

자의 골소실 치료, 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골소실 치료 등에 사용되며, 6개월마다 60mg씩 투약하도록 승인되어 있습니다.

최근(2020)의 메타 분석에서는, denosumab 단독 사용에 의한 악골 괴사증의 유병률이 4%인 반면 비스포스포네이트 사용 이후 denosumab 투여 환자에서 pooled weighted prevalence가 13%로 증가함을 보고한바 있습니다. 이에 비스포스포네이트 사용 후 denosumab을 투여하는 환자는 악골 괴사증에 대한 각별한 주의를 요합니다. 반면, 치과 치료로 인한 Denosumab 중단 시 Rebound fracture 발생 가능성을 염두에 두어야 하며, 환자 개개인의 risk and benefit을 고려하여 결정하여야 합니다. 비스포스포네이트와 달리 골조직에 축적되지 않으므로, denosumab 투여 중지 이후 악골 괴사증의 Spontaneous 치유를 보고하는 여러 실험적 보고가 있으나 아직 임상적 근거는 매우 적습니다.

Denosumab이 급여화가 되면서 골다공증 치료를 위해 사용되는 경우가 최근 급속도로 늘어나고 있습니다. 치과 치료를 위해 휴약기를 가지게 되는 경우 Denosumab은 반감기가 약 2개월로써 약 6개월의 휴약기를 가지면 악골 괴사증의 위험이 극히 감소합니다. 다만 Denosumab 치료 전 비스포스포네이트 치료를 시행해 왔던 경우는 그 위험이 잔존해 있을 가능성을 염두에 두어야 합니다. 또한 반대로 비스포스포네이트 치료를 해 오다가 denosumab으로 최근에 교체한 환자의 경우 약제의 Additive 혹은 Synergic 효과에 따른 악골 괴사증 발병 위험의 증가도 꼭 고려되어야 할 부분입니다. 골다공증 치료의 입장에 있어서 Denosumab의 휴약 시 골절 위험도가 증가하는 rebound fracture의 가능성이 증가하므로, 치과 치료를 위한 약제 휴약을 상당히 꺼리게 됩니다. 현재의 골다공증 치료 가이드라인은 Denosumab 치료 후 비스포스포네이트를 투여하여 골경화(Consolidation)를 시킨 후 휴약하길 권고하고 있으며, 이와 관련한

치과적 치료에 대한 권고사항은 아직 없기 때문에 개별 환자의 Risk-benefit을 고려한 치료계획 수립이 필요합니다.

3. Sclerostin 중화 항체: Romosozumab

최근에 개발되어 승인된 Romosozumab은 골세포 등이 분비하는 Sclerostin에 대한 중화 항체로써, Wnt signaling 억제에 대한 중화 반응으로 골모세포 형성 및 기능을 촉진시키는 약물입니다. 상기 기술한 골흡수 억제제와는 달리 골형성을 촉진하고 약간의 골흡수를 억제하는 임상적 효과를 기대할 수 있습니다. FDA에 승인 받은 골형성 촉진제는 Teriparatide, Abaloparatide, Romosozumab 3개 입니다. 더 상세히 기술하자면 Teriparatide와 Abaloparatide는 조골세포와 골세포의 부갑상샘호르몬 수용체 타입 1(PTH1R)에 결합함으로써 Wnt 경로를 활성화시키고, 이는 골세포의 Sclerostin 발현을 낮추게 됩니다. 두 약제는 G protein-independent R0와 RG를 각각 형성함으로써 약리 작용을 나타내며, teriparatide는 cAMP 분비를 연장하여 뼈 성장을 촉진하는 역할이라면 Abaloparatide는 일시적으로 강한 cAMP 분비를 유발하나 지속시간이 더 짧습니다. Romosozumab은 유사하게 sclerostin을 억제하여 Wnt/beta-catenin 경로를 활성화하지만 수용체에 작용하는 기전이 아니며 Sclerostin에 직접 작용하는 항체입니다. 뼈흡수를 촉진하는 Sclerostin을 억제함으로써 뼈 생성을 촉진하고 뼈 흡수를 억제하는 약리적 효과를 나타냅니다.

2상 임상 연구 결과 12개월 간 매달 Romosozumab을 투여 시 요추 골밀도 증가가 11.3% 보고되었으며 이는 PTH(1-34)보다 증가폭이 큰 것이며, FRAME 연구에서 Denosumab(프롤리아) 투여군 대비 Romosozumab(이베네티)-Denosumab(프롤리아) 전환 투여군이 척추 골절 위험을 75% 감소시킨 것으로 나타나 골다공증 치료에 큰 기대를 받고 있습니다. 그러나 동일 연구에서 매우 적은 환자 수이지만(3321명 중 2명) 악골 괴사증 환자가 발병한 것으로 보고되어,

이에 대한 추가적인 연구가 필요합니다.

4. 그 외 약물 관련 악골괴사증을 유발할 수 있다고 알려져 있는 약물

주로 악성 종양의 치료 및 장기 이식 후 면역 억제 등을 위한 혈관 생성 억제제 및 표적 치료제 일부가 악골 괴사증의 발병과 관련되어 있다고 알려져 있습니다.

(Antiangiogenic or Targets of the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway)

- Tyrosine kinase inhibitor : Sunitinib, Sorafenib
- Humanized monoclonal antibody : Bevacizumab
- Mammalian target of rapamycin pathway : Sirolimus

5. 최근의 골다공증 치료 지침 변화

최근 에스트로겐 화합물, SERM, 비스포스포네이트 이외에도 새로운 신약들이 많이 소개되어 골다공증 치료를 위한 선택지가 많아졌습니다. 폐경 후 골다공증은 에스트로겐 분비 억제에 따른 골재형성 증가와 골흡수 증가에 따라 골흡수 억제에 초점이 맞춰져 있었으나, 새로운 약제들, 특히 골형성을 촉진할 수 있는 약제는 골흡수억제제와 비교하여 미세골환경 구조 개선 및 실제의 골절 감소 효과 등의 효과를 보이고 있습니다. 이에 아직 충분한 근거는 없으나 여러 학회 가이드라인 상으로는 순차적 치료법을 권고하고 있습니다.

가령, 더 젊은 나이의 경우 Teriparatide 및 Abaloparatide를 이용하여 골생성을 새로 시행하고, Romosozumab을 이용하여 modeling formation을 기반으로 한 새로운 신생골을 더하는 방법을 권장하고 있습니다. 골밀도 수치가 매우 낮은 환자들은 Romosozumab을 초기 치료로 사용하고, 그 후 Abaloparatide나 Teriparatide를 권장하고 있습니다. 기존 비스포스포네이트나 Denosumab을 치료한 환자들은 Teriparatide보다는 Romosozumab을 권장하고 있습니다. 이와같이 호르몬치료 혹은 비스포스포네이트 일변도의 골다공증 치료에서 급변하고 있는 골다공증 치료 트렌드를 숙지하고 이에 맞춰 치과치료를 위한 협진 체계를 수행한다면 악골 괴사증의 위험을 최소화할 수 있을 것으로 사료됩니다.

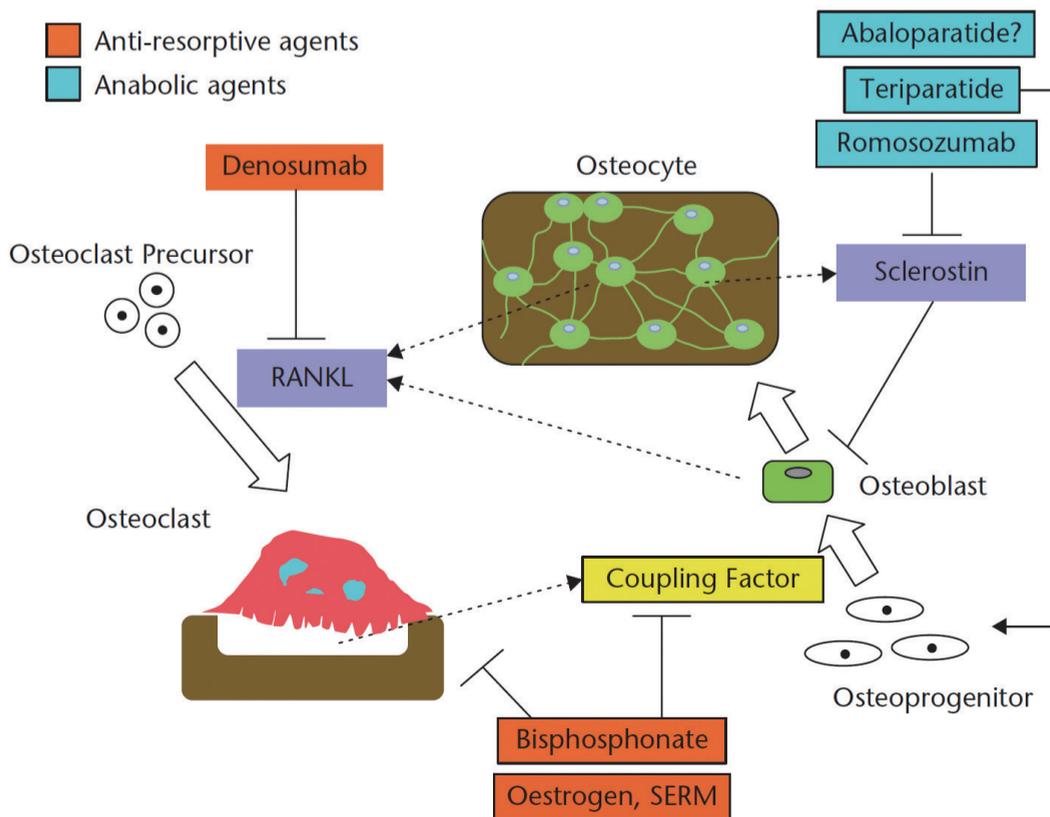


그림 2. 골다공증의 치료제로 쓰이고 있는 약제들 및 그 기전(EFORT Open Rev 2019;4:158-164).

**김진우 교수**  
 · 이화여대 의대 치과학교실 구강악안면외과 조교수  
 · 연세대학교 치의학사, 석사, 박사  
 · 한국과학기술한림원 의학학부 차세대회원  
 · 대한치과의사협회, 대한구강악안면외과학회 신인학술상