

당신의 뼈는 오늘 안녕하십니까? - 어떤 골감소증을 치료해야 하나?



김 범 택

아주대의대 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

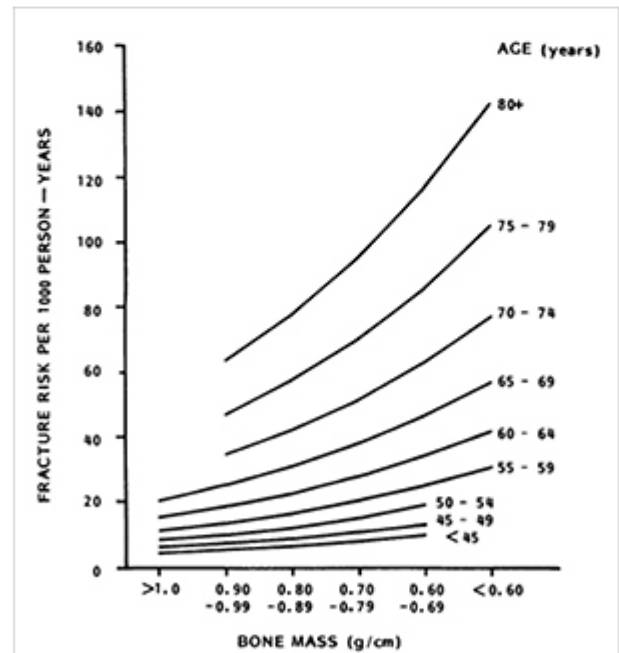


그림 1. 연령별 골밀도에 따른 골절 위험의 증가 4) 젊은 연령이나 정상 골밀도 혹은 골감소증에서 골밀도는 골절예측 능력이 떨어진다.

이 없었지만, 70~80대에서는 골밀도가 정상이어도 골절 위험은 높았다. 더 큰 문제는 정상 골밀도나 골밀소중에서 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).

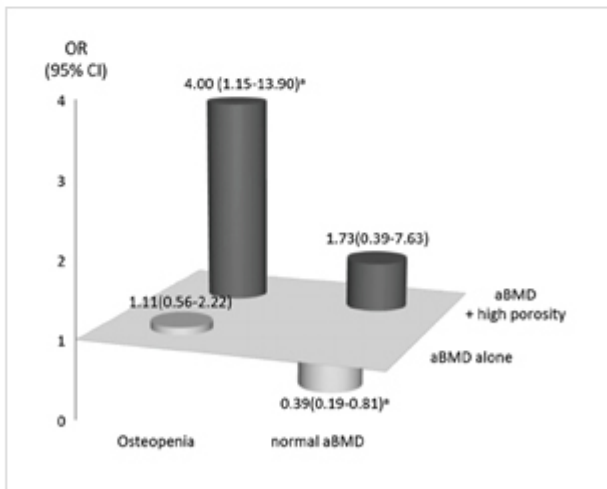


그림 2. 골감소증 환자에서 골밀도와 다공성 증가(high porosity)를 이용한 골절위험 평가⁵ 골감소증과 정상에서 골밀도는 골절을 예측하지 못한다. 그러나 다공성 증가를 반영하자 골감소증에서 골절 위험 예측이 현저히 향상되었다.

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

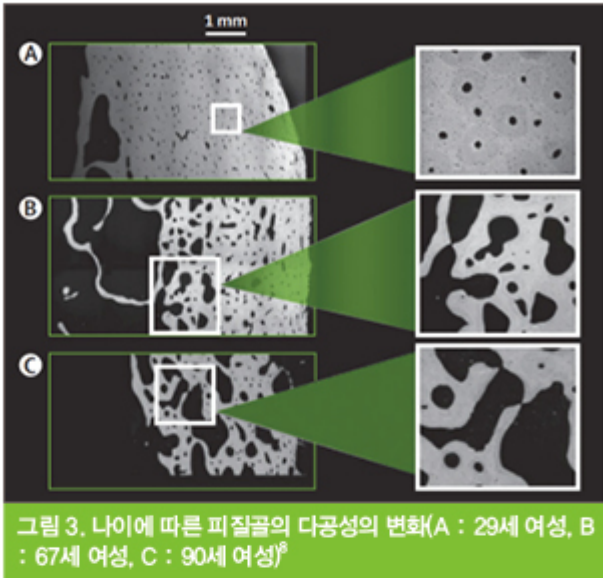


그림 3. 나이에 따른 피질골의 다공성의 변화(A : 29세 여성, B : 67세 여성, C : 90세 여성)⁸

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

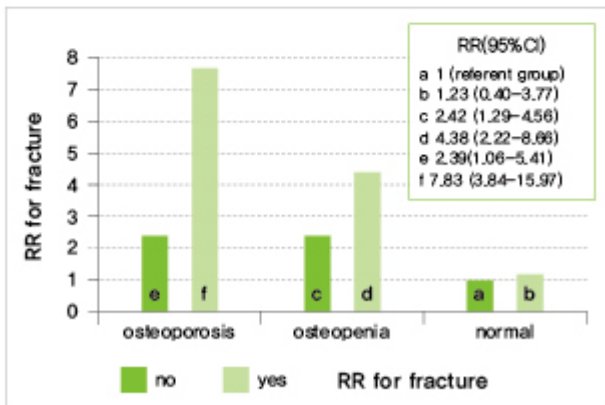


그림 4. 골감소증 환자에서 기존 골절의 유무에 따른 골절위험의 차이¹

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 빠져있다. 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.