

골다공증의 최신 지견

일신기독병원 내과

박 해 경

Recent Trends in Osteoporosis

Hae Kyung Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Ill Shin Christian Hospital, Busan, Korea

골다공증이란 뼈의 양이 감소되고 현미경학적 구조가 변형되어 조그만 충격에도 쉽게 부서지는 상태를 말한다. 골다공증을 잘 이해하기 위해서는 뼈의 역할 및 구조와 뼈의 재형성 등을 아는 것이 필요하다.

1. 골의 역할 및 구조

뼈의 역할은 가동성 위한 힘과 밀도를 제공하고 항상성 (Homeostasis)을 위한 칼슘, 인, 마그네슘의 저장고이다.

뼈의 구조는 무기질과 유기 기질로 구성되어 있는데 유기 기질의 90- 95%는 제1형 콜라겐이며, 무기질인 칼슘과 인이 히드록시아파타이트(Hydroxyapatite) 형태로 콜라겐 원섬유 사이의 구멍에 자리하고 있다.

뼈의 종류는 딱딱한 피질골과 해면골(소주골이라고도 함)이 있으며 해면골이 뼈의 대사가 빨라서 해면골이 많은 부위에 골다공증이 오기 쉽다.

2. 골의 재형성

뼈는 평생동안 재흡수되고 만들어지는 재형성을 함으로써 오래 되어 피로해진 뼈를 새로운 뼈로 바꾸어서 튼튼하게 해준다.

뼈의 흡수와 형성은 균형을 이루어야 하는데 실제로는 재형성 과정이 아주 완벽하지는 않아서 아주 적은 양이지만 부족하게 만들어짐으로써 수년을 걸쳐서 뼈의 소실이 오게 된다.

뼈 표면에 있던 lining cell이 호르몬이나 물리적인 자극에 의하여 활성화되어 RANK-ligand를 생성한다. 파골세포 전구체의 막에는 RANK라는 수용체가 있어서 이 수용체에 RANK-ligand가 결합하면 파골세포전구체들이 성숙한 파골세포로 분화하여 골흡수가 2주 정도 일어난다.

조골세포는 골수기질세포에서 만들어지는데 골흡수시 뼈에서 나온 성장인자에 의하여 나타나게 된다.

활성화 된 조골세포는 골기질(osteoid)을 만들고, 뼈의 무기질화를 일으킨다.

칼슘 대사에 관여하는 호르몬으로는 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼시토닌이 있다.

칼슘 섭취가 부족하면 부갑상선호르몬의 분비가 증가하여 파골세포의 기능을 증가시키고 활성형 비타민 D의 도움으로 장에서 칼슘 흡수를 증가시키고 신장으로의 칼슘 배설을 막아서 칼슘 농도를 올려서 유지시킨다.

칼시토닌은 파골세포의 기능을 떨어 뜨려서 혈중 칼슘 농도를 떨어뜨린다.

에스트로겐, 테스토스테론, 프로락틴, 성장호르몬, 갑상선 호르몬 등도 뼈의 대사에 관여한다.

3. 골다공증과 수명

해면골이 대사가 빨라서 골 소실이 잘 일어나며, 따라서 해면골이 많은 척추 뼈나 대퇴골, 손목뼈 등에 골다공증이 와서 골절이 일어나기 쉽다.

대퇴골 골절 또는 척추 골절을 경험한 환자가 5년 이내에 사망할 확률은 약 20%이다.

대퇴골 골절 때 사망률이 높아지는 것은 이미 잘 알려진 사실이나 척추 골절 때에 사망의 상대 위험도가 8.6으로 고관절 골절의 6.7 보다 더 높다고 보고하고 있다.

척추 골절이 일어나서 척추가 굽어지면 폐용적이 감소하고 만성 통증, 수면 저하, 소화장애 및 식욕 부진, 기능 장애와 의존도가 증가하여 삶의 질이 나빠진다.

4. 골다공증의 진단

증상이 없는 사람에서 낮은 골량은 골절을 예측하는 좋은 지표가 되며 골량을 측정하는 여러 가지 방법들이 개발되어 쓰이고 있다.

골량은 골밀도로 나타내게 되는데 골밀도를 측정하는 방법에는 방사선 흡수법(RA), 이중

에너지 방사선 흡수법(DEXA), 정량적 전산화 단층 촬영(QCT/pQCT), 정량적 초음파 (QUS), 정량적 자기 공명 영상(QMR)이 있다.

이중에는 DEXA가 골다공증이 잘오는 척추와 대퇴골 부위를 찍을 수 있어서 많이 쓰이고 있다.

폐경이 된지 얼마 되지 않았을 때는 해면질이 먼저 감소하기 시작하므로 해면질이 많은 척추 부위를 측정하는 것이 골 소실을 빨리 알 수 있다.

반면 고령 여성에서는 척추 뼈에 퇴행성 변화와 대동맥 석회화등으로 척추 뼈의 측정은 정확도가 떨어질 수 있으므로 대퇴골 부위를 반드시 측정하는 것이 좋다.

DEXA기종들도 회사에 따라 측정치가 차이가 나므로 추적 검사 때 같은 골밀도기로 측정하여야 한다.

골밀도를 판정할 때는 T-Score를 사용하는데 이는 동일한 성별에서 젊은 성인 집단의 평균 골밀도와 비교하여 표준편차로 나눈 값으로 건강한 성인과의 차이를 의미한다.

Z-Score는 같은 연령대의 골밀도 평균치와의 차이를 의미한다.

보통 1 SD는 골밀도 10-12%의 차이를 반영한다.

임상에서 치료의 결정에는 T-Score를 사용하고 있으며 WHO가 제시한 진단기준은 T-Score가 -2.5에서 -1 SD까지는 골감소증(Osteopenia), T-Score가 -2.5 SD 이하시 골다공증(Osteoporosis)이다.

심한 골다공증 (Established Osteoporosis)은 -2.5 SD 이하의 골밀도와 하나 이상의 골절을 가지고 있는 경우로 정의하고 있다.

Cummings등이 65세 이상의 여성을 대상으로 조사한 바 대퇴골 경부의 골밀도가 1 SD 감소함에 따라 골절의 발생이 2.6배 증가함을 관찰하였고, 조사 대상을 골밀도에 따라 4군으로 분류하였을 때 골밀도가 가장 낮은 군은 가장 높은 군에 비해 골절의 발생이 8.5배 증가됨을 관찰하였다.

5. 골 표지자의 측정

골대사가 빠를 수록 골 소실 속도가 빠르고 골절이 일어날 확률이 증가될 수 있으므로 이의 측정이 필요하다.

골흡수인자에는 소변 내 디옥시피리디놀린, crosslink의 N-terminal (NTx), c-terminal (CTx)등이 있고, 골형성인자에는 혈중 오스테오칼신, 알카리성 포스파타제 등이 있다.

일중 변동이 있으므로 아침 공복 9시전에 측정하는 것이 좋다.

6. 골다공증의 위험 인자

45세 이하에 골다공증성 골절이 있었거나 어머니의 대퇴골 골절 병력이 있을 때, 65세 이후의 고령이거나 마른 체격일 때 골다공증이 증가된다.

45세 이전에 조기 폐경이 되었거나 장기간 무월경 상태였을 때에 위험이 증가한다.

장기간 식이내 칼슘이 부족했거나 단백질의 과다나 과소 섭취, 지나친 카페인 섭취, 알코올 과다 섭취, 흡연, 운동 부족시 위험이 증가한다.

골다공증을 유발하는 질환인 부갑상선기능항진증, 치료 않은 갑상선기능항진증, 간질환, 신부전, 골다공증 유발 약제(스테로이드)의 장기 복용시도 골다공증이 증가된다.

최근에는 남성 골다공증에 대한 관심도 증가되고 있는데 빈도가 여성의 1/3정도 되며, 칼슘 부족 식이나 저체중, 약한 근력을 가졌을 때 증가되며 남성 골다공증 때 낮은 에스트로겐 농도를 보인다고 한다.

7. 골다공증의 치료

골다공증은 계속 진행되는 병이며, 치료 않을 때는 골절이 증가되고 삶의 질이 저하되고 수

명이 짧아진다.

모든 만성 질환의 치료가 그렇듯이, 적절한 약제와 운동, 식이요법이 중요하고 꾸준히 계속 치료하는 것이 중요하다.

운동은 체중이 실리고 근육이 수축되는 운동인 체조, 에어로빅, 걷기, 조깅 등을 하는 것이 좋다.

칼슘 섭취가 하루 1000mg이하로 낮을 때는 뼈에서 칼슘을 빼내게 되므로 칼슘은 하루 최소 1000mg이상 섭취해야 뼈 소실을 막는 역할 영양소이며, 50세 이후에는 하루 1200mg 섭취가 권유된다.

비타민 D는 피부에서 자외선의 영향으로 형성되어 간과 신장을 거쳐 활성화되며, 활성형 비타민 D인 1.25 비타민 D₃가 장내 칼슘 흡수를 증가시키고 골의 무기질화를 일으킨다.

1.25 비타민 D의 검사는 어렵고 비용이 많이 들어서 대개 25 비타민 D의 혈중 농도를 측정하는데 25비타민 D 농도가 18ng/ml 이하부터 장에서 칼슘 흡수가 장애되어 부갑상선 호르몬 농도가 증가되고 뼈에서 칼슘 소실이 시작된다.

골의 재흡수를 억제해서 골량을 올려주는 약제에는 에스트로겐, 탈록시펜, 칼시토닌, 비스포스포네이트 제재등이 있고 골 재형성 자극제에는 불소제재, 부갑상선호르몬, 성장호르몬, 남성 호르몬이 있다.

여성호르몬인 에스트로겐을 하루 접합형 에퀸 에스트로겐 0.625mg나 에스트라디올 2mg, 에스트론 1.25mg, 피부접착제 50 μ g으로 5년 이상 사용시 대퇴골, 척추, 손목 골절을 50% 감소시킨다.

에스트로겐은 골량을 올리고 골절을 예방할 뿐만 아니라 안면 홍조, 우울, 불면 등의 갱년기 증상을 없애주고 지질을 개선하여 심혈관 질환을 예방하며 (1차 예방) 치매도 감소시키고 피부등 여러 장기의 노화를 막아준다.

대장암을 감소시키고, 자궁내막암은 프로게스테론을 병합하면 위험 증가가 없고, 유방암은 10년 장기 사용시 다소 증가된다는 보고도 있으나, 여성호르몬 복용자에서는 유방암의 조기 발견이 가능하고 비사용자보다 생존율이 증가

되더라고 보고하고 있다.

부작용으로는 질출혈, 오심, 유방통, 체중 증가, 담석증이 증가될 수 있다.

에스트로겐의 자궁, 유방에 대한 부작용을 없애고 혈관과 뼈에 대한 작용을 지속시킨 것이 SERM(Selective Estrogen Receptor Modulator)이다.

SERM제제의 하나인 raloxiphen은 유방암을 70% 막아주고 자궁 내막에 영향을 미치지 않으면서 골량을 올려주고 척추 골절을 약 50% 감소시킨다.

안면 홍조 등은 복용 첫 6개월 간은 증가될 수 있지만 이후에는 감소한다.

칼시토닌은 파골세포의 기능을 떨어뜨려서 골량을 증가시키며, 골밀도의 증가폭에 비해서 골절 예방 효과가 더 크고 통증 완화 작용이 좋다.

연어 칼시토닌이 효과가 좋아서 더 많이 쓰이고 코흡입제로 200단위가 권장되는 아주 안전한 약제이다.

강력한 골흡수 억제제인 비스포스포네이트 중 가장 많이 쓰이고 있는 알렌드로네이트는 골밀도 증가폭이 크고 골절 예방 효과가 좋다.

알렌드로네이트 10mg를 7년 사용하여 요추 골밀도가 11.4% 증가하였고, 5년 사용 후 끊었을 때도 대퇴부 골밀도의 감소가 없이 효과가 지속되었다고 하였다.

식도염 방지를 위해 공복에 충분한 물과 함께 복용해야 하며 30분간은 눕지 않아야 하는 것이 단점이다.

1년후 골밀도 측정치가 10mg를 날마다 쓸 때 5.4% 증가하고, 70mg를 일주일에 1번 써도 5.1% 증가하므로 복용의 간편성을 위해 70mg가 많이 권유된다.

또 다른 비스포스포네이트 제제로 파미드로네이트 경구제제나 주사제제가 있고, 리제드로네이트(Risedronate)가 들어와 한국에서도 곧 쓰이게 될 것이다.

골형성을 증가시키는 제제중 부갑상선호르몬은 골밀도 증가폭이 크고 좋은 데이터가 많이

발표되고 있으나 생산이 어려워 실제 임상에 쓰이지 못하고 있다.

남성호르몬은 남성호르몬 결핍증시 좋은 효과가 있는 것으로 보이며, 안전한 새로운 제제가 조심스럽게 쓰이고 있다.

불소제제는 해면질이 많은 척추 골밀도는 상승시키나 피질골이 많은 부위는 증가되지 못하고 오히려 골절이 일어날 가능성이 있어 심한 골다공증에는 쓰이지 못하고 척추 골다공증 시 불소와 칼슘과의 복합제제가 쓰이고 있다.

성장호르몬은 골형성과 골흡수를 모두 증가시키며 6개월까지 골량이 소폭 감소하다가 다시 증가하기 시작하여 1년 이후에는 골밀도가 증가한다고 보고되고 있다.

성장호르몬의 작용으로 간에서 형성되는 인슐린양 성장인자(IGF1)가 낮을 수록 골밀도가 낮다는 보고가 있다.

골다공증 치료 시 병합요법에 대한 연구가 많지는 않지만 여성호르몬과 비타민D₃의 병합요법은 보고자마다 차이가 나지만 나이가 많은 경우와 비타민D₃가 부족한 경우에 의미가 있을 것으로 생각된다.

여성호르몬과 칼시토닌, 여성호르몬과 알렌드로네이트, 여성호르몬과 부갑상선호르몬제제의 병합요법도 이로운 것으로 보인다.

반면 부갑상선호르몬과 칼시토닌, 부갑상선호르몬과 리제드로네이트의 병합은 유익하지 않다고 보고하고 있다.

여성호르몬과 불소제제의 병합은 골밀도 상승폭은 크지만 골조직 검사가 시행되지 않았고 골절의 우려가 있어서 결론짓기 어렵다.

양쪽 난소를 절제한 여성에서는 여성호르몬과 함께 남성호르몬을 같이 투여시에 골밀도 증가폭이 크다고 보고하고 있다.

8. 골다공증의 유전자 진단과 치료

골다공증의 유전자 진단은 단일 유전자로 진단이 불가능하고 골형성과 골흡수에 영향을 미

치는 유전자들을 검사하여 관련성을 연관지음으로써 임상적인 활용가치를 찾고 있다.

지금까지 알려진 골다공증 관련 유전자들은 비타민D 수용체, 에스트로겐 수용체, 칼슘 수용체, 칼시토닌 수용체, 인터루킨 6, IGF-1, 제 1형 콜라겐..... 등이다.

이들 유전자 중 비타민D 수용체 유전자 외 에스트로겐 수용체 유전자 검사가 임상에서 응용되고 있다.

참 고 문 헌

1. Avioli LV, Krane (eds) : *Metabolic bone disease, 3rd ed, San Diego, Academic Press, 1998.*
2. 골다공증 : 대한골대사학회, 2000.
3. 김기수 : 골의 생리학. 제4회 골다공증 연수 강좌, 2001.
4. 정호연 : 골밀도 측정의 이해. 대한류마치스학회 추계학술대회, 2001.
5. Miller PD : *New possibilities for diagnosis and treatment of osteoporosis, Int. J. Fertil Womens Med, 46(4): 215~221, 2001.*
6. 박혜경 외 : 골대사의 생화학적 지표에 관한 연구. 일신기독병원논문집, 1994.
7. C. Green Carlsen et al. : *Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. Osteoporosis Int. 11: 697~701, 2000.*
8. J Huuskonen et al. : *Determinants of bone mineral density in middle aged men; A population-Based study. Osteoporosis Int. 11: 702~708, 2000.*
9. Maire Milner et al. : *Bone density changes during two years treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel compared with untreated controlled in postmenopausal women. Menopause, 7(5): 327~333, 2000.*
10. Susan M. Ott et al. : *Bone histomorphometric and biochemical marker results of a 2-year placebo-controlled trial of Raloxiphen in postmenopausal women, J. of Bone & Mineral Research, Vol. 17, No. 2, 2002.*
11. Y. Boutsen et al. : *Primary prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis with Intravenous Pamidronate and Calcium; A prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months and calcium alone. J. of Bone & Mineral Research, Vol. 16, No. 1, 2001.*
12. 한인권 : 골다공증의 유전자 진단과 치료의 임상적 의의. 대한 류마치스학회, 추계학술대회, 2001.
13. Omar M. E. Albagha : *Estrogen Receptor α Gene Polymorphism and bone mineral density; Haplotype analysis in women from the United Kingdom. J. of Bone & Mineral research, Vol. 16, No. 1, 2001.*