pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380
Keimyung Med J 2021;40(2):69-72
<https://doi.org/10.46308/kmj.2021.00164>

Received: October 29, 2021
Revised: November 9, 2021
Accepted: November 9, 2021

Corresponding Author:

Chang-Nam Son, M.D., Ph.D.
Division of Rheumatology, Department of
Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Dongsan Medical
Center, 1035, Dalgubeol-daero, Dalseo-gu,
Daegu, 42601, Korea
Tel: +82-53-258-7733
Fax: +82-53-258-4976
E-mail: cnson@kmu.ac.kr

- © 2021 Keimyung University School of Medicine
© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

글루코코르티코이드 유발 골다공증의 이해

손창남

계명대학교 의과대학 내과학교실

Understanding of Glucocorticoid Induced Osteoporosis

Chang-Nam Son

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Glucocorticoids are effective for many inflammatory diseases, but long-term use can lead to osteoporosis and resulting fractures. An initial evaluation of fracture risk should be done within six months of starting glucocorticoid use, and fracture risk should be evaluated every 12 months after long-term use. Adequate calcium and vitamin D administration are required when taking 2.5 mg prednisolone daily for more than three months. Bisphosphonates, teriparatide, and denosumab can be used when there is a moderate or higher fracture risk due to glucocorticoid-induced osteoporosis.

Keywords: Bone density, Glucocorticoids, Osteoporosis

Introduction

글루코코르티코이드는 염증을 빠른 시간 안에 잘 조절할 수 있는 효과적인 면역억제제이다[1]. 글루코코르티코이드는 자가면역질환 뿐만 아니라 폐질환, 혈액질환, 장기이식 등 많은 염증질환에서 다양하게 사용하고 있다[2]. 하지만 이러한 임상적 이점에도 불구하고 글루코코르티코이드의 사용은 여러 부작용이 있으며, 사망률을 증가시킨다[3]. 그중 글루코코르티코이드 유발 골다공증과 그에 따른 골절은 중요한 부작용 중 하나이며, 골다공증의 가장 흔한 이차 원인이다[4]. 글루코코르티코이드에 의한 진통 효과 때문에 골절이 생겨도 많은 경우에서 증상을 느끼지 못할 수 있다. 따라서 예방에 중점을 두고 관리해야 한다. 본고에서는 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 최신 지견에 대하여 기술하고자 한다.

역학

미국의 데이터를 보면 장기간 글루코코르티코이드를 사용하는 비율은 1.2% 정도이다[5]. 그리고 이러한 비율은 계속 증가하고 있다. 우리나라의 경우도 30일 이상 장기적으로 글루코코르티코이드를 처방 받은 환자는 2002년 0.16%에서 2015년 0.54%로 증가하였다[6]. 글루코코르티코이드 사용 자체가 골절의 독립적인 요인으로 장기간 글루코코르티코이드 치료를 받는 환자의 30~50%에서 골절이 발생하는 것으로 알려져 있다. 글루코코르티코이드의 사용 하루 용량 및 누적 용량이 많을수록 골절의 위험이 높아진다. 글루코코르티코이드 치료를 중단하면 골절 위험은 감소하지만 치료 이전으로의 복귀는 알 수 없다. 경구 글루코코르티코이드 하루 15 mg 이상 또는 누적 용량 1 g 이하를 투여 받은 환자는 골절 위험이 다소 증가했지만 고관절 골절에는 영향을 미치지 않았

다. 그러나 글루코코티코이드 하루 30 mg 이상 또는 누적 5 g 이상에서는 고관절과 척추 모두에서 골절의 위험도가 증가하였다.

병리기전

글루코코티코이드는 먼저 파골세포 생성을 증가시킨다. 골흡수를 일으키기 위해 receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand(RANKL)과 macrophage colony-stimulating factor의 발현이 증가하고 osteoprotegerin은 감소한다[7]. 그 다음으로 골모세포를 감소시킨다. 글루코코티코이드는 세포질을 통과하여 글루코코티코이드 수용체에 결합한다. 이렇게 형성된 복합체는 세포핵 안으로 들어가서 특정 유전자의 전사를 조절한다. Casapase-3 경로의 활성화는 골모세포의 분화 및 생존의 주요 조절자인 dickkopf-1과 sclerostin의 생산을 증가시킨다. 그리고 Wnt 신호전달계가 억제되어 골모세포의 생성을 감소시킨다. 또한 글루코코티코이드는 peroxisome proliferator-activated receptor gamma의 발현을 증가시켜 전구세포가 골모세포보다 지방세포로 더 분화하게 유도하기 때문에 상대적으로 골모세포의 분화 및 형성을 감소시킨다.

검사

골밀도 검사

이중에너지 방사선 측정법은 골다공증의 대표적인 정량적 영상 검사이다. 주로 요추, 고관절, 팔뚝 원위부를 측정한다. 글루코코티코이드 유발 골다공증에서 골밀도의 초기 변화는 소주골이 풍부한 요추에서 흔히 발견된다. 글루코코티코이드 투여 후 첫 3-6개월 사이에 급속한 골량의 감소가 일어나며, 초기 투여 일년 동안 골량의 감소는 약 6-12%에 이른다[7]. 또한 글루코코티코이드 사용을 지속하는 경우 일년마다 골량의 감소가 약 3% 정도 추가적으로 발생한다.

골대사지표

혈청 오스테오칼신 수치는 골 형성의 다른 지표들과 유사하게 글루코코티코이드 치료 후 몇 시간 이내에 감소한다. 장기간 글루코코티코이드를 사용하면 혈청 오스테오칼신 수치가 치료 전 수치 대비 30%까지 낮아진다.

골절 위험도 평가

골다공증 치료제의 사용 결정은 환자의 절대 골절 위험도에 근거한다. FRAX(Fracture Risk Assessment Tool, <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>)는 세계보건기구에서 개발한 골절 위험도 평가 도구이다[1]. FRAX는 골밀도 검사 유무에 관계없이 여러 임상 위험 요소를 사용하여 10년 골절 확률을 계산할 수 있다. 글루코코티코이드 사용은 FRAX에 임상적인 골절위험인자이다.

2018년 발표된 대한류마티스학회와 대한골대사학회가 공동으로

개발한 한국인 글루코코티코이드 유발 골다공증 진료지침에 의하면 글루코코티코이드 사용 시작 6개월 내에 골절위험도를 평가하여, 위험도를 고려해서 약제를 선택하도록 권고한다[8]. 40세 이상의 글루코코티코이드 치료중인 환자들은 글루코코티코이드 용량 보정 값 FRAX 10년 내 주요 골다공증 골절 위험도 < 10%와 대퇴골 골절 위험도 ≤ 1% 경우를 낮은 위험도, 주요 골다공증 골절 위험도 10-19%와 대퇴골 골절 위험도 1% 초과, 3% 미만 사이를 중등도 위험도, 주요 골다공증 골절 위험도 ≥ 20%이고 대퇴골 골절 위험도 ≥ 3% 경우를 높은 위험도로 분류하였다. 이전 골다공증성 골절력이 있거나, 50세 이상의 남성과 폐경 후 여성도 대퇴골 또는 척추 골밀도 T 값 ≤ -2.5인 경우는 높은 위험도에 포함된다. 또한 40세 미만의 경우 글루코코티코이드 치료 외 다른 위험인자가 없는 경우에는 낮은 위험도, 대퇴골 또는 척추 골밀도 Z 값 < -3.0 또는 빠른 골소실(1년 동안 대퇴골 또는 척추에서 10%이상) 그리고 7.5 mg/일 이상의 글루코코티코이드 치료를 6개월 이상 지속하고 있는 경우에는 중등도 위험도, 이전 골다공증성 골절력이 있는 경우에는 높은 위험도로 분류하였다. 또한 글루코코티코이드를 계속 복용하는 환자는 매년 골절 위험도를 재평가하도록 권고하였다.

치료

비약물적 치료

글루코코티코이드 유발 골다공증은 가역적이므로 가능한 적은 용량의 글루코코티코이드를 짧은 기간 사용하는 것을 권장한다. 글루코코티코이드 유발 골다공증 환자의 생활습관 개선과 골절의 위험의 감소와의 관계는 불분명하다. 하지만 글루코코티코이드를 사용할 때는 운동, 식이 조절, 금연, 금주 등의 비약물적 치료도 병행해야 한다. 하루 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용중인 성인이라면 칼슘과 비타민D 복용이 필요하다. 매일 칼슘 1,000-1,200 mg과 비타민D (하루 800 IU, 혈중 비타민D 농도 20 ng/mL 이상 유지)를 병용하는 것이 좋다[8].

약물치료

한국인 글루코코티코이드 유발 골다공증 진료지침에 의하면 40세 이상의 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 비스포스포네이트, 테리파라티드, 데노수맵 사용을 권한다. 경구 비스포스포네이트 사용을 우선적으로 추천하나 불가능한 경우 주사 비스포스포네이트를 사용한다. 글루코코티코이드 유발 골다공증 치료에 있어서 선택적 에스트로겐수용체 조절제의 골절 예방 효과는 근거가 아직 충분하지 않다. 하지만 폐경 후 여성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있고 기존 치료가 어려운 경우 고려해 볼 수 있다[9].

1) 비스포스포네이트

비스포스포네이트는 hydroxyapatite에 결합하여 파골세포를 억제하는 효과가 있다[1]. 비스포스포네이트가 글루코코티코이드 유

발 골다공증에서 보호 효과를 발휘하는 기전은 아직 불분명하다. 하지만 글루코코티코이드 치료 시작 직후에 빠른 골 흡수 과정을 보이는데, 이 과정을 억제하면 비스포스포네이트 시작 후 나타나는 골밀도를 조기에 호전시킬 수 있다. 비스포스포네이트는 글루코코티코이드 유발 골다공증의 발병기전에 중요한 인자인 골세포의 세포자멸사 속도를 감소시키는 것으로 추정된다. 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 졸레드론산 모두 글루코코티코이드를 복용하는 환자에게 예방과 치료에 효과적인 비스포스포네이트이다.

2) 부갑상샘호르몬

부갑상샘호르몬은 칼슘 대사 조절에 중요한 역할을 한다. 또한 골모세포 생성과 활성을 촉진한다[4]. 테리파라티드는 폐경기 여성의 골다공증 치료에 효과적인 1-34 재조합 사람 부갑상샘호르몬이다[10]. 골모세포 형성의 감소와 골모세포 세포자멸사의 증가가 글루코코티코이드 유발 골다공증의 발병기전에 중요한 역할을 한다는 점을 감안할 때, 테리파라티드는 생리학적으로 글루코코티코이드 유발 골다공증의 치료 및 예방에 이상적인 약제가 될 수 있다. 다만 단점으로 약제가 고가인 점, 급여기준이 까다로운 점, 매주 또는 매일 주사해야 하는 등의 번거로움 등이 있다.

3) 데노수맵

Receptor activator of nuclear factor κ B는 파골세포의 활성화, 분화, 수명에 중요한 역할을 한다. 데노수맵은 RANKL에 대한 사람 단일클론항체이다[11]. 글루코코티코이드를 사용하면 RANKL을 과발현시키고 RANKL의 내인성 억제제인 osteoprotegerin을 억제한다. 병리기전을 고려하면 데노수맵은 글루코코티코이드 유발 골다공증의 치료 및 예방에 효과적일 수 있다.

4) 한국의 보험급여기준

골다공증 치료약제의 일반적인 보험급여 기준은 골밀도 측정시 T 값이 -2.5 이하이거나, 방사선 촬영 시 골다공증성 골절이 확인되는 경우이다. 글루코코티코이드 유발 골다공증의 급여 기준은 6개월 이내에 최소 90일을 초과하여 프레드니솔론 450 mg 또는 이에 상응하는 글루코코티코이드 용량 이상 누적하여 투여하는 경우이다. 폐경기 여성 및 만 50세 이상의 남성은 중심골 골밀도 T 값이 -1.5 미만, 폐경기 전 여성 및 만 50세 미만 남성은 중심골 골밀도 T 값이 -3.0 미만에서 알렌드로네이트와 리세드로네이트 처방이 가능하다[12].

Conclusion

글루코코티코이드는 효과적인 항염증제이지만 의사와 환자 모두 글루코코티코이드 유발 골다공증의 위험성을 이해해야 한다. 여러 효과적인 치료제가 있다고는 하나 글루코코티코이드 유발 골다

공증에 대해서는 그 심각성이 간과되는 경향이 있다. 글루코코티코이드는 가능한 한 짧게 사용하고 적은 용량을 사용해야 하며, 지속적으로 사용할 때는 골절 위험을 평가하고 적극적으로 글루코코티코이드 유발 골다공증을 예방하고 치료해야 한다.

Conflict of interest

The author declares no conflicts-of-interest related to this article.

Acknowledgements

This study was supported by Daegu Metropolitan and Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation (2021 Daegu Medi-Startup Program).

References

- Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:437-47.
- Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:98-109.
- Suh CH. Korean guideline of glucocorticoid-induced osteoporosis: time to prevent fracture! *J Rheum Dis*. 2019;26:87-9.
- Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61:7-16.
- Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:294-8.
- Oh TK, Song IA. Trends in long-term glucocorticoid use and risk of 5-year mortality: a historical cohort study in South Korea. *Endocrine*. 2020;69:634-41.
- Cho SK, Sung YK. Update on glucocorticoid induced osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36:536-43.
- Park SY, Gong HS, Kim KM, Kim D, Kim H, Jeon CH, et al. Korean guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheum Dis*. 2018;25:263-95.
- Cho SK, Kim H, Lee J, Nam E, Lee S, Choi YY, et al. Effectiveness of bazedoxifene in preventing glucocorticoid-induced bone loss in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:176.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on frac-

- tures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
11. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
 12. Lee TH, Song YJ, Kim H, Sung YK, Cho SK. Intervention thresholds for treatment in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis: systematic review of guidelines. *J Bone Metab*. 2020;27:247-59.