악골 괴사증과 관련된 골다공증 치료 약제의 이해

본 연제에서는 약물 관련 악골 괴사증과 관련하여 골다공증 치료 약제를 자세히 알아보고 어떠한 치료 지침의 변화가 있는지 살펴봄으로써 악골 괴사증과 관련한 환자의 관리와 예방에 도움이 되고자 합니다.

1. 비스포스포네이트(Bisphosphonates) 계열 약물

1865년 처음 합성된 비스포스포네이트 계열 화합물은 탄산칼슘의 침착방지 효과를 통해 수도관 부식방지와 경수연화(water softner) 등의 산업적인 목적으로 주로 사용되었습니다. 비스포스포네이트가 의학적으로 사용된 계기는 Pyrophosphate가 석회화(calcification) 과정과 연관이 있음을 발견하면서 시작되는데 골다공증 약제로 개발되어 임상에서 활발하게 사용되기까지 약 50년의 세월이 소요되었습니다.(그림 1)



그림 1. 19세기 말 산업적 목적으로 개발된 비스포스포네이트는 의학적 목적으로 사용되기 시작한 20세기 이전에 이미 'Phossy Jaw'라고 불리는 턱뼈 괴사증 유발 소견이 보고된 바 있음.

1969년 1세대 비스포스포네이트인 에티드로네이트(Etidronate)와 클로드로네이트(Clodronate)가 칼슘인결정체의 형성을 억제하고 혈관의 석회화를 막는다는 연구가 보고되었으며, 이후 파미드로네이트(Pamidronate)가 골다공증 약제로 보고되었으나 임상 프로토콜의 어려움 및 골다공증에 대한 낮은 인지도 등으로 사용이 거의 되지 않았었습니다. 그러다 1990년대 알렌드로네이트(Alendronate)가 골다공증 약제로 개발되어 활발하게 이용되기 시작하였으며, 1990년 후반에 리제드로네이트(Risedronate)와 2000년대 중반 이반드로네이트(Ibandronate)와 졸레드로네이트(Zoledronate)가 개발되어 출시되었습니다.

알렌드로네이트의 FIT(Fracture intervention trial I,II) 연구에 의하면 알렌드로네이트는 폐경 여성의 척추 골절을 44~47%까지 감소시켰으며, 대퇴골절과 손목 골절 또한 각각 51%, 48% 감소시키는 것으로 보고되었습니다. 알렌드로네이트는 5mg, 35mg, 70mg의 약제가 사용되고 있으며 근래에는 비타민 D3(콜레칼시페롤)을 주 1회 제재에 포함시키거나 5mg 제재에 칼시트리올을 포함시킨 복합제도 이용되고 있습니다. 리제드로네이트의 골절 감소 효과는 VERT(Vertebral efficacy with risedronate therapy) 연구 발표에 따르면 척추 골절이 41~49%, 비척추골절이 33~39% 감소됨을 보고하였습니다. 알렌드로네이트와 동일하게 경구 제재만 있으며, 투여 주기에 따라 매일, 주 1회, 월 1-2회의 5mg, 35mg, 75mg, 150mg 제형이 있습니다.

이반드로네이트의 효과에 관련한 BONE(ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) 연구에서 치료군이 척추 골절이 50~62% 감소됨을 관찰되었으며 비척추 골절은 50% 감소를 보고하였습니다. 경구용 제재로써 월 1회 150mg, 3개월 1회의 주사용 제재 3mg 제형이 출시되어 있습니다. 졸레드로네이트는 강한 약효를 보임으로써 골전이 악성종양, 고칼슘혈증, SREs 등 악성 종양과 관련한 환자에게 우선 허가되었으나, HORIZON-PFT 연구에서 척추 골절이 70%, 대퇴골절이 40% 감소됨을 보고함으로서 골다공증 치료에도 현재 널리 사용되고 있습니다.

이처럼 비스포스포네이트는 수많은 임상 연구 및 역학 연구를 통해 골밀도 증가 및 골표지자 감소, 골절 감소 효과가 입증되었으며, 현재 골다공증 치료의 first-line 치료법으로 자리잡았습니다. 골다공증 뿐만 아니라, 골전이 악성종양, 골스캔, 고칼슘혈증 치료, 파젯병 등 다양한 골 질환에 효과적으로 사용되고 있습니다.

하지만 2003년 미국의 구강악안면외과 의사인 Marx가 종양 환자에서 처음으로 비스포스포네이트의 사용과 관련된 악골괴사증을 보고하였으며, 현재는 악골괴사증을 유발시킬 수 있는 여러 약물 중 가장 주된 약물로 받아들여지고 있습니다.

2. RANKL 단클론항체: 데노수맙(Denosumab)

데노수맙(denosumab) 또한 골흡수 억제를 목적으로 개발이 된 약제이나 작용 메커니즘은 확연히 다릅니다. 비스포스포네이트가 파골세포에 직접 작용하여 활성을 억제하고 세포 사멸을 유도하는 것이 주작용이라고 한다면, 데노수맙은 파골세포의 분화, 증식, 활성 등에 깊이 관여하고 있는 RANK/RANKL/OPG 시스템의 RANKL(RANK ligand)에 대한 monoclonal 항체입니다. 이를 통해 데노수맙은 RANKL에 결합하여 파골세포의 분화 및 증식, 그리고 최종적으로 골흡수를 억제하게 됩니다.

데노수맙이 악골괴사증을 유발하는가에 대해서는 약간의 논란이 있으나 수많은 동물 실험, 임상 연구에서 데노수맙 단독 사용에 의한 악골 괴사증이 규명되었으며 그 영향은 가장 강력한 비스포스포네이트인 졸레드로네이트와 유사하거나 더 높은 것으로 보고되고 있습니다. Denosumab을 투여한 환자에서의 악골 괴사증은 골다공증보다는 대개 암환자에서의 고농도 투여시 발생하며, 연간 100,000명(patient-years)당 0~30.2%의 발생률을 보고하고 있습니다. 골다공증 환자에게 시행된 FREEDOM study에서는 10,000명(participant-years)당 5.2% 를 보고하고 있습니다.

현재 출시되어있는 엑스지바(Xgeva)와 프롤리아(Prolia)는 동일 성분이나 용량의 차이로 적응증이 다르며, 엑스지바는 고형암 등의 골전이 환자에서 골격계 증상(skeletal-related events)의 발생 위험 감소 적응증을 가지며, 프롤리아는 폐경 후 여성 골다공증 치료, 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가, 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암, 환

표 1. 골다공증에 사용되는 약제들의 효과와 악골 괴사증 유발의 근거.

작용	약제	성분	골다공증성 골절 감소	악골 괴사증 유발
Antiresorptive (골흡수억제)	Bisphosphonate	Alendronate	Strong Evidence	Strong Evidence
		Risedronate	Strong Evidence	Strong Evidence
		Ibandronate	Strong Evidence	Strong Evidence
		Zoledronate	Strong Evidence	Strong Evidence
	RANKL antibody	Denosumab	Strong Evidence	Strong Evidence
	Estrogen	Conjugated estrogen	Strong Evidence	Weak Evidence
	SERM	Raloxifene	Strong ~ Weak Evidence	Weak Evidence
		Basedoxifene	Strong ~ Weak Evidence	Weak Evidence
	Calcitonin	Calcitonin	Weak Evidence	–
Anabolic (골생성)	PTH	Teriparatide	Strong Evidence	–
		Abaloparatide	Strong Evidence	–
Anabolic Antiresorptive	Sclerostin antibody	Romosozumab	Strong Evidence	Weak Evidence