

“중증 골다공증”과 새로운 “진행된 중증 골다공증” 개념의 필요성

인제대학교 의과대학 일산백병원 정형외과학교실

김 진 환

Severe Osteoporosis and Advanced Severe Osteoporosis

Jin Hwan Kim

Department of Orthopedic Surgery, Inje University, Ilsan Paik Hospital, Koyang-si, Gyeonggido, Korea

The definition of severe or established osteoporosis was identified as the reduced bone density, with a T-score value below the -2.5 SD determined by dual energy X-ray absorptiometry, and the presence of one or more fragility fractures. But this definition does not really reflect the spectrum of severity of the disease that determines a variable increase in fracture risk. Demographic and epidemiological changes in recent decades have brought osteoporosis and related fragility fractures to be an emerging clinical condition. Osteoporotic patients are old and affected by several comorbidities. The Korean Society of Osteoporosis propose the concept of advanced severe osteoporosis as a new classification of severe or established osteoporosis. The advanced severe osteoporosis is T-score value below the -2.5 SD and the presence of hip fracture and/or two of more fragility fractures. This paper review for severe osteoporosis and it's management about both pharmacological and surgical approaches.

Key Words: Advanced severe osteoporosis, Diagnosis of osteoporosis, Severe osteoporosis

골다공증에 대한 세계보건기구(WHO)의 정의는 “골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로서 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환”이다.¹ 즉 미국보건원의 축약된 정의와 같이 “골강도의 약화로 골절의 위험성이 증가하는 골격계 질환”이라 할 수 있겠다.² 골강도는 골량(quantity)과 골질(quality)에 의해 결정되는데, 골질을 평가할 수 있는 구조(architecture), 골교체율(Turnover rate), 무기질화(mineralization), 미세손상 축적(damage accumulation) 등을 측정하기가 어려워 주로 골량을 측정할 수 있는 골

밀도(Bone Mineral Density : BMD)가 골다공증 진단의 기준이 되고 있다.^{3,4} 골다공증의 치료 목표는 골절 예방에 있다. 보고에 의하면 척추 골절이 발생하면 다음 1년 내에 새로운 척추골절 발생이 19.2%에서 발생하여 척추골절 후 수년내에 상당한 정도의 재골절이 일어나는 것으로 알려져 있다.⁵ 그 외에도 척추나 손목을 포함한 골다공증성 골절이 발생하면 재골절이 생길 확률이 3배에서 12배까지 증가되고 사망률도 증가되게 된다.⁶ 대퇴골 골절의 경우에도 골다공증성 골절 중 사망률이 가장 높을 뿐 아니라 한쪽에 골절이 발생하면 반대편에도 골절이 생긴 확

Received: December 1, 2015 **Revised:** December 15, 2015 **Accepted:** December 23, 2015

Corresponding Author: Jin Hwan Kim, Department of Orthopedic Surgery, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 2240 Daehwa-dong, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea
Tel: +82-31-910-7828, Fax: +82-31-910-7967, E-mail: oskim@paik.ac.kr

률이 증가되어 치명적일 수 있는 대퇴골 골절이 양측 다 골절이 생기는 비율이 10-15% 정도에 이르고도 한다.⁷ 결국 재골절을 막기 위한 다양한 논의와 노력이 시도되고 있으며 궁극적으로는 골절 발생의 위험 감소를 위해 골밀도의 상승뿐만 아니라 골질의 개선을 통한 전반적인 골강화가 중요하다. 최근에는 아시아국가를 중심으로 급격한 초고령화로 의학적인 평균 수명의 증가 뿐 아니라 사회적으로도 “백세시대”의 도래가 공공연한 사실로 받아들여지고 있다. 따라서 폐경이후 여성의 생존기간이 길어지고 골다공증성 골절의 위험이 증가되는 70세 이상의 남성의 여명이 길어지게 되어 연령의 spectrum이 길어진 만큼 골다공증성 골절의 양상도 다양해지고 있는 것이 사실이다. 이에 따라 중증 골다공증으로 진단되는 “T-score가 -2.5 이하이면서 한 부위 이상의 비외상성골절(fragility fracture)이 동반될 때”라는 개념의 세분화 필요가 제기되고 있고 2015년 대한 골다공증학회 치료지침에서도 이러한 개념을 도입하여 진행된 중증 골다공증이라는 새로운 정의와 이에 대한 치료지침을 제정하였기에 본고에서 고찰해보고자 한다.

현재 골다공증 진단 기준의 문제점

일반적으로 골다공증의 진단시 골절이나 이차적인 구조적 변화가 동반되기 전에는 아무런 증상이 없기 때문에⁸ 1960년대나 1970년대에는 단순방사선 사진에 의존한 분류를 치료에 응용해 왔다. 대표적인 것으로는 척추에서는 Saville index,⁹ 대퇴골 근위부에서는 Singh index¹⁰ 등이 이용되었다. 그러나 이 방법들은 처음 발표된 후 여러 연구에서의 결과가 일치되지 않고 이 방법을 적용할 때 판독자 간의 차이가 커서 후에 골량을 정량적으로 측정할 수 있는 방법들로 대체될 수밖에 없었다. 결국 방사선이 인체를 투과할 때 투과물질의 방사선투과율(흡수량)의 차이를 측정하여 투과물질의 밀도를 산출하는 방식을 이용한 Dual X-ray Absorptiometry (DXA)를 따라 골밀도를 측정함으로써 골다공증의 진단기준을 마련하였고 1994년 이후 아래의 WHO 진단기준을 사용하고 있다.¹¹

- (1) T-score가 -1.0 이내: 정상
- (2) T-score가 -1에서 -2.5 이내: 골감소증(osteopenia) 혹은 낮은 골밀도(low bone mass)
- (3) T-score가 -2.5 이하: 골다공증(osteoporosis)
- (4) T-score가 -2.5 이하이면서 한 부위 이상의 비외상성 골절(fragility fracture)이 동반될 때: 심한 골다공증

그러나 골밀도 검사로 나온 T-score에 기초한 WHO 골다공증 진단 기준은 골질(Bone Quality)이 반영되지 않는 중요한 결함이 있으며 연령, 골절 등 위험인자가 반영되지 않았고 측정부위가 척추, 대퇴골, 요골에 국한되고 측정부위에 따라, 중심골과 말단골의 골밀도 측정방법에 따라 다양한 결과가 나오게 되며 골절 진단의 예민도가 낮음으로 인해 치료 여부 결정에 적합한 기준이 아니다. 또한 골절위험도의 지속적 증가 개념과 맞지 않음으로 인해 고령화 정도에 따른 차이를 반영하지 못한다. 이러한 단점을 보완한, 특히 비교적 검증된 골다공증성 골절의 위험인자를 반영한 10년 내 골절 위험도를 평가하는 모델: WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)가 개발되어 사용되고 있다.

중증 골다공증의 개념과 정의

중증 골다공증 혹은 심한 골다공증은 WHO 진단 기준상으로는 대다수 국내외 지침에서 골밀도 T-score -2.5 이하이며 골다공증성/저외상성/취약(fragility fracture) 골절을 1개 이상 동반한 환자로 분류되고 있다. T-score -2.5라는 가이드라인은 1994년 골다공증의 WHO 진단기준이 제시될 때 척추, 대퇴골, 손목부에서 얻어진 골밀도와 골다공증의 유병률을 기초로 설정되었다. 즉, 대퇴골 경부의 T-점수 -2.5는 일생동안 대퇴골 골절이 발생할 확률이 16%에 해당하는 수치이며 척추, 대퇴골, 손목부위 중 어느 곳이라도 골절이 발생할 확률이 30%에 해당한다.¹² 그러나 이러한 개념으로 정리된 골다공증의 진단기준에서 중증, 심한 골다공증(severe osteoporosis) 혹은 확립된 골다공증(established osteoporosis)을 정의할 때에 T-score -2.5라는 cut off value 외에 취약 골절의 발생을 이미 골다공증이 발생되어 그 결과로 나타난

현상이라는 일반적 개념의 귀결에 의한 진단으로 해석된다. 즉, 엄밀한 의미에서 골밀도 검사상 T-score 수치만으로 중증 혹은 심한(severe) 골다공증으로 정의할 수 있는 cutoff value는 없으며 골다공증의 가장 큰 문제인 취약성 골절의 발생을 포괄적으로 해석하여 중증 골다공증(severe osteoporosis) 혹은 확립된 골다공증(established osteoporosis)으로 개념화한 것으로 사료된다. 따라서 중증 골다공증의 진단에 골절 여부를 적절하게 인지하는 것이 중요하다. 여기에서도 문제점은 대개 고관절 골절이나 손목골절은 비교적 쉽게 인지되지만 척추 골절의 경우는 아주 흔하게 진단되지 않고 지나가게 되는 경우가 많다. 많게는 척추골절을 포함한 이러한 골다공증성 골절의 3분의 2가 무증상이거나 진단되지 않은 상태에서 수주간의 경과를 거쳐 임상적 증상이 회복됨으로서 적절한 치료관리의 기회를 놓치게 될 뿐 아니라 관리가 필요한 시점에 중증 골다공증으로 진단되지 않게 된다.

새로운 중증 골다공증 개념의 필요성

앞서 살펴본 골다공증 진단기준의 문제점과 중증 골다공증 개념과 정의의 한계와 더불어 최근 20년내 평균수명의 증가에 따른 골다공증의 인구학적(Demographic), 역학적(epidemiological)인 변화로 인하여 새로운 임상환경의 변화, 즉 초고령 환자에서의 골절, 반복되는 골절, 다발성 골절, 비전형 대퇴골 골절(Atypical Femur Fracture), 인공관절삽입물주위의 골절(Periprosthetic Fracture)과 같은 새로운 형태의 골절이 발생되는 양상을 보이고 있다. 이러한 보다 심각한 골다공증 질환 범위(spectrum)의 증가는 새로운 골절 위험 요소로서 기존의 중증 골다공증의 개념으로는 일괄적으로 적용하기가 어렵다.¹³ 또한 65세 이상의 노령인구에서도 비교적 건강상태가 양호하여 동반질환이 적은 경우와 여러 가지 만성 질환이 동반된(multimorbidity) 경우가 공존되어 있어 새로운 접근이 필요하다.¹⁴ 특히 고관절 골절의 경우 동반질환이 환자의 취약 골절과 장애에 직접 영향을 미치고 있으며 3가지 이상의 동반질환이 있는 경우가 사망률에 영향을 주기 때문에 중요한 수술전 위험요인

이 되어 있다.¹⁵

이러한 문제제기에 따라 일부에서는 중증골다공증을 기존의 골밀도 T-score -2.5 이하이며 골다공증성/저외상성/취약(fragility fracture) 골절을 1개 이상 동반한 경우뿐만 아니라 골밀도(BMD value)에 관계없이 2개 혹은 그 이상의 취약 골절을 동반한 경우로 해야 한다고 주장하기도 하였다.¹⁶

앞서 기술한 임상환경의 복잡한 변화는 자연스럽게 진단적 접근과 치료방법의 변화를 가져왔는데 골형성 능력이 현저히 떨어진 초고령 환자에서 골절이 생기거나 골밀도와 골질이 많이 떨어져 있는 골강도가 약한 환자에서의 골절 발생시와 재골절 등에서 적극적인 수술이 필요한 경우가 많아졌는데 이러한 수술적 치료시 전고하고 안정된 고정을 얻기 어려운 것이 문제이다. 즉, 얇아진 골피질과 텅 비어있는 골소주내에 금속판과 나사못 고정시 금속 고정물의 이완(loosening)이나 cut out 등으로 고정(fixation)에 실패하여 결국 불유합이나 부정유합으로 이어져 재수술을 요하게 되는 것이다. 따라서 중증의 골다공증 환자에서의 수술적 접근은 보다 세심한 수술전, 후 치료계획뿐 아니라 수술고정 기구와 방법의 개선 또한 필요하게 되어 locking plate 개념의 도입, 최소 침습적 골절 수술(MIPO)로 골절부로의 혈액순환을 최대한 늘릴 수 있는 방법을 시도하는 등의 술기적 변화를 가져왔다. 그 외에도 장기적 약물 사용과 연관된 것으로 알려진 비전형 대퇴골 골절이나 인공관절 삽입물주위의 골절과 같은 새로운 형태의 골절이 증가되고 있고 이에 대한 새로운 수술적 접근 또한 발달되고 있는데, 여러 정황상 골다공증과 연관된 현상으로 인식되고 있다. 이러한 골다공증과 연관된 골절 환자의 증가는 새로운 약물치료적 접근 또한 필요할 것이며 더불어 의료환경적 접근으로 새로운 건강관리 전략과 체계적이고 조직적인 관리시스템의 필요를 가져왔다.¹⁷

진행된 중증 골다공증 (advanced severe osteoporosis)

이와 같은 골다공증 진단기준의 문제점과 중증골다공증 환자의 증가, 그리고 급속한 고령화로 중증

골다공증 환자 중에서도 연령과 골밀도, 골절의 빈도에 따른 차이가 커져서 새로운 접근과 치료전략이 필요해짐에 따라 중증 골다공증 개념의 재정립과 치료방침의 변화를 포함한 새로운 지침의 필요로 귀결되었다. 따라서 중증 골다공증 개념을 세분화하여 보다 심한 형태의 중증 골다공증을 진행된 중증 골다공증(Advanced Severe Osteoporosis)으로 분류하고자 한다. 이의 정의를 위해 연령과 골밀도 수치 골절 발생여부를 기준으로 한 기존의 중증 골다공증 정의에 더해 일부 보고에서 제기된 골절횟수와 골절부위를 반영하고 전문가 견해를 고려하여 진행된 중증 골다공증을 “65세 이상에서 골밀도 T점수 -2.5 이하 이면서 골다공증성 골절이 2개 이상 발생한 경우”로 정의하고자 한다. 이 때 골절은 대퇴골 골절의 경우는 단일 골절이라도 진행된 중증 골다공증의 범주로 포함하고 척추를 포함한 다른 부위는 2개 이상의 골절이 있는 경우를 진행된 중증 골다공증으로 제안한다.

이러한 중증 골다공증과 진행된 중증골다공증의 치료는 골다공증 치료의 일반적 치료 지침(생활요법)과 약물 치료지침에 더하여 골절이 발생한 경우는 그 부위와 적응증에 따라 골절고정(수술)이 필요한 경우는 가능한 초기에 수술 후 거동 권장이 필요하고 그 외에도 재골절 예방전략과 좀 더 진보된 약물치료 전략 등의 추가적인 치료 지침이 필요하겠다. 재골절의 예방에 관해서는 한 번 골절이 발생하면 골밀도와 무관하게 다시 골절이 발생할 위험성이 높고, 반복된 골절에 대한 치료결과가 좋지 않고 사망률도 높아지므로 이에 대한 골다공증 치료와 낙상 예방 등이 중요하기 때문인데 골절 치료후 골밀도(골량)과 미세구조(골질)를 동시에 높여 추가 골절을 막는 적극적인 치료가 필요하다. 기존의 다른 나라의 치료지침을 살펴보면 중증 골다공증에 대한 대다수 국내외 지침은 질환의 중증도 또는 환자의 특성에 따라 치료 권고 사항을 제시하기보다는 약제의 권고되는 사용을 중심으로 표현되어 있다. 현재까지 이에 대한 세분화된 개념이 없는 것이 그 이유일 것으로 판단되며 그럼에도 불구하고 치료방침의 변화는 필요하므로 주로 치료 약제를 중심으로 권고안들이 제시되고 있는 실정이다.

따라서 앞서의 중증 골다공증에 대한 정의에 기반하여 골다공증 약제의 기존 복용 경험이 없는 경우는 일반적 약물요법의 원칙에 따라 SERM, Bisphosphonate, Anabolic agent (teriparatide), denosumab 등의 중요 약물을 사용하게 된다.

그러나 다발성 골절이나 골흡수 억제제 약물치료를 받아왔으나 골절이 발생하는 더 심한 중증 골다공증의 경우에는 대다수 지침에서 골형성 촉진제(Anabolic agent) 중심의 약물치료를 권고하고 있으며 현재 국내에서는 테리파라타이드(teriparatide)가 사용 가능하며, 영국 NOGG (National Osteoporosis Guidance Group) 지침에서는 국내에서 사용이 제한적인 strontium ranelate가 테리파라타이드와 함께 중증 골다공증에 권고되었다.¹⁶ 골흡수억제제를 포함한 이전 골다공증 치료에 반응이 불충분했던 환자에게는 대다수 지침에서 테리파라타이드(teriparatide) 또는 골형성 제제를 권고하고 있으며, 미국 AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)에서는 데노수맙(denosumab)을 테리파라타이드와 함께 권고하고 있는 실정이다. 그 외에도 금기 또는 내약성 부족으로 골흡수 억제제를 사용할 수 없는 환자에게는 다수 지침에서 테리파라타이드(teriparatide)를 권고하고 있으며, 경구용 비스포스포네이트 투여로 인한 위장관 문제가 있는 환자의 경우에는 비스포스포네이트 주사용 제제도 치료 대안으로 제시되어 있다. 일부 지침에서는 랄록시펜(raloxifen), 데노수맙, strontium ranelate를 함께 권고하기도 하였다. 어쨌든 중증 골다공증에 관한 예방, 골절에 대한 적절하고 신속한 치료, 향후 약물치료를 포함한 지속적인 관리에 대한 전방위적이고 적극적인 노력이 필요할 것이다.

요 약

중증골다공증과 진행된 중증골다공증의 개념과 치료지침을 요약하면 다음과 같다.

- WHO에서 정의한 중증 골다공증(severe osteoporosis)은 골밀도 T점수 -2.5 이하이며 골다공증성 골절을 1개 이상 동반한 경우를 의미한다.
- 그러나 초고령화에 따라 다발성 골절과 같은 보

다 심각한 골절환자가 증가되고 있어 골다공증 학회에서는 진행된(advanced) 중증 골다공증의 개념을 도입하여 중증 골다공증을 세분화하고자 한다.

- 새로이 도입한 진행된(advanced) 중증 골다공증은 65세 이상에서 골밀도 T점수 -2.5 이하이면서 골다공증성 골절이 2개 이상 발생한 경우로 제안한다.
- 중증 골다공증의 치료는 다음과 같은 추가적인 지침이 권고된다.
 1. 골절이 발생한 경우는 그 부위와 적응증에 따라 골절고정(수술)이 필요한 경우는 가능한 조기에 수술 후 거동 권장하여 사망 또는 내과적 합병증(폐색전증, 폐렴, 요로감염, 욕창 등)의 발생을 예방하여야 한다.
 2. 약물치료지침으로 골다공증 약제의 기존 복용 경험이 없는 경우는 일반적 약물치료의 원칙에 따라 비스포스포네이트, 선택적 여성호르몬 수용체 조절제, RANKL 단클론항체, 부갑상선호르몬 등의 치료제를 권장한다.
 3. 진행된(advanced) 중증 골다공증의 경우나 기존의 약물치료에 반응이 불충분한 경우는 골형성촉진제(부갑상선 호르몬) 또는 보다 효과적인 골흡수억제제(RANKL 단클론항체, 비스포스포네이트)를 권장한다.

참 고 문 헌

1. Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. National Institute of Health. Osteoporosis prevention diagnosis, and therapy. National Institute of Health Consensus Statement 2000;17:1-45.
3. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194 Suppl:S3-11.
4. Lee KH. Diagnosis of Osteoporosis. *J Korean Hip Soc* 2007;19:260-5.
5. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001 Jan 17;285:320-3.
6. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD : *Osteoporos Int* 2007;18:761-70.
7. Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Compound Risk of High Mortality Following Osteoporotic Fracture and Refracture in Elderly Women and Men. *J Bone and Mineral Research* 2013;28:2317-24.
8. Kim N, Rowe BH, Raymond G. Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:297-300.
9. Saville PD. A quantitative approach to simple radiographic diagnosis of osteoporosis: Its application to the osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1967;10:416-22.
10. Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1970;52-A:457-67.
11. Blake GM, Fogelman I. Bone densitometry and the diagnosis of osteoporosis. *Semin Nucl Med* 2001; 31:69-81.
12. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
13. Iolascon G, Resmini G, Gimigliano F. Severe osteoporosis and its identification. *Aging Clin Exp Res* 2011;23(2 Suppl):6-7.
14. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V. The rising tide of polypharmacy and drug - drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med* 2015;7:74.
15. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ* 2005;331(7529):

- 1374.
16. Nuti R, Brandi MI, Isaia G, Tarantino U, Silvestri S, Adami S. New perspectives on the definition and the management of severe osteoporosis: The patient with two or more fragility fractures. *J Endocrinol Invest* 2009;32:783-88.
17. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE Jr, McLellan A, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. *J Bone Miner Res* 2012;27:2039-46.