



# 골다공증의 약물치료: 2022 update

전윤경 · 김인주

부산대학교병원 내분비대사내과 · 의생명연구원

## Pharmacological treatment of osteoporosis: 2022 update

Yunkyung Jeon, MD · In-Joo Kim, MD

Department of Internal Medicine and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

**Background:** Osteoporosis is a skeletal disorder characterized by compromised bone strength resulting in a predisposition to fracture. Osteoporosis-related fractures can lead to pain, disability, and increased healthcare costs. We aimed to explore the guidelines and criteria for selecting medications for osteoporosis.

**Current Concepts:** Osteoporosis medications can be classified mainly as antiresorptive drugs and osteogenesis promoters. The former includes selective estrogen receptor modulators, bisphosphonates, and receptor activators of nuclear factor kappa-B ligand inhibitors, e.g., denosumab. The latter includes human parathyroid hormone, e.g., teriparatide, and the dual-action agent, romosozumab. Selective estrogen receptor modulators (raloxifene or bazedoxifene) can be considered suitable for younger postmenopausal women with low spine bone mineral density. It also can be used for patients with low glomerular filtration rates due to low excretion in urine and patients who need dental care. Bisphosphonate has a residual effect on bone; therefore, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures should be considered as side effects for its long-term use. Presently, denosumab is the most potent antiresorptive agent, but its favorable skeletal effects can be reversed quickly after its cessation. Therefore, subsequent antiresorptive treatment is mandatory. Romosozumab is a dual-action agent that simultaneously stimulates bone formation and inhibits bone resorption. It also needs a subsequent antiresorptive treatment.

**Discussion and Conclusion:** Tailored treatment is needed in a patient with osteoporosis. Even in the case of the same bone density, the risk of fracture and the fracture sites differ depending on age. After setting an achievable goal of bone density within a suitable period, the appropriate medication should be selected.

**Key Words:** Osteoporosis; Osteoporotic fractures; Drug therapy

### 서론

세계보건기구는 골다공증을 골량의 감소와 미세구조의 이

상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로서 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환으로 정의하였고[1], 미국 국립보건원에서는 이를 축약하여 골강도의 약화로 골질의 위험성이 증가하는 골격계 질환으로 정의하였다. 여기서 골강도(bone strength)는 골량(bone quantity)과 골질(bone quality)에 의해 결정되는 것으로 표현하고 있다[2]. 골량은 주로 골밀도로 표현되고, 골질은 구조, 골교체율, 무기질화, 미세손상 축적 등으로 구성되며, 현재는 골밀도를 측정해 골다공증을 진단하고 있다. 골다공증은 결국 골질로 이어지게 되며, 개인의 건강을 위협하고 삶의 질 저하

Received: February 7, 2022 Accepted: April 20, 2022

Corresponding author: In-Joo Kim

E-mail: injkim@pusan.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

와 함께 사회적 비용의 증가를 야기함으로써 여러가지 문제를 초래하게 된다. 2008-2011년 국민건강영양조사에 따르면 50세 이상 성인의 골다공증 유병률은 여성에서 4배 이상 보고되었고(남성 7.5%, 여성 37.3%), 50대에서 15.4%인 유병률이 60대에서 36.6%, 70세 이상에서는 68.5%로 급격하게 증가하는 것으로 보고되었다[3]. 이는 고령화 사회가 진행되면 골다공증의 유병률이 더욱 증가할 수 있다는 것을 보여준다. 따라서 골다공증 골절 예방을 위해서는 더욱더 적극적인 골다공증의 진단과 치료가 필요하다.

골다공증 약제는 크게 골흡수억제제와 골형성촉진제와 이중효과를 가지는 약제로 나누어진다. 현재 사용되고 가능한 골흡수억제제는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)와 비스포스포네이트(bisphosphonate), 데노수맙(denosumab)이 있으며, 골형성촉진제로는 부갑상샘 호르몬(parathyroid hormone, PTH), 이중효과를 가진 로모소주맙(romosozumab)이 있어 이에 대해 소개하고자 한다.

## 골다공증 치료 약제의 종류

### 1. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)

SERM는 호르몬은 아니지만 에스트로겐 수용체에 결합하여 일부 조직에는 에스트로겐 작용제로, 일부에는 에스트로겐 길항제로 작용하는 약제이다. 현재 사용 가능한 약제는 랄록시펜(raloxifene)과 바제독시펜(bazedoxifene)이 있으며, 폐경 후 골다공증의 예방 및 치료에 승인되어 있다. 랄록시펜은 2세대 SERM 제제로 60 mg/day 경구로 복용하며, 3년간 사용했을 때 위약군 대비 척추 골밀도를 2.6%, 대퇴골 골밀도를 2.1% 증가하는 것으로 보고되었다. 연구기간 동안 새로운 척추 골절은 50% 유의하게 감소시켰으나, 비척추 골절에 대해서는 유의한 감소를 보이지 못했다[4]. 다만 8년간 연장하여 시행되었던 Continuing Outcomes Relevant to Evista 연구에서, 기저에 grade 3 이상의 척추 골절이 있었던 고위험군에 있어서는 비척추 골절을 36% 감소시키는 것으로 보고하였다[5]. 3세대 SERM인 바제독시펜은 20 mg/

day 용량으로 경구 복용하며, 3년간 사용했을 때 위약군 대비 척추 골밀도를 2.3%, 대퇴 골밀도를 1.1% 증가시키는 것으로 보고하였으며, 새로운 척추 골절 발생을 42% 감소하는 것으로 보고하였으나, 비척추 골절에 대해서는 차이가 없었다[6].

SERM 제제의 가장 흔한 부작용은 leg pain, pitting edema 등이 있으나 사용 후 수개월 내 대부분 좋아지는 것으로 보고되었다[7]. 관상동맥 질환의 위험도는 증가하지 않았으나, 치명적인 뇌졸중과 정맥혈전증은 증가하는 것으로 보고되었으며[8], 다만 아시아인에서는 대해서는 정맥혈전증에 대한 보고가 없었고[9], 최근 발표된 한국인 연구에서도 정맥혈전증에 대한 위험은 비스포스포네이트군과 차이가 없어[10], 실제 사용에 고려할 수 있겠다. 또한 신장으로 배설이 1-6%로 보고되고 있어 신기능 저하의 환자에서도 사용 가능하며[11], 랄록시펜의 경우 대조군에 비해 침윤성 유방암의 발병을 66% 유의하게 감소시키는 것으로 보고하여, 유방암 위험성이 높은 환자에서 우선 선택할 수 있겠다[12].

### 2. 비스포스포네이트

비스포스포네이트는 골다공증 예방 및 치료의 목적으로 사용되는 골흡수억제제로, 골흡수 과정에서 파골세포에 들어가 파골세포의 동원, 분화 및 작용을 억제하며, 뼈에 약 10년간 존재하는 것으로 보고된다. 경구 제제로 알렌드로네이트(alendronate), 리세드로네이트(risedronate), 이반드로네이트(ibandronate), 주사제로는 이반드로네이트와 졸레드로네이트(zoledronate)가 미국 식품의약국에서 승인되었다.

모든 비스포스포네이트는 폐경 후 골다공증의 치료에는 적응증이 있으나, 폐경 후 골다공증의 예방에는 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 경구 이반드로네이트, 졸레드로네이트를 사용할 수 있다(Table 1) [13]. 당질부신피질호르몬 유발 골다공증(glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP)의 경우 치료로는 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 졸레드로네이트를 사용할 수 있으며, GIOP의 예방을 리세드로네이트와 졸레드로네이트를 사용할 수 있다(Table 1) [13]. 특히 GIOP의 치료로 비스포스포네이트를 사용할 경우 50세 이상의 남성과 폐경 후 여성의 경우 T score -1.5를 기준으로,

**Table 1.** Drugs approved for various kinds of osteoporosis

Drug	Usage/dosage	Postmenopausal osteoporosis		GIOP		Male osteoporosis
		Prevention	Treatment	Prevention	Treatment	
Alendronate	5 mg/day	•	•		•	•
	10 mg/day		•		•	•
	70 mg/wk		•			•
	5 mg+calcitriol 0.5 µg/day		•		•	•
	70 mg+cholecalciferol 2,800 IU/wk		•			•
	70 mg+cholecalciferol 5,600 IU/wk		•			•
Risedronate	5 mg/day	•	•	•	•	
	35 mg/wk	•	•			•
	Two 75 mg consecutively/mo	•	•			
	150 mg/mo	•	•			
	35 mg+cholecalciferol 5,600 IU/wk	•	•			•
	150 mg+cholecalciferol 30,000 IU/mo	•	•			
Ibandronate IV	150 mg/mo	•	•			
	150 mg+cholecalciferol 24,000 IU/mo		•			
	3 mg/3 mo		•			
Zoledronate IV	5 mg/1 yr	•	•	•	•	•

Reproduced from Korean Society for Bone and Mineral Research. Physician's guide for diagnosis and treatment of osteoporosis 2020. Seoul: Korean Society for Bone and Mineral Research; 2020, according to the Creative Commons license [13].  
GIOP, glucocorticoid induced osteoporosis; IV, intravenous injection.

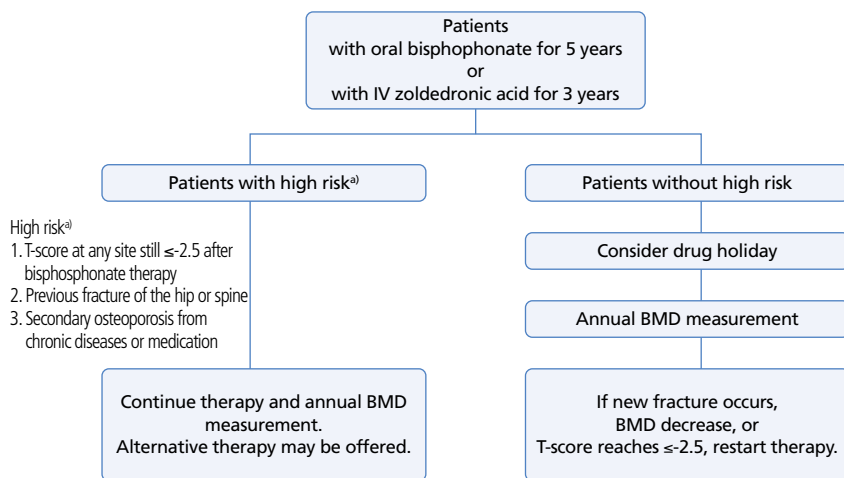
폐경 전 여성과 50세 미만의 남성에서는 Z score -3.0을 기준으로 보험으로 처방을 할 수 있어 치료 대상이 확대되었다. 남성 골다공증의 경우 알렌드로네이트 모든 제형과 리세드로네이트, 졸레드로네이트를 사용할 수 있다.

비스포스포네이트는 경구투여 시 대부분 소장에서 흡수되거나 흡수율은 1-5% 정도로 매우 낮고 특히 강력한 약제에서 더욱 낮다. 혈중 비스포스포네이트의 30-70%가 뼈에 흡수되고 나머지는 신장을 통해 빠르게 배설된다[14]. 비스포스포네이트는 콩팥 기능이 감소되어 있을 때 사용이 제한되며, 알렌드로네이트와 졸레드로네이트는 추정사구체여과율 (estimated glomerular filtration rate) >35 mL/min, 리세드로네이트와 이반드로네이트는 >30 mL/min일 경우 사용 가능하다[15]. 모든 경구용 비스포스포네이트는 흡수율을 높이고 부작용을 최소화하기 위해, 식사 1시간 전에 약제를 복용하고, 200 mL 가량의 많은 물을 먹고 눕지 않아야 한다. 삼킴곤란, 구역 등 위장장애와 식도염, 위궤양 등이 생길 수 있으며, 식도점막의 자극과 미란의 발생 가능성이 있으므로 식도염의 병력이 있는 환자에서 주의를 요한다. 두통, 근육통 등 독감 유사 증상과 저칼슘혈증, 신기능장애가 발생할

수 있으며, 이런 부작용은 경구용보다 주사용 비스포스포네이트에서 자주 발생하는 것으로 알려져 있다.

비스포스포네이트의 경우 보험 급여를 인정받을 수 있는 경우는, (1) 이중 에너지 방사선 흡수계측(dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA)을 이용하여 중심골의 골밀도 측정 시 T-score가 -2.5 이하인 경우, (2) 정량적 전산화 단층 골밀도검사 상 80 mg/cm<sup>3</sup> 이하인 경우, (3) 1,2 이외 골밀도 측정 시 T-score가 -3.0 이하인 경우(T-score ≤ -3.0), (4) 방사선 촬영(단순 X-ray는 인정하지 않음) 등에서 골다공증성 골절이 확인된 경우이며, (1), (2)의 경우 1년 이내 보험 인정, (3)의 경우 6개월간 보험 인정되며, (4)의 경우 3년 이내로 약제를 보험으로 사용 가능하다. 약제는 추적검사에서 T-score가 -2.5 이하(정량적 전산화 단층 골밀도검사 80 mg/cm<sup>3</sup> 이하)로 약제 투여가 계속 필요한 경우는 급여가 가능하나 졸레드로네이트의 경우 6회까지 보험이 인정된다.

당질부신피질호르몬 투여 환자의 경우 6개월 이내에 최소 90일을 초과하여 프레드니솔론(prednisolone)을 총 450 mg 이상(또는 그에 상응하는 당질부신피질호르몬 약제 용량)을



**Figure 1.** Proposed algorithm for the selection of candidates for drug holidays and principles of monitoring. IV, intravenous; BMD, bone mineral density. Reproduced from Lee SH, et al. J Bone Metab 2015;22:167-174, according to the Creative Commons license [20].

투여 받은 환자로서, (1) 폐경 후 여성 및 만 50세 이상 남성: T-score <math>< -1.5</math>, (2) 폐경 전 여성 및 만 50세 미만 남성: Z-score <math>< -3.0</math>을 인정하며, 중심골(central bone: 요추, 대퇴(Ward’s triangle 제외))을 DEXA를 이용하여 측정할 경우, 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 졸레드로네이트를 보편적으로 사용할 수 있다.

비스포스포네이트의 경우 장기부작용으로는 비정형 골절과 약골 괴사가 있으며, 각각 빈도는 76-310 case/100,000 person year [16,17], 1 case 미만/100,000 person year로 보고되었으나, 최근 우리나라에서 발표된 연구에서는 21-40 case/100,000 person year로 보고하였다[18,19]. 일반적으로 장기간 사용할수록 위험성이 높아진다고 보고되어, 골대사학회 권고안에서는 경구 제제의 경우 5년, 주사 제제의 경우 3년간 사용 후 골절 위험성을 다시 평가하여 약제 유지 여부를 결정하도록 권고하고 있다(Figure 1) [20]. 2021년 골대사학회에서 제시한 권고안에 따르면, 4년 이상 비스포스포네이트를 복용한 경우, 혹은 4년 미만으로 복용한 경우라도 당노나 장기간의 스테로이드 치료와 같은 위험요소가 동반된 경우라면, 발치나 임플란트와 같은 치과 시술 전 2-4개월 약제를 중단하고, 시술 부위의 상처가 완전히 아문 뒤 약제의 재투약을 권고한다. 비스포스포네이트를 4년 미만으로 복용하고, 위험요소가 없는 경우에는 반드시 휴약기를 가질 필요는 없다고 되어 있으나[21], 환자 상태에

따라 판단할 수 있겠다.

### 3. 데노수맙

데노수맙은 파골세포의 생성, 분화 및 활성화에 핵심적인 역할을 하는 receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL)에 대한 단일클론 항체로, RANKL이 수용체인 RANK에 결합하는 것을 방해함으로써 파골세포의 분화, 활성화, 생존을 억제하고 골흡수율을 감소시켜 강력한 골흡수 억제 작용을 보인다[22]. 주로 세망내피계(reticuloendothelial system)에 의해

제거되며, 신장을 통해 배설되지 않으므로 신기능 저하 환자에서 용량 조정 없이 사용할 수 있다[22].

골다공증 치료에 사용되는 데노수맙은 60 mg 제형이고, 120 mg 제형은 뼈 전이와 고칼슘혈증 등에 사용된다. 데노수맙은 폐경 후 골다공증, 남성 골다공증, 스테로이드 유발성 골다공증에 적응증을 받았으나, GIOP에서는 아직 보편은 되지 않는다.

폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 3년간 관찰한 FREE-DOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) 연구에서 데노수맙 척추 골밀도를 9.2%, 대퇴 골밀도를 6% 증가시켰고, 척추 골절 69%, 비척추 골절 20%, 대퇴 골절을 40% 의미 있게 감소시켰다[23]. 데노수맙의 골절 감소 효과는 연령, 체질량지수, 신기능 상태, 기존 골절 유무, 골다공증 치료제 사용력 등에 관계 없이 관찰되었다. 연구를 연장하여 10년간 약제를 유지했을 때, 척추 골밀도를 21.7%, 대퇴 골밀도를 9.2%까지 지속적으로 증가시켰다[24]. 비스포스포네이트와는 달리 잔류 효과(residual effect)가 없기 때문에, 약제를 중단하면 즉각적으로 그 효과가 사라진다. 7년간 데노수맙을 사용 후 약제를 중단했을 때, 증가했던 골밀도가 1년 내에 척추는 6.7%, 고관절은 6.6% 감소하는 것으로 보고되었고[25], 사후분석(post hoc analysis)에서 특히 다발성 척추 골절의 위험성이 증가하는 것으로 보고되어[26], 반동 골절(rebound

fracture)에 대한 고려를 해야 한다. 따라서 2021 유럽골대사학회(European Calcified Tissue Society)에서는 골절의 위험성이 적은 젊은 환자에 있어서는 데노수맴을 시작하지 않기를 권고하였고, 골절의 위험성이 높으면서 2.5년 이내로 단기간 데노수맴을 사용한 경우, 약제 중단 후에는 알렌드로네이트 1-2년, 혹은 졸레드로네이트로 1-2년 약제 사용을 권고하고 있다. 데노수맴을 2.5년 이상 장기간 사용한 경우 10년간 약제를 지속적으로 유지하거나, 약제 중단을 고려하는 경우 마지막 데노수맴 주사 6개월 뒤 졸레드로네이트를 사용할 것을 권고하고 있고, 골표지자(bone turnover marker)를 측정하여 충분히 억제되지 않는 경우에는 6개월 이후 두 번째 졸레드로네이트 주사를 고려할 것을 권고하고 있지만[27], 우리나라 보험 실정에서는 적용이 어려운 상태이다. 보험실정에는 맞지 않더라도 충분한 설명을 통해 데노수맴을 중단하는 환자에서는 반드시 비스포스포네이트로 변경하여 1-2년간 투약한 후 중단할 것을 고려해야 한다.

#### 4. 부갑상샘 호르몬(PTH)

PTH는 최초의 골형성촉진제로 골흡수억제제보다 우월한 골량 증가 효과를 보이며, 특히 척추의 골량을 증가시킨다. 현재 국내에서 사용 가능한 PTH 제제는 아미노말단의 34개 아미노산으로 구성된 PTH (1-34)인 테리파라타이드와 주 1회 주사제 테리본이다. 세포 수준에서 PTH는 조골전구세포의 분화를 촉진하고 자멸사를 억제하며 골표면세포의 재활성화를 증가시켜 조골세포의 수를 증가시키는 것으로 알려져 있다[28]. 테리파라타이드는 주로 골재형성을 증가시켜 낡은 뼈를 제거하고 흡수된 부위를 새로운 뼈로 채워 넣으므로 결과적으로 골재 형성 공간 내의 골형성을 자극하면서 주변의 비활성화 부위의 골모델링을 자극하고, 골피질 골성장(perioosteal apposition)을 증가시킨다[29]. 테리파라타이드의 효과가 가장 큰 부위는 소주골과 내피질골(endocortical bone)이다.

폐경 후 골다공증 척추 골절이 있는 폐경 여성을 대상으로 한 Fracture Prevention Trial에서 매일 테리파라타이드 20 µg를 평균 19개월간 투여했을 때 위약군에 비해 척추 골절을 65%, 비척추 골절의 위험은 53% 감소시켰으며, 이

러한 효과는 주사를 사용한 후 9-12개월 후부터 나타났다[30]. 약제를 중단 후 1년째 골밀도를 측정했을 때 여성에는 척추 골밀도가 7.1% 감소하였으나, 남성에서는 4.1% 감소하였고, 대퇴 경부와 대퇴골 골밀도 또한 여성에서는 각각 3.8%, 3.1% 감소함에 비해 남성에는 유지되었다[31]. 따라서 테리파라타이드를 사용한 이후에는 골흡수억제제를 사용하도록 권고하고 있다[32]. GIOP 환자를 대상으로 18개월간 테리파라타이드와 알렌드로네이트의 효과를 비교한 연구에서 척추 골밀도는 각각 7.2% 대 3.4% 증가하였고, 이러한 차이는 치료 시작 6개월부터 의미 있게 나타났다. 새로운 척추 골절의 빈도는 테리파라타이드군에서 낮았으나, 비척추 골절은 차이가 없었다[33]. 테리파라타이드의 경우 폐경 후 골다공증, 남성 골다공증, GIOP의 치료에 허가를 받았고, 평생 2년간 사용 가능하나, 테리본은 폐경 후 여성에서만 사용 가능하며, 72주간 사용 가능하고 교차투여는 급여 인정은 되지 않는다.

보험 기준은 기존 골흡수억제제(알렌드로네이트, 리세드로네이트, etidronate 등) 중 한 가지 이상에 효과가 없거나 사용할 수 없는 환자로 다음의 조건을 모두 만족하는 경우로 규정하며, 여기서 효과가 없다는 경우는 경우란 1년 이상 충분한 골흡수억제제 투여에도 불구하고 새로운 골절이 발생한 경우를 의미한다. 만족해야 하는 조건은 (1) 65세 이상, (2) 중심골(요추, 대퇴[Ward's triangle 제외])에서 DEXA로 측정된 골밀도 검사결과 T-score -2.5 SD 이하, (3) 골다공증성 골절이 2개 이상 발생(과거에 발생한 골절에 대해서는 골다공증성 골절에 대한 자료를 첨부하여야 함)으로, 세 가지 모두를 만족하는 경우로 한정하고 있다. 투여기간은 테리파라타이드의 경우 평생 최대 24개월이내, 테리본의 경우 평생 72주 이내이며, 서로 교체투여는 인정하지 않는다.

#### 5. 로모소주맴

Sclerostin은 조골세포의 골형성에 있어서 중요한 Wnt 신호체계를 억제한다. 로모소주맴은 sclerostin에 대한 단일클론 항체로 골형성을 촉진하고 일시적으로 골흡수를 억제하는 이중작용의 특성을 지닌 약제이다.

1년간 로모소주맴을 사용하고 2년간 알렌드로네이트를 사

용한 그룹과 3년간 알렌드로네이트를 사용하여 효과를 비교한 Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk 연구에서는 로모소주맵을 1년 사용했을 때 척추 골밀도를 13.7%, 대퇴 골밀도를 6.2% 증가하는 것으로 보고하였으며, 알렌드로네이트로 변경했을 때 골밀도가 지속적으로 유지되었다. 약제 사용 1년째부터 척추 골절을 37% 감소시켰으며, 2년째부터는 척추, 비척추, 대퇴 골절의 위험성을 알렌드로네이트에 비해 각각 48%, 19%, 38%로 의미 있게 감소시켰다[34]. 1년간 로모소주맵을 사용한 이후 데노수맵으로 변경하여 진행했던 FRActure study in postmenopausal woMen with ostEoporosis 연구에서는 로모소주맵에서 데노수맵으로 변경 이후에도 지속적으로 골밀도가 증가하는 것으로 보고하였으며[35], 첫 1년째부터 1년째 척추 골절 73%를 감소시켰으며, 3년째 척추 골절 66%, 비척추 골절을 21% 감소시키는 것으로 보고하였다[36]. 이전에 비스포스포네이트를 적어도 3년 이상 복용한 환자를 대상으로 테리파라타이드와 로모소주맵의 효과를 비교한 STRUCTURE 연구에서, 로모소주맵이 테리파라타이드보다 척추와 대퇴골 모두에서 더 높은 골밀도 증가를 보였으며, 특히 테리파라타이드를 사용했을 때 대퇴골의 골밀도는 감소하였다[37]. 210 mg (105 mg 두 개로 구성)을 1개월에 1회, 다른 부위로 피하 주사하며, 일생에서 1개월 간격으로 12회 주사한다. 보험기준은 테리파라타이드와 동일하며, 약제 투여 종료 후 골밀도검사를 실시하여 기저치 대비 동일 또는 개선이 확인되는 경우 골흡수억제제로 전환 투여한다. 골흡수억제제(알렌드로네이트 경구제 또는 데노수맵 주사제)로 전환 투여는 동 약제 투여 종료 후 마지막 투여일로부터 1개월 이내에 투여를 시작하고, 최대 12개월까지 인정한다. Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk 연구에서 알렌드로네이트군보다 심혈관 위험성이 높게 보고되었으나[33]. 이후 진행되었던 FRActure study in postmenopausal woMen with ostEoporosis 연구를 포함한 여러 연구에서는 차이가 없어 미국 식품의약국의 승인을 받았으나, 허가사항 중 사용 상 주의사항(지난 1년 이내에 심근경색이나 뇌졸중이 있었던 환자 등)을 반드시 참고하여 투

여하여야 한다고 명시하고 있다.

## 결론

골다공증의 치료는 여러 가지가 있지만, 가장 중요한 것은 환자에 상황에 맞춘 치료의 개별화이다. 특히 연령에 대한 고려가 필요하며, 같은 골밀도의 경우에도 나이에 따라 골절의 부위와 위험성이 달라진다. 비교적 골절의 위험성이 높지 않은 60세 미만의 젊은 폐경기 여성에서 특히 척추부위의 골밀도가 낮아져 있다면 SERM을 고려할 수 있겠으나, 골절이 있고 골밀도가 아주 낮아져 있는 70세 이상의 노인과 같은 고위험군에서는 데노수맵이나 골형성촉진제와 같은 강력한 약제를 먼저 고려할 수 있다. 과거에는 주로 보험기준에 맞추어 약제를 선택하거나 지속했다고 한다면, 최근에는 적절한 기간(2-3년) 내에 획득 가능한 골밀도 목표를 세우고 그에 맞춘 약물치료를 선택(예: 골형성촉진제 사용 후 골흡수억제제 사용 등)하는 것을 권고하고 있고, 대퇴 골밀도 T score가 -2.0 이상이 될 때까지는 골밀도가 높아질수록 골절이 통계적으로 유의하게 감소하므로 약제 유지를 권고하고 있다[13]. 이러한 노력과 연구들을 통해 앞으로 환자들에게 골절 예방을 가져올 수 있기를 기대한다.

**찾아보기말:** 골다공증; 골다공증 골절; 약물치료

## ORCID

Yunkyung Jeon, <https://orcid.org/0000-0002-4319-5181>

In-Joo Kim, <https://orcid.org/0000-0003-1765-0774>

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

1. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J,

- Nordin BE, Barrett-Connor E, Black D, Bonjour JP, Dawson-Hughes B, Delmas PD, Dequeker J, Ragi Eis S, Gennari C, Johnell O, Johnston CC Jr, Lau EM, Liberman UA, Lindsay R, Martin TJ, Masri B, Mautalen CA, Meunier PJ, Miller PD, Mithal A, Morii H, Papapoulos S, Woolf A, Yu W, Khaltsev N. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:259-264.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-795.
  3. Ahn SH, Park SM, Park SY, Yoo JI, Jung HS, Nho JH, Kim SH, Lee YK, Ha YC, Jang S, Kim TY, Kim HY. Osteoporosis and osteoporotic fracture fact sheet in Korea. *J Bone Metab* 2020;27:281-290.
  4. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
  5. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-1524.
  6. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-1934.
  7. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-134.
  8. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; 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.
  9. Kung AW, Chao HT, Huang KE, Need AG, Taechakraichana N, Loh FH, Gonzaga F, Sriram U, Ismail NM, Farooqi A, Rachman IA, Crans GG, Wong M, Thiebaud D. Efficacy and safety of raloxifene 60 milligrams/day in postmenopausal Asian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3130-3136.
  10. Park SY, Kim SH, Kim TY, Lee YK, Ha YC, Jang S, Ahn SH, Kim HY. Incidence and risk of venous thromboembolism in bisphosphonates and selective estrogen receptor modulators treatment in Korea. *J Korean Med Sci* 2021;36:e186.
  11. Kawate H, Takayanagi R. Efficacy and safety of bazedoxifene for postmenopausal osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2011;6:151-160.
  12. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-1761.
  13. Korean Society for Bone and Mineral Research. Physician's guide for diagnosis and treatment of osteoporosis 2020. Seoul: Korean Society for Bone and Mineral Research; 2020.
  14. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.
  15. Khairallah P, Nickolas TL. Management of osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:962-969.
  16. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2011;26:993-1001.
  17. Lee YK, Ahn S, Kim KM, Suh CS, Koo KH. Incidence rate of atypical femoral fracture after bisphosphonates treatment in Korea. *J Korean Med Sci* 2018;33:e38.
  18. Kim SH, Lee YK, Kim TY, Ha YC, Jang S, Kim HY. Incidence of and risk for osteonecrosis of the jaw in Korean osteoporosis patients treated with bisphosphonates: a nationwide cohort-study. *Bone* 2021;143:115650.
  19. Lee JK, Kim KW, Choi JY, Moon SY, Kim SG, Kim CH, Kim HM, Kwon YD, Kim YD, Lee DK, Min SK, Park IS, Park YW, Kook MS, Park HJ, Baek JA, Park JW, Kwon TG. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013;39:9-13.
  20. Lee SH, Gong HS, Kim TH, Park SY, Shin JH, Cho SW, Byun DW. Position statement: drug holiday in osteoporosis treatment with bisphosphonates in South Korea. *J Bone Metab* 2015;22:167-174.
  21. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012;66:1139-1146.
  22. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
  23. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannaciuoli N, Dempster DW, Papapoulos S. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label

extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-523.

24. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017;28:1723-1732.
25. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190-198.
26. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Guafabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:264-281.
27. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2007;2:499-507.
28. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932-1941.
29. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
30. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SM, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2915-2921.
31. Hodsman A; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada, Papaioannou A; Clinical Guidelines Committee, Ann Cranney; Writing Group on the Systematic Review of Parathyroid Hormone for the Treatment of Osteoporosis. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 2006;175:48.
32. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-2039.
33. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-1427.
34. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, Matsumoto T, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. FRAME Study: the foundation effect of building bone with 1 year of romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to denosumab. *J Bone Miner Res* 2018;33:1219-1226.
35. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study. *J Bone Miner Res* 2019;34:419-428.
36. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hyldstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, Grauer A. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1585-1594.
37. Lewiecki EM. Operationalizing Treat-to-Target for Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36:270-278.

### Peer Reviewers' Commentary

세계보건기구는 골다공증을 골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로서 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환으로 정의하고 있다. 골다공증에 의한 골절이 발생하면 일상생활의 제약을 초래해 삶의 질을 떨어뜨리고 합병증을 동반해 사망위험을 높이기 때문에, 골절이 발생하기 전에 골다공증을 적극적으로 치료하는 것이 건강한 노후 생활을 보내기 위해서 매우 중요하다. 이 논문은 임상에 적용이 가능한 골다공증 치료제를 골흡수억제제, 골형성촉진제 및 이중 효과 약제로 구분하여, 각각의 작용기전, 치료 효과, 부작용 및 주의점에 대해서 최근 문헌을 정리하여 체계적으로 설명해 주고 있다. 또한 최신 보험 기준까지 잘 정리하여 기술하고 있어, 초고령화 시대에 보건의료학적 중요성이 점점 커지고 있는 골다공증 환자를 진료하는 임상현장에 실질적이고 유용한 가이드라인을 제공할 수 있을 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]