

## Pharmacotherapy Today

# 골다공증(Osteoporosis) 치료의 약물요법

저자 박효정 BCPS, BCIDP

삼성서울병원 약제부

약학정보원 학술자문위원

### 개요

골다공증은 뼈의 양(골량) 감소와 미세구조의 질(골질)적 변화로 뼈의 강도가 약해져 골절이 일어날 가능성이 높은 상태가 되는 질환이다. 국내 인구 고령화로 매년 골다공증 환자는 증가 추세로 국내 50세 이상 성인 22.4%가 골다공증, 47.9%가 골감소증으로 보고하였다. 칼슘, 단백질, 비타민 D, 적절한 체중 부하 운동과 근력운동, 금연, 절주, 영양관리, 낙상예방 활동 외에 대퇴골절 또는 척추골절, 대퇴골 경부나 골 전체, 요추의 T-값 -2.5 이하의 골다공증, 골절위험이 큰 골감소증의 경우 약물치료가 필요하다. 약물치료 기간은 정해진 바가 없으므로 치료 기간은 환자의 상태에 따라 결정한다.

골다공증 치료제로는 여성 호르몬, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 선택적 조직 에스트로겐 활성 조절제, 경구와 주사용 bisphosphonate, RANKL 단일클론 항체, 부갑상선호르몬 제제, sclerostin 단일클론 항체를 사용하고 있다.

### 키워드

골다공증, bisphosphonate, 에스트로겐, RANKL, Sclerostin, 부갑상선호르몬

## 국내 골다공증 약물사용 현황

2018년 건강보험심사평가원 표본자료를 바탕으로 한 연구에서 골다공증 진단 환자 81,134명 중

55.2% 환자가 골다공증 약제를 처방받았으며, 약제 처방 비율은 bisphosphonates 86.6%, 선택적 에스트로겐 수용조절제(Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM) 13.9%, calcitonin 3.1%, denosumab 2.1%, teriparatide 0.7% 순이었다. 국내 골다공증의 치료는 골흡수 억제제인 bisphosphonates 제제와 SERM 제제를 중심으로 이루어지고 있으며 새로운 기전의 골흡수 억제제인 denosumab (RANKL 단일클론 항체)는 2016년 12월, 골형성제인 teriparatide는 2017년 10월부터 국내 건강보험급여에 도입되어 사용 중이다.

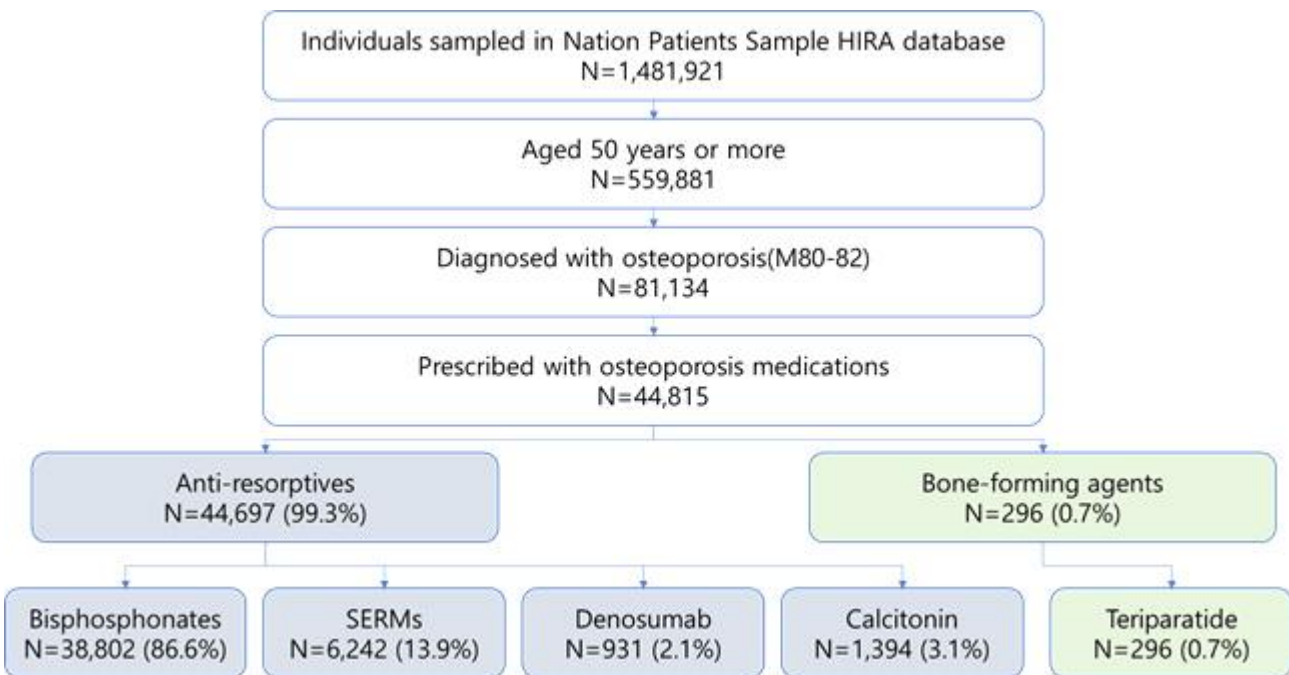


그림1. 건강보험심사평가원 표본자료를 통해 본 국내 골다공증 치료에 사용되는 약물의 종류별 비율(2018) (출처. Korean J Clin Pharm 2021;31(1):27-34)

## 국내 보험인정기준에 따른 골다공증 치료제 일반원칙

국내 보험인정기준에 따른(2022년 2월 기준), 골다공증 치료제의 일반원칙은 다음과 같다.

1. 허가사항 범위 내에서 다음의 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 그 외에는 약값 전액을 환자가 부담하도록 한다.

<p>가. 칼슘 및 estrogen 제제 등의 약제 골밀도 검사에서 T-score가 -1 이하인 경우(T-score ≤ -1.0)</p>
<p>나. Elcatonin 제제, raloxifene 제제, bazedoxifene 제제, 활성형 Vit D<sub>3</sub> 제제 및 bisphosphonate 제제 등의 약제(검사지 등 첨부)</p> <p>1) 투여대상</p> <p>가) 중심골[Central bone: 요추, 대퇴(Ward's triangle 제외)]: 이중 에너지 방사선 흡수계측(Dual-Energy X-ray Absorptiometry: DEXA)을 이용하여 골밀도 측정시 T-score가 -2.5 이하인 경우(T-score ≤ -2.5)</p> <p>나) 정량적 전산화 단층 골밀도 검사(QCT): 80 mg/cm<sup>3</sup> 이하인 경우</p> <p>다) 상기 가), 나)항 이외: 골밀도 측정 시 T-score가 -3.0 이하인 경우(T-score ≤ -3.0)</p> <p>라) 방사선 촬영 등에서 골다공증성 골절이 확인된 경우</p> <p>2) 투여 기간</p> <p>가) 투여대상 다)에 해당하는 경우에는 6개월 이내</p> <p>나) 투여대상 가), 나)에 해당하는 경우에는 1년 이내, 라)에 해당하는 경우에는 3년 이내로 하며, 추적검사에서 T-score가 -2.5 이하(QCT 80 mg/cm<sup>3</sup> 이하)로 약제투여가 계속 필요한 경우는 급여하도록 한다.</p>
<p>다. 단순 X-ray는 골다공증성 골절 확인 진단법으로만 사용할 수 있다.</p>

2. 글루코코르티코이드(Glucocorticoid) 투여 환자의 경우 다음의 기준으로 요양 급여를 인정한다.

<p>가. 대상 약제</p> <p>Alendronate, risedronate 단일 제제 및 해당 성분과 cholecalciferol 복합제</p>
<p>나. 투여대상</p> <p>6개월 이내에 최소 90일을 초과하여 prednisolone을 총 450 mg 이상(또는 그에 상응하는 글루코코르티코이드 약제 용량)을 투여받은 환자로서 1) 또는 2)에 해당하는 경우</p> <p>1) 폐경 후 여성 및 만 50세 이상 남성: T-score* &lt; -1.5</p> <p>2) 폐경 전 여성 및 만 50세 미만 남성: Z-score* &lt; -3.0</p> <p>* 중심골[Central bone: 요추, 대퇴(Ward's triangle 제외)]을 이중 에너지 방사선 흡수계측(Dual-Energy X-ray Absorptiometry: DEXA)을 이용하여 측정해야 한다.</p>
<p>다. 투여 기간</p> <p>1년 이내로 하며, 추적검사에서 투여대상의 기준이 유지되고 약제 투여가 계속 필요한 경우는 급여하도록 한다.</p>

3. 골다공증 치료제에는 호르몬요법(estrogen, estrogen derivatives 등)과 비호르몬요법(bisphosphonate, elcatonin, 활성형 Vit. D<sub>3</sub>, raloxifene 및 bazedoxifene 제제 등)이 있으며, 호르몬요법과 비호르몬요법을 병용 투여하거나 비호르몬요법 간 병용 투여는 인정하지 않는다. 다만 다음의 경우는 인정 가능하다.

- 가. 칼슘제제와 호르몬대체요법의 병용
- 나. 칼슘제제와 그 외 비호르몬요법의 병용
- 다. Bisphosphonate와 Vit. D 복합경구제(성분: alendronate+cholecalciferol 등)를 투여한 경우
- 라. Bisphosphonate 단일제와 활성형 Vit. D<sub>3</sub> 단일제 병용
- 마. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제와 Vit. D 복합경구제(성분: bazedoxifene+cholecalciferol, raloxifene+cholecalciferol)를 투여한 경우

4. 특정소견 없이 단순히 골다공증 예방목적으로 투여하는 경우에는 비급여 하도록 한다.

## 국내 골다공증 약물요법

골다공증 치료제는 골흡수 억제제와 골형성 촉진제로 크게 나눌 수 있다. 과도한 골흡수를 억제하는 기전의 약물은 비스포스포네이트, SERM, RANKL 단일 클론 항체 등이 있고 조골세포에 작용하여 골형성을 증가시키는 골형성 촉진제는 부갑상선호르몬 제제인 teriparatide, 부갑상선호르몬 관련단백의 합성 펩타이드 유사체인 abaloparatide, sclerostin 단일 클론 항체를 사용할 수 있다.

### 1. 영양 공급

뼈의 콜라겐 섬유가 구성하는 망구조에 칼슘과 인이 침착하여 단단한 무기질을 형성하므로 골밀도 유지와 골절 예방을 위해 뼈의 구성성분인 칼슘과 단백질의 적절한 공급이 중요하다. 칼슘은 원소로서 1일 800~1000 mg 음식이나 보충제로 섭취하는 것이 좋다. 신장결석이나 심혈관질환 환자는 칼슘을 과다 섭취할 경우 질병 관련 부작용 발현 위험이 더 커질 수 있으므로 칼슘 보충제 공급에 신중해야 한다. 칼슘 함유가 높은 음식은 멸치, 건미역, 미꾸라지, 깨, 젓갈 등이 있다.

칼슘 흡수를 위해서는 비타민 D가 필요하다. 비타민 D 공급원으로 가장 중요한 것은 햇빛을 쬐는 것이다. 겨울이나 자외선차단제를 바를 경우 비타민 D 합성이 부족할 수 있다. 혈액 내 25(OH) 비타민 D를 측정하여 야외 활동이 어려울 경우 추가적 공급이 가능하며, 1일 800 IU 이상을 공급한다.

단백질은 정상 신기능을 가진 성인에서 1일, 현재 몸무게 기준 1 kg당 단백질, 0.8~1.0 g 섭취를 권고한다. BMI 30 이상의 비만 성인의 경우에는 이상체중 기준으로 1일, 1 kg당 단백질, 2.0~2.5g 공급을 권장한다.

과도한 염분이나 카페인 섭취는 소변으로 칼슘을 배설시킬 수 있으므로 염분은 1일 5 g 이하, 커피는 1일 2잔 이하로 마시는 것이 좋다. 균형 잡힌 영양 섭취와 함께 체중 부하 운동과 근력운동도 골다공증 환자에게 필요하다.

## 2. 골흡수 억제제

뼈를 건강하게 유지하기 위해 평생 오래된 뼈는 제거(골흡수, bone resorption)되고 새로운 뼈로 바뀌는(골형성, bone formation) 뼈의 재형성(bone remodeling)이 일어난다. 골흡수가 일어나는 동안 효소는 단백망을 녹이고 파골세포(osteoclast)는 소량의 뼈를 녹이게 된다. 오래된 뼈를 재흡수하는 것이 새로운 뼈로 대체되는 것보다 높아지면 골다공증으로 발전하게 되므로 이를 치료 또는 예방하기 위해 골흡수 억제제를 사용한다. 골절 고위험군에서 bisphosphonate와 denosumab을 우선적으로 사용을 고려하며, 선택적 에스트로젠 수용제 조절제와 RANKL 단일클론 항체가 있다. 일반적으로 골흡수 억제제의 병합요법은 골밀도 증가 효과가 적어 권장하지 않는다.

## 3. 골형성 촉진제

파골세포가 골흡수를 한 후 조골세포(osteoblast)가 골 흡수부위로 이동하여 증식, 분화하고 무기질화가 일어난다. 골형성 촉진제는 조골세포 작용하여 골형성을 촉진하는 약물이다. 다발성 척추골절이 있으며 골밀도상 T-score -2.5 이하인 골절 초고위험군에서 골형성 촉진제가 우선적으로 1~2년 사용하고 이후 골흡수 억제제로 변경 투여한다. Romosozumab, teriparatide가 있다.

표 1. AACE/ACE의 임상가이드라인의 골절 위험에 따른 약제 선택

골절 위험군	약제 종류
고위험군	폐경후 여성: alendronate, risedronate, zoledronate, denosumab
	척추골절 감소 목적: ibandronate, raloxifene
	경구 섭취가 어려운 경우 denosumab, romosozumab, teriparatide, zoledronate
초고위험군	1차 약제: denosumab, romosozumab, teriparatide, zoledronate
	골형성 촉진제(romosozumab, teriparatide) 사용 후 중단한 경우 골흡수 억제제(denosumab, bisphosphonate, raloxifene) 사용
	Teriparatide 2년까지 사용 후 bisphosphonate, denosumab으로 변경
	Denosumab이 1차 약제인 경우 계속 치료
	Zoledronate, 1차 약제로 6년 치료 후 지속 후 골소실이 있고 반복 골절 발생 시 teriparatide, romosozumab으로 변경

AACE, American association of clinical endocrinologists; ACE, American college of endocrinology

## 약물별 정보

### 1. Bisphosphonate

#### ① 경구용 bisphosphonate

Alendronate, risedronate, ibandronate가 골다공증의 예방과 치료에 처방된다. Pyrophosphate의 phosphate-oxygen-phosphate 구조에서 phosphate-carbon-phosphate로 치환하여 뼈의 칼슘에 대한 친화력을 강화시키고, 골흡수 억제효과를 증가시킨다. 흡수 후 수년간 뼈 내에 존재하게 경구 투여시 소장 흡수율이 1~5%로 매우 낮다. Bisphosphonate의 phosphate-carbon-phosphate 구조를 분해할 수 있는 체내 효소가 없으므로 뼈의 수산화인회석(hydroxyapatite)에 지속적으로 결합하여 반감기가 10년 이상으로 뼈에 있다가, 골 흡수가 진행될 때 세포내로 흡수되어 farnesyl pyrophosphate 생성효소를 억제하여 파골세포 기능을 억제시키고 세포자멸사를 촉진시킨다.

Bisphosphonate를 3~5년 이상 사용하는 경우 이득-위험도를 고려하여 이후 지속사용 여부를 결정한다.

단기 부작용은 상부위장관 장애, 근골격계 통증, 저칼슘혈증, 안구염증 등이 있다. 특히 경구용 bisphosphonate는 식도염, 식도궤양, 위궤양이 발생할 수 있으므로 물 200 mL와 복용하고 투약 후 30~60분 동안 눕지 말고 앉아있어야 한다. 중증 신부전에서는 투여하지 않으며 비타민 D 결핍증이 있을 경우 저칼슘혈증이 나타날 수 있어 칼슘과 비타민 D를 공급한다. 장기 사용시 장기 과도한 골교체가 억제 되어 악골괴사나 비정형 대퇴골절이 드물게 발생할 수 있다.

② 주사용 bisphosphonate

경구용 bisphosphonate는 복용 후 앓아있기 어려운 환자나, 위장이나 식도 부작용으로 섭취가 어려울 경우, 경구제를 복용하였으나 골밀도 감소가 나타나거나, 새로운 골절이 발생하였을 경우 복약순응도를 평가하여 주사용 bisphosphonate 투여를 고려할 수 있다. Ibandronate, pamidronate, zoledronate가 있다. Zoledronate가 가장 강력한 골흡수 억제 효과를 지닌다. 위장장애를 제외한 발열, 근육통, 관절통, 독감 유사증상이 경구용 bisphosphonate보다 자주 발생할 수 있다.

Bisphosphonate는 eGFR 35 mL/min미만의 신장애, 저칼슘혈증, 골연화증, 임신, 수유시 금기이다.

2. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)

에스트로겐은 아니지만 에스트로겐 수용체에 결합하여 신체 조직에 따라 작용제 또는 길항제로 작용하는 약물이다. SERM은 뼈에서는 에스트로겐 작용제로, 자궁내막과 유방에서는 에스트로겐 길항제로 작용한다. 화학구조에 따라 아래와 같이 구분한다.

표 2. 화학구조에 따른 SERM의 종류

구조에 따른 분류	SERM의 종류
Benzothiophenes	Levomeloxifene
Benzopyranes	Raloxifene, arzoxifene
Indoles	Bensedoxifene
Naphthalenes	Lasofoxifene
Triphenylethylenes	Clomiphene, tamoxifen, toremifene, ospemifene

Raloxifene, bazedoxifene이 대표적으로 사용되고 있으며 자궁내막과 유방암을 증가시키지 않아 폐경 여성의 골다공증 치료제로 사용된다. 여성 호르몬과 유사하게 정맥혈전증 위험을 증가시키므로 정맥혈전증의 위험이 낮고 유방암 위험이 높은 경우 투여할 수 있다. 주요 이상반응은 열성 홍조와 다리 통증이 있다. 정맥혈전증 발생을 증가시키므로 장기간 움직이지 못하는 수술 전후나, 절대 안정이 필요한 경우에는 최소 72시간 전 약제를 중단한다.

### 3. Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand (RANKL) 단일클론 항체

RANKL은 조골세포나 활성화된 면역세포에서 생성된 사이토카인으로 파골전구세포나 파골세포에서 발현된 Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B(RANK)와 결합하여 성숙한 파골세포로의 분화를 촉진하고 파골세포를 활성화하여 골흡수를 촉진한다. 이 RANKL의 유인 수용체인 osteoprotegerin은 RANK와 결합을 차단하여 파골세포의 분화 및 활성을 억제하여 생체 내 길항제로 작용한다. RANKL과 osteoprotegerin의 균형이 골다공증 예방에 중요한 역할을 한다.

Denosumab는 osteoprotegerin과 유사하게 RANKL과 RANK의 결합을 차단하여 파골세포의 분화와 기능을 억제함으로써 골흡수를 감소시키고 골강도를 증가시킨다. Denosumab 60 mg 제형은 골다공증에 6개월 간격으로 상지, 허벅지, 복부에 피하주사하며, 120 mg 제형은 뼈 전이와 고칼슘혈증에 사용된다. Denosumab은 bisphosphonate와 다르게 뼈에 강하게 결합하지 않아 중단하면 잔존효가가 없고 1년내 골밀도가 급격히 감소한다. 따라서 중단 시 bisphosphonate 등의 골흡수억제제로 변경 치료한다. 부작용으로는 연조직염, 저칼슘혈증, 습진, 장내 가스 팽만 등이 있다.

### 4. 부갑상선호르몬

부갑상선호르몬(parathyroid hormone)은 지속 투여하면 파골세포 수와 활성이 증가하여 골 소실이 발생하지만 간헐적으로 투여하면 골형성을 촉진한다. 체내 부갑상선호르몬은 아미노산 84개로 구성되어 있으나 teriparatide는 1~34 아미노산으로 이뤄져 있다. 그러나 teriparatide는 체내 부갑상선호르몬과 동일한 활성을 나타낸다.

Teriparatide는 골형성 촉진제로 골흡수억제제 치료 중 골절이 발생하거나 골량이 계속 감소하는 경우 치료 반응이 저조하거나, 글루코코르티코이드 사용으로 인한 골다공증 위험이 높은 환자에게 투여할 수 있



다. 주 1회, 72주 즉 24개월간 사용한다. 이후 골흡수 억제제로 변경 투여한다. Teriparatide는 중단 후 골량이 감소하므로 골흡수억제제 또는 골형성 촉진제로 변경 투여한다. 흔한 부작용으로는 구역, 두통, 하지 경련, 일시적 고칼슘혈증이 발생할 수 있다.

## 5. Sclerostin 단일클론 항체

Romsozumab은 골형성과정 중 Wnt 신호전달체계를 억제하는 sclerostin의 단일클론 항체로 골형성을 촉진하고 일시적으로 골흡수를 억제하는 특성을 지닌 골형성 촉진제이다.

Romsozumab은 최대 1년, 1회 210 mg(105 mg을 다른 투여부위로 연속 2번)을 한 달에 한 번, 총 12회 피하주사 투여한다. Romsozumab은 1년 사용 후 골형성 효과가 사라지므로 1년 이후 골흡수 억제제로 변경하여 투여한다. 비인두염, 관절통, 저칼슘혈증 등의 부작용이 있으며, alendronate 비교시험에서 romsozumab 투여군에서 심각한 심혈관질환의 위험이 높게 나와 1년내 심근경색이나 뇌졸중환자에서 금기이다.

Romsozumab은 차광, 냉장보관(2~8℃)하며 냉장고에서 꺼낸 경우, 이 약은 원래 포장 상태로 실온(최대 25℃까지)에서 보관되어야 하며 30일 이내에 사용한다. 냉동상태로 보관하지 않았거나, 주사기 개봉 경우에는 사용할 수 없다.

## 약사 Point

- 골다공증 처음 치료 시 bisphosphonate나 denosumab 사용을 고려한다.
- 골흡수 억제제는 bisphosphonate, denosumab, 선택적 에스트로젠 수용체 조절제, RANKL 단일클론 항체가 있다. 골흡수 억제제들의 병합요법은 골밀도 증가 효과가 적어 일반적으로 권장하지 않는다.
- Bisphosphonate는 eGFR 35 mL/min미만의 신기능 저하, 저칼슘혈증, 골연화증, 임신, 수유시 금기이다.
- 선택적 에스트로젠 수용체 조절제는 정맥혈전증 발생을 증가시키므로 장기간 움직이지 못하는 수술 전후나, 절대 안정이 필요한 경우에는 최소 72시간 전 약제를 중단한다
- 부갑상선호르몬 수용체 작용제는 골절의 고위험군이나 골흡수 억제제 투여에도 골절이 계속 발생하거나, 골흡수 억제제 투여가 금기인 경우 투여를 고려한다. 매일 또는 매주 피하주사해야 하고 비교적 고가이며 24개월 투여한다.
- Romosozumab은 골형성 촉진제이나 골흡수 억제하는 작용도 있다.

## 참고문헌

1. Korean Society for Bone and Mineral Research. Physician's Guide for Osteoporosis 2018, 1st ed. Seoul: Korean Society for Bone and Mineral Research, 2018; 12, 86-90.
2. Korean Society for Bone and Mineral Research. Osteoporosis and Osteoporotic Fracture Fact Sheet 2019, 1st ed. Seoul: Korean Society for Bone and Mineral Research, 2019; 5-6.
3. Treatment Patterns of Osteoporosis and Factors Affecting the Prescribing of Bone-forming Agents: From a National Health Insurance Claims Database. Korean J Clin Pharm. 2021;31(1), 27-34.
4. 고시 제2018-253호(약제). [일반원칙] 골다공증치료제. <https://www.hira.or.kr/rd/insuadtcrt/InsuAdtCrtPopup.do?mtgHmeDd=20181201&sno=1&mtgMtrRegSno=0008>
5. 뼈의 재형성 및 무기질화. 대한내분비학회지. 2005;20(6), 543-555.
6. 골다공증 진료지침 2020. 대한골대사학회