



송 기 호

건국대병원 내분비대사내과

목차

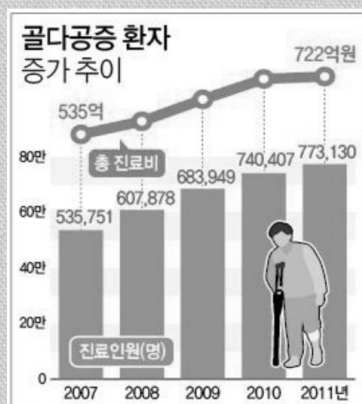
- 알아두면 유용한 역학자료 – 국내 자료
- 이것만은 알고 가자 – 뼈의 생리
- 치료의 실제
- 보험규정 update

알아두면 유용한 역 학자료

-한국인 골다공증 역학

역학

- 폐경 후 여성 골절의 80%는 골다공증성
- 폐경 후 여성은 여생 동안 최소 1개 이상의 골다공증 골절이 생길 확률 40%
 - 여성 20%, 남성 10% 만 예방적 치료



역학

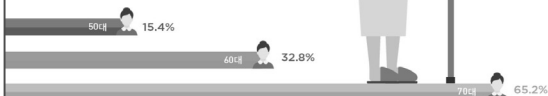
- 대퇴골절; 50-55세 사이의 1/6, 90세 이상의 1/2이 집에서 간호를 받아야 하는 상태로 퇴원.
- 골절 후 1년 내 5-20%에서 사망
- 대퇴골절 1년 후 생존한 사람 중
 - 1/3; 걸을 수 없어 다른 사람의 도움이 필요한 상태

유병률

여성 골다공증의 유병률

3~4/10
50세 이상 여성 중

50세 이상 여성 10명 중 3~4명은 골다공증을 가지고 있습니다.



2012 건강영양조사 및
만성질환 통계청자료본부

남성 골다공증의 유병률

1/10
50세 이상 남성 중

50세 이상 남성 10명 중 1명은 골다공증을 가지고 있습니다.

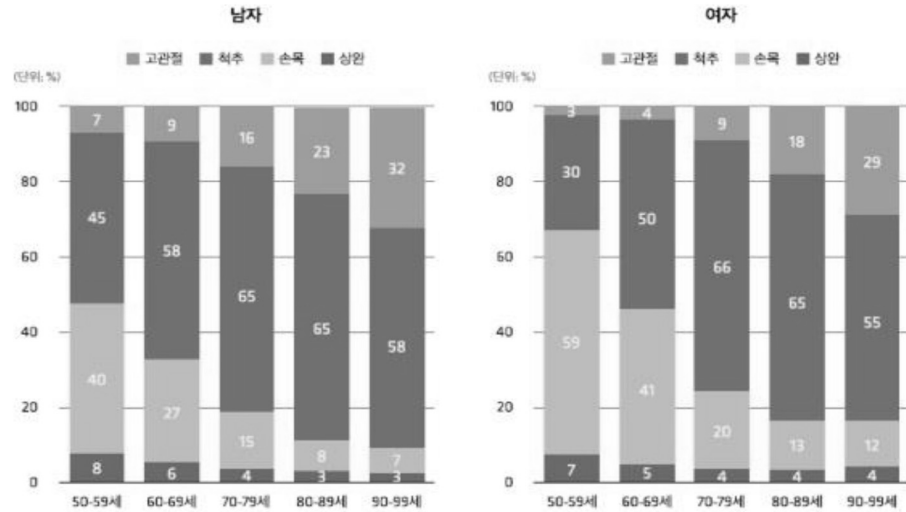


2012 건강영양조사 및
만성질환 통계청자료본부

2012년 국민 건강통계

부위에 따른 골절 발생 양상

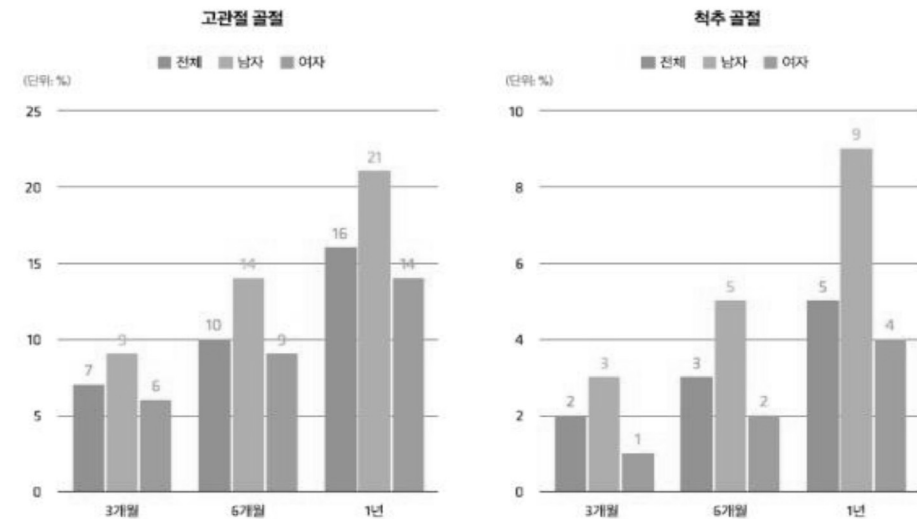
50대에는 손목 골절이 주로 발생하고, 고연령으로 갈수록 고관절 및 척추 골절의 발생률이 증가



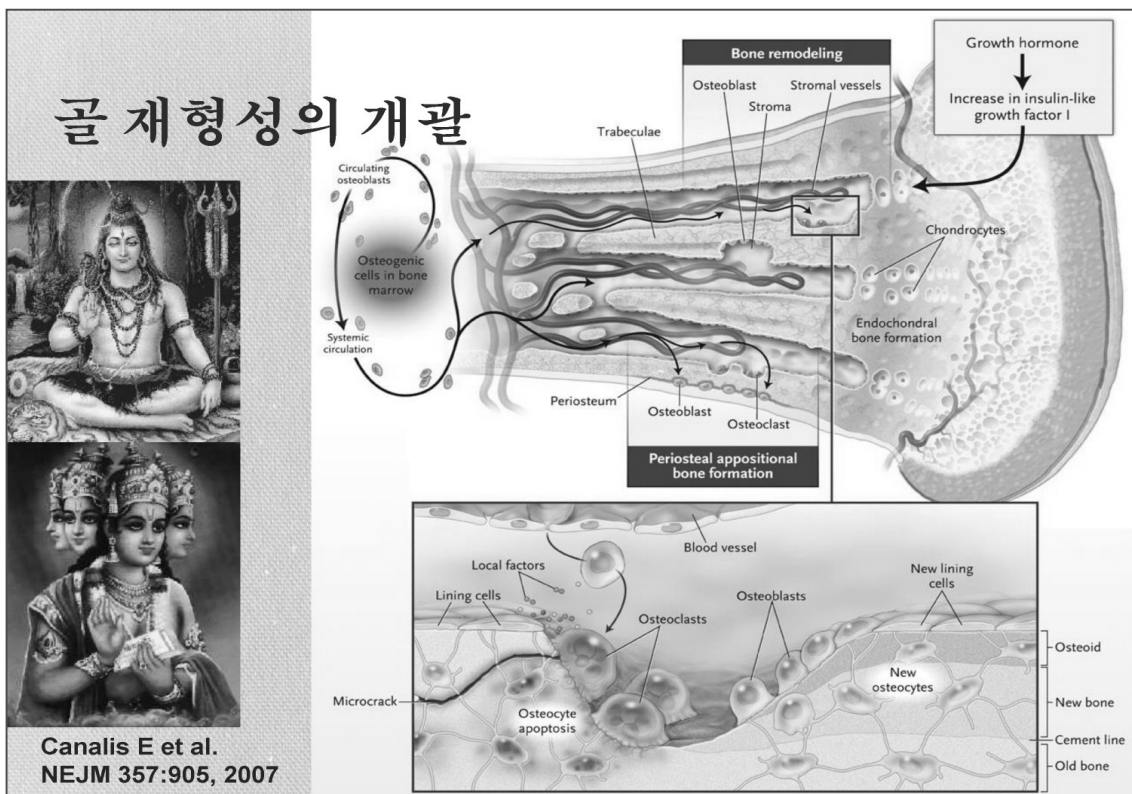
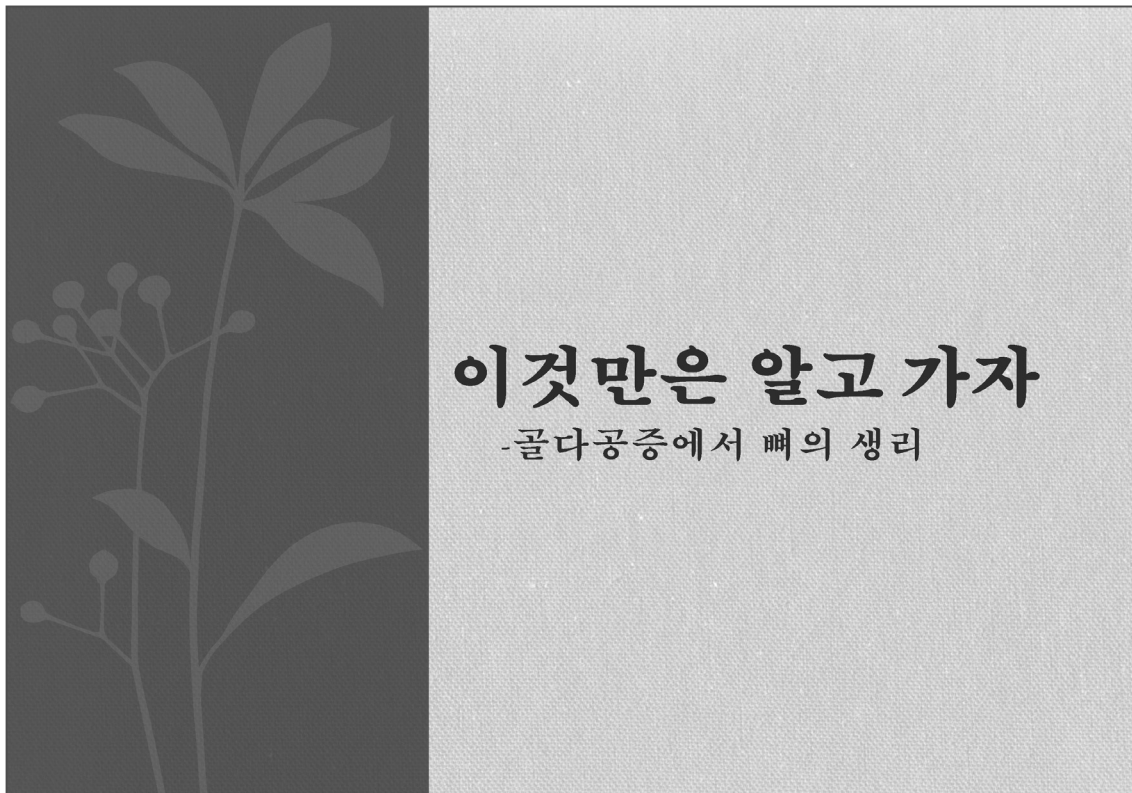
자료는 2016년 건강보험공단 청구자료에서 추출함

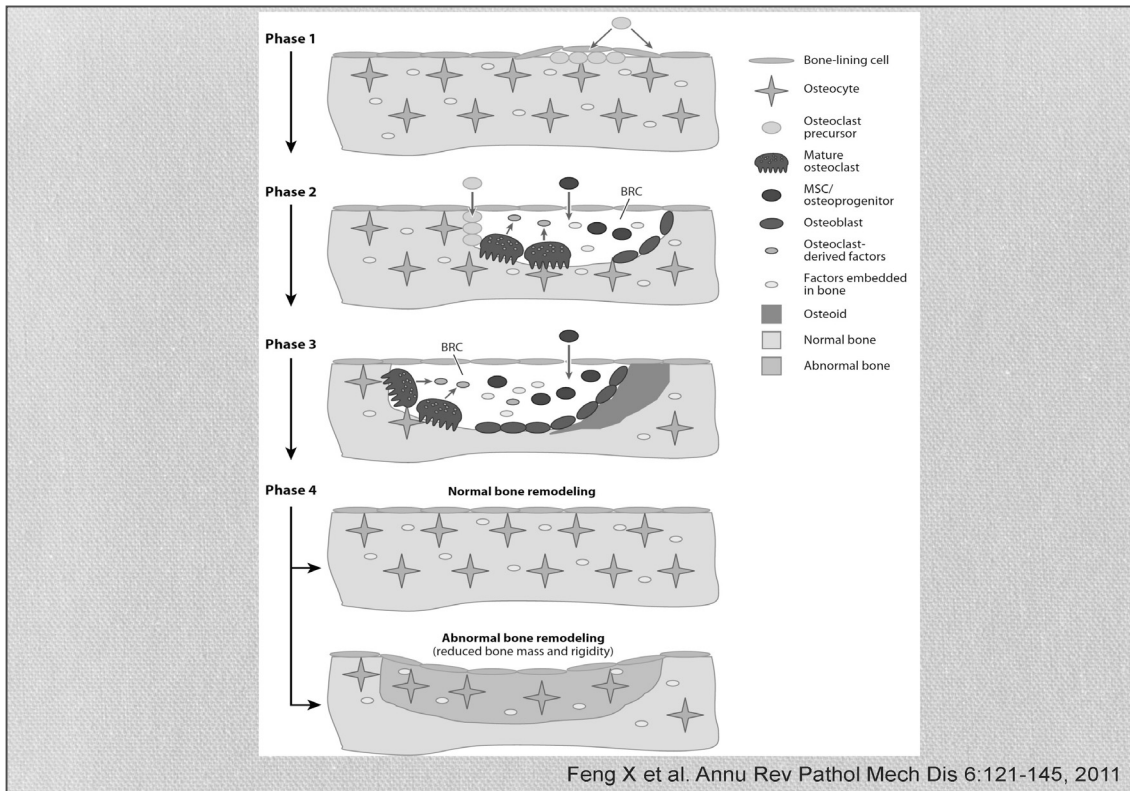
골다공증 골절 후 1년 내 치명률

골절 후 1년 내 치명률이 고관절 골절은 남성이 여성의 1.5배, 척추골절은 2.2배

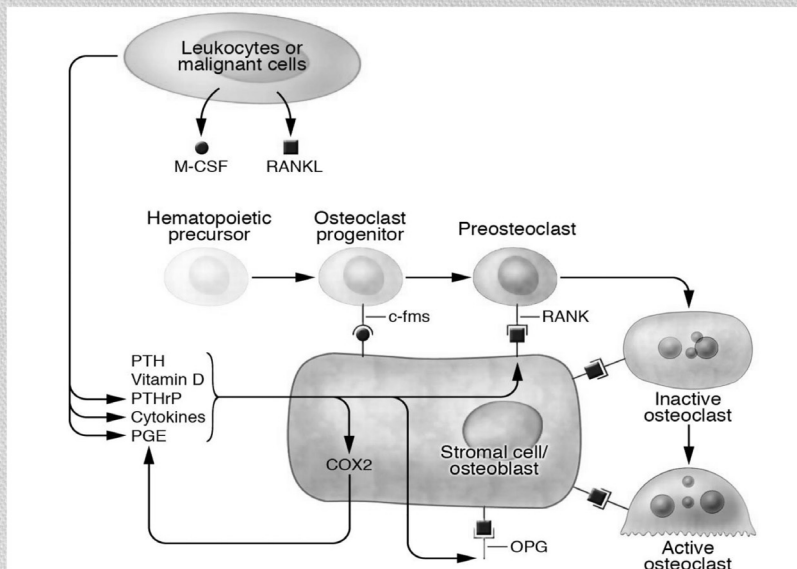


자료는 2013-2015년 건강보험공단 청구자료에서 추출함





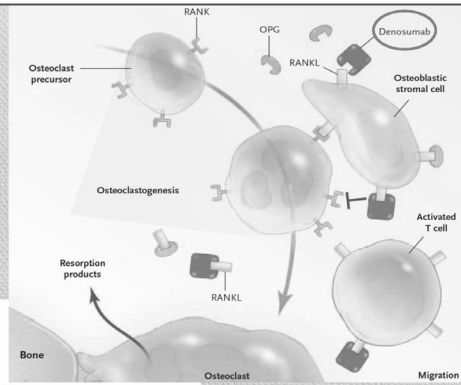
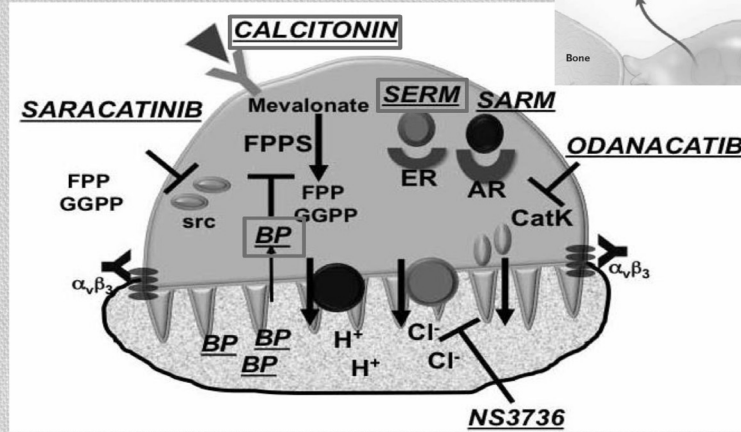
골 흡수-파골세포의 활성화



Raisz LG. JCI 115:3318, 2005

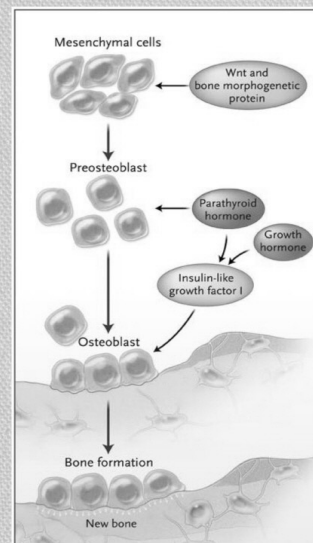
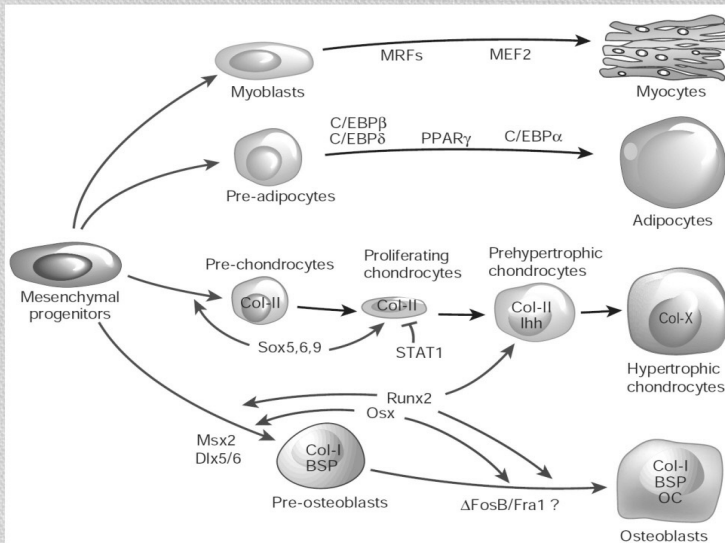
Novack DV et al. Annu Rev Pathol Mech Dis 3:457-484, 2008

골 흡수 관련 약제들



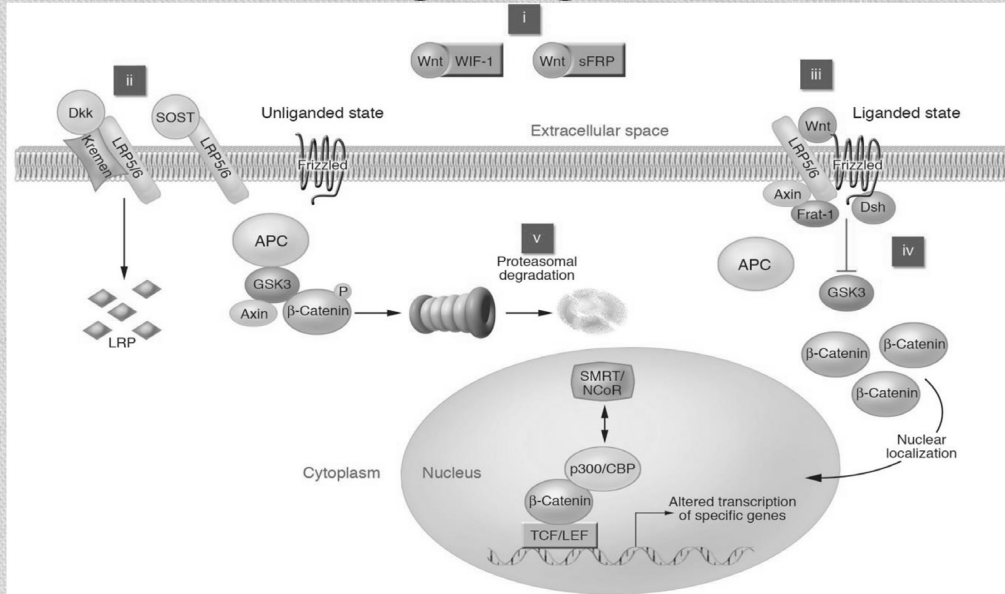
Whyte MP. N Engl J Med 354:8, 2006
Hofbauer LC, Schoppet M. Translational Endocrinol Metab 1: 117, 2010

조골세포의 분화



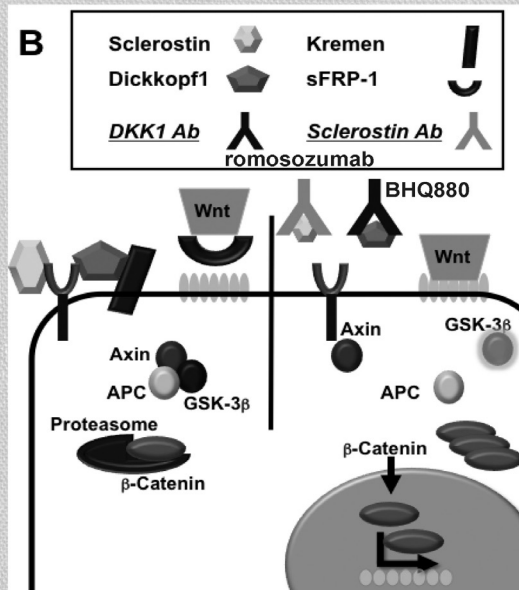
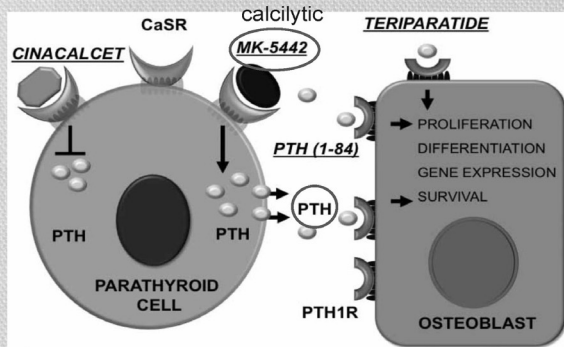
Harada S. and Rodan G. Nature 423:349-355,2003
Canalis E et al. NEJM 357:905, 2007

Wnt/ β -catenin signaling in bone formation



Krishnan V et al. JCI 116:1202-1209, 2006

골 형성 관련 약제들



Hofbauer LC, Schoppet M. Translational Endocrinol Metab 1: 117, 2010
Canalis E. J Clin Endocrinol Metab 95:1495, 2010

치료의 실제

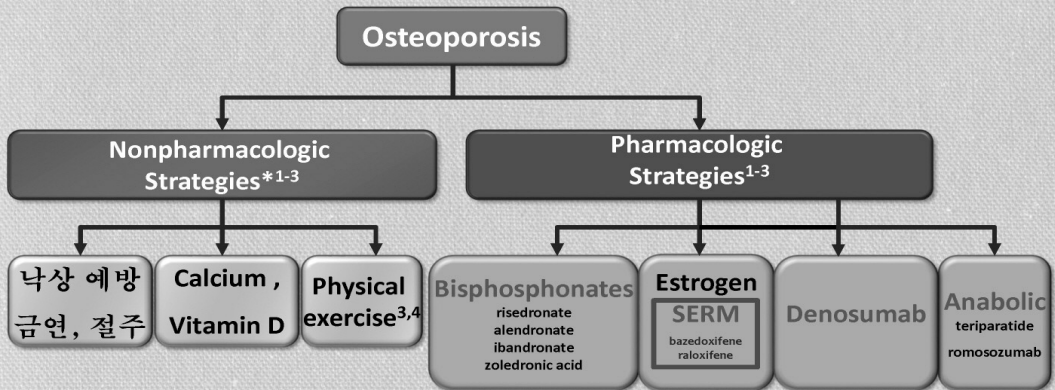
누구를 치료할 것인가?

- 폐경 후 여성과 50세 이상 남성이 다음과 같은 경우 치료한다
 - 대퇴골 혹은 척추골절 (임상적 또는 무증상)이 있었던 경우
 - 골다공증 환자 (T-score ≤ -2.5 at the femoral neck, total hip or lumbar spine)
 - 골 감소증의 경우 ($-2.5 < \text{T-score} < -1.0$)
 - 10년 골절 위험도 평가 (FRAX)에서 대퇴골절 위험 3% 또는 주요 골다공증골절 (척추, 대퇴, 손목, 상완골) 위험 20% 이상

ASBMR/ESE guideline 2019, AACE Guideline, 2010

대한 골대사학회 진료 및 치료지침 2019, National Osteoporosis Foundation, 2013

Osteoporosis Treatment Strategies



SERM=selective estrogen receptor modulator; RANK-L=RANK ligand.
*Including supplements if necessary.

1. NIH. JAMA. 2001;285:785-795.
2. AACE. Endocr Pract. 2003;9:544-564.
3. NOF. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. NOF; 2010.
4. US DHHS. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General; 2004.

운동, 낙상, 술과 담배

- 운동
 - 체중을 실는 운동: 걷기, 조깅, 태극권, 계단 오르기, 댄스, 테니스 등
 - 근력 강화 운동; weight training, resistive exercise
- 낙상 예방
 - 혈중 비타민 D 수치 유지
 - 신체 활동 강화
 - 집안 안전 평가와 수정(미끄러운 바닥이나 장애물 제거, 손잡이), 정신과 약물 중지, 시력 교정, Hip protectors
- 금연
- 절주: 하루 세잔 이상 음주 금지

영양

• 칼슘 1일 섭취 권장량

Age	Sex	Calcium	Vitamin D	
		RDA (mg/d)	RDA (IU/d)	25(OH)D (ng/mL)
51-70y	M	1,000	800-1,000 (600)	30
51-70y	F	1,200	800-1,000 (600)	30
71+y	M+F	1,200	800-1,000 (800)	30

- 칼슘 섭취; 식이 칼슘 섭취 증진 → 충분치 않으면 칼슘 보충
- 비타민 D
 - 1일 800IU 섭취를 권장한다
 - 골다공증 예방을 위해 25(OH)D 농도가 20 ng/ml 이상을 유지하도록 한다
 - 골다공증 치료, 골다공증 골절과 낙상 예방을 위해서는 되면 25(OH)D 농도가 30 ng/ml 이상이 필요할 수도 있다.

대한 골대사학회 진료 및 치료지침 2019

비경구 간헐적 고용량 비타민 D 투여에 대한 대한골대사학회 권고안

- 비경구 간헐적 고용량 비타민D는 비타민 D 흡수 장애가 있거나, 경구투여가 적절하지 않을 경우에만 투여한다.
- 간헐적 고용량 비타민D 투여 시 혈청 25(OH)D 측정을 권하며, 골다공증 예방을 위해 25(OH)D 농도는 20ng/mL 이상, 골다공증 치료를 위해서는 30ng/mL 이상이 적절하다.
- 혈청 25(OH)D 농도 50ng/mL 이상은 필요하지 않고, 바람직하지도 않다.

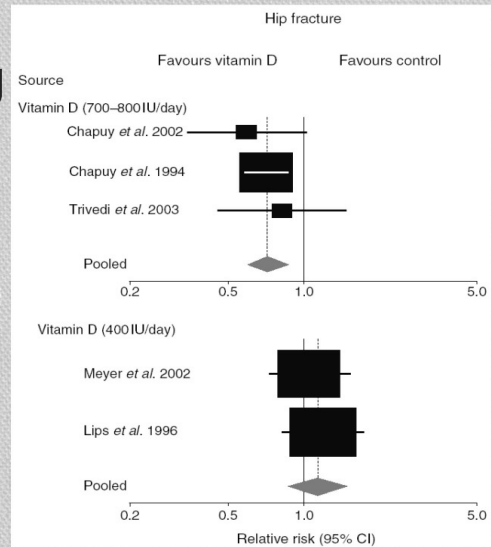
대한 골대사학회 진료 및 치료지침 2019

비타민 D

대한골대사학회(2019) 800 IU
한국영양학회 (2005) 400 IU

미국 (2007) 800-1,000 IU

센트룸: 200 IU
센트룸-실버: 400 IU
칼디비타: 400 IU
디카맥스: 1,000 IU



Bischoff-Ferrari HA *et al.* JAMA 293:2257, 2005

약물치료

- 분류

Anabolic agents

Teriparatide

Romosozumab

Abaloparatide

Anti-resorptive agents

Selective Estrogen Receptor Modulator

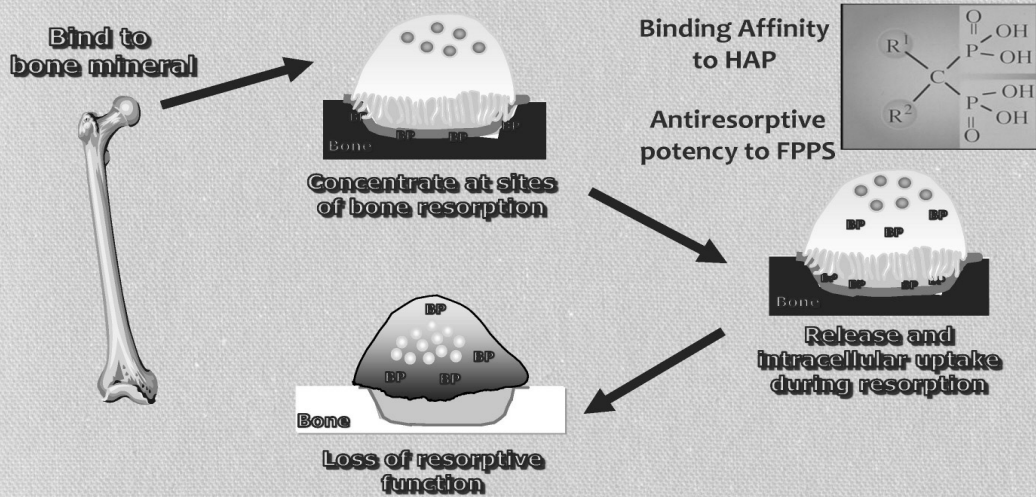
Bisphosphonates

Denosumab



비스포스포네이트

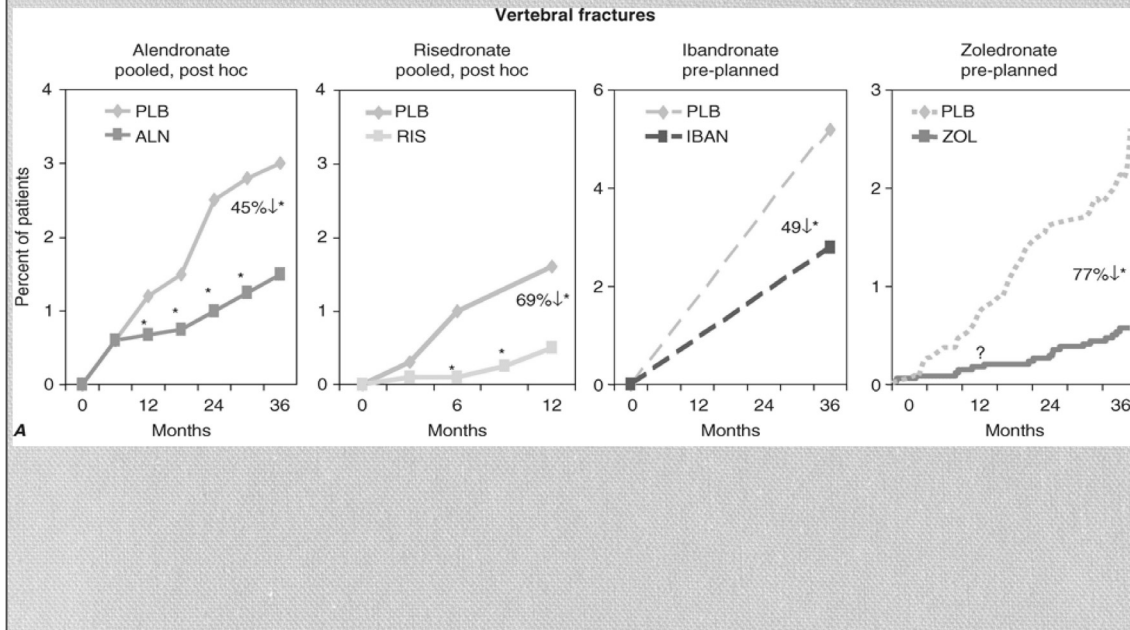
- 골다공증 치료의 1차 약제로 추천



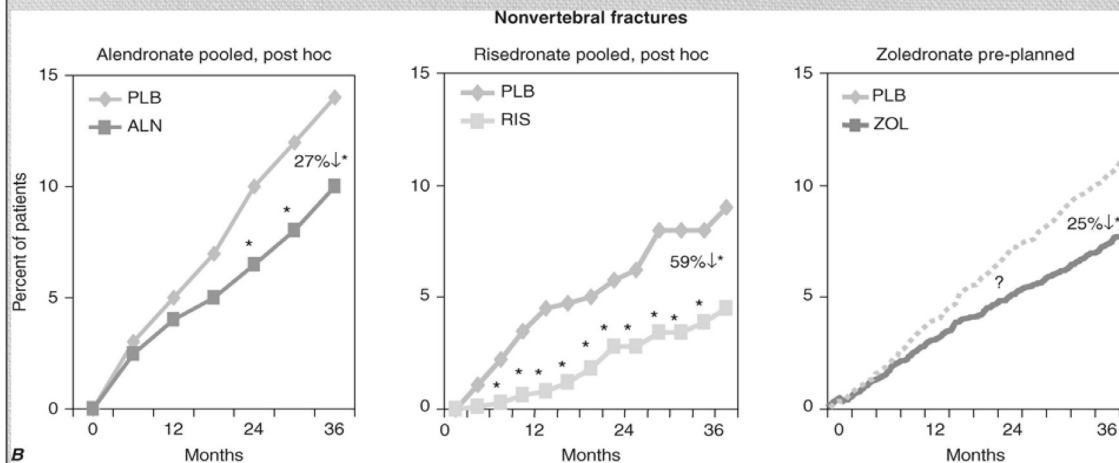
현재 사용중인 비스포스포네이트 제들

	경구제			주사제	
	q d	q 1wk	q 1 mo	q 3ms	q 1yr
Etidronate	2주 on 2.5개월 off				
Alendronate	○	○			
Risedronate	○	○			
Pamidronate	○			○ (2 h)	
Ibandronate			○	○ (15 -30s)	
Zoledronate					○ (30 m)

비스포스포네이트 제들의 효과

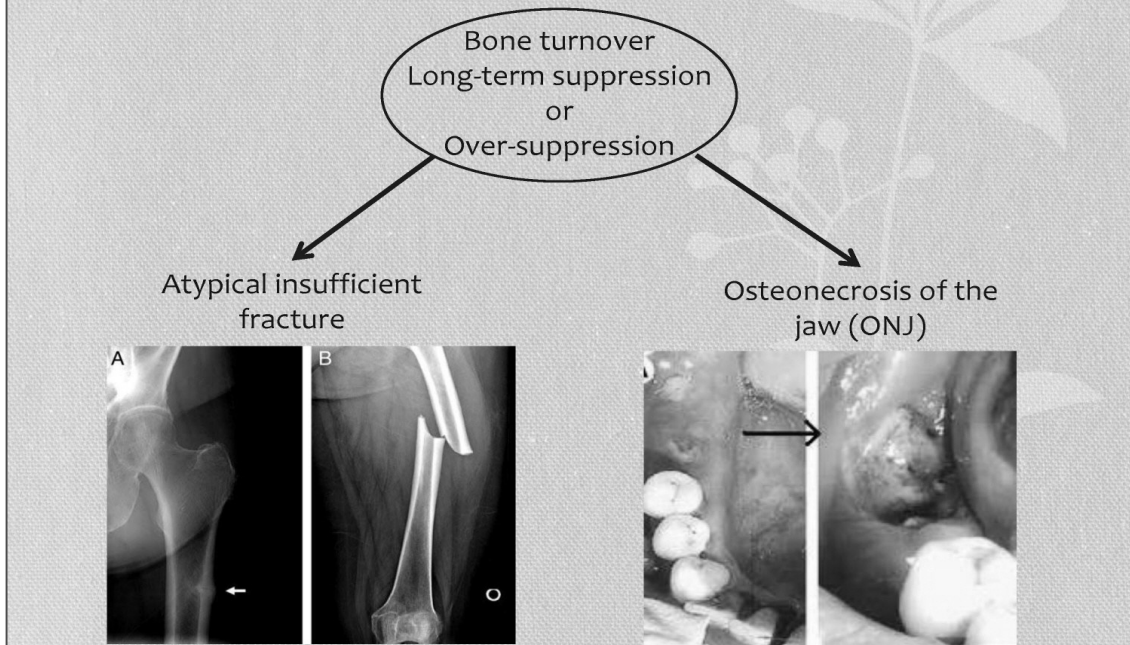


비스포스포네이트 제들의 효과

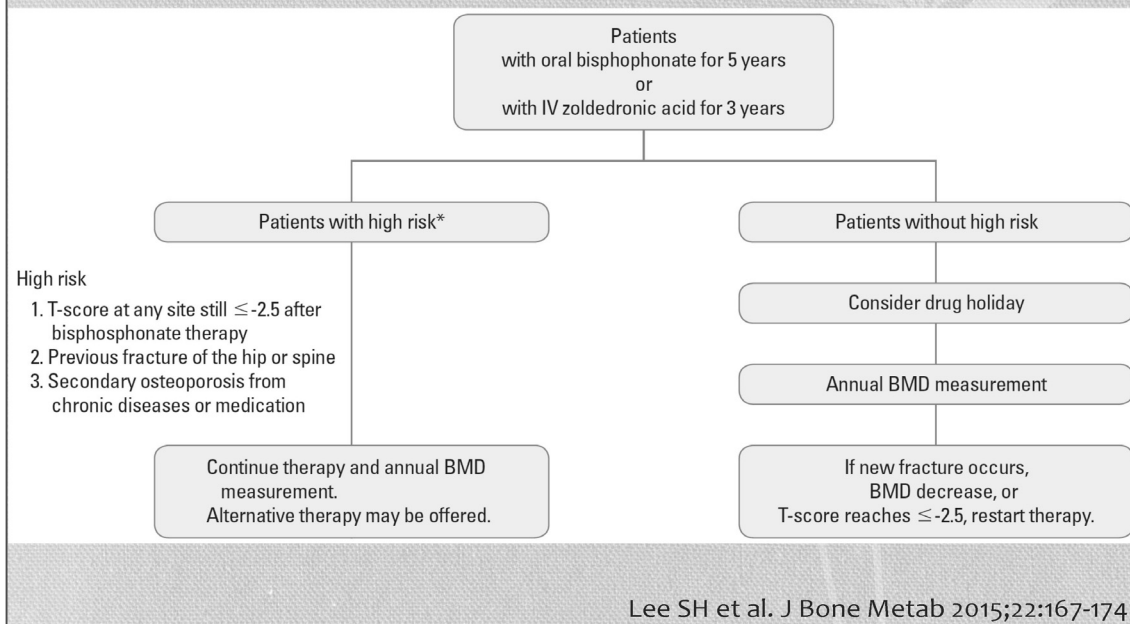


Chen JS et al. Nat Rev Endocrinol 8:81, 2012

Side Effects and Safety Issues of BP



Algorithm for long-term monitoring of therapy: Korean Society for Bone and Mineral Research



● Bisphosphonate & ONJ risk

(대한골대사학회 consensus statement)

① 3년 미만 투여한 환자로서 다른 위험인자가 없는 경우

- 계획된 발치 및 치주 수술은 실시해도 좋다.
- 임플란트는 실시할 수 있지만, 계속 비스포스포네이트를 복용할 경우 BRONJ의 발생 위험에 대해 알리고 이후 정기적으로 추적 관찰한다.

② 3년 미만 투여한 환자로서 스테로이드를 동시에 투여하고 있는 경우

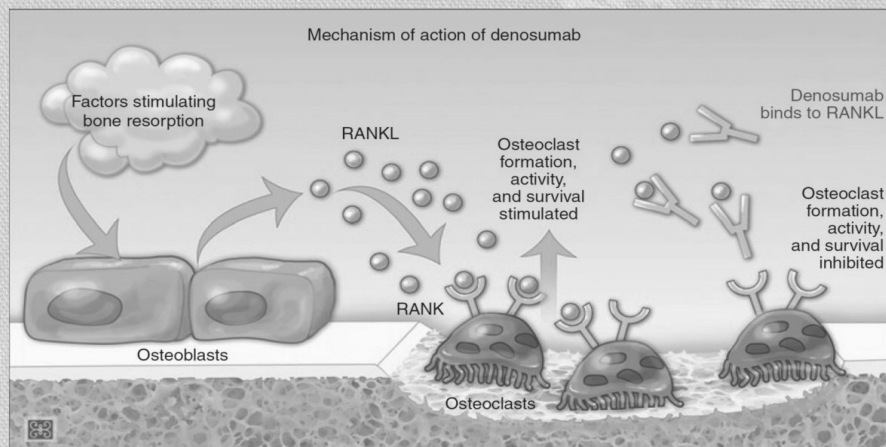
- 침습적인(뼈가 노출되는) 수술이 필요한 경우, 처방한 의사와 상의하여 환자의 상태가 허락한다면 수술이전 약 3개월 전부터 비스포스포네이트 투약 중단을 고려한다.
그러나 아직 비스포스포네이트 투여를 중단함으로써 수술의 결과를 호전시킨다는 연구 결과는 없다.
- 뼈가 완전히 치유된 다음 다시 투여한다.

③ 3년 이상 투여하고 있는 경우 발치 및 치주 질환은 가능한 비수술적 치료를 한다

- 침습적인(뼈가 노출되는) 수술이 필요한 경우, 처방한 의사와 상의하여 환자의 상태가 허락한다면 수술이전 약 3개월 전부터 비스포스포네이트 투약 중단을 고려한다.
그러나 아직 비스포스포네이트 투여를 중단함으로써 수술의 결과를 호전시킨다는 연구 결과는 없다.
- 발치가 필요하다면 atraumatic procedure(비외상적 시술)를 시행하도록 한다.

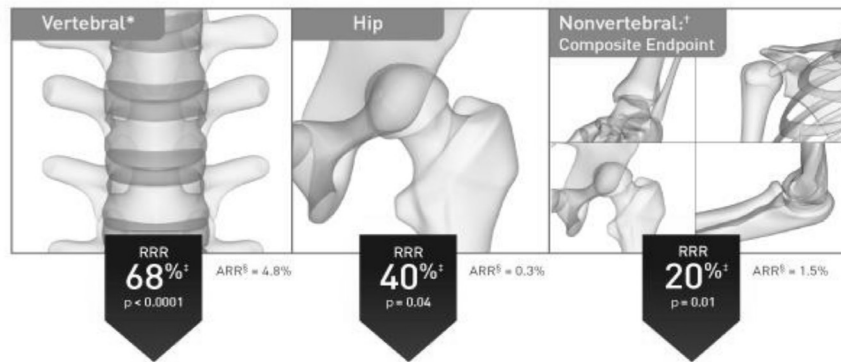
Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand (RANKL) Inhibitor: Denosumab (Prolia®)

- 작용기전: RANKL에 특이 친화도를 갖는 human monoclonal Ab.
- OPG 처럼 RANKL-RANK 상호작용을 억제 → 파골세포 활성화 ↓↓
- 투여: 60mg 매 6개월 간격 피하 주사
- Alternative initial treatment



Denosumab 골절 예방 효과와 안전성

Fracture Relative Risk Reductions (RRR) vs Placebo at 3 Years^{1,2}

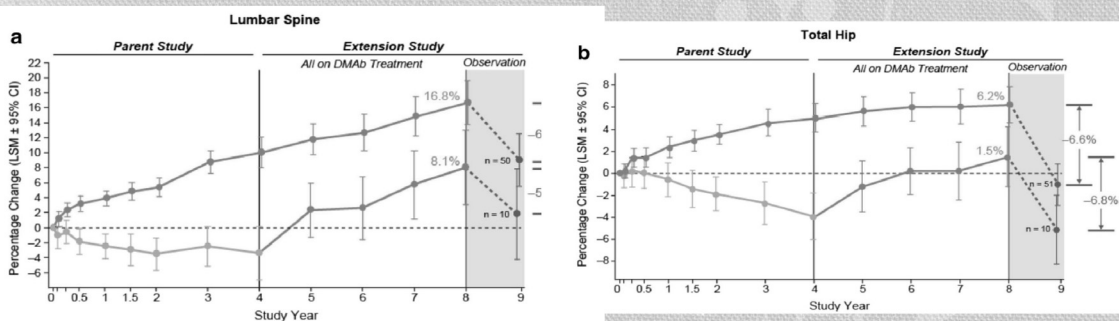


부작용

- . 저칼슘혈증 (투여 전 저 칼슘증 교정 필요), 피부 감염과 발진
- . ONJ
- . atypical femur fractures

Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1-10.

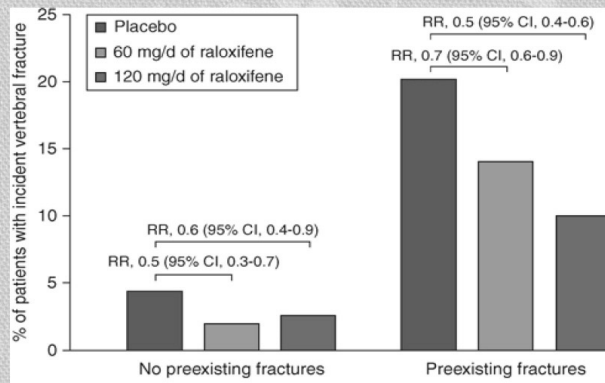
Rapid bone loss after Dmab stopping



Osteoporos Int (2017)

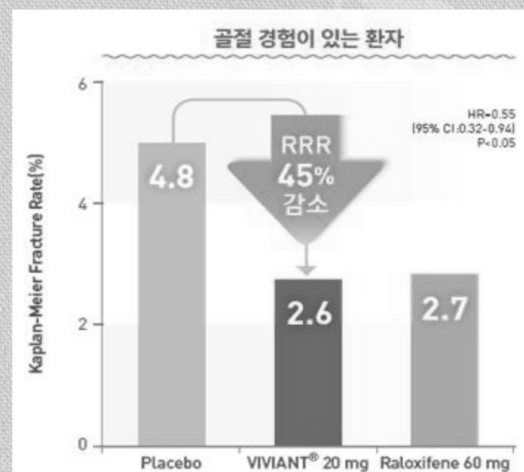
SERM (Selective estrogen receptor modulator)

- 사용: BP나 denosumab을 사용할 수 없는 환자 중 혈전증 위험이 낮은 사람, 유방암 위험이 높은 환자
- Raloxifen (evista) 60mg
 - 골절에 대한 효과; 척추 골절을 30-50% 정도 감소시키나 대퇴골절 감소 효과는 입증 못함
 - 유방암 위험 44% 감소
- 부작용
 - 폐경 증상의 악화
 - 혈전증 (CAD 위험증가는 없고 치명적 뇌졸중만 증가)



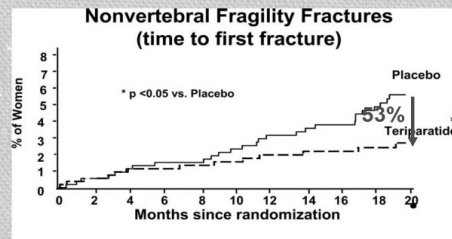
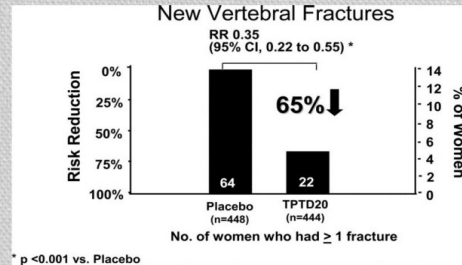
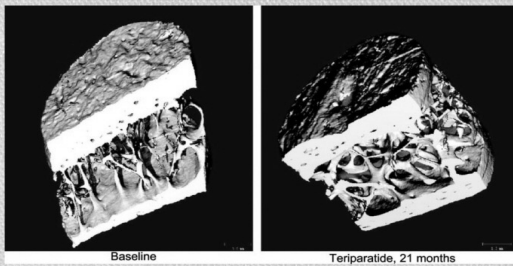
SERM

- Bazedoxifene (viviant) 20mg
- 골절에 대한 효과; 골절 경험 있었던 환자에서 3년 후 새로운 척추 골절 위험도 45% 감소.
- nonvertebral fractures in women with high fracture risk
 - Higher-risk subgroup (femoral neck T-score ≤ -3.0 and/or 1 moderate or severe vertebral fracture or multiple mild vertebral fractures)



Parathyroid hormone (PTH) – Teriparatide

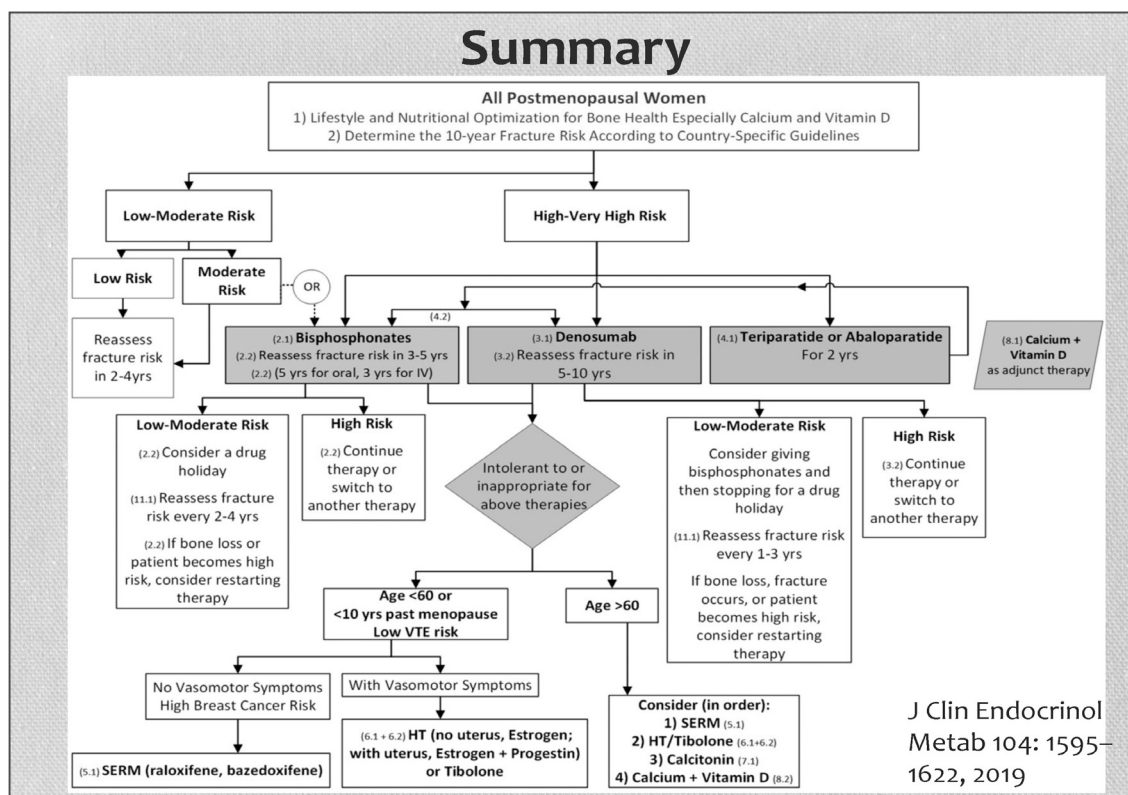
- 작용기전; 조골 세포 자극
- Bone strength를 강화



Neer et al. N Engl J Med 2001

Parathyroid Hormone: Teriparatide (Forteo®)

- 적응증
 - 골절 위험도가 매우 높은 골다공증 (심하거나 여러 개 척추 골절이 있는) 환자
 - 스테로이드 지속 사용에 따른 골절 고위험군
- 투여: 20 µg 매일 피하 주사
- 안전성
 - 부작용; 다리 경련, 구역, 어지러움
 - 골육종 위험; 골 육종 위험이 높은 파제트병, 골격 방사선 치료 과거력, 골격 암 과거력 이 있으면 금기
 - 2년 이내 사용: 2년 이상 안정성 입증 안됨 → 2년 후에는 골 흡수 억제제 투여



보험규정 update

Zoledronic acid 5mg/100ml 주사제

고시 제2018-200호(2018.10.1.)

- 가. 기존 유사 효능효과 주사제(파미드로네이트 등)에 불응성이거나 부작용으로 투여가 불가능한 골다공증
- 나. 골다공증에 투여 시 골다공증치료제 일반원칙을 따르며, 다음과 같은 대상에게 투여 시 인정함
 - 다음 -
 - 1) 투여대상
 - 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
 - 나) 정량적 전산화 단층 골밀도검사(QCT): 80mg/cm³ 이하인 경우
 - 다) 방사선 촬영 등에서 골다공증성 골절이 확인된 경우
 - 다. 글루코코르티코이드(Glucocorticoid) 투여환자의 경우 아래와 같은 기준으로 요양급여를 인정함.
 - 아래 -
 - 1) 투여대상
 - 6개월 이내에 최소 90일을 초과하여 prednisolone을 총 450mg 이상(또는 그에 상응하는 글루코코르티코이드 약제 용량)을 투여받은 환자로서
 - 가) 폐경 후 여성 및 만 50세 이상 남성 : T-score※ < -1.5
 - 나) 폐경 전 여성 및 만 50세 미만 남성 : Z-score※ < -3.0
 - 2) 투여 횟수
 - 1회 인정하며, 추적검사에서 1)의 기준이 유지되고 약제 투여가 계속 필요한 경우에 총 6회까지 인정함.

Denosumab 주사제 (품명 : 프롤리아 프리필드시린지)

고시 제2019-57호(2019.4.1.)

- 가. 투여대상
 - 1) 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).
 - 2) 방사선 촬영 등에서 골다공증성 골절이 확인된 경우
- 나. 투여기간: 투여대상 1)에 해당하는 경우에는 1년(2회), 2)에 해당하는 경우에는 3년(6회)로 하며, 추적검사에서 T-score가 -2.5 이하로 약제투여가 계속 필요한 경우는 급여토록 함.
- 다. 단순 X-ray는 골다공증성 골절 확인 진단법으로만 사용할 수 있음.
- ■ 고시 개정 사유

교과서, 가이드라인, 임상문헌, 제·외국 보험기준, 학회의견 등을 참고하여, 투여대상과 투여기간을 확대 함.

제 품 명	임 부 보 험 코 드	관 매 사	성 분 / 함 량	구 분 보 험	약 가	조 회 수	대 체 수 정
 프롤리아 프리필드시린지 (데노수맙)	052300041	암젠코리아유한회사	Denosumab 60mg	전문 급여	215,678원	유료	조회 요청

성별에 따른 차이

	남성	여성
Alendronate ± Vit D	O	O
Risedronate ± Vit D	O	O
Risedronate EC	X	O
Zoledronate	O	O
Ibandronate ± Vit D	X	O
SERMs ± Vit D	X	O
PTH - Forsteo	O	O
PTH - Teribone	X	O
Denosumab	O	O

- 남성환자의 경우 현재 보험으로 청구 가능한 골다공증약은 현재 alendronate 와 risedronate 주 1회 제형 (35mg) 뿐임.
- 같은 성분이라도 risedronate enteric coating (EC) 35mg 주 1회 제형이나 150mg 월1회 제형은 남성에서는 보험 적용이 되지 않으므로 주의를 요함