

Perspective of osteoporosis treatment

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실 / 정윤석

칼슘 및 비타민D

과거 골다공증 전문 치료 약제가 등장하기 이전에는 칼슘과 비타민D가 처방되었으며, 현재도 기본적인 보충제로서 사용되고 있다. 일본 등에서는 활성형 비타민D 및 유도체에 대한 연구도 활발하여 현재까지도 치료제로 상당히 많이 처방되고 있다.

여성호르몬제

여성호르몬제는 1970년대 이후 폐경 후 골다공증 여성에게 효과적이며 확실한 치료법으로 각광받았다. 한때 여성호르몬제는 전 세계에서 가장 많이 처방되는 약제로 자리매김을 한 적도 있었다. 그러나 여성호르몬제의 효과는 대부분 편견을 갖을 수 있는 case control study이었고, 1990년대 후반에 HERS Study 등의 무작위 위약대조군 임상시험이 결과가 발표되면서 심장병 위험이 증가할 수 있다는 우려가 제기되었다. 결정적으로 2002년도에 미국의 대규모 임상시험인 WHI (Women's Health Initiative) 연구가 조기 종료되면서 그 결과가 발표되었는데 유방암 증가 외에도 심혈관계 위험의 증가로 이득보다 손실이 많음을 확인하게 되면서 여성호르몬제는 폐경 직후 여성에서 주로 처방되는 약제로 변하게 되었다. 이후 후속 연구들에서 에스트로겐 단독투여 시에 뇌혈관질환은 증가하나 유방암 또는 관상동맥질환의 위험은 증가하지 않음이 확인되었다.

Bisphosphonate 시대

비스포스포네이트는 1980년대 1세대 약물로 등장하여 악성종양에 의한 고칼슘혈증, 파제트병 등의 치료에 사용되다가, 골의 석회화를 억제하는 부작용이 적은 2세대 약물 (알렌드로네이트 등)이 1990년대 들어서 시판되면서 폭발적으로 처방이 증가되었다. 골밀도를 증가시키고 척추 및 비척추 골절을 예방하는 효과가 대규모 임상시험에서 확인되면서 현재까지 전 세계적으로 가장 많이 처방되는 골다공증 치료제이다. 이후 환자 편의성과 복용 순응도를 높일 수 있는 1주 1회 및 1개월 1회 경구약제가 개발되고, 3개월 1회 및 1년 1회 주사제가 시판되었다. 상대적으로 뼈에만 작용하고 다른 장기에 영향이 없는 안전한 약제로 생각되었으며, 위장장애, 급성기반응, 저칼슘혈증 등 경미하고 가역적인 부작용이 주로 관찰되었다. 그러나 골흡수를 강력히 억제하고 동반된 골형성억제로 인하여 장기간 사용 후에 부작용 (악골괴사, 비전형적대퇴골절 등)이 보

Session V : Recent Trends in Osteoporosis Treatment

고되면서 염려를 불러 일으키고 있다.

새로운 골 흡수 억제제

비스포스포네이트의 장기간 처방에 따른 문제점이 보고되면서 다른 기전을 갖는 골흡수 억제제에 대한 개발이 시도되었다. RANK-Ligand antibody (denosumab)는 파골세포 분화에 관여하는 RANKL을 억제함으로써 골 흡수를 강력히 억제하는 약제이다. 6개월에 1회 피하주사로 투여하는 약제로 비스포스포네이트 보다 골 흡수를 더 강력히 억제하지만 가역적인 성질을 보이는 장점이 있다. 면역계를 약화시킬 수 있다는 단점이 예상되지만 아직 심각한 부작용이 대두되지는 않고 있다. 현재 미국과 유럽에서 골다공증 치료제로 승인된 상태이며, 국내에서도 임상시험 중에 있다. Cathepsin K inhibitors는 골 흡수를 일으키는 카텡신K효소를 억제하여 가역적으로 골 흡수를 지나치지 않게 억제하는 효과가 있으며, 골 형성도 억제하지 않는 것이 확인되었다. 경구 투여 약제로 1주 1회 제형이 다국가 3상 임상시험이 완료되어 결과를 분석 중이다.

골 형성 촉진제

파골세포를 표적으로하는 골 흡수 억제제는 진행된 골다공증을 치료하는데 효과적이지 않으며 골 형성을 같이 억제하는 문제점이 있다. 골 형성 촉진제는 조골세포를 표적으로 하여 새로운 뼈를 생성하는 치료제로서 진행된 중증의 골다공증을 치료하는데 효과적일 것으로 사료된다. 첫번째 개발되어 시판된 약제로 부갑상선호르몬을 들 수 있다. 부갑상선호르몬은 지속적으로 분비되면 골 흡수를 촉진하나 1일 1회 소량을 투여하면 골 형성을 촉진하면서 골 흡수는 자극하지 않는 양상을 보인다. 골밀도 증가 등 골량의 증가외에도 골의 미세구조 (소주골 연결성과 소주골 숫자 등)를 개선하는 효과가 있다. 매일 피하주사로 투여해야 하고 가격이 비싼점을 개선하기 위하여 patch 또는 pellet 형태의 약제가 임상시험 중이다. Wnt signal의 여러 물질들이 골 형성 촉진제 후보로 대두되고 있다. Sclerostin antibody는 뼈에만 특이적으로 작용하여 골 형성을 촉진할 것으로 기대되고 있으며 다국가 임상시험 중이다.