

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.

랄록시펜과 이반드로네이트는 척추 골절을, 테리파라타이드는 척추 및 비척추 골절을 감소시키지만, 모든 골절을 감소시키지는 못하였다. 랄록시펜은 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 진행하는 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 임상 의들이 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.