

골다공증 치료의 최신지견

이 대 호

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

The management of osteoporosis

Dae Ho Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The prevention and treatment of osteoporosis is challenging in the elderly. Both early evaluation and proper management are very important to prevent an osteoporotic fracture. Recent development of the newer and stronger anti-resorptive agents is somewhat promising. However, many questions remain with regard to the treatment of osteoporosis: the selection of drugs, the duration of treatment, safety, side effects. Powerful aminobisphosphonate can cause osteonecrosis of the jaw. The increase in bone mineral density due to bisphosphonates accounts for only a quarter of their antifracture action. The evaluation of bone mineral density is not a perfect method. And, blood or urine markers of bone formation or resorption are easily affected by various factors. The follow-up interval after the initiation of drug treatment needs to be settled down. And, other supportive measures also need to be added to manage osteoporosis effectively. This communication discusses about such issues which have been appearing in recent publications. (J Med Life Sci 2010;7:35-40)

Key Words : Osteoporosis, Bisphosphonate, Osteonecrosis of the jaw, Bone turnover markers

서 론

최근 NIH 정의에 의하면 골다공증은 "뼈의 강도 (bone strength)가 변하여 골절의 위험이 증가하는 골격계 이상 (skeletal disorder)로 규정하되 뼈의 강도는 bone density와 bone quality를 반영한다고 하였고 bone density는 단위면적 혹은 용적내의 mineral 양에 해당하고 bone quality는 architecture, bone turnover, 손상의 축적, 그리고 mineralization에 의하여 결정된다¹⁾. 현재 임상적으로 적용되는 Dual X-ray absorptiometry (DXA) 법으로 측정된 골밀도(bone mineral density)가 결국에는 뼈의 강도의 75-85%를 결정한다고 알려져 있다. 따라서 WHO는 골다공증의 정의를 골밀도를 기준으로 하여 정의하였고 아래와 같다. 골다공증의 진단은 DXA법을 이용하여 척추골과 hip에 시행할 것을 권하며 곤란한 경우 전박(forearm)에서 시행할 수 있다.

· Low bone mass (osteopenia): a BMD between -1 and -2.5 SD below the norm for the young healthy adults of the

same sex (T score <-1 and >-2.5)

· Osteoporosis: T score -2.5

· Severe osteoporosis (established osteoporosis): osteoporosis in the presence of one or more fragility fractures

이런 진단기준에 의하여 골다공증을 정의한 경우 백인여성의 경우 50세 이후에 약 30%의 골다공증 유병율을 보이며 이는 50세 이후의 여성이 남은 여생 동안 대퇴골, 척추골, 상지의 전박 중에서 발생할 수 있는 골절 위험도와 비슷하다²⁾. 또한 약 0.6%에서 골다공증을 그리고 약 16%에서 골밀도의 감소소견을 보인다³⁾. 골다공증은 대부분 원발성이지만 폐경 후 여성의 약 30%, 그리고 남성 골다공증의 약 50%는 이차성 골다공증이다⁴⁾. 여기에서는 주로 일차성 골다공증에 대하여 그리고 최근 관심을 불러 일으키고 있는 주제만 선별적으로 논하고자 한다.

골밀도 검사의 적응증

2008년 미국 National Osteoporosis Foundation(www.nof.org) 권고안은 아래와 같다⁵⁾.

· Women aged 65 years and men aged 70 years, regardless of clinical risk factors

· Younger postmenopausal women and men aged 50-70 years based on their clinical risk factor profile

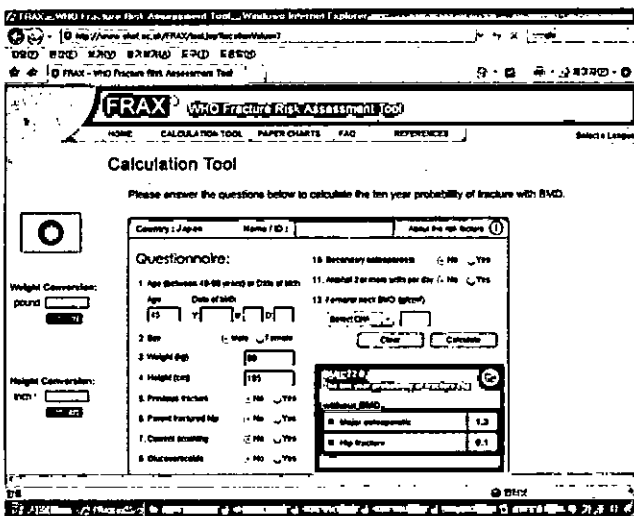
Address for correspondence : Dae Ho Lee
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : Ldhkso@jejunu.ac.kr

- Women in the menopausal transition if there is a specific risk factor associated with increased fracture risk such as low body weight, prior low-trauma fracture, or high-risk medication
- Adults who have a fracture after age 50
- Adults with a condition (e.g., rheumatoid arthritis) or taking a medication (e.g., glucocorticoids, 5 mg/day for 3 months) associated with low bone mass or bone loss
- Anyone being considered for pharmacologic therapy for osteoporosis
- Anyone being treated for osteoporosis, to monitor treatment effect
- Anyone not receiving therapy in whom evidence of bone loss would lead to treatment
- Consider postmenopausal women discontinuing estrogen for bone density testing

골밀도 검사 외에도 골다공증을 진단받은 환자나 장기간 스테로이드 요법 중인 환자에서는 척추골 골절이 있는지 확인해볼 필요가 있으며 또한 고령환자에서는 신장을 측정하여 신장이 감소했는지 확인하여 감소한 경우 척추골절 유무에 대한 확인이 필요하다.

또한 골밀도검사 외에도 최근 WHO에서는 Fracture risk assessment tool (FRAX®)을 개발하여 골밀도 검사 결과 없이도 10년 내에 hip fracture 위험도와 any major osteoporotic fracture (hip, spine, shoulder, or wrist) 위험도를 평가할 수 있는 프로그램을 아래와 같이 개발하였다. 한국인에 대한 평가판은 없어서 일본인 혹은 중국인 결과를 참조할 수 있다. 인터넷을 이용하면 쉽게 결과를 얻을 수 있다.

Figure 1. WHO fracture risk assessment tool (FRAX®).



골다공증에 대한 검사실 검사

2차성 골다공증을 염두해두고 기본적으로 모든 골다공증 환자에게 시행하는 것이 좋은 검사는 다음과 같다: CBC, Serum levels of calcium, phosphorus, 25-hydroxy vitamin D, ALP and creatinine, 24-hour urine calcium level. 그 외에도 갑상샘 기능항진증, 부갑상샘 기능항진증, 혹은 다발성 골수종 등에 대한 특이적 검사를 적응증이 되는지 검토 후 시행한다.

골다공증 치료

치료의 적응증 역시 2008년 미국 National Osteoporosis Foundation (www.nof.org) 권고안을 소개하면 아래와 같다⁵⁾.

Postmenopausal women and men aged = 50 years should be considered for treatment, if presenting with one of the following:

- A hip or vertebral (clinical or morphometric) fracture.
- Other prior Fx and low bone mass ($-2.5 < T < -1.0$ at the femoral neck, total hip, or spine).
- T-score = -2.5 at the femoral neck, total hip, or spine after appropriate evaluation to exclude secondary causes.
- Low bone mass and secondary causes with high risk of Fx (eg. glucocorticoid use or total immobilization).
- Low bone mass and 10-year probability of hip Fx = 3%, or a 10-year probability of any major osteoporosis-related Fx = 20% based on FRAX®

골다공증에 대한 약물치료는 우선 칼슘과 Vitamin D가 충분히 보충되는 상태에서 시행되어야 효과가 극대화될 수 있다. 최근 권고안은 50세 이상의 성인에서는 1일 1200 mg 이상의 칼슘과 800-1000 IU 이상의 비타민 D 보충을 권고하고, 50세 미만에서는 각각 1000mg, 400-800 IU 이상 보충을 권고한다⁵⁾.

적정 혈청 25 (OH) Vitamin D 농도는 30 ng/mL인데 1일 400 IU 씩 보충하는 경우 3-4 ng/mL 정도밖에 증가하지 않는다⁶⁾. 약물치료는 다양한 약제가 있으나 그 효과를 고려하여 요약하면 아래와 Table 1과 같다.

Table 1. Prospective Evidence Regarding Site-Specific Fracture Risk Reduction

Therapy	Evidence for Site-Specific Fracture Risk Reduction		
	Vertebral	Non-vertebral	Hip
Risedronate	✓	✓	✓
Alendronate	✓	✓	✓
Ibandronate	✓	√?	-
Zoledronic acid	✓	✓	✓
Estrogen	✓	✓	✓
Raloxifen	✓	-	-
Calcitonin	✓	-	-
Teriparatide	✓	✓	-

최근에는 대부분 Bisphosphonate 치료가 주 치료로서 주로 이에 대해서 논의하고자 한다.

Bisphosphonates

현재 자주 처방되는 bisphosphonate는 Table 2에 요약하였다⁷⁾. Bisphosphonates는 파골세포(osteoclast)의 작용을 억제하는데 inorganic pyrophosphate의 유사체로서 장에서 흡수율은 매우 낮으나 일단 흡수되면 hydroxyapatite crystals에 매우 높은 친화도를 가지고서 뼈에 침착되며 배설 경로는 신장을 통하여 대사가 안된 채로 배설된다⁷⁾. 대사가 안된 채로 뼈에 침착되기 때문에 일단 뼈에 침착된 경우 매우 오랜 기간 뼈에 남게 되며 alendronate의 경우 반감기가 약 12년이나 된다⁷⁾. Alendronate, risedronate, pamidronate, zoledronic acid, and ibandronate는 side chain에 nitrogen을 함유하고 있는 aminobisphosphonate이며 potency가 매우 높다. Nonaminobisphosphonate는 파골세포에서 대사되어 더 이상 대사되지 않은 ATP analogues가 되는데 세포독성이 있으며 세포고사를 유발한다^{7, 8)}. Aminobisphosphonate는 대표적으로 2가지 작용을 보인다: 첫째, ATP analogue로 대사되어 세포고사를 유발하고 둘째, farnesyl diphosphate synthase억제제를 통한 mevalonate 경로 억제 작용을 보인다. Mevalonate의 경로는 콜레스테롤 합성과정의 중간대사경로인데 intracellular transport, cytoskeletal organization, and cell proliferation 등에서 중요한 역할을 하기 때문에 이 경로가 억제되면 파골세포의 기능이 억제된다⁹⁾. 그 외에도 aminobisphosphonate는 조골세포를 통하여 osteoclast-inhibiting factor의 생산을 유도할 수 있고 일부 보고에서는 항암효과가 있다고 보고되었다: tumor cell apoptosis, inhibition of tumor cell adhesion to the extracellular matrix, and inhibition of tumor invasion, antiangiogenesis⁷⁾. 정주 bisphosphonate는 bioavailability가 높고 소화기 부작용이 없다는 장점이 있으며 환자 순응도가 좋은 경우가 많다.

Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws

정상 골대사에서는 파골세포에 의한 골흡수는 조골세포에 의한 골형성과 잘 균형을 이룬다. Bisphosphonate에 의한 장기간 골흡수의 bone turnover를 억제하여 사소한 손상이 해결되지

Table 2. Bisphosphonates

Generic Name	Brand Name	Dosage Forms	Nitrogen-containing
Alendronate sodium	Fosamax	5-, 10-, 35-, 40-, and 70-mg tablets; 70 mg/75 mL oral solution	Yes
Alendronate sodium plus vitamin D3	Fosamax plus D	70-mg and 2800-U cholecalciferol tablet	Yes
Pamidronate disodium	Aredia	30-, 60-, and 90-mg vials†	Yes
Risedronate sodium	Actonel	5-, 30-, and 35-mg tablets	Yes
Risedronate sodium plus calcium	Actonel with calcium	35-mg and 500-mg calcium tablets	Yes
Zoledronic acid	Zometa	4-mg vial†	Yes
Ibandronate sodium	Boniva	2.5-mg tablet; 150-mg tablet; 3 mg/3 mL†	Yes

않고 계속 축적될 수 있을 가능성이 있고 이런 우려가 최근에 사실로 나타났다. 장기간 bisphosphonate 사용환자에서 발생하는 bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw(ONJ)가 이미 수백 건 이상 보고되었다^{7, 9-11)}. 정의는 다양하지만 통상적으로 약 8주 이상 연조직과 점막이 치유되지 않고 뼈를 노출시키는 경우를 주로 말한다. 다른 증상으로는¹¹⁾ 통증, 연조직 종창과 감염, 치아의 흔들림, 그리고 삼출액들이 나올 수 있다. 하지만 수주 혹은 수개월 동안 무증상인 경우도 있다¹²⁾. 임상적 특징을 보면 전체 환자 중에서 하악에 65%, 상악에 26%, 혹은 상-하악 모두에 9% 정도 발생하고 전체 환자의 1/3 정도에서는 통증이 없었다⁹⁾. 여성환자에서 약 3:2 비로 발생이 더 많은 경향을 보였다. 다발성 혹은 양측성 병변을 보이는 경우는 상악이 하악에서 보다 많았다(31% vs. 23%). 대부분의 병변은 myeloid ridge 주변 posterior lingual mandible에 발생한다. 약 60%의 예는 발치 후 혹은 구강외과적 수술 후 발생하지만 나머지는 자발적으로 발생하지만 주로 의치를 하고 있는 환자나 쉽게 외상을 받을 수 있는 구조적 변형이 있는 환자 등에서 발생한다. 주로 흰색 혹은 연노랑의 뼈가 노출되며 구강내외로 sinus tract을 형성하거나 통증성 궤양이 연조직에 동반된 경우도 있다. X-선 검사에서 발견되지 않은 경우도 있으며 초기에는 치주염처럼 경미한 이상만 보이는 경우도 있다. 약 8% 환자에서는 pathologic fracture가 발생한다¹³⁾. 노출된 부위에서 배양을 하면 Actinomyces species가 배양되지만 이것이 실제 감염인지 주위로부터 오염된 것인지 결정하기 어렵다.

발생에 영향을 미치는 인자는 bisphosphonate 종류와 총 투여량, 외상의 병력, 치과적 수술, 혹은 감염 때문에 발생하는데 전체 환자의 94%는 pamidronate 혹은 zoledronic acid 투여 환자이다. 용량도 중요한 인자인데 중앙 때문에 투여하는 용량은 골다공증 투여용량에 비해서 많게는 10배 이상 용량이기 때문에 주로 악성종양 환자에서 발생한다. 뼈는 경우 4개월 만에 발생한다는 보고가 있지만 약물투여 median duration은 22~39개월, 평균기간은 9~14개월에 이른다. Zoledronic acid 투여 1년내에 골괴사 발생 위험도는 1%, 3년 위험도는 21% 정도이다. 이에 비해 pamidronate는 각각 0%, 4%에 지나지 않는다¹⁴⁾.

대부분 환자는 악성질환에 동반한 고칼슘혈증이나 기타 이상을 치료하려는 다발성 골수종 혹은 전이 유방암 환자에서 pamidronate 혹은 zoledronic acid를 정주한 환자들이지만 골다공증 치료를 위해서 투여한 환자도 약 4%이상 차지하며 또한 경구 bisphosphonate 투여환자에서도 약 5% 정도를 차지한다^{7, 9)}. 당뇨병이나 혈관질환과 같은 동반질환에 의해서 발생위험도가 영향을 받는지는 아직 밝혀지지 않았다.

상악악에 잘 발생하는 이유는 뼈와 점막 사이가 가까워서 주변의 감염이 쉽게 전달 될 수 있고 또한 치주염이나 치아 우식 증에서도 쉽게 뼈로 감염이 전달 될 것이며 이런 상태에서 bisphosphonate의 골 흡수억제로 인한 bone remodeling의 억제, 그리고 bisphosphonate의 anti-angiogenesis효과 등도 기여할 것으로 보인다. 예방 및 치료는 아직 전문가들이 권하는 정도이고 대규모 연구가 되어 있는 단계는 아니다. 첫째 ONJ를

예방하는 것이 우선이다. 따라서 향후 치과적 문제가 발생하지 않도록 치과 및 구강위생을 확인하고 치과 치료가 필요한 경우 골다공증 치료 시작 전에 먼저 미리 하여 감염원을 제거하고 향후 구강외과적인 시술이나 수술이 필요한 상황이 될 발생하도록 하는 것이 좋다. 따라서 Bisphosphonate 치료를 받고 있거나 새로이 치료를 시작할 환자는 철저한 치과 검진과 추가적인 방사선 검사를 받고 ONJ가능성에 대하여 설명을 듣고 징후, 증상, 발생시 후유증에 대해서도 충분한 설명을 하는 것이 좋겠다. Bisphosphonate치료 단계에 따라서 전문가들의 권고를 소개하면 아래와 같다.

한 보고에 의하면 다발성 골수종 환자에서 발생한 ONJ에 대하여 경과 관찰한 결과 약 62%에서는 치유되었고, 약 12%에서는 호전과 재발을 반복, 약 26%에서는 치유되지 않았다¹¹⁾. 당뇨병이나 신기능의 감소와 ONJ의 재발과 상관관계는 없었다. 치과 시술 후 발생한 ONJ가 재발이나 불치가능성은 더 낮고 bisphosphonate 치료 중 자연 발생한 환자에서 재발이나 불치율이 더 높았다¹¹⁾.

경구 Bisphosphonate 치료 시 BMD Nonresponder

현재는 골밀도가 임상적으로 골절의 위험지표로 가장 많이 사용되기 때문에 골밀도 자료를 골절의 위험 지표로 사용할 수밖에 없다. 실제 대규모 분석 연구를 보면 척추골의 골밀도가 1% 증가할 때마다 비척추골의 골절위험도 약 8%감소한다¹⁵⁾. 하지만 치료 중 골밀도가 감소하는 경우도 흔히 볼수 있다. 경구약제 치료 중 1년과 2년 째에 BMD가 오히려 감소하는 경우는 약 8%에서 많게는 41%에 이르는데 alendronate에 비해서 risedronate 투여환자에서 그 비율이 더 높다¹⁶⁾. 여러 모델 분석을 통하여 이런 환자가 약 4년 후에도 실제 non-responder일 가능성은 약 7.5% 정도 된다는 보고가 있다. BMD non-responder인 경우 먼저 아래의 원인이 있는지 먼저 찾아 보아야 한다.

- Errors in measurement
- Inadequate dosage or absorption, problems related to medication-taking behavior
- Unrecognized secondary etiologies (eg, vitamin D deficiency, low intestinal absorption, hyperparathyroidism)

The Fosamax Actonel Comparison Trial (FACT) 연구결과를 보면 1년째에 감소된 환자에서 2년째에도 감소되는 것으로 나온 경우가 alendronate 투여환자에서는 53%, risedronate 투여 환자에서는 약 70%에 도달하였다. The Monthly Oral iBandronate In LadiEs (MOBILE) 연구에서는 2년째에 골밀도가 척추골과 대퇴골 trochanter에서 감소되는 환자는 각각 약 7% 정도 있었다¹⁶⁾. 여러 연구들을 통하여 이렇게 골밀도가 감소되는환자에서는 척추골의 골절위험도가 유의하게 증가하는 것이 입증되었다¹⁷⁾. 하지만 비척추골의 골절의 위험도가 크게 증가하는지는 아직 입증되지 않았다. 같은 정도의 골밀도 감소 범위 내에서는 bisphosphonate치료군에서 대조군에 비해 척추골절의 위험도가 크게 감소되는 것으로 나타났다¹⁶⁾. 하지만 척추나 대퇴골에서 골밀도가 4%이상 감소하는 경우는 골절위험도를 줄일 수 없다¹⁶⁾. 따라서 처음부터 골절의 고위험군에서는 골밀도가 적절한 치료 후에도 4%이상 감소하거나 혹은 치료 후에도 골밀도 감소가 두군데 이상에서 관찰된 경우는 다른 치료법을 고려해보는 것이 권장된다.

Bone turnover markers

골밀도는 뼈의 상태를 말해주는 여러 가지 변수 중에서 특히 측정 당시의 정적인 상태를 잘 반영해준다고 할 수 있다. 이에 반해서 골형성 혹은 골흡수 표지자는 매우 역동적인 상태를 반영해주는 표지자라 할 수 있다. 과거에는 주로 연구목적으로만 사용되어 왔던 표지자들이 임상적으로 이용 가능하게 되었지만 여러 가지 변수에 의해서 측정치가 영향을 받음을 알아야 한다. 측정법 자체에 의한 변이 외에 검사치에 영향을 미치는 인자는 열거하면 다음과 같다: food intake, growth, sex, seasonal changes, circadian and menstrual variations, exercise habits, recent fractures, age, immobility, diseases secondary to PMO that impact bone metabolism, and sample handling.

대부분 표지자는 새벽부터 이른 아침(2-8시)에 높고 오후부터 밤에 낮다(13-23시). 대개는 골흡수 표지자의 변이가 더 크다. 월경주기에 따른 변이는 약 10%. 계절에 따른 변이는 약 20%까지 되며 겨울에 운동량감소와 비타민 D 합성의 감소로 변동폭이 크다. 운동에 의해서 표지자가 3일이상 많게는 40%까지 증가할 수 있으며 1주정도만 거동이 크게 제한된 경우 골흡수 표지자가 역시 40%정도까지 증가할 수 있으며 골절환자에서는 표지자가 1년 정도 높게 유지될 수 있다. 주로 골흡수표지자는 혈청 C-telopeptide (CTX)와 소변의 N-telopeptide (NTX)가 이용되고 골형성 표지자는 혈청 bone-specific alkaline phosphatase (BALP), 혈청 osteocalcin, or 혈청 procollagen type 1 N-

Table 3. Management Recommendations

Patient Category	Treatment Recommendations
Group 1: Patients about to begin aminobisphosphonate therapy	Treat active oral infections, eliminate sites at high risk for infection (seriously impacted wisdom teeth, nonrestorable teeth, or teeth with substantial periodontal bone loss) Encourage routine dental care Perform biannual oral examination and dental cleaning Minimize periodontal inflammation Provide routine restorative care of carious teeth Provide endodontic therapy of non-salvageable teeth
Group 2: Patients without osteonecrosis of the jaws who are receiving IV aminobisphosphonate therapy	Less than 3 months of drug therapy: Same as above for group 1 More than 3 months of drug therapy: Seek conservative alternatives to surgical procedures (endodontic therapy with or without debridement, scaling, and debridement) with appropriate local and systemic antibiotics Perform extractions and other surgery using minimal bone manipulation with appropriate local and systemic antibiotics; follow up to ensure healing
Group 3: Patients with osteonecrosis of the jaws	Same as above for group 2 with more than 3 months of drug therapy Consider additional imaging studies, such as computed tomography scans Perform conservative removal of dead bone as necessary with minimal trauma to adjacent hard and soft tissues Prescribe oral rinses (0.12% chlorhexidine rinse, hydrogen peroxide) Systemic antibiotic therapy (monotherapy or combination therapy with beta-lactam, tetracycline, macrolide, metronidazole, and/or clindamycin) Prescribe systemic analgesics as indicated Consider a soft acrylic stent Suggest discontinuation of bisphosphonate therapy until osteonecrosis heals or underlying disease progresses

terminal propeptide (PINP)를 주로 많이 이용한다. Total ALP가 골형성이 매우 증가된 질환에서는 증가될 수 있으나 폐경 후 골다공증과 같은 질환에서는 BALP만 약간 증가하고 total APL는 증가하지 않기 때문에 골다공증 환자에게 적용하기는 어렵다 18, 19).

혈청이나 소변의 표지자 사용의 의의는 한번 측정으로 골절의 위험을 평가하는 것이 아니라 정기적으로 측정하여 그 변화치를 보고 골대사의 변화를 파악하고 치료에 대한 순응도나 반응을 평가하는데 있다.

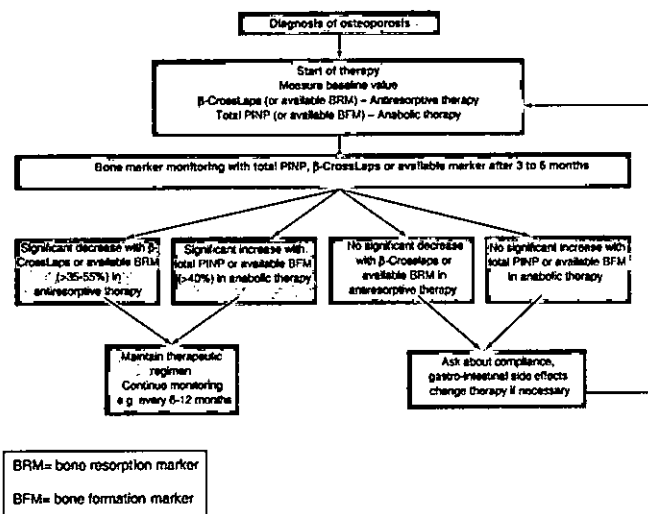
이런 표지자는 폐경 전 여성의 정상 참고치를 참조하여 치료 목표를 삼을 수 있고 최근의 가이드라인은 표지자의 농도서 처음 치료 시작 전 정상 범위에 속하였다 하더라도 일단 치료를 시작하면 유의한 생리적 반응이 있다고 가정하기 위해서는 혈청 표지자는 최소 30%, 소변 표지자는 50-60%의 감소가 달성 되는 것이 좋다고 하였다^{19, 20}.

Table 4. Bone turnover markers

Bone turnover marker	Commercial assay	Manufacturer	premenopausal reference interval (95%)	Intra-individual CV (%)	Inter-assay CV (%)
Serum CTX	β-CrossLaps ECLIA	Roche Diagnostics	0.10-0.659 µg/L	9.6	1.6-7.6
	β-CrossLaps ELISA	IDS Nordic Bioscience	0.112-0.738 µg/L		5.4-8.1
Urine NTX	VITROS NTx	Ortho Clinical Diagnostics	13.9-55.9 nM/L BCE	17.2	2.9-10.9
BALP*	Ostase IEA	Beckman Coulter Inc	4.5-15.7 µg/L	6.2	3.2-6.4
Serum PINP	Total PINP, ECLIA	Roche Diagnostics	16.2-60.9 µg/L	6.8	2.1-4.5
Serum osteocalcin	N-Mid osteocalcin, ECLIA	Roche Diagnostics	11-43 µg/L	7.2	1.1-6.5
	Intact osteocalcin, CLIA	Immufit, Siemens Healthcare Diagnostics	3.8±1.9 µg/L 7.21-11.64 µg/L		

CTX: C-telopeptide of type I collagen, NTX: N-telopeptide of type I collagen, BALP: bone-specific alkaline phosphatase, PINP: N-terminal propeptide of Type I procollagen.
CLIA: chemiluminescence immunoassay, ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, IEA: immunoenzymatic assay, RIA: radioimmunoassay, BCE: bone collagen equivalents.

Figure 2. Possible algorithm for monitoring postmenopausal osteoporotic patients under therapy.



아직 완전히 정립되지는 않았지만 골다공증환자에서 표지자 검사의 적용 알고리즘의 예는 다음과 같다.

골다공증의 치료 목표는 골절의 예방이지만 이것을 평가하기에 골질의 빈도가 낮기 때문에 대신 골밀도를 평가하지만 이 검사 역시 추적관찰기간이 1-2년 필요하다. 따라서 골흡수나 골형성 표지자 검사의 가장 큰 의의는 비교적 빨리 치료에 대한 반응을 평가할 수 있다는 것이다. 골다공증을 골흡수 억제제로 치료하면 치료 시작 수주 내에 골흡수 표지자는 감소하기 시작하여 3-6개월이면 평형상태에 도달하고 골형성 표지자는 6-12개월에 평형에 도달한다. 이에 비해 PTH 초기 1-3개월 만에 골형성 표지자가 증가하고 이어서 골흡수 표지자가 증가한다²¹.

참 고 문 헌

- 1) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama* 2001;285:785-95.
- 2) Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
- 3) Melton LJ, 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-7.
- 4) Bonura F. Prevention, screening, and management of osteoporosis: an overview of the current strategies. *Postgrad Med* 2009;121:5-17.
- 5) Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Bain S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom* 2008;11:473-7.
- 6) Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.
- 7) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
- 8) Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-45.
- 9) Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med* 2009;60:85-96.
- 10) Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-52.
- 11) Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:5904-9.

- 12) Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44:857-69.
- 13) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
- 14) Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
- 15) Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586-92.
- 16) Sebba AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. *Clin Ther* 2008;30:443-52.
- 17) Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004;7:255-61.
- 18) Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42:929-42.
- 19) Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract* 2009;63:19-26.
- 20) Vasikaran SD. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:221-58.
- 21) Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1370-5.