

- 06 골감소증: 질병인 듯, 질병이 아닌 듯
- 09 당신의 뼈는 오늘 안녕하십니까? - 어떤 골감소증을 치료해야 하나?
- 13 골감소증은 약이 소용 없다고? - 약제별 골감소증에 대한 효과 정리
- 17 골감소증 가이드라인을 비교해 봅시다
- 20 2020년 AACE/ACE 폐경후 여성 골다공증 가이드라인 update!!
- 25 폐경후 여성 골다공증의 약물 치료
- An Endocrine society clinical practice guideline
- 28 NOGG 2017 guideline 살펴보기: 무엇이 다른가?
- 31 골다공증 및 골감소증, 어떻게 치료하는 것이 좋을까:
미국내과학회 최신 가이드라인
- 34 AI와 골다공증
- 인공지능을 이용한 골다공증 진단 및
관리의 시대가 도래한다.



움트의 매거진을 통해 다학적 최신 지견을 만나보세요!



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

움트매거진

골 다 공 증 최 신 정 보 지
Vol.4 No.1 March 2021

통권 제14호 | 발행일 2020년 3월 19일
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 모아베이
편집 Bonejour 편집위원회
편집책임 박예수(한양대)
편집위원
원영준(가톨릭관동대), 김범택(아주대),
유기형(경희대), 김영훈(가톨릭대),
이지영(건국대), 이재협(서울대),
이시훈(가천대), 이동욱(국립암센터),
이동윤(성균관대), 홍상모(한림대),
김영상(차의과학대)

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	아주대 아주대학교병원	가 정 의 학 과
유 기 형 교수	경희대 경희대학교병원	정 형 외 과
김 영 훈 교수	가톨릭대 서울성모병원	정 형 외 과
이 지 영 교수	건국대 건국대학교병원	산 부 인 과
이 재 협 교수	서울대 서울특별시 보라매병원	정 형 외 과
이 시 훈 교수	가천대 가천대 길병원	내분비대사내과
이 동 욱 교수	국립암센터	산 부 인 과
이 동 윤 교수	성균관대 삼성서울병원	산 부 인 과
홍 상 모 교수	한림대 한림대학교 동탄성심병원	내분비대사내과
김 영 상 교수	차의과학대 분당차병원	가 정 의 학 과

인사말

Bonejour 독자 여러분 안녕하십니까?

복잡한 COVID-19 유행 와중에 드디어 우리나라도 백신의 도입이 시작되었습니다. 백신의 도입이 COVID-19 pandemic 사태를 막아주기를 바라마지 않습니다.

이번호에서는 최근 급여권으로 들어온 골감소증과 최신 골다공증 자료에 대해 주로 논의하였습니다.

중증 골다공증을 사전에 차단하고 예방할 수 있는 방법중 골다공증의 초기 상황인 골감소증에서 이를 본격적으로 치료해 줄 수 있다면, 골다공증성 골절이나 중증 골다공증으로의 진행을 사전에 차단할 수 있다고 생각합니다. 이제 우리나라도 골감소증이 보험 제도권에 들어오고 있는 것을 환영하면서 골감소증의 정의, 가이드라인, 치료와 약제의 효과에 대해 정리해 보았으며, 골다공증의 최신 가이드 라인과 최근 유행처럼 번지고 있는 인공지능을 이용한 골다공증의 진단 및 관리에 대해 논의해 보았습니다.

아무쪼록 건강하시기를 바라면서 Bonejour에 많은 관심을 가져 주시기를 부탁드립니다.

감사합니다.



2021년 3월

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!



◀ QR코드 접속
매거진 홈페이지 바로가기

02 구독신청화면에서 구독을 원하시는 매거진을 선택하시고 주소를 남겨주시면 매거진을 발송해드립니다. 이메일을 남겨주시면 움트매거진 홈페이지로 접속해서 편리하게 볼 수 있는 **News Letter**를 매주 보내드립니다.



01. 홈페이지 하단에서 구독신청 클릭!



02. 구독신청화면에서 신청서 작성

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

CONTENTS

인사말

박 예 수 한양의대 한양대학교 구리병원 / 정형외과 03

Column

골감소증: 질병인 듯, 질병이 아닌 듯 06

김 영 상 차의과학대 분당차병원 / 가정의학과

당신의 뼈는 오늘 안녕하십니까? - 어떤 골감소증을 치료해야 하나? 09

김 범 택 아주의대 아주대학교병원 / 가정의학과

골감소증은 약이 소용 없다고? - 섭취제별 골감소증에 대한 효과 정리 13

이 동 옥 국립암센터 / 산부인과

골감소증 가이드라인을 비교해 봅시다 17

이 시 훈 가천의대 가천대 길병원 / 내분비대사내과

2020년 AACE/ACE 폐경후 여성 골다공증 가이드라인 update !! 20

홍 상 모 한림의대 한림대학교 동탄성심병원 / 내분비대사내과

폐경후 여성 골다공증의 약물 치료
- An Endocrine society clinical practice guideline 25

이 지 영 건국의대 건국대학교병원 / 산부인과

NOGG 2017 guideline 살펴보기: 무엇이 다른가? 28

이 동 윤 성균관의대 삼성서울병원 / 산부인과

골다공증 및 골감소증, 어떻게 치료하는 것이 좋을까?
미국내과학회 최신 가이드라인 31

김 상 일 가톨릭의대 서울성모병원 / 정형외과

AI와 골다공증
- 인공지능을 이용한 골다공증 진단 및 관리의 시대가 도래한다. 34

원 영 준 가톨릭관동의대 국제성모병원 / 내분비대사내과

ISSN 2586-3738



본지는
골다공증전문가와 함께하는
골다공증 전문매거진입니다

골다공증의 최신정보지
Bonejour

골감소증: 질병인 듯, 질병이 아닌 듯



김 영 상

차의과학대 분당차병원 / 가정의학과

- 골감소증은 골밀도 결과가 정상 이하이지만 골다공증 범위에 이르지 않는 골다공증 전 단계를 나타내는 용어이다.
- 골다공증보다 유병률이 높고, 골감소증 범위에서 골절 발생 건수가 더 많으므로 큰 관심을 기울여야 한다.
- 같은 골밀도라도 골절의 위험도를 평가하여 필요한 경우 적극적인 의학적 개입을 통해 골절 위험을 줄일 수 있도록 해야 한다.

서론

골감소증이란 골밀도 검사 결과에서 T 점수가 -1.0에서 -2.5 사이인 경우를 일컫는다. 즉, 젊은 사람 대비 골밀도가 의미 있게 낮지만, 골다공증으로 진단되기 전 단계를 나타낸다. 향후 골대사의 변화에 따라 골다공증으로 진입할 확률이 높은 집단이라 주의 깊은 관찰과 적절한 개입이 필요한 경우이다. 현실적으로는 골감소증 단계에서는 골대사 지표를 평가하거나 골다공증을 예방하기 위해 약물을 투여하는 대부분이 급여 인정을 받지 못하고 있어 임상 의들의 적극적 개입에 어려움이 있는 상황이다.

본론

| 골감소증의 역학과 골절의 빈도 |

2010년 국민건강영양조사 결과에 따르면 연령이 높을수록 골다공증의 유병률이 증가하며 70세 이상의 여성

은 68.5%가 골다공증으로 진단됨을 확인하였다(그림 1). 50세 이상에서 10세 단위로 연령이 증가할 때마다 골다공증이 두 배씩 증가하였다. 한편, 50대 여성에서의 골감소증 유병률은 50%를 넘고 있어 50대의 골감소증 진단자의 상당수가 60대에서는 골다공증으로 편입됨을 추정할 수 있었다.

골감소증 환자에서의 골절 위험도는 예상대로 골다공증 환자보다 낮다. 그러나 골감소증에 해당하는 인구가 골다공증 환자보다 훨씬 많기 때문에 실제 골절이 나타나는 건수는 골다공증 전 단계에서 더 많다는 문제가 있다(그림 2). 따라서 골밀도 값이 골다공증 범위에 들어가지 않더라도 골절의 실제 발생 위험과는 상당한 괴리가 있다. 따라서 골감소증 범위의 대상자라도 골절의 위험을 좀 더 정확히 평가하고 이후의 뼈 상태 변화를 면밀히 관찰할 필요가 있다.

| 골감소증 환자에서 골절 위험도 평가하기 |

과거 연구에서는 상완 골밀도에 따라 골절 위험도가 크게 상승함을 보여주었는데, 이를 연령별로 나누어 분석하게 되면 나이에 따른 골절 위험도 상승이 골밀도 범위에 의한 영향보다 크음을 확인할 수 있었고, 저연령일수록 골밀도와 골절 위험 사이의 관련성이 크지 않음을 알 수 있었다. 결국, 골감소증에 해당하는 인구가 많은 폐경 초 여성에서 골밀도만을 기준으로 골절 위험도를 평가하는 것은 부족할 가능성이 높다.

골다공증의 용어상 정의는 뼈가 약해져 부러지기 쉬운 상태를 의미한다. 다만, 이 정의에 맞추어 질병을 정의

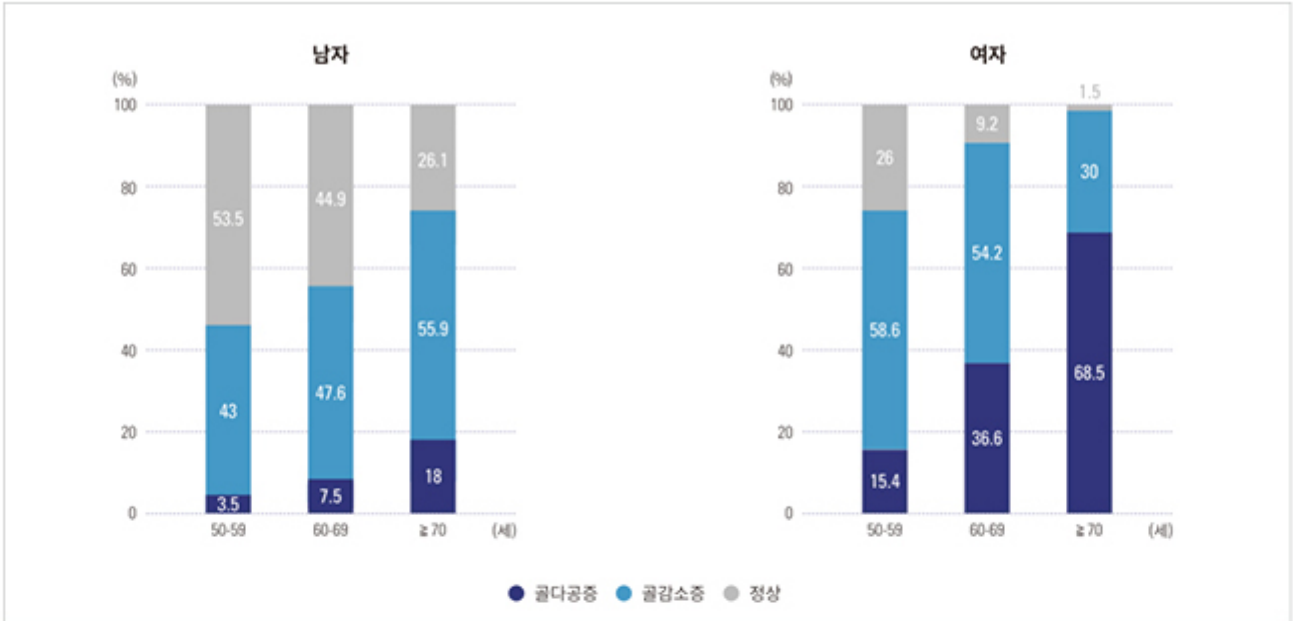


그림 1. 연령에 따른 골다공증과 골감소증의 유병률

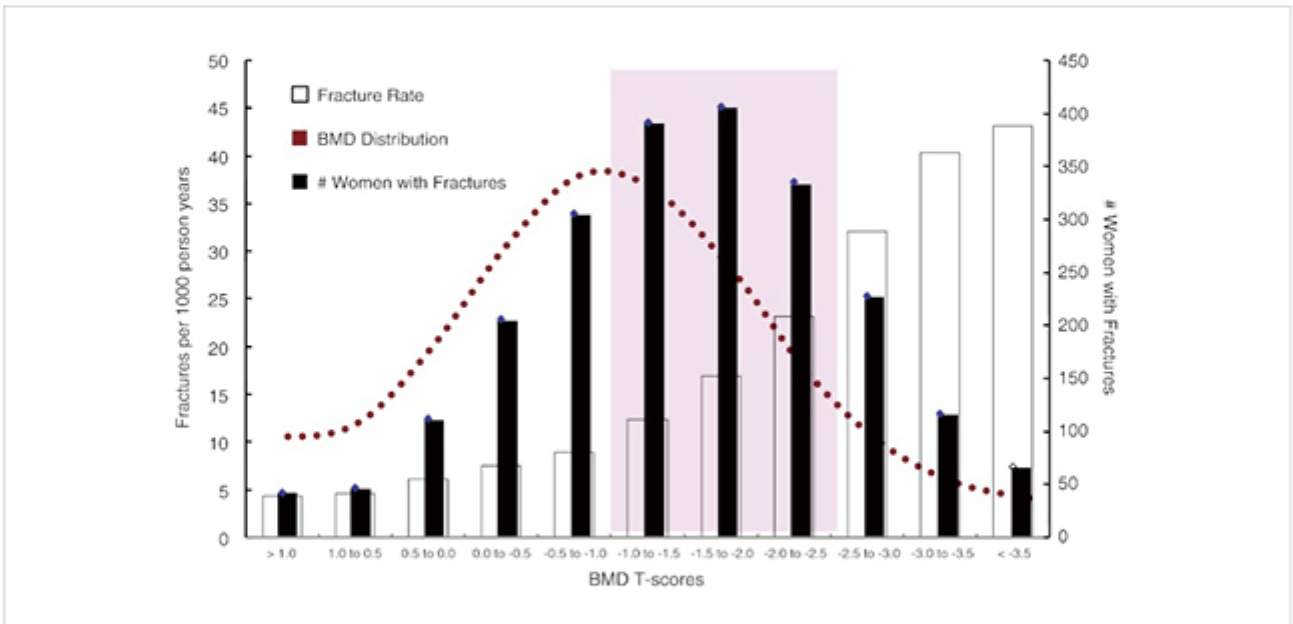


그림 2. 골밀도에 따른 골절 발생 수와 골절률(National Osteoporosis Risk Assessment: NORA)

하기에는 지나치게 모호하므로 골밀도를 평가하여 수치화된 자료들을 이용하여 질병을 손쉽게 진단해 오고 있다. 다르게 생각하면 골절 위험도가 높아도 골밀도가 충분히 낮지 않으면 골감소증으로 인정될 수 있다. 반대로, 이미 골다공증성 골절에 합당한 골절을 경험한 사람이라면 골밀도와 무관하게 골다공증으로 인정해도 실제 용어상 정의에 합당하다고 할 수 있다. 이러한 부분은 현재 국내 약물치료 급여 조건에도 어느 정

도 반영되고 있는 실정이다. 따라서, 골밀도 외에 골절 위험도를 평가할 수 있는 첫 번째 방법은 과거 골절을 확인하는 것이다. 기본적으로 골절 병력 확인과 신체 진찰이 우선되며 필요에 따라 척추 측면 사진을 찍어 볼 필요가 있다. 대표적으로는 고령이거나, 키의 감소가 분명한 경우, 스테로이드의 장기 사용과 같은 문제가 있을 때 우선적으로 평가해 보는 것이 좋겠지만, 척추의 압박골절이 발견되는 사람의 약 2/3는 무증상이

었으므로 척추골절평가의 적용증을 지나치게 철저하게 적용할 필요는 없을 것이다.

많은 단체에서 골절위험도를 평가하기 위한 계산 방식들을 개발해 왔다. 현재 가장 많이 활용되는 방법은 WHO에서 제공하는 골절위험평가(fracture risk assessment tool)이다(그림 3). 환자의 임상정보로 연령, 성별, 체중 등을 포함하고, 위험인자로 과거 골절력, 부모 골절력, 생활 습관, 이차성 요인 등을 포함하여 입력하면 골절 위험도를 계산할 수 있으며, DXA로 측정된 대퇴 경부 골밀도를 포함시켜 더 정밀한 계산값을 제시할 수 있다. 이 계산기는 정보와 지역을 계속 업데이트하고 있으며, 한국인 데이터를 포함하여 한국인에 특화된 골절위험도를 보여주고 있어 편리하게 사용할 수 있다. 미국의 경우 10년간 골반골절의 위험이 3% 이상, 또는 주요 골다공증성 골절의 위험이 20% 이상인 경우 치료를 권고하고 있으나 국내에서의 기준은 아직 명확하지 않고, 국내 치료 가이드라인에서 FRAX를 기준으로 하고 있지는 않다.

최근에는 골절 위험도를 평가하기 위한 영상의학적 평가로 골밀도검사에 덧붙여 미세 구조를 평가하는 방식도 시도되고 있다. 해면골점수(trabecular bone score, TBS)라는 방식인데, DXA 이미지로부터 추출된 미세구조를 점수화하여 FRAX 방정식에 추가 적용하는 방식이다. 기존 FRAX에서 제공하는 기본 점수에 TBS 보정된 골절 위험도를 함께 보여주므로 참고해 볼 수 있을 것이다.



그림 3. WHO fracture risk assessment tool

결론

골감소증은 대개 골밀도를 이용한 검사 결과 정상을 벗어났고, 골다공증에 미치지 못하는 경우들을 일컫는다. 실제 이 그룹에 해당되는 인구는 매우 많아 실제 골절을 경험하는 대상자 수는 오히려 골다공증 범위의 대상자에서 보다 많다. 따라서 임상적으론 골감소증에 지속적으로 관심을 갖고 적극적으로 접근해야 한다. 특히 폐경 초의 여성이라면 골절위험도를 높이는 인자로 골밀도보다 중요한 변수가 많으므로 치료 대상자를 찾아내는 일은 골다공증 환자에서 보다 더 복잡하다. 따라서 골감소증 범위의 사람들의 일부는 환자로 보아야 할 것이고, 일부는 관찰 대상으로 보는 것이 옳은 일일 것이다. 골절위험도가 높은 골감소증 환자에서도 적절한 치료를 할 수 있도록 제도적 제약을 완화할 때, 골절로 인한 환자들의 고통과 사회적 비용을 경감시킬 수 있을 것이다. **Bonejour**

참고문헌

1. 우리나라 50대 이후 성인에서 골다공증과 골감소증 유병률 (2008-2011), 질병관리본부
2. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Archives of internal medicine. 2004 May 24;164(10):1108-12.
3. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. The Journal of clinical investigation. 1988 Jun 1;81(6):1804-9.
4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis international. 2014 Oct;25(10):2359-81.
5. Eriksen EF. Treatment of osteopenia. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2012 Sep;13(3):209-23.
6. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. Journal of bone and mineral research. 1993 Sep;8(9):1137-48.
7. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. Journal of Bone and Mineral Research. 2014 Mar;29(3):518-30.

당신의 뼈는 오늘 안녕하십니까? - 어떤 골감소증을 치료해야 하나?



김 범 택

아주의대 아주대학교병원 / 가정의학과

서론

골다공증성 골절 환자의 70% 이상은 골밀도가 골다공증이 아니다.¹ 그들의 골밀도는 골감소증이거나 심지어 정상이다. 골다공증을 단순히 폐경 후 급격한 골소실의 결과로만 생각하는 기존의 패러다임으로는 이런 현상을 이해하기란 쉽지 않다. 골밀도는 현재 뼈에 존재하는 단위 면적당 미네랄의 양이다. 따라서 이 수치는 뼈가 어떤 과정을 거쳐 현재에 이르렀고 그 미래가 어떨지를 이야기해 주지는 않는다. 의사들은 골밀도라는 단면적인 정보를 가지고 잘 부러질 뼈와 잘 부러지지 않을 뼈를 가려내야 하는 어려운 입장에 처해 있다. 다행히 우리에게 여러 가지 도구들이 주어져 있다. 이들은 골감소증 환자에서 뼈가 약해지는 기전을 살펴보고 골감소증에서 치료가 필요한 경우를 어떻게 가려낼지에 대해 논의하고자 한다.

본론

| 골감소증은 다 다르다(Physiology vs. Pathology in osteopenia). |

일반적으로 골밀도가 감소됨에 따라 골절위험은 기하급수적으로 증가하게 된다. 자연스럽게 골절예방은 골다공증에 관심이 기울어지게 되지만, 실제로 골절은 골감소증이나 정상 골밀도에서 더 많이 이루어지므로² 골감소증 환자들의 일부는 즉각적인 치료가 필요함에도 불구하고 골밀도에 의거해서 치료의 초점에서 벗어나게 된다. 그렇다면 같은 골밀도에서 어떤 뼈가 잘 부러지고 어떤 뼈는 충격에 잘 견딜까? 가장 중요한 요인은 골의 미세구조의 차이일 것이다.

최근까지도 DXA 골밀도는 골감소증 환자에서 조차 골절 위험을 예측하는 데 가장 중요한 도구였다. 같은 골감소증이라고 하더라도 골밀도에 따라 골다공증으로 발전되는 속도는 달라서 골밀도가 -1.01에서 -1.49인 군은 10%가 골다공증이 되는 데 17년이나 걸리지만, 골밀도가 -2.01에서 -2.49인 군은 불과 1년밖에 걸리지 않는다.³ 그러나 골밀도 자체는 골절위험을 설명해 주는 데에는 한계가 분명하다. 골밀도가 골절위험을 설명하는 정도는 나이에 따라 차이가 매우 크다.⁴ 일반적으로 젊은 연령에서 골밀도는 골절위험과 관련이 적은 반면, 높은 연령에서는 상관성이 높아진다. 게다가 50세 미만에서 낮은 골밀도는 골절과 관련

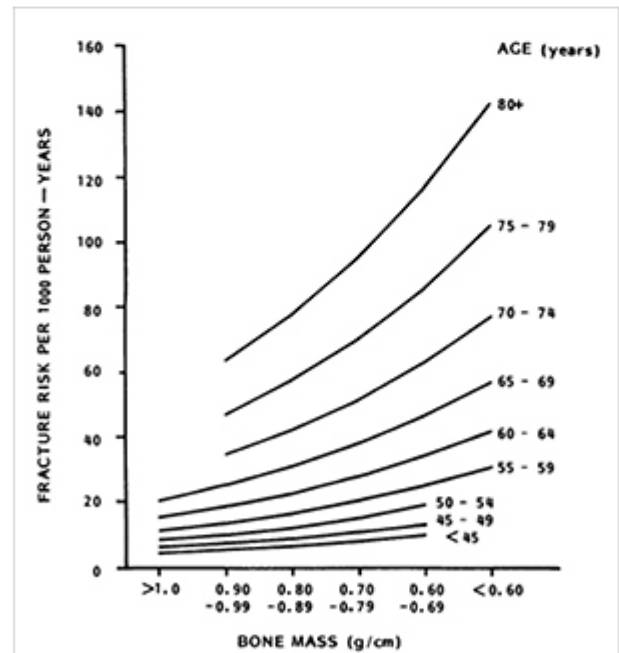


그림 1. 연령별 골밀도에 따른 골절 위험의 증가 4) 젊은 연령이나 정상 골밀도 혹은 골감소증에서 골밀도는 골절예측 능력이 떨어진다.

이 없었지만, 70~80대에서는 골밀도가 정상이어도 골절 위험은 높았다. 더 큰 문제는 정상 골밀도나 골밀소 중에서 골밀도는 골절예측 능력이 떨어진다는 것이다.

이런 이유로 여러 임상 지표들을 이용하여 골절위험을 예측하는 FRAX(Fracture Risk Assessment Tool)이 개발되었으나 사용이 번거롭고 골절 위험 예측에 중요한 인자들 - 예로 낙상 등의 지표가 빠져 있으며 추적 관찰 시 골절 위험의 변화를 예측할 수 없는 등 제약이 많아 우리나라에서는 널리 사용되지 않고 있다.

최근 기술의 눈부신 발전으로, 그동안 동물실험에서만 사용되었던 마이크로 단층촬영(microCT)을 이용한 골의 미세구조 측정이 임상적으로도 각광을 받고 있다. 단면 연구에 따르면, 골감소증이 있는 여성을 대상으로 microCT를 실시해 본 결과, 골절이 있었던 환자와 골절이 없었던 정상인은 미세구조가 차이가 있었다.³ 피질골의 다공성(porosity)이 증가하였고 소주골의 면적도 크게 감소하였던 것이다. 골소증환자에서 골밀도는 골절 위험을 예측하지 못하였고 정상 골밀도 환자에서는 오히려 역의 상관관계를 가지고 있었으나 다공성 증가와 골밀도를 같이 감안했을 때는 특히 골감소증 환자에서 골절 위험의 증가를 뚜렷히 관찰할 수 있었다(그림 2).

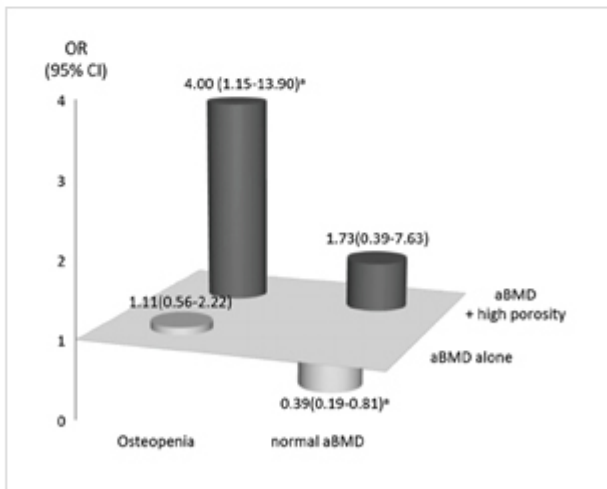


그림 2. 골감소증 환자에서 골밀도와 다공성 증가(high porosity)를 이용한 골절위험 평가⁵ 골감소증과 정상에서 골밀도는 골절을 예측하지 못한다. 그러나 다공성 증가를 반영하자 골감소증에서 골절 위험 예측이 현저히 향상되었다.

폐경이 되면 피질골이 마치 구멍이 숭숭 뚫린 엿가락 같이 다공성이 증가하는 이유는, 피질골은 소주골과 달리 모든 표면에서 동시에 골소실이 생기는 것이 아니고, 뼈에 혈액을 공급하는 하보시안 관(Harvosian Canal)을 중심으로 골소실이 일어난다 보니 하보시안 관이 커져서 구멍처럼 보이는 것이다. 이런 피질골의 다공성 증가는 골밀도와는 상관없이도 장골(long bone)의 골절 위험을 증가시킨다. 부갑상선 호르몬제 사용시 대퇴골 골절이 감소하지 않는 이유도 부갑상선 호르몬제가 골재형성을 촉진하여 피질골의 다공성을 증가시키기 때문으로 생각되고 있다.⁶

최근의 전향적 연구들은 골감소증 환자에서 피질골의 다공성(porosity)과 소주골의 골소실 등 미세구조의 변화가 골절위험을 증가시킨다는 증거를 제시하였다.⁷ 나아가 피질골의 다공성과 소주골의 골량감소를 정량화하여 Structural Fracture Score(SFS)를 개발하였다. 이를 기반으로 프랑스의 OFELY 연구 코호트(1039명)와 QUALYOR 연구 코호트의 골감소증 환자에서 골절이 있었던 사람과 골절이 없는 사람을 비교한 결과, SFS는 골절 예측면에서는 FRAX보다 낮고 골밀도와 동등하거나 나은 결과를 보였다. 그러나 실제 임상에 적용하기 위해서는 좀 더 추가적인 연구가 필요할 것이다.

| 골감소증에서 미세 골구조를 망가뜨리는 인자들(Factors deteriorating Microarchitecture in Osteopenia) |

그렇다면 이런 미세 구조의 이상을 만드는 원인은 무엇일까? 첫째는 나이이다. 나이는 뼈의 미세구조에 영향을 미치는 가장 강력한 인자이다. 특히 피질골의 다공성 증가는 폐경 후 골소실 기간과 밀접한 관련이 있으므로 같은 골밀도라고 하더라도 나이에 따라 피질골의 다공성은 차이가 있고⁸ 이는 특히 장골의 골절 위험과 밀접한 관련이 있다.

이런 피질골의 다공성과 소주골의 소실은 같은 골밀도라도 골절 위험은 나이에 따라 달라지는 이유 중의 하나가 될 수 있을 것이다. 나이는 골절위험을 예측할 수

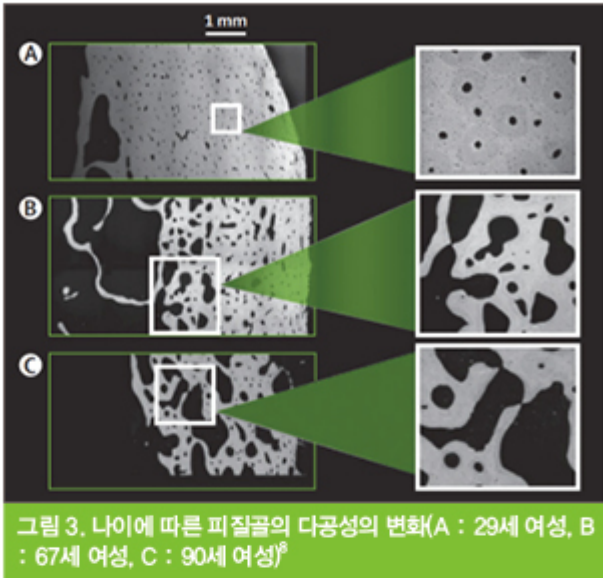


그림 3. 나이에 따른 피질골의 다공성의 변화(A : 29세 여성, B : 67세 여성, C : 90세 여성)⁸

있는 중요한 인자이다.

기존의 골절이 있었다는 것만큼 골의 미세 구조가 망가졌다는 것을 잘 보여주는 증거는 없을 것이다. 이전 골절의 존재는 골절위험을 크게 증가시켰고 그것은 정상이나 골감소증에서나 모두 같았다.¹

스테로이드의 장기간 사용은 에스트로겐 결핍으로 인한 미세 골구조 이상과 비슷한 이상을 뼈에 일으킨다.⁹ 스테로이드 유발성 골다공증 환자는 피질골의 다공성 증가와 소주골의 소실 및 미세 구조 이상을 동반하여 쉽게 골절을 일으킨다. 그러나 류마치스 관절염의 경우는 피질골의 다공성 증가를 골막하 골 성장(Periosteal bone apposition) 어느 정도 보상하여 스테로이드의 장

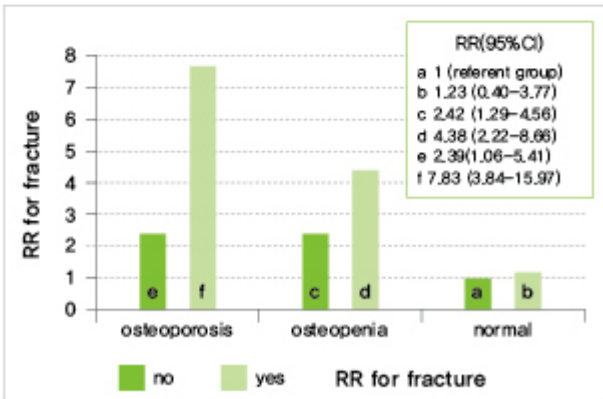


그림 4. 골감소증 환자에서 기존 골절의 유무에 따른 골절위험의 차이¹

기간의 투여보다는 골절물에는 영향을 적게 주는 것 같다.¹⁰ 저체중과 영양실조도 폐경과 비슷하게 피질골의 다공성과 소주골의 소실을 악화시킨다.¹¹

| 잘 부러지는 골감소증 뼈를 골라내는 법(How to discriminate Fragile bone in Osteopenia) |

FRAX은 원래 골다공증 환자가 아닌 골감소증 또는 정상 골밀도를 가진 집단에서 골절 위험이 높은 환자들을 선별하여 치료하기 위해 개발되었다. 그러나 FRAX에는 앞에서 서술한 바와 같이 많은 한계가 존재한다. 특히 특이도는 매우 높지만, 민감도가 매우 낮아¹² 대개의 골절 위험군을 놓치게 된다. 메타분석 결과에 따르면, 주요 골다공증 골절의 10년 위험 20%를 기준으로 민감도는 10.25%, 특이도는 97.02%, 고관절 골절 위험 3%를 기준으로 민감도는 45.70%, 특이도는 84.70%로 주요골다공증 골절의 90%, 고관절 골절의 절반 이상을 놓치게 되는 것이다. 게다가 FRAX에는 빠져있지만, 골절 위험 계산에는 중요한 요소들이 너무 많다. 예를 들어 일반적으로 2형 당뇨병 환자는 골밀도가 높음에도 불구하고 골절 위험이 높아 골밀도가 골절을 예측해 주지 못하고 FRAX에도 당뇨병은 빠져 있다. 그러나 microCT로 살펴보면 2형 당뇨병 환자에서 미세 골구조의 이상은 뚜렷이 관찰할 수 있다. 대조군에 비해 2형 당뇨병환자는 소주골의 골밀도는 10% 정도 높았지만, 피질골의 다공성은 오히려 증가되어 골절 위험을 증가시키는 것으로 나타났고 이런 경향은 체중 부하가 이루어지는 경골보다는 체중 부하가 되지 않는 손목에서 더 뚜렷하게 나타났다.¹³ 골감소증이 있는 환자에서 제2형 당뇨병이 있으면 골절 위험은 증가하지만, FRAX는 이를 반영할 수 있는 항목이 없다. 골밀도는 앞에서 언급한 바와 같이 단독으로는 골감소증에서 골절 위험을 예측하지 못하지만, 최근에는 DXA로 촬영된 영상을 재분석하여 소주골의 골구조를 평가하는 TBS(Trabecular Bone Score)가 골밀도와 무관하게 골감소증환자에서 골절위험을 잘 예측해 주는 것으로 보고되었다.¹⁴ microCT는 골의 미세구조를 가장 잘 보여주지만, 비용이 매우 비싸고 시간이 오래 걸리며 정확한 측정을 위한 기술적 난이도가 높아 아직 임

상에 응용하기까지는 시간이 걸릴 것으로 사료된다. 역설적으로 현재까지 임상에서 골감소증 환자에서 골절위험을 가장 정확하게 예측할 수 있는 수단은 경험 많은 의사의 정확한 문진과 진찰이다. 특히 낙상의 문진과 걸음걸이에 대한 관찰은 FRAX의 약점을 보완해 줄 수 있다.

결론

골감소증에 해당되는 골밀도를 가진 사람들은, 골절 위험이 전혀 없는 단순히 낮은 최대골량(Peak bone mass)를 가진 사람부터 미세 골구조의 변화 특히 피질골의 다공성 증가로 골절이 일어나기 직전의 환자까지 매우 다양한 골절 위험을 가진 환자군이다. 의사는 골밀도, TBS, FRAX, microCT 등 다양한 도구를 사용하여 골감소증 환자에서 골절위험을 평가할 수 있지만, 현재로서 가장 중요한 도구는 의사의 경험과 통찰이다. 그런 이유로 의사는 환자가 진료실에 걸어 들어오는 걸음걸이, 상세한 문진과 다양한 검사를 통해 종합적 판단에 의거하여 골감소증 환자라도 과감하게 골절 예방 치료를 시작할 수 있어야 한다. **Bonejour**

참고문헌

1. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, et al. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17:1404-9.
2. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. 2001;286(22):2815-22
3. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, et al Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med*. 2012;366(3):225-33.
4. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest*. 1988 Jun;81(6):1804-9.
5. Bala Y, Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, et al. Cortical porosity identifies women with osteopenia at increased risk for forearm fractures. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1356-62.

6. Zebaze R, Takao-Kawabata R, Peng Y, et al. Increased cortical porosity is associated with daily, not weekly, administration of equivalent doses of teriparatide. *Bone*. 2017;99:80-84.
7. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, et al. Cortical and trabecular bone micro-architecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34-43.
8. Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Bohte A et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010; 375(9727):1729-36.
9. Kalpakcioglu BB, Engelke K, Genant HK. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 2011;48(6):1221-31.
10. Aeberli D, Schett G. Cortical remodeling during menopause, rheumatoid arthritis, glucocorticoid and bisphosphonate therapy. *Arthritis Res Ther* 2013, 15:208 - 14
11. Faje AT, Karim L, Taylor A, et al. Adolescent girls with anorexia nervosa have impaired cortical and trabecular microarchitecture and lower estimated bone strength at the distal radius. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1923-9.
12. Jiang X, Gruner M, Trémollières F et al. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2017;99:20-25.
13. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 ;95(11):5045-55
14. Ripamonti C, Lisi L, Buffa A et al. The Trabecular Bone Score Predicts Spine Fragility Fractures in Postmenopausal Caucasian Women Without Osteoporosis Independently of Bone Mineral Density. *Med Arch* 2018;72(1):46-50.

골감소증은 약이 소용 없다고? - 약제별 골감소증에 대한 효과 정리



이 동 옥
국립암센터 / 산부인과

“ 골감소증 환자에서의 적극적인 약물치료가 골절을 예방하고 비용-효과적이라는 연구 결과들이 발표되고 있다. 앞으로는 골감소증 환자도 골절의 위험이 높은 경우 적극적인 치료가 필요하다. ”

서론
2000년대 초반만 해도 각종 골다공증 치료 약제를 골감소증 환자에 사용하는 것은 비용-효과적 (cost-effectiveness)이지 못하다는 분석이 많았다. 하지만 최근에는 약제 비용이 감소하고 이들 환자에서의 골절의 빈도가 무시할 수 없다는 현상이 인식되면서 적극적인 치료가 권장되고 있다. 이에 각 약제가 어떠한 데이터를 제시하고 있는지 알아보려고 한다.

본론
| 졸레드로네이트 |
졸레드로네이트는 2018년 NEJM에 65세 이상 여성으로 골반(total hip) 혹은 대퇴경부(femur neck) 골밀도에서 골감소증을 보이는 환자 2,000명을 대상으로 6년간 무작위 이중맹검 연구를 시행하였다. 1,000명은 위약을, 1,000명은 졸레드로네이트 5mg을 18개월 간격으로 투약하였는데 환자들의 특성은 표 1. 과 같다.

이 연구 결과 골감소증 환자에서의 졸레드로네이트 치료는 취약골절을 유의하게 감소시키고 비척추골절, 증상이 있는 골절을 모두 감소시켰다(그림 1).

표 1. Characteristics of the trial participants at baseline (Modified from Reid IR, et al.¹⁾)

Characteristic	Placebo (N = 1000)	Zoledronate (N=1000)
Age — yr	71±5.1	71±5.0
Height — cm	160.4±5.8	160.7±5.8
Weight — kg	69.2±12.2	69.1±12.5
Body-mass index †	26.9±4.7	26.8±4.6
Dietary calcium intake — mg per day	882±388	871±360
History of nonvertebral fracture after 45 yr of age — no. (%)‡	238(23.8)	237(23.7)
Prevalent vertebral fracture — no.(%)¶	126(12.6)	137(13.7)
Median 10-year risk of osteoporotic fracture (IQR) — %	12(9–15)	12(9–16)
Median 10-year risk of hip fracture (IQR) — %	2.3(1.5–3.8)	2.4(1.5–3.9)
Bone mineral density — g/cm ²		
Lumbar spine	1.08±0.14	1.07±0.13
Total hip	0.85±0.08	0.85±0.08
Femoral neck	0.81±0.07	0.81±0.07
Total body	1.06±0.07	1.06±0.07
Bone density T score		
Lumbar spine	-0.87±1.16	-0.91±1.12
Total hip	-1.24±0.60	-1.27±0.59
Femoral neck	-1.63±0.47	-1.64±0.47
Total body	-0.80±0.90	-0.81±0.86
Current smoker — no. (%)	33(3.3)	23(2.3)

† Ethnic group was reported by the participant.
 ‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.
 § Nonvertebral fracture excludes fractures of the skull, face, mandible, hands, and feet.
 ¶ The fracture was assessed by radiography as grade 2 or 3 on the Genant grading scale (grades range from 0 to 3, with higher grades indicating greater severity).

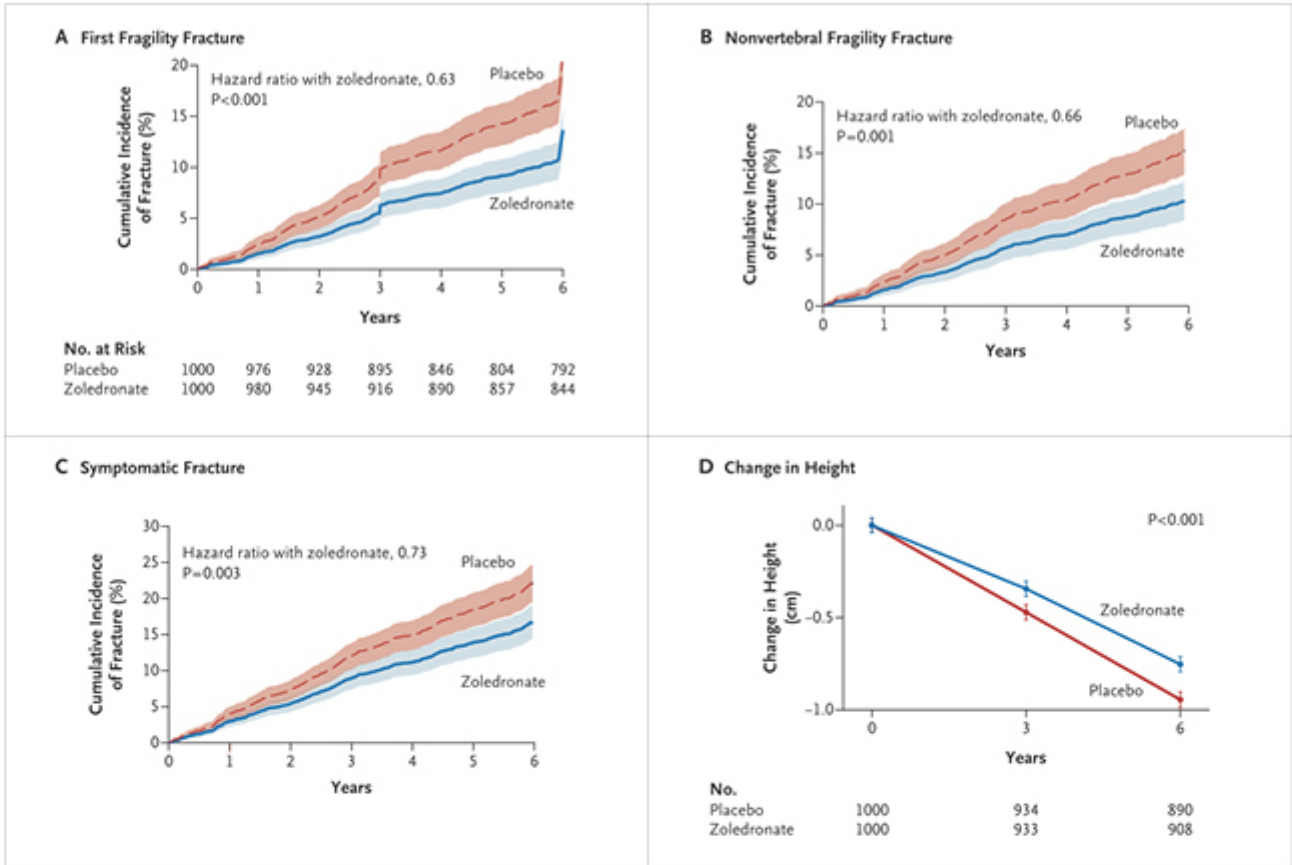


그림 1. Cumulative incidence of fractures and change in height after treatment of zoledronate in women with osteopenia (Reid IR, et al. ¹⁾)

표 2. Overview of fracture data at 6 years (Reid IR et al. 1)

Fracture Category	Placebo (N = 1000)			Zoledronate (N = 1000)			Hazard Ratio with Zoledronate (95% CI)
	Fractures	Fractures per 1000 Woman-Yr (95% CI)	Women with Fracture	Fractures	Fractures per 1000 Woman-Yr (95% CI)	Women with Fracture	
	no.		no.	no.		no.	
Fragility*	227	38.5 (33.8–43.8)	190	131	22.1 (18.5–26.1)	122	0.63 (0.50–0.79)
Symptomatic †	276	46.9 (41.6–52.6)	214	185	31.2 (26.9–35.9)	163	0.73 (0.60–0.90)
Vertebral							
Total	64	10.9 (8.4–13.8)	49	25	4.2 (2.8–6.1)	23	0.45 (0.27–0.73)‡
Symptomatic	39	6.6 (4.8–9.0)	34	14	2.4 (1.3–3.9)	14	0.41 (0.22–0.75)
Nonvertebral							
Fragility †	178	30.2 (26.0–34.9)	148	108	18.2 (15.0–21.9)	101	0.66 (0.51–0.85)
Hip	12	2.0 (1.1–3.5)	12	8	1.3 (0.6–2.6)	8	0.66 (0.27–1.16)
Forearm or wrist	68	11.6 (9.0–14.6)	63	38	6.4 (4.6–8.7)	36	0.56 (0.37–0.85)

* This category included nonvertebral fragility fractures (excluding fractures of the toes, metatarsal bones, fingers, metacarpal bones, skull, facial bones, and mandible) and morphometric vertebral fractures.

† This category included symptomatic vertebral fractures and all nonvertebral fractures.

‡ This category excluded fractures of the toes, metatarsal bones, fingers, metacarpal bones, skull, facial bones, and mandible.

§ These data are the odds ratio and 95% CI.

6년간 관찰된 골절 건수는 표 2. 와 같다. 모든 부위에서의 골절이 치료를 한 경우 유의하게 감소하였으며 비척추골절 중 골반골절(hip fracture)만 유의하지 않은 감소를 보였다. 자세히 보면 골절 건수가 위약군 12건, 치료군 8건으로 상대적으로 빈도가 적어 통계적 유의성이 없었을 가능성이 있으며 대상 환자 수를 더 많이 잡았다면 결과가 어떻게 되었을지 아쉬움이 있다.

| 리세드로네이트 |

리세드로네이트는 기존에 발표되었던 연구들인 VERT-NA, VERT-NA 등 4개의 전향적 무작위배정 연구들을 다시 분석한 결과에서 대퇴경부 골밀도가 골감소증 범주에 드는 환자에서 리세드로네이트를 3년간 투약한 경우 309명의 치료군과 311명의 위약군을 비교했을 때 취약골절의 위험이 73% 감소함을 보였다 (RR=0.27, 95% CI; 0.09-0.83).²

분석대상의 평균 연령은 63~65세, 대퇴경부 골밀도는 평균 -1.76에서 -1.84였다(표 3).

척추골밀도가 골다공증 범주에 드는 환자를 제외하고 분석하여도 치료군에서 취약골절은 유의하게 감소하는 결과를 보였다.

| 발록시펜 |

발록시펜은 MORE 연구에서 골감소증 환자만 따로 분

석했을 때 새로운 척추골절을 47% 줄이고 새로운 임상적 척추골절을 75% 감소시키는 효과를 보인 바 있다. 이때 환자들의 평균 연령은 65.2세였으며 3년간 치료시의 결과이다. 비척추골절에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.³

| 여성호르몬 치료 |

여성호르몬을 사용했을 때 결과를 분석한 대규모 무작위배정 이중맹검 연구인 WHI 연구에서 여성호르몬 치료는 척추골절을 34%, 골반골절을 34% 유의하게 감소시키는 결과를 발표한 바 있다. WHI 연구는 호르몬 치료 시 심장질환의 위험성 감소를 일차적으로 분석하기 위해 시행된 연구로 당시 골절 등의 결과는 이차적 결과로 분류되어서 실제 대상 환자 중 골밀도를 측정할 경우는 일부였다. 하지만 주목할 점은 이들 환자의 일부만이 골다공증 환자였고 건강한 폐경 여성을 대상으로 이루어진 연구라는 것이다. 에스트로겐-프로게스테론 치료를 한 환자군의 4%만이 골다공증이었고 위약군의 6%만이 골다공증이었으며 치료군의 척추골밀도 T-score는 평균 -1.30±1.39, 위약군은 평균 -1.26±1.42였다. 그럼에도 불구하고 골반골절에서도 유의한 감소를 보인 점은 주목할 만하다.

| 비용-효과(cost-effectiveness) 분석 |

2000년대 초반에는 골감소증 환자에서 골다공증 치료는 비용-효과적이지 못하다는 연구 결과들이 많이 발

표 3. Baseline characteristics of patients with femur neck T-score of osteopenia without prevalent vertebral fractures

	All patients		Excluding lumbar spine T-score (<-2.5 SD)	
	Placebo n = 309	Risedronate 5 mg n = 311	Placebo n = 146	Risedronate 5 mg n = 147
Age (years)	64 (7.5)	64 (7.5)	63 (8.3)	65 (7.0)
Femoral neck T-score	-1.84 (0.396)	-1.85 (0.406)	-1.77 (0.418)	-1.76 (0.398)
Height (cm)	159.8 (6.92)	159.8 (6.05)	160.6 (6.14)	160.4 (6.32)
Weight (kg)	65.9 (11.92)	66.8 (11.19)	69.8 (12.91)	69.6 (12.27)
BMI (kg/m ²)	25.9 (4.54)	26.2 (4.36)	27.2 (5.1)	27.1 (4.78)
Patients with prevalent OP-related nonvertebral fractures	56 (18%)	59 (19%)	34 (23%)	31 (21%)

표되었으나 최근에는 약가 인하, 고령화 진행 등으로 인해 달라지는 추세이다. 탈록시펜의 경우 치료 시 골다공증성 골절뿐 아니라 유방암도 감소하고 부작용으로 색전증이 증가하는 점을 감안해도 골감소증 환자에서 치료를 하는 것이 비용-효과적이라는 분석이 있다.⁴ 비스포스포네이트와 같은 약제에서도 비슷한 결과가 발표되고 있으며 국내 분석에서도 탈록시펜이나 리세드로네이트를 사용했을 경우 T-score -2.0에서 -2.4인 환자에서 치료를 시행하는 것이 경제적으로 이익인 것을 발표한 바 있다.⁵

결론

위에서 언급한 연구 결과들은 골절 예방 효과를 입증한 약제들이고 알렌드로네이트의 경우 골밀도 증가 효과를 보이기도 하였다. 최근 골감소증 환자를 대상으로 한 연구 결과들이 계속 나오고 있는 만큼 골감소증 환자에 대해 관심을 가지고 예방적 치료를 적극적으로 실시하는 것이 바람직하다. [Bonejour](#)

참고문헌

1. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med* 2018;379:2407-16.
2. Siris Es, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporosis Int* 2008;19:681-6.
3. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs Jr RW, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Bone* 2003;33:293-300.
4. Meadows ES, Klein R, Rousculp MD, Smolen L, Ohsfeldt RL, Johnston JA. Cost-effectiveness of preventative therapies for postmenopausal women with osteopenia. *BMC Womens Health* 2007;17:6.
5. Kwon J, Park H, Kim YJ, Moon S, Kang H. Cost-effectiveness of pharmaceutical interventions to prevent osteoporotic fractures in postmenopausal women with osteopenia. *J Bone Metab* 2016;23:63-77.

골감소증 가이드라인을 비교해 봅시다



이 시 훈

가천의대 / 내분비대사내과

서론

골다공증은 뼈의 강도가 약해져서 쉽게 골절되는 골격계 질환으로 뼈의 강도는 뼈의 양과 질에 의해서 결정된다. 이 중 뼈의 질에 영향을 주는 요소로는 뼈의 구조, 교체율, 무기질화, 미세 손상 등이 있는데, 현재까지는 뼈의 질을 전체적으로 평가할 만한 만족스러운 지표가 없기 때문에 골다공증의 진단에는 뼈의 양을 측정하는 골밀도를 주로 이용하게 된다. 임상에서 사용되는 골밀도 측정 방법으로는 이중에너지 X-선 흡수계측법(DEXA)이 가장 광범위하게 사용되고 있으며, 그 외에도 정량적 컴퓨터 단층촬영법(QCT), 초음파 등의 여러 방법으로 진단할 수 있다. 대부분의 병원에서 DEXA로 골밀도를 측정하는데, 척추나 대퇴골 부위에 삽입물(implant)이나 이전에 시행 받은 골 시멘트가 삽입되어 해당 부위의 골밀도 측정이 어려운 경우에는 정량적 전산화 단층 촬영(QCT)을 이용하기도 한다. DEXA는 방사선이 인체를 투과할 때 투과 조직에 따른 방사선 투과율(흡수량)의 차이를 응용한 방법이며 연조직을 투과하는 저 에너지와 골조직을 투과하는 고에너지의 방사선을 이용하는데, 이를 평가하는데 T점수와 Z점수를 이용하게 된다. T점수(T-score)는 특정인의 골밀도와 같은 집단 젊은 성인의 정상 최대 골밀도와의 차이를 정상 골밀도 값의 표준편차로 나누어 얻어지는 수치로 건강한 젊은 성인과의 차이를 뜻한다. 이에 비해 Z점수(Z-score)는 특정인의 골밀도와 성별과 나이를 연계시킨 정상 평균값과의 차이를 동일 연령대의 정상치의 표준편차로 나뉘어서 나타내는데, 같은 연령대의 성인들과의 골밀도 평균치와의 차이를 뜻한다. 폐경 이후의 여성과 50세 이상의 남성에서는 T점

수에 따라 골다공증을 진단하고 소아, 청소년, 폐경 전 여성과 50세 이전 남성에서는 T점수 대신 Z점수를 사용한다. 세계보건기구가 제시한 진단 기준을 살펴보면, T점수가 -2.5 이하이면 골다공증, -1.0에서 -2.5 사이이면 골감소증으로 진단한다. Z점수가 -2.0 이하이면 '연령 기대치 이하'라고 정의하며 이 경우 특정 원인에 의한 이차성 골다공증의 가능성을 고려해야 한다. T점수가 -2.5를 기준으로 골다공증과 골감소증이 이분법적으로 나뉘는 것은 아니고, 질환의 연속선 상에 있는 것으로 이해할 수 있다. 골밀도가 감소함에 따라 골절 위험도가 증가하는 것은 사실이나 실제 인구의 분포를 고려했을 때 골감소증의 범주에 해당하는 환자가 월등히 많고, 골절 빈도의 절대수가 골감소증의 범주에 해당하는 환자에서 발생했다는 연구 결과를 토대로 골감소증의 관리 및 치료에 많은 관심이 집중되고 있고, 관련 교과서나 각 유관 연구단체 등에서 제시하는 가이드라인을 비교해 보고자 한다.

본론

| 대한골대사학회 골다공증 진료지침 |

2020년 발간된 대한골대사학회 골다공증 진료지침을 참조해보면, 골밀도 검사상 골감소증 범위에 해당되는 폐경 후 여성 및 50세 이상 남성의 경우 적절한 칼슘 및 비타민D의 보충, 적절한 체중부하 운동, 근력운동, 금연, 절주, 낙상방지 등의 일반적인 치료지침과 더불어 과거의 기타 골절력, 골절위험이 증가된 이차성 원인이 있는 경우, 국제보건기구(WHO)에서 제시한 10년 내 대퇴골절의 위험도가 3% 이상인 경우에 약물치료를 권고하고 있다. FRAX 모델을 이용하는 경우 임상적 척

추, 전완, 상완골을 포함하는 주요 골다공증 골절 위험도가 일본은 15%, 미국은 20% 이상의 경우로 정의되어 있으나 우리나라의 경우 일치된 의견이 제시될 때까지는 단지 참고 사항에 그치고 있는 실정이다. WHO 골절 위험 평가모델의 포함된 위험인자로는 연령, 성별, 체질량지수, 과거 골절력, 부모 대퇴골절 병력, 흡연, 류마티스 관절염, 이차성 골다공증, 음주, 골밀도 등이 있다. 약물치료 기간은 정해진 바가 없으며, 약제별로 초기 일정 기간 치료 후 포괄적인 위험평가를 해야 하고 모든 환자에게 획일적인 권고사항은 없고, 치료 기간은 개별화해야 한다고 기재하고 있다. 골감소증에서 사용할 수 있는 약제는 칼슘제, 여성호르몬제, SERM 제제, 비스포스포네이드 제제 등이 있으나(표 1), 국내 건강보험 급여 기준에서 골감소증에는 칼슘 및 여성호르몬제만 급여가 인정되고, 그 외의 약제에 대해서는 골다공증성 골절이 있는 경우에만 급여가 인정되어 있어 실제 사용에 한계가 존재하는 실정이다. 특히 현행 급여 기준에서는 골다공증 치료제 투약 중이던 환자의 골밀도 T점수가 -2.5 이상으로 개선된 경우 급여 적용의 불가로 골다공증 치료를 중단해야 하고, 다시 -2.5 이하로 떨어져야 치료 재개가 가능하도록 되어 있어 꾸준한 치료를 유지하는 데 현실적인 벽이 되는 경우가 있다.

특히 최근 사용이 증가하고 있는 항 RANKL 항체인 데노수맙의 경우 골밀도의 개선 효과가 우수하지만, 중단 시 골밀도의 감소가 두드러지는 특성을 가진 약제의 경우 보험 급여의 중단 때문에 치료를 지속함으로써 기대되는 골밀도의 꾸준한 증가 효과를 기대할 수 없고 척추 골절의 위험이 증가하는 어려움에 봉착하는 경우가 있어 이에 대한 해결책이 필요할 것으로 생각되어 진다.

| 2014년 National Bone Health Alliance (NBHA) Working Group 치료권고안 |

폐경 후 여성과 50세 이상 남성에서 개별 추후의 골절에 대한 위험이 증가해 있을 때 골다공증으로 진단해야 한다고 권고하고 있다. 더불어 골밀도검사 상 골감소증 범주에 해당되더라도, 저손상 대퇴골 골절, 척추 골절, 근위 상완, 골반, 때때로 원위부 전완 골절 등이 있는 경우 골다공증으로 진단해야 한다고 주장하고 있다. 마지막으로 FRAX를 기반으로 골절의 위험도가 높은 경우 골다공증으로 진단되어야 한다고 기재하고 있다.

| 2015년 National Osteoporosis Foundation(NOF) 치료 권고안 |

대퇴골 골절 및 임상적 혹은 무증상 척추골절이 있는

표 1. 폐경 후 여성 골다공증 예방(골감소증) 국내 승인 약제

계열	성분	대표제품	용량	용법
칼슘제	Calcium ± Vit.D ₃	디카맥스 1000정	제품별 용량 상이	1일 2~4회 분복
HRT	Estrogen ± Progestogen	안젤릭정	제품별 용량 상이	1일 1회
	Tibolone	리비알정	2.5mg	1일 1회
SERM	Raloxifene	에비스타정	60mg	1일 1회
	Raloxifene + Vit.D ₃	라본디 캡슐	60mg + 800 IU	1일 1회
	Bazedoxifene	비비인트정	20mg	1일 1회
	Bazedoxifene + Vit.D ₃	바디본정	20mg + 800IU	1일 1회
BP	Risedronate	악토넬정 5mg	5mg	1일 1회
		악토넬정 35mg*	35mg	1주 1회
		악토넬정 150mg	150mg	1개월 1회
	Risedronate + Vit.D ₃	리세넥스플러스정	35mg + 5600IU	1주 1회
		리세넥스엠정	150mg + 30000IU	1개월 1회
	Zoledronate	대웅졸레드론산주	5mg/ml	18개월 1회

*출처: 식약처 의약품안전나라 의약품정보시스템

경우, 대퇴골 경부, total hip, 혹은 요추골의 골밀도가 -2.5 이하인 경우, 그리고 폐경 후 여성과 50세 이상의 남성에서 대퇴골 경부, total hip, 혹은 요추골의 골밀도가 -1.0 이하이고 2.5 이상인 골감소증에 해당하는 경우, WHO에서 제시한 10년 내 대퇴골절의 위험도가 3% 이상인 경우 혹은 FRAX를 기반으로 10년 내 주요 골다공증 관련 골절 위험도가 20% 이상인 약물치료의 시작을 권고하고 있다.

| 2017년 American College of Physicians(ACP) 치료 권고안 |

65세 이상의 골절에 대한 고위험군인 골감소증 환자의 치료 여부는 환자의 선호, 골절 위험도, 약제의 장단점 및 비용 등을 충분히 상의하여 치료의 여부를 결정해야 한다고 권고하고 있고, 리세드로네이트가 골감소증 여성환자에서 골절 위험도를 감소시킬 수 있다고 제시하고 있다.

| 2020 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 치료권고안 |

대퇴골이나 척추에 골다공증성 골절력을 가지고 있는 골감소증 환자 혹은 저골량 환자에서 약물치료를 강력히 권고하고 있다. 또한 골밀도 T점수가 -1.0에서 -2.5 사이에 해당하고 미국의 경우 FRAX나 TBS로 보정한 FRAX상 10년 내 주요 골다공증성 골절의 발생 위험도가 20% 이상이거나 10년 내 대퇴골 골절의 위험도가 3% 이상일 때, 그리고 각 나라별로 해당하는 위험도 수치 이상일 때 약물치료를 강력히 권고한다.

| 해리슨 내과학 교과서 20판 |

세계에서 가장 널리 읽히고 내과학 교과서의 표준으로 간주되는 해리슨 내과학 교과서에는 많은 진료지침을 종합했을 때 T점수가 -2.5 이하인 골다공증 진단기준에 해당하는 환자에서 약물치료를 고려해야 한다고 기술하고 있다. 특히, 골밀도가 골다공증의 범주에 해당되는 않는, 즉 골감소증에 해당되는 폐경 후 여성에서 골절에 대한 위험도가 높은 경우 약물치료를 고려하라고 기재되어 있는데, 연령, 골절력, 고관절골절의 가족력,

저체중, 흡연, 과도한 음주, 스테로이드 사용, 류마티스 관절염 등의 위험인자와 골밀도를 종합하여 5년 내지 10년 동안 골절 발생 가능성을 평가하는 것이 중요하다고 강조하고 있다. 치료에 대한 역치는 비용효과 분석을 기반으로 결정되어야 하지만 미국의 경우 대략 연 1%의 골절 위험도에 해당할 것이라고 되어 있다.

결론

골감소증 및 골다공증 치료의 최종 목표는 골절의 예방이기 때문에 골밀도의 T점수 기준으로만 평가하는 현행 건강보험 급여기준으로는 골절의 고위험 환자의 골절 위험을 줄이는데 현실적인 한계가 있다. 이로 인해 골절로 인한 막대한 사회적 비용 손실과 환자의 사망까지 이어질 수 있다. 따라서, 골손실이 심화되기 이전부터 즉, 골감소증 범주에 있는 환자부터 적극적인 치료의 필요성이 강조되고 있다. 이를 위해서는 골다공증 환자 및 골절을 동반한 골감소증 환자뿐 아니라 골절 고위험 골감소증 환자도 FRAX를 이용한 골절 위험도 평가 및 개별 골절 위험요소를 고려하여 치료가 행해질 수 있도록 보험 급여 기준을 개정해야 할 필요성이 제기되고 있고, 현 정부의 보장성 강화 정책 기조와 맞물려 골감소증 환자의 골다공증 예방적 약물 투여와 관련하여 리세드로네이트, 졸레드로네이트 등의 비스포스포네이트의 선별적 급여 확대 가능성이 높아지고 있다. Bonejour

참고문헌

1. 대한골대사학회 골다공증 진료지침 2020
2. 보건복지부 고시 제 2018-253호, 골다공증치료제 일반원칙
3. Arch Intern Med 2004;164:1108-1112
4. Osteoporosis Int 2014;25:1439-1443
5. Osteoporosis Int 2014;25:2359-2381
6. Ann Intern Med. 2017;166:818-839
7. Endocr Pract. 2020;26 (Suppl 1):1-44
8. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Ed.

2020년 AACE/ACE 폐경후 여성 골다공증 가이드라인 update!!



홍 상 모

한림의대 한림대학교 동탄성심병원 / 내분비대사내과

2020년 AACE/ACE 골다공증 가이드라인의 가장 큰 변화는 very high fracture risk 환자에서의 romosozumab 추가이며 가이드라인에서는 romosozumab의 치료 기간을 1년으로 제한하고 있으며 이후에는 denosumab 또는 비스포스포네이트와 같은 골흡수 억제제로 전환해 치료를 지속하도록 제안하였다.

서론
골다공증은 삶의 질에 영향을 미치며 그 영향은 의료, 사회 및 경제적 영역에 걸쳐 있어 공중 보건 문제로서의 중요성이 커지고 있다. 따라서 골다공증의 적절한 진단과 치료는 골다공증 골절의 발생을 줄이고 환자의 삶의 질을 개선하는데 매우 중요하다. 이러한 문제를 해결하는 데 있어 가이드라인은 근거 중심의 중요한 정보를 제공하여 임상가가 가장 적절한 판단을 하는 데 도움을 준다. 미국 임상 내분비 학회 (the American

Association of Clinical Endocrinologists; AACE)에 서는 2020년 폐경 후 여성 골다공증의 진단과 치료에 대해서 가이드라인을 발표하였다. 이번 글에서는 2016년 AACE 가이드라인 대비 2020년 AACE 가이드라인에서 바뀐 내용을 중심으로 이야기하겠다.

본론
| 2016년 대비 2020년 가이드라인의 변화점 |

Q1. How Is Fracture Risk Assessed and Osteoporosis Diagnosed?
기존의 2016년 가이드라인에서 50세 이상의 폐경 후 여성에서 골절의 위험을 평가 하고 이에 따라 DXA를 이용하여 골밀도를 측정하고 골다공증을 진단하는 내용에는 2020년 가이드라인에서 큰차이가 없었다. 하지만 추가된 사항으로는 FRAX를 이용하여 골다공증을 진단 시 가능하면 TBS-adjusted FRAX®를 사용하도록 권장하였다. 이는 지난 4년간 TBS의 골다공증 골절 예측에서의 유용성이 여러연구에서 확인된 결과를 반영한 것이다. 추가적 코멘트로는 골밀도 측정으로 T score가 -2.5점 이하로 측정되어 골다공증

표 1. 2020 AACE/ACE 골다공증 진단 기준

Table 6 2020 AACE Diagnosis of Osteoporosis in Postmenopausal Women	
1.	T-score ≤ -2.5 or below in the lumbar spine, femoral neck, total proximal femur, or 1/3 radius
2.	Low-trauma spine or hip fracture (regardless of bone mineral density)
3.	T-score between -1.0 and -2.5 and a fragility fracture of proximal humerus, pelvis, or distal forearm
4.	T-score between -1.0 and -2.5 and high FRAX® (or if available, TBS-adjusted FRAX®) fracture probability based on country-specific thresholds

Abbreviations: AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; FRAX® = fracture risk assessment tool; TBS = trabecular bone score.

이 진단되면 이후 골밀도 측정에서 T score가 -2.5 이상으로 측정되더라도 환자의 골다공증진단은 유지된다고 제시하고 있다. [When the initial diagnosis of osteoporosis is made according to a T-score of -2.5 or below, the diagnosis persists even when a subsequent dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measurement shows a T-score better than -2.5 (Grade B; BEL 4, upgraded by consensus).]

Q2. When Osteoporosis Is Diagnosed, What Is an Appropriate Evaluation?

변화 없음

Q3. What Are the Fundamental Measures for Bone Health?

2020년 가이드라인에서는 지난 가이드라인에서 여러

연구에서 다른 결과를 보였다고 언급된 hip protectors 사용 권장에 대한 내용이 빠졌다.

Q4. Who Needs Pharmacologic Therapy?

2016년 가이드라인에 비해서 2020년 가이드라인에서의 약물치료 대상자의 차이는 없었다. 그러나 약물치료 대상자 군을 지칭하는 명명법에서는 변화가 있었다. 최근 12개월 사이에 골절, 골다공증 약물치료 중 골절이 발생한 환자, 다발성 골절, 골다공증 유발 약물 치료 복용 중 골절(예 : 장기 글루코 코르티코이드), 낙상 위험이 높거나 낙상으로 부상당한 이력, FRAX®에 의한 매우 높은 골절 가능성 예측(주요 골다공증 골절 > 30%, 고관절 골절) 4.5 %) 등이 있는 경우를 very high fracture risk라 명명하였다(2016년에는 higher fracture risk). 그 외 골다공증 환자는 high risk로 명명하였다(2016년에는 moderate risk).

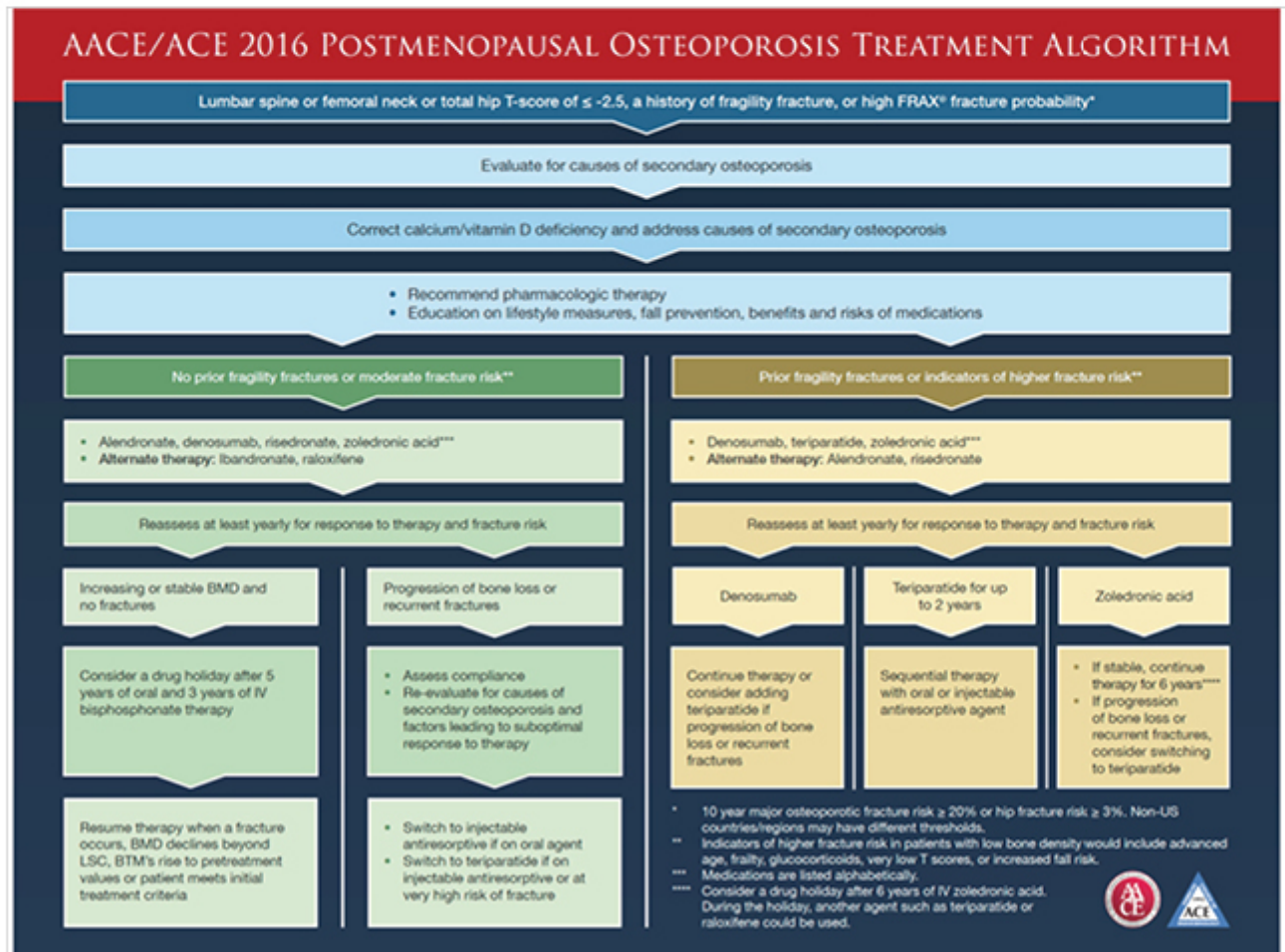


그림 1. 2016년 AACE/ACE 치료 알고리즘

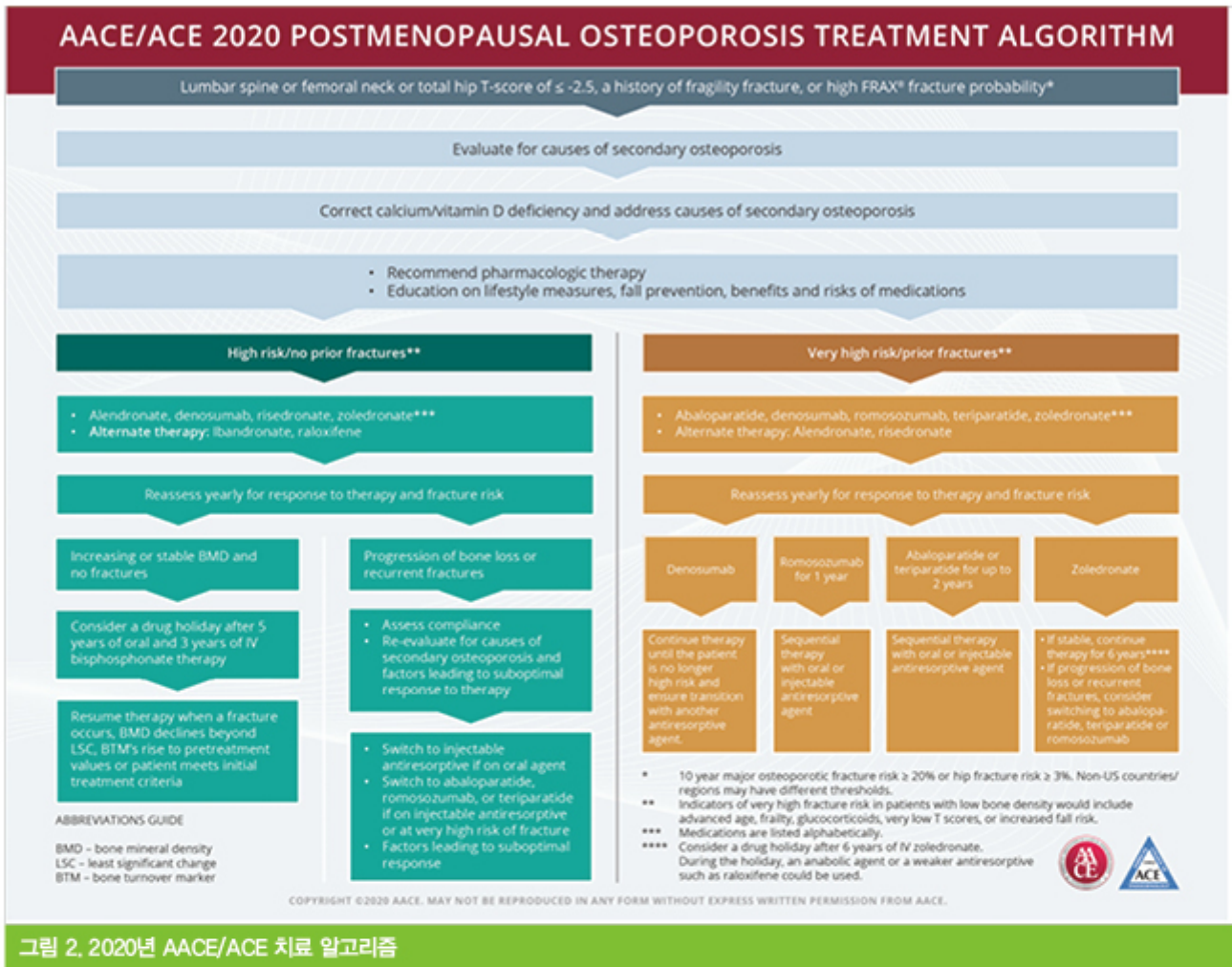


그림 2. 2020년 AAACE/ACE 치료 알고리즘

Q5. What Medication Should Be Used to Treat Osteoporosis?

Very high fracture risk 환자에서의 1차 약물치료에 romosozumab과 Abaloparatide 약제가 FDA 허가되면서 시장에 출시되면서 추가되었다.

Q6. How Is Treatment Monitored?

요추 및 골반 골밀도의 연속적인 측정은 2020년 가이드라인에서도 지속적으로 치료 효과의 모니터링으로 권장되고 있다. 하지만 2016년 가이드라인 보다 요골 (radius)에서의 DXA 골밀도 측정의 활용성에 대한 코멘트들이 추가되었다. 요추 및 골반 골밀도의 측정이 가능하지 않다면 요골(radius)에서의 DXA 골밀도 측정이 대안이 될 수 있다는 내용은 유지되었고, 부갑상선기능 환자에서의 치료 효과 모니터링에서도 요골에서의 골밀도 측정을 요추 및 골반 골밀도의 측정과 함

께 추가하여 활용 할 수 있다는 코멘트가 추가되었다 [The 1/3 radius may be considered as an alternate site when the lumbar spine/hip are not evaluable or as an additional site in patients with primary hyperparathyroidism]. 하지만 요골 (radius)에서의 골밀도 측정은 측정 부위의 면적이 작고 골밀도 변화를 평가하는데 요추나 골반 골밀도 측정에 비해서 덜 민감하다 [monitoring with 1/3 radius site may be acceptable but is limited by a small area and a very large least significant change (LSC)].

Q7. What Is Successful Treatment of Osteoporosis?

변동 사항 없음

Q8. How Long Should Patients Be Treated?

2020년 가이드라인에서는 치료 중단은 의료진 판단에

따를 것을 권고하고 있다. 비스포스포네이트제제가 아닌 골다공증 치료제는 골다공증 환자에게 임상적으로 적절한 시점까지 지속치료가 권고된다. Romosozumab이 추가되면서 2020년 가이드라인에서는 romosozumab의 치료 기간을 1년으로 제한하고 있으며 이후에는 골밀도 감소 및 추가 골절 예방을 위해 데노수맙 또는 비스포스포네이트와 같은 골흡수 억제제로 전환해 치료를 지속하도록 했다. 비스포스포네이트 휴지기 중단에는 환자의 개별적인 상태를 고려하라는 내용은 유지되면서 환자의 개별적인 상태에 대한 구체적인 코멘트가 추가되었다. 고려해야 할 환자의 개별적인 상태에는 골절 위험의 증가, 골밀도의 감소, 또는 골표지자의 상승 등을 제시하였다. Denosumab은 환자가 골절의 위험이 증가 되어 있다면 가능한 중단없이 유지하라는 내용은 변화 없으나 Denosumab 중단 시에는 반드시 다른 골흡수억제제를 추가하라는 코멘트가 추가되었다. 이는 Denosumab 중단 시 골절의 위험이 급격하게 증가한다는 여러 연구 결과에 따라 추가된 내용이다.

Q9. What Is the Role of Concomitant Use of Therapeutic Agents?

2016년에는 estrogen (폐경 증상 완화 목적)과 raloxifene (유방암 예방 목적) 치료 시 다른 골다공증 약제 병합 가능과 denosumab 와 teriparatide 병합 치료에 대한 코멘트가 있었으나 2020년 가이드라인에서는 병합 치료의 효과가 입증되기 전까지는 권장하지 않는다고 코멘트 하였다.

Q10. What Is the Role of Sequential Use of Therapeutic Agents?

기존 가이드라인에서의 유일한 골형성제인 teriparatide를 포함하여 이번 가이드라인에서 추가된 골형성제 abaloparatide와 romosozumab 등 사용 후 bisphosphonate 또는 denosumab을 이어서 순차 치료해야 한다고 제안하였다.

결론

2020년 가이드라인은 2016년 가이드라인의 update 버

전 이어서 2016년 가이드라인과 큰 틀에서는 차이가 없다. 하지만 기존 가이드라인에서 표현이 부자연스럽거나 의미 전달이 불분명한 내용은 수정하였다. 특히 2016년 가이드라인에서는 골다공증 환자를 위험도에 따라 moderate 와 higher risk 군으로 나누었으나 의미 전달에 문제가 있어 high와 very high risk 군으로 나누었고 very high risk 군의 정의를 보다 명확히 제시하였다. 또한 골다공증 진단에 있어 TBS-adjusted FRAX®에 대한 근거가 증가 하면서 이에 대한 코멘트가 추가되었다. 골감소증 진단 환자도 결국 골다공증으로 진행될 가능성이 높고 대부분의 골다공증 골절은 골감소증에 해당하는 골밀도를 가진 환자에서 발생한다. 이 때문에 새로 개정된 AACE 가이드라인에서도 일단 골다공증으로 진단했다면 T-score -2.5 이상으로 개선되도 여전히 골다공증 진단 상태는 유지되어야 한다고 코멘트를 추가하여 환자 진료 시 불분명했던 상황에 대한 구체적인 가이드를 제시하여 주었다.

신약 로모소주맙도 이번 개정된 가이드라인에 처음 등장했다. 로모소주맙은 유일하게 골형성 촉진과 골흡수 억제제의 이중효과를 가진 골형성제제로, 골형성을 억제하는 단백질인 스크레로스틴(Sclerostin)을 표적으로 하는 인간화 단일클론항체 치료제다. FRAME 연구 결과에 따르면 12개월간 로모소주맙 치료 후 데노수맙으로 전환해 치료를 12개월 지속한 총 24개월 시점에서 로모소주맙-데노수맙 치료군은 위약-데노수맙 치료군 대비 척추 골절 발생 위험이 75% 감소했다. 또 다른 ARCH 연구에서는 로모소주맙-알렌드로네이트 치료군은 알렌드로네이트 지속 치료군 대비 새로운 척추골절이 48% 감소했다. 가이드라인은 로모소주맙을 very high fracture risk 환자 대상 1차 치료제로 정의하였다. Romosozumab의 골형성효과가 12번 투약후 점차 감소하므로 FDA에서 투여 횟수를 12회 이하로 제안하고 있어 가이드라인은 romosozumab 치료 기간은 1년으로 제안하였고 이후에는 골밀도 감소 및 추가 골절 예방을 위해 데노수맙 또는 비스포스포네이트와 같은 골흡수 억제제로 전환해 순차 치료를 지속하도록 제안했다. 또한 denosumab 치료 중단 이후 골다공증 골절

및 다발성 골절의 위험이 급격하게 증가하기 때문에 반드시 다른 골흡수억제제를 추가하여 순차 치료하라는 코멘트가 추가되었다. **Bonejour**

참고문헌

1. Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., ... & Watts, N. B. (2020). American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice*, 26, 1-46.
2. Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Clarke, B. L., Harris, S. T., Hurley, D. L., ... & Watts, N. B. (2016). American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016--executive summary. *Endocrine Practice*, 22(9), 1111-1118.
3. Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., Karaplis, A. C., Lorentzon, M., Thomas, T., ... & Grauer, A. (2017). Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1417-1427.
4. Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., ... & Grauer, A. (2016). Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1532-1543.

폐경후 여성 골다공증의 약물 치료

- An Endocrine society clinical practice guideline



이 지 영

건국의대 건국대학교병원 / 산부인과

2019년 미국내분비학회에서는 기존의 임상연구의 증거들을 바탕으로 폐경후 여성골다공증에서 약물치료 가이드라인을 발표하였고, 이후 승인된 로모소주맴을 추가하여 2020년 개정판을 발표하였다. 적절한 치료약물 선택 및 중단 가이드라인은 "Treat To Target"으로 정리되며, 이는 목표 BMD에 가장 잘 도달할 수 있는 약제를 선택하고, 이에 달하지 못하면 보다 강력한 약제로 변경하고, 골절위험도가 적절한 수준으로 낮아지면 치료를 중단하라는 개념이다.

서론
미국내분비학회에서는 임상적인 증거와 약리학적인 경험을 바탕으로, 환자의 선호도, 복용지속성, 이득과 위험도 등을 고려하여 폐경후 여성골다공증의 약물치료에 관한 임상적인 가이드라인을 2019년 발표하였다. 이후 새로운 약제인 로모소주맴의 사용승인에 따라 이에 관한 내용을 2020년 추가하였다. 내분비학회에서 제안한 본 가이드라인의 제정 기본 원칙은 다음과 같이 정리될 수 있다. 첫째 폐경후 여성의 골절위험도는 국가(인종)별 평가도구를 사용하여 결정해야 한다. 둘째 환자 선호도를 치료 계획에 통합해야 한다. 셋째, 모든 약물치료에 있어 영양 및 생활습관 개선 및 낙상 예방을 병행하여 골절 위험을 감소시켜야 한다. 넷째 폐경후 골절 위험이 높은 여성에서 다수의 약물치료는 득실 및 안전성과 함께 골절률을 감소시킬 수 있다.

본론

1. Who to Treat
폐경후 골절의 위험이 높은 여성을 치료할 것을 권장하며, 특히 최근 골절을 경험한 여성에서는 약물적 치료의 이점이 크다.

2. Bisphosphonates
폐경 후 골절 위험이 높은 여성은 골절 위험을 줄이기 위해 비스포스포네이트(alendronate, risedronate, zoledronic acid, ibandronate)를 사용한 초기 치료를 권고한다.

비스포스포네이트를 복용하고 있는 폐경 후 여성 골다공증 환자의 경우 3~5년 후 골절 위험을 재평가하고 골절 위험이 높은 여성은 치료를 지속하고, 골절 위험이 낮은 여성은 '비스포네이트 휴약기'를 고려해야 한다.

3. Denosumab
골다공증이 있는 폐경후 여성에서 골절 위험이 높은 경우 데노수맴을 대체 가능한 초기치료로 사용하는 것을 권장한다

데노수맴을 사용하는 폐경후 골다공증 여성은 5~10년 후 골절위험을 재평가하고 골절위험이 높은 여성은 데노수맴을 지속하거나 다른 골다공증 요법으로 치료를 받도록 제안한다.

데노수맴을 사용하는 폐경후 골다공증 여성의 경우 골표지자의 반등을 방지하고 빠른 골밀도의 감소 및 골

절위험의 증가를 줄이기 위해 다른 골흡수억제제(예: 비스포스포네이트, 호르몬 치료, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제) 투여 없이 데노수맙 투여를 지연하거나 중단해서는 안 된다.

4. Teriparatide and Abaloparatide (Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs)

골다공증이 심하거나 다발성 척추골절 등 골절 위험이 매우 높은 폐경후 여성의 경우 척추골절 및 비척추골절의 감소를 위해 최대 2년간 테리파라타이드 또는 아발로파라타이드 치료를 권고하며, 이후 골밀도 증가를 유지하기 위해 골흡수억제제 사용을 권한다.

5. Selective Estrogen Receptor Modulators

골다공증이 있는 폐경후 여성의 경우 골절 위험이 높으면서 “심정맥 혈전증의 위험이 낮고 비스포스포네이트나 데노수맙은 적합하지 않거나 유방암의 위험이 높음” 환자에서 척추골절 위험을 줄이기 위해 추천한다.

6. Menopausal Hormone Therapy and Tibolone

폐경 후 골절 위험이 높고 “60세 이하 또는 폐경 후 10년 미만 경과, 심정맥 혈전증의 낮은 위험, 비스포스포네이트 또는 데노수맙이 적절하지 않은 증상, 혈관운동성증상, 기타 갱년기증상, 호르몬요법의 금기증 부재, 심근경색이나 뇌졸중 과거력 부재, 유방암 부재, 폐경기 호르몬 치료를 원하는 경우”에 해당되는 여성에게는 모든 종류의 골절을 예방하는 갱년기 호르몬 요법 또는 티볼론을 제안한다.

7. Calcitonin

골다공증으로 골절 위험이 높은 폐경 후 여성에서, 기존의 다른 치료제를 견딜 수 없거나 이러한 치료법이 적절하지 않다고 여겨지는 여성들에게만 비강 스프레이 칼시토닌을 처방할 것을 제안한다.

8. Calcium and Vitamin D

골밀도가 낮고 골다공증으로 골절 위험이 높은 폐경후

여성의 경우 골다공증 치료제의 보조치료제로 칼슘과 비타민D를 사용할 것을 제안한다.

9. Approach to Treatment or Choosing Among Approved Therapies

골다공증 관리를 위해 아래 그림 1의 알고리즘을 개별 폐경 후 여성에게 적용할 것을 제안한다. 고위험군 여성을 약물치료의 대상인 고위험군 여성은 이전 척추나 고관절 골절이 있거나, 고관절 또는 척추 중 하나에서 T-score -2.5점 이하, 10년 고관절 골절 위험 3% 이상 또는 주요 골절 위험 20% 이상으로 정의한다.

10. Monitoring

골다공증 치료를 받고 있는 골밀도가 낮고 골절 위험이 높은 폐경 후 여성의 경우 1~3년마다 척추와 고관절에서 이중 에너지 X선 흡수 측정으로 골밀도를 모니터링해 치료 반응을 평가할 것은 권장한다. 골흡수억제치료시 CTX 나 골형성촉진제치료시 PINP 등의 골표지자를 측정하는 것은 치료저반응군이나 복용물이 저하되는지를 찾아낼 수 있는 대안법이다.

결론

미국 내분비학회에서 제시한 본 가이드라인에서 적절한 치료약물 선택 및 중단에 핵심은 “Treat To Target”으로 정리되며, 이는 목표 BMD에 가장 잘 도달할 수 있는 약제를 선택하고, 이에 달하지 못하면 보다 강력한 약제로 변경하고, 골절위험도가 적절한 수준으로 낮아지면 치료를 중단하라는 개념이다. 이는 골절의 위험도가 높은 환자군을 선택하여, 적절한 치료 목표에 달하도록 하는 최선의 치료를, 확실적인 중단 없이 적절한 기간, 개별적으로 시행하라는 것으로 받아들일 수 있으며, 보험기준이라는 타율적인 기준으로 치료가 필요한 환자군을 방치하지 말라는 것으로 이해될 수 있다고 하겠다. 마지막으로 본 위원회에서 기본원칙으로 삼은 바처럼, 우리나라의 실정에 적절한 치료지침의 개발이 중요하다고 하겠다. [Bonzejour](#)

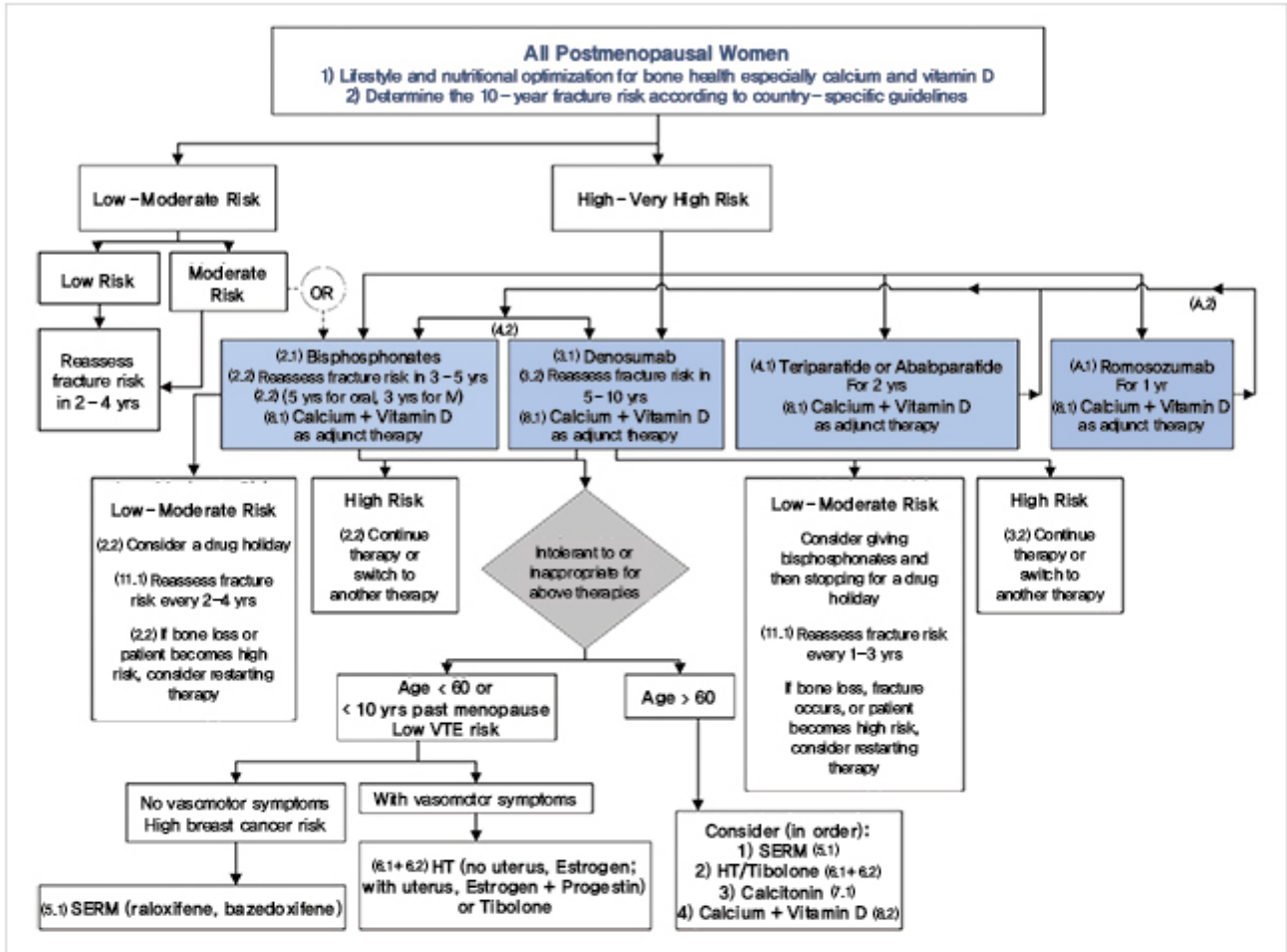


그림 1. Updated algorithm for management of postmenopausal osteoporosis.

*Note: We considered that a determination of fracture risk would include measurement of lumbar spine and hip BMD and inserting femoral neck BMD value into the fracture risk assessment (FRAX) tool. Using that FRAX algorithm, we define the following risk categories: (1) low risk includes no prior hip or spine fractures, a BMD T-score at the hip and spine both above -1.0, a 10-year hip fracture risk < 3%, and 10-year risk of major osteoporotic fractures < 20%; (2) moderate risk includes no prior hip or spine fractures, a BMD T-score at the hip and spine both above -2.5, and 10-year hip fracture risk < 3% or risk of major osteoporotic fractures < 20%; (3) high risk includes a prior spine or hip fracture, or a BMD T-score at the hip or spine of -2.5 or below, or 10-year hip fracture risk ≥ 3%, or risk of major osteoporotic fracture risk ≥ 20%; and (4) very high risk includes multiple spine fractures and a BMD T-score at the hip or spine of -2.5 or below

참고문헌

1. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D.J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/je.2019-00221.
2. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R.J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048.

NOGG 2017 guideline 살펴보기: 무엇이 다른가?



이 동 운

성균관대학교 삼성서울병원 / 산부인과

서론

영국의 National Osteoporosis Guideline Group(이하 NOGG)은 골다공증을 진료하는 의료인을 대상으로 주기적으로 가이드라인을 발표하는데, 일차진료 의사와 전문가 모두가 이용할 수 있도록 골다공증의 정의, 진단, 예방, 그리고 치료에 이르는 폭넓은 주제를 포함한다. 가장 최신의 NOGG 가이드라인은 2017년에 발표되었고, 2018년에 일부가 업데이트되었다. 본 연재에서는 NOGG 2017 가이드라인 중 골다공증의 관리와 관련된 내용에 초점을 맞추어 생활습관과 약물치료에 대해 살펴보기로 한다.

본론

| 생활습관 |

골건강을 증진시키는 생활습관으로 운동, 금연, 절주, 낙상 위험 감소, 그리고 적절한 칼슘 섭취와 비타민 D 유지가 중요하다.

칼슘 섭취를 늘리면 골밀도 증가에는 도움이 될 수 있지만, 골절 위험이 감소하는 효과는 명확하지 않다. 칼슘 보조제의 사용이 신장결석 및 소화기계 부작용과 연관이 있으므로, 가능하다면 보조제보다는 식이를 통한 섭취를 권고한다. 일일 칼슘의 섭취는 700~1200mg을 권장하며, 700mg 미만일 때는 보조제 섭취가 고려되어야 한다. 참고로 AACE 가이드라인에서는 1200mg의 일일 칼슘 섭취를 권고하는 반면, Endocrine Society에서는 적절한 섭취를 권고할 뿐 특정한 용량을 권고하지 않는다.

비타민 D 단독으로는 골절 위험 감소에 효과적이지 않은 반면, 칼슘과 함께 섭취하면 골절 위험이 감소한다고 보고된다. 또한 골절뿐만 아니라 낙상의 발생을 줄일 수도 있다. 폐경 여성 또는 골절 위험이 증가된 50세 이상 남성에서 하루 800IU의 콜레칼시페롤 사용이 권장되나, 고용량의 비타민 D를 주기적으로 투여하는 방법은 바람직하지 않다. AACE 가이드라인에서는 1000~2000IU의 비타민 D를 사용하여 혈중 비타민 D 농도를 30ng/mL 이상으로 유지하는 것을 권고하는 반면, Endocrine Society에서는 칼슘과 마찬가지로 적절한 섭취를 권고할 뿐 특정한 사용 용량을 권고하지 않는다.

규칙적인 체중 부하 운동은 골밀도에 유의한 효과가 있는 반면, 골절 감소 효과는 없다. 많은 골절이 낙상으로 인해 발생하므로, 낙상 병력을 확인하고 낙상 발생을 예방하려는 노력이 반드시 필요하다.

| 약물치료 |

다음은 각 골다공증 약제를 칼슘 및 비타민 D와 함께 사용할 때 폐경 골다공증 여성에서 부위의 따른 골절 감소 효과를 정리한 표이다.

골다공증의 약물치료가 필요한 고위험군에서는 대부분 alendronate와 risedronate가 1차 치료로 사용되며, 경구 비스포스포네이트의 사용이 어렵거나 금기인 경우에는 비스포스포네이트 주사 또는 denosumab을 가장 적절한 대체 약물로 제시하고 있다. 이는 약제를 선택할 때 부위에 따른 다양한 골절 감소 효과, 부

표 1. 골다공증 약제를 갑숨 및 비타민 D와 함께 사용할 때 폐경 골다공증 여성에서 부위의 따른 골절 감소 효과

약물치료	척추골절	비척추골절	고관절골절
Alendronate	A	A	A
Ibandronate	A	A*	NAE
Risedronate	A	A	A
Zoledronic acid	A	A	A
Calcitriol	A	NAE	NAE
Denosumab	A	A	A
HRT	A	A	A
Raloxifene	A	NAE	NAE
Teriparatide	A	A	NAE

A; grade A recommendation, NAE; not adequately evaluated, * in subsets of patients only (post-hoc analysis)

작용, 그리고 비용을 고려하게 되는데, alendronate와 risedronate가 비용이 적게 들면서 다양한 부위에 대한 골절 감소 효과가 있어서 1차 치료로 적절하기 때문이다. 하지만 AACE 및 Endocrine Society 등 최근의 다른 가이드라인에서는 zoledronic acid와 denosumab을 alendronate 및 risedronate와 함께 1차 치료로 권고하고 있다.

현재까지 서로 다른 약제들을 비교하여 골절 위험 감소 효과의 차이를 확인하도록 적절하게 디자인된 연구는 없다. 연구 방법의 차이로 인해 직접적인 효과의 비교는 어렵지만, 일반적으로 골다공증 치료는 척추 골절을 30~70%, 비척추 골절은 20%까지, 고관절 골절은 40%까지 감소시키는 효과가 있다고 보고된다.

| 약물치료 중단 |

비스포스포네이트의 장기 사용에 따른 부작용 발생에 대한 우려로 적절한 약물치료 기간에 대한 관심이 커지고 있다. 지속적인 치료가 중단에 비해 골에 대한 효과가 좋은 것은 틀림이 없지만, 비스포스포네이트는 골에 침착되어 중단 후에도 유익한 효과를 기대할 수 있다는 점을 고려하여 휴약을 선택할 수 있다. 장기 사용 및 휴약에 대한 권고는 여성에서의 연장 연구를 근거로 하므로 남성에 대한 권고는 근거가 부족하다.

아래 그림 1은 가이드라인에서 제시하는 비스포스포네이트 장기 치료 시 모니터링의 알고리즘이다.

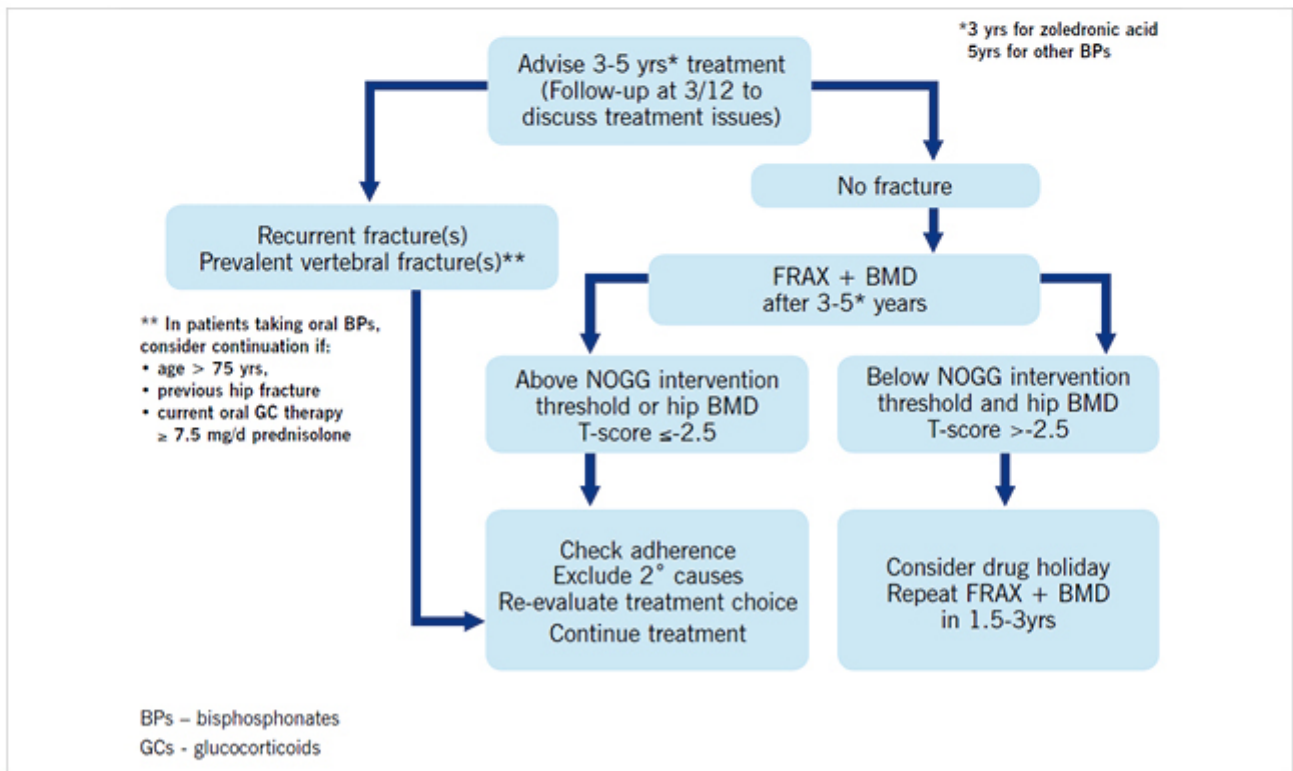


그림 1. 비스포스포네이트 장기 치료 시 모니터링의 알고리즘

기존 연구 결과를 토대로 비스포스포네이트를 3~5년 (zoledronic acid: 3년, alendronate: 5년) 사용한 이후 연장해서 치료를 지속할 때 이득을 기대할 수 있는 경우는, (1) 75세 이상 (2) 기존에 고관절 또는 척추 골절이 있었던 경우 (3) 치료 기간 중 약물 복용을 잘하고 이차성 골다공증의 원인이 없는데도 골다공증성 골절이 있는 경우 (4) prednisolone 7.5mg 이상 또는 이에 해당하는 스테로이드 치료를 하는 경우이다.

한편, 치료를 중단한 이후에는 새로운 골절이 발생하거나 또는 골절이 발생하지 않더라도 18개월에서 3년이 경과하면 반드시 골절 위험을 평가해야 한다. 골절 위험은 FRAX와 골표지자, 그리고 골밀도 검사를 통해 평가한다. 아직까지 10년 이상 치료에 대한 가이드라인을 제공할 수 있는 근거는 없으며, 이러한 환자들에게서는 각 개인의 상황에 맞는 치료 계획을 정해야 한다.

결론

지금까지 살펴본 2017년 NOGG 가이드라인의 주요 내용은 우리에게 익숙한 AACE, Endocrine Society, 그리고 NOF 등 주요 단체에서 제시하는 가이드라인과 크게 다르지 않다. 여러 가이드라인이 제시되고는 있지만, 거의 동일한 근거를 이용해서 가이드라인의 핵심 내용이 작성되기 때문에 내용이 크게 다르지 않는 점은 어찌 보면 당연하다고 할 수 있겠다. 우리나라의 연구를 토대로 가이드라인을 만드는 것이 현실적으로 어렵다는 점을 고려하면, 다양한 외국의 가이드라인을 살펴보고 이를 우리나라의 의료 현실에 맞추어 이용하려는 노력이 중요하다고 생각된다. **BoneJour**

참고문헌

1. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12(1):43.

골다공증 및 골감소증, 어떻게 치료하는 것이 좋을까? 미국내과학회 최신 가이드라인



김 상 일
가톨릭의대 서울성모병원 / 정형외과

미국내과학회에서는 임상 연구에서 축적된 근거를 종합하여 골다공증 및 골감소증 치료에 대한 6가지 권고사항으로 구성된 가이드라인을 발표하였다. 하지만 이에 대한 반박도 적지 않으며, 새롭게 보고되는 연구를 바탕으로 꾸준한 개정이 필요하겠다.

서론
골다공증 치료를 위한 여러 약제들이 개발되었고, 많은 임상연구가 진행되어 각 약제의 효과 및 부작용 등에 대해 많은 증거들이 축적되고 있다. 이를 바탕으로 미국내과학회 (the American College of Physicians, ACP) 에서 2008년에 골다공증 및 골감소증에 대한 치료 가이드라인을 발표하였고, 최신 연구 결과를 업데이트하여 2017년에 6개의 권고사항으로 구성된 개정된 가이드라인을 발표하였다. ACP 가이드라인에서는 골다공증을 골밀도 검사에서 T-score가 -2.5 이하이거나, 취약 골절(fragility fracture)의 기왕력이 있는 경우로 정의하였다. 이 글에서 개정된 ACP 가이드라인에 대해 소개하고자 한다.

본론
| ACP의 6가지 권고 사항 |
1. 골다공증이 진단된 여성에서 고관절 및 척추 골절의 위험을 줄이기 위해 알렌드로네이트, 리세트로네이트, 졸레드로네이트, 또는 데노수맴을 이용한 약물 치료를

시행하도록 권유한다.
탈록시펜과 이반드로네이트는 척추 골절을, 테리파라타이드는 척추 및 비척추 골절을 감소시키지만, 모든 골절을 감소시키지는 못하였다. 탈록시펜은 색전증과 같은 심각한 합병증의 위험성도 높다. 따라서 이 약제들은 일차 약제로 권유하지 않았다. 2008년 가이드라인에 포함되어 있던 칼시토닌은 개정된 가이드라인에서 이에 제외되었다.

비스포스포네이트(BP)와 데노수맴은 위장관계 증상을 유발할 수 있다. 데노수맴은 감염과 홍반 혹은 습진이 발생할 위험이 높아지고, BP는 비정형 대퇴골절과 턱 무혈성괴사의 발생과 관련이 있다. 2008년 ACP 가이드라인에서는 BP가 심방세동과 관련이 있을 수 있다고 하였으나, 개정된 가이드라인에서는 관련성은 없는 것으로 수정되었다. 하지만 BP는 심혈관계 합병증의 위험성을 높일 수는 있다. 졸레드로네이트는 저칼슘혈증, 인플루엔자 유사 증상, 관절통, 두통, 및 포도막염 등의 발생률을 높일 수 있다.

BP를 처방할 때, 의료진은 처방 준수(adherence)의 중요성에 대해 설명해야 한다. 환자가 약을 잘 복용하지 않게 되는 요소로 약제의 부작용, 약제 복용의 불편함, 기저 질환, 연령, 경제적인 상황 등이 알려져 있으므로 이를 고려해서 처방해야 한다.

칼슘과 비타민 D 보충이 골절 예방에 도움이 되는지에 대해 증거가 아직 부족하지만, 골다공증 치료 약제의 보조 약제로서 투여할 수 있다. 하지만 과용량 투여는

고칼슘혈증을 유발할 수 있으므로 용량은 신중하게 결정해야 한다. 칼슘 보충과 심근경색과의 관련성은 입증되지 않았지만, 신장결석의 위험성은 높아지는 것으로 알려져 있다.

2. 골다공증이 진단된 여성에게 5년간 약물치료를 시행하도록 권유한다.

적절한 약물치료 기간에 대한 직접적인 근거는 부족하지만, 대부분의 임상 연구에서 약물을 5년간 투여한 후, 약제의 효과를 평가하였다. 5년간의 치료 기간 이후 약물 지속 여부는 개인별로 약제의 위험과 이익을 고려해서 결정하도록 권유하였다.

3. 임상적으로 골다공증이 확인된 남성에서 척추 골절 위험도를 감소시키기 위해 BP로 치료를 시행하도록 권유한다.

남성에서의 연구가 여성보다 적어서 근거가 부족하지만, 비슷한 골밀도를 가지는 남성과 여성에서 약물치료의 효과가 다르다는 보고는 없었다. 졸레드로네이트는 골다공증이 있는 남성에서 척추 골절의 위험도를 감소시킨다.

4. 여성에서 5년간의 골다공증 약물 치료기간 중에 골밀도 검사 모니터링을 권하지 않는다.

치료 중에 있는 환자에서 정기적인 골밀도 모니터링이 필요한지에 대해서는 근거가 부족하다. Bell 등은 골다공증이 아닌 여성에서 T-score에 따라 골다공증으로 진행되는 비율을 조사하였는데, -1.49 이상인 여성에서 10%가 15년 내로, -1.5에서 -1.99인 여성에서는 10%가 5년 내로, -2.0에서 -2.49인 여성의 10%가 1년 내로 골다공증으로 진행하였다. 또한 골다공증 약물치료를 받은 여성에서, 골밀도의 변화와 관계없이, 골절 감소 효과가 있음이 밝혀졌다. 남성에서도 골밀도 모니터링이 도움이 되는지에 대해서는 증명되지 않았다.

5. 폐경 후 여성에서 골다공증에 대한 치료로서, 에스트로겐 치료, 에스트로겐 및 프로게스테론 병합 치료, 또는 탈록시펜을 권하지 않는다.

2008년 ACP 가이드라인에서는 골다공증 진단 여부와 관계없이 폐경 후 여성에 대한 에스트로겐 치료 연구를 바탕으로, 이러한 약제들이 척추, 비척추, 고관절 골절을 감소시켰다고 하였다. 하지만, 개정된 가이드라인에서는 골다공증이 확인된 폐경 후 여성에서의 연구를 근거로 하여 에스트로겐 치료의 골절 감소 효과는 없는 것으로 수정되었다. 게다가 에스트로겐은 뇌혈관 질환이나 혈전색전증의 심각한 위험성이 높아지는 부작용이 있다. 탈록시펜은 골다공증 여성에서 척추 골절의 감소 효과가 확인되었지만, 비척추 혹은 고관절 골절은 감소하지 않았으며 혈전색전증 등의 심각한 합병증의 위험성이 높이기 때문에 권유하지 않았다.

6. 65세 이상의 여성에서 골감소증(T-score > -2.5)이지만 골절의 위험도가 높을 경우, 환자 개개인의 특성과 약제의 특성에 맞추어 치료 여부를 결정하도록 권고한다.

골감소증 여성에서 리세드로네이트 복용군이 위약군보다 취약 골절 위험도가 73% 감소하였다는 사후 분석 보고가 있으며, 이는 골다공증 여성에서의 효과와 비슷한 수준이다. 골감소증에서의 골절 감소 효과에 대한 연구가 다른 BP제제에 대해서는 미흡하지만, 골절 감소 효과가 모든 BP 제제에서 비슷하게 나타날 것으로 생각된다. 그러나 아직 골감소증 여성에서 골절 감소 효과를 일차적으로 평가한 임상 연구가 없어 근거가 부족하다.

골밀도 외에 다른 골절 위험 인자들(연령, 저체중, 흡연, 체중 감소, 골절 가족력, 신체 활동 저하, 알코올/카페인, 칼슘/비타민D 부족 등)을 평가하여 치료 여부를 결정해야 한다. 골절 위험도를 예측할 수 있는 방법으로 WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)이 많이 사용되고 있다. 그러나, 아직까지 FRAX에 기반한 치료가 골절 감소로 이어지는지에 대한 무작위 대조군 임상 연구가 부족하다. BP의 장기간 투여는 심각한 부작용을 유발할 수 있기 때문에, 약제로 인한 골절 감소 효과가 부작용에 대한 위험도보다 높다고 판단될 때 치료하는 것이 바람직하다.

| ACP 가이드라인에 대한 비판 |

ACP 가이드라인에 골다공증의 진단방법에 대해서는 포함하지 않았으며, 골절 위험도를 평가하고 치료를 결정함에 있어 FRAX의 중요성을 간과한 면이 있다. FRAX에 기반한 여러 임상 연구에서 골절 감소 효과가 이미 확인이 되었고, 골밀도 검사보다 골절 예측이 더욱 정확하다고 알려져 있다. 그에 따라, 20여 년 전부터 International Osteoporosis Foundation이나 영국을 포함한 여러 유럽 국가에서는 골밀도 검사보다 FRAX을 일차적인 골다공증 치료 기준으로 권하고 그에 따라 치료하도록 권하고 있다.

골다공증 치료 기간을 5년으로 명시하는 것에 대해 부적절하다는 의견이 있다. BP나 데노수맙 투여를 중지한 후, 골밀도가 감소하고 골절 위험도가 다시 증가할 수 있으며, 특히 데노수맙에서 더욱 그러하다고 알려져 있다. 따라서 5년간의 치료 후에도 골절 위험도가 높은 환자에서는 지속적인 치료가 필요하다.

골흡수 억제제보다 골밀도 개선 효과의 우수함이 밝혀졌으며, 따라서 골절 감소 효과 또한 더 높을 것으로 예상할 수 있다. 실제로 테리파라타이드와 리세드로네이트간의 비교연구에서 테리파라타이드의 골절 감소 효과가 더 뛰어났음이 발표된 바 있다. 그러나, ACP 가이드라인에서 골형성 촉진제에 대한 내용이 포함되지 않았다.

랄록시펜이 비록 고관절 골절 감소 효과는 없지만, 척추 골절에 대한 감소 효과는 있기 때문에 환자 특성에 맞게 처방할 수 있다는 의견도 있다.

골밀도 검사는 치료에 대한 반응을 평가하는데 도움이 된다. 따라서 5년간의 약물치료 기간에 골밀도 검사 필요 없다는 권고사항에 대해서 비판이 있으며, 실제로 미국 내분비내과학회에서는 1~2년마다 골밀도 검사를 시행하도록 권하고 있다.

결론

환자별로 골절 위험도가 모두 다르고, 골다공증 치료로서 개발된 약제가 많이 소개되면서 임상들이 환자 치료에 있어 어려움을 느낄 수 있다. ACP는 많은 임상 연구에서 축적된 근거를 종합하여 골다공증 및 골감소증 치료에 대한 훌륭한 가이드라인을 제공하였다. 하지만 이에 대한 반박도 적지 않아 추후 가이드라인에서는 이에 대한 수정이 필요할 수 있겠다. **Bonejour**

참고문헌

1. Qaseem A, Forciea MA. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Jun 6;166(11):818-839.
2. Qaseem A, Snow V. Pharmacologic Treatment of Low Bone Density of Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008 Sep 16;149(6):404-415.
3. Kanis JA, Cooper C. Review of the guideline of the American College of Physicians on the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2018 Jul;29(7):1505-1510.
4. Lagari V, Tara G. The Good and the Bad About the 2017 American College of Physicians Osteoporosis Guidelines. *Clin Ther.* 2018 Jan;40(1):168-176.
5. Bell KJ, Hayden A. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ.* 2009;338:b2266.
6. Camacho PM, Petak SM. 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 May;26(Suppl 1):1-46.

시와 골다공증

- 인공지능을 이용한 골다공증 진단 및 관리의 시대가 도래한다.



원 영 준

가톨릭관동대 국제성모병원 / 내분비대사내과

인공지능을 이용한 골다공증의 진단과 골절의 예측은 어느 정도 연구되고 개발될 것으로 보이며 수년 내에 임상에서 사용될 수 있을 것으로 기대되며 임상으로서 준비해 가야 할 것으로 생각된다.

서론

2003년 인간유전체 분석이 국제적인 컨소시엄에 의해 모두 이루어지고 난 이후 의학연구는 유전체 이후의 시대로(post-genomic era) 알려진 21세기 접어들면서 분자생물학의 발전과 이를 이용한 질병에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있는 시대로 발전하게 된다. 다양한 진단 기술의 하나로 차세대유전체분석 기술(next-generation sequencing)이 소개되고 발전되었다. 이는 의학연구에 있어 또 다른 빅 데이터(big data)라는 영역을 열게 하였다.

21세기 기계학습의 발전으로 인공지능을 이용하여 다양한 분야에서 빅데이터를 이용한 분석이 이루어지게 되고 의학분야에서도 다양한 인공지능 프로그램을 적용하게 된다.

의학분야에서 이루어지고 있는 인공지능 프로그램은 IBM 왓슨의 암 진단 및 치료 전략 제공 프로그램의 소개 및 국내 도입이 이루어지고 구글의 안저 이미지를 이용한 인공지능 학습 후 판독이 알려지면서 국내에서도 본격적으로 시도되기 시작하였다.

먼저 영상 이미지를 이용한 인공지능 진단 프로그램과 다양한 유전체 질병의 빅데이터를 이용한 분석, 자연어 처리를 기본으로 하는 의학 진료기록 등을 이용한 분석으로 다양한 분야에서 의학에 접목되고 발전되고 있다.

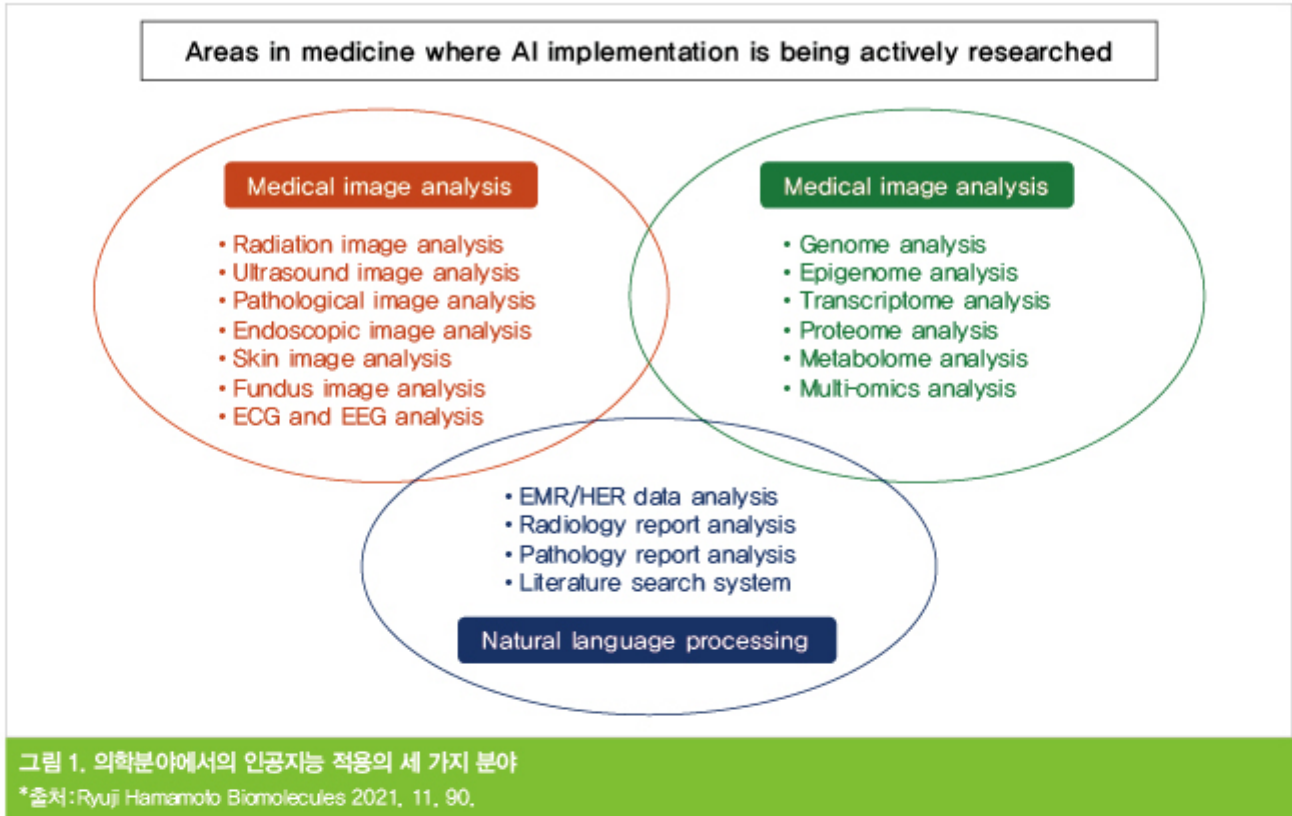
최근 이를 정리해 보면 아래의 도표로 나타낼 수 있을 것이다.

이중 골다공증이라고 하는 질병과 관련하여 인공지능을 이용한 진단, 위험도 측정, 골절 위험도 측정 등 다양한 관련한 연구가 진행되고 속속 발표되고 있어 이에 대해 알아보려고 한다.

본론

| 인공지능을 이용한 골다공증 진단 |

의학적인 측면에서 진단의 오류를 줄여 진단을 정확하게 하는 것이 중요한 관심사이다. 연구에 필요한 많은 데이터를 이용하여 인공지능 학습 방법을 통해 진단 과정의 정확성을 높이고 소프트웨어 시스템을 이용하여 진단을 쉽게 이용하기 위해 인공지능 학습 프로그램을 이용하면 된다. 인공지능은 골다공증 분야와 관련하여 1996년 Jensen JEB 등의 연구에서 이중 에너지 방사선흡수측정법으로 측정한 골밀도 결과를 인공신경망(artificial neural network, ANN)에 입력하여 골절의 위험도를 예측하는 연구를 하였고 정확도로 86.6%를 얻었다. 또한, 1999년 Rae SA 등이 T-score 예측하기 위해 20개의 위험요소를 입력하여 골다공증 진단에 이용하였다. 이 연구에서는 274명의



여성의 데이터를 이용하여 학습하고 발전시켰다. 또한, Shaikh 등의 연구에 의하면 골다공증 진단에 단순 방사선 영상을 이용하여 접근하는 방식을 시도하였다. 이런 연구가 지속되면서 인공지능을 이용한 골다공증 진단의 연구가 활발히 진행되었다.

전통적인 골다공증의 진단은 이중에너지 방사선흡수 측정법을 이용하여 세계보건기구에서 정한 T-score를 기준으로 분류하게 된다. 또한, 비외상성 골절이 동반 되면 골밀도에 관계없이 심한 골다공증으로 진단하게 된다. 따라서 골다공증을 진단하는 데 있어 골밀도 검사 결과를 포함하여 비외상성 골절에 관한 병력을 수집하게 된다. 그 외에도 다른 의미 있는 요소들 즉, 연령, 체중, 생활 방식 등의 변수를 포함하여 정확한 진단을 위해 인공지능망 학습을 통해 골다공증을 예측하고 미래에 골다공증 골절의 위험도를 예측하고자 여러 연구가 진행되었다.

이 중 2018년에 발표된 리뷰 논문으로 Agnaldo S. 등의 연구에 의하면 신경망, 골다공증, 기계학습 골다공

증 신경망 등을 포함하여 검색한 결과 2,294개의 논문이 검색되었으며 이중 최종적으로 인공지능망을 이용한 골다공증 진단에 합당한 25개의 논문을 리뷰하였다. 이 연구에 사용된 기계학습법과 골다공증진단에 사용된 다양한 요인들을 도표로 표시하면 아래와 같다.

이 연구에서 리뷰된 논문들의 결과에 대해 요약해 보면 표2와 같다.

이런 성적을 살펴보면 76.7%에서 97.9%까지 다양한 범위의 결과를 보여준다. 이용한 변수도 적게는 3개에서 35개까지 다양하다. 연구에 이용된 환자 수도 적게는 50명에서 4,015명까지 분포한다. 사용한 인공지능 분석의 방법도 여러 가지로 다양하게 분석되었다.

이 중 유 등의 국내 연구로 폐경 후 여성 1,674명을 대상으로 15개의 변수를 사용하여 골다공증의 위험도 평가를 인공지능 프로그램을 이용하여 진행하였다. 인공지능 분석 방법으로는 support vector machines (SVM), random forests, 인공지능망(ANN), 및 회

표 1. 기계 학습에서 변수 선택 및 대퇴 및 대퇴 경부, 요추 골다공증 위험에 대한 기존 방법

Variables	Machine learning method				Conventional method			
	SVM	RF	ANN	LR	OST	ORAI	SCORE	OSIRIS
Age	o	o	o	o	o	o	o	o
Height	o	o	o					
Weight	o	o	o	o	o	o	o	o
Body mass index	o	o	o					
Waist circumference		o						
Pregnancy		o	o					
Duration of menopause		o	o					
Duration of breastfeeding	o	o	o	o				
Estrogen therapy	o					o	o	o
Hyperlipidemia	o	o		o				
Hypertension	o	o						
Fracture history			o				o	o
Osteoarthritis	o	o	o	o				
Rheumatoid arthritis							o	
Diabetes mellitus	o	o	o	o				

SVM support vector machines, RF random forests, ANN artificial neural networks, LR logistic regression, OST osteoporosis self-assessment tool, ORAI osteoporosis risk assessment instrument, SCORE simple calculated osteoporosis risk estimation, OSIRIS osteoporosis index of risk

*출처: Agnaldo S. Cruz, Hertz C. Lins, Ricardo V. A. Medeiros, José M. F. Filho, Sandro G. da Silva. Biomed Eng Online. 2018; 17: 12.

표 2. 골다공증 진단에 사용된 인공지능 사용의 주요 연구 결과

Author/article	Conventional method						
	Y	AI	%	VAR	PAC	Country	Gender
Kung et al.	2002	OSTA	91,0	22	722	China	F
Rizzi et al.	2004	MoG	N/A	3	845	Italy	F
Wenjia et al.	2005	Hybrid	85,7	5	2,158	Iran	F
Chiu et al.	2006	ANN	79,2	7	1,403	Taiwan	M/F
Leslie et al.	2009	Algorithm	93,3	5	4,015	Canada	F
Mantzaris et al.	2010	LVQ	96,6	4	3,426	Greece	M/F
Cos Juez et al.	2010	MLP	97,9	10	200	Spain	F
Jennane et al.	2012	SVM	87,0	20	69	Argentina	F
Harrar et al.	2012	MLP	97,0	5	120	France	F
Yoo et al.	2013	SVM	76,7	11	1674	South Korea	F
Anburajan et al.	2013	SVM	90,0	5	50	India	F
Kavitha et al.	2013	SVM	91,8	3	100	Japan	F
Tafraouti et al.	2014	SVM	93,0	16	77	France	M/F
Iliou et al.	2015	MLP	83,0	35	589	Greece	M/F
Liu et al.	2015	MLP	93,0	10	725	Taiwan	M/F
Xinghu et al.	2016	ANN	95,0	17	119	China	M/F

SVM support vector machines, RF random forests, ANN artificial neural networks, MoG mixture of Gaussian, OSTA Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asian, PNN probabilistic neural network, LVQ learning vector quantization, MLP Multilayer Perceptron, HAC histogram-based automatic clustering, M masculine, F feminine, Y year, AI artificial intelligence, % precision, VAR amount of variables, PAC number of patients

*출처: Agnaldo S. Cruz, Hertz C. Lins, Ricardo V. A. Medeiros, José M. F. Filho, Sandro G. da Silva. Biomed Eng Online. 2018; 17: 12.

귀분석 방법으로 이용하였다. 결과적으로 SVM 방식이 가장 좋은 결과를 보였는데 정확도 76.7%, 민감도 77.8%, 전체 대퇴부, 대퇴 경부 및 요추 골밀도의 특이도 76.0%로 골다공증 위험을 예측하였다. SVM이 선택한 중요한 변수는 연령, 키, 체중, 체질량지수, 폐경기간, 수유기간, 여성호르몬 치료, 이상지질혈증, 고혈압, 골관절염, 당뇨병이었으며 골다공증의 고위험을 예측하는 도구가 될 수 있을 것으로 언급하였다.

이러한 다양한 결과를 도출하게 된 배경은 연구의 다양성에 기인하는데 연구 대상자, 사용된 변수, 분석방법이 달라 일반화된 방법으로 골다공증의 진단에 이용하기에는 무리가 있어 보인다. 다만 각 집단마다 필요한 변수를 사용하여 골다공증 진단이나 위험인자를 확인하는 데 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

| 인공지능을 이용한 골다공증 골절 진단 |

골절의 이미지를 인공지능을 이용하여 학습하고 골절을 진단하는 연구가 김 등에 의해 보고되었다. 이 모델은 초기 1,339개의 영상을 이용하였다. 영상데이터를 8배 증강시켜 11,112개의 이미지를 학습하고 학습:확인:검사군을 80:10:10으로 하였다. 이 검사의 곡선아래영역(AUC)은 0.954이며 민감도와 특이도는 0.9 및 0.88을 보였다. 결과적으로 중간크기의 데이터 크기를 이용해 얻은 결과로 골절 진단에 적절한 결과를 보였으며 이런 의료 영상을 이용한 적용이 임상에서 골절의 위험을 감소시키고 일의 생산성을 증진시키는데 일조할 것으로 사료된다.

Chen HY 등은 단순 복부 방사선 사진을 이용하여 척추 골절을 확인하고 인공지능학습법인 deep convolutional neural network (DCNN) 이용하여 골절을 진단하는 연구를 하였다. 1,306개의 이미지를 이용하여 기존의 영상 판독보고서의 46.6%의 골절 판독에 비해 정확도 73.59%, 민감도 73.81%, 특이도 73.02% 그리고 골절 진단의 곡선아래영역은 0.72로 우수한 결과를 보고하였다. 결과적으로 DCNN 인공지능학습 프로그램을 통해 척추 골절의 단순방사선 사진을 활용하여 기회적

으로 척추골절을 확인할 때 임상이가 골절을 진단하고 치료하는데 더 효율적이며 경제적으로 대응하는 데 도움을 줄 수 있다.

| 골다공증을 분야에서 인공지능의 발전 방향 |

현재의 연구 수준을 이용하여 임상적으로 적용할 수 있는 프로그램은 아직 유용하지 못한 실정이다. 하지만 골다공증 분야에서 인공지능은 여러 측면에서 사용될 수 있을 것이다. 골밀도 검사를 하지 않아도 단순한 방사선 영상과, 임상위험인자, 타 검사에서 얻어진 CT, MRI 영상을 이용하여 골다공증 진단의 정확성을 높이는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 골밀도 검사 결과와 임상 위험인자를 이용하여 골다공증의 발생과 골절 등을 예측할 수 있을 것이다. 인공지능은 진단 분야에 이어 치료 과정과 추적 검사 및 골절의 예방과 같은 분야에서도 다양한 방법으로 임상에게 도움을 제공해 줄 것이다. 단기적으로는 단순 방사선 영상 등 다양한 의료 영상을 확인하여 인공지능 학습을 진행하고 이를 이용한 프로그램을 진단과 치료에 활용하면 장기적으로 임상 의사로서 환자의 진료 및 약물치료 추적관찰과 골절예방에 도움을 줄 수 있는 다양한 인공지능 프로그램이 대두될 것으로 생각된다.

결론

인공지능 학습을 통해 골다공증의 진단과 골절 예측 등 다양한 부분에서 연구되고 발전되는 과정에 있으며 향후 수년 내에 임상에서 사용할 수 있는 프로그램이 개발되고 이용될 것으로 생각된다. Bonejour

참고문헌

1. Ryuji Hamamoto Application of Artificial Intelligence for Medical Research. *Biomolecules* 2021, 11, 90.
2. Jensen JEB, Sharpe PK, Caleb, Sorensen HA. Fracture Prediction using Artificial Neural Networks. *Proc of World Congress on Osteoporosis, Amsterdam.1996:18-23.*
3. S A Rae, W J Wang, D Partridge. Artificial neural networks: a potential role in osteoporosis *J R Soc Med.* 1999 Mar; 92(3): 119-122.
4. Shaikh A. B., Sarim M., Raffat S. K., Khan M. and Chinoy A. Bone Mineral Density Correlation against Bone Radiograph Texture Analysis: An Alternative Approach. *Res. J. Recent Sci.*, 2(3), 87-91 (2013)
5. Agnaldo S. Cruz, Hertz C. Lins, Ricardo V. A. Medeiros, José M. F. Filho, Sandro G. da Silva Artificial intelligence on the identification of risk groups for osteoporosis, a general review. *Biomed Eng Online.* 2018; 17: 12.
6. Yoo TK, Kim SK, Kim DW, Choi JY, LeeWH, Oh E, Park E. Osteoporosis Risk Prediction for Bone Mineral Density Assessment of Postmenopausal Women Using Machine Learning. *Yonsei Med J.* 2013 Nov 1; 54(6): 1321-1330
7. D H Kim, T MacKinnon. Artificial intelligence in fracture detection: transfer learning from deep convolutional neural networks. *Clin Radiol* 2018 May;73(5):439-445.
8. Chen HY, Hsu BW, Yin YK, Lin FH, Yang TH, Yang RS, Lee CK, Tseng VS. Application of deep learning algorithm to detect and visualize vertebral fractures on plain frontal radiographs. *PLoS One.* 2021 Jan 28;16(1)
9. Pishtwan H S Kalmet, Sebastian Sanduleanu, Sergey Primakov, Guangyao Wu, Arthur Jochems, Turkey Refaee, Abdalla Ibrahim, Luca v. Hulst, Philippe Lambin, Martijn Poezea. Deep learning in fracture detection: a narrative review. *Acta Orthop.* 2020; 91(2): 215-220.

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!

소화 부담이 적은
프로틴을 찾는 분

근육·뼈건강이
걱정되는 분

내 몸을 위한 단백질 건강습관 하루 한 컵 하이문!

- 근육을 위한 단백질 밸런스(동물성:채물성=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)

5대
근형
단백질

8종
기능성
영양소

장민호가 하이문을 권하는 이유, 전문상담사에게 물어보세요

구입
상담 **02-2049-2238**

하이문 프로틴 밸런스





오늘 하루도 고생하신
의국원들에게
이태리에서 온
MISURA®
건강간식을
보내드립니다

음트매거진 홈페이지에서
신청하세요!



(주)명도물산

주소 : 서울특별시 구로구 디지털로30길 31 1212,1213호

전화번호 : 02-857-3140

홈페이지 : <http://www.mdglobal.kr>

E-mail : myungdo@mdglobal.kr