폐경 후 골다공증 및 골감소증 여성의 denosumab 약물 사용 평가

임선혜^{1,2†} · 정우진^{2†} · 채정우^{2*} · 강 찬^{3,4*} · 윤휘열^{2*}

¹충남대학교병원 약제부, ²충남대학교 약학대학, ³충남대학교병원 정형외과, ⁴충남대학교 의과대학
(2020년 7월 31일 접수 · 2020년 9월 11일 수정 · 2020년 9월 11일 승인)

Medication Use Evaluation of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteoporosis or Osteopenia

Seon-Hye Lim^{1,2†}, Woo Jin Jung^{2†}, Jung-woo Chae^{2*}, Chan Kang^{3,4*}, and Hwi-yeol Yun^{2*}

¹Department of Pharmacy, Chungnam National University Hospital, 282, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Chungnam National University, 99, Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Republic of Korea

³Department of Orthopedic Surgery, Chungnam National University Hospital, 282, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Republic of Korea

⁴College of Medicine, Chungnam National University, 266, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Republic of Korea

(Received July 31, 2020 · Revised September 11, 2020 · Accepted September 11, 2020)

ABSTRACT

Background: The indication of denosumab for osteoporosis was expanded from second-line to first-line therapy in 2019. The aim of this study was to evaluate the efficacy of denosumab as both first- and second-line therapy in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia with risk factors by using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). **Methods:** We conducted a medication use evaluation of denosumab in 98 patients who had been treated three or more times for osteoporosis or osteopenia at Chungnam National University Hospital from July 1st, 2017 to January 31st, 2020. Risk factors were identified using quantitative N-gram analyses of FRAX estimations. Patient information, including menopause status and results of bone mineral density tests (T-score), was obtained from electronic medical records. **Results:** Age, body mass index (BMI), prior medication use, and T-score were identified as risk factors and were included as variables in the evaluation of denosumab use. Since no significant differences were detected between groups, denosumab is likely effective regardless of age or BMI. In addition, no significant difference was detected in T-scores following denosumab treatment, between groups who took bisphosphonates and selective estrogen receptor modulators (SERMs) with denosumab as first-line therapy for postmenopausal osteoporosis. Denosumab may, therefore, be effective as second-line therapy. **Conclusion:** Efficacy of denosumab was evaluated in postmenopausal women with osteoporosis. Denosumab may be used as first- and second-line therapy regardless of age, BMI, and prior use of bisphosphonates and SERMs.

KEYWORDS: Denosumab, osteoporosis, osteopenia, medication use evaluation

[†]These authors contributed equally to this work.

*Correspondence to: Hwi-yeol Yun, 99, Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Republic of Korea
Tel: +82-42-821-5941, Fax: +82-42-823-6781
E-mail: hyun@cnu.ac.kr

*Co-Correspondence to: Chan Kang, 266, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Republic of Korea
Tel: +82-10-4417-1808
E-mail: faskang@gmail.com

*Co-Correspondence to: Jung-woo Chae, 99, Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Republic of Korea
Tel: +82-42-821-5929, Fax: +82-42-823-6781
E-mail: jwchae@cnu.ac.kr

세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 정의에 따르면, 골다공증은 ‘골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로, 결과적으로 뼈가 약해져 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환’이다.^{1,2)} 대한민국의 경우 평균 연령이 높아짐에 따라 골다공증 환자의 수는 2017년 916,529명, 2018년 983,242명, 2019년 1,025,188명(2019년 진료비 주요통계, 건강보험심사평가원)으로 지속적으로 증가하였다.

2008~2009년 국민건강영양조사에 의하면, 50세 이상 성인의 골다공증 유병률은 여성이 35.5%, 남성이 7.5%로 남성에 비해 여성이 4배 이상 높았으며, 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하는 모습을 보였다.³⁾ 특히, 폐경 여성의 경우 폐경 후 4~8년 동안 여성호르몬 감소에 따라, 척추, 골반, 손목 말단 부위 등 해면골이 많은 조직에서 급속한 골손실이 일어나며, 이후 초기에 비해 느리고 지속적인 골손실이 일어나는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁶⁾

골다공증의 주요 진단 지표인 골량은 주로 골밀도(Bone Mineral Density, BMD)에 의해 결정되기 때문에 골밀도를 측정하여 골다공증을 진단하는 방식이 보편적이다.³⁾ WHO는 T-score를 기준으로 한 골다공증 진단법을 개발하였다.⁷⁾ T-score는 골절에 대한 절대 위험도 표현을 젊은 연령 간 골밀도의 표준편차 대비 환자에서 측정되는 골밀도의 편차로 정의하였고, T-score에 따라 질병의 중증도를 구분하였다.

2008년, WHO는 수집된 T-score 및 환자 요인을 분석하여 10년 내 골절위험도를 계산하는 FRAX(Fracture Risk Assessment tool)을 개발하였다. FRAX는 여성과 남성의 환자 요인 및 T-score에 따른 10년 골절 확률에 대한 모델로 환자의 현재 상태를 기반으로 하여 10년 내 골절과 사망률을 구할 수 있는 장점을 가지고 있다.⁸⁾ FRAX에 포함된 위험 인자로는 연령, 성별, 체중, 키, 과거 골절 여부, 부모의 대퇴골절 여부, 흡연력, 스테로이드 사용력, 류마티스 관절염, 이차성 골다공증, 하루 3단위 이상의 술, 골밀도가 있다.¹⁾

골다공증 치료제로는 골흡수억제제와 골형성촉진제로 나눌 수 있다. 대표적인 골 흡수억제제는 receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) 억제제인 denosumab, romosozumab 및 bisphosphonate, selective estrogen receptor modulator (SERM)이 있으며 외에 calcitonin, strontium ranelate가 예방 약제로 승인되었다.³⁾ 골형성촉진제로는 teriparatide가 현재 승인되어 사용되고 있다.

Denosumab은 RANKL에 대한 단일클론항체로서, RANKL는 RANK에 결합하여 파골세포의 형성과 활성을 촉진하는데 denosumab은 이를 억제하여 골흡수 억제 작용을 나타낸다. Denosumab은 신장을 통해 배설되지 않기 때문에 신기능 저하 환자에서 용량을 조절할 필요가 없으며, 뼈에 장기간 흡착되어 작용하는 bisphosphonate와 달리 denosumab은 약제 중단

후 12개월까지 골밀도가 기준치 이하로 감소하기 때문에 약물 휴지기는 권장되지 않는다.⁹⁾ 따라서 denosumab을 중단 시에는 골밀도 감소와 척추골절을 예방하기 위해 bisphosphonate와 같은 다른 골흡수억제제 사용을 권고하고 있다.¹¹⁾

Denosumab은 2017년 고시 제2017-180호 복지부 고시에 따라, 1) 비스포스포네이트 제제에 대한 금기인 경우 또는 2) 비스포스포네이트 제제를 1년 이상 투여했음에도 새로운 골절이 발생하거나, 1년 이상 투여 후 T-score가 감소했을 때 2차 치료제로서 최대 4회의 denosumab의 급여를 인정해왔다. 최근 2019년 복지부 고시 제2019-57호에 의하면 중심골 T-score가 -2.5 이하인 경우, 골절이 확인된 골다공증 환자의 경우 각각 2회와 6회의 급여인정으로, 제한적이었던 투여 대상과 최대 투여 기간이 확대되어, denosumab을 1차 약제로 고려 가능해졌다.¹⁰⁾

이에 본 연구에서는 선행 연구에서 확인되지 않은 T-score가 -1 미만의 골감소증 부터 -2.5 이하의 골다공증 환자에서 denosumab 치료로 인한 T-score 변화량 평가 및 연령, 비만 위험요소, 선행 중이었던 치료법의 전환이 T-score의 유의한 변화를 만들어 낼 수 있는지 평가하였다.

연구 방법

연구대상선정

2017년 7월 1일부터 2020년 1월 31일까지 충남대학교병원에서 골다공증 및 골감소증으로 진단받아 치료를 위해 denosumab을 3회 이상 처방받은 폐경 여성 중 제외 기준을 제외한 98명(골다공증 96명, 골감소증 2명)의 전자 의무 기록(Electronic Medical Record, EMR)을 후향적으로 검토하였다. FRAX의 위험 인자 중 나이, 체중, 신장을 T-score의 변수로 정하였다. 이때, 체중과 신장은 체질량지수(체중/신장²)로 변환하여 변수로 설정하였다. 제외기준으로서 T-score -1.0 이상의 환자, 폐경 여부를 알 수 없는 환자, denosumab 치료 시작 전 골밀도 검사를 시행하지 않은 환자, denosumab 치료 기간 중 칼슘과 vitamin D를 제외한 골흡수억제제와 골형성촉진제를 동시에 투여하는 경우는 제외하였다. 또한 EMR에서 BMD 기록이 없는 환자는 제외하였다. 본 연구는 충남대학교병원 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인(IRB No. 2019-12-048)을 받았으며, 후향적 연구방법으로 피험자의 동의는 면제되었다.

자연어 분석을 통한 생체표지자 설정 및 자료 수집

본 논문에서는 denosumab의 치료에 효과적인 생체표지자를 알아보고자 PubMed®에서 ‘denosumab’과 관련된 논문의 초록을 수집하여 자연 언어 처리 방법을 통해 설정하였다.¹²⁾ Unigram 분석을 통해 수집된 초록 내 단어 별 빈도를 조사하

Fig. 1. Study design of medication use evaluation for denosumab. R0: examination result at treatment starting point, R1: result at first year after treatment, R2: result at second year after treatment

고, bigram 및 trigram로 2단어 이상으로써 의미를 갖는 요소들을 탐색하였다. 이를 통해 환자의 폐경 여부, 나이, 신장, 체중, 병용 약제, denosumab 투여 이전에 사용한 골다공증 치료제, 칼슘, vitamin D, denosumab 투여일, 투여 간격, BMD 촬영일, BMD 측정 결과를 연구 대상의 전자의무기록(EMR)을 통해 수집하였다. 골밀도는 DXA로 측정하였으며, 요추(L1~L4), 고관절 부위의 골밀도를 측정하여 T-score로 나타냈고, 이 중 가장 낮은 수치를 환자의 T-score로 정하였다. Denosumab 투여 전 T-score와 denosumab 3회 투여 후의 T-score를 다시 측정하여 측정값을 비교하였다. 분석의 수월성을 위하여 denosumab 치료 직전의 T-score를 R1이라 하고, denosumab 3회 투여 후 T-score를 R2, 1년 전 다른 골다공증 치료 중 T-score를 R0로 명명하였다(Fig. 1).

Denosumab 약물 사용 평가

연령별, 체질량지수 별 denosumab 투여 전 후 T-score의 변화를 분석하였다. 환자군의 평균 나이인 70대를 기준으로 하여 세 그룹(70대 미만, 70대, 70대 초과)으로 구분하였으며, 체질량지수는 정상(normal, BMI ≤ 23), 비만전단계(pre-obesity, $23 < \text{BMI} < 25$), 비만(obesity, $25 \leq \text{BMI}$)으로 구분하여 약물 투여에 따른 T-score의 변화를 확인하였다.

Denosumab과 타 골다공증 치료제와 효과를 비교하기 위하여, 기존에 bisphosphonate 또는 SERM을 사용한 환자가 denosumab으로 변경한 경우와 denosumab을 처음부터 사용한 환자에서의 T-score 변화량을 비교하였다. 또한, 같은 기준으로 각 군에서의 치료효과가 연령별, 체질량지수에 따라 유의한 차이가 있는지도 비교하였다. 마지막으로, denosumab 투여 횟수에 따른 T-score의 변화도 확인하였다.

통계분석

연구대상 환자군의 전자 의무 기록을 검토한 후 Microsoft Excel 2016을 사용하여 자료를 정리하였다. 통계 분석을 위한

소프트웨어로 R 3.6.2, 데이터 처리를 위해 하위 패키지로서 dplyr, Rmisc를 사용하였다. 환자군 정규성 검정으로는 Shapiro-Wilk test를, 등분산검정으로는 Bartlett's test를 사용하였다. 분류한 그룹간의 T-score의 차이는 정규성과 등분산 만족 여부에 따라 ANOVA 또는 Welch's ANOVA test를 수행하였으며, 정규성이 없는 경우 Kruskal-Wallis test를 수행하였다. 두 그룹간 비교에서는 정규성이 없을 시에는 Wilcoxon signed rank test를, 정규성이 있을 시에는 독립표본(independent) 또는 대응표본(paired) t-test를 사용하였다. 상관 관계 분석에는 Pearson correlation coefficient를 참조하였으며, 계수가 1에 가까울수록 변수 간 양의 상관관계, -1에 가까울수록 음의 상관관계가 존재함으로 판단하였다.

연구 결과

연구대상 특성

골다공증 및 골감소증 치료를 위해 denosumab을 처방받은 여성환자는 총 887명으로, 그 중 3회 이상 투약 이력이 있으며 투여 전후로 골밀도검사를 시행하며 다른 골다공증 약제를 병용하지 않은 환자의 수는 100명이었다. 이중 폐경 여부를 알 수 없는 2명의 환자가 제외되어 98명을 최종 대상 환자군으로 선정하였다.

환자군의 평균 나이는 75.25 ± 9.1 세였고, 평균 체질량지수는 $23.50 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 환자는 연령70세를 기준으로 각각 29명(70세 미만), 31명(70세), 38명(70세 초과)이었고, BMI를 기준으로 각각 39명(정상), 13명(비만전단계), 25명(비만)이었다. 환자의 나이와 BMI에 따른 T-score의 기술통계량은 Table 1에 표시하였다.

생체표지자 분석을 위한 자연 언어 분석 결과

N-gram 분석법을 denosumab 키워드로 검색하여 나오는 총 2930건의 초록들에 적용하였으며 unigram, bigram, trigram

Table 1. Baseline characteristics of study subjects (T-score)

		N	Mean±SD	Median	Min	Max
Age (years)	below 70s	29	-3.13±0.6	-3	-4.4	-1.7
	70s	31	-3.38±0.5	-3.3	-4.5	-2.3
	above 70s	38	-3.62±0.7	-3.5	-5.7	-1.9
	total	98	-3.40±0.6	-3.4	-5.7	-1.7
BMI (kg/m ²)	normal	39	-3.55±0.6	-3.5	-4.9	-2.6
	pre-obesity	13	-3.28±0.6	-3.2	-4.3	-2.3
	obesity	25	-3.36±0.8	-3.3	-5.7	-1.7
	total	77	-3.44±0.7	-3.4	-5.7	-1.7

BMI: Body Mass Index

Min: minimum, Max: maximum

SD: Standard deviation

Table 2. N-gram analysis result

Unigram (counts)		Bigram (counts)		Trigram (counts)	
bone	10085	bone mineral	846	bone mineral density	603
denosumab	8680	zoledronic acid	813	skeletal related events	401
patients	5901	mineral density	681	receptor activator nuclear	334
treatment	5151	bone mineral density	603	activator nuclear factor	327
osteoporosis	3618	denosumab treatment	557	mineral density BMD	245
clinical	2340	bone resorption	541	human monoclonal antibody	202
risk	2338	postmenopausal women	538	bone turnover markers	156
therapy	2299	skeletal related	495	related osteonecrosis jaw	156
fracture	2027	osteonecrosis jaw	489	fully human monoclonal	155
fractures	1769	receptor activator	476	nuclear factor κB	152
RANKL	1720	fracture risk	475	factor kappa B	136
women	1505	monoclonal antibody	471	medication related osteonecrosis	130
surgery	1502	bone turnover	465	nuclear factor kappa	129
bmd	1471	vertebral fractures	315	calcium vitamin D	127
disease	1410	patient's bone	304	denosumab fully human	126

분석법을 사용하였다(Code 1S). 골다공증 치료제로 쓰이는 denosumab 60 mg (프롤리아®)와 동일 성분의 다른 용량인 denosumab 120 mg (엑스지바®)와 연관된 검색어(다발성 골수종, 유방암, 전립선암) 또한 같이 수집되었으나 골다공증에 관련된 단어를 수집하기 위해 제외되었다. 모든 분석 결과에서 bone, BMD, 작용기전인 RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) 및 단일클론항체에 대한 단어가 많았으며 순위 내 다른 골다공증 치료제인 bisphosphonate, teriparatide, estrogen 등의 언급이 있었다. 약물치료의 유효성을 평가하기 위한 생체표지자로서는 bone mineral density (BMD)가 bigram 및 trigram에서 다빈도로 출현하여 선정되었다. N-gram 결과를 통해 denosumab과 함께 언급되는 다빈도 상위 15 단어를 Table 2에 정리하였다.

연령별 denosumab 투여 전후 T-score 변화 분석

98명의 환자는 대상환자 그룹의 특성을 고려하여 70대 미만, 70대, 70대 초과의 세 그룹으로 나누어졌으며, 연령군 별 denosumab의 효과를 분석하였다. 각 그룹의 치료 R1 시점의 T-score는 각각 -3.13, -3.38, -3.62 였다. 3회 투여 후 평균 T-score의 변화량은 각각 0.43, 0.37, 0.35을 기록하였다. 그룹 간 변화량의 비교는 Welch's ANOVA를 통하여 수행되었으며 연령별 T-score의 변화량은 유의한 차이 없이($p=0.6818$) 모두 T-score가 개선되는 모습을 보였다(Fig. 2).

체질량지수별 denosumab 투여 전후 T-score 변화 분석

체질량지수와 T-score의 상관관계를 알아보기 위해 BMI에 대한 3회 투약 후의 T-score 변화량을 Pearson 상관계수를 통

Fig. 2. Change of T-score between before denosumab treatment (R1) and after 3 times of denosumab treatment (R2) on below age 70s, 70s and above 80s. Bold line in the box: 50th percentile Δ T-score, Upper end of the line: Maximum Δ T-score (1.5 interquartile range), Upper end of the box: 75th percentile Δ T-score, Lower end of the line: Minimum Δ T-score (1.5 interquartile range), Lower end of the box: 25th percentile Δ T-score

Fig. 3. Change of T-score according to BMI after 3 times of denosumab treatment. Bold line in the box: 50th percentile Δ T-score, Upper end of the line: Maximum Δ T-score (1.5 interquartile range), Upper end of the box: 75th percentile Δ T-score, Lower end of the line: Minimum Δ T-score (1.5 interquartile range), Lower end of the box: 25th percentile Δ T-score, Dots: Outliers

해 분석하고, 산점도와 선형회귀 곡선을 통해 확인하였다. 그 결과 BMI와 T-score간에는 상관관계를 관찰할 수 없었다(0.1239, $p=0.2616$) (Fig. 3). 체질량지수로 분류한 정상, 비만전단계, 비만 그룹의 기저 T-score는 각각 -3.55, -3.28, -3.36 이었으며, 3회 투여 이후 변화량은 각각 0.44, 0.31, 0.30 으로 관찰되었으나, Kruskal-Wallis 검정을 통한 그룹간 비교에서는 유의한 차이를 관찰할 수 없었다($p=0.2179$).

Denosumab 치료 시작 전 골다공증 타 치료제 효과 비교

본원에서 기존 bisphosphonate, SERM 등의 약제로 치료를

받던 환자 중 denosumab으로 치료제를 변경한 환자를 대상으로 하여 denosumab 투여 시작 전 타 골다공증 치료제의 효과를 비교 평가하였다. Denosumab 치료 이전에 사용한 골다공증 약으로는 zoledronic acid, alendronate, risedronate, bazedoxifene, raloxifene, teriparatide가 사용되어, bisphosphonate (alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid)를 사용하는 환자군, SERM을 사용하는 환자군으로 분류 하여 평가하였다(Table 3). 이 중Teriparatide로 치료 받은 환자, 1년간 연속적인 치료가 없거나, 골밀도 검사 결과를 알 수 없는 환자는 배제하였다($n=17$). Denosumab을 골다공증 치료제로 처음 사용

Table 3. Change of T-score among Groups 1 year before study treatment (R0)

Group	Medication usage (R0-R1 → R1-R2)	N	Age	BMI	Initial T-score (Mean±SD)	DT-score (R0-R1, Mean±SD)	DT-score (R1-R2, Mean±SD)
A	Denosumab → Denosumab	11	74.64±8.8	22.58±3.5	-3.22±0.5	0.2455±0.281*†	-0.2±0.141*
B	Bisphosphonate → Denosumab	64	74.38±9.0	23.62±3.5	-3.32±0.6	-0.0797±0.520*	0.44±0.441*
C	SERM → Denosumab	6	69.17±12	21.89±3.8	-3.05±0.7	-0.25±0.235†	0.50±0.283
Kruskal-Wallis test (p-value)						0.0067	0.081

In pairwise Wilcoxon tests between the groups, meaningful ($p < 0.05$) relations were paired with '*' or '†'

R0: examination result at treatment starting point (Group B, C were treated with bisphosphonate and SERM)

R1: result at first year after treatment (Group B, C changed their medication into denosumab from the starting of this year)

R2: result at second year after treatment (All of the groups were treated with denosumab)

하는 환자군, bisphosphonate를 사용하는 환자군, SERM을 사용하는 환자군에서의 T-score 평균 변화량은 각각 0.2455, -0.0797, -0.25로 나타났다. Kruskal-Wallis 법을 이용한 검정에서 3군에서 T-score 평균 변화량의 유의한 차이가 있었으며($p = 0.0067$), Wilcoxon signed rank test 법으로 그룹 간 검정 시 denosumab 시작 군과 bisphosphonate 투여군, denosumab 시작 군과 SERM 투여 군 사이 T-score 평균 변화량의 유의한 차이가 있는 것으로 관찰되었다(각각 $p = 0.0061$, $p = 0.0063$). Bisphosphonate 및 SERM 투여군 사이에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다($p = 0.2251$).

위 그룹에서 denosumab 1년 내 치료 효과 비교를 위해, Bisphosphonate와 SERM으로 최소 1년간 치료한 후 denosumab으로 치료제를 변경한 환자들에 대한 T-score 변화량에 대하여 분석하였다. 1년간 denosumab으로 골다공증 치료를 받은 환자의 T-score 평균 변화량은 bisphosphonate 군에서 0.44, SERM 군에서 0.50로, 두 그룹간 t-test시 유의한 차이를 관찰할 수 없었다($p = 0.6726$). Denosumab 투여 1년 전(R0~R1)과 투여 1년 후(R1~R2)의 T-score를 Table 3에 정리하였다.

추가로 골다공증 치료를 위한 1차 치료제로 denosumab로 시작한 환자군(R1→R0)과 bisphosphonate 및 SERM에 반응하지 않아 denosumab로 시작한 환자군(R2→R1) 간 T-score 변화량을 비교했을 때 평균 변화량은 각각 0.2455, 0.4438, 0.5였으나, ANOVA 분석 시 그룹 간 유의한 차이를 관찰할 수 없었다($p = 0.31$).

연령 및 체질량지수별 denosumab 시작 1년 내 치료효과 비교

초기에 Denosumab으로 골다공증 및 골감소증을 치료한 환자군(R0→R1), bisphosphonate 사용 후 denosumab으로 변경한 환자군(R1→R2), SERM 사용 후 denosumab으로 변경한 환자군(R1→R2) 세 그룹을 연령으로 재그룹화하여 분석하였다. 연령기준으로는 70대 미만, 70대, 70대 초과 환자군으로 나누었으며, 각각의 연령그룹에서 T-score 변화량을 비교하였다. 70대 이하 환자군에서 bisphosphonate를 1년 이상 치료 후 denosumab

으로 변경한 경우는 21명, SERM에서 denosumab으로 변경한 경우는 4명, 처음부터 denosumab을 사용한 경우는 3명이었다. 해당 환자 중 1년간 골다공증 치료를 받은 환자의 평균 T-score 변화량은 denosumab 시작군에서 0.1333, bisphosphonate 군에서는 0.4714, SERM 군에서는 0.525였으며, ANOVA 분석 결과 유의한 차이를 관찰할 수 없었다($p = 0.157$).

Denosumab으로 골다공증 및 골감소증을 치료한 환자군(R0→R1), 이전약으로 bisphosphonate 및 SERM을 사용한 환자군(R1→R2) 그룹들을 체질량지수를 기준으로 하여 정상, 비만 전 단계, 비만의 세 그룹으로 나누었다. 정상 체질량지수 환자 중 1년간 denosumab으로 골다공증 치료를 받은 환자의 T-score 평균 변화량은 denosumab 시작 군에서 0.325, bisphosphonate 군에서는 0.4957, SERM 군에서는 0.4로, Kruskal-Wallis 분석 결과 유의한 차이를 관찰할 수 없었다($p = 0.32$).

연령 및 체질량 분류 그룹 중 70대 및 70대를 초과하는 환자군 및 비만 전 단계 및 비만 그룹에서는 환자군의 크기가 충분하지 못해 통계 비교가 불가하였다.

Denosumab 5회 투여 환자군의 T-score 변화 비교

Denosumab을 6개월에 한번, 60mg 씩 피하 주사 치료제로 2년 6개월(2017년 7월 1일~2020년 1월 31일)까지 5회의 Denosumab을 투여받은 환자는 총 15명이었다. 15명의 환자를 역으로 추적 관찰하여 denosumab 치료 전의 T-score (R1)와 3회 치료 후 T-score (R2), 그리고 5회 치료 후 T-score (R3)를 각각 비교하여 시간에 따른 T-score 변화를 분석하였다. Denosumab의 투여 횟수가 많을 수록 T-score가 증가하는 것을 볼 수 있었으며, Pearson 상관분석 시 양의 상관관계를 확인할 수 있었다(0.3468, $p = 0.0196$) (Fig. 4). 첫 3회의 denosumab 투여 후 T-score 증가량은 추가 2회의 denosumab 투여 후 T-score 증가량보다 컸으며, 두 기간의 T-score 편차를 대응표본 t-test (paired t-test)로 비교 시 유의한 차이를 관찰할 수 있었다($p = 0.0217$). T-score는 투여가 지속될 수록 항정상태에 다다른 것으로 나타났다(Table 4).

Fig. 4. T-score versus time profile after denosumab treatment. BMI: Body Mass Index, Shaded area: 95% confidence interval of regression line

Table 4. Change of T-score after denosumab treatment

Period	R0	R1	R2
Number of Denosumab SC injection	1	3	5
T-score	-3.45±0.7	-3.00±0.5	-2.94±0.5
ΔT-score (=Ri-R0)	-	0.45	0.06

R0: examination result at treatment starting point

R1: result at first year after treatment

R2: result at second year after treatment

결론 및 고찰

여성의 골밀도는 폐경 여부에 따라 변화량에 차이가 있으며, 일반적으로 폐경 후 4~8년 간 해면골이 많은 뼈에서 급격한 골손실이 일어난 후, 느리고 지속적인 골손실이 일어나는 것으로 보고되고 있다. Denosumab은 ‘폐경 여성의 골다공증 치료’를 위한 1차 치료제로서 2019년도부터 보험 수가에 반영되어 사용되고 있다. 현재까지 Denosumab과 관련한 임상연구는, 대부분 BMD T-score -4.0~ -2.5에 이르는 환자를 대상으로 한 연구가 대부분이었다. 60~90세의 폐경 여성 7,808명의 denosumab 치료에 대한 8년간의 장기적인 안전성과 유효성을 평가 연구에서는 BMD의 평균 변화율을 요추에서 18.4%, 고관절에서 8.3%, 대퇴골 경부에서 7.8% 증가한 것으로 보고되었다.¹³⁾ 국내 임상연구(Koh *et al.*)는 135명의 폐경 후 한국인 여성 환자를 대상으로 1년간 denosumab의 안전성과 유효성을 평가하였으며, FREEDOM 연구¹³⁾와 동일하게 60~90세의 폐경 여성 중 요추와 고관절의 BMD T-score -4.0~ -2.5인 사람을 대상으로 연구하였고, 12개월 동안 denosumab을 투여받은 환자의 요추 BMD 평균 변화 백분율은 5.6%로 보고하였다. 또한 고관절,

대퇴골 경부 및 대퇴골 전자의 BMD 증가와 함께 골 표지자를 감소시킨 것으로 보고하였다.¹⁴⁾

또한 Nakamura *et al.*은 212명의 폐경 후 일본인 여성을 대상으로 1년간 denosumab을 14, 60, 100 mg의 용량 중 일본인에게 최적화된 용량을 찾는 연구를 하였으며, 80세 이상의 폐경 여성 중 요추와 고관절의 BMD T-score -3.5~ -2.5인 사람을 대상으로 연구하였고, 위약을 포함한 네 개의 군으로 나눠 실험하였다. 12개월간 denosumab 투여 후 요추 BMD 평균 변화 백분율은 14 mg denosumab 5.71%, 60 mg denosumab 6.73%, 100 mg denosumab 7.45%였다. 위약이 0.46%인 것에 비하면 세 용량의 denosumab 모두 통계적으로 유의한 변화를 보였으며, 고관절 BMD 평균 변화 백분율은 14 mg denosumab 3.29%, 60 mg 3.09%, 100 mg 3.74%, 위약 -0.61%였다. 이에 따라 일본인 대상 최적 용량으로 6개월마다 60 mg으로 보고하였으며 이 용량은 코카서스 인종 용량과 동일한 용량을 보고하였다.¹⁵⁾

본 연구에서는 T-score가 -1 미만의 환자를 대상으로 denosumab의 유효성을 평가하였다. FRAX의 주요 위험 인자인 나이, 체질량지수를 T-score의 변수로 정해 분석하였다. 연령대와 체질량지수를 각각 세 개의 분류로 나누어 T-score를 비교하였고, 세 개의 군 사이 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이 연구결과에 따라 denosumab은 BMI 기준 상 정상·비만으로 분류될 수 있는 환자군 사이에서 모두 유사한 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 기대된다. 하지만, 본 연구결과에서는 체질량지수가 낮은(low-BMI)군에 대한 비교가 되어 있지 않아 전체체질량지수에 따른 denosumab의 효과를 확인할 수는 없었다.

또한 비스포스포네이트 또는 SERM 치료를 받고 있던 환자

중 denosumab으로 변경한 환자 분석 결과, 비스포스포네이트 또는 SERM 치료 중단 후 denosumab 변경 그룹과 denosumab을 1차 치료제로 사용한 환자군 사이의 T-score 증가량은 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 판단되었다. 해당 결과는 비스포스포네이트 또는 SERM 치료 실패 그룹에서도 denosumab 투여를 통한 골밀도 증가 및 골다공증 개선을 기대할 수 있는 결과였다. 이는 이전 연구의 고려대상이 아니었던 denosumab 외 약물 사용자에게도 denosumab로의 약제 전환 유효성이 충분함을 시사한다.

본 결과를 바탕으로 denosumab은 골다공증의 1차 치료제 및 2차치료제로서 유효성을 기대할 수 있을 것이라 판단되었다. 이 연구는 2019년 denosumab의 1차 치료제 보험 등재에 따른 후향적 연구로 일개 병원에서 진행된 제한점을 가지고 있다. 또한 FRAX 지표 중 나이, BMI 등을 고려한 denosumab의 효과는 분석하였으나, 그 외 지표인 스테로이드 사용력, 흡연력 등에 대해서는 고려하지 못한 한계를 가지고 있다. 따라서 골다공증 치료효과의 장기 유효성 판단을 위한 충분한 연구 기간과 환자 수 확보를 위한 다 기관 임상연구가 필요한 한계점이 있으며, 본 연구에서 수집된 환자정보 중, 치료 시작 시점 기준 골감소증 환자가 2명으로, 나머지 골다공증 환자와의 denosumab의 효과 비교 또는 다른 1차 치료제와의 비교에 군의 크기가 충분하지 않아 골감소증에서 같은 효과를 결론짓기에는 다소 어려움이 있다. 이러한 이유로, denosumab의 골감소증 환자에 대한 효과는 추가적인 전향적 연구가 필요하다.

감사의 말씀

이 연구는 충남대학교 학술연구비에 의해 지원되었으며, 이에 감사드립니다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없습니다.

참고문헌

1. Kanis, JA. Assessment of fracture risk and its application to

- screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Who Study Group. Osteoporos Int* 1994;4(6):368-81.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785-95.
3. Yun HG, Definition and epidemiology of osteoporosis, In: Yun HG, Physician's guide for osteoporosis 2018. Seoul: Korean society for bone and mineral research, 2018: 12-90
4. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, *et al.* Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000;11(12):985-1009.
5. Kim JC, Oh MJ, Park MS, Kil MD, Kim C. Bone mineral density of Korean women and comparison of bone mineral density in pre- and postmenopausal women. *Korean J Obstet Gynecol* 1996;39(10):1905-12.
6. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23(3):279-302.
7. Lash RW, Nicholson JM, Velez L, Van Harrison R, McCort J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Prim Care* 2009; 36(1):181-98.
8. Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX. Available from <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>. Accessed July 29, 2020.
9. 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(Suppl 4):1-42.
10. Health Insurance Review & Assessment Service. Institutional Statute: insurance recognition standards July 2020. Available from <https://www.hira.or.kr>. Accessed August 26, 2020.
11. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1595-622.
12. Cavnar W.B., Trenkle J.M., N-gram-based text categorization n-gram-based text categorization, *Proc. Third Annu. Symp. Doc. Anal. Inf. Retr.* 2001:1-14.
13. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, *et al.* The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study. *Osteoporos Int* 2015;26(12):2773-83.
14. Koh JM, Chung DJ, Chung YS, *et al.* Assessment of denosumab in Korean postmenopausal women with osteoporosis: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. *Yonsei Med J* 2016;57(4):905-14.
15. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M. Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23(3):1131-40.

Supplementary Data

Table 1S. Patient Size by T-score by period

	R0	R1	R2
-2.5 < BMD ≤ -1.0	2	6	18
BMD ≤ -2.5	69	92	80
Missing value	27	0	0
Total	98	98	98

R0: examination result at treatment starting point

R1: result at first year after the initiation of treatment

R2: result at second year after the initiation of treatment

Code 1S. R script for n-gram analysis

```
#install.packages(c("wordcloud","RColorBrewer","NLP","tm","ggplot2","dplyr","tau"))
#install.packages("RWeka")
#install.packages("devtools")
# Downgrading package "tm"
#require(devtools)
#install_version("tm", version = "0.6-2", repos = "http://cran.us.r-project.org")

library(RWeka)
library(wordcloud)
library(RColorBrewer)
library(NLP)
library(tm)
library(ggplot2)
library(dplyr)
library(tau)

# Loading data from text files:
txt <- c(readLines("pubmed_abstract.txt"))
save(txt,file="sample.RData")

# Cleaning raw data=====

# words to be deleted
delete.word <- c("the", "will", "also", "that", "and", "for", "in", "is", "it", "not", "to",
  "doi", "epub", "author", "university", "pmid", "medline", "indexed", "issn", "school", "elsevier", "centre", "jbmr", "pmcid", "pmc",
  "all", "rights", "reserved", "ltd", "oak", "thousand", "department", "medicine", "hospital", "copyright",
  "spain", "australia", "france", "switzerland", "germany", "usa", "japan", "italy")
stopwords <- stopwords("en")

# cleaning
toSpace <- function(x, pattern) {gsub(pattern, " ", x)}
corpus <- Corpus(VectorSource(txt), readerControl=list(reader=readPlain, language="en_US", load=TRUE))
corpus <- tm_map(corpus, content_transformer(toSpace), "/[ @/ | $ | : | . | * | & | ! | ? | _ | - | # | " )
corpus <- tm_map(corpus, content_transformer(tolower))
corpus <- tm_map(corpus, FUN=stripWhitespace)
corpus <- tm_map(corpus, FUN=removeNumbers) # consider this factor
corpus <- tm_map(corpus, FUN=removePunctuation)
corpus <- tm_map(corpus, FUN=removeWords, stopwords)
corpus <- tm_map(corpus, FUN=removeWords, delete.word)
save(corpus,file="sample_corpus.RData")
```

Code 1S. R script for n-gram analysis

```

NGramTokenizer1 <- function(x) unlist(lapply(NLP::ngrams(words(x), 1), paste, collapse=" "), use.names=FALSE)
NGramTokenizer2 <- function(x) unlist(lapply(NLP::ngrams(words(x), 2), paste, collapse=" "), use.names=FALSE)
NGramTokenizer3 <- function(x) unlist(lapply(NLP::ngrams(words(x), 3), paste, collapse=" "), use.names=FALSE)
NGramTokenizer4 <- function(x) unlist(lapply(NLP::ngrams(words(x), 4), paste, collapse=" "), use.names=FALSE)

ng1 <- tm::TermDocumentMatrix(corpus, control=list(tokenize=NGramTokenizer1))
ng2 <- tm::TermDocumentMatrix(corpus, control=list(tokenize=NGramTokenizer2))
ng3 <- tm::TermDocumentMatrix(corpus, control=list(tokenize=NGramTokenizer3))
ng4 <- tm::TermDocumentMatrix(corpus, control=list(tokenize=NGramTokenizer4))

save(ng1,file="NGram-1.RData")
save(ng2,file="NGram-2.RData")
save(ng3,file="NGram-3.RData")
save(ng4,file="NGram-4.RData")

# DATA ANALYSIS =====
# Load N-Grams
load(file=paste("NGram-1.RData",sep=""))
load(file=paste("NGram-2.RData",sep=""))
load(file=paste("NGram-3.RData",sep=""))
load(file=paste("NGram-4.RData",sep=""))

# Plot a word cloud / histogram =====
w <- findFreqTerms(ng4, lowfreq = 10)
wf <- rowSums(as.matrix(ng4[w,]))
wf <- data.frame(trigram=names(wf), frequency=wf)
wf <- arrange(wf, desc(frequency))
df <- data.frame(wf[,c('trigram','frequency')], row.names = NULL)

df1 <- df[1:20,] # filter criteria for word cloud

wordcloud(df1$trigram, df1$frequency, random.order=F, random.color=F, colors=brewer.pal(3, "PuBu"))

df2 <- df[1:40,] # filter criteria histogram

# Plot N-gram results. Customize it before plotting

ggplot(df2, aes(x=reorder(trigram,frequency), y=frequency)) +
  geom_bar(stat= "identity") +
  coord_flip() +
  xlab("4-Gram words") +
  ylab("Frequency in the sample") +
  ggtitle("Most common 4-Grams")

```