를 위한 추가적인 골형성촉진제가 충족되지 않은 분명한 필요성이 있다. 조골세포 분화 및 기능을 매개하는 세포 내 기전 및 신호 전달 경로에 대한 더 나은 이해는 새로운 골형성촉진제의 개발에 기여했다. 그 중 로모소주맵과 아발로파라티드가 폐경 후 골다공증에 대한 3상 임상 시험을 성공적으로 완료하고 FDA의 약제 승인을 받았다. 제시된 모든 임상 시험(FRAME, ARCH, ACTIVE)은 골흡수억제 순차 치료 요법으로 전환되었으며, 골형성촉진 요법에서 얻은 뼈 개선을 유지하고 안정화하기 위해 골흡수억제 요법이 필요하다는 일반적인 동의가 있다. 치료 옵션의 증가는 확실히 환자에게 도움이 될 것이다. 그러나 올바른 순서로 올바른 약물을 선택하는 것은 점점 더 복잡해지고 작용 방식에 대한 자세한 지식을 필요로 한다. 요약하자면, 아발로파라티드 등 새로운 골형성촉진제의 현재 효능 데이터는 설득력이 있어 보이며, 이러한 약물에 이어 강력한 골흡수억제제를 사용하면 중증 골다공증에 대한 기존 치료 옵션을 개선할 수 있다. 앞으로 추가 연구를 통해 폐경 후 골다공증 이외의 환경에서의 효능뿐만 아니라 이러한 약제의 안전성과 장기적인 효과를 더 잘 정의하는 데 도움이 될 것이다. Bonejour

참고문헌

1. Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsourdi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. *J Mol Endocrinol*. 2019 62:R145-R154
2. Makras P, Delaroudis S, Anastasilakis AD. Novel therapies for osteoporosis. *Metabolism*. 2015 64:1199-1214
3. Chan CK, Mason A, Cooper C, Dennison E. Novel advances in the treatment of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2016 119:129-142

사랑이 지나간 후 — 골다공증 주사제 치료 후 재발을 어떻게 막을 것인가?

김 범 택

아주의대 아주대학교병원 / 가정의학과



- 테노수맙이나 로모소주맙을 사용한 후에는 반드시 골흡수억제제를 사용하여 떨어지는 골밀도를 막아주어야 하며 이에 대해서 가장 중요한 대안은 경구 비스포스포네이트이다.

서론

그 사람 나를 보아도 나는 그 사람을 몰라요. 목이 메어
와 눈물이 흘러도 사랑이 지나가면.....

어느 노래에도 나와 있듯이, 사랑은 만날 때도 중요하지만 이별할 때가 아름다워야, 잊지 못할 아름다운 추억으로 완성된다. 골다공증 치료도 마찬가지로 치료 자체도 중요하지만, 그 마무리가 적절하지 못하면 공든
답이 무너지듯이 몇 년간의 치료가 한순간에 물거품이 될 수 있다.

골다공증을 잘 치료하여 골밀도가 쑥쑥 올라가 더이상 골다공증 치료제가 건강 보험에 적용되지 않는 범위까지 이르면 의사들은 고민에 빠지게 된다. 계속 치료를 이어가자니 부작용과 비용이 문제가 되고 치료를 중단하자니 다시 골밀도가 감소하고 골절이 증가하는 것을 그냥 두고 볼 수도 없어 진퇴양난이다. 특히 최근 졸레드로네이트, 테노수맙, 골형성촉진제 등 골다공증 주사제들은 골다공증 치료에 획기적인 혁신을 가져와서 골의 질과 미세구조를 향상시키고 골밀도를 정상 범위 또는 골감소증 초기까지 크게 증가시킬 수 있게 되었다. 그러나 졸레드로네이트는 조금 다르지만, 테노수맙과 골형성촉진제들

은 투여를 중단하면 바로 골소실이 증가하여 1~2년 이내에 원래의 골밀도 또는 그 이하로 골밀도가 추락하기 때문에, 이런 약제들의 사용은 이 골다공증 치료를 언제 중단할 것인지 어떻게 후속 조치를 취할 것인가에 대한 의사들의 고민을 더 깊어지게 하고 있다. 이 글은 각 골다공증 치료제 별로 골다공증 치료제를 성공적으로 사용한 후 어떻게 매조지를 할 것인가를 중점적으로 살펴보고자 한다.

본론

테노수맙은 Anti-RANKL 항체로, 투여하는 동안 골밀도가 지속적으로 증가하고 6개월마다 투여하므로 순응도가 좋아, 최근 골다공증 치료로 많이 사용되고 있다. 테노수맙의 가장 중요한 임상연구인 FREEDOM 연구 대상자를 10년 추적 관찰한 FREEDOM EXTENSION 연구에 따르면 10년간 테노수맙을 투여하면 척추골밀도는 21.7%, 대퇴골밀도는 9.2% 증가하여 그동안의 골흡수억제제로는 상상할 수 없이 큰 골밀도 증가 효과를 보였다. 그러나 8년 투여 후 테노수맙을 중단하자 1년 이내에 척추골밀도는 -6.7%, 대퇴골밀도는 -6.6% 크게 감소되는 등 그동안 쌓아놓은 골밀도가 전혀 유지되지 않았다. 더구나, 최근 연구에 의하면 골밀도 감소뿐만 아니라 척추골절 역시 투여 중단 후 급격히 증가하는 것이 보고되어, 테노수맙 중단 후 추가 치료가 절대적으로 필요하다는 것을 보여 주었다. 이런 골밀도의 감소는 테노수맙 투여 중단 후 골재형성이 일시적으로 급격히 증가되어 골소실이 심하게 나타나기 때문으로 보인다. 따라서 테노수맙을 사용하다가 골밀도가 골다공증 범위를 벗어났다고 아무런 후속 조치 없이 함부로 중단하는 것은 위험하며, 이를 막기 위해 2020년 미국내분비학회

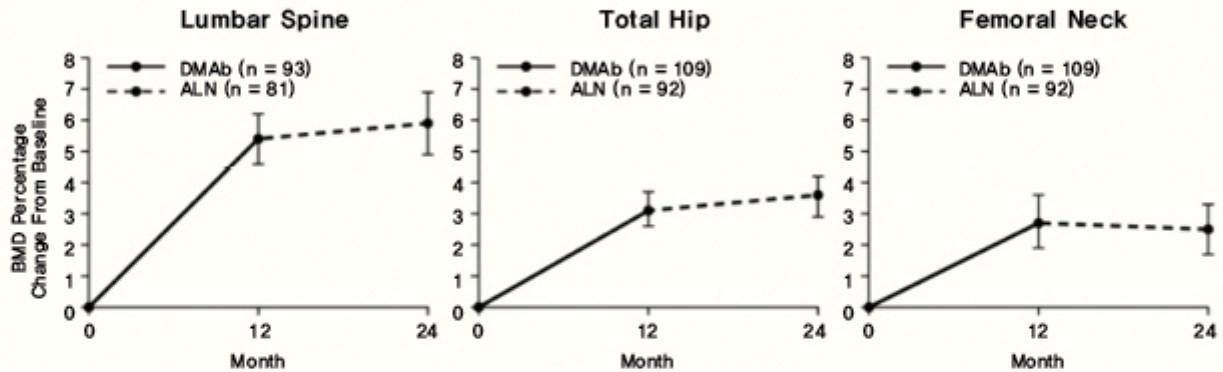


그림 1. 데노수맙 투여 후 경구 알렌드로네이트의 투여는 증가된 골밀도를 잘 유지시킨다.
- Denosumab Adherence Preference Satisfaction (DAPS) 연구

(AACE) Guideline update나 유럽 골대사학회(ECTS)의 position statement에서는 데노수맙을 사용할 때는 충분한 기간 사용하고 중단할 시에는 다른 골흡수억제제를 사용할 것을 권고하고 있다.

그렇다면 어떤 약물을 사용하는 것이 데노수맙 치료 중단 후에 있어 유리할 것인가? 이와 관련한 여러 연구가 있으나 가장 좋은 성적을 보인 것은 비스포스포네이트제인 알렌드로네이트 사용한 DAPS 연구이다. 이 연구에서 1년간 데노수맙을 사용한 후 알렌드로네이트를 투여하자 골밀도는 전혀 소실 없이 그대로 잘 보전되었다. 이는 데노수맙으로 억제된 골재형성이 알렌드로네이트에 의해 잘 유지되었기 때문이다.

그러나 같은 비스포스포네이트제인 졸레드로네이트를 투여한 연구에서는 알렌드로네이트와는 달리 골소실이 나타났는데, 데노수맙을 7년 투여한 후 중단하고 마지막 투여 후 6개월 되었을 때에 졸레드로네이트를 투여하자, 골밀도는 급격히 감소되었고 특히 대퇴골의 골밀도는 데노수맙 투여 이전 골밀도로 돌아갔다. 이는 졸레드로네이트가 아주 강력한 골흡수억제 효과가 있어서 이미 데노수맙에 의해 골흡수가 심하게 억제된 상태에서는 골형성도 같이 억제를 시키는 반면, 알렌드로네이트는 상대적으로 골흡수 억제가 약해 어느 정도 골형성이 이루어지기 때문으로 사료된다. 따라서 졸레드로네이트를

데노수맙을 투여한 후 6개월 후가 아닌, 골재형성이 증가하는 9개월 후에 투여하자 약간의 골소실(척추골밀도 -3.3%, 대퇴골밀도 -2.2%)은 있었으나 그래도 골밀도는 데노수맙 투여 전보다는 높게 유지되는 것이 관찰되었다. SERM제제인 탈록시펜도 데노수맙 종료 후 골소실을 예방해 주는 효과는 있었으나 알렌드로네이트에 비해서는 효과가 약해서 척추 골밀도는 -2.7%, 대퇴경부는 -3.8%의 감소를 보였다. 골형성촉진제인 부갑상선 호르몬제의 경우, 데노수맙을 사용한 후 투여하게 되면 부정적인 효과를 보여 주었다. 대퇴골에서는 1년 이내에 골밀도가 데노수맙 투여 전 수준까지 감소되는 것을 보여 주었다. 물론 그 후 계속 투여하면 골밀도는 다시 증가하지만, 이는 데노수맙을 2년 계속 투여한 군에 비해 현저히 골밀도가 낮았다. 이는 부갑상선 호르몬제가 데노수맙 중단 후 증가하는 골재형성을 더 크게 증가 시켜 오히려 골소실을 촉진하기 때문으로 생각된다. 데노수맙 사용 후에는 부갑상선 호르몬제제는 권장되지 않는다.

데노수맙의 이런 특성은 다른 생물학적 제제인 로모소주맙(Romosozumab)에서도 그대로 관찰되어 로모소주맙을 24개월 투여하면 척추 골밀도는 15.5%, 대퇴골밀도는 7.0% 크게 상승하지만, 로모소주맙을 중단하자 1년 이내에 척추 골밀도는 -9.1%, 대퇴골밀도는 -5.3% 감소되었다. 따라서 AACE는 로모소주맙이나 다른 골형성 촉진제를 사용한 후에는 반드시 골흡수억제제를 사용하

도록 권고하고 있다. 로모소주맴을 1년 사용한 후 2년간 테노수맴을 투여한 FRAME EXTENSION 연구에 의하면, 테노수맴은 로모소주맴의 골밀도 증가를 유지할 뿐 아니라 지속시켜, 3년 사이에 척추골밀도는 18.1%, 대퇴골밀도는 9.4%나 상승하였다. 단, 테노수맴은 투여를 중단하면 다시 골소실이 증가하므로 로모소주맴을 투여 후 테노수맴을 사용하였다고 하더라도 추가로 다른 골흡수억제제를 사용하여 할 것으로 보인다. 알렌드로네이트도 로모소주맴의 골밀도 증가를 잘 유지하여 로모소주맴을 1년 사용한 후 2년간 알렌드로네이트를 투여한 연구에서 로모소주맴 투여 후 골밀도가 크게 증가하지는 않았으나 척추골밀도는 14.9%, 대퇴골밀도는 7% 상승한 채 유지되었다.

이런 골형성촉진제 로모소주맴의 특성은 다른 골형성촉진제에서 그대로 적용된다. 부갑상선 호르몬제도 투여 중단 후에는 골밀도가 급격히 소실되는 현상이 발생하는 데 이는 테노수맴이나 알렌드로네이트로 막을 수 있다. the DATA-Switch 연구의 결과를 보면, 부갑상선 호르몬제제인 Teriperatide 2년 투여 후, 테노수맴을 2년 투여하면 테노수맴은 Teriperatide로 증가된 골밀도를 유지할 뿐 아니라 계속 골밀도를 증가 시켜, 최종적으로 척추골밀도는 18.3%, 대퇴골밀도는 6.6%를 달성하였다. 역시 부갑상선 호르몬제제인 Teriperatide 2년 투여 후, 알렌드로네이트를 추가로 2년 투여 하자, 최종적으로 척추골밀도가 19.3% 상승하였다. 아직 우리나라에 수입은 되지 않았지만, PTH related Peptide Analogue인 Abaloparatide를 사용한 ACTIVE EXTENSION 연구에서 18개월간 Abaloparatide를 사용한 후 24개월간 알렌드로네이트를 사용한 연구에서는 최종 척추골밀도는 약 14%, 대퇴골밀도는 6%의 증가가 유지되었다.

골흡수억제제인 비스포스포네이트 중 주사제제인 졸렌드로네이트와 이반드로네이트는 사용을 중단한 후 골밀도가 감소될 수 있으며 이런 경우 골밀도가 least significant change 이상을 증가하거나 골절이 발생하거나 골표지자가 투여 전 이상으로 상승하는 경우는 재투여를 고려할 수 있다고 AACPE 2020 진료지침은 밝히고 있다.

결론

골다공증 치료는 약물 투여의 종료로 치료가 종결되는 것은 아니다. 약물치료 후 마무리를 잘해서 회복된 골밀도와 골 구조가 잘 유지되도록 하여야 신경을 써야 하고 치료 후에도 지속적으로 추적관찰이 필요하다. 이런 사후 관리의 특히 테노수맴이나 골형성촉진제들에서 더 중요하고 이들 약물로 증가된 골밀도를 유지하기 위해서는 경구 비스포스포네이트가 좋은 대안이 될 수 있다. [Bonejour](#)

참고문헌

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020 ;26(Suppl 1): 1-46.
2. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guehens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017 Dec;105:11-17.
3. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine.* 2018 ;85(5):515-517
4. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, Huang S, Stad RK. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 ;105(3):e255-64.
5. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):419-428.
6. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SAM. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial *Lancet.* 2015 ;386(9999):1147-55.
7. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, et al. Effects of follow-on therapy after denosumab discontinuation in patients with postmenopausal osteoporosis *Mod Rheumatol.* 2020 Jun 8;1-8 Online ahead of print.

흥미로운 최신 논문 요약 (Osteoporosis and Sarcopenia)

최 용 준

아주의대 아주대학교병원 / 내분비대사내과



로모수주맙으로 치료한 폐경 후 여성의 낙상 위험

: 무작위 대조 시험의 메타 분석을 통한 예비 결과

| Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials |

Möckel L, Bartneck M, Möckel C.

Osteoporosis and Sarcopenia Volume 6, Issue 1, March 2020, Pages 20–26.

낙상은 골다공증 골절의 잘 알려진 위험 인자이며 일부 약물은 낙상의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 본 연구는 폐경 후 여성의 낙상 위험에 대한 로모수주맙의 효

과를 평가하고자 하였다.

Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials 및 ClinicalTrials.gov에서 검색어 “romosozumab”을 사용하여 관련 연구들을 검색하였다. 폐경 후 여성에서 특히 낙상에 대한 안전성 또는 효능 데이터가 보고된 로모수주맙에 대한 무작위 임상시험을 통하여 메타 분석을 시행하였다. binary effects model을 사용하여 위험 비율 (RR) 및 95% 신뢰 구간(CI)을 계산하였다.

골다공증이 있는 전체 12,128 명의 폐경 후 여성에 대한 총

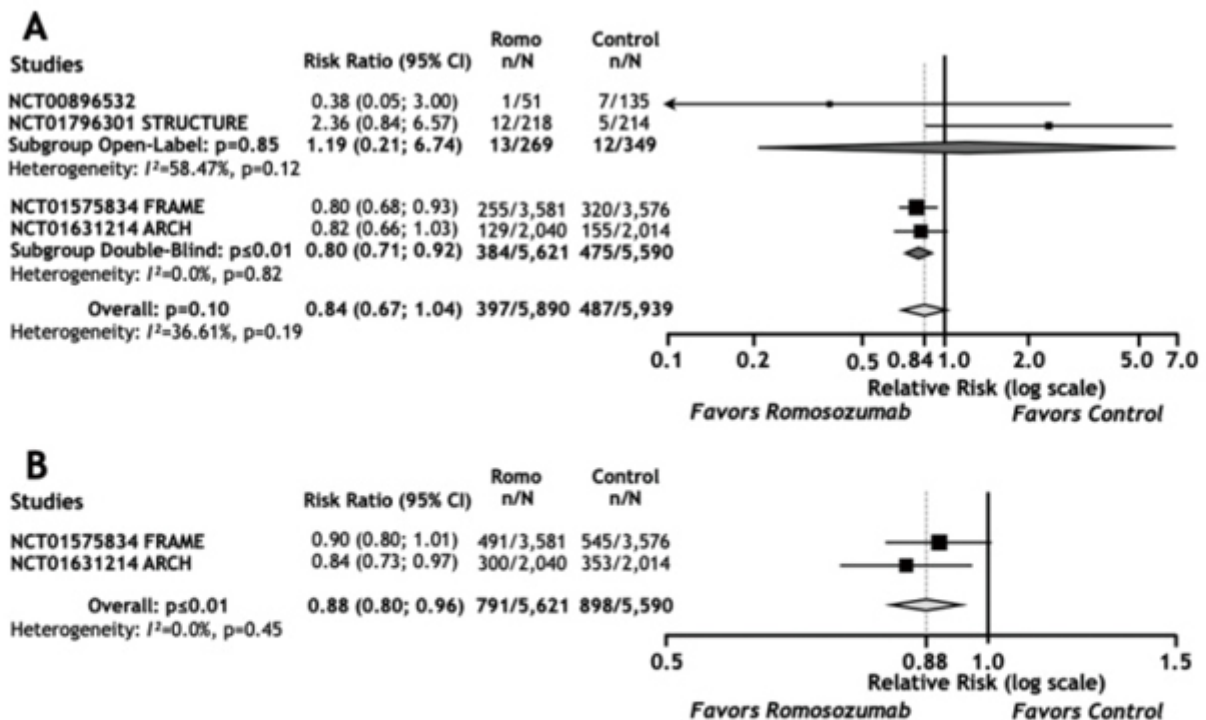


그림 1. Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials

*출처 Möckel L, Bartneck M, Möckel C / Osteoporosis and Sarcopenia Volume 6, Issue 1, March 2020, Pages 20–26

도록 권고하고 있다. 로모소주맴을 1년 사용한 후 2년간 테노수맴을 투여한 FRAME EXTENSION 연구에 의하면, 테노수맴은 로모소주맴의 골밀도 증가를 유지할 뿐 아니라 지속시켜, 3년 사이에 척추골밀도는 18.1%, 대퇴골밀도는 9.4%나 상승하였다. 단, 테노수맴은 투여를 중단하면 다시 골소실이 증가하므로 로모소주맴을 투여 후 테노수맴을 사용하였다고 하더라도 추가로 다른 골흡수억제제를 사용하여 할 것으로 보인다. 알렌드로네이트도 로모소주맴의 골밀도 증가를 잘 유지하여 로모소주맴을 1년 사용한 후 2년간 알렌드로네이트를 투여한 연구에서 로모소주맴 투여 후 골밀도가 크게 증가하지는 않았으나 척추골밀도는 14.9%, 대퇴골밀도는 7% 상승한 채 유지되었다.

이런 골형성촉진제 로모소주맴의 특성은 다른 골형성촉진제에서 그대로 적용된다. 부갑상선 호르몬제도 투여 중단 후에는 골밀도가 급격히 소실되는 현상이 발생하는 데 이는 테노수맴이나 알렌드로네이트로 막을 수 있다. the DATA-Switch 연구의 결과를 보면, 부갑상선 호르몬제제인 Teriparatide 2년 투여 후, 테노수맴을 2년 투여하면 테노수맴은 Teriparatide로 증가된 골밀도를 유지할 뿐 아니라 계속 골밀도를 증가 시켜, 최종적으로 척추골밀도는 18.3%, 대퇴골밀도는 6.6%를 달성하였다. 역시 부갑상선 호르몬제제인 Teriparatide 2년 투여 후, 알렌드로네이트를 추가로 2년 투여 하자, 최종적으로 척추골밀도가 19.3% 상승하였다. 아직 우리나라에 수입은 되지 않았지만, PTH related Peptide Analogue인 Abaloparatide를 사용한 ACTIVE EXTENSION 연구에서 18개월간 Abaloparatide를 사용한 후 24개월간 알렌드로네이트를 사용한 연구에서는 최종 척추골밀도는 약 14%, 대퇴골밀도는 6%의 증가가 유지되었다.

골흡수억제제인 비스포스포네이트 중 주사제제인 졸렌드로네이트와 이반드로네이트는 사용을 중단한 후 골밀도가 감소될 수 있으며 이런 경우 골밀도가 least significant change 이상을 증가하거나 골절이 발생하거나 골표지자가 투여 전 이상으로 상승하는 경우는 재투여를 고려할 수 있다고 AACPE 2020 진료지침은 밝히고 있다.

결론

골다공증 치료는 약물 투여의 종료로 치료가 종결되는 것은 아니다. 약물치료 후 마무리를 잘해서 회복된 골밀도와 골 구조가 잘 유지되도록 하여야 신경을 써야 하고 치료 후에도 지속적으로 추적관찰이 필요하다. 이런 사후 관리의 특히 테노수맴이나 골형성촉진제들에서 더 중요하고 이들 약물로 증가된 골밀도를 유지하기 위해서는 경구 비스포스포네이트가 좋은 대안이 될 수 있다. [Bonejour](#)

참고문헌

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020 ;26(Suppl 1): 1-46.
2. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guehens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017 Dec;105:11-17.
3. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine.* 2018 ;85(5):515-517
4. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, Huang S, Stad RK. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 ;105(3):e255-64.
5. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):419-428.
6. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SAM. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial *Lancet.* 2015 ;386(9999):1147-55.
7. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, et al. Effects of follow-on therapy after denosumab discontinuation in patients with postmenopausal osteoporosis *Mod Rheumatol.* 2020 Jun 8;1-8 Online ahead of print.

흥미로운 최신 논문 요약 (Osteoporosis and Sarcopenia)

최 용 준

아주의대 아주대학교병원 / 내분비대사내과



로모수주맙으로 치료한 폐경 후 여성의 낙상 위험

: 무작위 대조 시험의 메타 분석을 통한 예비 결과

| Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials |

Möckel L, Bartneck M, Möckel C.

Osteoporosis and Sarcopenia Volume 6, Issue 1, March 2020, Pages 20–26.

낙상은 골다공증 골절의 잘 알려진 위험 인자이며 일부 약물은 낙상의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 본 연구는 폐경 후 여성의 낙상 위험에 대한 로모수주맙의 효

과를 평가하고자 하였다.

Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials 및 ClinicalTrials.gov에서 검색어 “romosozumab”을 사용하여 관련 연구들을 검색하였다. 폐경 후 여성에서 특히 낙상에 대한 안전성 또는 효능 데이터가 보고된 로모수주맙에 대한 무작위 임상시험을 통하여 메타 분석을 시행하였다. binary effects model을 사용하여 위험 비율 (RR) 및 95% 신뢰 구간(CI)을 계산하였다.

골다공증이 있는 전체 12,128 명의 폐경 후 여성에 대한 총

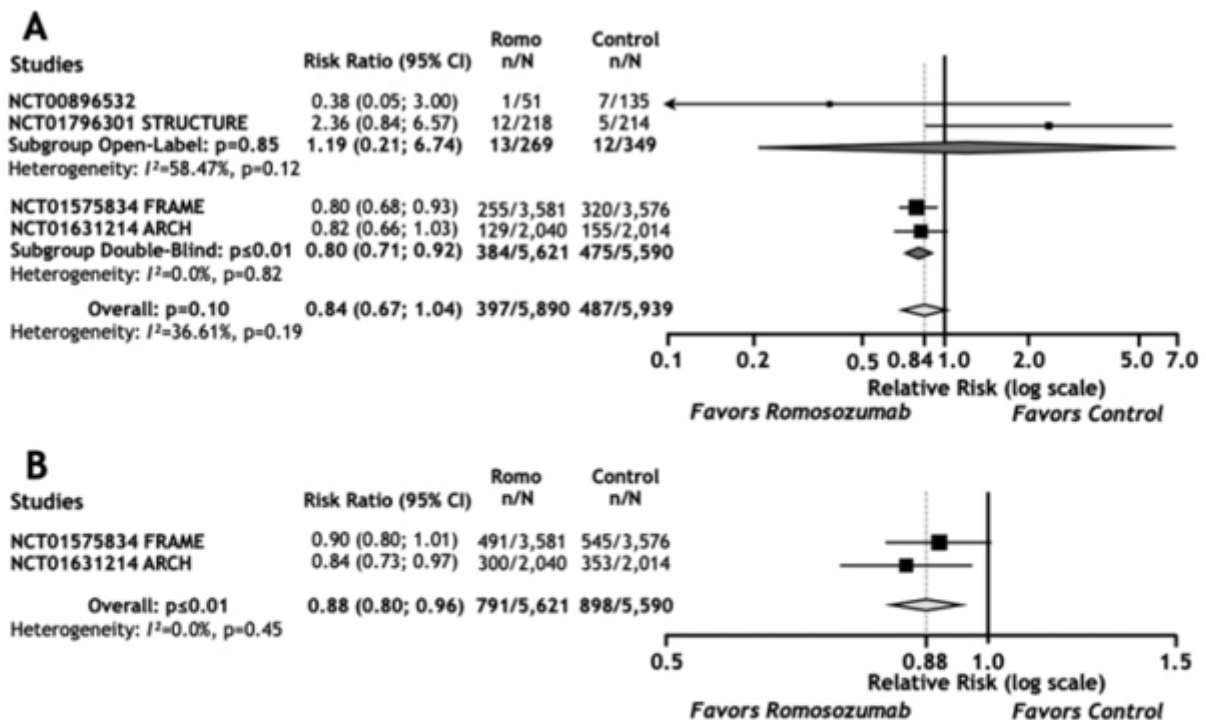


그림 1. Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials

*출처 Möckel L, Bartneck M, Möckel C / Osteoporosis and Sarcopenia Volume 6, Issue 1, March 2020, Pages 20–26

표 1. 일본인 류마티스관절염 환자에서 골다공증 약물 사용과 관련된 요인

Multivariate associations of patient characteristics among Japanese patients with RA using an osteoporosis medication or an antiresorptive agent.

Variable	Osteoporosis medication		Antiresorptive agent	
	Total (n = 5660)	Females (n = 4868)	Total (n = 5660)	Females (n = 4868)
Age per 10 year	1.74 (1.60–1.89)	1.79 (1.64–1.95)	1.82 (1.65–2.01)	1.86 (1.68–2.07)
Female sex	4.57 (3.32–6.28)	—	3.34 (2.31–4.83)	—
Body mass index	0.946 (0.915–0.970)	0.936 (0.908–0.966)	0.937 (0.907–0.969)	0.935 (0.904–0.968)
Duration of RA	1.22 (1.12–1.34)	1.24 (1.13–1.37)	1.12 (1.02–1.23)	1.13 (1.02–1.25)
Current smoking	1.04 (0.742–1.45)	1.12 (0.777–1.63)	0.898 (0.599–1.35)	0.873 (0.557–1.37)
Current alcohol	0.835 (0.679–1.03)	0.844 (0.675–1.06)	1.01 (0.798–1.29)	0.991 (0.765–1.28)
Self-reported fracture history	1.67 (1.41–1.99)	1.67 (1.39–2.01)	1.55 (1.28–1.89)	1.60 (1.30–1.96)
DAS28	0.927 (0.839–1.02)	0.931 (0.836–1.04)	0.976 (0.873–1.09)	0.993 (0.882–1.12)
JHAQ-DI	1.35 (1.16–1.56)	1.35 (1.16–1.57)	1.13 (0.966–1.32)	1.11 (0.947–1.31)
PSL dose	1.31 (1.25–1.37)	1.29 (1.23–1.35)	1.26 (1.21–1.32)	1.24 (1.18–1.30)
MTX dose	1.03 (1.01–1.05)	1.04 (1.02–1.06)	1.03 (1.00–1.05)	1.03 (1.01–1.06)
bDMARD use	1.05 (0.851–1.29)	1.08 (0.873–1.34)	1.09 (0.860–1.38)	1.16 (0.912–1.49)
Hypertension medication use	1.31 (1.04–1.66)	1.52 (1.18–1.97)	1.23 (0.960–1.59)	1.43 (1.10–1.87)
Hyperlipidemia medication use	1.29 (1.00–1.65)	1.27 (0.974–1.66)	1.19 (0.915–1.56)	1.18 (0.892–1.56)
Diabetes mellitus medication use	0.857 (0.532–1.38)	0.851 (0.494–1.47)	0.862 (0.519–1.43)	0.730 (0.414–1.29)

Values are presented as odds ratio (95% confidence interval).

RA, rheumatoid arthritis; DAS, disease activity score; JHAQ-DI, Japanese Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; RF, rheumatoid factor; MTX, methotrexate; PSL, prednisolone; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

(출처 : Nakayama M, Furuya T, Inoue E, Tanaka E, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Harigai M / Osteoporosis and Sarcopenia Volume 6, Issue 2, June 2020, Pages 82–87)

4 건의 연구가 메타 분석에 포함되었다. 로모수주맙으로 12 개월 동안 치료했을 경우 낙상 위험이 16 % 감소하였다 (RR, 0.84; 95 % CI, 0.67–1.04; $P = 0.10$; $n = 11,829$). 이중 맹검 연구의 Subgroup 분석에서 20 % 의 유의한 낙상 위험 감소가 나타났다 (RR, 0.80; 95 % CI, 0.71–0.92; $P \leq 0.01$; $n = 11,211$). 로모수주맙을 치료 후 골흡수억제제를 투여 한 결과, 대조군과 비교하여 로모수주맙 군에서 12 % (RR, 0.88; 95 % CI, 0.80–0.96; $P \leq 0.01$; $n = 11,211$) 의 낙상 위험 감소가 발생하였다(그림 1).

이 분석을 통하여 로모수주맙이 골다공증이 있는 폐경 후 여성의 낙상 위험을 감소시키는 경향이 있음을 알 수 있었다. 그러나 본 연구의 결과는 중요도가 낮은 예비 결과로서 이러한 결과를 추가 확인하기 위해서는 더 많은 데이터와 분석이 필요하다.

류마티스 관절염이 있는 일본인 환자에서 골다공증 약물 사용과 관련된 요인 : 일본 류마티스 관절염 코호트 연구

| Factors associated with osteoporosis medication use in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from the Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis cohort study |

Nakayama M, Furuya T, Inoue E, Tanaka E, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Harigai M

Osteoporosis and Sarcopenia Volume 6, Issue 2, June 2020, Pages 82–87.

이 연구를 통하여 류마티스 관절염(RA)이 있는 일본인 환자에서 골다공증 약물 사용과 관련된 요인을 알아보고자 하였다.

코호트에 등록된 RA 환자들은 골다공증 약물에 관한 질문이 포함된 설문지를 작성하였으며, 골다공증 약물 사용과 변수들 간의 연관성을 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석이 사용되었다.

설문지에 응답한 5660명의 RA 환자(평균 연령, 61.8 세, 여성 86.0%) 중 1983명(35.0%) 및 1211명(21.4%)에서 골다공증 치료제 및 골흡수억제제를 복용한다고 응답하였으며, 다변량 회귀분석 모델에서 연령, 여성, 하체 질량 지수(BMI), 골절력, 일본 건강 평가 설문지-장애 지수(JHAQ-DI), 프레드니손 일일 복용량(PSL), methotrexate 주간 복용량(MTX)), 고혈압 및 고지혈증 약물의 병용이 골다공증 약물의 사용과 유의한 상관관계를 보여 주었다($P < 0.05$). RA를 가진 여성들에서 고혈압 약물의 사용은 골다공증 약물 및 골흡수억제제 사용과 유의한 상관관계가 있었다($P < 0.05$)(표 1).

일본인 RA 환자에 있어서 연령, 여성 성별, 낮은 BMI, RA의 유병 기간, 골절력, JHAQ-DI, 프레드니솔론의 일일 복용량, MTX의 주간 복용량, 고혈압 및 고지혈증 약물 사용은 골다공증 약제 사용과 관련이 있었다.

표 2. 고관절 골절이 있는 여성에서 근감소증과 관련이 있는 요소

Binary logistic regression analysis with sarcopenia status by EWGSOP1 criteria, adjusted for age.

Outcome variable	Independent variable adjusted for age	OR	P-value (95% confidence interval)
Sarcopenia Status (EWGSOP1)	Serum albumin	1.16	0.061 (0.99, 1.34)
	Serum IGF-1	1.05	0.549 (0.90, 1.22)
	IGFBP-3	1.02	0.186 (0.99, 1.06)
	HOMA Beta	1.01	0.377 (0.98, 1.05)
	Free testosterone	1.31	0.216 (0.86, 2.01)
	Serum insulin levels	1.40	0.045 (1.01, 1.93)

EWGSOP, European Working Group on Sarcopenia in Older People.

Sarcopenia defined by EWGSOP 1 criteria: low skeletal muscle mass by BIA (skeletal muscle mass index < 6.75 kg/m²) combined with low grip strength (<20 kg).

IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; HOMA, Homeostasis Model Assessment.

(출처 : Yee ML, Hau R, Taylor A, Guerra M, Guerra P, Darzins P, Gillian C / Osteoporosis and Sarcopenia Volume 6, Issue 3, September 2020, Pages 139-145)

고관절 골절이 있는 여성의 근감소증

: 호르몬 바이오 마커와 골격근 질량 및 기능과의 상관

관계 비교

| Sarcopenia in women with hip fracture: A comparison of hormonal biomarkers and their relationship to skeletal muscle mass and function |

Yee ML, Hau R, Taylor A, Guerra M, Guerra P, Darzins P, Gillian C, Osteoporosis and Sarcopenia Volume 6, Issue 3, September 2020, Pages 139-145.

근감소증은 골격근 질량과 기능이 감소되는 질환으로 여러 질환과 사망률 증가와 관련이 있다. 근감소증은 고관절 골절 환자에서 호발하는 것으로 보고되고 있으며, 이 연구에서는 고관절 골절이 있는 여성과 대조군에서의 호르몬 수치들을 비교하고, 이 여성들에서 골격근 질량 및 기능과 호르몬 바이오마커 간의 상관관계를 평가하고자 하였다.

본 연구는 단면 연구로서 고관절 골절이 있는 60세 이상의 여성들이 연구에 등록되었으며 대조군으로 지역 사회에서 건강한 여성들이 모집되었다. 말초혈액을 통하여 호르몬 프로파일 분석을 하였으며, 컴퓨터 단층 촬영, 이중 에너지 X선 흡수 계측법, 생체 전기 임피던스 분석 및 악력 측정을 통하여 근육 영역별 골격근 질량 및 기능을 측정하였다.

고관절 골절 그룹(60%)에서 근감소증 환자가 더 많았으며, 대조군에 비해 고관절 골절이 있는 여성이 나이가 더 많고($P = 0.073$), 더 낮은 혈청 알부민, ($P < 0.001$), 혈청 인슐린 유사 성장 인자 -1 (IGF-1) ($P < 0.001$),

인슐린 유사 성장 인자 결합 단백질-3(IGFBP-3) ($P < 0.001$), 유리 테스토스테론($P = 0.001$), HOMA-beta ($P = 0.038$) 수치를 보여 주었다.

고관절 골절 군에서 근감소증 환자의 비율이 높았으며, 감소된 IGF-1 및 IGFBP-3, HOMA 베타 및 유리 테스토스테론 수치를 확인하였다. 이들 인자들이 근감소증의 잠재적인 바이오마커 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다(표 2). Bonejour

한국 여성건강 및 골다공증재단의 연혁과 미래비전



박 예 수
재단 사무총장 한양의대

서론

한국여성건강 및 골다공증재단은 2008년 여성건강 및 골다공증에 대한 대국민 교육 및 홍보, 보건의료인 교육 및 홍보, 실태조사 및 연구지원사업, 취약계층 여성 지원사업, 국제교류 사업을 목적으로 창립되었습니다. 2008년 초대 이사장으로 서울의대 김정구 교수님께서 취임하셨고 이후 2대 임승길 교수님, 3대 최용환 교수님, 4대 최훈 교수님이 재단을 이끌어 주셨으며 2020년 현재는 초대 이사장이셨던 김정구 명예교수께서 감염병 확산에 의한 국내, 전 세계 국가 모두가 어려운 상황에 직면하여 재단 극복을 위한 비상 경영이 필요하다고 판단되어 이에 대한 해결과 변화가 필요하여 다시 이사장에 취임하시게 되었습니다.

본론

본 재단은 2008년 이래 의료인뿐만 아니라 일반인들을 대상으로 골다공증의 위험성과 치료를 널리 알리기 위해 부단히 노력하였으며 2012년 부산지회를 창립하였으며, 이후 2014년 경인지회, 2016년 강원지회를 창립하였고 2019년 호남제주지회의 창립 후 대승적 차원에서 모든 지회를 대한골다공증학회로 귀속시키고 재단은 본연의 설립목적인 새터민 지원 사업, 여성 및 취약 계층을 위한 공익사업과 고령화 사회를 대비하는 대국민 홍보 및 봉사 활동 등 국민 건강과 복리 증진이 최선의 노력을 다하고자 하며, 재단의 미래를 위한 정책 개발 연구와 전문가 양성에 매진하기로 방향을 잡아 활동 중입니다. 재단의 이사로 활동하시는 교수님들은 오랜 기간 이 분야에 종사하셨던 전문가 분들로서 다양한 학계에서 골다공증 분야의 지도자 역할을 하신 분들로 내분비 대사내과, 산부인과, 정형외과 분야와 골다공증의 학문적 접목과

대국민 홍보에 중추적 역할을 하신 바 있습니다.

학문적으로는 대한골다공증 학회와 함께 골절을 동반한 골다공증의 지침, 2회에 걸친 골밀도 측정 가이드의 발간에도 중추적인 역할을 하였으며, 교육적으로도 골다공증을 위한 전문가 양성, 고령 노인들을 위한 봉사와 교육, 취약 여성들의 무료 진료와 교육 등에 주력하였습니다. 세계적으로도 일본의 골다공증 재단과의 교류 등 해외 골다공증 재단들과의 교류에 노력하고 있는 상태입니다. 최근 세계적인 COVID-19 팬데믹 상황하에서도 코로나 진료 상황하에서의 원격 진료와 골다공증, 폐경 연상 관리에 대한 Web symposium을 주도한 바 있습니다.

결론

앞으로도 골다공증에 대한 교수 자문단의 양성을 위해 전문가들의 교육에 보다 매진할 예정이며, 학회 지회 행사 시에 대국민 강좌와 취약 계층 여성들의 검진과 교육에도 힘을 보태어 지원을 아끼지 않을 예정입니다. 가능한 범위 내에서 범국민 건강 걷기대회 등 공익 홍보를 계획하고 있으며, 더불어 보다 큰 파급 효과를 거두기 위해 정부와의 심포지움이나 보건 활동에 보조를 같이하여 우리나라가 처해있는 초고령화 사회의 가장 큰 문제인 근골격계 질환들의 예방과 치료, 국민 건강 증진이라는 화두에 매진할 예정이며, 특히 고령 노인들의 근골격계 질환 들을 방지하고자 하는 건강 체조를 소수의 단체들과 협력하여 만들어 보급하고자 하는 원대한 계획을 가지고 있음을 알리는 바입니다. [Bonejour](#)

한국여성건강 및 골다공증재단 창립 기념식
일시: 2008년 4월 2일(수) 오후 6:30 장소: 신라호텔 영빈관 에메랄드 룸



그림 1. 2008년 재단 창립 기념 학술대회 기념 사진



그림 2. 2018년 재단 창립 10주년 기념 학술대회 기념 사진



SOLUTION

연구자 임상시험

움트 가 해결 해드립니다

Pulmonary Vein



Protocol, CRF, ICF 작성



행정적 불편함



DM



통계



고비용의 e-CRF



Audit

MISURA[®]

FOR YOUR WELLNESS

원하는 “WELLNESS” 트렌드를 골라보세요!

다양한 Wellness Trend를 충족하기 위한 니즈별 브랜드 운영

BASSO INDICE GLICEMICO

저항성 전분을 사용한 레시피

NATURA RICCA

풍부한 영양소를 대지로부터 얻기 원하는

MULTIGRAIN

다양한 곡물을 혼합한

FIBREXTRA

식이섬유가 풍부한

DOLCESENZA

설탕 대신 대체 감미료를 사용하는

PRIVOLAT

우유와 계란을 사용하지 않은



미주라 구매처

바로가기



인스타그램 EVENT

바로가기

(주)명도물산

주소 : 서울특별시 구로구 디지털로30길 31 1212, 1213호 전화번호 : 02-857-3140

홈페이지 : <http://www.mdglobal.kr>

E-mail : myungdo@mdglobal.kr

산양유단백등

소화를 고려한 5가지 단백질설계

근육, 뼈 건강에

정상적인 면역기능 등 8가지 기능성분



운동 후 단백질
보충이 필요한 분

평소 식습관이
불규칙한 분

부모님의 건강이
염려되는 분

이런 분들께
권해 드립니다!

스파 부담이 적은
프로틴을 찾는 분

근육·뼈 건강이
걱정되는 분

내 몸을 위한 단백질 건강습관 하루 한 컵 하이문!

- 근육을 위한 단백질 밸런스(동물성:식물성=6:4)
- 장건강, 배변을 위한 프리바이오틱스
- 정상적인 면역기능을 위한 아연
- 활발한 신진대사를 위한 비타민
- 뼈 건강을 위한 칼슘, 마그네슘, 비타민D
- 필수아미노산 류신 2000mg 콜라겐 500mg (부원료)

장민호가 하이문을 권하는 이유, 전문상담사에게 물어보세요

구입
상담 02-2049-2066

하이문 프로틴 밸런스

www.foodis.com

보유중인 식품 표시 식품안전 관리번호
본 제품은 질병의 예방 및 치료를 위한 의약품이 아닌 건강기능식품입니다

