

골다공증의 진단과 치료

홍성빈

인하대학교 의과대학 인하대학교병원 내분비대사내과

Treatment and Diagnosis of Osteoporosis

Seongbin Hong, MD, PhD

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Osteoporosis is a skeletal disorder characterized by a compromised bone strength and an increased risk of fracture. Older women with low bone mineral density (BMD) have a higher prevalence of atherosclerotic vascular disease (coronary artery disease, ischemic stroke, or peripheral arterial disease) than older women with normal BMD. Also stroke is frequently followed by extensive bone loss, precipitating the increased fracture risk in survivors. Complications from fractures lead to increased morbidity and mortality. In this paper, the clinical evidence, diagnosis and treatments of osteoporosis will be reviewed.

J Korean Neurol Assoc 35(4 suppl):20-24, 2017

Key Words: Osteoporosis, Treatment, Diagnosis

서 론

골다공증은 골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로서 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환으로 정의하고 있다. 2012년 국민건강영양조사에서 50세 이상 성인의 골다공증 유병률은 여성 34.9%, 남성 7.8%로 높았으나 이에 대한 인지도는 2008년 국민건강영양조사 자료에 따르면 여성 24.0%, 남성 10.6%, 치료율은 여성 11.6%, 남성 9.1%로 낮았다.¹ 뇌질환 환자에서 골다공증의 유병률의 증가와 stroke 이후 골절의 증가되므로 적절한 진단 및 치료 및 예방이 필요하다. 그러나 신경과적 영역에는 다양한 환자가 있으며, 이에 대한 개별적인 진료지침이 없는 상태로, 본고에서는 일반적인 골다공증의 진단 및 치료에 대하여 기술하고자 한다. 본고의 대부분의 내용은 대한골대사학회에서 발행한 골다공증의 진단 및 치료지

침 2015를 근간으로 하고 있으며, 일부 최근 발표된 해외의 진료지침을 참고하였다.^{2,3}

본 론

1. 뇌질환 환자에서 골다공증 역할

뇌질환과 낮은 골밀도 또는 골다공성 골절에 대한 연관성에 대한 많은 연구가 있었다. 골밀도의 감소와 뇌졸중의 발생에 대한 연구를 보면 14,290명을 대상으로 한 코호트 연구에서 골밀도가 1 표준편차가 감소되면 상대위험도가 17% 증가되었으며, 메타 분석에서도 남성에서는 이러한 관계가 유지되었다.⁴ 이와 반대로 뇌졸중 후에 골밀도의 감소와 골절의 발생은 흔히 일어나며, 특히 대퇴부 골절의 발생은 이로 인한 사망률과 이환율을 증가시켜서 예후에 영향을 미친다.⁵ 따라서 적절한 진단과 치료를 통한 골절의 발생의 예방 및 발생 후 재발을 방지하는 것이 필요하다.

국내 연구에서도 뇌졸중, 치매가 없는 50세에서 75세의 645명을 대상으로 한 단면 연구에서 골다공증 환자에서 뇌 전사촬영상 백질의 변화 또는 무증상 뇌경색의 위험도가 2.2배 증가하는 것을

Address for correspondence: Seongbin Hong, MD, PhD
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea
Tel: +82-32-890-3494 Fax: +82-32-882-6578
E-mail: sbhongmd@inha.ac.kr

Table 1. Risk factors for osteoporosis²

Genetic factor	Life style and nutrition	Disease	Drug
Caucasian, Asian race	Secondary amenorrhea	Anorexia Nervosa	Steroid
History of fracture in first degree relative	Smoking	Malabsorption	Thyroxine
Low body weight	Alcoholism	Hyperparathyroidism	Anticoagulant
Early menopause (45 years)	Inactivity	Hyperthyroidism	Anti-cancer drug
		Hypogonadism	Anticonvulsant, anti -depression drug
		Hyperprolactinemia	Phosphate binder
		Cushing's syndrome	Thiazolinedione
		Osteogenesis imperfecta	Proton pump inhibitor
		Rheumatoid Arthritis	Immunosuppressive agents
		Chronic obstructive pulmonary disease	
		Chronic kidney disease	
		Type 1 diabetes	
		Transplantation	

보고하였다(95% confidence interval 1.42-3.55; $p < 0.001$).⁶

2. 골다공증의 위험인자

골다공증 발생의 중요한 두 가지 위험요인은 성장기 동안 충분한 골량 형성이 안 되어 낮은 최대골량의 형성과 노화 및 폐경 등으로 인한 빠른 골소실이다. 따라서, 골다공증 노년기 골소실을 최대한 감소시키려는 노력뿐만 아니라 골형성이 시작되는 태아기부터 가능한 충분한 최대골량이 형성되도록 관리하는 것이 필요하다. 따라서 신경과 영역에서도 활동의 감소나 신경질환 발생 후 이루어지는 골량의 감소를 최대한 예방하는 것이 필요하다.

골의 형성 및 유지에 영향을 주는 환경적인 요인은 칼슘, 비타민 D, 단백질 등 영양성분 신체 활동량, 질병이나 약제 사용 등 많은 요인이 알려져 있다(Table 1). 흡연은 골다공증성 골절의 명백한 위험요인으로 알려져 있으며, 에스트로겐 대사를 촉진시켜 조기 폐경 및 에스트로겐 효과 감소의 원인이 된다. 만성적인 음주는 테스토스테론 및 에스트로겐 등 성 호르몬의 감소와 근육량 감소를 유발하는 등 알코올은 다양한 기전으로 골량을 감소시킬 수 있다. 글루코코르티코이드는 이차성 골다공증의 가장 흔한 원인으로, 조골세포의 증식, 분화기능 억제 및 수명 감소에 따른 골형성의 감소, 파골세포의 활동성 증가에 따른 골흡수의 증가뿐만 아니라, 장에서 칼슘 흡수 감소, 신장에서 칼슘 배설 증가, 성 호르몬 합성 감소 등 프레드니솔론을 저용량(2.5-7.5 mg)으로 3-6개월 이상 복용하면 골절 발생위험이 증가하며, 수년간 복용한 환자의 30-50%에서 골밀도의 감소와 골절이 발생할 수 있다. 스테로이드 투여 초기부터 급격한 골소실을 일으키고, 골절의 위험도를 증가시키므로 장기간의 투여 계획이 있는 모든 환자에서 골절 위험을 평가하는 것

Table 2. 골밀도 측정의 적응증

6개월 이상의 무월경을 보이는 폐경 전 여성
골다공증의 위험요인이 있는 폐경 이행기 여성
폐경 후 여성
골다공증 위험요인이 있는 70세 미만의 남성
골다공증 골절의 과거력
방사선 소견에서 척추골절이나 골다공증이 의심될 때
이차성 골다공증이 의심될 때
골다공증의 약물 요법을 시작할 때
골다공증 치료를 받거나 중단한 모든 환자의 경과 추적

이 필요하다.

항경련제는 비타민D 활성 감소에 따른 칼슘 흡수 감소 및 낙상 위험 증가로 골절 위험을 증가시키며, 선택적 세로토닌 재섭취억제제(selective serotonin reuptake inhibitor) 등의 항우울제도 골밀도 감소 및 낙상 위험 증가로 골절 위험을 증가시킨다.⁷ 와파린은 비타민K 길항제로 작용하여 골절 위험을 증가시킨다.⁸

3. 진단

1) 골밀도의 측정

골밀도는 현재 임상적으로 골다공증의 진단에 가장 유용한 방법으로, 치료방침의 결정 및 치료 반응의 평가에 사용된다. 골밀도 측정의 적응증은 다음과 같다(Table 2).

이중에너지 X선 흡수계측법(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)은 골다공증의 표준검사로, 요추와 대퇴골을 일반적으로 측정하며, 가장 낮은 수치를 기준으로 골다공증을 진단한다. 요추골밀도는 해면골이 풍부하여 폐경 후 여성에서 골대사의 변화를 예민하게 반영한다. L1-4의 평균치로 진단하며, 퇴행성 변화가 있는

부위는 오히려 높게 측정되는 오류가 발생하므로 배제 후 진단한다. 최소한 두 부위 이상이 되어야 진단이 가능하며, 동일한 기계로 측정해야 치료 반응을 판정할 수 있다. 대퇴골 골밀도는 대퇴골 골절의 발생을 예측하는 데 유용하며, 대퇴골 경부, 대퇴골 전체 두 곳 중 낮은 부위를 택하여 진단한다. 좌우 대퇴골 중 어느 부위를 측정하여도 좋으나 가능하면 병소가 없는 부위를 선택한다. 다리를 15-20° 내전시켜 측정한다.

골밀도는 연령, 성별, 인종 간의 정상 평균값과 비교하여 해석한다. T-값은 환자의 측정값-젊은 연령의 평균값/젊은 연령의 표준편차로 골절에 대한 절대위험도를 나타내기 위하여 골량 중 가장 높은 젊은 연령의 골밀도와 비교한 값이다. Z-값은 동일 연령의 평균 골밀도와 비교한 수치이다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 골밀도 검사의 결과를 다음과 같이 구분하고 있다. 그러나 소아, 청소년, 폐경 전 여성과 50세 미만 남성에서는 T-값 대신에 Z-값을 이용하고, -2.0 이하면 연령 기대치 이하(below the expected range for age)라고 정의하며, 이차성 골다공증의 감별을 위해 추가적인 검사가 필요할 수 있다.

이외에 정량적 초음파 측정법(quantitative ultrasound)을 비롯한 말단골 골밀도 측정은 DXA에 비해 간편하게 시행할 수 있다. 그러나 일반적으로 DXA에 비해 낮은 T-값을 보이므로 이에 대한 주의가 필요하고, 정밀도가 낮아서 추적검사로 이용할 수 없으며, 국내 보험 기준에서도 추적검사는 인정되지 않고 있다.

이외의 방법으로 기존 computed tomography (CT)를 이용한 정량적 전산화단층촬영(quantitative CT, QCT)으로 피질골과 해면골을 분리하여 측정할 수 있으며, 역학적 자료를 제공한다. 말단골에서 측정하는 말단골 정량적 전산화단층촬영(peripheral QCT, pQCT)이 있으며 최근에는 high resolution pQCT가 개발되어 자세한 3차원 정보 및 골강도를 평가하는 연구가 진행되고 있다.

2) 척추 골절 평가(vertebral fracture assessment)

척추 골절은 임상적으로 확인되지 않는 경우 많으므로 DXA를 통하여 평가하는 방법으로, 국내에서는 급여가 인정되지 않으므로 척추 방사선 검사를 활용하는 경우가 많다.

3) 해면골 점수(trabecular bone score)

2차원인 DXA 영상을 수식변환과정을 통하여 3차원적으로 평가하여 뼈의 미세구조를 간접적으로 반영하는 방법으로, 수치가 낮으면 뼈의 구조가 취약하고, 같은 골밀도인 경우에는 골강도가 낮음을 시사한다. 최근 많은 연구결과가 발표되어 골밀도검사를 보완하는 방법으로 사용되고 있다. 최근 당뇨병 및 일부 질환에서 골밀도와 독립적으로 골절 위험도를 예측할 수 있음을 발표하였다.⁹

4) 골절의 절대위험도(absolute fracture risk) 평가

골밀도만으로 골절 예측이 한계가 있어 WHO에서는 검증되고 쉽게 적용할 수 있는 위험요인을 함께 고려하여 10년대 골절 위험도를 산출하는 방법을 개발하였다. 이를 통해 일부 국가에서는 치료 여부를 결정하는 데 사용하고 있다. 웹사이트(www.shef.ac.uk/FRAX)에서 골밀도와 위험요인을 입력하면 10년 내 골절 위험도(10- year fracture risk, FRAX)를 산출할 수 있다. FRAX는 위험요인의 가중치가 반영되지 않고, 낙상 등 주요 위험요인이 누락되어 있으며, 요추 골밀도가 반영되지 않는다. 따라서 이를 고려하여 결정하는 것이 바람직하다. 예를 들어 미국에서는 골감소증의 경우 10년 내 대퇴골 골절의 위험도가 3% 이상이거나 주요 골다공증 위험도가 20% 이상의 경우에는 치료기준으로 하였으나 이는 나라마다 다른 기준을 적용하고 있으며, 국내에서는 아직 이에 대한 기준이 마련되어 있지는 않다.³

5) 생화학적 골표지자

골표지자는 골교체를 반영하는 지표로, 뼈의 질을 평가할 수 있는 방법으로 골소실 또는 골절 위험도를 예측하는데, 치료제 반응을 평가하는 데 사용된다. 이는 파골세포 또는 조골세포에서 분비되는 효소나 골흡수, 골형성 과정에서 나오는 기질성분을 혈액이나 소변에서 측정하는 것으로, 골흡수 표지자와 골형성 표지자로 나눌 수 있으며, 국내에서 시행할 수 있는 검사는 다음과 같다. International Osteoporosis Foundation (IOF)에서는 비교적 변동성이 적으면서 자동화가 잘 구축된 혈청 C-terminal telopeptide 또는 소변 N-terminal telopeptide를 골흡수표지자로 혈청 PINP 또는 혈청 bone specific alkaline phosphatase를 골형성 표지자로 사용할 것을 권고하고 있다. 골표지자는 측정방법과 식사 여부, 신체활동, 측정 시간, 골절 여부에 따른 영향을 받을 수 있다. 따라서 검체는 가능한 공복 상태에서 혈청의 경우 아침시간에 채취하고, 소변의 경우 아침 두 번째 소변으로 분석을 시행한다. 골흡수억제제를 투여한 경우 골흡수 표지자는 투여 후 3-6개월에, 골형성 표지자는 6개월 후에 측정하여 투여 전후를 비교한다. 임상적으로 의미 있는 골표지자의 변화는 혈액 골표지자의 경우 30% 이상, 소변의 골표지자의 경우는 50% 이상 변화한 경우를 의미한다.

4. 치료

1) 칼슘과 비타민D

(1) 칼슘

칼슘을 충분히 섭취하면 골밀도가 증가하고, 골절의 빈도가 감소된다. 식사를 통한 칼슘 섭취가 부족할 때 칼슘보충제를 투여할

수 있으며, 칼슘염의 종류에 따라 칼슘함유량은 다르며, 하루 2-4회로 나누어 복용하는 것이 흡수에 도움이 된다. 탄산칼슘은 위산 분비가 감소된 경우에는 흡수가 낮아지므로 음식과 함께 복용하도록 하며, 구연산 칼슘은 이와 무관하다. 칼슘보충제 투여 시 일반적으로 위장장애나 변비 외에 심한 이상작용은 없으나 신장결석, 고칼슘혈증이 있는 경우에는 투여를 하지 않으며, 신질환 환자에서는 주의를 요한다.

칼슘보충제의 과다투여가 심근경색증 등 심혈관질환의 증가와의 연관성에 대해 논란이 있었으나 한국인의 칼슘섭취가 권장량에 비해 적은 상태이므로 이에 대한 보충이 필요한 경우가 더 많을 것으로 생각된다.¹⁰

(2) 비타민D

비타민D는 장에서 칼슘 흡수에 필요할 뿐만 아니라 뼈와 근육 기능, 신체 균형유지에 중요한 역할을 한다. 적절한 비타민D의 보충은 낙상위험을 낮추고, 그로 인한 골절 예방효과를 기대할 수 있다. 일광 노출은 가장 중요한 공급원이므로 봄과 가을까지 낮 시간에 20-40분 정도 사지를 노출하여 햇볕에 있으면 충분한 비타민D를 얻을 수 있다. 그러나 겨울철, 일광차단제의 사용, 간질환, 신장질환, 흡수장애, 고령에서는 비타민D 부족 위험이 증가하게 된다. 비타민D 영양상태에 대한 평가는 혈중 25O hydroxy vitamin D를 기준으로 하며, 학회에 따라 차이가 있지만 IOF, National Osteoporosis Foundation에서는 30 ng/mL 이하의 경우는 불충분(inadequacy), 20 ng/mL 이하의 경우는 결핍(deficiency)으로 정의한다. 근골격계 보호를 위한 비타민D 보충제의 1일 권장량은 800 IU 이상이다.¹¹

2) 치료약제

(1) 부갑상선 호르몬

유일한 골형성 촉진제로, 골흡수억제제에 비하여 골량 증가가 우월하며 특히 척추의 골량을 증가시킨다. 주로 조골세포의 분화와 골표면세포의 재활성화를 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹² 골다공증 골절의 위험도가 높은 남녀 환자가 적응증이 될 수 있고, 현재 국내에서는 테리파라타이드만 허가되었으며, 포스테오는 1일 1회 20 µg씩 피하주사로 투여되며 테리본은 주 1회 56.5 µg 피하주사한다. 국내에서는 18개월 투여를 권장한다.

(2) 데노수맙

Receptor activator of nuclear factor kappa-B에 대한 사람 단세포항체로써 Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand의 작용을 억제하여 파골세포의 생성 및 활성화 생존을 감소시키게 되어 골흡수를 감소시키는 효과를 나타낸다. 신장을 통해 배설되

지 않기 때문에 신기능이 저하된 환자에서 용량 조절 없이 사용 가능하다. 폐경 후 골다공증 여성에서 3년간 관찰한 FREEDOM 연구에서 요추골밀도를 9.2%, 대퇴골 전체 골밀도를 6% 증가시켰으며, 새로운 척추 골절의 발생은 68%, 대퇴골 골절은 40% 비척추 골절은 20% 감소하였다.¹³ 60 mg을 6개월 간격으로 상지, 허벅지 및 복부에 피하주사한다.

(3) 선택적 에스트로겐 수용체 조절제

(selective estrogen receptor modulator)

신체조직에 따라 에스크로겐 작용제 또는 길항제로 작용하는 약제이며, 현재 raloxifene, bazedoxifene이 국내에서 처방 가능하다. 에스트로겐 작용을 통해 뼈의 질을 개선하여 뼈의 강도를 증가시키고, 자궁내막과 유방에서는 길항작용을 하며, raloxifene은 침윤성 유방암의 발생위험을 감소시킨다.¹⁴ 요추골밀도를 2-2.5% 증가시키며, 척추골절을 42-47% 감소시켰다.¹⁵ 부작용으로 안면홍조과 다리경련이 있을 수 있으며, raloxifene은 치명적 뇌졸중과 혈전색전증은 각 49%, 44% 유의하게 증가되었으나 아시아인에서는 관찰되지 않았다.

(4) 비스포스포네이트

강력한 골흡수억제제로 가장 많이 처방되는 약제이다. 현재까지 alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate가 승인되어 사용 중이다. 경구 투여 시 소장에서 흡수되나 흡수율은 1-5%로 매우 낮고, 흡수된 30-70%는 뼈에 흡수되며 신장을 통해 빠르게 배출된다. 이후 골흡수과정에서 유리되어 파골세포에 들어가 동원, 분화 및 작용을 억제한다. 흡수를 최대화하기 위하여 식전 30분 전에 200 mL의 물과 함께 복용하며, 1시간 동안 눕지 않도록 한다. 주사제제로 ibandronate, zoledronate가 있으며 각각 3개월, 12개월 간격으로 주사한다.

결론

뇌졸중을 비롯한 신경과질환 환자에서 골다공증과 이로 인한 골절의 위험도가 증가하므로, 골다공증 골절의 위험도를 평가하여 환자의 특성에 따라 적절한 비약물 요법과 약물 치료를 권고하여 골다공증 골절을 예방하는 것이 환자의 수명 연장과 삶의 질 향상에 크게 기여할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Korean Endocrine Society. Osteoporosis Fact Sheet 2014 Available from: http://www.endocrinology.or.kr/image/main/kor_Osteoporosis_Fact_Sheet2014.pdf.

2. Korean Society for bone and Mineral Research, Physician's guide for diagnosis and treatment of osteoporosis 2015. 2015;1-166.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381.
4. Myint PK, Clark AB, Kwok CS, Loke YK, Yeong JK, Luben RN, et al. Bone mineral density and incidence of stroke: European prospective investigation into cancer-norfolk population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:373-382.
5. Carda S, Cisari C, Invernizzi M, Bevilacqua M. Osteoporosis after stroke: a review of the causes and potential treatments. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:191-200.
6. Minn YK, Suk SH, Do SY. Osteoporosis as an independent risk factor for silent brain infarction and white matter changes in men and women: the PRESENT project. *Osteoporos Int* 2014;25:2465-2369.
7. Cummings SR, Eastell R. Risk and prevention of fracture in patients with major medical illnesses: a mini-review. *J Bone Miner Res* 2016;31:2069-2072.
8. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the national registry of atrial fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006;23:241-246.
9. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015;78:216-224.
10. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Reid IR. Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *J Bone Miner Res* 2015;30:389-390.
11. Francis RM, Aspray TJ, Bowring CE, Fraser WD, Gittoes NJ, Javaid MK, et al. National osteoporosis society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas* 2015;80:119-121.
12. Bilezikian JP, Rubin MR, Finkelstein JS. Parathyroid hormone as an anabolic therapy for women and men. *J Endocrinol Invest* 2005;28(8 Suppl):41-49.
13. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012;27:687-693.
14. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Raloxifene use for the heart (RUTH) trial investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-137.
15. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoek HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008;23:525-535.