

한국인 글루코코르티코이드 유발 골다공증 진료지침

So Young Park¹, Hyun Sik Gong², Kyoung Min Kim³, Dam Kim⁴, Hayoung Kim⁵, Chan Hong Jeon⁶, Ji Hyeon Ju⁷, Shin-Seok Lee⁸, Dong Ah Park⁹, Yoon-Kyoung Sung¹⁰, Sang Wan Kim¹¹

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, Seoul¹, Department of Orthopedic Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do², Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do³, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul⁴, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Sanbon Hospital, Gyeonggi-do⁵, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon⁶, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea⁷, Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School and Hospital, Gwangju⁸, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency⁹, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul¹⁰, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Boramae Medical Center, Seoul, Republic of Korea¹¹

* Co-Correspondence:

Sang Wan Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center, Seoul, republic of Korea

20 Boramae-Ro 5-Gil, Dongjak-Gu, Seoul 156-707, Korea

Tel: +82-2-870-2223

Fax: +82-2-870-3863

E-mail: swkimmd@snu.ac.kr

Yoon-Kyong Sung, M.D., Ph.D., M.P.H.

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases,

Seoul, republic of Korea

222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea.

Tel: +82-2-2290-9250

Fax: +82-2-2298-8231

E-mail: sungyk@hanyang.ac.kr

* Word count: 4,313 words; number of tables: 6; number of figures: 4

목적: 한국인의 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 예방과 치료를 위한 진료 지침과 권고안을 개발하고자 하였다.

방법: 대한골대사학회와 대한류마티스학회는 한국보건의료연구원에서 작성한 임상진료 지침 개발 매뉴얼에 따라 공동으로 진료지침을 개발하였다. 국내 연구 결과가 제한적인 점을 고려하여, 기존에 개발된 근거 중심 진료지침을 수용 개작하였다. 핵심 질문 선정과 진료지침의 체계적 고찰이 수행되었으며 질평가를 통해 선정된 진료지침을 대상으로 핵심 질문에 대한 대답과 권고안이 동료 검토를 통해 도출되었다.

결과: 본 진료지침의 적용 대상은 글루코코르티코이드를 사용하거나 사용할 계획인 19세 이상의 성인이며 소아 및 청소년은 포함하지 않았다. 골절 위험도의 초기 평가는 글루코코르티코이드 사용 시작 6개월 내에 이루어져야 하며 장기간 사용시 12개월마다 골절 위험도를 평가해야 한다. 골절위험도는 글루코코르티코이드의 용량을 보정한 FRAX, 과거 골다공증에 의한 골절력, 골밀도 결과 등으로 평가한다. 매일 프레드니솔론 2.5mg 을 3개월 이상 복용하는 경우 적절한 칼슘과 비타민 D를 투여할 것을 권고한다. 중등도 이상의 골절 위험이 있는 환자들의 경우 골다공증 약제를 투여해야 한다. 가장 권고 수준이 높은 1차 약제는 경구 비스포스포네이트, 테리파라티드, 데노수맙이다. 가임기 여성은 골다공증 약제 사용에 주의가 필요하다. 글루코코르티코이드을 지속적으로 투여받는 환자들에 대해 매년 골밀도, FRAX를 이용한 골절위험도 평가 및 척추 단순 엑스선 검사를 시행할 것을 권고한다.

결론: 임상의를 위한 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 예방과 치료에 대한 진료 지침이 개발되었다.

Keywords: 글루코코르티코이드, 진료 지침, 골절, 비스포스포네이트, 테리파라
티드, 데노수맙

I. 서론

글루코코르티코이드(glucocorticoid)는 염증성 질환의 치료에 매우 효과적인 약제로서 다양한 질환에서 광범위하게 사용되고 있다[1-3]. 그러나, 명확한 의학적 목표를 갖고 사용하는 글루코코르티코이드라 할지라도 이의 장기적 사용은 골량의 감소와 함께 골의 미세구조에 해로운 영향을 가져오며, 결국 골절의 위험을 높이게 된다[3,4]. 장기간 글루코코르티코이드 치료를 받는 환자의 30-50%에서 골절이 일어나는 것으로 추정되나, 많은 환자에서 글루코코르티코이드의 진통 효과에 의해 골절이 일어나도 특별한 증상이 나타나지 않기도 한다[5-7]. 국내에서 3개월 이상 장기적으로 글루코코르티코이드를 투여 받는 환자수에 대한 명확한 연구 자료는 없으나, 외국에서 보고된 인구대비 약 1% 내외보다는 훨씬 높을 것으로 추정된다[8,9]. 따라서, 글루코코르티코이드 유발 골다공증(glucocorticoid-induced osteoporosis)은 2차 골다공증의 가장 흔한 원인으로 인식되고 있으며, 특별한 증상이 없을 수 있기 때문에 예방에 초점을 맞춘 적극적인 관리가 필요하다.

글루코코르티코이드에 의한 골량의 감소는 크게 두 단계로 나타난다. 글루코코르티코이드 투여 후 첫 3-6개월간 골량의 감소가 가장 급속하게 나타나며, 투여 초기 일년 동안 골량의 6-12%가 감소한다[10]. 이후에도 글루코코르티코이드 사용을 지속하는 경우에는 매년 3% 정도의 골량 감소가 일어난다[11]. 글루코코르티코이드는 피질골(cortical bone)과 소주골(trabecular bone)에 모두 영향을 미치지만 골절은 척추, 그 중에서도 요

추와 같이 소주골이 풍부한 부위에서 훨씬 호발한다[3,4,12]. 글루코코르티코이드에 의한 골절 발생 위험은 골량의 유의한 감소가 나타나기 전에 이미 증가하게 된다[3]. 따라서, 골밀도 검사는 글루코코르티코이드에 의한 골강도의 영향을 평가하는데 있어 충분치 않으며, 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 의한 골절을 예방하기 위해서는 골절 발생 위험이 높은 대상을 찾아내는 것이 매우 중요하다[13-15]. 개인의 골절 절대 위험도는 연령, 성별과 함께 골다공증 위험 인자들의 유무에 의해 결정되는데 현재 이와 같이 골절 위험을 평가하는 방법으로 FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, [https:// www. shef. ac. uk / FRAX/tool.jsp](https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp))가 잘 알려져 있다. FRAX에 포함된 위험인자 외에도 글루코코르티코이드에 의한 골절의 위험 인자로서는 글루코코르티코이드 치료 시작 시점의 낮은 골강도와 치료 동안의 골량 감소 속도가 제시되고 있는데, 후자는 글루코코르티코이드의 용량과 치료 기간에 의해 결정된다. 실제로 프레드니솔론(prednisolone) 30 mg/day 이상을 투여 받은 환자 (누적 용량 5 g 이상)에서 척추 및 대퇴골 골절의 위험이 크게 증가하였다[16]. 그러나, 글루코코르티코이드 치료가 종료되면 골밀도는 서서히 증가하고 골절 위험은 감소하기 때문에 적절한 약제 사용 기간과 함께 지속적인 위험도 평가가 필요하다[9,17,18]

글루코코르티코이드를 사용하는 환자의 골절 위험인자에 대한 지식이 축적되면서 골절을 효과적으로 예방하는 약제들이 개발되고 있다. 그러나, 많은 일차 진료의사 및 전문의가 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 심각성을 깨닫지 못하거나 적절한, 치료 대상을

결정하지 못하여 아직도 많은 환자들이 골절을 예방하는 치료를 받지 못하고 있다. 따라서, 최근 들어 여러 국가에서 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 대한 진단, 치료 지침이 개발되고 있다. 특히, 지난 2017년에는 최신의 근거를 바탕으로 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)의 진료지침이 개정되어 임상에 활용되고 있다. [19]. 국내에서도 이러한 흐름에 발맞추어 글루코코르티코이드를 사용하거나 사용할 계획인 환자들이 적절한 골절 예방 조치를 받을 수 있도록 모든 임상 의들에게 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 일차적 예방 및 치료에 대한 표준화된 진료지침을 제공할 필요성을 느끼게 되었다. 이에 대한골대사학회와 대한류마티스학회는 공동으로 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 대한 진료지침을 개발하게 되었고 국내 연구 결과가 제한적인 점을 고려하여, 기존에 개발된 근거 중심 진료 지침을 수용 개작하였다.

II. 방법

진료지침의 적용 대상은 글루코코르티코이드를 사용하거나 사용할 계획인 19세 이상의 성인이며 소아 및 청소년과 사구체 여과율이 30 ml/minute 미만인 경우 포함하지 않았다. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 진료지침을 개발하기 위해 내분비대사내과 전문의, 류마티스내과 전문의, 정형외과 전문의 및 방법론 전문가를 포함한 다학제 및 다기관으로 구성된 개발위원회와 실무위원회가 구성되었으며 (부록 1), 이를 통해서 체계적

문헌고찰을 통한 진료지침의 선정과 체계적 진료지침 선정 절차를 통해서 최종적으로 선택된 진료 지침을 수용 개작 하였다. 본 진료지침은 5년 이내 개정을 검토할 계획이며, 해당 질환에 대한 신약이 승인되거나 증거 기반이 크게 변경되면 조기 개정이 필요할 수 있다.

1. 진료지침 작성방법

진료지침의 작성은 한국보건의료연구원(National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency, NECA) 에서 작성한 임상진료지침 개발 매뉴얼(Guidance for development of clinical practice guidelines Ver. 1.0)에 따라 이루어졌다 (부록 2). 진료지침 개발 과정은 크게 3부로 구성이 되었는데[20], 기획, 개발, 그리고 최종화이며, 이는 각각의 단계로 나뉘어 총 12단계로 구성이 된다. 즉, 기획에서는 진료지침 주제 선정(1단계), 개발 그룹의 구성(2단계), 기존 진료지침 검토(3단계), 개발계획 수립(4단계), 그리고 핵심 질문 설정(5단계)의 과정으로 진행되었고, 개발에서는 근거의 검색, 평가, 종합(6단계~8단계)에 이어 권고안 작성과 권고 등급의 결정 (9단계), 그리고 합의안 도출(10단계) 의 순서로 진행되었다. 현재 최종화 단계로서 외부 검토 및 출간이 이루어졌다 (11~12단계).

2. 핵심 질문(Key question, KQ)의 선정

글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상진료지침의 핵심 질문을 선정하기 위하여 총 9명의 위원으로 구성된 실무위원회에서 미국, 프랑스, 스페인, 일본, 브라질, 그리고 국제 골다공증재단-유럽골대사학회(International Osteoporosis Foundation-European Calcified Tissue Society, IOF-ECTS) 에서 개발된 진료지침 총 6개를 검토하여 일차적으로 14가지의 관련 주제를 선택하였다. 개발위원회에서 이 주제들을 검토 후 임상적 중요성과 국내 실정을 고려하여 최종적으로 주제를 선택하였다. 이에 대해 인구 집단(P, patient population), 중재법(I, intervention), 비교 중재법(C, comparator), 중재 결과(O, outcome) 등의 내용을 포함하여 최종적으로 7가지의 핵심 질문을 결정하였다(표 1).

3. 진료지침의 검색과 선별

관련 문헌의 검색은 두 명의 실무 위원이 진료지침 검색어를 활용하여 포괄적으로 검색을 시행하였다. 주요 정보원은 PubMed와 OVID-EMBASE의 국외 정보원, KoreaMed와 KMedbase의 국내 정보원, 그리고 National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, Korean Medical Guideline Information Center(KoMGI) 등의 진료지침 등록 사이트를 검색하였다. 중복을 제외하고 검색된 2010년 이후 출간된 문헌은 총 309편이었다. 제목과 초록을 검토하여 27개의 문헌을 선택하였고, 이에 대한 원문 검토

를 통해 1) 핵심질문과 일치하는 PICO를 포함하는 진료지침 2) 근거기반 진료지침(체계적 문헌검색의 보고가 있고, 권고와 지지 근거 사이에 명확한 연계가 있는 것) 3) 동료검토가 이루어진 진료지침, 4) 한국어 또는 영어로 출판된 진료지침으로 최종 7개가 선정되었다 (그림 1, 부록3,4).

4. 진료지침의 최종 선정 과정

체계적 문헌고찰과 선정기준 및 배제기준을 통해서 선택된 7개의 진료지침서에 대한 질 평가를 통해서 최종적으로 수용 개작할 진료지침을 선정하였다 (표 2). 진료지침의 질 평가는 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II(이하 AGREEII)를 통해 시행하였고, 종합평가 이외에 범위와 목적, 개발의 엄격성, 이해 당사자의 참여, 명확성과 표현, 적용성 및 편집 독립성에 대해 평가하였다[21]. AGREE II를 이용한 진료지침 평가는 진료 지침 당 3명의 실무 위원이 담당하였으며, 실무 위원간 일정 점수 이상의 차가 나는 항목에 대해서는 재검토와 합의 (consensus)의 과정을 거쳤다. 진료지침의 선정에는 특히 개발의 엄격성을 고려하였으며, 이를 통하여 미국(2010년), IOF-ECTS, 캐나다, 프랑스의 진료지침 4개가 선정되었다[22-25].

진료지침을 선정하는 동안 영국의 국가 골다공증 진료지침 그룹 (National Osteoporosis Guideline Group, NOGG)과 미국류마티스학회 (American College of Rheumatology, ACR)

에서 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 진료지침이 발표되었다[25,26]. 따라서, 2010 미국류마티스학회 진료지침을 2017 미국류마티스학회 진료 지침으로 대체하여(표3), 최종적으로 5개의 진료지침에 대해 AGREE II를 이용한 평가를 다시 시행하였다. 진료지침 "종합 평가"와 "개발의 엄격성" 측면에서 가장 높게 평가된 2017 미국류마티스학회 진료 지침을 최종적으로 수용 개작하기로 하였다 (부록 5). 최종 선정된 5개의 진료지침서의 특징은 부록 6에 정리하였다.

5. 진료지침의 작성 과정

실무위원회에서 최종 선정된 5개의 진료 지침의 권고안과 관련 근거를 종합적으로 검토하여 핵심 질문에 대한 일차 권고안을 요약하였고(부록 7) 이 권고안에 대한 수용성과 적용성 평가를 시행하였다(부록 8). 이후 모든 위원들의 의견을 수렴하여 최종 권고안을 정리하였다. 근거가 부족하거나 임상적 해석이 필요한 내용에 대해서는 실무위원간의 합의과정을 거쳤다. 근거 수준(level of evidence)은 5단계로 구분하였고(표4), 권고 등급(strength of recommendation)은 근거 수준과 임상적 효과 및 환자 만족도 및 삶의 질 증가 등의 이득과 유해 반응, 불필요한 자원 이용 증가, 환자 만족도 증가 등의 위해를 고려하여 평가하였다(표5). 최종적인 권고 등급의 결정은 80% 이상의 합의를 원칙으로 하되, 최종적으로 실무위원회의 전원의 동의를 얻어 결정하였다.

6. 진료지침의 적용 대상 환자의 선정 및 골절 위험도 평가

상대적으로 근거가 부족한 지침 적용 대상 환자의 선정 및 골절 위험도 평가에 대해서는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 실무위원회 및 개발위원회를 통하여 2017 미국류마티스학회 진료지침을 국내 실정에 맞게 조정하여 적용기로 하였으며, 이에 대한 표 및 그림의 사용은 원저자의 허락을 받아 제시하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 골절 위험도 예측과 분류

골절 위험도에 기반한 치료 결정에 있어서 대상 환자를 골절 위험도 예측에 따라 분류하는 것이 중요하다. 골절 위험도 예측을 위하여 2017 ACR 진료지침을 비롯한 많은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 진료지침에서 널리 사용되고 있는 FRAX 를 사용하기로 하였다. FRAX 이외에도 환자의 골절력, 골밀도 검사 결과, 그리고 글루코코르티코이드 용량 등 독립적인 위험인자도 반영하여 환자의 골절 위험도를 예측하고 분류하였다(표6). 특히 연령은 많은 골다공증 연구가 50세를 기준으로 수행되고 있으나, 이는 FRAX의 계산식에 이미 반영되는 측면이 있어, FRAX의 사용이 가능한 40세 이상 성인과 그렇지 않은 40세 미만 성인으로 나누었다. 골절 위험도는 높은 위험도(high risk), 중등도 위험도

(moderate risk), 그리고 낮은 위험도(low risk)로 분류하였으며 자세한 내용은 표5에 기술되어 있다. 예를 들어 40세 이상 성인의 환자에서 골다공증성 골절력이 있는 경우 또는 50세 이상의 남성 및 폐경 후 여성에서 골밀도 T-값 ≤ -2.5 인 경우 또는 FRAX로 산출한 10년 주요 골절 위험도 $\geq 20\%$, 10년 대퇴골 골절 위험도 $\geq 3\%$ 인 경우를 높은 위험도로 분류한다. 이러한 골절 위험도는 글루코코르티코이드 사용량이 프레드니솔론 사용량을 기준으로 2.5-7.5 mg/일인 경우에 해당하며, 7.5 mg/일을 초과한 용량을 사용하는 경우 FRAX로 산출한 10년 주요 골절 위험도에 1.15를, 10년 대퇴골 골절 위험도에 1.2를 곱하여 보정한다.

2. 골절 위험도 평가 시기

1) 골절 위험도의 초기 평가

골절 위험도의 초기 평가는 글루코코르티코이드를 장기간 사용하는 환자에게 일찍 시행하는 것이 필요하다. 즉, 사용 시작 6개월 내에 골절 위험도를 평가하여, 산출된 위험도에 따라서 약제를 선택하는 것이 적절하다(그림2).

초기 평가에서 가장 중요한 것은 사용하고자 하는 글루코코르티코이드의 용량, 기간, 투여 방법과 과거의 골절력, 낙상, 및 쇠약의 유무 등을 들 수 있다. 현재의 영양 상태 및 체중 감소, 갑상선 질환을 비롯한 2차 골다공증의 발생 가능성에 대해서도 면밀한 평가

가 필요하다.

특히 40세 이상 성인 환자에서 FRAX에 포함되어야 할 변수들 (골절력, 기저 질환 및 동반 질환, 흡연력, 음주력, 골절의 과거력과 가족력 등)에 대한 조사가 필요하다. 물론 FRAX를 통한 골절 위험도의 계산, 글루코코르티코이드 용량을 반영한 보정값(adjusted value)과 골밀도 검사가 필요하다.

40세 미만 성인 환자에서 환자가 높은 골절 위험도를 가진 경우, 즉 골다공증성 골절의 과거력이 있는 경우 뿐 아니라 영양 부족, 갑상선 질환, 체중 감소, 2차 부갑상선기능항진증, 성선기능저하증, 대퇴 골절의 가족력, 흡연 및 음주력 등을 고려한 골절 위험요인이 있을 경우에는 골밀도 검사를 조기에 실시하여 위험도를 판단하는 것이 중요하다.

2) 골절 위험도의 재평가

글루코코르티코이드를 지속적으로 사용하는 경우에는 매 12개월 마다 골절 위험도를 재평가 하는 것이 필요하다(그림3).

40세 이상 성인 환자에서 글루코코르티코이드를 지속적으로 사용하고 있으나 칼슘과 비타민D 이외에 다른 골다공증 약제를 사용하지 않은 경우에는 FRAX와 골밀도 검사를 실시해야 하고, 이를 매 1-3년마다 시행한다. 만일 초기용량이 하루 30 mg 이상의 고용량의 글루코코르티코이드를 복용 중 이거나 지난 1년간의 누적 용량이 5 g 이상인 경우,

혹은 골다공증성 골절이 있었던 경우에는 매년 실시하는 것이 바람직하다. 40세 이상 성인으로서 글루코코르티코이드와 함께 골다공증 약제를 복용하고 있는 경우에는 높은 위험도를 가진 경우 (초기 글루코코르티코이드 용량 30 mg이상, 연간 5 g 이상의 글루코코르티코이드 사용, 골다공증 약제 투여 시작 후 12개월 후에 발생한 골다공증성 골절, 약물 불순응 혹은 흡수 장애가 의심되거나 다른 골다공증 위험 요인을 갖는 경우) 2-3년간격의 골밀도 검사 중에서 최대한 빠른 시기에 골밀도 검사를 하는 것이 바람직하다. 골다공증 약제를 복용하다가 현재는 중단한 경우에도 최대한 빠른 간격으로 골밀도 검사를 시행하는 것이 권유된다.

40세 미만 성인 환자에서 중등도 및 높은 위험도를 가지고 있으며 글루코코르티코이드 치료를 지속하는 경우에는 2-3년에 한차례씩 골밀도 검사를 실시하는 것이 추천된다.

3. 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 치료와 추적 관찰

1) 핵심질문1: 글루코코르티코이드를 사용하는 환자에서 비약물적 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

글루코코르티코이드를 사용하는 모든 환자에게 운동, 식이 조절, 금연, 금주 등의 비약물적 치료를 권고한다. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료를 위한 비약물적 치료의 근거가 충분하지 않으므로 폐경 후 골다공증 환자의 비약물적 치료에 준하여 치료할 것을 권고한다 [III/B].

글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료를 위한 비약물적 치료의 근거가 충분하지 않으므로 폐경 후 골다공증 환자의 비약물적 치료에 준하여 치료할 것을 권고한다. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 생활습관 개선의 골절 위험 감소효과는 명확하지 않다. 그러나, 글루코코르티코이드를 사용하는 모든 환자에게 체중부하운동, 균형 잡힌 식사, 금연, 금주 등의 비약물적 치료를 권고한다 [III/B].

2) 핵심질문2: 40세 미만 성인에서 어떤 약물 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 미만 성인의 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자를 대상으로 약제의 골밀도 감소 및 골절 예방 효과를 비교한 무작위 대조시험 연구는 매우 드물다. 이는 40세 미만 성인은 폐경 여성들과 비교하여 골밀도가 비교적 높고, 골절 발생이 드물기 때문이다. 하지만 40세 미만의 폐경 전 여성에서도 글루코코르티코이드를 장기적으로 복용하면 골구조의 변화를 일으켜 골강도를 약화시킬 수 있다고 알려져 있다[27,28].

(1) 핵심질문2-1: 40세 미만 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

- 1) 하루 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용 중인 모든 성인은 칼슘과 비타민 D 복용을 권고한다 [II/B].
- 2) 충분량의 칼슘 (800-1000mg)과 비타민 D(800 IU)를 섭취하고, 적절한 비타민D 농도 (20 ng/mL)를 유지하도록 권고한다 [전문가 합의/B]
- 3) 식사를 통한 칼슘과 비타민D 섭취가 부족한 경우 보충제의 사용을 고려할 수 있다 [전문가 합의/B].
- 4) 고용량의 칼슘과 비타민D 보충은 위장관 부작용 및 신결석의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 적절한 용량의 사용을 고려해야 한다 [전문가 합의/B].

글루코코르티코이드는 칼슘의 장내흡수와 신장 재흡수를 감소시키고, 소변으로 칼슘 배출을 증가시킨다[29]. 따라서, 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용 중인 40세 미만의 성인에서 칼슘과 비타민 D 복용을 권고한다 [II/B]. 그러나, 칼슘만 단독으로 복용하는 경우는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료 효과가 부족하고[30-32], 칼슘과 비타민 D제제를 함께 복용하는 것이 보다 효과적이다. 비타민 D제제는 비타민 D3 (cholecalciferol)[33,34] 혹은 활성화된 비타민 D(calcitriol, alphacalcidol)[35,36] 모두 칼슘과 함께 복용하는 군이 칼슘 단독 복용 혹은 어떤 치료도 시행하지 않은 군에 비하여 골소실 억제효과가 있었다. 충분량의 칼슘(800-1000mg)과 비타민 D(800 IU)를 섭취하고,

적절한 비타민 D 농도(20 ng/mL)를 유지하도록 한다[전문가 합의/B]. 식사를 통한 칼슘과 비타민D 섭취가 부족한 경우 보충제의 사용을 고려할 수 있다[전문가 합의/B].

(2) 핵심질문2-2: 40세 미만 성인에서 비스포스포네이트 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

- | |
|---|
| <p>1) 40세 미만 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트 사용을 권고한다 [II/A].</p> <p>2) 경구 비스포스포네이트 사용이 불가능한 경우, 주사 비스포스포네이트 사용을 고려할 수 있다 [II/A].</p> |
|---|

40세 미만의 임신 가능성이 없는 여성과 남성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우, 비스포스포네이트 사용을 고려할 수 있다 [II/A]. 알렌드로네이트 (alendronate)는 고용량의 글루코코르티코이드 치료를 하는 폐경 전 여성에서 골소실 예방효과와 골절 감소 효과가 있었다[37]. 지금까지 발표되었던 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료 효과에 대한 여러 연구들에서 40세 미만 성인에 대한 하위 그룹 분석이 이루어졌다. 이 연구들을 통하여 알렌드로네이트[37-42], 리세드로네이트(risedronate)[43-45], 졸레드론산 (zoledronic acid)[46] 등의 비스포스포네이트가 위약군 혹은 칼슘, 비타민 D 제제 복용군

대비 골밀도 증가 및 골절 감소효과가 있음이 증명되었다. 비스포스포네이트의 경우, 반감기가 비교적 짧은 경구 비스포스포네이트를 우선적으로 사용한다. 만약, 경구 비스포스포네이트 사용이 불가능한 경우라면, 대신 주사 비스포스포네이트 사용을 고려할 수 있다.

(3) 핵심질문2-3: 40세 미만 성인에서 테리파라티드 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 미만 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 테리파라티드 사용을 권고한다 [II/A].

40세 미만의 임신 가능성이 없는 여성과 남성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우 테리파라티드 사용을 고려할 수 있다 [II/A]. 프레드니솔론 5 mg/일 이상을 3개월 이상 복용하고 있는 환자들을 대상으로 알렌드로네이트와 테리파라티드의 치료효과를 비교하였을 때, 폐경 후 여성과 폐경 전 여성 모두에서 테리파라티드 사용시 척추 골밀도가 더욱 크게 증가하였다[47].

(4) 핵심질문2-4: 40세 미만 성인에서 데노수맙(denosumab) 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 미만에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 데노수맙 사용을 고려할 수 있다 [II/A].

40세 미만의 임신 가능성이 없는 여성과 남성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우 데노수맙 사용을 고려할 수 있다 [II/A]. 최근, 프레드니솔론 7.5 mg/일 이상을 시작하거나 3개월 이상 복용하고 있는 19세 이상 환자들을 대상으로 시행된 데노수맙과 리세드로네이트의 무작위 이중 맹검 비교 연구에서, 데노수맙이 리세드로네이트에 비해 척추와 대퇴골 골밀도를 유의하게 증가시켰다[48].

3) 핵심질문3: 40세 이상 성인에서 어떤 약물 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

(1) 핵심질문3-1: 40세 이상 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

1) 하루 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용 중인 모든 성인은 칼슘과 비타민 D 보충을 권고한다 [III/B].

2) 충분량의 칼슘 (800-1000mg)과 비타민 D(800 IU)를 섭취하고, 적절한 비타민D 농도 (20 ng/mL)를 유지하도록 권고한다 [전문가 합의/B]

3) 식사를 통한 칼슘과 비타민D 섭취가 부족한 경우 보충제의 사용을 고려할 수 있다 [전문가 합의/B].

4) 고용량의 칼슘과 비타민D 보충은 위장관 부작용 및 신결석의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 적절한 용량의 사용을 고려해야 한다 [전문가 합의/B].

40세 이상 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충은 40세 미만 성인 환자들과 동일하다. 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용 중인 40세 이상 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충을 권고한다 [II/B]. 충분량의 칼슘(800-1000mg)과 비타민 D(800 IU)를 섭취하고, 적절한 비타민 D 농도(20 ng/mL)를 유지하도록 한다 [전문가 합의/B]. 식사를 통한 칼슘과 비타민 D 섭취가 부족한 경우 보충제의 사용을 고려할 수 있다 [전문가 합의/B]. 고용량의 칼슘과 비타민 D 보충은 위장관 부작용 및 신결석의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 [49] 적절한 용량의 사용을 고려해야 한다 [전문가 합의/B]. 칼슘 섭취로 심혈관질환 발생 위험 증가에 대한 우려가 있었으나, 최근 발표된 메타분석 연구에서는 비타민 D 제제 병용과 상관없이 칼슘 섭취로 심혈관질환 발생과 사망률이 증가하지 않는 것으로 보고되었다[50].

(2) 핵심질문3-2: 40세 이상 성인에서 비스포스포네이트 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

- 1) 40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트 사용을 권고한다 [I/A].
- 2) 경구 비스포스포네이트 사용이 불가능한 경우, 주사 비스포스포네이트 사용을 권고한다 [I/A].
- 3) 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 비스포스포네이트 사용으로 인한 비전형 대퇴골 골절 및 턱뼈괴사 등의 부작용이 증가하다는 증거는 없다. 하지만, 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 장기적인 비스포스포네이트 사용을 계획할 때는 위험-이익 비율을 고려해야 한다 [전문가 합의/B].

40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트 사용을 권고한다. 경구 비스포스포네이트 사용이 불가능한 경우, 주사 비스포스포네이트 사용을 권고한다 [I/A]. 경구 비스포스포네이트로 알렌드로네이트와 리세드로네이트를 사용할 수 있으며, 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 대한 알렌드로네이트 [38-42,51,52]와 리세드로네이트[43-45,53-55]의 효과는 여러 연구들을 통하여 증명되었다.

경구 비스포스포네이트로서 이반드로네이트(ibandronate)는 류마티스 질환으로 글루코코르티코이드를 복용하는 폐경 후 여성을 대상으로 진행된 연구에서 위약군 대비 척추 및 대퇴골 골밀도 증가와 골교체 표지자 감소 효과를 보였다[56]. 그러나 이반드로네이트의 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방 및 치료 효과에 대한 증거는 아직 불충분하다. 주사 제제인 졸레드론산의 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료 효과는 경구 리세드로네이트와 비교시 우월하였다[46,57]. 비스포스포네이트 사용으로 턱뼈괴사[58-60] 및 비전형 대퇴골 골절 발생률[61-66]이 증가될 수 있으나, 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 비스포스포네이트 사용으로 인한 턱뼈괴사 및 비전형 대퇴골 골절 등의 부작용이 증가한다는 증거는 부족하다. 하지만 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 장기적인 비스포스포네이트 사용을 계획할 때는 위험-이익 비율을 고려해야 한다 [전문가합의/B].

(3) 핵심질문3-3: 40세 이상 성인에서 테리파라티드는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 테리파라티드 사용을 권고한다[I/A].
--

40세 이상에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 테리파라티드 사용을 권고한다 [I/A]. 글루코코르티코이드 골다공증으로 진단 받은 폐경 여성들을 대상으로 테리파라티드와 에스트로겐을 1년간 사용하여 두 군간의 척추, 골반 및 전완 골밀도 변화를 비교하였으며, 그 결과 테리파라티드를 사용한 군에서 척추, 골반 골밀도가 더 많이 증가하였고, 전완 골밀도는 두 군간 차이가 없었다[67]. 또한, 테리파라티드와 알렌드로네이트의 치료 효과를 비교하였을 때, 18개월, 36개월 추적 관찰한 결과 테리파라티드를 사용한 군에서 척추, 대퇴골 골밀도 증가가 컸고, 척추골절 감소효과는 우월하였으나, 비척추 골절 감소효과는 두 군간 차이가 없었다[47,68,69].

(4) 핵심질문3-4: 40세 이상 성인에서 데노수맵 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

<p>40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 데노수맵 사용을 권고한다 [I/A].</p>

40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 데노수맵 사용을 권고한다 [I/A]. 메토트렉세이트(methotrexate)와 하루 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용하고 있는 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 데노수맵과 위약군의 1년 후 골밀도

변화를 비교하였을 때, 데노수맙을 투약한 군에서 척추와 대퇴골 골밀도가 크게 증가하였고, 골교체 표지자가 크게 감소하였다[70]. 최근, 프레드니솔론 7.5 mg/일 이상을 시작하거나 3개월 이상 복용하고 있는 19세 이상 환자들을 대상으로 한 데노수맙과 리세드로네이트의 무작위 이중 맹검 비교 연구에서, 데노수맙이 리세드로네이트에 비해 척추와 대퇴골 골밀도를 유의하게 증가시켰다[48].

(5) 핵심질문3-5: 폐경 후 여성에서 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료에 있어서 선택적 에스트로겐 수용체 조절제의 골절 예방 효과는 근거가 충분하지 않으므로, 폐경 후 여성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있으면서 비스포스포네이트, 테리파라티드, 데노수맙 사용이 불가능한 경우, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 사용을 고려할 수 있다 [II/B].

선택적 에스트로겐 수용체 조절제는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료에 있어서 골절 예방 효과 근거가 충분하지 않으므로, 폐경 여성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있으면서 비스포스포네이트, 테리파라티드, 데노수맙 사용이 불가능한 경우, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 사용을 고려할 수 있다 [II/B]. 프레드니솔론을 하루 10 mg 이하로

6개월 이상 사용하고 있는 폐경 여성에서 랄록시펜(raloxifene) 복용군과 위약군을 1년 추적 관찰하였을 때, 척추 골밀도와 대퇴골 전체 골밀도가 증가하였고, 골교체 표지자가 의미 있게 감소하였다[71].

4) 핵심질문 4: 임신을 계획하고 있는 여성에서 골다공증 약제 사용은 안전한가?

- 1) 임신을 계획하고 있는 여성에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트를 우선적으로 권고한다 [전문가 합의/C].
- 2) 임신을 계획하고 있는 여성에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 테리파라티드 사용을 고려할 수 있다 [전문가 합의/C].
- 3) 주사 비스포스포네이트, 데노수맵은 태아 안전에 대한 근거가 부족하므로 사용을 권고하지 않는다 [전문가 합의/C].
- 4) 임신 중에는 치료 약제 사용을 권고하지 않는다 [전문가 합의/C].

임신을 계획하고 있는 여성에서는 골다공증 약제 사용에 주의해야 한다 [전문가 합의/C]. 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트를 우선적으로 사용할 수 있으며, 테리파라티드 사용도 고려할 수 있다. 하지만, 주사 비스포스포네이트, 데노수맵은 태아 안전에 대한 근거가 부족하므로 사용을 권고하지 않는다. 임신 중에는 골다공

증 약제 사용을 권고하지 않는다. 동물 실험에서 임신한 쥐에서 비스포스포네이트를 사용하였을 때, 태생기동안 골격계의 골화와 석회화 과정에서 이상이 발생하였다[72]. 임신 전 혹은 임신 초기에 비스포스포네이트에 노출되었던 임산부를 대상으로 전향적으로 분석한 결과, 비스포스포네이트 노출 임산부와 비노출 임산부 사이에 임신 결과와 기형아 발생의 차이는 관찰되지 않았다[73,74].

5) 핵심질문5: 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 신체계측/영상학적/생화학적 방법을 이용하여 얼마간의 간격으로 모니터링 할 것인가?

- 1) 글루코코르티코이드 치료를 지속하는 환자에서 매년 골밀도 및 FRAX 를 이용한 골절 위험도 평가를 권고한다. 이 때 척추 골절을 영상학적으로 평가하기 위하여 척추 단순 X-ray 검사를 같이 시행할 것을 권고한다 [전문가 합의/ B].
- 2) 골다공증 약제 복용의 순응도를 평가하기 위해서 정기적인 진료를 통한 경과 관찰을 권고한다 [전문가 합의/ B].
- 3) 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 생화학적 방법을 이용한 치료 반응 모니터링은 근거가 부족하다 [전문가 합의/ I].

글루코코르티코이드 치료를 지속하는 모든 환자에서 매년 골밀도 검사 및 FRAX 를 이

용한 골절 위험도 평가를 권고한다 [전문가합의/B].. 골밀도는 이중에너지 X선 흡수계측법(dual-energy x-ray absorptiometry, DXA)을 이용하여 요추와 대퇴골 부위를 촬영한다. 이 때 척추 골절을 영상학적으로 평가하기 위하여 척추 단순 엑스선 검사를 같이 시행할 것을 권고한다 [전문가합의/B]. 골다공증 약제 복용의 순응도를 평가하기 위해서 정기적인 진료를 통한 경과 관찰을 권고한다 [전문가합의/B]. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 골교체 표지자와 같은 생화학적 방법을 이용한 치료 반응 모니터링은 근거가 부족하다 [전문가 합의/I].

6) 핵심 질문6: 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료 중 골절 위험도를 재평가하여 낮은 골절 위험도로 확인되었을 경우 치료 중단을 고려할 수 있는가?

치료 중인 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 글루코코르티코이드 투여가 중단되고, 재평가한 골절위험도가 낮을 때 (low fracture risk) 골다공증 치료의 중단을 고려할 수 있다. 치료의 중단은 환자의 위험-이익을 판단하여 환자마다 개별화되어야 한다 [전문가 합의/B].

치료 중인 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 글루코코르티코이드 투여가 중단되고, 재평가한 골절위험도가 낮을 때 골다공증 치료의 중단을 고려할 수 있다 [전문가

합의/B]. 치료의 중단은 환자의 위험-이익을 판단하여 환자마다 개별화되어야 한다 [전문가 합의/B]. 즉, 40세 이상의 성인에서 글루코코르티코이드 투여를 중단하고 재평가한 골밀도 T-값 > -2.5 이고, 글루코코르티코이드 용량으로 보정한 FRAX 결과 10년 주요 골다공증 골절 위험도 < 10%, 10년 대퇴골 골절 위험도 ≤ 1% 일 때, 골다공증 약제 중단을 고려할 수 있다. 40세 미만 성인에서는 글루코코르티코이드 투여를 중단하였을 때, 낮은 골밀도(Z 값 < -3.0), 이전 골절력, 저체중 등의 위험요소가 없는 경우에 골다공증 약제 중단을 고려할 수 있다. 중등도 이상의 골절 위험도를 가진 경우에는 글루코코르티코이드를 중단하였다 하더라도 위험-이익을 고려하여 골다공증 약제를 유지하도록 한다.

7) 핵심질문7: 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료 실패를 어떻게 정의할 것인가?

- 1) 40세 이상의 성인 환자에서 다음과 같은 경우 초기 치료 실패로 정의한다. 경구 비스포스포네이트 치료 시작 후 2번 이상의 골다공증성 골절의 발생하거나 치료 시작 12개월 후 골다공증성 골절이 발생하는 경우 또는 추적 골밀도 결과에서 의미 있는 골밀도 감소 ($\geq 10\%$ /년)하는 경우에는 다른 종류의 치료 약제의 사용을 고려할 수 있다 [전문가 합의/B].
- 2) 5년간의 비스포스포네이트 사용 후 재평가한 골절위험도가 중등도 이상일 때 적극적인 골다공증 치료를 지속한다 [전문가 합의/B].

40세 이상의 성인 환자에서 경구 비스포스포네이트를 시작하고 2번 이상의 골다공증성 골절이 발생하거나, 12개월이 지난 이후 골다공증성 골절이 발생한 경우, 또는 추적 골밀도 결과에서 의미 있는 골밀도 감소 ($\geq 10\%$ /년)가 있는 경우 초기 치료 실패로 정의하고, 다른 종류의 약제로 변경을 고려할 수 있다 [전문가합의/B].

40세 이상의 성인에서 경구 비스포네이트제제를 5년간 사용한 후 재평가한 골절위험도가 중등도 이상일 때는 적극적인 골다공증 치료를 지속한다 [전문가합의/B]. 이 경우 휴약기를 갖지 않고 사용하던 경구 비스포스포네이트를 지속적으로 유지할 수 있으며, 환자의 복용 순응도나 약제 반응을 고려하여 정주 비스포스포네이트나 다른 골다공증 약제로 변경 가능하다.

IV. 고찰

본 지침은 글루코코르티코이드를 사용하거나 사용할 계획인 환자들을 진료하는 모든 임상 의들에게 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 일차 예방 및 치료에 대한 표준화된 진료 지침을 제시하여 효율적인 치료를 증진시킬 목적으로 개발되었다. 본 지침의 일차적인 의의는 글루코코르티코이드를 투여 받는 환자를 진료하는 모든 임상 의들이 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 위험성을 인식하고 골절 위험이 높은 대상을 찾아내어 적절한

치료를 받도록 하는데에 있다. 즉, 그 동안 골다공증의 치료는 주로 골밀도 등 영상학적 검사를 통해 골량을 평가하여 골량이 감소된 환자를 대상으로 시행되었으나 본 지침에서는 골절위험도 평가를 통해 골절 위험이 높은 환자를 대상으로 치료하도록 하였다. 이것은 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 병태생리학적 특성상 글루코코르티코이드에 의한 골량의 감소를 예방하는 것이 임상적으로 중요하기 때문이다.

본 지침의 제정을 위해 대한골대사학회와 대한류마티스학회가 공동으로 이 분야의 전문가들을 위원으로 하는 개발위원회와 실무위원회를 구성하였고 한국보건의료연구원의 임상진료지침 개발 매뉴얼에 따라 문헌 검색과 수용 개작의 과정이 시행되었다. 본 지침은 19세 이상의 성인을 대상으로 글루코코르티코이드를 투여받는 기간 동안의 골절위험도의 평가와 모니터링, 골절 예방을 위한 치료에 대한 권고안을 포함하고 있다.

본 지침에서는 40세 이상에서 경구 비스포스포네이트가 일차 약제로 권고되었다 (I/A). 일부 골다공증 지침에서는 글루코코르티코이드 유발 골다공증과 같은 고위험군에 대해 주사 비스포스포네이트나 테리파라티드, 데노수맙의 사용을 일차적으로 권고하고 있다 [75]. 하지만, 현재까지 발표된 주요 임상 연구의 골절 감소 효과, 안전성, 비용 등을 고려할 때 경구 비스포스포네이트가 가장 높은 근거 수준을 가지고 있음을 알 수 있다.

본 진료지침은 많은 한계를 가지고 있으며 많은 추가 연구가 필요하다. 첫 번째로, 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 대한 국내 임상 연구가 많이 부족한 실정이었으므로 본

지침은 외국 지침들을 수용 개작하는 방식으로 개발되었다. 하지만, 외국 지침들에서도 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 특화된 골절에 대한 임상 연구와 역학 연구 결과는 매우 제한적이다. 특히 글루코코르티코이드를 투여받는 환자들을 대상으로 하여 골절을 일차 목표로 하는 임상 시험이 필요하다. 물론, 동일한 약제를 사용하였을 때 글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상 시험과 비글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상 시험의 상대적 골절 감소 효과가 서로 비슷하다는 점은 비글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상 시험 결과를 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자들에게 일반화할 수 있다는 근거가 될 수 있다. 하지만, 이러한 추정은 실제 치료에 의한 임상적 유익을 추정하는데 정확하지 않다. 두 번째로, 본 지침에서는 미국에서 사용 중인 FRAX의 치료 기준을 그대로 수용하였다. 즉, 10년 주요 골절위험도와 대퇴골 골절 위험도를 각각 10% 이상과 1% 이상으로 하였다. 이 기준을 FRAX에서 역산을 하게 되면 연령에 따라 대략 어느 정도의 골밀도를 가진 경우에 치료 대상이 되는지를 추정해 볼 수 있다. 예를 들면, 체질량지수 25 kg/m^2 인 우리나라 여성들 중 글루코코르티코이드를 투여받고 있으면서 다른 위험 인자가 전혀 없다면, 40세 이상에서 대퇴골 골밀도의 T-값이 -2.0 이하인 경우는 모두 치료 대상이 되며 50세 이상은 T-값이 -1.5 이하, 65세 이상은 T-값이 -1.0 이하, 80세 이상은 모든 경우에 치료 대상이 된다. 하지만, 아직 우리나라의 골다공증 환자에 대한 FRAX의 치료 기준이 확립되지 않은 실정이므로 이에 대한 연구와 함께 FRAX의 단점을 보완하고 보다 정교하게 골절 위험도를 평가하는 방법이 개발되어야 한다. 세 번째로, 지금까지 40

세 미만 성인들에 대한 골절 연구는 거의 없고 골절위험도를 평가할 수 있는 수단도 없는 실정이다. 이러한 제한점들 때문에 본 지침의 대부분의 권고안의 근거 수준은 중등도 (II) 또는 전문가 합의였다.

본 지침에서는 칼슘과 비타민 D를 폐경 후 골다공증 환자에 준하여 투여할 것을 권고 하였으나 그 근거 역시 충분하지 않다. 칼슘과 비타민 D 보충에 의한 심혈관계 위험에 대한 잠재적인 염려가 있지만 글루코코르티코이드를 투여받는 환자들은 글루코코르티코이드에 의해 칼슘 요배설이 증가되므로 적절한 칼슘의 섭취가 더 중요할 수 있다. 따라서, 글루코코르티코이드를 투여받는 환자들의 칼슘과 비타민 D의 적절한 보충과 위험에 대한 연구가 필요하다. 그 외에도 글루코코르티코이드를 투여 받는 환자들의 연령이나 성별에 따른 골절 위험의 차이에 대해서, 글루코코르티코이드 사용자들의 골절 위험을 평가하는데 있어 척추 영상검사의 역할에 대해서, 가임기 여성의 골다공증 약제의 태아 위험성에 대해, 글루코코르티코이드를 투여받는 소아에서 골에 대한 약물 치료의 역할에 대해서도 많은 연구가 필요하다.

현재 국내에서는 골밀도 측정시 T-값이 -2.5 이하이거나, 방사선 촬영 시 골다공증성 골절이 확인되는 경우에만 골다공증 치료약제가 보험급여로 인정된다. 하지만, 앞서 설명했듯이, 글루코코르티코이드에 의한 골절 발생 위험은 골량의 유의한 감소가 나타나기 전에 증가하기 때문에[3], 골밀도 검사 결과만을 가지고 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료를 결정한다면, 많은 환자들을 과소평가될 수 있다. 따라서, 향후 글루코코르티코

이드를 장기적으로 복용하는 환자와 같이 골절 발생 위험이 높은 환자들에게 골다공증 약제의 보험급여가 확대될 수 있도록 점진적인 제도적인 개선이 필요하다. 또한, 글루코 코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 대한 수행 정도를 평가할 수 있는 효율적인 질 지표 개발이 필요하다.

결론적으로, 글루코코르티코이드는 모든 임상의들이 관심을 가져야 하는 문제이며 환자들도 그 위험성을 인식해야 한다. 글루코코르티코이드를 투여 받는 모든 환자들을 대상으로 골절 위험을 평가하여 선제적으로 골량의 감소를 예방하는 시도가 적극적으로 이루어져야 한다.

Acknowledgements

The Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean College of Rheumatology financially supported the development of this guideline. However, those did not affect the content of the guideline.

Financial Disclosure

Yoon-Kyung Sung has received financial support for clinical research sponsored by Pfizer within the last 2 years. Dong Ah Park has participated in development of headache clinical practical guideline for methodology consultation. The other authors declare no conflict of interest. If a committee member would receive research funding, the member does not participate in the discussions and votes when discussing the company drug.

Reference

1. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23.
2. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465-83.
3. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
4. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323-8.
5. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
6. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, et al. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:2168-74.
7. Salerno A, Hermann R. Efficacy and safety of steroid use for postoperative pain relief. Update and review of the medical literature. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1361-72.
8. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e647.
9. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105-11.
10. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
11. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
12. Kim D, Cho SK, Park B, et al. Glucocorticoids Are Associated with an Increased Risk for Vertebral Fracture in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:612-20.
13. Weinstein RS. True strength. *J Bone Miner Res* 2000;15:621-5.
14. Leslie WD, Manitoba Bone Density P. The importance of spectrum bias on bone density monitoring in clinical practice. *Bone* 2006;39:361-8.
15. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61.
16. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005;98:191-8.
17. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-6.

18. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-8.
19. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1521-37.
20. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Guidance for development of clinical practice guidelines, version 1.0, 2011
21. Brouwers MC, Kho ME, Brouman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
22. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
23. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2257-76.
24. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
25. Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014;81:493-501.
26. Buckley L, Guyatt G, Fink H, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017.
27. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, et al. Glucocorticoid excess affects cortical bone geometry in premenopausal, but not postmenopausal, women. *Calcif Tissue Int* 2008;82:182-90.
28. Fassio A, Idolazzi L, Jaber MA, et al. The negative bone effects of the disease and of chronic corticosteroid treatment in premenopausal women affected by rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2016;68:65-71.
29. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
30. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
31. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, 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 Bone Miner Res* 2001;16:104-12.
32. Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000;15:1645-9.
33. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of

- corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 1996;23:995-1000.
34. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
 35. Braun JJ, Birkenhager-Frenkel DH, Rietveld AH, et al. Influence of 1 alpha-(OH)D3 administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment; a double blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:265-73.
 36. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:75-81.
 37. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, et al. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2008;35:2249-54.
 38. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
 39. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
 40. Lems WF, Lodder MC, Lips P, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2006;17:716-23.
 41. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705-14.
 42. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 2012;148:307-14.
 43. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
 44. Yamada S, Takagi H, Tsuchiya H, et al. Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients. *Yakugaku Zasshi* 2007;127:1491-6.
 45. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
 46. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention

- and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
47. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095-104.
 48. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018.
 49. Candelas G, Martinez-Lopez JA, Rosario MP, et al. Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:954-61.
 50. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30:165-75.
 51. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675-84.
 52. Yilmaz L, Ozoran K, Gunduz OH, et al. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001;20:65-9.
 53. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331-7.
 54. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, et al. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.
 55. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
 56. Hakala M, Kroger H, Valleala H, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2012;41:260-6.
 57. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012;50:289-95.
 58. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102; discussion 99-.
 59. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:850-5.

60. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
61. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, et al. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011;48:966-71.
62. Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. Alendronate-related femoral diaphysis fracture--what should be done to predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side? *Osteoporos Int* 2010;21:701-3.
63. Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:349-53.
64. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, et al. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009;32:775-85.
65. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008;39:224-31.
66. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
67. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
68. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346-55.
69. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
70. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872-5.
71. Mok CC, Ying KY, To CH, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:778-84.
72. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999;60:68-73.
73. Levy S, Fayez I, Taguchi N, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009;44:428-30.
74. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006;22:578-9.
75. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists

and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. Endocr Pract 2016;22:1-42.