

# 골감소증 환자에서 골절 예방치료의 필요성 연구



# 골감소증 환자에서 골절 예방 치료의 필요성 연구

2021. 12. 31



## 주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 20-004)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2020년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NA20-008, NAM21-002)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

## 연구진

### 연구책임자

김정희 서울대학교병원 내분비대사내과 부교수

윤지은 한국보건의료연구원 신의료기술평가사업본부 부연구위원

### 참여연구원

박찬미 한국보건의료연구원 연구개발본부 부연구위원

조애정 한국보건의료연구원 연구개발본부 주임연구원

박균익 한국보건의료연구원 연구개발본부 연구원

공성혜 분당서울대학교병원 내분비대사내과 조교수

김광수 서울대학교병원 융합의학과 부교수

김시현 중앙대학교 통계학과 박사과정

## 차 례

|                              |    |
|------------------------------|----|
| I. 서론                        | 1  |
| 1. 연구배경                      | 1  |
| 2. 연구의 필요성                   | 6  |
| 3. 연구 목적                     | 6  |
| II. 골감소증 환자에서 약제사용 효과 분석(1)  | 8  |
| 1. 체계적 문헌고찰 연구방법             | 8  |
| 2. 체계적 문헌고찰 연구결과             | 11 |
| III. 골감소증 환자에서 약제사용 효과 분석(2) | 32 |
| 1. 환자자료 분석 방법                | 32 |
| 2. 연구결과                      | 33 |
| IV. 골절 고위험군 선별 및 예측모형        | 37 |
| 1. 자료원                       | 37 |
| 2. 연도별 골밀도 수준 및 골절 발생 현황     | 38 |
| 3. 골절예측모형 개발을 위한 연구설계        | 41 |
| 4. 골절발생 예측모형 분석결과            | 44 |
| 5. 골절발생 고위험군 세부분석            | 52 |
| V. 전문가 의견조사                  | 60 |
| 1. 설문조사 방법                   | 60 |
| 2. 설문 결과                     | 60 |
| VI. 고찰 및 결론                  | 65 |
| 1. 결과 요약                     | 65 |
| 2. 고찰                        | 68 |
| VII. 참고문헌                    | 71 |
| VIII. 부록                     | 74 |

## 표 차례

|  |    |
|--|----|
| 표 1. 골절예측모형 종류 및 특징                        | 4  |
| 표 2. 골절예측모형 종류 및 특징                        | 5  |
| 표 3. PICO-TS 세부 내용                         | 8  |
| 표 4. 국내 전자 데이터 베이스                         | 9  |
| 표 5. 국외 전자 데이터베이스                          | 9  |
| 표 6. 문헌의 선택 및 배제 기준                        | 10 |
| 표 7. Risk of Bias 평가 도구                    | 10 |
| 표 8. 선택문헌의 특성                              | 13 |
| 표 9. 부작용 및 이상반응                            | 18 |
| 표 10. 골다공증성 골절 골절 발생률 결과                   | 20 |
| 표 11. 12개월 시점 골밀도 변화량 차이: Lumbar spine BMD | 22 |
| 표 12. 12개월 시점 골밀도 평균차이: Lumbar spine BMD   | 23 |
| 표 13. 12개월 시점 골밀도 변화량 차이 (Femoral neck)    | 23 |
| 표 14. 12개월 시점 골밀도 변화량 차이 (Total hip)       | 24 |
| 표 15. P1NP 12개월 시점에서 변화량 차이                | 27 |
| 표 16. P1NP 12개월 시점에서 두 군간의 평균 차이           | 27 |
| 표 17. BSAP 12개월 시점에서 변화량 차이                | 28 |
| 표 18. BSAP 12개월 시점에서 두 군간의 평균 차이           | 28 |
| 표 19. Osteocalcin 12개월 시점에서 변화량 차이         | 29 |
| 표 20. Osteocalcin 12개월 시점에서 두 군간의 평균 차이    | 29 |
| 표 21. sCTX 12개월 시점에서 변화량 차이                | 30 |
| 표 22. Beta-CTX 12개월 시점에서 변화량 차이            | 30 |
| 표 23. Beta-CTX 12개월 시점에서 두군간의 차이           | 31 |
| 표 24. 골감소증 환자 중 약제사용여부에 따른 대상자 기저특성        | 35 |
| 표 25. 골감소증 환자 중 약제사용군의 약제종류별 대상자 기저특성      | 36 |
| 표 26. 자료원 상세 내역                            | 37 |
| 표 27. 연도별 골밀도 수준에 따른 골감소증 환자 현황            | 38 |
| 표 28. 골밀도 수준에 따른 골절발생률(2년, 5년, 10년)        | 40 |
| 표 29. 대상자 선정/제외 기준                         | 41 |
| 표 30. 결과지표 정의                              | 42 |
| 표 31. 골절 발생에 위험 인자로 고려되는 임상적 요인            | 43 |
| 표 32. 연구대상자의 기저특성                          | 46 |
| 표 33. 변수 선택 제외 흐름도                         | 47 |



|   |    |
|---|----|
| 표 34. 골절 발생 예측모형 추정 값(모형1) .....                            | 49 |
| 표 35. 골절 발생 예측모형 추정 값(모형2) .....                            | 50 |
| 표 36. 골절 발생 예측모형 추정 값(모형3) .....                            | 51 |
| 표 37. 골밀도 수검자 중 천식환자에서 골절 발생 분석을 위한<br>연구대상자 특성 .....       | 54 |
| 표 38. 골밀도 수검자 중 천식환자에서 약제사용 여부에 따른<br>골절, 고관절 발생 .....      | 56 |
| 표 39. 골절발생 위험비(Hazard ratio)(1) .....                       | 57 |
| 표 40. 골절발생 위험비(Hazard ratio)(2) .....                       | 58 |
| 표 41. 골감소증 환자를 대상으로 골다공증 약제 치료의 필요성 .....                   | 61 |
| 표 42. 골감소증 환자 중 골다공증 약제 치료가 필요하다고<br>생각되는 환자의 비율 .....      | 61 |
| 표 43. 골감소증 환자 중 골다공증 약제로 실제 치료하는 환자의<br>비율 .....            | 62 |
| 표 44. 골감소증 환자 중 골다공증 약제 치료가 필요하다고<br>판단하는 주된 근거 .....       | 62 |
| 표 45. 치료가 필요하다고 생각되는 환자와 실제 치료를 하는<br>환자의 수 차이가 나는 이유 ..... | 63 |
| 표 46. 약제 치료를 고려할 때 현재 가장 필요하다고 생각하는<br>요소 .....             | 63 |
| 표 47. 골감소증 환자 중 골다공증 약제 치료가 필요하지 않다고<br>생각하시는 가장 큰 이유 ..... | 64 |

## 그림 차례

|   |    |
|---|----|
| 그림 1. 골감소증 환자의 비율 .....                 | 2  |
| 그림 2. 연도별 골다공증성 골절 .....                | 2  |
| 그림 3. 골밀도에 따른 골절 발생 빈도 .....            | 3  |
| 그림 4. 연구 목적 .....                       | 7  |
| 그림 5. 문헌선정 흐름도 .....                    | 12 |
| 그림 6. 비뚤림 위험 그래프 .....                  | 15 |
| 그림 7. 비뚤림 위험에 대한 평가 결과 요약 .....         | 16 |
| 그림 8. 골다공증 약제의 골절 발생을 forest plot ..... | 20 |
| 그림 9. 분석대상자 선정 흐름도 .....                | 33 |
| 그림 10. 연도별 약제 사용 패턴 .....               | 33 |
| 그림 11. 추적 기간에 따른 약제 사용 패턴 .....         | 34 |
| 그림 12. 골밀도 수준 .....                     | 39 |
| 그림 13. 골밀도 수준에 따른 골절발생 .....            | 40 |
| 그림 14. 연구대상자 선정 흐름도 .....               | 45 |
| 그림 15. 환자 선정 흐름도 .....                  | 53 |



## 요약문

### □ 연구 배경

인구 노령화에 따라 골감소증 및 골다공증의 유병률이 급격하게 증가하고 있다. 골감소증 환자는 골다공증 환자의 약 1.5~6배로 많고 현재 노인 인구의 절반 가량이 골감소증으로 추정된다. 골감소증은 뼈의 밀도 및 강도가 약해져서 부러지기 쉬운 상태를 말하는데, 이는 골 감소와 골절 증가로 이어지므로 향후에 발생할 골절을 예방하기 위해 골감소증 및 골다공증을 치료하는 것은 중요하다.

골감소증은 골의 감소와 골절 증가로 이어지므로 향후에 발생할 골절을 예방하기 위해 골감소증 및 골다공증을 치료하는 것은 중요하며, 특히 골감소증 환자에서 어떤 환자를 치료할 것인지는 중요한 과제이다. 미국과 유럽 등 대부분의 나라에서는 FRAX를 이용하고 있으며, 골밀도가 낮더라도 골절 고위험군인 환자들을 치료하고 있다. 그에 비해 국내 골다공증 약제의 급여 기준은 골밀도 점수에만 의존하고 있어 한계점이 있으며, 우리나라 골감소증 환자에서 골절 고위험군을 찾는 노력이 필요하다.

실제 노인환자에서 골절이 미치는 사회/경제적인 효과를 고려해 볼 때, 골다공증뿐만 아니라 골감소증에서 골절이 실제로 얼마나 발생하는지, 골절 발생위험 요인이 무엇인지에 대한 정확한 평가가 필요하다. 또한 골감소증 환자에서 어떤 약제로 치료하여야 하는지에 대한 근거도 아직 부족하다. 최초의 골절이 발생하기 전에 골다공증을 예방하고, 조기에 진단하고 치료하는 것이 무엇보다 중요하며, 골절 고위험군을 선별하여 선제적인 치료를 하는 것은 골절을 예방함으로써 국민 건강을 증진하고 사회경제적인 비용을 절감하는데 도움을 줄 수 있다. 먼저 국내의 골감소증 환자에서 골절이 얼마나 많이 발생하는지를 파악하고 치료 필요성을 확인하는 것이 우선되어야 하며, 치료가 필요한 고위험군을 분류하여 효과적인 치료 대상군을 정의하는 것이 필요하다. 따라서, 본 연구에서는 국내 골밀도 수준 및 골절 현황을 파악하고, 국내 골감소증 환자 중 치료가 필요한 골절 고위험군을 구분하고자 한다.

### □ 연구 목적

본 연구는 국내 골밀도 수준 현황과 골밀도 수준에 따른 골절 발생을 파악하고, 골감소증 환자에서 골절 위험요인 분석을 통해 골절예방치료의 필요성을 평가하고자 한다.

또한, 골절 고위험군 분석 및 골절예측모형 개발을 통해 골절 고위험군을 선별 및 관리하기 위한 골절예방 치료의 과학적 근거를 제시하고자 한다.

## □ 연구 방법

골감소증 환자에서 골다공증 약제치료의 효과를 분석하고자 체계적 문헌고찰 및 국내 환자자료 분석을 실시하였으며, 국내 골밀도 수준 및 골절 현황을 파악하고 골절 고위험군을 선별하기 위해 국민건강보험공단의 건강보험청구자료, 국가건강검진자료를 이용하여 후향적 코호트 연구를 실시하였다.

첫째, 골감소증 환자에서 골다공증 약제치료의 효과를 연구하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였으며, 2007년 이후 서울대학교병원을 내원하여 골밀도 검사를 받은 50세 이상 환자자료와 국민건강보험공단 자료를 연계하여 분석하였다.

둘째, 국내 골밀도수준 현황을 파악하고, 골절 빈도 및 골절의 위험인자를 분석하기 위해 2007년부터 2019년까지 건강보험공단 청구자료, 자격자료 및 생애전환기 국가건강검진 자료를 이용하여 분석하였다.

셋째, 골감소증 환자에서 골다공증 치료제 사용이 임상적으로 유용할지에 대해 대한골대사학회 및 대한내분비학회 임원진을 대상으로 전문가 의견 조사를 실시하였다.

## □ 연구 결과

### I. 골감소증 환자에서 약제 효과 분석

#### 1. 체계적 문헌고찰

국내외 5개 데이터베이스에서 검색된 문헌 3,194편 중 문헌선정제의 기준에 따라 최종 19편이 포함되었다. 전체 19편의 문헌 중 안전성에 대해 보고된 문헌은 총 15편이었으며 대부분의 문헌에서 경미한 부작용이 보고되었고, 골다공증 약제치료에 따른 유의한 부작용은 확인되지 않았다. 골다공증성 골절 발생에 대한 메타분석 결과, 골다공증 약제치료군의 골절 발생 위험이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(RR 0.64, 95% CI 0.52 - 0.79). 골밀도의 경우, 골다공증 약제치료군에서 12개월 시점 Lumbar spine, femoral neck, total hip 골밀도 변화량이 통계적으로 유의하게 더 높았다.

## 2. 국내병원 환자자료 분석

2008~2011년 골밀도 검사를 받은 50세 이상 서울대학교병원 골감소증 환자 9,331명을 대상으로 골다공증약제 사용 여부에 따라 골절 위험도를 분석하였다.

골다공증약제 약제 사용여부에 따라 골절 위험을 분석한 결과, 약제 사용군이 미사용군에 비해 골절 위험도가 높았다. 과거 골절력으로 층화 분석을 시행한 경우 골절력이 있는 경우에는 약제 사용에 따른 골절 위험도의 차이가 없었으나, 골절력이 없는 경우 약제 사용한 경우에 골절 위험도가 더 높았다.

## II. 국내 골밀도 수준 및 골절 현황 분석

생애전환기 건강검진을 받은 66세 여성의 골밀도 수준 및 골밀도 수준에 따른 골절 발생 현황을 파악하기 위해 2007년 1월 1일부터 2019년 12월 31일 생애전환기 건강검진 수검 여성의 자료 전수를 분석하였다. 2007년 이후 연도별로 골감소증 환자는 계속 증가하는 추세를 보이며 2019년 골감소증 환자는 66세 여성의 절반을 차지하였다. 골밀도 수준에 따라 골절 발생률을 분석한 결과, 골밀도 수준이 정상인 군에 비해 골감소증, 골다공증 환자군의 골절 발생률이 높았다.

## III. 골절 위험요인/고위험군 분석 및 골절 예측모형 개발

골절예측모형 개발을 위해 2008년-2009년 생애전환기 건강검진 수검자 중 골밀도 검사를 시행한 만 66세 여성을 대상으로 2019년까지 골절 발생 추적하였다. 골다공증성 골절, 고관절 골절 발생에 영향을 주는 위험요인이 조금씩 달랐으나, 최종 개발된 골절 예측모형에는 낙상, 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식, 과거골절력이 5가지 요인이 포함되었다. 개발된 골절예측모형은 전체 골다공증성 골절의 경우 훈련데이터에서 73.2%의 적합도, 검정데이터에서 72.6%의 예측력을 보였다. 고관절골절의 경우, 훈련데이터에서는 74.3%의 적합도, 검정데이터에서는 74.5%의 예측력을 보였다.

## IV. 전문가 의견조사

대한골대사학회 및 대한내분비학회 임원진을 대상으로 구조화된 설문지를 이용하여 온라인 설문조사를 실시하였으며, 총 44명의 전문가가 설문에 응답하였다.

설문에 응답한 44명의 전문가 모두 골감소증 환자에서도 골다공증 약제치료가 선택적으로 필요하다고 응답하였다. 골감소증 환자 중 골다공증 약제의 치료가 필요하지만 치료하지 못하는 이유, 실제 치료를 하는 환자 수와 차이가 나는 이유에 대해서는 주로 해

당약제가 보험급여 되지 않기 때문이라고 응답하였으며 실제 치료가 필요한 환자에게 약제를 처방하기 위해서는 보험 급여 확대가 요구된다고 응답하였다.

## □ 결론 및 정책적 제언

본 연구는 건강보험 빅데이터를 이용하여 국내 골밀도수준 및 골절 발생 현황을 파악하고 골감소증 환자에서 골절 위험요인을 분석하였다. 우리나라의 골감소증 환자는 2007년 이후 지속적으로 증가 추세이며, 2019년 기준 66세 여성의 절반이 골감소증 환자임을 확인하였다. 또한 실제로 골밀도 정상군에 비해 골감소증 환자의 골절 위험도가 더 높은 것을 확인함으로써, 정책적으로 골감소증 환자에게 적극적인 치료를 고려해할 시점이 왔음을 시사한다.

건강보험청구자료, 자격자료, 일반건강검진자료, 생애전환기 건강검진 자료를 광범위하게 이용하여 66세 골감소증 여성 환자에서 골절위험인자를 확인하고 골절 예측 모형을 구축하였다. 낙상, 흡연, 신체활동 등 사회학적인 요소 및 혈액 검사, 동반 상병 등 여러 가지 요소들 중 낙상, 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식, 과거골절력이 유의한 골절 위험 인자로 포함되었다. 본 연구에서 개발된 골절예측모형은 기존 골절 예측 모델에서 가장 중요한 인자로 꼽히는 나이 및 성별이 고정된(66세 여성) 모델임에도 불구하고 골절을 예측하는 성능이 적합도와 예측력 모두 73% 내외를 보여 골감소증 환자에서 골절 위험을 평가하는 유용한 지표로 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 66세 여성만을 대상으로 하였으므로 다른 연령대, 남성에서의 확대 적용에 대해서는 추가 연구가 필요하고, 외부 데이터에서의 실제 검증이 더 이루어지는 것이 필요하다. 이러한 한계에도 불구하고 이전 공단자료 분석에서는 확인할 수 없었던 골밀도 자료를 기반으로 하였다는 점, 실제로는 매우 중요한 골절위험인자이나 FRAX에 포함되어 있지 않은 낙상이 골절위험모델로 실제로 포함했다는 점은 본 연구의 가장 큰 강점이다.

골감소증 환자에서 치료가 추가적인 효과가 있을 것인가에 대한 질문에 답하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 총 19편의 최종 선택된 논문을 바탕으로 시행한 메타 분석에서, 골감소증 환자에게 골다공증 약제로 치료한 경우 골절 발생 위험이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮음을 확인하였다. 또한 척추 및 고관절 골밀도가 유의하게 증가하였음을 확인할 수 있었다. 이를 통해 실제 골감소증 환자에서도 골다공증 약제를 사용하였을 때 추가적인 골절 감소 위험 및 골밀도 증가 효과가 있음을 확인하였다. 실제 서울대학교병원의 골감소증 환자를 대상으로 약제 사용군과 미사용군을 후향적으로 비교하였을 때에는 메타분석에서의 결과와 달리 약제 사용군에서 골절 위험도가 더 높은 것

을 확인할 수 있었다. 그 원인으로는, 실제 임상에서는 골감소증인 환자 중에서 골절 위험도가 높을 것으로 의학적으로 판단되는 환자에게 약제를 쓰기 때문인 것으로 판단되는데, 실제로 약제 미사용군에 비해 약제 사용군이 유의하게 골밀도가 낮은 환자군이며, 과거골절력 빈도가 높았다. 또한 골밀도를 보정하더라도, 낙상력, 기저질환 등 보정하기 어려운 다양한 골절에 위험을 미치는 인자들에 의한 영향으로 무작위비교군 연구와는 달리 결과가 나온 것으로 판단된다. 하지만, 이러한 결과는 골감소증 환자 중에서도 골절의 위험도가 높은 환자군이 존재하며, 이들 환자에서는 약제를 사용한 상태임에도 불구하고 골절의 위험도가 높았음을 확인할 수 있었다. 골감소증 환자 중에서도 골절 고위험군은 임상현장에서 적절한 치료시점을 놓치지 않고 적극적인 치료를 고려하는 것이 필요하겠다.

대한내분비학회, 대한골대사학회를 대상으로 실시한 전문가 의견조사 결과에서도 골감소증 환자에서 적극적인 치료가 필요하나 보험 등 실제 처방하는 환자의 수는 적다고 응답한 전문가의 수가 많았다. 나아가서, 실제 처방을 더 적극적으로 하기 위해서 가장 필요한 점이 보험 급여의 확대라고 다수의 전문가들이 공감대를 형성하였다.

골감소증 환자에서 어떤 환자를 치료할 것인지는 중요한 과제로, 골밀도가 골다공증 수준으로 낮지 않더라도 골절 고위험군인 환자들을 선별하여 치료하는 것이 필요하다. 본 연구 결과를 바탕으로 향후에는 골감소증 환자 중 골절의 고위험군에 대해서는 좀 더 적극적인 치료가 가능해 질 수 있는 정책적 변화가 있기를 기대한다. 추가적으로, 골감소증 환자에서 약물치료효과에 대한 재정영향 분석 또는 비용효과분석 등 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

종합적으로, 본 연구는 골절 위험의 사각지대에 있는 국내 골감소증 환자에서 높은 골절 발생률을 확인하였고 국내 골감소증 환자, 특히 골절 발생 위험이 가장 높은 고령 여성에서의 주요 골절 위험인자를 포함하는 골절 예측 모형을 개발하였다. 본 연구 결과는 향후 전문가들이 골감소증 환자에서의 골다공증약제 투약 여부를 결정하는 임상진료지침에 중요한 근거로 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

## 주요어

골감소증, 골다공증 약제, 골절, 골밀도, 예측모형





## Abstract

### □ Background

The prevalence of osteopenia and osteoporosis is rising sharply, with that of osteopenia being approximately 1.5 to 6 times higher than that of osteoporosis, and with an estimated half of the current older adult population suffering from osteopenia. Osteopenia refers to a state of reduced bone mineral density (BMD), bone mass, and strength that leads to a high fracture risk. Treating osteopenia and osteoporosis is therefore vital to prevent potential fractures.

Identifying the indications for osteoporotic treatment among patients with osteopenia is crucial. Most countries, such as the United States and European countries, use the fracture risk assessment tool (FRAX) and treat patients with a high fracture risk even if they have low BMD. In contrast, Korea's medical coverage for osteoporosis is solely dependent on BMD, regardless of clinical risk factors for fractures among patients with osteopenia.

Fractures due to osteoporosis in the elderly have a significant socioeconomic impact. In addition, considering there is insufficient evidence as to which drugs are effective in treating people with osteopenia, accurately assessing the incidence and risk factors for fractures among patients with osteopenia and osteoporosis is essential to prepare preventative care. Preemptively treating patients with a high fracture risk could promote public health while cutting socioeconomic costs. Such preventative measures first require an understanding of the incidence of fracture in the osteopenia population in Korea and identifying their treatment needs, followed by categorizing at-risk groups to define indications for treatment. Thus, this study aimed to examine the epidemiology of BMD and fractures in Korea and to identify patients with osteopenia with a high fracture risk who require preventative treatment.

## □ Aim

The aim of this study was to examine BMD and its association with fracture incidence in Korea. Additionally, we sought to identify and analyze fracture risk factors among patients with osteopenia to develop a fracture prediction model, which could be used to inform future screening and fracture prevention practices.

## □ Methods

First, we performed a systematic review and meta-analysis to investigate the effectiveness of anti-osteoporotic medications in patients with osteopenia.

Second, we conducted a retrospective cohort study using NHIS claims data and the national health examination data at 2007–2019 to examine the epidemiology of BMD in Korea, the incidence of fracture and its association with BMD, and fracture risk factors. The association between anti-osteoporotic medication use and fractures was analyzed in 9,331 patients (age  $\geq$  50 years) with osteopenia who underwent bone density testing at the Seoul National University Hospital between 2008 and 2011. A cohort was constructed using data from 66-year-old women who underwent medical examinations between 2008 and 2019, and fracture incidence and fracture risk factors were analyzed. In addition, We developed a fracture prediction model using the cohort.

Third, we conducted a survey among experts, namely the management team at the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Endocrine Society about the clinical utility of anti-osteoporotic medications in patients with osteopenia.

## □ Results

### I. Effectiveness of anti-osteoporotic medications in patients with osteopenia

## **1. Systematic review**

Of 3,194 search results in five Korean and overseas databases, a total of 19 studies were included per the inclusion and exclusion criteria. Fifteen studies reported data on safety, with most reporting mild side effects and no cases of serious adverse reactions from the use of anti-osteoporotic medications. A meta-analysis of the incidence of osteoporotic fractures revealed that the risk for fractures was statistically significantly lower in patients using anti-osteoporotic medications than in untreated patients (RR 0.64, 95% CI 0.52-0.79). Compared with the untreated group, the rate of change in BMD in the lumbar spine, femoral neck, and total hip at 12 months was statistically significantly higher in the anti-osteoporotic medication group.

## **2. Patient data from Korean hospitals**

Overall, fracture risk was higher in patients treated with anti-osteoporotic medications than in untreated patients. In an analysis stratified by fracture history, among patients with a history of fracture, the risk of fracture was not significantly influenced by the use of medication, but among patients with no history of fracture, the fracture risk was higher in the anti-osteoporotic medication group.

## **II. Epidemiology of BMD and fractures in Korea**

Since 2007, the prevalence of osteopenia has consistently risen year by year, reaching approximately 50% of all women aged 66 years in 2019. The incidence of fractures was higher in the osteopenia and osteoporosis group than in the normal BMD group.

## **III. Analysis of fracture risk factors/at-risk patient groups and development of fracture prediction model**

While the risk factors for osteoporotic fracture and hip fracture differed slightly, the finalized fracture prediction model comprised five factors (falls,

diabetes mellitus, cerebrovascular disease, asthma, and fracture history). The developed fracture prediction model demonstrated a 73.2% fit with the training data and 72.6% predictive power with the test data for all osteoporotic fractures. For hip fractures, the model had a 74.3% fit with training data and 74.5% predictive power with test data.

#### **IV. Expert survey**

All 44 experts who completed our survey stated that anti-osteoporotic medications are selectively indicated for patients with osteopenia. The experts pinpointed the lack of health insurance coverage as the primary barrier to patients acquiring indicated anti-osteoporotic medications and the reason for the discrepancy between those requiring and those receiving this medication, and suggested that health insurance coverage must be expanded to allow the prescription of these medications to patients in whom they are indicated.

#### **□ Conclusion and policy recommendations**

This study examined the epidemiology of BMD and fracture rates in Korea and identified fracture risk factors in patients with osteopenia using health insurance big data. The prevalence of osteopenia in Korea has been continuously on the rise since 2007, with approximately half of all women aged 66 years being identified as having osteopenia in 2019. Furthermore, our results showed that the fracture risk was higher among patients with osteopenia than in those with normal BMD, highlighting the importance of implementing policies to promote the consideration of active treatment for patients with osteopenia.

We identified fracture risk factors in women aged 66 years with osteopenia using an extensive review of health insurance claims data, eligibility data, general health examination data, and turning point health examination data and established a fracture prediction model accordingly. After evaluating various factors such as falls, smoking, physical activity,

laboratory results, and comorbidities, we included falls, diabetes mellitus, cerebrovascular disease, asthma, and fracture history as the significant risk factors for fractures. The fracture prediction model developed in this study featured a high fit and predictive power of approximately 73% despite being adjusted for age (66 years) and sex (female)—the two most critical factors in existing fracture prediction models—and thus is expected to serve as a useful tool for predicting fracture risk in patients with osteopenia. Because we only studied women aged 66 years, the applicability of the model to other age groups and male populations must be analyzed in follow-up studies, and the model should be verified using external data. Despite these limitations, the greatest strength of this study is that we used BMD data, which is not available in existing NHIS data, and that falls, a component neglected in the FRAX despite being a key fracture risk factor, was included in the fracture risk model.

Our meta-analysis of 19 studies confirmed that the risk of fracture is statistically significantly lower among patients with osteopenia who have been treated with anti-osteoporotic medications than in untreated patients. Furthermore, BMD in the spine and hips was significantly increased in patients treated with anti-osteoporotic medication. These results confirm that using anti-osteoporotic medications reduces fracture risk and increases BMD in patients with osteopenia. Our retrospective comparison of patients with osteopenia receiving and not receiving anti-osteoporotic medication at the Seoul National University Hospital showed a higher fracture risk in the anti-osteoporotic medication group, contradicting the results of our meta-analysis. This may be attributable to the fact that in clinical practice, anti-osteoporotic medications are only prescribed to patients with osteopenia who are clinically suspected to have a high fracture risk. In support of this hypothesis, the patient group receiving medication showed a significantly lower BMD and a higher rate of past fractures. In addition, the discrepancy may also be due to various factors that affect fracture risk but are difficult to adjust for, such as falls history and pre-existing conditions. However,

these results suggest that a subset of patients show a higher risk of fracture even among the osteopenia population, and even with the use of anti-osteoporotic medications. Ensuring timely preventative treatment of these patients is crucial in a clinical setting.

A questionnaire survey of experts of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Endocrine Society showed that many experts recognize the need for aggressive treatment in patients with osteopenia, but that the number of anti-osteoporotic medication prescriptions is low, largely due to inadequate insurance coverage. Moreover, many experts agreed on the pressing need to expand insurance coverage to facilitate access to these essential medications.

Identifying the specific indications for treatment among patients with osteopenia is an essential task, and it is important to identify and treat patients at a high fracture risk even if their BMD is not as low as that in osteoporosis. Based on our findings, we hope that policies that enable more aggressive treatment for patients with osteopenia and high fracture risk are implemented in the future. Additionally, subsequent studies should also analyze the economic impact and cost-effectiveness of pharmacological treatment for patients with osteopenia.

In summary, this study found a high incidence of fracture among patients with osteopenia in Korea and developed a fracture prediction model comprising the key risk factors for fractures in patients with osteopenia, particularly older women, who have the highest risk of fracture. The results of this study will be useful in developing clinical practice guidelines by offering evidence for the indications for anti-osteoporotic medications in patients with osteopenia.

### **Key words**

Osteopenia, anti-osteoporotic medications, fracture, bone mineral density, prediction model



## 1. 연구배경

### 1.1. 골감소증 및 골절

#### 가. 질환의 특성 및 현황

골감소증은 뼈의 밀도/강도가 약해져서 부러지기 쉬운 상태를 말하는 질환으로 가장 흔한 골 질환으로, 이런 변화는 골 강도 감소와 골절 증가로 이어진다. 골다공증 유병률은 50-59세 여성의 4%에서부터 80세 이상의 여성에서는 최대 52%까지 증가한다. 한 연구에 따르면, 대퇴골절 및 척추 골절은 골다공증 여성의 각각 28%, 25%에서 발생한다고 보고되었다.

골감소증 및 골다공증을 치료하는 가장 주된 이유는, 향후에 발생할 골절을 예방하기 위해서이다. 전세계적으로 노령화가 급격히 진행됨에 따라 골감소증 및 골다공증의 유병률이 급격히 증가하고 있다. 2008-2009년 국민건강영양조사에는 50세 이상의 성인 골감소증 유병률이 남성 46.8%, 여성 48.9%로 매우 높았으며, 노령화가 진행되면서 이 비율은 더 증가할 예정이다. 특히 골감소증의 경우 현재 노령인구의 거의 절반으로 추정된다. 현재 사회적인 문제가 되는 부분은 높은 골절 빈도로, 고관절 골절의 빈도가 점차 증가하고 있어 이로 인한 사회/경제적인 부담이 급격히 증가 추세이다.

골다공증성 골절은 신체의 균형을 무너뜨리면서 생명까지 위협하는 중증도 높은 질환이다. 2020년 기준 국내 골다공증 환자수는 100만명을 넘어섰으며 특히 노년층에 발생하는 골다공증성 골절의 경우 사망률이 최대 17%에 달하는 것으로 보고된 바 있다. 한국의 65세 이상의 인구는 점점 증가하고 있으며, 2000년에는 노인인구가 전체 인구의 7%이상인 고령화 사회, 2018년에는 전체 인구의 14% 이상으로 고령 사회, 2026년에는 노인 인구가 전체의 20%에 이르면서 초고령 사회에 이를 것으로 예상된다. 노령화가 진



행하면서 골감소증을 갖고 있는 인구도 급속히 증가하고 있다. 2008-2009년 국민건강 영양조사에 따르면 50세 이상의 성인 골감소증 유병률이 남성 46.8%, 여성 48.9%로 매우 높았으며, 노령화가 진행되면서 이 비율은 더 증가할 예정이다.

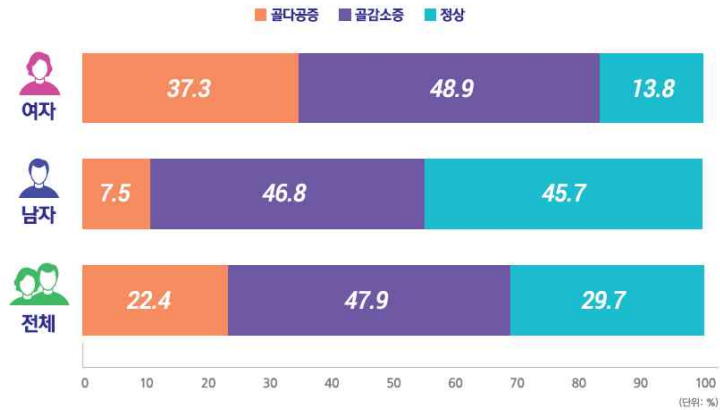


그림 1. 골감소증 환자의 비율

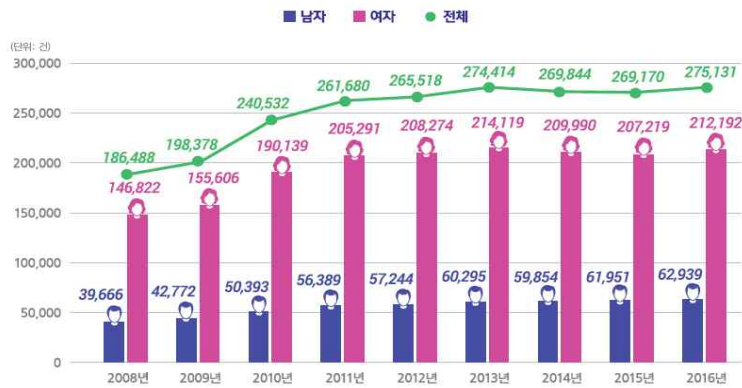


그림 2. 연도별 골다공증성 골절

특히, 골감소증의 경우 현재 노인인구의 절반 가량으로 추정된다. 현재 사회적인 문제가 되는 부분은 골절 빈도의 지속적인 증가이며, 고관절 골절의 빈도가 점차 증가하고 있어 이로 인한 사회/경제적인 부담이 급격히 증가하는 추세이다. 골밀도는 신체 노화에 따라 지속적으로 자연 감소하기 때문에 골다공증 골절을 예방하기 위해서는 건강한 생활

관리와 지속적인 치료가 매우 중요하다. 특히 우수한 골다공증 첨단신약들이 개발되면서, 골다공증도 장기간 안전하게 관리할 수 있는 질환이 되었다. 골감소증 환자에서 골절 위험요인을 예측하여 예방하는 일은 매우 중요하다.

#### 나. 골감소증 환자에서 골절 발생

미국의 한 연구에서 골다공증성 골절이 발생하는 환자의 82%가 골밀도 상에서는 골감소증 환자라는 보고가 있었다. 다른 연구에서도, 골감소증 환자는 골밀도가 정상인 환자들에 비해 골절 위험도가 73% 높음을 보고한 바 있다(Ethel SS et al., Arch Intern Med, 2004). 즉, 골밀도 T점수가 -2.5 미만인 환자들만 치료하는 것은 실제 골절이 발생할 확률이 높은 많은 환자들을 치료하지 못하고 있다는 것이다. 골감소증 환자가 골다공증 환자의 약 1.5~6배로 환자수가 더 많고, 이로 인해 실제로 대부분의 골절은 골감소증 환자에서 일어나기 때문에 골감소증 환자에서의 골절 발생은 중요한 이슈이다. 그러므로 골밀도 점수만을 기준으로 골감소증 환자를 치료하지 않는 것은 골절 위험이 있는 대부분의 환자들을 놓칠 수 있음을 의미한다.

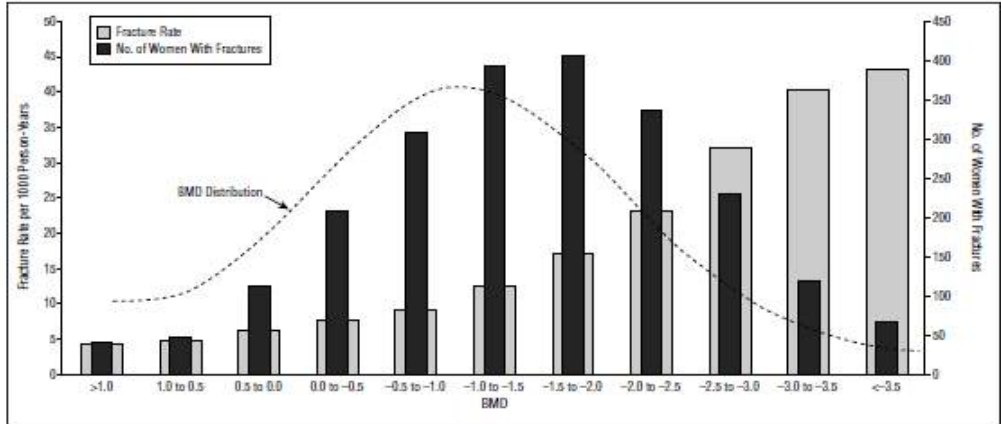


그림 3. 골밀도에 따른 골절 발생 빈도

#### 다. 골절 위험이 높은 골감소증 환자들의 선별

현재 국내에서는 골밀도 상 T점수가 -2.5 이하로 확실히 골다공증으로 진단을 받았거나, 골다공증성 골절이 있는 경우에만 골절 예방을 위한 적극적인 약제 투약이 보험급여가 되고 있어 실제 골절 위험이 있는 많은 환자들이 치료를 받고 있지 못하는 실정이다.

골밀도 정보가 없더라도, 혹은 골밀도가 골다공증 정도까지 낮지 않더라도 골절의 위험도가 높은 환자들에서는 골다공증에 대한 약제의 사용이 필요할 수 있다는 연구 결과들이 보고되어 왔다. 특히 기저 질환, 스테로이드 등의 약제 투여 유무, 골절 경험, 골절 가족력 등은 잘 알려진 위험인자이다. 이러한 위험인자들을 계산하여 미리 골절 고위험군을 선별하는 방법들이 몇 가지 제시되어 왔다. 골절 고위험군을 선별하는 방법으로는 FRAX 점수, Q fracture algorithm, Garvan Fracture Risk Calculator 등이 있으며, 가장 대표적으로, FRAX 점수를 이용하여 골절 발생위험을 예측하는 모델이 있다. 미국이나 유럽의 경우 FRAX라는 골절 위험도 계산법에 의해 10년 고관절 골절 위험도가 3% 이상이거나, 골다공증성 골절 위험이 20% 이상인 경우 골절 예방 약제를 사용할 것을 권고하고 있다. FRAX 점수는 나이, 성별, 체중, 신장, 기저 질환, 사회력(흡연, 음주), 가족력, 약제사용, 고관절 골밀도(골밀도는 포함하지 않아도 계산 가능)가 포함되며, 전 세계적으로 가장 널리 사용되는 골절 위험도 계산식이다. 한국에서는 국민건강보험공단 데이터를 이용하여 골절위험도를 예측하는 KFRS(Korean Fracture Risk Score)을 만들었는데, 이는 골밀도 정보 없이 9개의 항목으로 골절 위험도를 예측한 바 있다. 이와 같은 다양한 골절 예측 모델을 검증하여 우리나라에서 골절 고위험군인 골감소증 환자를 찾는 노력이 필요하다.

표 1. 골절예측모형 종류 및 특징

| 골절 예측 모형 종류                     | 특징   |
|---------------------------------|--|
| FRAX                            | 미국과 유럽에서 골다공증 약제 처방 기준으로 사용됨. 골밀도가 계산식에 포함되지만, 골밀도 없이도 계산 가능 |
| Q fracture algorithm            | 골밀도가 계산식에 없고 기저질환이 중요함                                       |
| Garvan Fracture Risk Calculator | 나이, 성별, 골절력, 낙상력, 골밀도 5개 변수만으로 예측                            |
| KFRS                            | 골밀도 없이 9개의 변수로 골절 위험도 예측<br>국내 모델                            |

### 라. 골감소증 환자에서 골다공증 약제 치료의 효용성

최근 골밀도보다 절대 골절 위험도의 중요성이 강조되면서 관련 연구가 시행되고 있다. 골감소증 환자에서 어떤 약제로 치료할 지에 대해서는 근거는 아직 부족한 실정이다. 먼저 국내의 골감소증 환자에서 골절이 얼마나 많이 발생하는지를 파악하고 치료 필요성을 확인하는 것이 우선되어야 한다. 골감소증 환자에서 골다공증 약제 치료 효과에 대한 연구를 간략히 요약하면 다음과 같다.

### 1) 비스포스네이트(Bisphosphonate)

- 졸레드론산(Zoledronate): 골다공증 약제 중 졸레드론산을 골감소증 여성에서 18개월 간격으로 6년간 사용하였을 때 골다공증성 골절의 위험도를 37% 감소시킨다는 연구결과가 최근 2018년 NEJM에 보고되었다(N Engl J Med, 2018).
- 리제드론산(Risedronate): 리제드론산(Risedronate)의 3상 연구 4가지를 골감소증 환자들을 대상으로 재분석해 보았을 때, 1.5년에서 3년을 사용한 경우 위약군에 비해 골절의 위험도가 73% 까지 감소시킨다는 연구 결과를 발표한 바 있다 (Osteoporos Int, 2008).
- 알렌드론산(Alendronate): 골감소증 환자만을 대상으로 알렌드론산이 골절 예방에 효과가 있는지를 보고한 연구는 없다.

### 2) 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective estrogen receptor modifier, SERM)

- 다른 약제들과 마찬가지로, 골감소증 여성만을 대상으로 한 연구는 드물다. 2003년 발표된 골감소증/골다공증 여성을 대상으로 시행한 랄록시펜(Raloxifene) 치료 연구에서, 3년간 치료하였을 때 골감소증 여성의 척추 골절 위험도를 47% 감소시킨다는 것을 보고하였다(Bone, 2003). 다른 약제인 바제독시펜(Bazedoxifene)의 경우 골감소증에 대해서 효과가 보고된 연구는 아직 없다.

### 3) 데노수맵(Denosumab)

- 골감소증 환자에서 골절 감소 효과는 보고된 바 없으며 일반인이 아닌 aromatase inhibitor를 사용한 유방암 환자에서 골감소증이 있는 경우 데노수맵을 사용하였을 때 요추 및 대퇴부의 골밀도가 유의하게 증가함을 보고한 바 있다.

### 4) 테리파라타이드(Teriparatide)

- 약제 특성 상(자가주사제제, 사용 기한 제한 등) 심한 골다공증 환자에서만 연구되어 왔다.

표 2. 골절예측모형 종류 및 특징

| 골절 예측 모형 종류                     | 특징   |
|---------------------------------|--|
| FRAX                            | 미국과 유럽에서 골다공증 약제 처방 기준으로 사용됨. 골밀도가 계산식에 포함되지만, 골밀도 없이도 계산 가능 |
| Q Fracture                      | 골밀도가 계산식에 없고 기저질환이 중요함                                       |
| Garvan Fracture Risk Calculator | 나이, 성별, 골절력, 낙상력, 골밀도 5개 변수만으로 예측                            |
| KFRS                            | 골밀도 없이 9개의 변수로 골절 위험도 예측<br>국내 모델                            |

## 2. 연구의 필요성

골감소증 환자에서 어떤 환자를 치료할 것인지는 중요한 과제로, 미국과 유럽 등 대부분의 나라에서는 FRAX를 이용하여 골밀도 결과가 골다공증이 아니더라도 골절 고위험군인 환자들을 치료하고 있다. 그에 비해 국내 골다공증 약제의 급여 기준은 골밀도 점수에만 의존하고 있어 한계점이 있다. 다양한 골절 예측 모델을 검증하여 우리나라 골감소증 환자에서 골절 고위험군을 찾는 노력이 필요하다.

현재 국내 골밀도 수준의 현황은 어떠한지, 골감소증 환자에서 얼마나 골절이 발생하는지, 골절 위험이 높은 대상군은 어떠한 요인을 갖고 있는 대상인지에 대한 연구가 부족하다. 실제 노인환자에서 골절이 미치는 사회/경제적인 효과를 고려해 볼 때, 골다공증 뿐만 아니라 골감소증에서 골절이 실제로 얼마나 발생하는지, 골절 발생위험 요인이 무엇인지에 대한 정확한 평가가 필요하다. 또한 골감소증 환자에서 어떤 약제로 치료하여야 하는지에 대한 근거도 아직 부족하다. 최초의 골절이 발생하기 전에 골다공증을 예방하고, 조기에 진단하고 치료하는 것이 무엇보다 중요하며, 골절 고위험군을 선별하여 선제적인 치료를 하는 것은 골절을 예방함으로써 국민 건강을 증진하고 사회경제적인 비용을 절감하는데 도움을 줄 수 있다. 먼저 국내의 골감소증 환자에서 골절이 얼마나 많이 발생하는지를 파악하고 치료 필요성을 확인하는 것이 우선되어야 하며, 치료가 필요한 고위험군을 분류하여 효과적인 치료 대상군을 정의하는 것이 필요하다. 최근 국내 건강보험 빅데이터 자료를 통해 골밀도 자료 분석이 가능해 지면서 좀 더 정확한 골감소증 환자의 유병률과 골절 위험도를 분석할 수 있게 되었다. 이를 통해 국내 골밀도 수준 및 골절 현황을 파악하고, 국내 골감소증 환자 중 치료가 필요한 골절 고위험군을 구분하고자 한다.

## 3. 연구 목적

본 연구는 국내 환자를 대상으로 골감소증 환자의 골절 현황 파악 및 위험인자 분석을 통해 골절예방치료의 필요성을 평가하고, 골절 고위험군을 선별 및 관리하기 위한 골절 예방 치료의 과학적 근거를 제시하고자 한다. 구체적인 연구 목표는 다음과 같다.

- 체계적 문헌고찰(Systematic review) 및 국내 환자자료 분석을 통해 골감소증 환자에서 골다공증 치료의 효과를 종합 분석한다.

- 국민 건강보험공단 건강보험 청구 빅데이터를 이용하여 국내 골밀도수준 현황과 골감소증 환자에서 골절 빈도 및 골절의 위험인자를 분석한다.
- 골감소증 환자에서 골다공증 치료제 사용이 임상적으로 유용할지에 대해서 전문가 의견 조사를 실시한다.

### 골감소증 환자에서 골절 예방 치료의 필요성

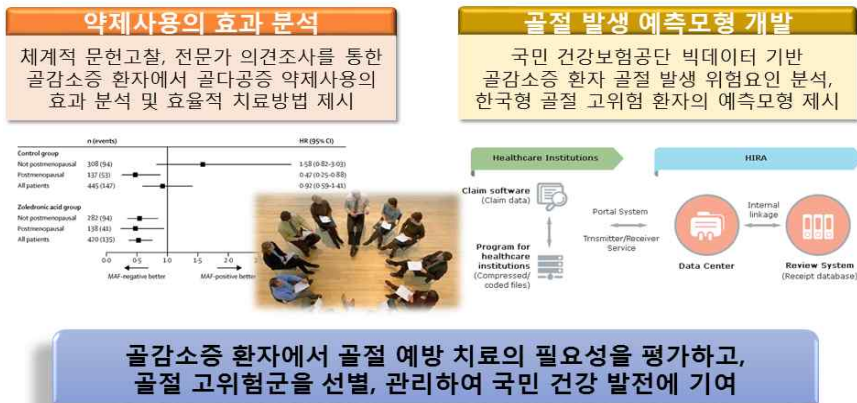


그림 4. 연구 목적

# II

## 골감소증 환자에서 약제사용 효과 분석(1)

### 1. 체계적 문헌고찰 연구방법

골감소증 환자에서 골다공증 약제치료의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

#### 1.1. PICO-T(timing)S(study design)

본 연구의 핵심질문은 ‘골감소증 환자에서 골다공증 약제치료는 안전하고 유효한가?’ 이고, 핵심질문의 대상환자, 중재검사, 비교검사, 의료결과에 대해 아래와 같이 선정하였으며, 각 구성요소에 따른 세부사항은 표 3와 같다.

표 3. PICO-TS 세부 내용

| 구분                  | 세부내용                  |  |
|---------------------|-----------------------|--|
| Patients (대상 환자)    | 골감소증 환자               |  |
| Intervention (중재법)  | 골다공증 약제               |  |
| Comparators (비교치료법) | No treatment, Placebo |  |
| Outcomes (결과변수)     | 안전성<br>- 합병증 및 이상반응   | 유효성<br>- 골절<br>- 골밀도 변화<br>- 골전환율(bone turnover markers) |
| Time (추적기간)         | 제한하지 않음               |  |
| Study type (연구유형)   | 무작위배정 임상시험(RCT)       |  |

#### 1.2. 문헌검색

##### 가. 국내

국내 데이터베이스는 아래의 2개 검색엔진을 이용하였다(표 4).

표 4. 국내 전자 데이터 베이스

| 검색DB                 | 웹주소   |
|----------------------|---|
| KoreaMed             | <a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>     |
| 의학논문데이터베이스검색(KMBASE) | <a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a> |

## 나. 국외

국외 데이터베이스는 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하였다. 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다.

표 5. 국외 전자 데이터베이스

| 검색DB                      | 웹주소   |
|---------------------------|---|
| Ovid MEDLINE              | <a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>             |
| Ovid EMBASE               | <a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>             |
| Cochrane Library database | <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> |

## 다. 문헌검색 기간 및 출판 언어

문헌 검색기간은 제한하지 않았으며, 언어는 한국어나 영어로 기술된 문헌을 포함하였다.

### 1.3. 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하였고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 6과 같다.



표 6. 문헌의 선택 및 배제 기준

| 선택기준(inclusion criteria)   | 배제기준(exclusion criteria)  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 골감소증 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>• 골다공증 약제치료에 대한 연구</li> <li>• 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies)</li> <li>• 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc)</li> <li>• 무작위배정임상시험 연구가 아닌 경우</li> </ul> |

### 1.4. 비뚤림 위험 평가

무작위 임상시험 연구(Randomized studies)의 질평가는 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al 2011)

무작위 임상시험 연구에서 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 Risk of Bias 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단하였다.

문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 표 7과 같다.

표 7. Risk of Bias 평가 도구

| 비뚤림 유형                       | Cochrane RoB 평가항목   | 평가 결과       |
|------------------------------|---|-------------|
| 선택 비뚤림<br>(Selection bias)   | 무작위배정 순서생성 (Sequence generation)<br>배정은폐 (Allocation concealment) |             |
| 실행 비뚤림<br>(Performance bias) | 눈가림 수행 (Blinding of participants, personnel)                      |             |
| 결과확인 비뚤림<br>(Detection bias) | 결과 평가에 대한 눈가림 수행(Blinding of outcome assessment)                  | 낮음          |
| 탈락 비뚤림<br>(Attrition bias)   | 불완전한 결과자료 (Incomplete outcome data)                               | /불확실<br>/높음 |
| 보고 비뚤림<br>(Reporting bias)   | 선택적 결과보고 (Selective outcome reporting)                            |             |
| 기타 비뚤림<br>(Other bias)       | 기타 잠재적 비뚤림 (Other bias) : Industrial funding source               |             |

## 1.5. 자료추출

평가에 포함된 문헌들의 추출은 평가에 필요한 모든 자료를 빠짐없이 추출하기 위하여 우선 기본서식을 작성하여 시범적으로 수행하였다.

두 명의 평가자가 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 각각 독립적으로 자료를 추출하였으며, 이후 실무 회의를 통해 나타난 문제점을 토의하고 재차 자료 추출 과정을 수행하였다.

주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 중재 약물, 비교 약물, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

## 1.6. 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 보고하였다.

통계적 분석은 RevMan 5.3을 이용하였으며, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의 수준 5%에서 판단하였다.

# 2. 체계적 문헌고찰 연구결과

## 2.1. 문헌선정 개요

국내외 문헌 데이터베이스에서 검색된 문헌은 총 3,194편(국외문헌 2,861편, 국내 333편)이었다. 이 중 중복 문헌 693편을 제외한 2,501편을 대상으로 1차 제목 및 초록 검토과정을 거쳤으며, 2차 원문 176편을 확인하여 157편의 문헌이 배제되었다.

최종적으로 선정기준에 따라 평가에 선택된 문헌은 총 19편이었으며(국내 0, 국외 19), 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록]에 자세히 기술하였다.

동일한 임상시험번호를 가지고 있는 문헌은 연구대상자가 중복되거나 동일한 결과를 보고하고 있는 경우에 가장 최신의 문헌을 선택하였다.

결과보고 시점이 다양한 경우 12개월 시점 결과를 요약표에 제시하고 기타 시점에 대해서는 부록으로 제시하였다. 또한 약제별 용량이 다양한 경우 해당약제별 기준 용량(예,

zoledronate 5mg) 에 대해 요약표에 제시하고 기타 용량은 부록으로 제시하였다.

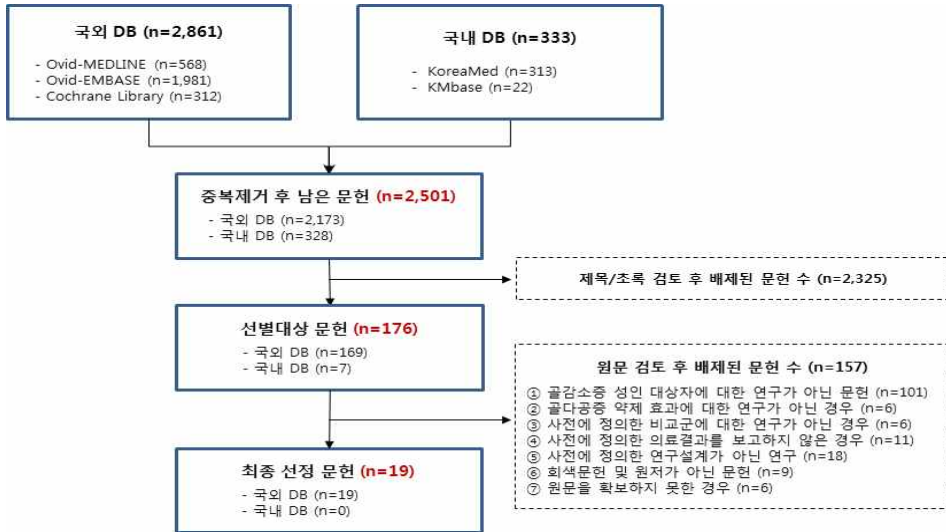


그림 5. 문헌선정 흐름도

## 2.2. 선택문헌의 특성

동 기술의 평가에 선택된 문헌은 총 19편으로 모두 무작위배정 임상시험연구(RCT) 이었다. 선택된 문헌은 표 8에 출판연도의 역순 및 제1자의 알파벳 순으로 기준으로 구분하여 제시하였다.

모든 문헌은 골감소증 환자를 대상으로 대부분 폐경후 골감소증 여성을 대상으로 수행하였으며, 연구국가는 평가에 선택된 19편 중 16편이 유럽국가의 문헌이었다. 중재군의 약제는 zoledronate가 8편으로 가장 많았으며, 비교군은 위약 또는 무처치(no treatment) 군이었다.

표 8. 선택문헌의 특성

| 연<br>번 | Ref<br>ID | 제1저자      | 출판<br>연도 | 연구국가 | 연구<br>설계 | 대상환자            | N(T/C)                  | 중재치료                 | 비교치료         | 안전성                     | 유효성           | Trial no.           |
|--------|-----------|-----------|----------|------|----------|-----------------|-------------------------|----------------------|--------------|-------------------------|---------------|---------------------|
| 1      | 32        | Reid      | 2018     | 뉴질랜드 | RCT      | 65세 이상 폐경기 여성   | 2000<br>(1000/<br>1000) | zoledronate          | 위약           | 심방세동, 암, 급성혈관질환         | 골절            | ACTRN12609000593235 |
| 2      | 58        | Grey      | 2017     | 뉴질랜드 | RCT      | 폐경 후 5년 이상 여성   | 152<br>(118/34)         | zoledronate          | 위약           | -                       | 골밀도, 골전환율     | ACTRN12607000576426 |
| 3      | 76        | Naylor    | 2016     | 영국   | RCT      | 50-80세 폐경기 여성   | 44<br>(21/23)           | raloxifene + calcium | no treatment | -                       | 골밀도, 골전환율     | NR                  |
| 4      | 197       | Grey      | 2014     | 뉴질랜드 | RCT      | 폐경기 여성          | 180<br>(135/45)         | zoledronate          | 위약           | 턱골괴사, 비정형골관절골절, 흉채염, 골절 | 골밀도, 골전환율     | ACTRN12607000576426 |
| 5      | 223       | Frost     | 2013     | 영국   | RCT      | 폐경기 여성          | 27<br>(13/14)           | teriparatide         | 위약           | -                       | 골밀도, 골전환율     | NR                  |
| 6      | 231       | Chapurlat | 2013     | 프랑스  | RCT      | 보행 가능한 폐경기 여성   | 149<br>(72/77)          | bonviva              | 위약           | 요통, 관절통, 기관지염           | 골밀도           | NR                  |
| 7      | 246       | Grey      | 2012     | 뉴질랜드 | RCT      | 폐경기 여성          | 50<br>(25/25)           | zoledronate          | 위약           | -                       | 골밀도, 골전환율     | ACTRN12605000278639 |
| 8      | 257       | Grey      | 2012     | 뉴질랜드 | RCT      | 폐경후 5년 이상 지난 여성 | 180<br>(135/45)         | zoledronate          | 위약           | 열, 일반적부작용, 근골격계         | 골절, 골밀도, 골전환율 | ACTRN12607000576426 |
| 9      | 302       | Grey      | 2010     | 뉴질랜드 | RCT      | 폐경후 5년 이상 지난 여성 | 50<br>(25/25)           | zoledronate          | 위약           | -                       | 골밀도, 골전환율     | ACTRN12605000278639 |
| 10     | 330       | Grey      | 2009     | 뉴질랜드 | RCT      | 폐경후 5년 이상 지난 여성 | 50<br>(25/25)           | zoledronate          | 위약           | -                       | 골밀도, 골전환율     | ACTRN12605000278639 |

| 연<br>번 | Ref<br>ID | 제1저자       | 출판<br>연도 | 연구국가 | 연구<br>설계 | 대상환자                            | N(T/C)           | 중재치료        | 비교치료 | 안전성                                 | 유효성          | Trial no.           |
|--------|-----------|------------|----------|------|----------|---------------------------------|------------------|-------------|------|-------------------------------------|--------------|---------------------|
| 11     | 347       | Dane       | 2008     | 터키   | RCT      | 골감소증 폐경<br>여성                   | 95<br>(51/44)    | risedronate | 없음   | 투약중단, 위장<br>문제                      | 골전환율         | NR                  |
| 12     | 353       | Valimaki   | 2007     | 핀란드  | RCT      | 폐경 후 5년<br>이상 지난 여성             | 170<br>(114/56)  | risedronate | 위약   | 심뇌혈관질환,<br>암, 위장질환,<br>신장질환, 골절     | 골밀도,<br>골전환율 | NCT00353080         |
| 13     | 460       | Stakkestad | 2003     | 노르웨이 | RCT      | 폐경 후 1-10<br>년 이내 여성            | 627<br>(471/156) | ibandronate | 위약   | 상부위장관부작<br>용, 근육통                   | 골밀도,<br>골전환율 | NR                  |
| 14     | 464       | Jolly      | 2003     | 캐나다  | RCT      | 폐경 후 2-8년<br>이내 45-60세<br>건강한여성 | 328<br>(185/143) | rалoxifene  | 위약   | 질출혈, 장궁내<br>막두께, 상열감                | 골밀도,<br>골전환율 | NR                  |
| 15     | 538       | Ravn       | 1996     | 덴마크  | RCT      | 폐경 후 10년<br>이상 여성               | 180<br>(150/30)  | ibandronate | 위약   | 위장관질환,<br>serious adverse<br>events | 골밀도,<br>골전환율 | NR                  |
| 16     | 1152      | Dalbeth    | 2013     | 뉴질랜드 | RCT      | 65세 이상 85<br>세 미만 폐경<br>여성      | 22<br>(11/11)    | zoledronate | 위약   | -                                   | 골전환율         | ACTPN12609000599235 |
| 17     | 1505      | You        | 2011     | 중국   | RCT      | 70세 미만 폐<br>경 여성                | 180<br>(90/90)   | alendronate | 위약   | 위장관질환,<br>근육통, 불면증                  | 골밀도,<br>골전환율 | NR                  |
| 18     | 1548      | Naylor     | 2010     | 미국   | RCT      | 50-80세 사이<br>의 폐경 여성            | 62<br>(46/16)    | rалoxifene  | 위약   | 약물중단                                | 골밀도,<br>골전환율 | NR                  |
| 19     | 2233      | Tanko      | 2003     | 덴마크  | RCT      | 폐경기 여성                          | 622<br>(466/156) | ibandronate | 위약   | 위장관질환,<br>근육통                       | 골밀도,<br>골전환율 | NR                  |

### 가. 비뚤림 위험 평가

연구에 최종적으로 선택된 19편의 문헌에 대한 비뚤림 위험 평가가 수행되었다. 무작위 임상연구문헌의 비뚤림 평가를 위해 개발된 코크란 그룹의 Risk of bias 도구(이하 RoB)를 사용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림에 관하여 평가하였다. 이 중 그 외 비뚤림은 연구수행 지원 여부에 따라 비뚤림을 평가하였다. 문헌 별 평가결과 및 평가 요약 그래프는 [그림 6]과 [그림 7]에 제시하였다.

무작위 배정순서 생성 및 배정순서 은폐, 눈가림 항목의 경우 절반 정도 문헌에서 구체적인 언급이 없었으나 나머지 문헌들에서는 무작위 배정순서 생성 및 배정순서를 은폐하였고, 눈가림을 실시하였다고 기술되어 있었다. 불충분한 결과자료와 선택적 보고에 대한 비뚤림 위험은 대부분의 문헌에서 낮았다. 본 평가에서 기타 비뚤림 위험으로 연구비 지원에 대하여 평가하였는데, 선택문헌 중 절반 이상 연구에서 업체로부터 지원이 확인되어 비뚤림 위험이 높다고 평가하였다.

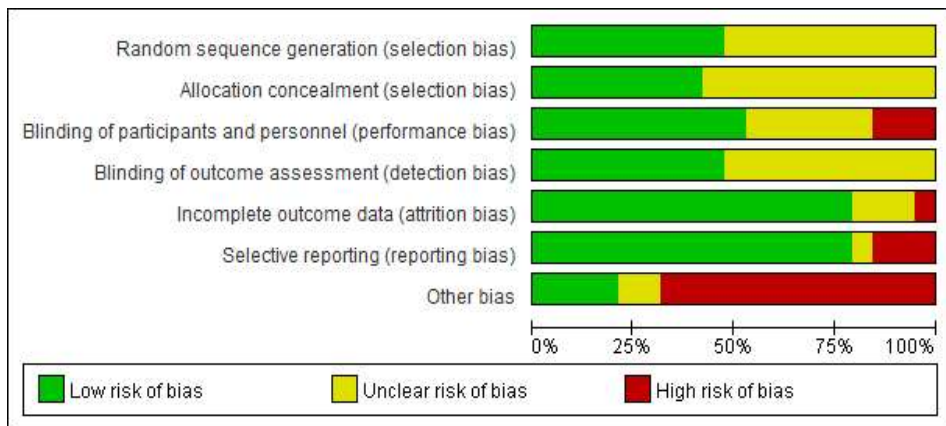


그림 6. 비뚤림 위험 그래프

|                  | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Chapurlat 2013   | +   | +                                       | +   | +   | +  | -                                    | -          |
| Dalbeth 2012     | ?   | ?                                       | ?   | +   | +  | +                                    | -          |
| Dane 2008        | +   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | ?          |
| Frost 2013       | ?   | ?                                       | ?   | +   | +  | +                                    | -          |
| Grey 2009        | +   | +                                       | +   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Grey 2010        | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Grey 2012 (#246) | +   | +                                       | +   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Grey 2012 (#257) | +   | +                                       | +   | ?   | +  | +                                    | -          |
| Grey 2014        | +   | +                                       | +   | ?   | +  | +                                    | -          |
| Grey 2017        | +   | +                                       | -   | +   | +  | +                                    | -          |
| Jolly 2003       | ?   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | -          |
| Naylor 2010      | ?   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | -          |
| Naylor 2016      | ?   | ?                                       | -   | ?   | ?  | -                                    | -          |
| Ravn 1996        | ?   | ?                                       | ?   | ?   | ?  | ?                                    | ?          |
| Reid 2018        | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | -          |
| Stakkestad 2003  | ?   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | -          |
| Tanko 2003       | ?   | ?                                       | +   | +   | -  | -                                    | -          |
| Valimaki 2007    | ?   | ?                                       | +   | +   | ?  | +                                    | -          |
| You 2011         | ?   | ?                                       | -   | ?   | +  | +                                    | +          |

그림 7. 비뚤림 위험에 대한 평가 결과 요약

## 나. 안전성 결과

총 19편의 문헌 중 안전성(Adverse Event)을 보고한 문헌은 총 15편이었으며, 동일 임상시험에서 제시된 중복 결과를 제외하고 총 14편의 문헌이 선택되었다. 문헌에서 보고된 부작용 및 이상반응으로는 일과성 허혈성 발작, 허리 통증, 관절통, 기관지염, 위장 관련 부작용, 근육통, 다리경련, 상열근, 약물관련 부작용이 있었다. 사망에 대해 보고한 문헌은 1편(Reid, 2018)으로 중재군에서 27명, 비교군에서 41명이 사망하였다고 보고하였다. 심각한 부작용을 보고한 문헌은 3편(Ravn, 1996; Chapurlat, 2013; Stakkestad, 2003)으로 2편에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다고 하였으며, 1편에서는 전체 대상자에서 심각한 부작용 발생이 0.9% 정도(9/319건) 발생하였다고 보고하였다. 그 외 대부분의 문헌에서는 심각한 부작용이 아닌 위장장애 등 약물관련 부작용을 보고하였다. 문헌 별 부작용 및 이상반응 요약은 [표 9]에 제시하였다.



표 9. 부작용 및 이상반응

| 구분 | 저자명       | 출판연도 | 국가   | 대상환자            | 중재군/<br>비교군   | 부작용 및 이상반응   | Trial no.            |
|----|-----------|------|------|-----------------|---------------|--|----------------------|
| 1  | Reid      | 2018 | 뉴질랜드 | 65세 이상 폐경기 여성   | 1000/<br>1000 | 중재군에서 27명, 비교군에서 41명 사망함. 일과성 허혈성 발작은 중재군에서 23명, 비교군에서 14명 발생하였다. 턱 골괴사증은 관찰되지 않음.   | ACTRN126090005698235 |
| 2  | Grey      | 2014 | 뉴질랜드 | 폐경기 여성          | 129/43        | 참여자 중 턱 골괴사증(osteonecrosis of the jaw)이나 비정형성 대퇴골절(atypical femoral fractures)이 없었음  | ACTRN12607000576426  |
| 3  | Frost     | 2013 | 영국   | 폐경기 여성          | 13/14         | 중대한 부작용은 없었음   | NR                   |
| 4  | Chapurlat | 2013 | 프랑스  | 보행 가능한 폐경기 여성   | 72/76         | 부작용 또는 심각한 부작용이 있는 환자의 비율은 실험군 및 비교군에서 발생이 유사했다(90% vs. 93% 전체 부작용, 21% vs. 17% 심각한 부작용). 가장 빈번한 이상 반응은 허리 통증, 관절통, 기관지염 이 보고되었음. 12 명의 환자 [실험군 8명, 비교군 4명의 경우, 부작용이 연구 치료제와 관련된 것으로 보고되었음. 이반 드로 네이트와 관련된 것으로 보고되는 대부분의 이상 반응은 비스포스포네이트 사용으로 예상되는 이상 반응이었음. | NR                   |
| 5  | Grey      | 2012 | 뉴질랜드 | 폐경기 여성          | 25/25         | 턱 골괴사, 심방세동, 안구 염증 또는 증상 저칼슘혈증은 관찰되지 않음.   | ACTRN12605000278639  |
| 6  | Grey      | 2012 | 뉴질랜드 | 폐경후 5년 이상 지난 여성 | 135/45        | 위장관계(실험군에서 35명, 비교군에서 5명), 약물 용량증가에 따른 APR빈도의 증가 경향은 없었으나, 비교군에 비해 실험군에서 APR을 경험할 가능성이 더 높았음   | ACTRN12607000576426  |
| 7  | Grey      | 2010 | 뉴질랜드 | 폐경후 5년 이상 지난 여성 | 25/25         | 턱 골괴사증, 심방세동(incident atrial fibrillation), 안구염증, 증상성 저 칼슘 혈증 환자가 발견되지 않음. 총 6명의 환자에서 6건의 골절이 발생하였고, 중재군에서 finger, rib, forearm, fibula에서 각각 발생하였다. 비교군에서 forearm, toe에서 발생함.  | ACTRN12605000278639  |
| 8  | Dane      | 2008 | 터키   | 골감소증 폐경여성       | 51/44         | 위장관계 부작용에는 복부팽만(중재군 8명, 비교군 4명), 복통(중재군 3명, 비교군 1명), 변비(중재군 5명, 비교군 6명), 소화불량(중재군 2명, 비교군 5명), 설사(중재군 1명, 비교군 1명), 오심(중재군 2명, 비교군 1명)이 있음.   | NR                   |

| 구분 | 저자명            | 출판연도 | 국가   | 대상환자                         | 중재군/<br>비교군 | 부작용 및 이상반응   | Trial no.   |
|----|----------------|------|------|------------------------------|-------------|--|-------------|
| 9  | Valimaki       | 2007 | 핀란드  | 폐경후 5년 이상<br>지난 여성           | 114/56      | 전체 19건의 심각한 위해사건(serious AEs)이 발생하였다. 실험군에서 골절은 fourth finger, distal radius, 비교군에서는 ankle, wrist에 골절 발생하였다. 골절 중 척추골절은 없었음. | NCT00353080 |
| 10 | Stakkest<br>ad | 2003 | 노르웨이 | 폐경 후 1-10년<br>이내 여성          | 605/<br>147 | 부작용 발생율은 근육통을 제외하고는 중재군과 비교군 간 유의미한 차이가 없었음 (중재군 82-84%, 비교군 75%), 신장 기능 변화는 관찰되지 않음.  | NR          |
| 11 | Jolly          | 2003 | 캐나다  | 폐경 후 2-8년 이내<br>45-60세 건강한여성 | 185/<br>143 | 다리경련(leg cramp)(중재군 12명, 비교군 7명), 상열감은 중재군이 비교군에 비해 유의미하게 증가했음(P=0.017). 정맥혈전색전증은 보고되지 않음.                                   | NR          |
| 12 | Ravn           | 1996 | 덴마크  | 폐경후 10년 이상<br>지난 여성          | 150/30      | 총 319건의 이상반응 보고 됨. 이 중 8명의 참가자에게 9건의 심각한 부작용으로 보고, 사망, 감염, 골절로 이어지는 뇌출혈, 유방암, 심근 경색 및 장골 동맥 협착 및 감염 의심으로 인한 사망 및 빈맥.         | NR          |
| 13 | You            | 2011 | 중국   | 70세 미만 폐경기<br>여성             | 90/90       | 심각한 부작용은 보고되지 않음.<br>약물 관련 부작용으로 실험군에서 4명, 비교군에서 5명 보고 됨   | NR          |
| 14 | Tanko          | 2003 | 덴마크  | 폐경기 여성                       | 466/<br>156 | 8명의 참여자가 치료와 관련되어있을지도 모르는 부작용을 이유로 연구참여를 철회함 (소화불량 1명, 복통 2명, 오심 2명, 십이지장 궤양 1명, 근육통 1명, 상열감 1명)                             | NR          |

## 가. 유효성 결과

### 1) 골절

#### 가. 골다공증성 골절

연구에 최종 선택된 총 19편의 문헌 중 골다공증성 골절을 보고한 문헌은 6편이었으며, 동일 임상시험 문헌 두편을 제외하고 총 4편의 문헌에서 골다공증 골절을 보고하였다. 골다공증성 골절 부위는 forearm, humerus, wrist 등으로 보고되었다. 대부분의 문헌에서 골절은 위해사건 중 하나로 보고하고 있었으며, 부위별로 골절 발생을 제시하였다. 골다공증성 골절 발생에 대한 메타분석 결과, 골감소증 환자에서 골다공증 억제 치료군의 골절 발생 위험이 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(RR 0.64, 95% CI 0.52 - 0.79).

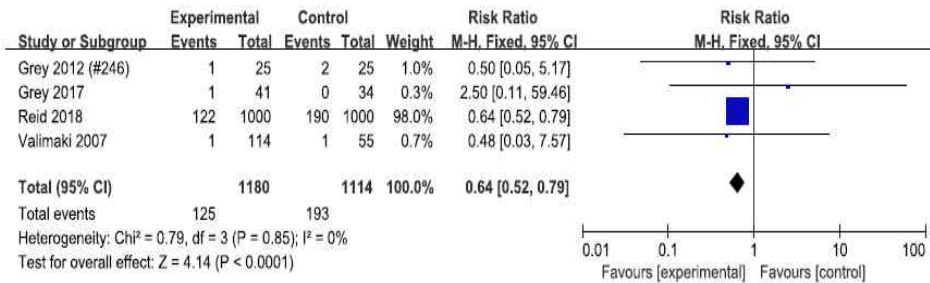


그림 8. 골다공증 약제의 골절 발생을 forest plot

표 10. 골다공증성 골절 골절 발생을 결과

| 구분 | 저자명      | 출판 연도 | 국가   | 부위               | 중재군  |              | 비교군  |              | 약제          | 용량  | Trial no            |
|----|----------|-------|------|------------------|------|--------------|------|--------------|-------------|-----|---------------------|
|    |          |       |      |                  | N    | event (명/건수) | N    | event (명/건수) |             |     |                     |
| 1* | Reid     | 2018  | 뉴질랜드 | fragility        | 1000 | 122/131      | 1000 | 190/227      | zoledronate | 5mg | ACTRN12609000593235 |
| 2  | Grey     | 2017  | 뉴질랜드 | forearm          | 41   | 1/1          | 34   | 0/0          | zoledronate | 5mg | ACTRN12607000576426 |
| 3  | Grey     | 2012  | 뉴질랜드 | forearm, humerus | 25   | 1/1          | 25   | 2/2          | zoledronate | 5mg | ACTRN12605000278639 |
| 4  | Valimaki | 2007  | 핀란드  | wrist            | 114  | 1/1          | 55   | 1/1          | zoledronate | 5mg | NCT00353080         |

\* 비율(%)는 각군 골절 발생 환자수(명)에 대한 %계산 결과임.

## 2) 골밀도

가. 측정 부위별 골밀도 변화 (12개월 시점)

- 골밀도를 제시하고 있는 문헌은 총 19편 중 14편이었으며, 측정 부위별(Lumbar spine, Femoral neck, Total hip) 12개월 시점의 결과를 아래에 제시하였다.

### ① Lumbar spine

- Lumbar spine 12개월 시점의 골밀도 변화량 차이(표 11)

- 기저시점~12개월 시점까지 Lumbar spine 부위의 골밀도 변화량을 보고한 문헌은 총 7편이었다.
- 대부분의 문헌에서 비교군에 비해 중재군에서 골밀도가 더 많이 증가하였음을 보고하였고, 두 군간 골밀도 변화량의 차이는 통계적으로 유의하였다. 2편의 문헌(You, 2011; Naylor, 2010)에서는 두 군간 변화량 차이를 보고하지 않았으나, You(2011) 문헌은 12개월 시점 골밀도가 두군간 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였고, Naylor(2016) 문헌에서는 중재군에서 골밀도 변화량이 유의하게 증가되었다고 보고하였다.

- Lumbar spine 12개월 시점의 골밀도 평균 차이(표 12)

- 12개월 시점 Lumbar spine 골밀도 평균을 보고한 문헌은 1편(Naylor, 2016)이었으며, baseline 골밀도 값을 보정한 평균이 두 군간 0.031 차이남을 제시하여 비교군에 비해 중재군의 12개월 시점 골밀도가 더 높았다고 제시하였다.

### ② Femoral neck 12개월 시점의 골밀도 변화량 차이(표 13)

- 12개월 시점 Femoral neck의 골밀도 변화량을 보고하고 있는 문헌은 2편이었으며, 두 문헌 모두 중재군에서 골밀도 변화량이 더 높았고 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

### ③ Total hip

- Total hip 12개월 시점의 골밀도 변화량 차이(표 14)

- Total hip의 골밀도의 기저로부터 변화량을 제시한 문헌은 총 4편이었으며, 이중 3편의 문헌(Grey, 2012; Grey, 2012; You, 2011)에서 중재군의 골밀도 변화량이 비교군에 비해 높았으며 이는 통계적으로 유의하다고 보고하였다.

표 11. 12개월 시점 골밀도 변화량 차이: Lumbar spine BMD

| 구분 | 저자명      | 출판연도 | 국가   | 시점           | 중재군 |                 |                        | 비교군 |                 |                    | 두 군간<br>변화량 차이 | P-value/<br>95% CI      | 약제          | 용량    | Trial no.               |
|----|----------|------|------|--------------|-----|-----------------|------------------------|-----|-----------------|--------------------|----------------|-------------------------|-------------|-------|-------------------------|
|    |          |      |      |              | N   | 변화량             | P-value/<br>95% CI     | N   | 변화량             | P-value/<br>95% CI |                |                         |             |       |                         |
| 1  | Grey     | 2012 | 뉴질랜드 | 12M          | 25  | 4.7             |                        | 25  | -1.0            |                    | 5.7            | 4.1 to 7.4              | Zoledronate | 5mg   | ACTRN12605000<br>278639 |
| 2  | Valimaki | 2007 | 핀란드  | 12M          | 98  | 3.07<br>(0.33)* | <0.05                  | 43  | 0.44<br>(0.50)* | NS                 | 2.63           | <0.001/<br>1.46 to 3.80 | Risedronate | 5mg   | NCT00353080             |
| 3  | Grey     | 2012 | 뉴질랜드 | 12M          | 43  |                 |                        | 43  |                 |                    | 3.6            | <0.001/<br>2.3 to 4.9   | Zoledronate | 5mg   | ACTRN12607000<br>576426 |
| 4  | Jolly    | 2003 | 캐나다  | 12M          | 185 | 1.2             |                        | 143 | -0.6            |                    | 1.8            | NR                      | Raloxifene  | 60 mg | NR                      |
| 5  | You      | 2011 | 중국   | 12M          | 90  | 3.06            | <0.01                  | 90  | 1.56            | <0.01              |                | <0.01                   | Alendronate | 70mg  | NR                      |
| 6  | Naylor   | 2010 | 영국   | 12M<br>(48W) | 20  | 1.6             | <0.001 /<br>0.9 to 2.3 | 14  | -1.2            | -3.0<br>0.6        | to             |                         | Raloxifene  | 60 mg | NR                      |

\*Standard Error

†Grey(2012), Jolly(2003) 문헌의 변화량 값은 Ungraph 소프트웨어를 사용하여 계산하였으며, 소수점 첫째자리까지 반올림 하였음

표 12. 12개월 시점 골밀도 평균차이: Lumbar spine BMD

| 구분 | 저자명    | 출판 연도 | 국가 | 시점        | 중재군 |       |       | 비교군 |       |       | 두 군간 차이 |                | 약제         | 용량   | Trial no. |
|----|--------|-------|----|-----------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|---------|----------------|------------|------|-----------|
|    |        |       |    |           | N   | mean  | SD    | N   | mean  | SD    | 평균차이    | 95% CI         |            |      |           |
| 1  | Naylor | 2016  | 영국 | baseline  | 21  | 0.857 | 0.060 | 23  | 0.903 | 0.098 |         |                | Raloxifene | 60mg | NR        |
| 2  | Naylor | 2016  | 영국 | 12M (48W) | 21  | 0.874 | 0.019 | 23  | 0.893 | 0.027 | 0.031*  | 0.016 to 0.046 | Raloxifene | 60mg | NR        |

\* ANCOVA 분석을 통해 baseline 값을 보정하였음 (adjusted for baseline)

표 13 12개월 시점 골밀도 변화량 차이 (Femoral neck)

| 구분 | 저자명        | 출판 연도 | 국가   | 시점  | 중재군 |              |         | 비교군 |               |         | 두 군간 변화량 차이 | P-value/ 95% CI     | 약제          | 용량  | Trial no.           |
|----|------------|-------|------|-----|-----|--------------|---------|-----|---------------|---------|-------------|---------------------|-------------|-----|---------------------|
|    |            |       |      |     | N   | 변화량          | P-value | N   | 변화량           | P-value |             |                     |             |     |                     |
| 1  | Grey       | 2009  | 뉴질랜드 | 12M | 25  |              |         | 25  |               |         | 2.4         | 0.9 to 4.0          | Risedronate | 5mg | ACTRN12605000278639 |
| 2  | Valimaki** | 2007  | 핀란드  | 12M | 100 | 1.42 (0.26)* | <0.05   | 44  | -0.11 (0.40)* | NS      | 1.53        | 0.002/ 0.59 to 2.47 | Raloxifene  | 5mg | NCT00353080         |

\* Standard error

\*\* proximal femur를 측정하여 femoral neck보다 범주가 넓은

표 14. 12개월 시점 골밀도 변화량 차이 (Total hip)

| 구분 | 저자명    | 출판 연도 | 국가   | 시점           | 중재군 |      |                    | 비교군 |      |                    | 두 군간 변화량 차이 | P-value/<br>95% CI    | 약제          | 용량    | Trial no.           |
|----|--------|-------|------|--------------|-----|------|--------------------|-----|------|--------------------|-------------|-----------------------|-------------|-------|---------------------|
|    |        |       |      |              | N   | 변화량  | P-value/<br>95% CI | N   | 변화량  | P-value/<br>95% CI |             |                       |             |       |                     |
| 1  | Grey   | 2012  | 뉴질랜드 | 12M          | 25  | 2.3  |                    | 25  | -1.3 |                    | 3.5         | 2.2 to 4.9            | Zoledronate | 5mg   | ACTRN12605000278639 |
| 2  | Grey   | 2012  | 뉴질랜드 | 12M          | 43  |      |                    | 43  |      |                    | 3.6         | <0.001/<br>2.8 to 4.4 | Zoledronate | 5mg   | ACTRN12607000576426 |
| 3  | You    | 2011  | 중국   | 12M          | 90  | 1.91 | <0.05              | 90  | 0.78 | NS                 |             | <0.01                 | Alendronate | 70 mg | NR                  |
| 4  | Naylor | 2010  | 영국   | 12M<br>(48W) | 20  | 0.8  | 0 to 1.6           | 14  | -1.2 | -2.0 to -0.5       |             |                       | Raloxifene  | 60 mg | NR                  |

†Grey(2012) 문헌의 변화량 값은 Ungraph 소프트웨어를 사용하여 계산하였으며, 소수점 첫째자리까지 반올림하였음

## 1) 골전환율

### 가. 12개월 시점 골전환율

○ 골전환율을 보고한 문헌은 19편 중 14편이었다. 문헌에서 보고된 골전환율 지표는 Procollagen Type 1 N-Terminal Propeptide(P1NP), Bone Specific Alkaline Phosphatase(BSAP), Osteocalcin, serum C-terminal telopeptide of type I collagen(sCTX),  $\beta$ -C-terminal telopeptide of type I collagen( $\beta$ -CTX)) 5가지 형태로 보고되었다. 대부분의 문헌에서 비교군에 비해 중재군에서 12개월 시점 골전환율이 유의하게 개선되는 경향을 보고하였으며, 지표별 구체적인 결과는 다음과 같다.

#### ① 12개월 시점 Procollagen Type 1 N-Terninal Propeptide(P1NP)

- 12개월 시점에서 기저로부터의 P1NP 변화량을 보고한 문헌은 2편이었다.
- 두 편 모두 두 군간 차이는 보고하지 않았으나 중재군에서 P1NP 변화량이 통계적으로 유의하게 감소되었다고 보고하였다(표 15).
- 12개월 시점 P1NP 평균을 보고한 문헌은 3편이었으며, 3편 모두 12개월 시점 P1NP 평균은 비교군에 비해 중재군에서 낮았으며, 이는 통계적으로 유의하였다(표 16).

#### ② 12개월 시점 Bone Specific Alkaline Phosphatase(BSAP)

- 12개월 시점 BSAP 변화량을 보고한 문헌은 세 편이었으며, 중재군에서 12개월 시점 BSAP 값이 감소되는 경향을 보고하였다. 이 중 1편(You, 2011)에서만 두 군간 차이가 있다고 보고하였다(표 17, 표 18).

#### ③ Osteocalcin

- osteocalcin의 변화량을 보고하고 있는 문헌은 2편이었다.
- 1편(Gray, 2009)의 문헌에서는 비교군에 비해 중재군에서 Osteocalcin이 더 많이 감소되었다고 보고하였으나, 나머지 1편의 문헌에서는 두 군간 변화량에 차이가 없다고 보고하였다(표 19, 표 20).



- ④ serum C-terminal telopeptide of type I collagen (sCTX)
  - sCTX 변화량을 보고한 문헌은 2편이었으며, 중재군에서 sCTX 변화량이 통계적으로 유의하게 감소하였다고 보고하였다(표 21).
  
- ⑤  $\beta$ -C-terminal telopeptide of type I collagen ( $\beta$ -CTX)
  - $\beta$ -CTX 변화량을 보고한 문헌은 3편이었으며, 중재군의 12개월 시점  $\beta$ -CTX 값이 감소되는 경향을 보고하였다. 이 중 2편의 문헌에서 두 군간 변화량이 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보고하였다(표 22, 표 23).

표 15 P1NP 12개월 시점에서 변화량 차이

| 구분 | 저자명    | 출판연도 | 국가 | 시점<br>(월) | 중재군 |     |                        | 비교군 |      |         | 두 군간<br>변화량<br>차이 | P-value/<br>95% CI | 약제   | 용량 | Trial no. |
|----|--------|------|----|-----------|-----|-----|------------------------|-----|------|---------|-------------------|--------------------|------|----|-----------|
|    |        |      |    |           | N   | 변화량 | P-value/<br>95% CI     | N   | 변화량† | P-value |                   |                    |      |    |           |
| 1  | Naylor | 2010 | 영국 | 12        | 20  | -29 | -47 to -11/<br>p<0.001 | 14  |      |         | p<0.05            | Raloxifene         | 60mg | NR |           |
| 2  | Naylor | 2016 | 영국 | 12        | 21  | -39 | -49 to -28/<br>p<0.001 | NR  | 10   |         |                   | Raloxifene         | 60mg | NR |           |

†Naylor(2016) 문헌의 변화량 값은 Ungraph 소프트웨어를 사용하여 계산하였음

표 16 P1NP 12개월 시점에서 두 군간의 평균 차이

| 구분 | 저자명    | 출판연도 | 국가   | 시점       | 중재군 |      |              | 비교군 |      |              | 두 군간 평균 차이                   |                    | 약제          | 용량   | Trial no.  |
|----|--------|------|------|----------|-----|------|--------------|-----|------|--------------|------------------------------|--------------------|-------------|------|------------|
|    |        |      |      |          | N   | mean | 95% CI       | N   | mean | 95% CI       | 평균<br>차이                     | P-value/<br>95% CI |             |      |            |
| 1  | Grey   | 2012 | 뉴질랜드 | Baseline | 43  | 58   | 19           | 43  | 53   | 21           |                              |                    | Zoledronate | 5mg  | ACTRN12607 |
| 2  | Grey   | 2012 | 뉴질랜드 | 12       | 43  | 25   |              | 43  | 55   |              | -64<br><0.001/<br>-51 to -78 |                    | Zoledronate | 5mg  | 000576426  |
| 3  | Grey   | 2012 | 뉴질랜드 | Baseline | 25  | 55   | 16           | 25  | 58   | 21           |                              |                    | Zoledronate | 5mg  | ACTRN12605 |
| 4  | Grey   | 2012 | 뉴질랜드 | 12       | 25  | 28   |              | 25  | 51   |              | -23<br>-33 to -13            |                    | Zoledronate | 5mg  | 000278639  |
| 5  | Naylor | 2010 | 영국   | Baseline | 20  | 43.7 | 38.2 to 50.1 | 14  | 50.9 | 40.2 to 64.6 |                              |                    | Raloxifene  | 60mg | NR         |
| 6  | Naylor | 2010 | 영국   | 12       | 20  | 30   |              | 14  | 56   |              |                              | Raloxifene         | 60mg        |      |            |

†Gray(2012), Grey(2012), Naylor(2016) 문헌의 평균 값은 Ungraph 소프트웨어를 사용하여 계산하였음

표 17. BSAP 12개월 시점에서 변화량 차이

| 구분 | 저자명      | 출판연도 | 국가  | 시점<br>(월) | 중재군 |       |         | 비교군 |      |         | 두 군간      |         | 약제          | 용량   | Trial no.   |
|----|----------|------|-----|-----------|-----|-------|---------|-----|------|---------|-----------|---------|-------------|------|-------------|
|    |          |      |     |           | N   | 변화량   | P-value | N   | 변화량  | P-value | 변화량<br>차이 | P-value |             |      |             |
| 1  | Valimaki | 2007 | 핀란드 | 12        | 100 | -32   |         | 54  | -8   |         | -24.6     | P<0.001 | Risedronate | 5mg  | NCT00353080 |
| 2  | Ravn     | 1996 | 덴마크 | 12        | 18  | -37   | p<0.001 | 25  | -11  | p<0.001 |           |         | Ibandronate | 5mg  | NR          |
| 3  | You      | 2011 | 중국  | 12        | 90  | -16.2 | p<0.001 | 90  | -6.2 | p<0.05  |           | p<0.05  | Alendronate | 70mg | NR          |

표 18. BSAP 12개월 시점에서 두 군간의 평균 차이

| 구분 | 저자명  | 출판연도 | 국가  | 시점       | 중재군 |      |      | 비교군 |      |      | 두 군간 차이 |         | 약제          | 용량  | Trial no. |
|----|------|------|-----|----------|-----|------|------|-----|------|------|---------|---------|-------------|-----|-----------|
|    |      |      |     |          | N   | mean | SD   | N   | mean | SD   | 평균차이    | P-value |             |     |           |
| 1  | Ravn | 1996 | 덴마크 | Baseline | 30  | 73.2 | 26.6 | 30  | 65.1 | 24.6 |         |         | Ibandronate | 5mg | NR        |
| 2  | Ravn | 1996 | 덴마크 | 12       | 18  | 68.6 | 25.6 | 25  | 63.6 | 20.2 |         |         | Ibandronate | 5mg |           |

표 19. Osteocalcin 12개월 시점에서 변화량 차이

| 구분 | 저자명  | 출판연도 | 국가   | 시점<br>(월) | 중재군 |     |         | 비교군 |     |         | 두 군간<br>변화량<br>차이 | P-value/<br>95% CI    | 약제          | 용량  | Trial no.           |
|----|------|------|------|-----------|-----|-----|---------|-----|-----|---------|-------------------|-----------------------|-------------|-----|---------------------|
|    |      |      |      |           | N   | 변화량 | P-value | N   | 변화량 | P-value |                   |                       |             |     |                     |
| 1  | Gray | 2009 | 뉴질랜드 | 12        | 25  | -46 |         | 25  | -1  |         | 45%               | 32 to 58<br>/P<0.0001 | Zoledronate | 5mg | ACTRN12605000278639 |
| 2  | Ravn | 1996 | 덴마크  | 12        | 18  | -35 | p<0.001 | 25  | -13 | p<0.001 |                   |                       | Ibandronate | 5mg | NR                  |

표 20. Osteocalcin 12개월 시점에서 두 군간의 평균 차이

| 구분 | 저자명  | 출판연도 | 국가  | 시점       | 중재군 |      |     | 비교군 |      |      | 두 군간 차이 |                    | 약제          | 용량  | Trial no. |
|----|------|------|-----|----------|-----|------|-----|-----|------|------|---------|--------------------|-------------|-----|-----------|
|    |      |      |     |          | N   | mean | SD  | N   | mean | SD   | 평균차이    | P-value/<br>95% CI |             |     |           |
| 1  | Ravn | 1996 | 덴마크 | Baseline | 30  | 29.1 | 9.0 | 30  | 29.8 | 11.2 |         |                    | Ibandronate | 5mg | NR        |
| 2  | Ravn | 1996 | 덴마크 | 12       | 18  | 25.9 | 6.5 | 25  | 29.7 | 10.3 |         |                    | Ibandronate | 5mg |           |

표 21. sCTX 12개월 시점에서 변화량 차이

| 구분 | 저자명    | 출판연도 | 국가 | 시점<br>(월) | 중재군 |       |                       | 비교군 |      |                    | 두 군간<br>변화량<br>차이 | P-value/<br>95% CI | 약제   | 용량 | Trial no. |
|----|--------|------|----|-----------|-----|-------|-----------------------|-----|------|--------------------|-------------------|--------------------|------|----|-----------|
|    |        |      |    |           | N   | 변화량   | P-value/<br>95% CI    | N   | 변화량  | P-value/<br>95% CI |                   |                    |      |    |           |
| 1  | Naylor | 2016 | 영국 | 12M       | 21  | -48   | -60 to -33<br>/<0.001 | 23  | 6    |                    | <0.001            | Raloxifene         | 60mg | NR |           |
| 2  | You    | 2011 | 중국 | 12M       | 82  | -31.4 | <0.001                | 70  | 17.9 |                    | <0.01             | Alendronate        | 70mg | NR |           |

표 22. Beta-CTX 12개월 시점에서 변화량 차이

| 구분 | 저자명  | 출판연도 | 국가   | 시점<br>(월) | 중재군 |     |            | 비교군 |     |        | 두 군간<br>변화량<br>차이       | P-value/<br>95% CI | 약제  | 용량                  | Trial no. |
|----|------|------|------|-----------|-----|-----|------------|-----|-----|--------|-------------------------|--------------------|-----|---------------------|-----------|
|    |      |      |      |           | N   | 변화량 | 95% CI     | N   | 변화량 | 95% CI |                         |                    |     |                     |           |
| 1  | Grey | 2017 | 뉴질랜드 | 12        | 39  | -74 | -85 to -63 | 34  |     |        |                         | Zoledronate        | 5mg | ACTRN12607000576426 |           |
| 2  | Grey | 2012 | 뉴질랜드 | 12        | 43  |     |            | 43  |     | -73    | -83 to -63              | Zoledronate        | 5mg | ACTRN12607000576426 |           |
| 3  | Grey | 2009 | 뉴질랜드 | 12        | 25  | -64 |            | 25  | 1   | 64     | -86 to -43/<br>P<0.0001 | Zoledronate        | 5mg | ACTRN12605000278639 |           |

표 23. Beta-CTX 12개월 시점에서 두군간의 차이

| 구분 | 저자명  | 출판연도 | 국가   | 시점       | 중재군 |      |     | 비교군 |      |     | 두 군간 차이 |                    | 약제          | 용량  | Trial no.           |
|----|------|------|------|----------|-----|------|-----|-----|------|-----|---------|--------------------|-------------|-----|---------------------|
|    |      |      |      |          | N   | mean | SD  | N   | mean | SD  | 평균 차이   | P-value/<br>95% CI |             |     |                     |
| 1  | Grey | 2017 | 뉴질랜드 | Baseline | 39  | 460  | 220 | 34  | 460  | 210 |         |                    | Zoledronate | 5mg | ACTRN12607000576426 |
| 2  | Grey | 2017 | 뉴질랜드 | 12       | 39  | 97   |     | 34  | 486  |     |         |                    | Zoledronate | 5mg |                     |
| 3  | Grey | 2012 | 뉴질랜드 | Baseline | 43  | 456  | 220 | 43  | 451  | 186 |         |                    | Zoledronate | 5mg | ACTRN12607000576426 |
| 4  | Grey | 2012 | 뉴질랜드 | 12       | 43  | 149  |     | 43  | 476  |     |         |                    | Zoledronate | 5mg |                     |
| 5  | Grey | 2012 | 뉴질랜드 | Baseline | 25  | 490  | 226 | 25  | 503  | 230 |         |                    | Zoledronate | 5mg | ACTRN12605000278639 |
| 6  | Grey | 2012 | 뉴질랜드 | 12       | 25  | 166  |     | 25  | 459  |     | -292    | -382 to -202       | Zoledronate | 5mg |                     |

# III

## 골감소증 환자에서 약제사용 효과 분석(2)

### 1. 환자자료 분석 방법

골감소증 환자에서 골다공증 약제사용의 효과를 분석하기 위해 2008 ~ 2011년 서울 대학교병원을 내원하여 첫 BMD 검사를 받은 50세 이상 환자 12,654명을 대상으로 분석하였다. 이후 결측값 존재, 검사 이전 2년간 골다공증 위험 약제 투약, 남성, 과거 골절력 3회 이상, 약제 혼합 투여 등 제외 기준을 통해 3,162명의 환자를 제외하고 최종 9,331명을 연구 대상으로 선정하였다. 자세한 분석대상자는 선정 흐름도에 제시하였다.

나이, BMI, BMD score, 이차성 골다공증, 퇴행성 뇌질환, 뇌혈관질환, 당뇨, 간질, 과거골절력 기준으로 성향점수 매칭(propensity score matching)을 수행하였다. 그 결과, 실제로 분석에 이용된 케이스는 1,278명에 해당하였다. 성향점수 매칭된 1,278명 중 약제 비사용군은 644명, 약제 사용군은 634명이었다. 약제 종류에 따라 bisphosphonate 약제 사용군은 580명, SERM 약제 사용군은 54명이었다.

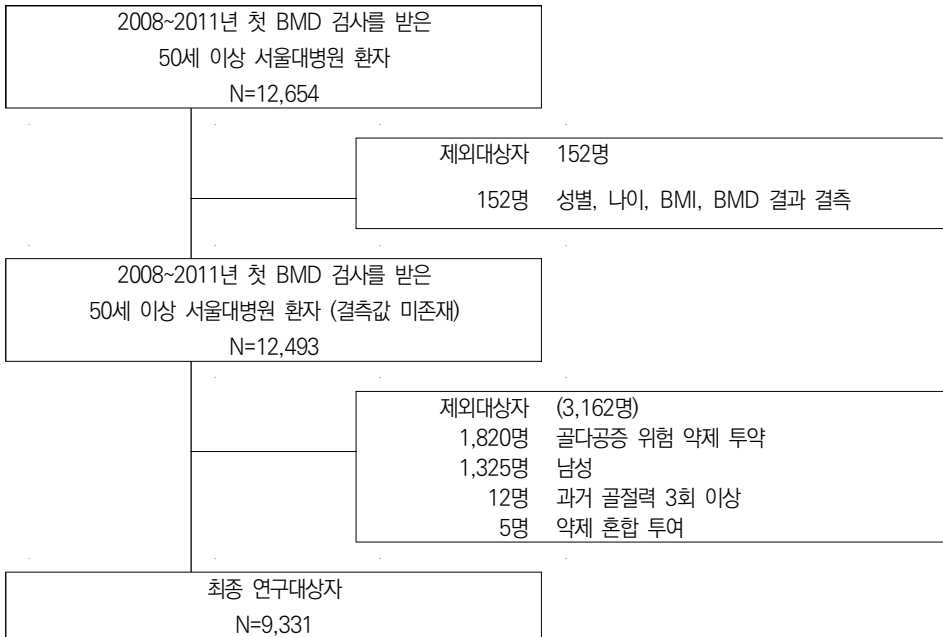


그림 9. 분석대상자 선정 흐름도

## 2. 연구결과

### 1.1. 연도별 약제사용패턴

연도 별로 골다공증 약제의 처방 패턴이 어떻게 변하는지 파악하기 위해 골다공증 약제 사용패턴을 연도 별로 분석하였다.

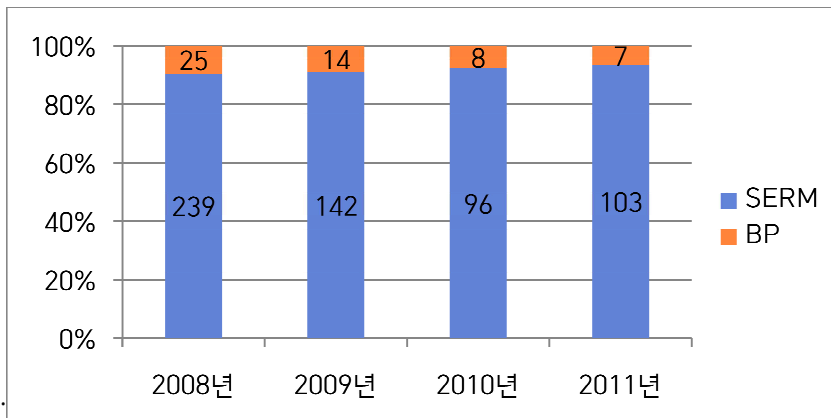


그림 10. 연도별 약제 사용 패턴



## 1.2. 추적 기간에 따른 약제 사용 패턴

추적 기간을 골절 발생일 - 첫 BMD 검사일 (골절이 발생하지 않은 경우, 마지막 추적일(2019-12-31) - 첫 BMD 검사일)로 정의했을 때, 추적 기간에 따라 골다공증 약제의 처방 패턴이 어떻게 변하는지 파악하기 위해 골다공증 약제 사용패턴을 분석하였다.

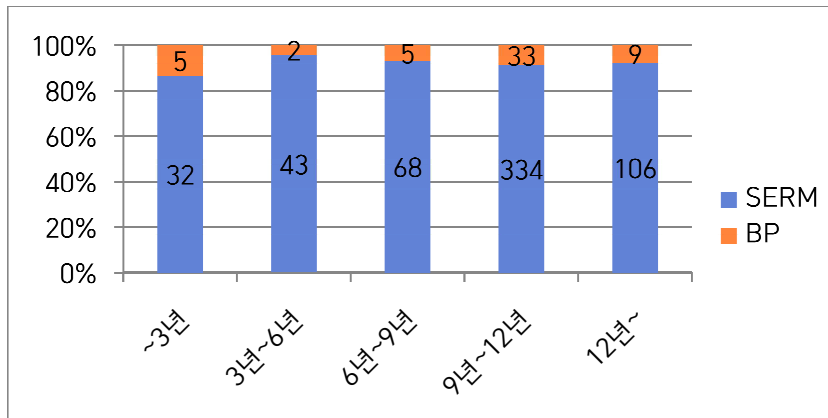


그림 11. 추적 기간에 따른 약제 사용 패턴

### 가. 대상자 기저특성

연구대상자의 기저특성은 아래 표 24와 같다.

표 24. 골감소증 환자 중 약제사용여부에 따른 대상자 기저특성

|           | 전체<br>(N=9331) |      | 약제 미사용군<br>(N=8697) |      | 약제사용군<br>(N=634) |      | P-value |
|-----------|----------------|------|---------------------|------|------------------|------|---------|
|           | N/mean         | %/sd | N/mean              | %/sd | N/mean           | %/sd |         |
| 나이        | 60.92          | 7.6  | 60.91               | 7.6  | 60.99            | 7.9  | 0.812   |
| 나이 (범주형)  |                |      |                     |      |                  |      | 0.885   |
| <60세 미만   | 4920           | 52.7 | 4583                | 52.7 | 337              | 53.2 |         |
| 60-69     | 3038           | 32.6 | 2837                | 32.6 | 201              | 31.7 |         |
| 70-79     | 1227           | 13.1 | 1143                | 13.1 | 84               | 13.2 |         |
| 80세 이상    | 146            | 1.6  | 134                 | 1.5  | 12               | 1.9  |         |
| 체중        | 58.38          | 7.7  | 58.43               | 7.7  | 57.69            | 7.3  | 0.019   |
| 신장        | 154.72         | 7.8  | 154.75              | 7.7  | 154.22           | 9.3  | 0.095   |
| BMI       | 24.84          | 9.5  | 24.82               | 9.3  | 25.03            | 12.2 | 0.598   |
| BMI (범주형) |                |      |                     |      |                  |      | 0.501   |
| <18.5     | 146            | 1.6  | 134                 | 1.5  | 12               | 1.9  |         |
| 18.5-22.9 | 3161           | 33.9 | 2928                | 33.7 | 233              | 36.8 |         |
| 23-24.9   | 2557           | 27.4 | 2389                | 27.5 | 168              | 26.5 |         |
| 25-29.9   | 3041           | 32.6 | 2846                | 32.7 | 195              | 30.8 |         |
| 30+       | 426            | 4.6  | 400                 | 4.6  | 26               | 4.1  |         |
| 평균 T-점수   | -1.7           | 0.4  | -1.69               | 0.4  | -1.94            | 0.4  | <0.001  |
| 이차성골다공증   | 1362           | 14.6 | 1270                | 14.6 | 92               | 14.5 | 0.996   |
| 퇴행성뇌질환    | 203            | 2.2  | 194                 | 2.2  | 9                | 1.4  | 0.226   |
| 천식        | 954            | 10.2 | 895                 | 10.3 | 59               | 9.3  | 0.470   |
| 과거골절력     |                |      |                     |      |                  |      | 0.034   |
| 0회        | 8,858          | 94.9 | 8,269               | 95.1 | 589              | 92.9 |         |
| 1회        | 437            | 4.7  | 394                 | 4.5  | 43               | 6.8  |         |
| 2회        | 36             | 0.4  | 34                  | 0.4  | 2                | 0.3  |         |
| 약성종양      | 2282           | 24.5 | 2128                | 24.5 | 154              | 24.3 | 0.958   |
| 뇌혈관질환     | 480            | 5.1  | 449                 | 5.2  | 31               | 4.9  | 0.836   |
| 당뇨        | 1770           | 19.0 | 1651                | 19.0 | 119              | 18.8 | 0.936   |
| 간질        | 261            | 2.8  | 246                 | 2.8  | 15               | 2.4  | 0.577   |
| 심혈관질환     | 1215           | 13.0 | 1131                | 13.0 | 84               | 13.2 | 0.908   |

표 25. 골감소증 환자 중 약제사용군의 약제종류별 대상자 기저특성

|           | 약제 사용군                    |      |                |      | P-value |
|-----------|---------------------------|------|----------------|------|---------|
|           | bisphosphonate<br>(N=580) |      | SERM<br>(N=54) |      |         |
|           | N/mean                    | %/sd | N/mean         | %/sd |         |
| 나이        | 61.07                     | 8.0  | 60.11          | 6.4  | 0.393   |
| 나이 (범주형)  |                           |      |                |      | 0.759   |
| <60세 미만   | 308                       | 53.1 | 29             | 53.7 |         |
| 60-69     | 183                       | 31.5 | 18             | 33.3 |         |
| 70-79     | 77                        | 13.3 | 7              | 13.0 |         |
| 80세 이상    | 12                        | 2.1  | 0              | 0.0  |         |
| 체중        | 57.76                     | 7.3  | 56.85          | 7.4  | 0.377   |
| 신장        | 154.14                    | 9.6  | 155.01         | 5.2  | 0.513   |
| BMI       | 25.16                     | 12.7 | 23.69          | 3.2  | 0.398   |
| BMI (범주형) |                           |      |                |      | 0.706   |
| <18.5     | 10                        | 1.7  | 2              | 3.7  |         |
| 18.5-22.9 | 211                       | 36.4 | 22             | 40.7 |         |
| 23-24.9   | 155                       | 26.7 | 13             | 24.1 |         |
| 25-29.9   | 179                       | 30.9 | 16             | 29.6 |         |
| 30+       | 25                        | 4.3  | 1              | 1.9  |         |
| 평균 T-점수   | -1.93                     | 0.4  | -1.96          | 0.4  | 0.589   |
| 이차성골다공증   | 82                        | 14.1 | 10             | 18.5 | 0.501   |
| 퇴행성뇌질환    | 9                         | 1.6  | 0              | 0.0  | 0.749   |
| 천식        | 51                        | 8.8  | 8              | 14.8 | 0.226   |
| 과거골절력     |                           |      |                |      | 0.895   |
| 0회        | 539                       | 92.9 | 50             | 92.6 |         |
| 1회        | 39                        | 6.7  | 4              | 7.4  |         |
| 2회        | 2                         | 0.3  | 0              | 0.0  |         |
| 약성종양      | 142                       | 24.5 | 12             | 22.2 | 0.838   |
| 뇌혈관질환     | 28                        | 4.8  | 3              | 5.6  | 1.000   |
| 당뇨        | 108                       | 18.6 | 11             | 20.4 | 0.894   |
| 간질        | 15                        | 2.6  | 0              | 0.0  | 0.467   |
| 심혈관질환     | 78                        | 13.4 | 6              | 11.1 | 0.784   |

### 1.3. 분석 결과

모든 공변량에 대해 단변량 분석을 진행한 뒤, 유의확률이 0.05로 통계적 유의성이 존재하는 공변량(나이, 스테로이드, 과거 골절력, 이차성 골다공증, 퇴행성 뇌질환, 뇌혈관 질환, 당뇨, 간질, 심혈관질환)을 선택하여 다변량 분석을 진행하였다.

서울대병원 자료를 분석한 결과, 골감소증 환자에서 약제사용 그룹이 약제미사용 그룹에 비해 골절발생 위험이 높았다(Bisphosphonate: HR 3.13, 95 CI 2.19, 4.47; SERM: HR 2.86, 95 CI 1.38, 5.92). 각 대상자별 층화분석의 구체적인 결과는 부록에 제시하였다.

# IV

## 골절 고위험군 선별 및 예측모형

국민건강보험공단 생애전환기 건강검진 수검자들의 골밀도수준을 파악하여 국내 66세 여성 골밀도 수준 및 골절 현황을 파악하고, 생애전환기 건강검진 수검 대상자 중 골감소증 진단 여성에서 골다공증성 골절 발생 위험의 연관성을 분석하였다. 또한, 골절 발생 예측모형을 개발하기 위해 건강보험 청구자료를 활용하여 임상적으로 골절 발생 위험 요인으로 고려되는 공변량들과 골절 발생의 인과성을 평가하였다.

### 1. 자료원

2007년~2019년 국민건강보험공단의 건강보험청구자료, 자격자료, 국가 일반건강검진 자료 및 생애전환기 건강검진 자료를 이용하여 연구대상자를 정의하고, 골절 발생의 임상적 위험요인과 골절 발생의 연관성을 파악하여 예측모형을 구축하였다. 상세 자료원 및 자료내역은 아래 표 26과 같다.

표 26. 자료원 상세 내역

| 자료원            | 상세 내역  |              |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
|----------------|--|--------------|----|---------------|-----------|----------|--------------|----------|------|----------------|----------|
| 건강보험청구자료       | <ul style="list-style-type: none"> <li>연구 대상자 산출 조건                             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 국내 현황: 2007~2019년 생애전환기 건강검진 수검 여성</li> <li>② 예측모형 개발: 2008~2009년 생애전환기 건강검진 수검 여성 중 골감소증 진단을 받은 여성</li> </ul> </li> <li>추출기간: 연구 대상자의 2007~2019년 건강보험청구내역</li> <li>상세 테이블</li> </ul> |              |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
|                | <table border="1"> <thead> <tr> <th>테이블</th> <th>내용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T20 명세서 일반 내역</td> <td>명세서 요약 정보</td> </tr> <tr> <td>T30 진료내역</td> <td>처치 및 원내 처방내역</td> </tr> <tr> <td>T40 상병내역</td> <td>상병내역</td> </tr> <tr> <td>T60 처방전교부상세 내역</td> <td>외래 처방 내역</td> </tr> </tbody> </table>      | 테이블          | 내용 | T20 명세서 일반 내역 | 명세서 요약 정보 | T30 진료내역 | 처치 및 원내 처방내역 | T40 상병내역 | 상병내역 | T60 처방전교부상세 내역 | 외래 처방 내역 |
|                | 테이블  | 내용           |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
|                | T20 명세서 일반 내역  | 명세서 요약 정보    |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
|                | T30 진료내역   | 처치 및 원내 처방내역 |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
| T40 상병내역       | 상병내역   |              |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
| T60 처방전교부상세 내역 | 외래 처방 내역   |              |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
| 자격자료           | <ul style="list-style-type: none"> <li>추출기간: 연구 대상자의 2007~2019년 자격자료</li> <li>상세변수: 기준연월, 성별, 출생연도, 보험료등급(보험료 20분위수) 등</li> </ul>  |              |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
| 사망자료           | <ul style="list-style-type: none"> <li>추출기간: 연구 대상자의 2007~2019년 사망자료, 상세변수: 사망일자</li> </ul>  |              |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
| 일반 건강검진자료      | <ul style="list-style-type: none"> <li>추출기간: 연구 대상자의 2007~2019년 건강검진자료</li> <li>상세변수: 검진연도, 신장, 체중, 체질량지수, 흡연력, 음주력, 신체활동, 혈액검사 수치 등</li> </ul>  |              |    |               |           |          |              |          |      |                |          |
| 생애전환기 건강검진 자료  | <ul style="list-style-type: none"> <li>추출기간: 연구 대상자의 2007~2019년 생애전환기 건강검진자료</li> <li>상세변수: 검진연도, 골밀도검사 결과, 낙상력, 흡연력, 음주력 등</li> </ul>   |              |    |               |           |          |              |          |      |                |          |

## 2. 연도별 골밀도 수준 및 골절 발생 현황

국내 생애전환기 건강검진을 받은 66세 여성의 골밀도 수준 및 골밀도 수준에 따른 골절 발생 현황을 파악하기 위해 2007년 1월 1일부터 2019년 12월 31일 생애전환기 건강검진 수검 여성의 자료 전수를 분석하였다. 이 기간동안 골밀도 검사를 수행한 건수는 1,882,809건이었다. 2007년 골밀도 수검자 75,409명 중 검사 결과가 정상인 대상자는 10,865명으로 전체 대상자중 14.4%를 차지하였다. 또한 동일 연도 골감소증 대상자는 29,047명(38.5%), 골다공증 대상자는 35,497명(47.1%)로 전체 연구대상자중 골다공증 대상자가 가장 높은 비율을 차지함을 확인 할 수 있었다. 반면 2019년도 생애전환기 건강검진을 수검한 만 66세 여성에서 골밀도 검사 결과 정상 39,956명(20.9%), 골감소증 84,419명(44.2%), 골다공증 66,467명(34.8%)로 66세 여성 골밀도 수검자 중 골감소증으로 판정받은 대상자가 가장 많았다. 2007년 이후 연도별로 골감소증 환자는 계속 증가하는 추세를 보이며 66세 여성의 절반 가량을 차지하였다(표 27).

표 27. 연도별 골밀도 수준에 따른 골감소증 환자 현황

| 연도(연) | 전체      | 정상     |      | 골감소증   |      | 골다공증   |      |
|-------|---------|--------|------|--------|------|--------|------|
|       |         | n      | (%)  | n      | (%)  | n      | (%)  |
| 2007  | 75,409  | 10,865 | 14.4 | 29,047 | 38.5 | 35,497 | 47.1 |
| 2008  | 128,370 | 19,062 | 14.9 | 49,437 | 38.5 | 59,871 | 46.6 |
| 2009  | 112,138 | 17,923 | 16.0 | 43,388 | 38.7 | 50,827 | 45.3 |
| 2010  | 117,928 | 18,419 | 15.6 | 46,132 | 39.1 | 53,377 | 45.3 |
| 2011  | 114,864 | 18,560 | 16.2 | 45,304 | 39.4 | 51,000 | 44.4 |
| 2012  | 128,029 | 22,791 | 17.8 | 53,835 | 42.1 | 51,403 | 40.2 |
| 2013  | 153,656 | 27,774 | 18.1 | 65,361 | 42.5 | 60,521 | 39.4 |
| 2014  | 160,961 | 29,850 | 18.5 | 68,345 | 42.5 | 62,766 | 39.0 |
| 2015  | 165,228 | 30,667 | 18.6 | 69,961 | 42.3 | 64,600 | 39.1 |
| 2016  | 168,949 | 31,899 | 18.9 | 72,333 | 42.8 | 64,717 | 38.3 |
| 2017  | 157,516 | 29,852 | 19.0 | 67,931 | 43.1 | 59,733 | 37.9 |
| 2018  | 208,919 | 41,908 | 20.1 | 90,698 | 43.4 | 76,313 | 36.5 |
| 2019  | 190,842 | 39,956 | 20.9 | 84,419 | 44.2 | 66,467 | 34.8 |

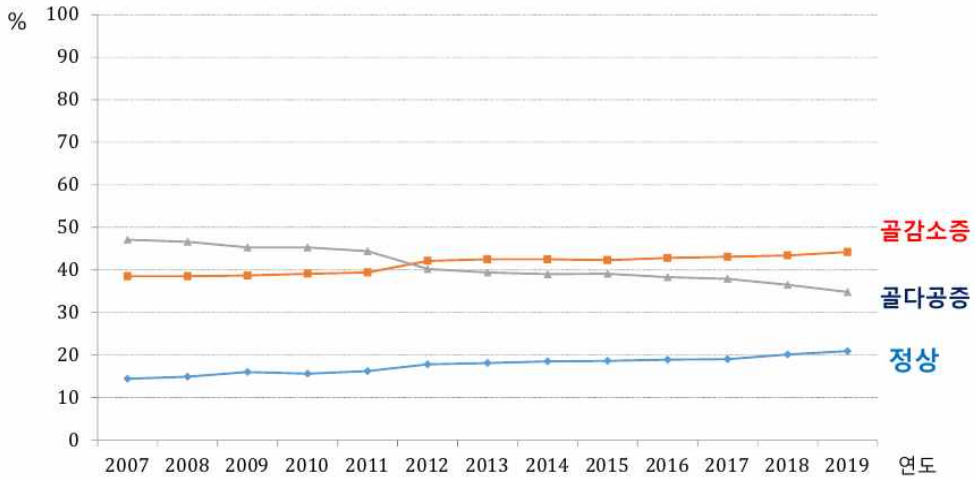


그림 12. 골밀도 수준

골밀도 수준별 골절 발생률을 파악하기 위해 2008~2009년 골밀도 수검대상자로 제한하였으며, 2008~2009년 이전에 골다공증 약제를 복용하지 않은 여성에서 2년, 5년, 10년 골절 발생률을 산출하였다. 국내 골절 발생 현황 연구대상자 234,772명 중 36,208명의 경우 골밀도 검사 결과 정상군으로 판정되었으며, 90,727명은 골감소증, 107,837명은 골다공증 환자로 판정되었다. 골밀도 검사에 따른 정상, 골감소증 및 골다공증 판정의 경우 요추 및 대퇴부의 골밀도 검사 수치를 반영해 산출 가능한 T score를 기준으로 정의하였으며, T score가 -2.5이하인 경우 골다공증, -2.5 초과이며 -1.0이하인 경우 골감소증, -1.0 초과인 경우 정상으로 판단된다.

골밀도 검사 결과에 따라 정상, 골감소증, 골다공증군으로 분류하여 2년, 5년, 10년 골절 및 고관절 골절 누적 발생률을 산출하였다. 골절 발생의 경우 2년 발생률이 정상군에서는 1.632명(4.5%)인 반면 골감소증군 5,120명(5.6%), 골다공증 8,192명(7.6%)으로 순차적으로 높은 비율로 나타났다. 또한 10년 발생률을 추정된 결과 정상군에서 7,728명(21.9%), 골감소증 24,041명(27.1%), 골다공증 36,521명(34.5%)로 확인되었으며, 로그 순위 검정(Log-rank test)결과 p-value <.0001로 군별 골절발생률에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 확인 할 수 있었다.

표 28. 골밀도 수준에 따른 골절발생율(2년, 5년, 10년)

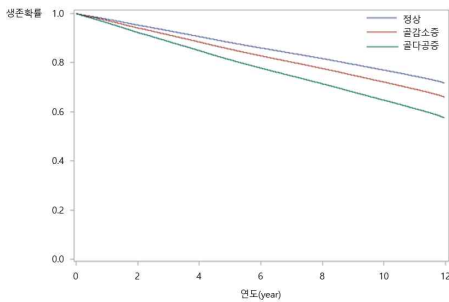
(a) 전체골절

|         | 정상<br>(36,208명) |        | 골감소증<br>(90,727명) |        | 골다공증<br>(107,837명) |        |
|---------|-----------------|--------|-------------------|--------|--------------------|--------|
|         | n               | (%)    | n                 | (%)    | n                  | (%)    |
| 2년 발생률  | 1,632           | (4.5)  | 5,120             | (5.6)  | 8,192              | (7.6)  |
| 5년 발생률  | 4,019           | (11.2) | 12,626            | (14.0) | 19,882             | (18.5) |
| 10년 발생률 | 7,728           | (21.9) | 24,041            | (27.1) | 36,521             | (34.5) |

(b) 고관절골절

|         | 정상<br>(36,208명) |       | 골감소증<br>(90,727명) |       | 골다공증<br>(107,837명) |       |
|---------|-----------------|-------|-------------------|-------|--------------------|-------|
|         | n               | (%)   | n                 | (%)   | n                  | (%)   |
| 2년 발생률  | 433             | (1.2) | 1,139             | (1.3) | 1,464              | (1.4) |
| 5년 발생률  | 1,071           | (3.0) | 2,837             | (3.2) | 3,721              | (3.5) |
| 10년 발생률 | 2,219           | (6.3) | 5,938             | (6.7) | 8,101              | (7.7) |

(a) 골다공증성 골절



(b) 고관절 골절

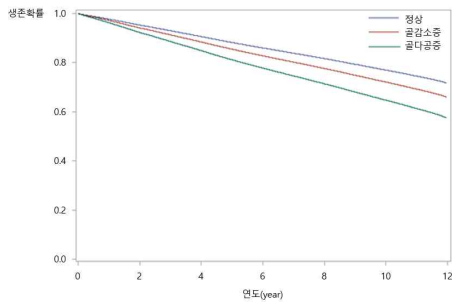


그림 13. 골밀도 수준에 따른 골절발생

### 3. 골절예측모형 개발을 위한 연구설계

만 66세의 생애전환기 건강검진 수검 여성에 대한 후향적 코호트 연구로 연구대상기간은 2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지이다. 연구대상자의 생애전환기 건강검진일(Index date)로부터 이전 1년 동안 발생한 과거력을 산정하였으며, 2019년 12월 31일까지의 최대 12년 동안 골다공증성 골절 발생에 대해 추적 관찰(follow up)하였다.

#### 3.1. 연구대상자

본 연구는 2007~2019년 생애전환기 건강검진 수검 여성을 대상으로 수행되었으며, 연구대상 기간 내에 2회 이상 생애전환기 건강검진 수검 내역이 있는 경우 최초 수검일을 연구 입적일로 정의하였다. 연구대상자의 연도별 골밀도 검사 결과를 통해 국내 만 66세 여성에서 골감소증 및 골다공증 현황을 확인하였으며, 2008~2009년 연구대상자의 골밀도 검사 결과를 기준으로 정상군, 골감소증군, 골다공증군으로 정의하여, 골밀도 검사 결과에 따른 2년, 5년, 10년 골다공증성 골절 발생률을 추정하여 국내 여성의 골절 발생 현황에 대한 분석을 수행하였다. 한편, 2008~2009년 골감소증 환자에서 골절 발생 예측모형을 개발하기 위해 정의된 대상 군 중 골감소증군을 기준으로 예측모형 개발 대상자를 축소하여 연구를 진행하였다.

표 29. 대상자 선정/제외 기준

| 선정기준  | 제외기준  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 현황: 2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 생애전환기 건강검진을 수검한 만 66세 여성</li> <li>• 예측모형: 2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 생애전환기 건강검진을 수검한 만 66세의 골감소증 진단 여성</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 골감소증 진단일 이전 1년 이내 골다공증 약제 180일 이상 처방된 여성</li> <li>• 골감소증 진단일 이 후 골다공증 약제 1회 이상 처방된 여성</li> <li>• 청구자료 오류 및 결측 내역이 있는 여성</li> </ul> <p>※ 국내 현황 분석의 경우 제외기준 없음</p> |

#### 3.2. 약제 사용 정의

골감소증 환자에서 이전 1년 이내 골다공증 약제의 처방 내역이 있는 경우 약제 처방 내역이 없는 환자와 골절 발생 확률의 동질성이 없다고 판단하여 연구대상자에서 제외



되었으며, 골감소증 진단 이후 골다공증 약제 처방 내역이 있는 경우 대상자의 기저특성의 임상적 변화를 반영하는 것으로 간주되어 역시 연구 대상자에서 제외하였다. 특히, 연구 대상자의 입적 이후 골다공증 약제의 처방은 본 연구에서 활용하는 콕스비레위험모형의 주요 가정인 비례위험가정을 위배시킬 수 있는 주요한 임상적 요인으로 판단되어 1회 이상의 처방 내역이 있는 경우 제외 기준으로 정의하였다. 본 연구에서 정의한 골다공증 약제 목록은 부록에 제시하였다.

### 3.3. 결과지표 정의

골감소증 환자에서 골절 발생 예측모형을 개발하기 위해, 골절관련 선행 문헌 및 임상적 전문가 의견을 검토하여 골다공증성 골절(이하 골절) 및 골다공증성 고관절 골절(이하 고관절 골절)을 정의하였다. 먼저 국내외 문헌 및 전문가 검토를 통해 ICD-10코드 및 처치코드를 기준으로 척추, 손목, 상완, 고관절 골절에 대한 정의를 선행하였으며, 이 중 한 경우라도 발생하는 경우 골절이라고 정의하였다.

표 30. 결과지표 정의

| 골절  | 정의                                   | 진단 코드(ICD-10)  | 처치 코드  |
|-----|--------------------------------------|--|--|
| 척추  | ① 또는 ②                               | M484, M486, S220, S221, S320, S321, S322,                  | N0471, N0472, N0473, N0474, G4302, G4402,              |
| 손목  | ① 6개월 이내 동일 부위 골절 진단 2회 이상           | S327, S328   | G4502, G4602, N06521                                   |
| 상완골 | ② 동일 명세서, 동일 부위에 골절 진단 1회 및 골절 처치 1회 | S422, S423   | N0607, N0603, N0993, N0994, N0983, N0643, T6020, T6030 |
| 고관절 | 고관절 골절 진단 1회 또는 고관절 골절 처치 1회         | S525, S526   | N0602, N0992, N0982, N0642, N2071, N2712, T6010, T6110 |
|     |                                      | S720, S721, S723, S724, S726, S728, S729, S823, S825, S826 | N0601, N0991, N0981, N0641, N0652, N0654, N0715        |

또한, 이전 골절 과거력이 골절 발생의 주요한 임상적 요인으로 고려지만 골절 치료의 경우 정해진 기간 또는 치료 종료에 대한 자료를 건강보험청구자료에서 정의할 수 없기 때문에 임상적으로 고려되는 평균적인 치료 패턴 및 문헌 고찰을 통해 골절 발생 및 치료 종료에 대한 에피소드를 정의 하였다. 이 때, 골절 에피소드의 경우 다음과 같이 정의 하였다.

- 척추, 손목, 상완골 골절: 골절 발생 이 후 마지막 청구된 요양개시일 기준 6개월 이  
내 동일 골절 진단 코드가 청구된 경우 연속된 치료로 하나의 에피소드로 정의
- 고관절 골절: 골절 발생 이 후 마지막 청구된 요양개시일 기준 6개월 이내 동일 골  
절 진단 코드 또는 처치 코드가 청구된 경우 연속된 치료로 정의

한편, 골절 발생의 경우 생애 동안 2회 이상 재발 가능한 결과 지표로 이전 골절 발생  
이 재발 되는 골절에 주요한 임상적 요인으로 영향을 주는 반면, 중도에 사망이 발생하  
는 경우에는 더 이상의 골절 발생에 대한 관찰이 이루어 질 수 없는 주요한 임상적 사건  
으로 판단되어 본 연구에서 사망을 골절 발생의 경쟁위험 요인으로 정의하여 분석을 수  
행하고 예측모형을 개발 하였다. 여기서 사망의 경우 건강보험공단의 사망 테이블에서  
제공되는 사망 일자를 기준으로 정의하였으며, 사망 원인은 고려하지 않았다.

### 3.4. 공변량

연구 대상자의 공변량으로 인구사회학적 요인과 기저위험 요인을 정의하였다. 인구사  
회학적 요인 중 성과 연령의 경우 연구대상자 선정 과정에서 만 66세 여성에게 생애전  
환기 건강검진이 제공되며 특히 골밀도 검사 대상으로 정해져 있어 자료의 한계로 예측  
모형의 주요 요인으로 고려하지 못하였다. 기저위험 요인으로 암, 당뇨병, 심혈관질환 등  
의 동반 상병 및 스테로이드와 같은 병용약물력을 정의하였고 전반적인 건강상태를 반영  
하는 찰슨동반상병지수(Charlson comorbidity index, CCI)와 건강검진 내역에서 확인  
가능한 BMI, 혈압, 간기능 및 신장기능 등의 검진 및 혈액검사 수치와 흡연, 음주, 신체  
활동과 같은 문진 설문항목등을 활용하여 골절 발생에 위험 인자로 고려되는 임상적 요  
인을 정의하였다(표 31).

표 31. 골절 발생에 위험 인자로 고려되는 임상적 요인

| 구분   | 내용  |
|------|---|
| 동반상병 | 당뇨병, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 악성종양, 신부전, 간질, 치매, 천식, 특발성 고칼슘뇨증                             |
| 병용약물 | 스테로이드   |
| 검진결과 | 체질량지수, 혈액소수치, 공복혈당, 총콜레스테롤, AST, ALT, rGTP, 트리글리세라이드,<br>HDL, LDL, 혈청크레아티닌, GFR |
| 문진항목 | 낙상, 흡연, 음주, 신체활동  |
| 기타항목 | 골절과거력, 찰슨동반상병지수   |

연구 대상자의 공변량은 후진제거법(backward elimination)을 기본으로 하되 임상적으로 주요하게 고려되는 위험 요인에 대해서는 선택적 단계적선택법(forward stepwise selection)을 적용하여 예측력을 근거로 선택, 제외하였으며, 예측력을 나타내는 통계량으로 ROC곡선의 면적값이 AUC를 산출하여 적용하였다.

### 3.5. 통계분석방법

연구대상자의 인구사회학적특성, 동반질환, 병용약물 및 문진항목과 같은 범주형 요인에 대해서는 빈도분석, 백분율을 제시하고 교차검정 결과를 산출하였다. 찰슨동반상병지수 및 혈액검사 수치와 같은 연속형 요인에 대해서는 평균, 표준편차와 함께 t-test를 수행하여 그 결과를 제시하였다. 또한, 시간의존형 결과변수인 골절, 고관절 골절의 발생 및 국내 현황을 파악하기 위해 카플란마이어 생존 곡선을 산출하였고, 카플란마이어 방법을 적용한 2년, 5년, 10년 누적 발생률을 산출하여 국내 만 66세 생애전환기 수검 여성의 골절발생률을 추정하였다. 이 중 골감소증 여성을 대상으로 골절발생 예측모형을 개발하였으며, 기저특성표를 근거하여 통계적으로 유의미한 변수 및 임상적으로 주요하게 간주되는 변수를 기준으로 예측모형을 구축하였으며, 시간 의존형 결과 변수에 적용하기 위해 비례위험모형을 통한 골절발생예측모형을 개발하였다. 이 때, 경쟁위험을 고려하기 위해 Fine&Gray (1999)가 제안한 누적생존곡선(Cumulative incidence curve, CIC)를 통해 산출되는 위험함수를 적용한 하위분포(sub-distribution)에 기반한 위험함수를 근거로 비례위험모형방법을 활용하여 예측모형을 개발하였다.

## 4. 골절발생 예측모형 분석결과

### 4.1. 예측모형 연구대상자

2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지의 생애전환기 건강검진 수검자 중 골밀도 검사를 시행한 만 66세 여성은 236,582명이고 이 중 골감소증 여성은 91,268명으로 전체 연구대상자의 38.6%에 해당하는 것으로 확인되었다. 골밀도 검사 기준일 이전 1년 이내 골다공증 약제를 180일 이상 처방 받은 여성(1,617명) 및 건강보험 청구자료에 오류가 있는 여성(193명)을 제외한 국내 골절 발생 현황 연구대상자는 234,772명으로 이 중 골감소증 여성은 90,727명이었다. 상세 연구대상자 선정 흐름도는 다음과 같다.

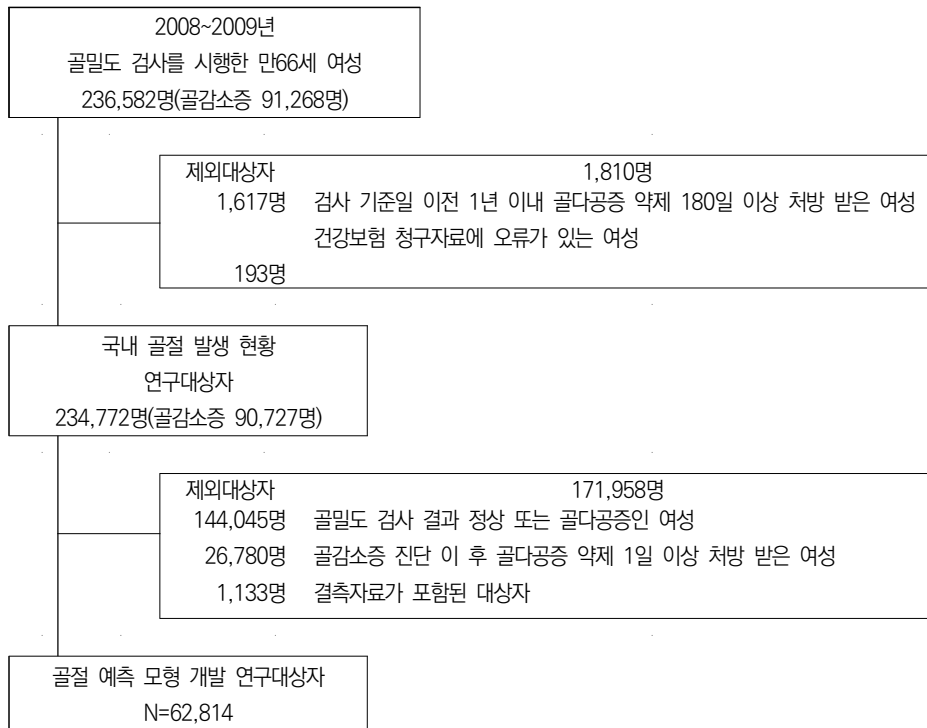


그림 14. 연구대상자 선정 흐름도

국내 골절 발생 현황 연구대상자 중 골감소증 연구대상자인 90,727명에 대해 골절 발생 예측모형 개발을 수행하였으며, 이 때 골감소증 진단 이 후 골다공증 약제 1일 이상 처방 받은 여성 26,780명의 경우 연구 대상자의 기저위험함수에 이질성이 있을 것으로 판단되어 제외하였으며, 골감소증 환자에서 골절 발생 예측모형을 개발하기 위한 최종 연구 대상자는 63,947명으로 최종 선정하였다.

## 4.2. 연구대상자 기저특성

2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 생애전환기 건강검진 수검 여성 중 골밀도 검사 결과 골감소증 진단 환자에서 골절발생 예측모형을 개발하기 위해 선정된 62,814명의 만 66세 여성 골감소증 환자 중 골절 발생에 영향을 줄 수 있는 통계적, 임상적 요인으로 흡연 음주, 신체활동, 낙상, 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식 과거 골절력이 선정되었으며, 선정된 요인의 특성은 다음과 같다(표 32). 연구대상자의 1,271명(1.99%)가

현재 흡연을 하고 있었으며, 6,853명(10.72%)는 주 1회 이상 음주를 하고 있었다. 또한 주 2회 이상 중강도 이상의 신체활동을 하는 환자는 18,137명(28.36%)로 나타났다. 흡연, 음주, 신체활동의 경우 골절 발생에 유의한 영향을 주는 임상적 요인으로 판단하였으며 본 연구 대상자의 경우 예측력을 가장 높게 나타내는 모형 1의 주요 인자로 포함되지는 않았지만, 그 임상적 중요도를 고려하여 모형 2, 모형 3의 예측모형에서 추가적으로 고려하여 활용하였다.

골감소증 환자에서 골절 발생에 영향을 주는 위험인자로 낙상력이 있으며 전체 대상자 중 10.34%인 6,613명이 과거 낙상력이 있다고 응답하였고, 동산 상병으로 당뇨병이 15,329명(23.97%), 뇌혈관질환이 3,608명(5.64%), 천식이 5,631명(8.81%), 과거 골절력이 1,332명(2.08%)로 확인되었다. 특히, 천식의 경우 골절 발생에 주요한 임상적 요인이며, 본연구에서 통계적으로도 주요하게 유의성을 가진 요인으로 확인되어 그 유의성에 대해 심도 있는 하위 군 분석을 수행하여 영향력을 명확히 확인하였다.

모형을 예측력을 확인하기 위해 전체 연구대상자 61,814명을 70:30의 비율로 훈련데이터(training set), 검정데이터(validation set)을 분류하였고, 별도의 테스트데이터(test set)을 정의하지는 않았다. 훈련데이터와 검정데이터의 경우 기저특성의 분포에 통계적인 차이가 없음을 확인하였으며, 검정데이터의 예측력을 기준으로 모형을 선정하였다. 연구 대상자의 상세 기저특성은 <표 32>과 같으며, 최초 모형 구축과정에서 활용된 기타 인구 사회학적 임상적 요인에 대한 기저특성표는 <부록>에서 확인 할 수 있다.

표 32. 연구대상자의 기저특성

| 구분          | 전체<br>(62,814) |         | 훈련데이터<br>(43,966) |         | 검정데이터<br>(18,848) |         | p-value |
|-------------|----------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|---------|
|             | n              | %       | n                 | %       | n                 | %       |         |
| <b>생활습관</b> |                |         |                   |         |                   |         |         |
| 흡연          | 1,271          | (1.99)  | 893               | (1.40)  | 378               | (2.01)  | 0.8346  |
| 음주          | 6,853          | (10.72) | 4,797             | (7.50)  | 2,056             | (10.91) | 0.9930  |
| 신체활동        | 18,137         | (28.36) | 12,704            | (19.86) | 5,433             | (28.83) | 0.8597  |
| <b>낙상</b>   |                |         |                   |         |                   |         |         |
| 낙상          | 6,613          | (10.34) | 4,612             | (7.21)  | 2,001             | (10.62) | 0.6357  |
| <b>동반상병</b> |                |         |                   |         |                   |         |         |
| 당뇨병         | 15,329         | (23.97) | 10,668            | (16.68) | 4,661             | (24.73) | 0.2135  |
| 뇌혈관질환       | 3,608          | (5.64)  | 2,527             | (3.95)  | 1,081             | (5.74)  | 0.9517  |
| 천식          | 5,631          | (8.81)  | 3,951             | (6.18)  | 1,680             | (8.91)  | 0.7689  |
| 과거 골절력      | 1,332          | (2.08)  | 935               | (1.46)  | 397               | (2.11)  | 0.8713  |

### 4.3. 예측모형 개발

2008~2009년 만 66세의 생애전환기 건강검진 수검 여성 중 골감소증 환자에서 골절 발생 예측모형 개발을 위해 골절 발생 위험인자에 대해 후진제거법을 기본으로 하되 임상적으로 주요하게 고려되는 위험요인에 대해서는 선택적 단계적 선택법을 적용하여 예측력을 근거로 선택, 제외 하였다. 최초 모형 적합을 위해 고려된 요인은 체질량지수, 낙상, 흡연, 음주, 신체활동 등의 문진 항목과 동반 상병, 병용약물, 과거 골절력, 찰손동반상병지수 등의 임상적 위험요인 및 혈액검사 수치를 활용하여 초기 모형을 선정하였다. 혈액검사 수치의 경우 골감소증 진단 이전 최대 2년 이내의 건강검진 자료를 활용하였지만, 골절 발생을 위한 예측력을 높이는데 유의한 효과를 보이지 않아 제외하였으며, 동반 상병 및 병용약물에 대해서도 순차적으로 제외하여 모형을 구축하였다. 모형 구축을 위한 대략적 선택제외 흐름도는 다음과 같다.

표 33. 변수 선택 제외 흐름도

| 모형             | 요인   |
|----------------|--|
| 기저모형           | 문진항목: 낙상, 흡연, 음주, 신체활동<br>검진항목: 체질량지수, 혈색소, 공복혈당, 총콜레스테롤, AST, ALT, rGTP<br>동반상병: 당뇨병, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 악성종양, 신부전, 간질, 퇴행성뇌질환, 천식, 특발성 고칼슘뇨증, DS_SO<br>과거골절력<br>찰손동반상병지수(CCI) |
| ↓              |  |
| 1단계<br>검진항목 제거 | 문진항목: 낙상, 흡연, 음주, 신체활동<br>동반상병: 당뇨병, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 악성종양, 신부전, 간질, 퇴행성뇌질환, 천식, 특발성 고칼슘뇨증, DS_SO<br>과거골절력<br>찰손동반상병지수  |
| ↓              |  |
| 2단계<br>CCI 제거  | 문진항목: 낙상, 흡연, 음주, 신체활동<br>동반상병: 당뇨병, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 악성종양, 신부전, 간질, 퇴행성뇌질환, 천식, 특발성 고칼슘뇨증, DS_SO<br>과거골절력  |
| ↓              |  |
| 3단계<br>문진항목 제거 | 문진항목: 낙상<br>동반상병: 당뇨병, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 악성종양, 신부전, 간질, 퇴행성뇌질환, 천식, 특발성 고칼슘뇨증, DS_SO<br>과거골절력  |

| 모형                                  | 요인   |
|-------------------------------------|--|
| ↓                                   |  |
| 4단계<br>동반상병 제거                      | 문진항목: 낙상<br>동반상병: 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식<br>과거골절력                              |
| ↓                                   |  |
| 5단계<br>체질량지수선택                      | 문진항목: 낙상<br>검진항목: 체질량지수<br>동반상병: 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식<br>과거골절력               |
| ↓                                   |  |
| 6단계<br>흡연, 음주, 신체활동 선택              | 문진항목: 낙상, 흡연, 음주, 신체활동<br>검진항목: 체질량지수<br>동반상병: 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식<br>과거골절력 |
| ↓                                   |  |
| 7단계<br>체질량지수 제거                     | 문진항목: 낙상, 흡연, 음주, 신체활동<br>동반상병: 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식<br>과거골절력                |
| ↓                                   |  |
| 8단계(모형 1)<br>최종모형                   | 문진항목: 낙상<br>동반상병: 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식<br>과거골절력                              |
| ↓                                   |  |
| 9단계(모형 2)<br>추가모형개발<br>:최종모형+흡연, 음주 | 문진항목: 낙상, 흡연, 음주<br>동반상병: 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식<br>과거골절력                      |
| ↓                                   |  |
| 10단계(모형 3)<br>추가모형개발<br>:추가모형+신체활동  | 문진항목: 낙상, 흡연, 음주, 신체활동<br>동반상병: 당뇨병, 뇌혈관질환, 천식<br>과거골절력                |

임상적으로 골절발생에 영향을 줄 수 있는 요인을 모두 넣은 기저모형을 기본으로 총 10단계의 변수선택제거과정을 거쳐 최종 골절 발생 예측모형을 개발하였다. 최종 개발된 예측모형은 콕스비례위험모형을 통해 낙상, 당뇨, 뇌혈관질환, 천식, 과거골절력이 선택 되었으며, 경쟁위험으로 사망사건을 정의하였다. 개발된 모형은 다음과 같다.

$$h(t) = h_0(t) \exp \{ 0.13 \times \text{낙상} + 0.125 \times \text{당뇨병} + 0.099 \times \text{뇌혈관질환} + 0.18 \times \text{천식} + 0.85 \times \text{과거골절력} \}$$

특히 과거 골절력의 경우 과거 골절 이력이 없는 여성에 비해 골절 과거력이 있는 경우 위험비가 2.339배 높은 것으로 골절 발생에 가장 영향이 큰 요인으로 확인 되었으며, 천식, 낙상, 당뇨, 뇌혈관질환 순으로 영향력이 높은 요인으로 확인되었다. 개발된 골절 발생예측모형은 훈련데이터에서 73.2%의 적합력을 보여주었으며, 검정데이터를 통해 예측력이 72.6%임을 확인하였다.

고관절골절의 발생에서 역시 낙상, 당뇨, 뇌혈관질환, 천식, 과거골절력 5가지 요인으로 콕스비례위험모형이 개발되었으며, 개발된 모형은 다음과 같다.

$$h(t) = h_0(t) \exp \{ 0.175 \times \text{낙상} + 0.407 \times \text{당뇨병} + 0.228 \times \text{뇌혈관질환} + 0.193 \times \text{천식} + 0.656 \times \text{과거골절력} \}$$

전체 골절의 발생과 같이 과거 골절력이 있는 경우 없는 여성에 비해 골절 발생 위험비가 1.921배 높은 것으로 가장 영향력이 큰 변수로 나타났으며, 고관절 골절의 발생에서 당뇨병이 두 번째로 큰 영향을 주는 인자로 확인되었다. 이 외에 뇌혈관질환, 천식, 낙상 순으로 골절 발생에 영향을 주는 인자가 선택되었으며, 적합력 74.3%, 예측력 74.5%로 확인되었다.

표 34. 골절 발생 예측모형 추정 값(모형1)

| (a) 골절           |           |       |       |           |                       |        |       |
|------------------|-----------|-------|-------|-----------|-----------------------|--------|-------|
| 구분               | Reference | 계수    | 오차    | P-value   | 위험비(Hazard ratio, HR) |        |       |
|                  |           |       |       |           | HR                    | 95% CI |       |
| 낙상               | 없음        | 0.130 | 0.027 | <.0001    | 1.139                 | 1.081  | 1.200 |
| 당뇨               | 없음        | 0.125 | 0.019 | <.0001    | 1.134                 | 1.092  | 1.177 |
| 뇌혈관질환            | 없음        | 0.099 | 0.035 | 0.0050    | 1.104                 | 1.030  | 1.182 |
| 천식               | 없음        | 0.180 | 0.028 | <.0001    | 1.197                 | 1.134  | 1.264 |
| 과거 골절력           | 없음        | 0.850 | 0.048 | <.0001    | 2.339                 | 2.129  | 2.570 |
| 적합도검정(Wald test) |           |       |       | <.0001    |                       |        |       |
| AIC              |           |       |       | 294124.15 |                       |        |       |
| Schwarz BIC      |           |       |       | 294161.91 |                       |        |       |
| AUC              | 훈련데이터     |       |       | 0.73      |                       |        |       |
|                  | 검정데이터     |       |       | 0.73      |                       |        |       |
| (b) 고관절 골절       |           |       |       |           |                       |        |       |
| 구분               | Reference | 계수    | 오차    | P-value   | 위험비(Hazard ratio, HR) |        |       |
|                  |           |       |       |           | HR                    | 95% CI |       |
| 낙상               | 없음        | 0.170 | 0.050 | 0.0007    | 1.186                 | 1.074  | 1.309 |
| 당뇨               | 없음        | 0.415 | 0.036 | <.0001    | 1.514                 | 1.412  | 1.623 |
| 뇌혈관질환            | 없음        | 0.224 | 0.063 | 0.0004    | 1.251                 | 1.105  | 1.415 |



|                  |       |       |       |          |       |       |       |
|------------------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|
| 천식               | 없음    | 0.203 | 0.053 | 0.0001   | 1.225 | 1.104 | 1.359 |
| 과거 골절력           | 없음    | 0.653 | 0.087 | <.0001   | 1.921 | 1.620 | 2.278 |
| 적합도검정(Wald test) |       |       |       | <.0001   |       |       |       |
| AIC              |       |       |       | 77704.73 |       |       |       |
| Schwarz BIC      |       |       |       | 77735.78 |       |       |       |
| AUC              | 훈련데이터 | 0.74  |       |          |       |       |       |
|                  | 검정데이터 | 0.74  |       |          |       |       |       |

표 35. 골절 발생 예측모형 추정 값(모형2)

(a) 골절

| 구분               | Reference | 계수    | 오차    | P-value   | 위험비(Hazard ratio, HR) |        |       |
|------------------|-----------|-------|-------|-----------|-----------------------|--------|-------|
|                  |           |       |       |           | HR                    | 95% CI |       |
| 흡연               | 비흡연       | 0.084 | 0.057 | 0.1415    | 1.088                 | 0.972  | 1.218 |
| 음주               | 비음주       | 0.079 | 0.027 | 0.0028    | 1.083                 | 1.028  | 1.141 |
| 낙상               | 없음        | 0.128 | 0.027 | <.0001    | 1.137                 | 1.079  | 1.198 |
| 당뇨               | 없음        | 0.127 | 0.019 | <.0001    | 1.135                 | 1.093  | 1.179 |
| 뇌혈관질환            | 없음        | 0.101 | 0.035 | 0.0040    | 1.106                 | 1.033  | 1.185 |
| 천식               | 없음        | 0.178 | 0.028 | <.0001    | 1.195                 | 1.132  | 1.262 |
| 과거 골절력           | 없음        | 0.849 | 0.048 | <.0001    | 2.338                 | 2.128  | 2.569 |
| 적합도검정(Wald test) |           |       |       | <.0001    |                       |        |       |
| AIC              |           |       |       | 294116.28 |                       |        |       |
| Schwarz BIC      |           |       |       | 294169.14 |                       |        |       |
| AUC              | 훈련데이터     | 0.69  |       |           |                       |        |       |
|                  | 검정데이터     | 0.69  |       |           |                       |        |       |

(b) 고관절 골절

| 구분               | Reference | 계수       | 오차    | P-value  | 위험비(Hazard ratio, HR) |        |       |
|------------------|-----------|----------|-------|----------|-----------------------|--------|-------|
|                  |           |          |       |          | HR                    | 95% CI |       |
| 흡연               | 비흡연       | 0.249    | 0.102 | 0.0145   | 1.283                 | 1.051  | 1.566 |
| 음주               | 비음주       | 0.151    | 0.051 | 0.0029   | 1.162                 | 1.053  | 1.283 |
| 낙상               | 없음        | 0.167    | 0.050 | 0.0009   | 1.182                 | 1.071  | 1.305 |
| 당뇨               | 없음        | 0.416    | 0.036 | <.0001   | 1.517                 | 1.414  | 1.626 |
| 뇌혈관질환            | 없음        | 0.229    | 0.063 | 0.0003   | 1.258                 | 1.112  | 1.423 |
| 천식               | 없음        | 0.198    | 0.053 | 0.0002   | 1.219                 | 1.098  | 1.352 |
| 과거 골절력           | 없음        | 0.653    | 0.087 | <.0001   | 1.920                 | 1.620  | 2.277 |
| 적합도검정(Wald test) |           |          |       | 43,966   |                       |        |       |
| AIC              |           |          |       | <.0001   |                       |        |       |
| Schwarz BIC      |           |          |       | 77693.20 |                       |        |       |
| AUC              | 훈련데이터     | 77736.67 |       |          |                       |        |       |
|                  | 검정데이터     | 0.71     |       |          |                       |        |       |

표 36. 골절 발생 예측모형 추정 값(모형3)

(a) 골절

| 구분               | Reference | 계수    | 오차    | P-value   | 위험비(Hazard ratio, HR) |        |       |
|------------------|-----------|-------|-------|-----------|-----------------------|--------|-------|
|                  |           |       |       |           | HR                    | 95% CI |       |
| 흡연               | 비흡연       | 0.083 | 0.057 | 0.1503    | 1.086                 | 0.970  | 1.216 |
| 음주               | 비음주       | 0.082 | 0.027 | 0.0022    | 1.085                 | 1.030  | 1.143 |
| 신체활동             | 있음        | 0.026 | 0.019 | 0.1671    | 1.026                 | 0.989  | 1.064 |
| 낙상               | 없음        | 0.130 | 0.027 | <.0001    | 1.139                 | 1.081  | 1.200 |
| 당뇨               | 없음        | 0.127 | 0.019 | <.0001    | 1.135                 | 1.093  | 1.179 |
| 뇌혈관질환            | 없음        | 0.101 | 0.035 | 0.0040    | 1.106                 | 1.033  | 1.185 |
| 천식               | 없음        | 0.178 | 0.028 | <.0001    | 1.195                 | 1.132  | 1.262 |
| 과거 골절력           | 없음        | 0.848 | 0.048 | <.0001    | 2.335                 | 2.125  | 2.566 |
| 적합도검정(Wald test) |           |       |       | <.0001    |                       |        |       |
| AIC              |           |       |       | 294116.37 |                       |        |       |
| Schwarz BIC      |           |       |       | 294176.78 |                       |        |       |
| AUC              | 훈련데이터     |       |       | 0.63      |                       |        |       |
|                  | 검정데이터     |       |       | 0.63      |                       |        |       |

(b) 고관절 골절

| 구분               | Reference | 계수    | 오차    | P-value  | 위험비(Hazard ratio, HR) |        |       |
|------------------|-----------|-------|-------|----------|-----------------------|--------|-------|
|                  |           |       |       |          | HR                    | 95% CI |       |
| 흡연               | 비흡연       | 0.244 | 0.102 | 0.0163   | 1.277                 | 1.046  | 1.559 |
| 음주               | 비음주       | 0.156 | 0.051 | 0.0020   | 1.169                 | 1.058  | 1.290 |
| 신체활동             | 있음        | 0.062 | 0.037 | 0.0912   | 1.064                 | 0.990  | 1.143 |
| 낙상               | 없음        | 0.171 | 0.051 | 0.0007   | 1.187                 | 1.075  | 1.311 |
| 당뇨               | 없음        | 0.416 | 0.036 | <.0001   | 1.517                 | 1.414  | 1.626 |
| 뇌혈관질환            | 없음        | 0.230 | 0.063 | 0.0003   | 1.258                 | 1.112  | 1.423 |
| 천식               | 없음        | 0.197 | 0.053 | 0.0002   | 1.218                 | 1.098  | 1.351 |
| 과거 골절력           | 없음        | 0.650 | 0.087 | <.0001   | 1.915                 | 1.615  | 2.271 |
| 적합도검정(Wald test) |           |       |       | 43.966   |                       |        |       |
| AIC              |           |       |       | <.0001   |                       |        |       |
| Schwarz BIC      |           |       |       | 77692.33 |                       |        |       |
| AUC              | 훈련데이터     |       |       | 0.66     |                       |        |       |
|                  | 검정데이터     |       |       | 0.66     |                       |        |       |

## 5. 골절발생 고위험군 세부분석

### 5.1. 골절발생 고위험군

본 연구에서 골절발생 주요 고위험군은 낙상, 당뇨, 뇌혈관질환, 천식, 과거 골절력으로 분석되었다. 이 중, 천식환자의 골절 발생위험이 골감소증으로 인한 것인지, 천식 약제사용으로 인한 것인지 원인 분석을 위해 세부분석을 진행하였다.

천식약제 급여 시점을 고려하여 천식약제 사용이 본격적으로 가능한 2016년 골밀도 수검자를 기준으로 하였으며, 2016년 골밀도 수검자 중 천식으로 2회이상 진단받은 환자를 대상으로 분석하였다. 천식환자에서 약제사용 여부에 따라 골절발생을 비교하고, 약제종류별 골절발생위험을 비교하였다. 약제는 크게 항류코트리엔제(leukotriene antagonists, LTA), 흡입 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS), 지속성 기관지 확장제(long acting  $\beta$ -agonists, LABA)로 구분하여 분석하였다.

천식환자 중 골감소증 환자는 44%이었으며, 천식약제 미복용자 중 골감소증 환자는 45.4%, 천식약제 복용자 중 골감소증 환자는 43.3%이었다.

골밀도 수검자 중 천식환자에서 약물 복용여부에 따라 분석한 결과, 약물 미복용군에 비해 복용군에서 골절 위험이 높은 경향이었다(HR 1.161, 95% CI 1.159-1.163; IPTW model). 약물을 복용하는 천식환자에서 약물 종류별 골절 위험비를 비교한 결과 LTA군에 비해, ICS/LABA 군과 ICS군의 골절위험이 높았다(ICS/LABA: HR 1.344, 95% CI 1.151-1.568; ICS군: HR 1.538 95% CI 1.152-2.054).

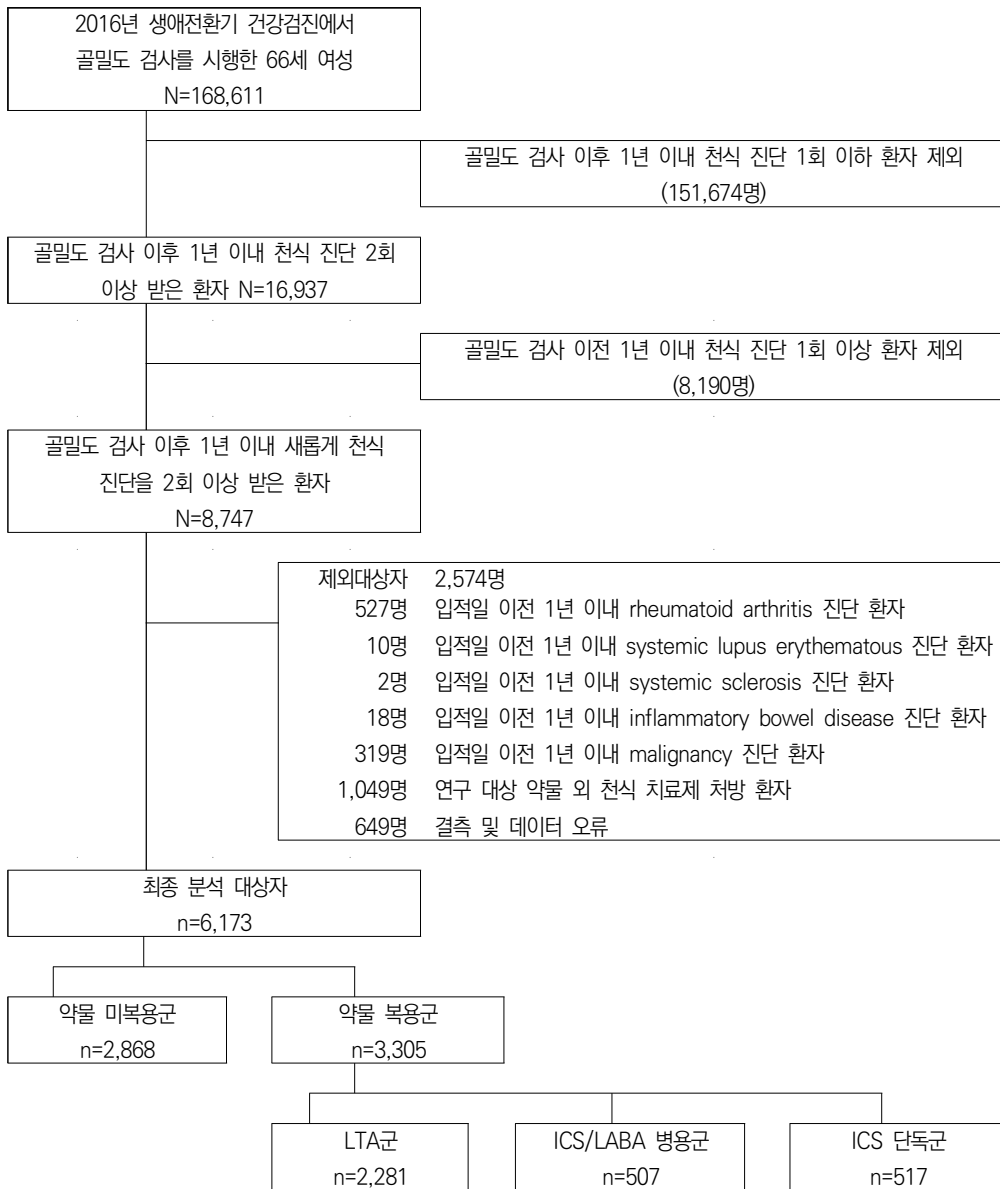


그림 15. 환자 선정 흐름도

표 37. 골밀도 수검자 중 천식환자에서 골절 발생 분석을 위한 연구대상자 특성

|                           | 미복용군<br>(n=2,868) |         | P-value | 천식 약물 복용 |        |                  |                     |                |         | P-value |         |        |        |
|---------------------------|-------------------|---------|---------|----------|--------|------------------|---------------------|----------------|---------|---------|---------|--------|--------|
|                           | 복용군<br>(n=3,305)  |         |         | 약물 복용군   |        |                  |                     |                |         |         |         |        |        |
|                           | n                 | (%)     |         | n        | (%)    | LTA<br>(n=2,281) | ICS_LABA<br>(n=507) | ICS<br>(n=517) | P-value |         |         |        |        |
|                           | n                 | (%)     | n       | (%)      | n      | (%)              | n                   | (%)            |         |         |         |        |        |
| 골밀도                       |                   |         |         |          |        |                  |                     |                |         |         |         |        |        |
| 정상                        | 477               | (16.63) | 650     | (19.67)  | 0.0082 | 442              | (19.38)             | 105            | (20.71) | 103     | (19.92) | 0.6304 | 0.0579 |
| 골감소증                      | 1,301             | (45.36) | 1,431   | (43.30)  |        | 989              | (43.36)             | 228            | (44.97) | 214     | (41.39) |        |        |
| 골다공증                      | 1,090             | (38.01) | 1,224   | (37.03)  |        | 850              | (37.26)             | 174            | (34.32) | 200     | (38.68) |        |        |
| 체질량지수(km/m <sup>2</sup> ) |                   |         |         |          |        |                  |                     |                |         |         |         |        |        |
| <18.5                     | 45                | (1.57)  | 47      | (1.42)   | 0.4759 | 27               | (1.18)              | 9              | (1.78)  | 11      | (2.13)  | 0.0802 | 0.1308 |
| 18.5-23                   | 722               | (25.17) | 852     | (25.78)  |        | 604              | (26.48)             | 113            | (22.29) | 135     | (26.11) |        |        |
| 23-25                     | 748               | (26.08) | 870     | (26.32)  |        | 617              | (27.05)             | 117            | (23.08) | 136     | (26.31) |        |        |
| 25-30                     | 1,161             | (40.48) | 1,283   | (38.82)  |        | 865              | (37.92)             | 221            | (43.59) | 197     | (38.10) |        |        |
| ≥30                       | 192               | (6.69)  | 253     | (7.66)   |        | 168              | (7.37)              | 47             | (9.27)  | 38      | (7.35)  |        |        |
| 낙상                        | 2,665             | (92.92) | 3,038   | (91.92)  | 0.1393 | 2,096            | (91.89)             | 472            | (93.10) | 470     | (90.91) | 0.4361 | 0.2683 |
| 흡연                        | 96                | (3.35)  | 122     | (3.69)   | 0.4651 | 82               | (3.59)              | 29             | (5.72)  | 11      | (2.13)  | 0.0087 | 0.0152 |
| 음주                        | 283               | (9.87)  | 285     | (8.62)   | 0.0916 | 203              | (8.90)              | 43             | (8.48)  | 39      | (7.54)  | 0.6068 | 0.2854 |
| 운동                        | 22                | (0.77)  | 22      | (0.67)   | 0.6366 | 16               | (0.70)              | 3              | (0.59)  | 3       | (0.58)  | 0.9309 | 0.949  |
| 당뇨                        | 688               | (23.99) | 807     | (24.42)  | 0.695  | 555              | (24.33)             | 124            | (24.46) | 128     | (24.76) | 0.9792 | 0.9782 |
| 심혈관질환                     | 293               | (10.22) | 376     | (11.38)  | 0.1435 | 252              | (11.05)             | 68             | (13.41) | 56      | (10.83) | 0.2893 | 0.1928 |
| 뇌혈관질환                     | 145               | (5.06)  | 192     | (5.81)   | 0.1937 | 137              | (6.01)              | 26             | (5.13)  | 29      | (5.61)  | 0.7301 | 0.5018 |

|             |             |     |         |        |             |             |             |        |        |
|-------------|-------------|-----|---------|--------|-------------|-------------|-------------|--------|--------|
| 암           | 34 (1.19)   | 82  | (2.48)  | 0.0002 | 56 (2.46)   | 14 (2.76)   | 12 (2.32)   | 0.8933 | 0.0026 |
| 신장질환        | 27 (0.94)   | 36  | (1.09)  | 0.5644 | 19 (0.83)   | 9 (1.78)    | 8 (1.55)    | 0.0997 | 0.1543 |
| 간질          | 46 (1.60)   | 44  | (1.33)  | 0.3728 | 27 (1.18)   | 10 (1.97)   | 7 (1.35)    | 0.3741 | 0.4588 |
| 치매          | 59 (2.06)   | 76  | (2.30)  | 0.5161 | 46 (2.02)   | 19 (3.75)   | 11 (2.13)   | 0.0604 | 0.0972 |
| 특발성고칼슘뇨증    | 37 (1.29)   | 60  | (1.82)  | 0.0979 | 46 (2.02)   | 6 (1.18)    | 8 (1.55)    | 0.394  | 0.1803 |
| 퇴행성뇌질환      | 67 (2.34)   | 71  | (2.15)  | 0.6185 | 48 (2.10)   | 12 (2.37)   | 11 (2.13)   | 0.9337 | 0.9444 |
| 찰스동반상병지수(점) |             |     |         |        |             |             |             |        |        |
| 0           | 762 (26.57) | 859 | (25.99) | 0.0589 | 589 (25.82) | 128 (25.25) | 142 (27.47) | 0.6296 | 0.2243 |
| 1           | 872 (30.40) | 919 | (27.81) |        | 635 (27.84) | 150 (29.59) | 134 (25.92) |        |        |
| 2           | 554 (19.32) | 672 | (20.33) |        | 473 (20.74) | 90 (17.75)  | 109 (21.08) |        |        |
| 3           | 680 (23.71) | 855 | (25.87) |        | 584 (25.60) | 139 (27.42) | 132 (25.53) |        |        |
| 과거골절력       | 139 (4.85)  | 169 | (5.11)  | 0.631  | 106 (4.65)  | 34 (6.71)   | 29 (5.61)   | 0.1398 | 0.2349 |
| 스테로이드       | 23 (0.80)   | 59  | (1.79)  | 0.0008 | 35 (1.53)   | 16 (3.16)   | 8 (1.55)    | 0.0404 | 0.0002 |

표 38. 골밀도 수검자 중 천식환자에서 약제사용 여부에 따른 골절, 고관절 발생

|        | 미복용군<br>(n=2,868) |         | 복용군<br>(n=3,305) |         | 복용군-약물 종류        |        |                     |         |                |         |
|--------|-------------------|---------|------------------|---------|------------------|--------|---------------------|---------|----------------|---------|
|        |                   |         |                  |         | LTA<br>(n=2,281) |        | ICS_LABA<br>(n=507) |         | ICS<br>(n=517) |         |
|        | n                 | (%)     | n                | (%)     | n                | (%)    | n                   | (%)     | n              | (%)     |
| 전체     |                   |         |                  |         |                  |        |                     |         |                |         |
| 골절     | 243               | (8.47)  | 312              | (9.44)  | 193              | (8.46) | 58                  | (11.44) | 61             | (11.80) |
| 고관절 골절 | 62                | (2.16)  | 74               | (2.24)  | 42               | (1.84) | 17                  | (3.35)  | 15             | (2.90)  |
| 골밀도 정상 | n=477             |         | n=650            |         | n=442            |        | n=105               |         | n=103          |         |
| 골절     | 25                | (5.24)  | 40               | (6.15)  | 25               | (5.66) |                     |         |                |         |
| 고관절 골절 | 8                 | (1.68)  | 15               | (2.31)  | 9                | (2.04) |                     |         |                |         |
| 골감소증   | n=1,301           |         | n=1,431          |         | n=989            |        | n=228               |         | n=214          |         |
| 골절     | 105               | (8.07)  | 133              | (9.29)  | 84               | (8.49) |                     |         |                |         |
| 고관절 골절 | 26                | (2.00)  | 36               | (2.52)  | 21               | (2.12) |                     |         |                |         |
| 골다공증   | n=1,090           |         | n=1,224          |         | n=850            |        | n=174               |         | n=200          |         |
| 골절     | 113               | (10.37) | 139              | (11.36) | 84               | (9.88) |                     |         |                |         |
| 고관절 골절 | 28                | (2.57)  | 23               | (1.88)  | 12               | (1.41) |                     |         |                |         |

항류코트리엔제(leukotriene antagonists, LTA), 흡입 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)

지속성 기관지 확장제(long acting  $\beta$ -agonists, LABA)

표 39. 골절발생 위험비(Hazard ratio)(1)

(a) 골밀도 수검자중 천식환자에서 약물 미복용군 vs 복용군 위험비 비교

| 구분    | 미복용<br>(ref) | Base model |                 | IPTW adjusted model |               |
|-------|--------------|------------|-----------------|---------------------|---------------|
|       |              | HR         | 95% CI          | HR                  | 95% CI        |
| 전체    | 1            | 1.162      | (0.983 , 1.375) | 1.161               | (1.159 1.163) |
| 골밀도수준 |              |            |                 |                     |               |
| 정상    | 1            | 1.242      | (0.753 , 2.047) | 1.242               | (1.236 1.248) |
| 골감소증  | 1            | 1.199      | (0.928 , 1.548) | 1.199               | (1.196 1.202) |
| 골다공증  | 1            | 1.140      | (0.889 , 1.462) | 1.140               | (1.137 1.143) |

(b) 골밀도 수검자 중 천식환자에서 약물 복용군-약물 종류별(LTA, ICS\_LABA, ICS) 위험비 비교

| 구분    | LTA<br>(ref) | Base model |               |       |               | IPTW adjusted model |               |       |               |  |  |
|-------|--------------|------------|---------------|-------|---------------|---------------------|---------------|-------|---------------|--|--|
|       |              | ICS_LABA   |               | ICS   |               | ICS_LABA            |               |       | ICS           |  |  |
|       |              | HR         | 95% CI        | HR    | 95% CI        | HR                  | 95% CI        | HR    | 95% CI        |  |  |
| 전체    | 1            | 1.418      | (1.057 1.900) | 1.538 | (1.152 2.054) | 1.344               | (1.151 1.568) | 1.515 | (1.3 1.766)   |  |  |
| 골밀도수준 |              |            |               |       |               |                     |               |       |               |  |  |
| 정상    | 1            | 1.552      | (0.727 3.311) | 1.051 | (0.43 2.571)  | 1.369               | (0.9 2.083)   | 1.194 | (0.765 1.865) |  |  |
| 골감소증  | 1            | 1.252      | (0.788 1.987) | 1.571 | (1.012 2.437) | 1.138               | (0.892 1.452) | 1.559 | (1.24 1.959)  |  |  |
| 골다공증  | 1            | 1.599      | (1.033 2.475) | 1.666 | (1.088 2.551) | 1.334               | (1.056 1.685) | 1.627 | (1.292 2.051) |  |  |

항류코트리엔제(leukotriene antagonists, LTA), 흡입 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)

지속성 기관지 확장제(long acting  $\beta$ -agonists, LABA)



(c) 골밀도 수검자 중 천식환자에서 약물 복용군-ICS vs ICS\_LABA 위험비 비교

| 구분    | ICS<br>(ref) | ICS_LABA |               |
|-------|--------------|----------|---------------|
|       |              | HR       | 95% CI        |
| 전체    | 1            | 0.852    | (0.663 1.095) |
| 골밀도수준 |              |          |               |
| 정상    | 1            | 1.614    | (0.76 3.426)  |
| 골감소증  | 1            | 0.770    | (0.52 1.139)  |
| 골다공증  | 1            | 0.905    | (0.614 1.334) |

흡입 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)

지속성 기관지 확장제(long acting  $\beta$ -agonists, LABA)

표 40. 골절발생 위험비(Hazard ratio)(2)

(a) 골밀도 수검자중 천식환자에서 약물 미복용군 vs 복용군 위험비 비교

| 구분    | 미복용<br>(ref) | Base model |               | IPTW adjusted model |               |
|-------|--------------|------------|---------------|---------------------|---------------|
|       |              | HR         | 95% CI        | HR                  | 95% CI        |
| 전체    | 1            | 1.072      | (0.764 1.504) | 1.072               | (1.068 1.076) |
| 골밀도수준 |              |            |               |                     |               |
| 정상    | 1            | 1.482      | (0.623 3.524) | 1.482               | (1.469 1.495) |
| 골감소증  | 1            | 1.303      | (0.786 2.158) | 1.303               | (1.296 1.309) |
| 골다공증  | 1            | 0.747      | (0.43 1.298)  | 0.747               | (0.743 0.751) |

(b) 골밀도 수검자 중 천식환자에서 약물 복용군-약물 종류별(LTA, ICS\_LABA, ICS) 위험비 비교

| 구분    | LTA<br>(ref) | Base model |               |       |               | IPTW adjusted model |               |       |               |
|-------|--------------|------------|---------------|-------|---------------|---------------------|---------------|-------|---------------|
|       |              | ICS_LABA   |               | ICS   |               | ICS_LABA            |               | ICS   |               |
|       |              | HR         | 95% CI        | HR    | 95% CI        | HR                  | 95% CI        | HR    | 95% CI        |
| 전체    | 1            | 1.888      | (1.075 3.318) | 1.713 | (0.949 3.09)  | 1.788               | (1.308 2.444) | 1.677 | (1.219 2.308) |
| 골밀도수준 |              |            |               |       |               |                     |               |       |               |
| 정상    | 1            | 2.499      | (0.852 7.331) | 0.481 | (0.061 3.779) | 2.041               | (1.059 3.935) | 0.927 | (0.418 2.056) |
| 골감소증  | 1            | 1.712      | (0.756 3.877) | 1.668 | (0.707 3.933) | 1.620               | (1.031 2.546) | 1.700 | (1.081 2.673) |
| 골다공증  | 1            | 1.711      | (0.553 5.291) | 2.755 | (1.083 7.012) | 1.422               | (0.77 2.623)  | 2.418 | (1.375 4.253) |

항류코트리엔제(leukotriene antagonists, LTA), 흡입 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)

지속성 기관지 확장제(long acting  $\beta$ -agonists, LABA)

(c) 골밀도 수검자 중 천식환자에서 약물 복용군-ICS vs ICS\_LABA 위험비 비교

| 구분    | ICS<br>(ref) | ICS_LABA |                |
|-------|--------------|----------|----------------|
|       |              | HR       | 95% CI         |
| 전체    | 1            | 0.962    | (0.6 1.544)    |
| 골밀도수준 |              |          |                |
| 정상    | 1            | 4.421    | (0.989 19.758) |
| 골감소증  | 1            | 1.055    | (0.517 2.153)  |
| 골다공증  | 1            | 0.575    | (0.238 1.386)  |

흡입 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)

지속성 기관지 확장제(long acting  $\beta$ -agonists, LABA)



## 전문가 의견조사

### 1. 설문조사 방법

#### 1.1. 전문가 의견조사 방법

골감소증 환자에서 골다공증 치료제 사용이 임상적으로 유용할지에 대해서 전문가 의견 조사를 실시하였다. 본 전문가 의견조사는 국내 골감소증 환자의 적절한 치료대상군 및 약제에 대한 전문가 합의를 도출하여 향후 골감소증 환자 관련 정책에 대한 의사결정의 근거자료로 사용하고자 하였다.

조사대상은 대한골대사학회 및 대한내분비학회 임원진 약 50명을 대상으로 하였으며, 구조화된 설문지를 이용하여 온라인 설문조사를 실시하였다. 설문조사 방법은 해당학회 사무국에서 온라인 설문조사 링크를 학회 임원진 이메일로 직접 송부하였으며, 온라인 링크를 통해 설문 참여하기 전, 설문조사 참여 동의를 묻는 질문에 '예'로 응답하는 대상 자들에 한하여 설문 참여 가능하도록 설계하였다. 본 설문조사는 9월 13일부터 10월 18일까지 약 한달동안 2회에 걸쳐 진행하였으며, 설문응답 시간은 약 3분 정도 소요되었고, 조사 항목 이외 어떠한 개인정보는 수집 되지 않았다. 조사내용은 골감소증 환자에서 골다공증 약제의 필요성, 골감소증 환자에서 골다공증 약제사용의 득과 실, 골감소증 환자에서 약제치료 시 판단근거, 골감소증 위험 및 치료 필요성 등이었다.

### 2. 설문결과

설문조사에 응답한 대상자는 총 44명(골대사학회 17명, 내분비학회 27명)이었다. 전문가들을 대상으로 설문조사 결과, 골감소증 환자 중 골다공증 약제의 치료가 필요하지만 치료하지 못하는 이유, 실제 치료를 하는 환자 수와 차이가 나는 이유에 대해서는 주로 해당약제가 보험급여 되지 않기 때문이라고 응답하였으며 실제 치료가 필요한 환자에게 약제를 처방하기 위해서는 보험 급여 확대가 요구된다고 응답하였다.

항목별 구체적인 설문 결과는 다음과 같다.

## 2.1. 골감소증 환자를 대상으로 골다공증 약제 치료의 필요성

표 41. 골감소증 환자를 대상으로 골다공증 약제 치료의 필요성

|     | 대한내분비학회 |     | 대한골대사학회 |     |
|-----|---------|-----|---------|-----|
|     | 빈도      | %   | 빈도      | %   |
| 예   | 27      | 100 | 17      | 100 |
| 아니요 | 0       | 0   | 0       | 0   |

## 2.2. 골감소증 환자 중 골다공증 약제 치료가 필요하다고 생각되는 환자의 비율

표 42. 골감소증 환자 중 골다공증 약제 치료가 필요하다고 생각되는 환자의 비율

|        | 대한내분비학회 |       | 대한골대사학회 |       |
|--------|---------|-------|---------|-------|
|        | 빈도      | %     | 빈도      | %     |
| 20~30% | 1       | 3.7   |         |       |
| 20%    | 4       | 14.8  | 2       | 11.8  |
| 25%    | 1       | 3.7   |         |       |
| 30%    | 11      | 40.7  | 7       | 41.2  |
| 35%    | 1       | 3.7   |         |       |
| 40%    | 1       | 3.7   |         |       |
| 45%    |         |       | 1       | 5.9   |
| 50%    | 5       | 18.5  | 2       | 11.8  |
| 60%    | 1       | 3.7   | 2       | 11.8  |
| 70%    |         |       | 2       | 11.8  |
| 75%    | 1       | 3.7   |         |       |
| 80%    |         |       | 1       | 5.9   |
| 100%   | 1       | 3.7   |         |       |
|        | 27      | 100.0 | 17      | 100.0 |

## 2.3. 골감소증 환자 중 골다공증 약제로 실제 치료하는 환자의 비율

표 43. 골감소증 환자 중 골다공증 약제로 실제 치료하는 환자의 비율

|       | 대한내분비학회 |       | 대한골대사학회 |       |
|-------|---------|-------|---------|-------|
|       | 빈도      | %     | 빈도      | %     |
| 0%    | 2       | 7.4   | 1       | 5.9   |
| 1~2%  | 1       | 3.7   | 1       | 5.9   |
| 5%    | 7       | 25.9  | 2       | 11.8  |
| 5~10% | 1       | 3.7   |         |       |
| 10%   | 9       | 33.3  | 4       | 23.5  |
| 15%   |         |       | 1       | 5.9   |
| 20%   | 2       | 7.4   | 2       | 11.8  |
| 30%   | 3       | 11.1  | 4       | 23.5  |
| 50%   | 2       | 7.4   | 1       | 5.9   |
| 80%   |         |       | 1       | 5.9   |
|       | 27      | 100.0 | 17      | 100.0 |

## 2.4. 골감소증 환자 중 골다공증 약체치료가 필요하다고 판단하는 주된 근거

표 44. 골감소증 환자 중 골다공증 약제 치료가 필요하다고 판단하는 주된 근거

|                              | 대한내분비학회 |       | 대한골대사학회 |       |
|------------------------------|---------|-------|---------|-------|
|                              | 빈도      | %     | 빈도      | %     |
| FRAX 점수                      | 20      | 25.0  | 7       | 15.2  |
| 골밀도                          | 9       | 11.3  | 7       | 15.2  |
| 낙상 위험도 등 환경적인 요인             | 11      | 13.7  | 10      | 21.7  |
| 골절 위험 약제나 동반 질환 등 임상적인 요인    | 26      | 32.5  | 14      | 30.4  |
| 매년 골밀도 추적검사서 빠른 골소실이 예상되는 경우 | 14      | 17.5  | 6       | 13.1  |
| 기타(골절과거력, 취약골절 병력)           | 0       | 0.0   | 2       | 4.4   |
|                              | 80      | 100.0 | 46      | 100.0 |

※ 복수응답



## 2.5. 치료가 필요하다고 생각되는 환자와 실제 치료를 하는 환자의 수 차이가 나는 이유

표 45. 치료가 필요하다고 생각되는 환자와 실제 치료를 하는 환자의 수 차이가 나는 이유

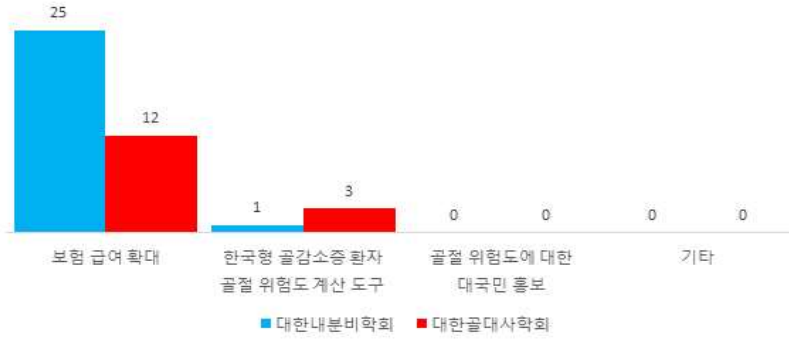
|                          | 대한내분비학회 |       | 대한골대사학회 |       |
|--------------------------|---------|-------|---------|-------|
|                          | 빈도      | %     | 빈도      | %     |
| 약제가 보험으로 급여가 되지 않아서      | 25      | 96.2  | 16      | 100.0 |
| 환자가 약제 투약 자체에 대한 거부감     | 1       | 3.7   | 0       | 0.0   |
| 약제 투약에 대한 부작용이 효과보다 더 커서 | 0       | 0.0   | 0       | 0.0   |
| 기타                       | 0       | 0.0   | 0       | 0.0   |
|                          | 26      | 100.0 | 16      | 100.0 |



## 2.6. 약제 치료를 고려할 때 현재 가장 필요하다고 생각하는 요소

표 46. 약제 치료를 고려할 때 현재 가장 필요하다고 생각하는 요소

|                          | 대한내분비학회 |       | 대한골대사학회 |       |
|--------------------------|---------|-------|---------|-------|
|                          | 빈도      | %     | 빈도      | %     |
| 보험 급여 확대                 | 25      | 96.2  | 12      | 80.0  |
| 한국형 골감소증 환자 골절 위험도 계산 도구 | 1       | 3.7   | 3       | 20.0  |
| 골절 위험도에 대한 대국민 홍보        | 0       | 0.0   | 0       | 0.0   |
| 기타                       | 0       | 0.0   | 0       | 0.0   |
|                          | 26      | 100.0 | 15      | 100.0 |



## 2.7. 골감소증 환자 중 골다공증 약제 치료가 필요하지 않다고 생각하시는 가장 큰 이유

표 47. 골감소증 환자 중 골다공증 약제 치료가 필요하지 않다고 생각하시는 가장 큰 이유

|                              | 대한골대사학회 |       |
|------------------------------|---------|-------|
|                              | 빈도      | %     |
| 급여가 되지 않는 약제를 무리해서 투여할 필요 없음 | 3       | 60.0  |
| 골절 위험도가 높지 않아 투약이 필요하지 않음    | 1       | 20.0  |
| 부작용의 위험을 감수할 근거가 부족함         | 1       | 20.0  |
| 기타                           | 0       | 0.0   |
|                              | 5       | 100.0 |

## 1. 결과 요약

### 1.1. 골감소증 환자에서 약제 효과 분석

#### 가. 체계적 문헌고찰

국내외 문헌 데이터베이스에서 검색된 문헌 총 3,194편 중 최종 선택된 19편 문헌을 바탕으로 분석을 진행하였다. 골다공증성 골절 발생에 대한 메타분석 결과, 골감소증 환자에서 골다공증 약제 치료군의 골절 발생 위험이 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(RR 0.64, 95% CI 0.52-0.79). 골다공증 약제치료군에서 12개월 시점 Lumbar spine, femoral neck, total hip 골밀도 변화량이 통계적으로 유의하게 더 높았다.

#### 나. 국내병원 환자자료 분석

2008~2011년 골밀도 검사를 받은 50세 이상 서울대학교병원 골감소증 환자 9,331명에서, 골다공증약제 미사용군(8,697명)이 골다공증약제 사용군(634명)에 비해 체중이 많고, 골밀도가 높았다. 하지만 약제 종류에 따라서는 환자 기저 특성에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

골다공증치료제 투약여부에 따른 골절감소효과를 보기 위해 골다공증약제 사용군과 기저특성에 대해 propensity score matching 한 골다공증약제 미사용군(644명)을 선정하여 분석한 결과, 단변량 및 다변량 분석에서 골다공증약제 미사용군에 비해 약제 사용군이 골절 위험도가 유의하게 높았다.

과거 골절력으로 층화 분석을 시행한 경우 골절력이 있는 경우에는 약제 사용에 따른 골절 위험도의 차이가 없었으나, 골절력이 없는 경우 약제 사용한 경우에 골절 위험도가 더 높았다.



## 1.2. 골감소증 환자에서 골절 위험요인 및 예측모형 개발

### 가. 골감소증 국내현황 분석

국내 생애전환기 건강검진을 받은 66세 여성의 골밀도 수준 및 골밀도 수준에 따른 골절 발생 현황을 파악하기 위해 2007년 1월 1일부터 2019년 12월 31일 생애전환기 건강검진 수검 여성의 자료 전수를 분석하였다.

2007년 골밀도 수검자 75,409명 중 검사 결과가 정상인 대상자는 10,865명으로 전체 대상자중 14.4%, 골감소증 대상자는 29,047명(38.5%), 골다공증 대상자는 35,497명(47.1%)로 전체 연구대상자중 골다공증 대상자가 가장 높은 비율을 차지하였다. 2019년도 생애전환기 건강검진을 수검한 만 66세 여성에서 골밀도 검사 결과 정상 39,956명(20.9%), 골감소증 84,419명(44.2%), 골다공증 66,467명(34.8%)로 66세 여성 골밀도 수검자 중 골감소증으로 판정받은 대상자가 가장 많았다. 2007년 이후 연도별로 골감소증 환자는 계속 증가하는 추세를 보이며 66세 여성의 절반을 차지하였다.

골절 발생의 경우 2년 발생률이 정상군에서는 1.632명(4.5%)인 반면 골감소증군 5,120명(5.6%), 골다공증 8,192명(7.6%)으로 순차적으로 높은 비율로 나타났다.

10년 골절 발생률을 추정된 결과 정상군에서 7.728명(21.9%), 골감소증 24,041명(27.1%), 골다공증 36,521명(34.5%)로 확인되었으며, 로그 순위 검정(Log-rank test)결과 p-value 0<.0001로 군별 골절발생률에 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

### 나. 골감소증 환자에서 골절 위험 예측모형 개발

2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지의 생애전환기 건강검진 수검자 중 골밀도 검사를 시행한 만 66세 여성은 236,582명이고 이 중 골감소증 여성은 91,268명, 그 중 청구 자료 오류가 있는 대상자 및 골다공증 약제를 처방받은 환자를 제외한 90,727명을 대상으로 연구 진행하였다.

골절 발생 위험인자에 대해 후진제거법을 기본으로 하되 임상적으로 주요하게 고려되는 위험요인에 대해서는 선택적 단계적 선택법을 적용하여 예측력을 근거로 선택, 제외하였으며, 체질량지수, 낙상, 흡연, 음주, 신체활동 등의 문진 항목과 동반 상병, 병용약물, 과거 골절력, 찰손동반상병지수 등의 임상적 위험요인 및 혈액검사 수치를 활용하여 초기 모형을 선정하였다.

최종 개발된 골절 예측모형은 콕스비례위험모형을 통해 낙상, 당뇨, 뇌혈관질환, 천식, 과거골절력 5가지 요인으로 선정되었으며, 경쟁위험으로 사망사건을 정의하였다.

개발된 골절예측모형은 전체 골다공증성 골절에 대해서는 훈련데이터에서 73.2%의 적

합도, 검정데이터에서 72.6%의 예측력을 보였다. 고관절골절에 대해서는 훈련데이터에서는 74.3%의 적합도, 검정데이터에서는 74.5%의 예측력을 보였다.

#### **다. 전문가 의견조사**

조사대상은 대한골대사학회 및 대한내분비학회 임원진 44명에서 구조화된 설문지를 이용하여 온라인 설문조사를 실시하였다.

골감소증 환자 중 골다공증 약제의 치료가 필요하지만 치료하지 못하는 이유, 실제 치료를 하는 환자 수와 차이가 나는 이유에 대해서는 주로 해당약제가 보험급여 되지 않기 때문이라고 응답하였으며 실제 치료가 필요한 환자에게 약제를 처방하기 위해서는 보험급여 확대가 요구된다고 응답하였다.

## 2. 고찰

골감소증 환자에서 어떤 환자를 치료할 것인지는 중요한 과제로, 골밀도가 골다공증 수준으로 낮지 않더라도 골절 고위험군인 환자들을 선별하여 치료하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 골감소증 환자에서의 치료 약제 사용 시 효과를 보고한 문헌을 고찰하여 메타분석을 시행하였고 국내 병원에서 골감소증 환자에서의 약제 효과를 병원 자료와 공단 자료를 연계하여 후향적으로 살펴보았다. 마지막으로 생애전환기 건강검진으로 골밀도 검사를 시행하는 66세 여성을 대상으로 국내 골감소증 환자의 현황을 조사하고, 국내 골감소증 환자 중 치료가 필요한 골절 고위험군을 선별할 수 있는 예측 모형을 개발하였다.

골감소증 환자에서 치료가 추가적인 효과가 있을 것인가에 대한 질문에 답하기 위해 메타 분석을 시행하였다. 총 19편의 최종 선택된 논문을 바탕으로 시행한 메타 분석에서, 골감소증 환자에게 골다공증 약제로 치료한 경우 골절 발생 위험이 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 낮음을 확인하였다. 또한 척추 및 고관절 골밀도가 유의하게 증가하였음을 확인할 수 있었다. 이를 통해 실제 골감소증 환자에서도 골다공증 약제를 사용하였을 때 추가적인 골절 감소 위험 및 골밀도 증가 효과가 있음을 확인하였다. 또한 적은 수이지만 골다공증 약제 투약에 따른 유의한 부작용은 확인되지 않았다. 하지만 골감소증 환자에서만 대상으로 골다공증 약제에 대한 안전성 및 효과를 살펴본 문헌이 많지 않아서 삐뚤림 위험이 높았고 골다공증골절 외에 유의한 양적 결과 분석은 어려웠다.

실제 서울대학교병원의 골감소증 환자를 대상으로 약제 사용군과 미사용군을 후향적으로 비교하였을 때에는 메타분석에서의 결과와 달리 약제 사용군에서 골절 위험도가 더 높은 것을 확인할 수 있었다. 그 원인으로는, 실제 임상에서는 골감소증인 환자 중에서 골절 위험도가 높을 것으로 의학적으로 판단되는 환자에게 약제를 쓰기 때문인 것으로 판단되는데, 실제로 약제 미사용군에 비해 약제 사용군이 유의하게 골밀도가 낮은 환자군이며, 과거골절력 빈도가 높았다. 과거골절력에 따른 층화시 과거골절력이 있는 경우 골다공증 약제 투약에 따른 골절 위험도 차이가 사라지는 것은 후향적 연구의 한계로 인한 역인과관계임을 나타낸다. 또한 골밀도를 보정하더라도, 낙상력, 기저 질환 등 보정하기 어려운 다양한 골절에 위험을 미치는 인자들에 의한 영향으로 무작위비교군 연구와는 달리 결과가 나온 것으로 판단된다. 더구나 골감소증 환자에서 골다공증 약제 투약군이 많지 않아 약제 투약 기간을 1년 이상으로 산정하고 골절 추적 기간을 최대 10년까지 살펴보았으므로 골다공증 투약기간과 추적기간의 간극으로 인해

골다공증 약제의 효과를 보기에 충분하지 않은 것으로 판단한다. 하지만, 이러한 결과는, 골감소증 환자 중에서도 골절의 위험도가 높은 환자군이 존재하며, 이들 환자에서는 약제를 사용한 상태임에도 불구하고 골절의 위험도가 높았음을 확인할 수 있었다. 골감소증 환자 중에서도 골절 고위험군은 임상현장에서 적절한 치료시점을 놓치지 않고 적극적인 치료를 고려하는 것이 필요하겠다. 병원자료분석의 경우, 후향적 연구 및 비급여 처방으로 인한 약제사용군의 편향성 등의 제한점으로 향후 잘 설계된 전향적 코호트연구 또는 무작위배정 비교임상시험연구를 통하여 장기간 추적된 약제 효과 및 약제복용에 따른 합병증에 대한 연구가 필요하다.

국민건강보험공단자료에 포함된 환자들 중 생애전환기 건강검진으로 골밀도 검사 결과가 있는 66세 생애 전환기 건강검진을 시행 받은 여성을 대상으로 하여 골감소증 국내현황을 살펴보았다. 우리나라의 골감소증 환자는 2007년에 비해 2019년에 지속적으로 증가 추세이다. 또한 특히 골감소증 환자에서 실제로 골밀도 정상군에 비해 골절의 위험도가 더 높은 것을 확인함으로써, 정책적으로 골감소증 환자에게 적극적인 치료를 고려해할 시점이 왔음을 시사한다.

다음으로는 건강보험청구자료, 자격자료, 일반건강검진자료, 생애전환기 건강검진 자료를 광범위하게 이용하여 66세 골감소증 여성 환자에서의 골절위험인자를 확인하고 골절 예측 모형을 구축하였다. 낙상, 흡연, 신체활동 등 사회학적인 요소 및 혈액 검사, 동반 상병 등 여러 가지 요소들 중 낙상, 당뇨, 뇌혈관질환, 천식, 과거골절력 등이 유의한 골절 위험 인자로 포함되었다. 기존 골절 예측 모델에서 가장 중요한 인자로 꼽히는 나이 및 성별이 고정된(66세 여성) 모델임에도 불구하고 골절을 예측하는 성능이 적합도와 예측력 모두 73% 내외를 보여서 골감소증 환자에서 골절 위험을 평가하는 유용한 지표로 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 66세 여성만을 대상으로 하였으므로 다른 연령대, 남성에서의 확대 적용에 대해서는 추가 연구가 필요하고, 외부 데이터에서의 실제 검증이 더 이루어지는 것이 필요하다. 골감소증 환자에서 약제처방은 비급여 적용으로 인해 환자의 동의 하에서 처방이 가능하므로 건강보험공단 청구자료의 특성상 환자 특성이 다소 편향될 수 있으며 골감소증 환자에서의 약제 사용 효과 분석 결과는 왜곡될 가능성이 있는 제한점이 있다. 이러한 한계에도 불구하고 이전 공단자료분석에서는 확인할 수 없었던 골밀도 자료를 기반으로 하였다는 점, 실제로는 매우 중요한 골절위험인자이나 FRAX에 포함되어 있지 않은 낙상이 골절위험모델로 실제로 포함했다는 점은 본 연구의 가장 큰 강점이다. 또한 FRAX에는 1형 당뇨병만 포함되어 있으나, 본 연구에서는 2형 당뇨병도 골절위험인자는 포함되었는데, 당뇨병 자체의 합

병증(기립성 저혈압, 위치 감각 상실)뿐만 아니라 당뇨병 약제도 저혈당 등을 유발하면서 골절 위험을 높일 수 있다. 뇌혈관질환도 고령에서는 어지럼증, 기립성 저혈압 등으로 낙상 위험을 높이면서 골절 위험을 증가시킬 수 있으며 항응고제 등도 골절 위험에 기여할 수 있다. 또한, 천식이 위험인자로 새롭게 등장한 이유로 약제력의 영향으로 추정하여 시행한 추가 분석 결과 다른 천식 약제 치료군에 비해 흡입 스테로이드 투약군에서 유의하게 골절 위험이 높은 것을 확인하였다.

대한내분비학회, 대한골대사학회의 전문가 의견 조사의 결과에서는 응답자 모두가 골감소증 환자에서 선택적으로 약제투여가 필요하다고 하였으며, 골감소증 환자에서 적극적인 치료가 필요하나 보험 등 실제 처방하는 환자의 수는 적다고 응답한 전문가의 수가 많았다. 나아가서, 실제 처방을 더 적극적으로 하기 위해서 가장 필요한 점이 보험 급여의 확대라고 다수의 전문가들이 공감대를 형성하였다. 본 연구에서는 골감소증 환자에서 골절 고위험군으로 판단되는 낙상/골절 과거력, 당뇨병, 천식, 뇌혈관질환 병력이 있는 골감소증 고령 여성에서 선택적으로 골다공증 약제 투약을 고려해볼 수 있을 것으로 보인다. 본 연구 결과를 바탕으로 향후에는 골감소증 환자 중 골절의 고위험군에 대해서는 좀 더 적극적인 치료가 가능해 질 수 있는 정책적 변화가 있기를 기대한다. 또한, 현재는 골감소증 환자에게 건강보험급여로써 약제사용이 제한되어 있어 비용효과분석이 어려웠으나 향후 골감소증 환자에서 예방적 장기치료에 따르는 환자부담 및 약물치료효과에 대한 재정영향 분석 또는 비용효과분석 등의 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

종합적으로, 본 연구는 골절 위험의 사각지대에 있는 국내 골감소증 환자에서 높은 골절 발생률을 확인하였고 국내 골감소증 환자, 특히 골절 발생 위험이 가장 높은 고령 여성에서의 주요 골절 위험인자를 포함하는 골절 예측 모형을 개발하였다. 본 연구 결과는 향후 전문가들이 골감소증 환자에서의 골다공증약제 투약 여부를 결정하는 나침반을 제공하고 실제 골감소증 환자에서의 골다공증약제의 급여정책 변경에 기여할 수 있을 것이다.

# VII

## 참고문헌

- 대한골대사학회. 골다공증 및 골다공증 골절 FACT SHEET. 2019.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):385-97.
- Kim HY, Jang EJ, Park B, Kim TY, Shin SA, Ha YC, Jang S. Development of a Korean Fracture Risk Score (KFRS) for Predicting Osteoporotic Fracture Risk: Analysis of Data from the Korean National Health Insurance Service. *PLoS One.* 2016 Jul 11;11(7):e0158918.
- Frost ML, Moore AE, Siddique M, Blake GM, Laurent D, Borah B, Schramm U, Valentin M, Pellas TC, Marsden PK, Schleyer PJ, Fogelman I. <sup>18</sup>F-fluoride PET as a noninvasive imaging biomarker for determining treatment efficacy of bone active agents at the hip: a prospective, randomized, controlled clinical study. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1337-47.
- Chapurlat RD, Laroche M, Thomas T, Rouanet S, Delmas PD, de Vernejoul MC. Effect of oral monthly ibandronate on bone microarchitecture in women with osteopenia—a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):311-20.
- Grey A, Bolland MJ, Horne A, Mihov B, Gamble G, Reid IR. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ.* 2017 Sep 11;189(36):E1130-E1136.
- Grey A, Bolland M, Mihov B, Wong S, Horne A, Gamble G, Reid IR. Duration of antiresorptive effects of low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):166-72.
- Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, House M, Gamble G, Reid IR. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate—results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone.* 2012 Jun;50(6):1389-93.
- Grey A, Bolland M, Wong S, Horne A, Gamble G, Reid IR. Low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):286-92.
- Grey A, Bolland M, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2010

Oct;25(10):2251-5.

- Grey A, Bolland MJ, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):538-44.
- Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Effect of risedronate on biochemical marker of bone resorption in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia. *Gynecol Endocrinol.* 2008 Apr;24(4):207-13.
- Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skag A, Nordby A, Oefjord E, Burdeska A, Jonkanski I, Mahoney P; Ibandronate Intravenous Study Group. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis.* 2003 Oct;62(10):969-75.
- Naylor KE, Jacques RM, Peel NF, Gossiel F, Eastell R. Response of bone turnover markers to raloxifene treatment in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int.* 2016 Aug;27(8):2585-92.
- Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, Arnaud CD, Mason TM, Crans G, Akers R, Draper MW. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause.* 2003 Jul-Aug;10(4):337-44.
- Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, Abu Elnour NO, Erwin PJ, Hazem A, Puhan MA, Li T, Montori VM. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1871-80.
- Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone.* 1996 Nov;19(5):527-33.
- Dalbeth N, Pool B, Stewart A, Horne A, House ME, Cornish J, Reid IR. No reduction in circulating preosteoclasts 18 months after treatment with zoledronate: analysis from a randomized placebo controlled trial. *Calcif Tissue Int.* 2013 Jan;92(1):1-5.
- You L, Sheng ZY, Chen JY, Pan L, Chen L. The safety and efficacy of early-stage bi-weekly alendronate to improve bone mineral density and bone turnover in chinese post-menopausal women at risk of osteoporosis. *J Int Med Res.* 2011;39(1):302-10.
- Naylor KE, Clowes JA, Finigan J, Paggiosi MA, Peel NF, Eastell R. The effect of cessation of raloxifene treatment on bone turnover in postmenopausal women. *Bone.* 2010 Mar;46(3):592-7.
- Tankó LB, Felsenberg D, Czerwiński E, Burdeska A, Jonkanski I, Hughes C, Christiansen C; Oral Ibandronate Group. Oral weekly ibandronate prevents bone

loss in postmenopausal women. *J Intern Med.* 2003 Aug;254(2):159-67.

Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379(25):2407-2416.

Välimäki MJ, Farrerons-Minguella J, Halse J, Kröger H, Maroni M, Mulder H, Muñoz-Torres M, Sääf M, Snorre Øfjord E. Effects of risedronate 5 mg/d on bone mineral density and bone turnover markers in late-postmenopausal women with osteopenia: a multinational, 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III trial. *Clin Ther.* 2007 Sep;29(9):1937-49.

Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Arch Intern Med.* 2004 May 24;164(10):1108-12.



# VIII

## 부록

### 부록 1. 골다공증 약물코드 정의

| 구분           | 투여 | 약효<br>분류 | 주성분코드     | 약제  | 품목<br>수 |
|--------------|----|----------|-----------|---|---------|
| 비스포스포네<br>이트 | 내복 | 399      | 228301ATB | sodium alendronate (as alendronic acid 10mg)                                  | 2       |
|              | 내복 | 399      | 228302ATB | sodium alendronate (as alendronic acid 5mg)                                   | 1       |
|              | 내복 | 399      | 228303ALQ | sodium alendronate (as alendronic acid 70mg)                                  | 1       |
|              | 내복 | 399      | 228303ATB | sodium alendronate (as alendronic acid 70mg)                                  | 40      |
|              | 내복 | 399      | 228305ATB | sodiumalendronate(asalendronicacid 70mg)                                      | 1       |
|              | 내복 | 399      | 468000ATE | sodium alendronate (as alendronic acid 5mg)                                   | 1       |
|              | 내복 | 399      | 481100ATB | sodium alendronate (as alendronic acid 70mg)                                  | 1       |
|              | 내복 | 399      | 500200ATB | sodium alendronate (as alendronic acid 70mg)                                  | 30      |
|              | 내복 | 399      | 442301ATB | risedronate sodium 5mg  | 1       |
|              | 내복 | 399      | 442302ATB | risedronate sodium 35mg   | 51      |
|              | 내복 | 399      | 442302ATE | risedronate sodium 2.5 hydrate (enteric coated) 35mg                          | 1       |
|              | 내복 | 399      | 442303ATB | risedronate sodium 75mg   | 1       |
|              | 내복 | 399      | 442330ATB | risedronate sodium 0.15g  | 31      |
|              | 내복 | 399      | 511200ATB | risedronate sodium 2.5 hydrate (as risedronate sodium 35mg)                   | 40      |
|              | 내복 | 399      | 518400ATB | risedronate sodium 0.15g  | 3       |
|              | 내복 | 399      | 523900ATB | ibandronate sodium monohydrate (as ibandronic acid 0.15g)                     | 1       |
|              | 내복 | 399      | 480304ATB | ibandronate sodium monohydrate (as ibandronic acid 0.15g)                     | 29      |
|              | 주사 | 399      | 480330BIJ | ibandronic acid monosodium salt monohydrate (as ibandronic acid 3mg (1mg/mL)) | 39      |
|              | 주사 | 399      | 420732BIJ | zoledronicacid 5mg(50µg/mL)   | 2       |

| 구분                                    | 투여 | 약효<br>분류 | 주성분코드     | 약제  | 품목<br>수 |
|---------------------------------------|----|----------|-----------|---|---------|
| 선택적<br>에스트로겐<br>수용체<br>조절제<br>(SERMs) | 내복 | 399      | 358001ATB | raloxifene hydrochloride<br>(as raloxifene 55.71mg)   | 23      |
|                                       | 내복 | 399      | 659200ACH | raloxifene hydrochloride<br>(as raloxifene 55.71mg) (with cholecalciferol<br>concentrated powder (as vitamin D3 800 IU)               | 1       |
|                                       | 내복 | 399      | 659200ATB | raloxifene hydrochloride<br>(as raloxifene 55.7mg) (with cholecalciferol<br>concentrated powder (as vitamin D3 800 IU)                | 5       |
|                                       | 내복 | 399      | 674500ATB | bazedoxifene acetate<br>(as bazedoxifene 20mg) (with cholecalciferol<br>concentrated powder (as vitamin D3 800 IU)                    | 26      |
|                                       | 내복 | 399      | 617101ATB | bazedoxifene acetate<br>(as bazedoxifene 20mg)  | 11      |
| 데노수맙                                  | 주사 | 399      | 629001BIJ | denosumab 60mg (60mg/mL)  | 1       |
| 테리파라타이드                               | 주사 | 243      | 487502BIJ | teriparatide 0.6mg(0.25mg/mL)   | 2       |
|                                       | 주사 | 243      | 646301BIJ | teriparatide acetate 60.6 $\mu$ g (as teriparatide 56.5 $\mu$ g)  | 1       |
| Calcium/<br>vitamin D                 | 내복 | 234      | 121801ATB | calcium carbonate 0.5g  | 5       |
|                                       | 내복 | 234      | 121901ATB | calcium carbonate(precipitated) 0.75g   | 1       |
|                                       | 내복 | 321      | 302600ATB | calcium carbonate 1.5g with cholecalciferol 400 IU  | 5       |
|                                       | 내복 | 321      | 387900ACS | calcium carbonate(ascalcium 0.3g) with<br>cholecalciferol 100 IU  | 1       |
|                                       | 내복 | 321      | 473800ATB | calcium carbonate(ascalcium 0.5g) with<br>cholecalciferol 1 KIU   | 12      |
|                                       | 내복 | 321      | 480200ATB | calcium carbonate(ascalcium 0.5g) with<br>cholecalciferol 400 IU  | 1       |
|                                       | 내복 | 321      | 498200ATB | calcium carbonate(ascalcium 0.1g) with<br>cholecalciferol 1 KIU   | 8       |
|                                       | 내복 | 321      | 498300ATB | calcium carbonate(ascalcium 0.3g) with<br>cholecalciferol 1 KIU   | 8       |
|                                       | 내복 | 321      | 526100ATB | calcium carbonate(ascalcium 0.3g) with<br>cholecalciferol concentrated granule (as<br>cholecalciferol 200IU)                          | 1       |
|                                       | 내복 | 321      | 303200ATB | calcium carbonate(precipitated) 0.24g, calcium<br>gluconate hydrate 0.24g, calcium lactate hydrate<br>0.2718g, ergocalciferol 0.118mg | 4       |

|    |     |           |  |   |
|----|-----|-----------|--|---|
| 내복 | 321 | 503100ATB | calcium citrate(ascalcium 0.24g), cholecalciferol granule (as vitamin D 400I.U), cyanocobalamin 0.5mg, folic acid 0.25mg | 1 |
| 내복 | 321 | 508700ATB | calcium citrate(ascalcium 0.17914g), cholecalciferol concentrated powder (as vitamin D 500I.U)                           | 1 |
| 내복 | 321 | 519000ATB | calcium citrate(ascalcium 0.316g), cholecalciferol concentrated powder (as vitamin D 1KI.U)                              | 1 |
| 내복 | 321 | 665600ATB | calcium citrate(ascalcium 0.10112g), cholecalciferol concentrated powder (as vitamin D 1KI.U)                            | 1 |
| 내복 | 321 | 670000ATB | calcium citrate(ascalcium 0.20224g), cholecalciferol concentrated powder (as vitamin D 500I.U)                           | 1 |
| 내복 | 321 | 462700ATB | calcium citrate(ascalcium 0.158g), cholecalciferol (vitamin D3 400I.U)   | 6 |
| 내복 | 219 | 121701ATB | calcium acetate 0.71g  | 5 |
| 내복 | 234 | 121801ATB | calcium carbonate 0.5g   | 5 |
| 내복 | 234 | 121901ATB | calcium carbonate(precipitated) 0.75g  | 1 |

## 부록 2. 골절 진단 상병코드

| 코드     | 한글명                                   |
|--------|---------------------------------------|
| M80    | 병적 골절을 동반한 골다공증                       |
| M80.0  | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증                    |
| M80.00 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 여러 부위             |
| M80.01 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 어깨부분              |
| M80.02 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 위팔                |
| M80.03 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 아래팔               |
| M80.04 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 손                 |
| M80.05 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 골반 부분 및 대퇴        |
| M80.06 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 아래다리              |
| M80.07 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 발목 및 발            |
| M80.08 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 기타 부분             |
| M80.09 | 병적 골절을 동반한 폐경후골다공증, 상세불명 부분           |
| M80.1  | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증                  |
| M80.10 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 여러 부위           |
| M80.11 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 어깨부분            |
| M80.12 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 위팔              |
| M80.13 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 아래팔             |
| M80.14 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 손               |
| M80.15 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 골반 부분 및 대퇴      |
| M80.16 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 아래다리            |
| M80.17 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 발목 및 발          |
| M80.18 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 기타 부분           |
| M80.19 | 병적 골절을 동반한 난소적출후골다공증, 상세불명 부분         |
| M80.2  | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증                   |
| M80.20 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 여러 부위            |
| M80.21 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 어깨부분             |
| M80.22 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 위팔               |
| M80.23 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 아래팔              |
| M80.24 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 손                |
| M80.25 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 골반 부분 및 대퇴       |
| M80.26 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 아래다리             |
| M80.27 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 발목 및 발           |
| M80.28 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 기타 부분            |
| M80.29 | 병적 골절을 동반한 불용성 골다공증, 상세불명 부분          |
| M80.3  | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증             |
| M80.30 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 여러 부위      |
| M80.31 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 어깨부분       |
| M80.32 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 위팔         |
| M80.33 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 아래팔        |
| M80.34 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 손          |
| M80.35 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 골반 부분 및 대퇴 |
| M80.36 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 아래다리       |
| M80.37 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 발목 및 발     |
| M80.38 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 기타 부분      |

|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| M80.39 | 병적 골절을 동반한 수술후 흡수장애성 골다공증, 상세불명 부분 |
| M80.4  | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증               |
| M80.40 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 여러 부위        |
| M80.41 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 어깨부분         |
| M80.42 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 위팔           |
| M80.43 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 아래팔          |
| M80.44 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 손            |
| M80.45 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 골반 부분 및 대퇴   |
| M80.46 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 아래다리         |
| M80.47 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 발목 및 발       |
| M80.48 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 기타 부분        |
| M80.49 | 병적 골절을 동반한 약물유발 골다공증, 상세불명 부분      |
| M80.5  | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증                |
| M80.50 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 여러 부위         |
| M80.51 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 어깨부분          |
| M80.52 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 위팔            |
| M80.53 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 아래팔           |
| M80.54 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 손             |
| M80.55 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 골반 부분 및 대퇴    |
| M80.56 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 아래다리          |
| M80.57 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 발목 및 발        |
| M80.58 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 기타 부분         |
| M80.59 | 병적 골절을 동반한 특발성 골다공증, 상세불명 부분       |
| M80.8  | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증                 |
| M80.80 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 여러 부위          |
| M80.81 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 어깨부분           |
| M80.82 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 위팔             |
| M80.83 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 아래팔            |
| M80.84 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 손              |
| M80.85 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 골반 부분 및 대퇴     |
| M80.86 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 아래다리           |
| M80.87 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 발목 및 발         |
| M80.88 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 기타 부분          |
| M80.89 | 병적 골절을 동반한 기타 골다공증, 상세불명 부분        |
| M80.9  | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증              |
| M80.90 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 여러 부위       |
| M80.91 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 어깨부분        |
| M80.92 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 위팔          |
| M80.93 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 아래팔         |
| M80.94 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 손           |
| M80.95 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 골반 부분 및 대퇴  |
| M80.96 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 아래다리        |
| M80.97 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 발목 및 발      |
| M80.98 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 기타 부분       |
| M80.99 | 병적 골절을 동반한 상세불명의 골다공증, 상세불명 부분     |
| M81    | 병적 골절이 없는 골다공증                     |
| M81.0  | 폐경후골다공증                            |
| M81.00 | 폐경후골다공증, 여러 부위                     |
| M81.01 | 폐경후골다공증, 어깨부분                      |

|        |                            |
|--------|----------------------------|
| M81.02 | 폐경후골다공증, 위팔                |
| M81.03 | 폐경후골다공증, 아래팔               |
| M81.04 | 폐경후골다공증, 손                 |
| M81.05 | 폐경후골다공증, 골반 부분 및 대퇴        |
| M81.06 | 폐경후골다공증, 아래다리              |
| M81.07 | 폐경후골다공증, 발목 및 발            |
| M81.08 | 폐경후골다공증, 기타 부분             |
| M81.09 | 폐경후골다공증, 상세불명 부분           |
| M81.1  | 난소적출후골다공증                  |
| M81.10 | 난소적출후골다공증, 여러 부위           |
| M81.11 | 난소적출후골다공증, 어깨부분            |
| M81.12 | 난소적출후골다공증, 위팔              |
| M81.13 | 난소적출후골다공증, 아래팔             |
| M81.14 | 난소적출후골다공증, 손               |
| M81.15 | 난소적출후골다공증, 골반 부분 및 대퇴      |
| M81.16 | 난소적출후골다공증, 아래다리            |
| M81.17 | 난소적출후골다공증, 발목 및 발          |
| M81.18 | 난소적출후골다공증, 기타 부분           |
| M81.19 | 난소적출후골다공증, 상세불명 부분         |
| M81.2  | 불용성 골다공증                   |
| M81.20 | 불용성 골다공증, 여러 부위            |
| M81.21 | 불용성 골다공증, 어깨부분             |
| M81.22 | 불용성 골다공증, 위팔               |
| M81.23 | 불용성 골다공증, 아래팔              |
| M81.24 | 불용성 골다공증, 손                |
| M81.25 | 불용성 골다공증, 골반 부분 및 대퇴       |
| M81.26 | 불용성 골다공증, 아래다리             |
| M81.27 | 불용성 골다공증, 발목 및 발           |
| M81.28 | 불용성 골다공증, 기타 부분            |
| M81.29 | 불용성 골다공증, 상세불명 부분          |
| M81.3  | 수술후 흡수장애성 골다공증             |
| M81.30 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 여러 부위      |
| M81.31 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 어깨부분       |
| M81.32 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 위팔         |
| M81.33 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 아래팔        |
| M81.34 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 손          |
| M81.35 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 골반 부분 및 대퇴 |
| M81.36 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 아래다리       |
| M81.37 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 발목 및 발     |
| M81.38 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 기타 부분      |
| M81.39 | 수술후 흡수장애성 골다공증, 상세불명 부분    |
| M81.4  | 약물유발 골다공증                  |
| M81.40 | 약물유발 골다공증, 여러 부위           |
| M81.41 | 약물유발 골다공증, 어깨부분            |
| M81.42 | 약물유발 골다공증, 위팔              |
| M81.43 | 약물유발 골다공증, 아래팔             |
| M81.44 | 약물유발 골다공증, 손               |
| M81.45 | 약물유발 골다공증, 골반 부분 및 대퇴      |
| M81.46 | 약물유발 골다공증, 아래다리            |

|        |                            |
|--------|----------------------------|
| M81.47 | 약물유발 골다공증, 발목 및 발          |
| M81.48 | 약물유발 골다공증, 기타 부분           |
| M81.49 | 약물유발 골다공증, 상세불명 부분         |
| M81.5  | 특발성 골다공증                   |
| M81.50 | 특발성 골다공증, 여러 부위            |
| M81.51 | 특발성 골다공증, 어깨부분             |
| M81.52 | 특발성 골다공증, 위팔               |
| M81.53 | 특발성 골다공증, 아래팔              |
| M81.54 | 특발성 골다공증, 손                |
| M81.55 | 특발성 골다공증, 골반 부분 및 대퇴       |
| M81.56 | 특발성 골다공증, 아래다리             |
| M81.57 | 특발성 골다공증, 발목 및 발           |
| M81.58 | 특발성 골다공증, 기타 부분            |
| M81.59 | 특발성 골다공증, 상세불명 부분          |
| M81.6  | 국소적 골다공증[레쿠에슨]             |
| M81.60 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 여러 부위      |
| M81.61 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 어깨부분       |
| M81.62 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 위팔         |
| M81.63 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 아래팔        |
| M81.64 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 손          |
| M81.65 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 골반 부분 및 대퇴 |
| M81.66 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 아래다리       |
| M81.67 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 발목 및 발     |
| M81.68 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 기타 부분      |
| M81.69 | 국소적 골다공증[레쿠에슨], 상세불명 부분    |
| M81.8  | 기타 골다공증                    |
| M81.80 | 기타 골다공증, 여러 부위             |
| M81.81 | 기타 골다공증, 어깨부분              |
| M81.82 | 기타 골다공증, 위팔                |
| M81.83 | 기타 골다공증, 아래팔               |
| M81.84 | 기타 골다공증, 손                 |
| M81.85 | 기타 골다공증, 골반 부분 및 대퇴        |
| M81.86 | 기타 골다공증, 아래다리              |
| M81.87 | 기타 골다공증, 발목 및 발            |
| M81.88 | 기타 골다공증, 기타 부분             |
| M81.89 | 기타 골다공증, 상세불명 부분           |
| M81.9  | 상세불명의 골다공증                 |
| M81.90 | 상세불명의 골다공증, 여러 부위          |
| M81.91 | 상세불명의 골다공증, 어깨부분           |
| M81.92 | 상세불명의 골다공증, 위팔             |
| M81.93 | 상세불명의 골다공증, 아래팔            |
| M81.94 | 상세불명의 골다공증, 손              |
| M81.95 | 상세불명의 골다공증, 골반 부분 및 대퇴     |
| M81.96 | 상세불명의 골다공증, 아래다리           |
| M81.97 | 상세불명의 골다공증, 발목 및 발         |
| M81.98 | 상세불명의 골다공증, 기타 부분          |
| M81.99 | 상세불명의 골다공증, 상세불명 부분        |
| M82*   | 달리 분류된 질환에서의 골다공증          |
| M82.0* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0†)     |

|         |                                      |
|---------|--------------------------------------|
| M82.00* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 여러 부위        |
| M82.01* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 어깨부분         |
| M82.02* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 위팔           |
| M82.03* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 아래팔          |
| M82.04* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 손            |
| M82.05* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 골반 부분 및 대퇴   |
| M82.06* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 아래다리         |
| M82.07* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 발목 및 발       |
| M82.08* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 기타 부분        |
| M82.09* | 다발골수종증에서의 골다공증(C90.0+), 상세불명 부분      |
| M82.1*  | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+)             |
| M82.10* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 여러 부위      |
| M82.11* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 어깨부분       |
| M82.12* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 위팔         |
| M82.13* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 아래팔        |
| M82.14* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 손          |
| M82.15* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 골반 부분 및 대퇴 |
| M82.16* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 아래다리       |
| M82.17* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 발목 및 발     |
| M82.18* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 기타 부분      |
| M82.19* | 내분비장애에서의 골다공증 (E00-E34+), 상세불명 부분    |
| M82.8*  | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증                 |
| M82.80* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 여러 부위          |
| M82.81* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 어깨부분           |
| M82.82* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 위팔             |
| M82.83* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 아래팔            |
| M82.84* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 손              |
| M82.85* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 골반 부분 및 대퇴     |
| M82.86* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 아래다리           |
| M82.87* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 발목 및 발         |
| M82.88* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 기타 부분          |
| M82.89* | 달리 분류된 기타 질환에서의 골다공증, 상세불명 부분        |



## 부록 3. 골절 처치 코드

### 3.1. 척추 골절 관련 처치행위

| 분류번호     | 수가코드   | 행위명   |
|----------|--------|---|
| 자-47     | N0471  | 경피적척추성형술[방사선료포함]-제1부위(Percutaneous Vertebroplasty [Including Discography])                            |
| 자-47     | N0472  | 경피적척추성형술[방사선료포함]-제2부위(1부위당), 최대3부위까지만인정(Percutaneous Vertebroplasty [Including Discography])          |
| 자-47-1   | N0473  | 경피적척추후궁풍선복원술[방사선료포함]-제1부위(Percutaneous Balloon Kyphoplasty [Including Discography])                   |
| 자-47-1   | N0474  | 경피적척추후궁풍선복원술[방사선료포함]-제2부위(1부위당), 최대3부위까지만인정(Percutaneous Balloon Kyphoplasty [Including Discography]) |
| 자-48-1   | N0652I | 척추골절 및 탈구의 도수정복술(Closed Reduction of Fracture and/or Dislocated Spine)                                |
| 다-143(나) | G4302  | 흉추 Thoracic Spine 2매  |
| 다-144(나) | G4402  | 흉요추 Thoracolumbar Spine 2매  |
| 다-145(나) | G4502  | 요추 Lumbar Spine 2매  |
| 다-146(나) | G4602  | 요천추 Lumbosacral Spine 2매  |

### 3.2. 손목 골절 관련 처치행위

| 분류번호       | 수가코드  | 행위명   |
|------------|-------|---|
| 자60가(3)(가) | N0607 | 사지골절관혈적정복술-관혈적[전완골, 하퇴골]요골과 척골중 하나, 경골과 비골중 하나(Ulnar or Radius, Tibia or Fibula)  |
| 자60가(3)(나) | N0603 | 사지골절관혈적정복술-관혈적[전완골, 하퇴골]요척골 동시, 경비골 동시(Ulnar and Radius, Tibia and Fibula)  |
| 자60나(3)(가) | N0993 | 사지골절정복술-Closed Pinning[전완골, 하퇴골]요골과 척골중 하나, 경골과 비골중 하나(Ulnar or Radius, Tibia or Fibula)  |
| 자60나(3)(나) | N0994 | 사지골절정복술-Closed Pinning[전완골, 하퇴골]요척골 동시, 경비골 동시(Ulnar and Radius, Tibia and Fibula)  |
| 자64다       | N0643 | 체외금속고정술(전완골)(External Fixation-Forearm Bone) 자60-1(다) N0983<br>사지골절도수정복술(전완골)<br>(Closed Reduction of Fractured Extremity-Forearm Bone) |
| 자602       | T6020 | 캐스트 기술료 - 장상지 (Long Arm)  |
| 자603       | T6030 | 캐스트 기술료 - 단상지 (Short Arm)   |

### 3.3. 위팔뼈 골절 관련 처치행위

| 분류번호    | 수가코드  | 행위명   |
|---------|-------|---|
| 자60가(2) | N0602 | 사지골절관혈적정복술-관혈적[상완골, 견갑골]<br>(Open Reduction of Fractured Extremity-Humerus, Scapula)                            |
| 자60나(2) | N0992 | 사지골절정복술-Closed Pinning[상완골, 견갑골]<br>(Closed Pinning-Humerus, Scapula)   |
| 자60-1나  | N0982 | 체외금속고정술(상완골, 하퇴골)<br>(External Fixation-Humerus, Tibia)   |
| 자64나    | N0642 | 사지골절도수정복술(상완골, 하퇴골)<br>(Closed Reduction of Fractured Extremity-Humerus, Tibia)                                 |
| 자71나(2) | N2712 | 인공관절치환술-전치환(견관절)(Total Arthroplasty-Shoulder) 자71가(2) N2071<br>인공관절치환술-부분치환술(견관)<br>(Hemiarthroplasty-Shoulder) |
| 자601    | T6010 | 캐스트 기술료 - 견수상 (Shoulder Spica)  |
| 자611    | T6110 | 캐스트 기술료 - 벨포캐스트 (Velpeau Cast)  |

### 3.4. 고관절 골절 관련 처치행위

| 분류번호    | 수가코드  | 행위명  |
|---------|-------|--|
| 자60가(1) | N0601 | 사지골절 관혈적 정복술[복잡골절포함]<br>- 관혈적[대퇴골](Open Reduction of Fractured Extremity-Femur)  |
| 자60나(1) | N0991 | 사지골절 관혈적 정복술[복잡골절포함]<br>- Closed pinning(대퇴골)(Closed pinning-Femur)  |
| 자64가    | N0641 | 체외금속 고정술(골반골, 대퇴골)(External Fixation-Pelvis, Femur) 자60-1가 N0981<br>사지골절 도수 정복술(골반골, 대퇴골)<br>(Closed Reduction of Fractured Extremity-Pelvis, Femur) |
| 자65가(2) | N0652 | 골 견인술(사지골)(Bone Traction)  |
| 자65나    | N0654 | 피부 견인술(골반, 반창고, HALTER 견인술)(Skin Traction)   |
| 자71나(1) | N0715 | 인공관절 치환술<br>-부분치환술[고관절](Hemiarthroplasty-Hip)  |

## 부록 4. 추가 분석 결과

### 4.1. 환자자료 약제분석 - subgroup analysis

#### 가. 과거골절력 여부로 층화분석

과거골절력이 존재하는 계층의 경우, 단변량 분석 결과 약제 변수의 hazard ratio가 유의확률이 0.05보다 높아 통계적 유의성이 없었다.

표 48. 과거골절력 여부에 따른 층화분석

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (과거골절력 = 0) |        |       |         |       |
|--------|----------|-----|------------------|--------|-------|---------|-------|
|        |          |     | HR               | 95% CI |       | P-value | AUC   |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 3.679            | 2.469  | 5.481 | <0.001  | 0.647 |
|        | SERM     |     | 2.418            | 1.011  | 5.783 | 0.047   |       |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 3.656            | 2.447  | 5.461 | <0.001  |       |
|        | SERM     |     | 2.394            | 0.995  | 5.76  | 0.051   |       |
| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (과거골절력 = 1) |        |       |         |       |
|        |          |     | HR               | 95% CI |       | P       | AUC   |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 1.526            | 0.72   | 3.233 | 0.27    | 0.559 |
|        | SERM     |     | 2.78             | 0.774  | 9.987 | 0.117   |       |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 |                  |        |       |         |       |
|        | SERM     |     |                  |        |       |         |       |

#### 나. 이차성골다공증 여부로 층화분석

표 49. 이차성골다공증 여부에 따른 층화분석

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (이차성골다공증 = 0) |        |        |         |       |
|--------|----------|-----|--------------------|--------|--------|---------|-------|
|        |          |     | HR                 | 95% CI |        | P-value | AUC   |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 2.917              | 1.969  | 4.322  | <0.001  | 0.625 |
|        | SERM     |     | 2.321              | 0.976  | 5.517  | 0.057   |       |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 2.677              | 1.801  | 3.98   | <0.001  |       |
|        | SERM     |     | 2.184              | 0.912  | 5.231  | 0.08    |       |
| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (이차성골다공증 = 1) |        |        |         |       |
|        |          |     | HR                 | 95% CI |        | P-value | AUC   |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 4.043              | 1.856  | 8.805  | <0.001  | 0.641 |
|        | SERM     |     | 3.155              | 0.836  | 11.901 | 0.09    |       |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 5.061              | 2.191  | 11.687 | <0.001  |       |
|        | SERM     |     | 3.405              | 0.874  | 13.261 | 0.077   |       |

### 다. mean T-score로 층화 분석

표 50. mean T-score에 따른 층화분석

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (T-score<-1.5) |        |         |        |       |
|--------|----------|-----|---------------------|--------|---------|--------|-------|
|        |          |     | HR                  | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       |     | 4.466               | 1.493  | 13.36   | 0.007  | 0.689 |
|        | SERM     | 약제  | 18.936              | 4.199  | 85.384  | <0.001 |       |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 4.21                | 1.225  | 14.47   | 0.022  |       |
|        | SERM     |     | 28.467              | 4.663  | 173.789 | <0.001 |       |

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (T-score<-2.0) |        |         |        |       |
|--------|----------|-----|---------------------|--------|---------|--------|-------|
|        |          |     | HR                  | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       |     | 4.98                | 2.399  | 10.341  | <0.001 | 0.681 |
|        | SERM     | 약제  | 2.723               | 0.588  | 12.607  | 0.2    |       |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 5.829               | 2.712  | 12.528  | <0.001 |       |
|        | SERM     |     | 3.395               | 0.713  | 16.163  | 0.125  |       |

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (T-score)=-2.0) |        |         |        |       |
|--------|----------|-----|----------------------|--------|---------|--------|-------|
|        |          |     | HR                   | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       |     | 2.463                | 1.597  | 3.796   | <0.001 | 0.603 |
|        | SERM     | 약제  | 1.527                | 0.538  | 4.333   | 0.427  |       |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 2.346                | 1.512  | 3.64    | <0.001 |       |
|        | SERM     |     | 1.671                | 0.58   | 4.814   | 0.342  |       |

### 라. 층화 없음 (SERM 사용군 제외)

표 51. 층화 없음(SERM 사용군 제외)

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절  |        |         |        |       |
|--------|----------|-----|-------|--------|---------|--------|-------|
|        |          |     | HR    | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 2.433 | 1.751  | 3.382   | <0.001 | 0.611 |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 2.621 | 1.877  | 3.659   | <0.001 |       |

### 마. 과거골절력 여부로 층화분석 (SERMO 사용군 제외)

표 52. 과거골절력 여부에 따른 층화분석(SERM 사용군 제외)

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (과거골절력 = 0) |        |         |        |       |
|--------|----------|-----|------------------|--------|---------|--------|-------|
|        |          |     | HR               | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 2.545            | 1.768  | 3.663   | <0.001 | 0.618 |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 2.724            | 1.883  | 3.942   | <0.001 |       |

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (과거골절력 = 1) |        |         |       |       |
|--------|----------|-----|------------------|--------|---------|-------|-------|
|        |          |     | HR               | 95% CI | P-value | AUC   |       |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 2.192            | 1.011  | 4.754   | 0.047 | 0.587 |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 2.025            | 0.914  | 4.483   | 0.082 |       |

### 바. 이차성 골다공증 여부로 층화분석 (SERM 사용군 제외)

표 53. 이차성 골다공증 여부에 따른 층화분석(SERM 사용군 제외)

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (이차성골다공증 = 0) |        |         |        |       |
|--------|----------|-----|--------------------|--------|---------|--------|-------|
|        |          |     | HR                 | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 2.394              | 1.628  | 3.52    | <0.001 | 0.61  |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 2.396              | 1.628  | 3.527   | <0.001 |       |
| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (이차성골다공증 = 1) |        |         |        |       |
|        |          |     | HR                 | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 2.794              | 1.485  | 5.258   | 0.001  | 0.628 |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 4.113              | 2.05   | 8.254   | <0.001 |       |

### 사. mean T-score로 층화분석 (SERM 사용군 제외)

표 54. mean T-score에 따른 층화분석(SERM 사용군 제외)

| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (T-score<-1.5)  |        |         |        |       |
|--------|----------|-----|----------------------|--------|---------|--------|-------|
|        |          |     | HR                   | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 2.818                | 1.102  | 7.206   | 0.031  | 0.622 |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 3.97                 | 1.393  | 11.316  | 0.01   |       |
| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (T-score<-2.0)  |        |         |        |       |
|        |          |     | HR                   | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 4.301                | 2.072  | 8.93    | <0.001 | 0.661 |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 4.877                | 2.317  | 10.266  | <0.001 |       |
| 구분     | Variable | Ref | 전체골절 (T-score)=-2.0) |        |         |        |       |
|        |          |     | HR                   | 95% CI | P-value | AUC    |       |
| 단변량 분석 | BP       | 약제  | 1.907                | 1.268  | 2.867   | 0.002  | 0.586 |
| 다변량 분석 | BP       | 미사용 | 2.014                | 1.332  | 3.045   | 0.001  |       |

## 아. 단변량 분석 결과

표 55. 단변량 분석결과

| Variable     | Ref   | 전체골절    |        |       |         |        |       |
|--------------|-------|---------|--------|-------|---------|--------|-------|
|              |       | HR      | 95% CI |       | P-value | AUC    |       |
| 나이           |       | 1.056   | 1.037  | 1.075 | <0.001  | 0.615  |       |
|              |       |         |        |       |         |        |       |
|              |       |         |        |       |         |        |       |
| 나이           | <70   | 1.407   | 0.988  | 2.003 | 0.058   | 0.592  |       |
| 나이           | <80   | 2.625   | 1.763  | 3.908 | <0.001  | 0.592  |       |
|              | <=80  | 3.766   | 1.728  | 8.206 | 0.001   | 0.592  |       |
| BMI          |       | 0.994   | 0.976  | 1.013 | 0.559   | 0.468  |       |
|              |       |         |        |       |         |        |       |
|              |       |         |        |       |         |        |       |
|              |       |         |        |       |         |        |       |
| BMI          | <23   | 0.606   | 0.219  | 1.673 | 0.333   | 0.541  |       |
|              | <25   | 0.657   | 0.236  | 1.831 | 0.422   | 0.541  |       |
|              | <30   | 0.839   | 0.305  | 2.306 | 0.734   | 0.541  |       |
|              | >=30  | 0.603   | 0.17   | 2.138 | 0.433   | 0.541  |       |
| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5  | 1.025  | 0.66  | 1.592   | 0.911  | 0.502 |
| 약제 투약        | BP    | control | 3.184  | 2.245 | 4.517   | <0.001 | 0.631 |
|              | SERM  |         | 2.661  | 1.297 | 5.459   | 0.008  | 0.631 |
| 스테로이드        | 없음    |         | 2.241  | 1.183 | 4.247   | 0.013  | 0.517 |
| 과거 골절력       | 없음    |         | 4.606  | 3.13  | 6.776   | <0.001 | 0.576 |
| 이차성골다공증      | 없음    |         | 2.422  | 1.708 | 3.433   | <0.001 | 0.567 |
| 퇴행성뇌질환       | 없음    |         | 2.81   | 1.244 | 6.349   | 0.013  | 0.513 |
| 천식           | 없음    |         | 1.484  | 0.963 | 2.286   | 0.073  | 0.519 |
| 약성중양         | 없음    |         | 1.038  | 0.73  | 1.475   | 0.837  | 0.499 |
| 뇌혈관질환        | 없음    |         | 2.937  | 1.859 | 4.641   | <0.001 | 0.54  |
| 당뇨           | 없음    |         | 2      | 1.434 | 2.788   | <0.001 | 0.562 |
| 간질           | 없음    |         | 2.236  | 1.099 | 4.548   | 0.026  | 0.514 |
| 심혈관질환        | 없음    |         | 1.946  | 1.341 | 2.823   | <0.001 | 0.545 |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음    |         | 1.54   | 0.632 | 3.749   | 0.342  | 0.506 |
| 신부전          | 없음    |         | 1.748  | 0.718 | 4.255   | 0.219  | 0.507 |

## 자. 다변량 분석 결과 - 모든 공변량 포함

표 56. 다변량 분석 결과(모든 공변량 포함)

| Variable | Ref  | 전체골절  |        |       |         |
|----------|------|-------|--------|-------|---------|
|          |      | HR    | 95% CI |       | P-value |
| 나이       |      | 1.063 | 1.006  | 1.123 | 0.031   |
|          |      |       |        |       |         |
|          |      |       |        |       |         |
| 나이       | <70  | 0.69  | 0.365  | 1.301 | 0.251   |
| 나이       | <80  | 0.518 | 0.169  | 1.59  | 0.25    |
|          | <=80 | 0.364 | 0.068  | 1.946 | 0.237   |
| BMI      |      | 0.976 | 0.912  | 1.043 | 0.47    |
|          |      |       |        |       |         |
|          |      |       |        |       |         |
|          |      |       |        |       |         |
| BMI      | <23  | 0.449 | 0.156  | 1.293 | 0.138   |
|          | <25  | 0.488 | 0.159  | 1.5   | 0.211   |
|          | <30  | 0.549 | 0.165  | 1.829 | 0.329   |
|          | >=30 | 0.614 | 0.117  | 3.222 | 0.564   |

| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5 | 1.178 | 0.751 | 1.85  | 0.475  |
|--------------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|
| 약제 투약        | BP    | 약제     | 3.185 | 2.223 | 4.562 | <0.001 |
|              | SERM  | 미사용    | 2.907 | 1.399 | 6.04  | 0.004  |
| 스테로이드        |       | 없음     | 1.936 | 0.975 | 3.846 | 0.059  |
| 과거 골절력       |       | 없음     | 3.201 | 2.102 | 4.873 | <0.001 |
| 이차성골다공증      |       | 없음     | 1.896 | 1.307 | 2.751 | 0.001  |
| 퇴행성뇌질환       |       | 없음     | 1.481 | 0.609 | 3.605 | 0.387  |
| 천식           |       | 없음     | 1.226 | 0.781 | 1.924 | 0.375  |
| 약성중양         |       | 없음     | 0.978 | 0.679 | 1.407 | 0.903  |
| 뇌혈관질환        |       | 없음     | 1.74  | 1.035 | 2.923 | 0.037  |
| 당뇨           |       | 없음     | 1.395 | 0.969 | 2.008 | 0.073  |
| 간질           |       | 없음     | 1.724 | 0.806 | 3.687 | 0.16   |
| 심혈관질환        |       | 없음     | 1.174 | 0.774 | 1.779 | 0.45   |
| 특발성고칼슘뇨증     |       | 없음     | 1.08  | 0.424 | 2.751 | 0.872  |
| 신부전          |       | 없음     | 1.314 | 0.514 | 3.358 | 0.568  |

c-index = 0.746

### 차. 다변량 분석 결과 - 단변량 분석에서 유의한 공변량만 포함

표 57. 다변량 분석 결과(단변량 분석에서 유의한 공변량만 포함)

| Variable     | Ref          | 전체골절  |             |         |
|--------------|--------------|-------|-------------|---------|
|              |              | HR    | 95% CI      | P-value |
| 나이           |              | 1.06  | 1.004 1.12  | 0.035   |
|              | <70          | 0.722 | 0.385 1.354 | 0.31    |
|              | <80 <60      | 0.551 | 0.181 1.674 | 0.293   |
|              | <=80         | 0.402 | 0.075 2.141 | 0.285   |
| BMI          |              |       |             |         |
|              | <23          |       |             |         |
|              | <25 <18.5    |       |             |         |
|              | <30 >=30     |       |             |         |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 |       |             |         |
| 약제 투약        | BP 약제        | 3.127 | 2.189 4.468 | <0.001  |
|              | SERM 미사용     | 2.861 | 1.382 5.924 | 0.005   |
| 스테로이드        | 없음           | 1.89  | 0.964 3.707 | 0.064   |
| 과거 골절력       | 없음           | 3.193 | 2.117 4.817 | <0.001  |
| 이차성골다공증      | 없음           | 1.927 | 1.337 2.778 | <0.001  |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           | 1.395 | 0.577 3.375 | 0.46    |
| 천식           | 없음           |       |             |         |
| 약성중양         | 없음           |       |             |         |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 1.738 | 1.04 2.907  | 0.035   |
| 당뇨           | 없음           | 1.398 | 0.975 2.004 | 0.068   |
| 간질           | 없음           | 1.765 | 0.834 3.737 | 0.138   |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.188 | 0.792 1.783 | 0.405   |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           |       |             |         |
| 신부전          | 없음           |       |             |         |

c-index = 0.744

### 카. 단변량 분석 결과 - 과거 골절력

표 58. 단변량 분석 결과 과거 골절력(1)

| Variable     | Ref    | 전체골절 (과거골절력 = 0) |        |       |         |       |       |
|--------------|--------|------------------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |        | HR               | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |        | 1.047            | 1.026  | 1.069 | 0       | 0.594 |       |
|              |        |                  |        |       |         |       |       |
|              | <70    | 1.401            | 0.954  | 2.057 | 0.085   | 0.579 |       |
| 나이           | <80    | 2.419            | 1.539  | 3.803 | 0       | 0.579 |       |
|              | <=80   | 3.006            | 1.091  | 8.287 | 0.033   | 0.579 |       |
| BMI          |        | 0.993            | 0.971  | 1.016 | 0.531   | 0.483 |       |
|              |        |                  |        |       |         |       |       |
|              | <23    | 0.544            | 0.196  | 1.511 | 0.243   | 0.522 |       |
| BMI          | <25    | 0.556            | 0.197  | 1.565 | 0.266   | 0.522 |       |
|              | <30    | 0.639            | 0.23   | 1.778 | 0.391   | 0.522 |       |
|              | >=30   | 0.609            | 0.172  | 2.157 | 0.442   | 0.522 |       |
| mean T-score | <-1.5  |                  |        |       |         |       |       |
|              | >=-1.5 | 1.066            | 0.663  | 1.713 | 0.791   | 0.506 |       |
| 약제 투약        | BP     | 약제               | 3.679  | 2.469 | 5.481   | 0     | 0.647 |
|              | SERM   | 미사용              | 2.418  | 1.011 | 5.783   | 0.047 | 0.647 |
| 스테로이드        | 없음     | 2.413            | 1.181  | 4.93  | 0.016   | 0.518 |       |
| 과거 골절력       | 없음     | -                | -      | -     | -       | -     |       |
| 이차성골다공증      | 없음     | 1.955            | 1.29   | 2.961 | 0.002   | 0.546 |       |
| 퇴행성뇌질환       | 없음     | 2.687            | 0.994  | 7.267 | 0.051   | 0.51  |       |
| 천식           | 없음     | 1.274            | 0.767  | 2.117 | 0.35    | 0.509 |       |
| 약성종양         | 없음     | 1.175            | 0.803  | 1.719 | 0.406   | 0.511 |       |
| 뇌혈관질환        | 없음     | 2.538            | 1.46   | 4.413 | 0.001   | 0.529 |       |
| 당뇨           | 없음     | 2.094            | 1.449  | 3.026 | 0       | 0.566 |       |
| 간질           | 없음     | 2.014            | 0.888  | 4.566 | 0.094   | 0.512 |       |
| 심혈관질환        | 없음     | 1.784            | 1.164  | 2.734 | 0.008   | 0.536 |       |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음     | 1.455            | 0.538  | 3.933 | 0.46    | 0.505 |       |
| 신부전          | 없음     | 2.635            | 1.079  | 6.437 | 0.033   | 0.512 |       |

표 59. 단변량 분석 결과 과거 골절력(2)

| Variable     | Ref    | 전체골절 (과거골절력 = 1) |        |       |         |       |       |
|--------------|--------|------------------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |        | HR               | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |        | 1.04             | 1.002  | 1.08  | 0.037   | 0.597 |       |
|              |        |                  |        |       |         |       |       |
|              | <70    | 1.287            | 0.522  | 3.169 | 0.584   | 0.566 |       |
| 나이           | <80    | 1.855            | 0.772  | 4.462 | 0.167   | 0.566 |       |
|              | <=80   | 1.997            | 0.548  | 7.274 | 0.294   | 0.566 |       |
| BMI          |        | 1.063            | 0.942  | 1.199 | 0.32    | 0.571 |       |
|              |        |                  |        |       |         |       |       |
|              | <23    | 6118459          | 0      | Inf   | 1       | 0.603 |       |
| BMI          | <25    | 8337860          | 0      | Inf   | 1       | 0.603 |       |
|              | <30    | 13031936         | 0      | Inf   | 1       | 0.603 |       |
|              | >=30   | 0.971            | 0      | Inf   | 1       | 0.603 |       |
| mean T-score | <-1.5  |                  |        |       |         |       |       |
|              | >=-1.5 | 2.358            | 0.715  | 7.778 | 0.159   | 0.524 |       |
| 약제 투약        | BP     | 약제               | 1.526  | 0.72  | 3.233   | 0.27  | 0.559 |
|              | SERM   | 미사용              | 2.78   | 0.774 | 9.987   | 0.117 | 0.559 |



|          |    |       |       |        |       |       |
|----------|----|-------|-------|--------|-------|-------|
| 스테로이드    | 없음 | 0.972 | 0.232 | 4.071  | 0.969 | 0.496 |
| 과거 골절력   | 없음 | -     | -     | -      | -     | -     |
| 이차성골다공증  | 없음 | 3.203 | 1.58  | 6.494  | 0.001 | 0.614 |
| 퇴행성뇌질환   | 없음 | 1.309 | 0.312 | 5.501  | 0.713 | 0.508 |
| 천식       | 없음 | 2.311 | 0.997 | 5.359  | 0.051 | 0.561 |
| 약성종양     | 없음 | 0.465 | 0.179 | 1.209  | 0.116 | 0.563 |
| 뇌혈관질환    | 없음 | 2.303 | 0.993 | 5.342  | 0.052 | 0.561 |
| 당뇨       | 없음 | 1.126 | 0.52  | 2.435  | 0.764 | 0.519 |
| 간질       | 없음 | 5.256 | 1.171 | 23.594 | 0.03  | 0.526 |
| 심혈관질환    | 없음 | 1.98  | 0.91  | 4.306  | 0.085 | 0.561 |
| 특발성고칼슘뇨증 | 없음 | 9.693 | 1.212 | 77.53  | 0.032 | 0.516 |
| 신부전      | 없음 | 0     | 0     | Inf    | 0.997 | 0.536 |

**타. 다변량 분석 결과 - 과거 골절력**

표 60. 다변량 분석 결과 과거 골절력(1)

| Variable     | Ref          | 전체골절 (과거골절력 = 0) |        |       |         |
|--------------|--------------|------------------|--------|-------|---------|
|              |              | HR               | 95% CI |       | P-value |
| 나이           |              | 1.041            | 0.98   | 1.105 | 0.191   |
|              | <70          | 0.867            | 0.437  | 1.722 | 0.684   |
| 나이           | <80 <60      | 0.963            | 0.285  | 3.255 | 0.951   |
|              | <=80         | 0.817            | 0.121  | 5.524 | 0.836   |
| BMI          |              |                  |        |       |         |
|              | <23          |                  |        |       |         |
| BMI          | <25 <18.5    |                  |        |       |         |
|              | <30          |                  |        |       |         |
|              | >=30         |                  |        |       |         |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 |                  |        |       |         |
| 약제 투약        | BP 약제        | 3.656            | 2.447  | 5.461 | <0.001  |
|              | SERM 미사용     | 2.394            | 0.995  | 5.76  | 0.051   |
| 스테로이드        | 없음           | 2.138            | 1.011  | 4.519 | 0.047   |
| 과거 골절력       | 없음           | -                | -      | -     | -       |
| 이차성골다공증      | 없음           | 1.688            | 1.098  | 2.596 | 0.017   |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           |                  |        |       |         |
| 천식           | 없음           |                  |        |       |         |
| 약성종양         | 없음           |                  |        |       |         |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 1.814            | 0.997  | 3.3   | 0.051   |
| 당뇨           | 없음           | 1.477            | 0.981  | 2.223 | 0.062   |
| 간질           | 없음           |                  |        |       |         |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.06             | 0.656  | 1.713 | 0.811   |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           |                  |        |       |         |
| 신부전          | 없음           | 2.089            | 0.832  | 5.247 | 0.117   |

c-index = 0.725

표 61. 다변량 분석 결과 과거 골절력(2)

| Variable     | Ref                       | 전체골절 (과거골절력 = 1) |        |        | P-value |
|--------------|---------------------------|------------------|--------|--------|---------|
|              |                           | HR               | 95% CI |        |         |
| 나이           |                           | 1.035            | 0.995  | 1.078  | 0.09    |
| 나이           | <70<br><80<br><=80        | <60              |        |        |         |
| BMI          |                           |                  |        |        |         |
| BMI          | <23<br><25<br><30<br>>=30 | <18.5            |        |        |         |
| mean T-score | <-1.5                     | >=-1.5           |        |        |         |
| 약제 투약        | BP<br>SERM                | 약제<br>미사용        |        |        |         |
| 스테로이드        | 없음                        |                  |        |        |         |
| 과거 골절력       | 없음                        | -                | -      | -      | -       |
| 이차성골다공증      | 없음                        | 2.5              | 1.185  | 5.276  | 0.016   |
| 퇴행성뇌질환       | 없음                        |                  |        |        |         |
| 천식           | 없음                        |                  |        |        |         |
| 약성종양         | 없음                        |                  |        |        |         |
| 뇌혈관질환        | 없음                        |                  |        |        |         |
| 당뇨           | 없음                        |                  |        |        |         |
| 간질           | 없음                        | 4.046            | 0.883  | 18.537 | 0.072   |
| 심혈관질환        | 없음                        |                  |        |        |         |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음                        | 7.541            | 0.857  | 66.367 | 0.069   |
| 신부전          | 없음                        |                  |        |        |         |

c-index = 0.701

#### 파. 단변량 분석 결과 - 이차성 골다공증

표 62. 단변량 분석 결과 이차성 골다공증(1)

| Variable     | Ref                       | 전체골절 (이차성골다공증 = 0) |        |       |         |       |       |
|--------------|---------------------------|--------------------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |                           | HR                 | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |                           | 1.061              | 1.039  | 1.083 | 0       | 0.622 |       |
| 나이           | <70<br><80<br><=80        | <60                |        |       |         |       |       |
| BMI          |                           |                    |        |       |         |       |       |
| BMI          | <23<br><25<br><30<br>>=30 | <18.5              |        |       |         |       |       |
| mean T-score | <-1.5                     | >=-1.5             |        |       |         |       |       |
| 약제 투약        | BP<br>SERM                | 약제<br>미사용          |        |       |         |       |       |
|              |                           |                    | 2.917  | 1.969 | 4.322   | 0     | 0.625 |
|              |                           |                    | 2.321  | 0.976 | 5.517   | 0.057 | 0.625 |

|          |    |       |       |       |       |       |
|----------|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 스테로이드    | 없음 | 0.888 | 0.22  | 3.59  | 0.868 | 0.501 |
| 과거 골절력   | 없음 | 3.58  | 2.171 | 5.902 | 0     | 0.553 |
| 이차성골다공증  | 없음 | -     | -     | -     | -     | -     |
| 퇴행성뇌질환   | 없음 | 3.308 | 1.221 | 8.959 | 0.019 | 0.513 |
| 천식       | 없음 | 1.549 | 0.929 | 2.581 | 0.093 | 0.518 |
| 약성종양     | 없음 | 1.213 | 0.816 | 1.804 | 0.34  | 0.512 |
| 뇌혈관질환    | 없음 | 3.241 | 1.919 | 5.477 | 0     | 0.543 |
| 당뇨       | 없음 | 2.218 | 1.517 | 3.243 | 0     | 0.57  |
| 간질       | 없음 | 2.616 | 1.152 | 5.941 | 0.022 | 0.516 |
| 심혈관질환    | 없음 | 2.065 | 1.333 | 3.198 | 0.001 | 0.544 |
| 특발성고칼슘뇨증 | 없음 | 1.447 | 0.46  | 4.549 | 0.527 | 0.505 |
| 신부전      | 없음 | 1.793 | 0.662 | 4.853 | 0.251 | 0.508 |

표 63. 단변량 분석 결과 이차성 골다공증(2)

| Variable     | Ref          | 전체골절 (이차성골다공증 = 1) |        |        |         |       |
|--------------|--------------|--------------------|--------|--------|---------|-------|
|              |              | HR                 | 95% CI |        | P-value | AUC   |
| 나이           |              | 1.04               | 1.003  | 1.078  | 0.036   | 0.592 |
|              | <70          | 1.315              | 0.638  | 2.709  | 0.458   | 0.595 |
| 나이           | <60          | 2.683              | 1.275  | 5.647  | 0.009   | 0.595 |
|              | <=80         | 0                  | 0      | Inf    | 0.997   | 0.595 |
| BMI          |              | 0.978              | 0.904  | 1.058  | 0.579   | 0.495 |
|              | <23          | 0.209              | 0.027  | 1.601  | 0.132   | 0.556 |
| BMI          | <18.5        | 0.157              | 0.02   | 1.236  | 0.079   | 0.556 |
|              | <30          | 0.222              | 0.029  | 1.697  | 0.147   | 0.556 |
|              | >=30         | 0.115              | 0.007  | 1.857  | 0.127   | 0.556 |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | 1.394              | 0.619  | 3.141  | 0.422   | 0.524 |
| 약제 투약        | BP 약제        | 4.043              | 1.856  | 8.805  | 0       | 0.641 |
|              | SERM 미사용     | 3.155              | 0.836  | 11.901 | 0.09    | 0.641 |
| 스테로이드        | 없음           | 2.143              | 0.991  | 4.637  | 0.053   | 0.551 |
| 과거 골절력       | 없음           | 5.892              | 3.071  | 11.306 | 0       | 0.634 |
| 이차성골다공증      | 없음           | -                  | -      | -      | -       | -     |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           | 1.32               | 0.319  | 5.462  | 0.702   | 0.506 |
| 천식           | 없음           | 0.989              | 0.439  | 2.227  | 0.979   | 0.496 |
| 약성종양         | 없음           | 0.509              | 0.236  | 1.101  | 0.086   | 0.557 |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 1.741              | 0.684  | 4.431  | 0.245   | 0.522 |
| 당뇨           | 없음           | 1.211              | 0.609  | 2.41   | 0.585   | 0.525 |
| 간질           | 없음           | 1.057              | 0.255  | 4.373  | 0.94    | 0.502 |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.193              | 0.586  | 2.428  | 0.626   | 0.521 |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           | 1.162              | 0.28   | 4.816  | 0.836   | 0.503 |
| 신부전          | 없음           | 1.937              | 0.265  | 14.135 | 0.514   | 0.504 |

### 하. 다변량 분석 결과 - 이차성 골다공증

표 74. 다변량 분석 결과 이차성 골다공증(1)

| Variable     | Ref          | 전체골절 (이차성골다공증 = 0) |        |       |         |
|--------------|--------------|--------------------|--------|-------|---------|
|              |              | HR                 | 95% CI |       | P-value |
| 나이           |              | 1.074              | 1.01   | 1.143 | 0.023   |
|              |              |                    |        |       |         |
|              | <70          | 0.655              | 0.324  | 1.323 | 0.238   |
| 나이           | <80 <60      | 0.478              | 0.137  | 1.661 | 0.245   |
|              | <=80         | 0.347              | 0.055  | 2.178 | 0.259   |
| BMI          |              |                    |        |       |         |
|              | <23          |                    |        |       |         |
|              | <25          |                    |        |       |         |
| BMI          | <30 <18.5    |                    |        |       |         |
|              | >=30         |                    |        |       |         |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 |                    |        |       |         |
| 약제 투약        | BP 약제        | 2.677              | 1.801  | 3.98  | 0       |
|              | SERM 미사용     | 2.184              | 0.912  | 5.231 | 0.08    |
| 스테로이드        | 없음           |                    |        |       |         |
| 과거 골절력       | 없음           | 2.502              | 1.478  | 4.235 | 0.001   |
| 이차성골다공증      | 없음           | -                  | -      | -     | -       |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           | 1.307              | 0.439  | 3.889 | 0.63    |
| 천식           | 없음           |                    |        |       |         |
| 약성중양         | 없음           |                    |        |       |         |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 1.824              | 1.015  | 3.279 | 0.045   |
| 당뇨           | 없음           | 1.454              | 0.955  | 2.213 | 0.081   |
| 간질           | 없음           | 1.744              | 0.73   | 4.167 | 0.21    |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.296              | 0.804  | 2.09  | 0.287   |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           |                    |        |       |         |
| 신부전          | 없음           |                    |        |       |         |

c-index = 0.729

표 65. 다변량 분석 결과 이차성 골다공증(2)

| Variable     | Ref          | 전체골절 (이차성골다공증 = 1) |        |        |         |
|--------------|--------------|--------------------|--------|--------|---------|
|              |              | HR                 | 95% CI |        | P-value |
| 나이           |              | 0.949              | 0.838  | 1.075  | 0.408   |
|              |              |                    |        |        |         |
|              | <70          | 2.199              | 0.53   | 9.129  | 0.278   |
| 나이           | <80 <60      | 2.72               | 0.21   | 35.177 | 0.444   |
|              | <=80         | 0                  | 0      | Inf    | 0.998   |
| BMI          |              |                    |        |        |         |
|              | <23          |                    |        |        |         |
|              | <25          |                    |        |        |         |
| BMI          | <30 <18.5    |                    |        |        |         |
|              | >=30         |                    |        |        |         |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 |                    |        |        |         |
| 약제 투약        | BP 약제        | 5.061              | 2.191  | 11.687 | <0.001  |
|              | SERM 미사용     | 3.405              | 0.874  | 13.261 | 0.077   |

|          |    |      |       |        |  |        |
|----------|----|------|-------|--------|--|--------|
| 스테로이드    | 없음 |      |       |        |  |        |
| 과거 골절력   | 없음 | 7.49 | 3.274 | 17.134 |  | <0.001 |
| 이차성골다공증  | 없음 | -    | -     | -      |  | -      |
| 퇴행성뇌질환   | 없음 |      |       |        |  |        |
| 천식       | 없음 |      |       |        |  |        |
| 약성종양     | 없음 |      |       |        |  |        |
| 뇌혈관질환    | 없음 |      |       |        |  |        |
| 당뇨       | 없음 |      |       |        |  |        |
| 간질       | 없음 |      |       |        |  |        |
| 심혈관질환    | 없음 |      |       |        |  |        |
| 특발성고칼슘뇨증 | 없음 |      |       |        |  |        |
| 신부전      | 없음 |      |       |        |  |        |

c-index = 0.757

### 거. T-score 여부로 층화분석 - 단변량 분석 결과

표 66. 단변량 분석 결과 T-score<-1.5

| Variable     | Ref          | 전체골절 (T-score<-1.5) |        |        |         |       |
|--------------|--------------|---------------------|--------|--------|---------|-------|
|              |              | HR                  | 95% CI |        | P-value | AUC   |
| 나이           |              | 1.055               | 1.007  | 1.104  | 0.023   | 0.604 |
|              | <70          | 1.864               | 0.709  | 4.898  | 0.206   | 0.618 |
| 나이           | <80 <60      | 3.253               | 1.11   | 9.533  | 0.032   | 0.618 |
|              | <=80         | 5.892               | 0.752  | 46.151 | 0.091   | 0.618 |
| BMI          |              | 0.979               | 0.897  | 1.068  | 0.626   | 0.5   |
|              | <23          | 60775273            | 0      | Inf    | 0.999   | 0.597 |
| BMI          | <25 <18.5    | 76588685            | 0      | Inf    | 0.999   | 0.597 |
|              | <30          | 98503675            | 0      | Inf    | 0.999   | 0.597 |
|              | >=30         | 0.999               | 0      | Inf    | 1       | 0.597 |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | -                   | -      | -      | -       | -     |
| 약제 투약        | BP 약제        | 4.466               | 1.493  | 13.36  | 0.007   | 0.689 |
|              | SERM 미사용     | 18.936              | 4.199  | 85.384 | 0       | 0.689 |
| 스테로이드        | 없음           | 3.243               | 0.755  | 13.935 | 0.114   | 0.532 |
| 과거 골절력       | 없음           | 9.648               | 2.822  | 32.986 | 0       | 0.56  |
| 이차성골다공증      | 없음           | 3.439               | 1.412  | 8.375  | 0.007   | 0.603 |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           | 5.129               | 0.679  | 38.72  | 0.113   | 0.52  |
| 천식           | 없음           | 5.159               | 2.187  | 12.171 | 0       | 0.611 |
| 약성종양         | 없음           | 1.652               | 0.68   | 4.018  | 0.268   | 0.538 |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 3.621               | 1.075  | 12.2   | 0.038   | 0.535 |
| 당뇨           | 없음           | 2.831               | 1.164  | 6.886  | 0.022   | 0.597 |
| 간질           | 없음           | 0                   | 0      | Inf    | 0.998   | 0.514 |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.858               | 0.552  | 6.255  | 0.317   | 0.525 |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           | 3.162               | 0.426  | 23.487 | 0.261   | 0.517 |
| 신부전          | 없음           | 7.393               | 1.729  | 31.606 | 0.007   | 0.54  |

표 67. 단변량 분석 결과 T-score<-2

| Variable     | Ref          | 전체골절 (T-score<-2) |        |        |         |       |
|--------------|--------------|-------------------|--------|--------|---------|-------|
|              |              | HR                | 95% CI |        | P-value | AUC   |
| 나이           |              | 1.055             | 1.017  | 1.094  | 0.005   | 0.586 |
|              |              |                   |        |        |         |       |
|              | <70          | 0.986             | 0.5    | 1.947  | 0.968   | 0.576 |
| 나이           | <80 <60      | 2.194             | 0.981  | 4.906  | 0.056   | 0.576 |
|              | <=80         | 10.173            | 3.049  | 33.936 | 0       | 0.576 |
| BMI          |              | 1.007             | 0.984  | 1.03   | 0.578   | 0.578 |
|              |              |                   |        |        |         |       |
|              | <23          | 0.258             | 0.034  | 1.955  | 0.19    | 0.576 |
| BMI          | <25 <18.5    | 0.265             | 0.034  | 2.054  | 0.204   | 0.576 |
|              | <30          | 0.327             | 0.043  | 2.491  | 0.281   | 0.576 |
|              | >=30         | 1.084             | 0.13   | 9.014  | 0.941   | 0.576 |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | -                 | -      | -      | -       | -     |
| 약제 투약        | BP 약제        | 4.98              | 2.399  | 10.341 | 0       | 0.681 |
|              | SERM 미사용     | 2.723             | 0.588  | 12.607 | 0.2     | 0.681 |
| 스테로이드        | 없음           | 3.803             | 0.921  | 15.703 | 0.065   | 0.517 |
| 과거 골절력       | 없음           | 3.037             | 1.201  | 7.681  | 0.019   | 0.537 |
| 이차성골다공증      | 없음           | 2.189             | 1.022  | 4.686  | 0.044   | 0.542 |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           | 3.675             | 0.891  | 15.158 | 0.072   | 0.517 |
| 천식           | 없음           | 2.836             | 1.41   | 5.706  | 0.003   | 0.566 |
| 약성종양         | 없음           | 1.508             | 0.816  | 2.785  | 0.19    | 0.541 |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 1.916             | 0.595  | 6.176  | 0.276   | 0.516 |
| 당뇨           | 없음           | 2.122             | 1.135  | 3.967  | 0.018   | 0.566 |
| 간질           | 없음           | 3.895             | 1.397  | 10.86  | 0.009   | 0.533 |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.612             | 0.779  | 3.333  | 0.198   | 0.533 |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           | 1.696             | 0.411  | 6.995  | 0.465   | 0.51  |
| 신부전          | 없음           | 1.086             | 0.15   | 7.876  | 0.935   | 0.502 |

표 68. 단변량 분석 결과 T-score>=-2

| Variable     | Ref          | 전체골절 (T-score>=-2) |        |       |         |       |
|--------------|--------------|--------------------|--------|-------|---------|-------|
|              |              | HR                 | 95% CI |       | P-value | AUC   |
| 나이           |              | 1.055              | 1.031  | 1.08  | 0       | 0.624 |
|              |              |                    |        |       |         |       |
|              | <70          | 1.541              | 0.967  | 2.456 | 0.069   | 0.592 |
| 나이           | <80 <60      | 2.641              | 1.575  | 4.428 | 0       | 0.592 |
|              | <=80         | 2.087              | 0.641  | 6.797 | 0.222   | 0.592 |
| BMI          |              | 0.99               | 0.957  | 1.023 | 0.535   | 0.485 |
|              |              |                    |        |       |         |       |
|              | <23          | 0.626              | 0.191  | 2.048 | 0.439   | 0.553 |
| BMI          | <25 <18.5    | 0.668              | 0.202  | 2.202 | 0.507   | 0.553 |
|              | <30          | 0.844              | 0.26   | 2.736 | 0.778   | 0.553 |
|              | >=30         | 0                  | 0      | Inf   | 0.995   | 0.553 |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | -                  | -      | -     | -       | -     |
| 약제 투약        | BP 약제        | 2.463              | 1.597  | 3.796 | 0       | 0.603 |
|              | SERM 미사용     | 1.527              | 0.538  | 4.333 | 0.427   | 0.603 |
| 스테로이드        | 없음           | 1.687              | 0.739  | 3.853 | 0.214   | 0.513 |
| 과거 골절력       | 없음           | 4.756              | 2.996  | 7.551 | 0       | 0.598 |

|          |    |       |       |       |       |       |
|----------|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 이차성골다공증  | 없음 | 2.246 | 1.443 | 3.495 | 0     | 0.568 |
| 퇴행성뇌질환   | 없음 | 2.118 | 0.671 | 6.686 | 0.201 | 0.509 |
| 천식       | 없음 | 0.518 | 0.227 | 1.183 | 0.118 | 0.525 |
| 약성중양     | 없음 | 0.75  | 0.455 | 1.236 | 0.259 | 0.529 |
| 뇌혈관질환    | 없음 | 3.046 | 1.758 | 5.278 | 0     | 0.552 |
| 당뇨       | 없음 | 1.783 | 1.151 | 2.762 | 0.01  | 0.553 |
| 간질       | 없음 | 2.209 | 0.811 | 6.014 | 0.121 | 0.512 |
| 심혈관질환    | 없음 | 2.158 | 1.354 | 3.441 | 0.001 | 0.556 |
| 특발성고칼슘뇨증 | 없음 | 1.191 | 0.294 | 4.829 | 0.807 | 0.502 |
| 신부전      | 없음 | 1.202 | 0.296 | 4.877 | 0.797 | 0.501 |

#### 너. 다변량 분석 결과 - T-score

표 69. 다변량 분석 결과 T-score<-1.5

| Variable     | Ref          | 전체골절 (T-score<-1.5) |        |          |         |
|--------------|--------------|---------------------|--------|----------|---------|
|              |              | HR                  | 95% CI |          | P-value |
| 나이           |              | 0.931               | 0.776  | 1.116    | 0.437   |
|              | <70          | 2.496               | 0.307  | 20.279   | 0.392   |
| 나이           | <80 <60      | 10.139              | 0.184  | 558.291  | 0.257   |
|              | <=80         | 9.039               | 0.038  | 2169.039 | 0.431   |
| BMI          |              |                     |        |          |         |
|              | <23          |                     |        |          |         |
| BMI          | <25 <18.5    |                     |        |          |         |
|              | <30          |                     |        |          |         |
|              | >=30         |                     |        |          |         |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | -                   | -      | -        | -       |
| 약제 투약        | BP 약제        | 4.21                | 1.225  | 14.47    | 0.022   |
|              | SERM 미사용     | 28.467              | 4.663  | 173.789  | 0       |
| 스테로이드        | 없음           |                     |        |          |         |
| 과거 골절력       | 없음           | 3.701               | 0.368  | 37.247   | 0.267   |
| 이차성골다공증      | 없음           | 2.348               | 0.709  | 7.781    | 0.163   |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           |                     |        |          |         |
| 천식           | 없음           | 1.953               | 0.542  | 7.035    | 0.306   |
| 약성중양         | 없음           |                     |        |          |         |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 4.348               | 1.001  | 18.895   | 0.05    |
| 당뇨           | 없음           | 2.584               | 0.83   | 8.046    | 0.101   |
| 간질           | 없음           |                     |        |          |         |
| 심혈관질환        | 없음           |                     |        |          |         |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           |                     |        |          |         |
| 신부전          | 없음           | 14.364              | 2.58   | 79.979   | 0.002   |

c-index = 0.835

표 70. 다변량 분석 결과 T-score<-2

| Variable     | Ref          | 전체골절 (T-score<-2) |        |        |         |
|--------------|--------------|-------------------|--------|--------|---------|
|              |              | HR                | 95% CI |        | P-value |
| 나이           |              | 1.045             | 0.941  | 1.161  | 0.407   |
|              | <70          | 0.553             | 0.158  | 1.931  | 0.353   |
| 나이           | <80 <60      | 0.559             | 0.065  | 4.809  | 0.597   |
|              | <=80         | 2.905             | 0.145  | 58.304 | 0.486   |
| BMI          |              |                   |        |        |         |
|              | <23          |                   |        |        |         |
| BMI          | <25 <18.5    |                   |        |        |         |
|              | <30          |                   |        |        |         |
|              | >=30         |                   |        |        |         |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | -                 | -      | -      | -       |
| 약제 투약        | BP 약제        | 5.829             | 2.712  | 12.528 | 0       |
|              | SERM 미사용     | 3.395             | 0.713  | 16.163 | 0.125   |
| 스테로이드        | 없음           |                   |        |        |         |
| 과거 골절력       | 없음           | 2.161             | 0.754  | 6.195  | 0.151   |
| 이차성골다공증      | 없음           | 2.058             | 0.898  | 4.716  | 0.088   |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           |                   |        |        |         |
| 천식           | 없음           | 2.765             | 1.282  | 5.964  | 0.009   |
| 약성종양         | 없음           |                   |        |        |         |
| 뇌혈관질환        | 없음           |                   |        |        |         |
| 당뇨           | 없음           | 1.381             | 0.675  | 2.823  | 0.377   |
| 간질           | 없음           | 3.934             | 1.256  | 12.317 | 0.019   |
| 심혈관질환        | 없음           |                   |        |        |         |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           |                   |        |        |         |
| 신부전          | 없음           |                   |        |        |         |

c-index = 0.771

표 71. 다변량 분석 결과 T-score>=-2

| Variable     | Ref          | 전체골절 (T-score>=-2) |        |       |         |
|--------------|--------------|--------------------|--------|-------|---------|
|              |              | HR                 | 95% CI |       | P-value |
| 나이           |              | 1.097              | 1.019  | 1.182 | 0.014   |
|              | <70          | 0.678              | 0.296  | 1.55  | 0.356   |
| 나이           | <80 <60      | 0.317              | 0.073  | 1.384 | 0.127   |
|              | <=80         | 0.094              | 0.01   | 0.918 | 0.042   |
| BMI          |              |                    |        |       |         |
|              | <23          |                    |        |       |         |
| BMI          | <25 <18.5    |                    |        |       |         |
|              | <30          |                    |        |       |         |
|              | >=30         |                    |        |       |         |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | -                  | -      | -     | -       |
| 약제 투약        | BP 약제 미사     | 2.346              | 1.512  | 3.64  | 0       |
|              | SERM 용       | 1.671              | 0.58   | 4.814 | 0.342   |
| 스테로이드        | 없음           |                    |        |       |         |
| 과거 골절력       | 없음           | 3.616              | 2.215  | 5.903 | 0       |



|          |    |       |       |       |       |
|----------|----|-------|-------|-------|-------|
| 이차성골다공증  | 없음 | 1.832 | 1.161 | 2.891 | 0.009 |
| 퇴행성뇌질환   | 없음 |       |       |       |       |
| 천식       | 없음 |       |       |       |       |
| 약성종양     | 없음 |       |       |       |       |
| 뇌혈관질환    | 없음 | 2.134 | 1.172 | 3.883 | 0.013 |
| 당뇨       | 없음 | 1.37  | 0.851 | 2.204 | 0.195 |
| 간질       | 없음 |       |       |       |       |
| 심혈관질환    | 없음 | 1.232 | 0.737 | 2.059 | 0.427 |
| 특발성고칼슘뇨증 | 없음 |       |       |       |       |
| 신부전      | 없음 |       |       |       |       |

c-index = 0.744

## 4.2. SERM 투약군 제외, 층화 없음

### 가. 단변량 분석 결과 - 전체 골절

표 72. 단변량 분석결과(전체골절)

| Variable     | Ref                       | 전체골절  |        |       |         |       |       |
|--------------|---------------------------|-------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |                           | HR    | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |                           | 1.045 | 1.026  | 1.064 | 0       | 0.589 |       |
| 나이           | 〈70<br>〈80<br>〈=80        | 1.57  | 1.107  | 2.227 | 0.011   | 0.585 |       |
|              |                           | 2.422 | 1.61   | 3.645 | 0       | 0.585 |       |
|              |                           | 2.806 | 1.215  | 6.48  | 0.016   | 0.585 |       |
| BMI          |                           | 0.996 | 0.977  | 1.016 | 0.703   | 0.468 |       |
| BMI          | 〈23<br>〈25<br>〈30<br>〉=30 | 0.857 | 0.268  | 2.743 | 0.795   | 0.543 |       |
|              |                           | 1.125 | 0.349  | 3.62  | 0.844   | 0.543 |       |
|              |                           | 1.237 | 0.388  | 3.945 | 0.719   | 0.543 |       |
|              |                           | 1.02  | 0.264  | 3.944 | 0.977   | 0.543 |       |
| mean T-score | 〈-1.5<br>〉=-1.5           | 0.933 | 0.596  | 1.461 | 0.763   | 0.502 |       |
| 약제 투약        | BP                        | 약제    | 2.433  | 1.751 | 3.382   | 0     | 0.611 |
|              | SERM                      | 미사용   | -      | -     | -       | -     | -     |
| 스테로이드        | 없음                        | 2.784 | 1.509  | 5.134 | 0.001   | 0.521 |       |
| 과거 골절력       | 없음                        | 3.279 | 2.183  | 4.927 | 0       | 0.561 |       |
| 이차성골다공증      | 없음                        | 2.353 | 1.672  | 3.312 | 0       | 0.567 |       |
| 퇴행성뇌질환       | 없음                        | 3.726 | 1.747  | 7.946 | 0.001   | 0.518 |       |
| 천식           | 없음                        | 1.595 | 1.027  | 2.476 | 0.038   | 0.523 |       |
| 약성종양         | 없음                        | 1.065 | 0.753  | 1.505 | 0.724   | 0.504 |       |
| 뇌혈관질환        | 없음                        | 1.934 | 1.119  | 3.343 | 0.018   | 0.52  |       |
| 당뇨           | 없음                        | 1.954 | 1.395  | 2.738 | 0       | 0.558 |       |
| 간질           | 없음                        | 1.542 | 0.633  | 3.755 | 0.34    | 0.507 |       |
| 심혈관질환        | 없음                        | 1.806 | 1.245  | 2.621 | 0.002   | 0.545 |       |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음                        | 1.495 | 0.555  | 4.032 | 0.427   | 0.505 |       |
| 신부전          | 없음                        | 1.982 | 0.93   | 4.227 | 0.077   | 0.511 |       |

## 나. 다변량 분석 결과 - 모든 공변량 포함

표 73. 다변량 분석 결과(모든 공변량 포함, 전체골절)

| Variable     | Ref          | 전체골절  |              |         |
|--------------|--------------|-------|--------------|---------|
|              |              | HR    | 95% CI       | P-value |
| 나이           |              | 1     | 0.946 1.057  | 0.996   |
|              |              |       |              |         |
|              | <70          | 1.449 | 0.759 2.763  | 0.261   |
| 나이           | <80 <60      | 1.871 | 0.609 5.749  | 0.274   |
|              | <=80         | 2.183 | 0.387 12.315 | 0.376   |
| BMI          |              | 0.927 | 0.817 1.051  | 0.237   |
|              |              |       |              |         |
|              | <23          | 0.915 | 0.262 3.202  | 0.89    |
| BMI          | <25 <18.5    | 1.288 | 0.314 5.284  | 0.725   |
|              | <30          | 1.546 | 0.303 7.901  | 0.6     |
|              | >=30         | 2.264 | 0.24 21.366  | 0.476   |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | 0.967 | 0.61 1.532   | 0.885   |
| 약제 투약        | BP 약제        | 2.66  | 1.899 3.726  | 0       |
|              | SERM 미사용     | -     | - -          | -       |
| 스테로이드        | 없음           | 2.035 | 1.05 3.946   | 0.035   |
| 과거 골절력       | 없음           | 2.613 | 1.696 4.024  | 0       |
| 이차성골다공증      | 없음           | 2.14  | 1.484 3.086  | 0       |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           | 2.474 | 1.063 5.755  | 0.036   |
| 천식           | 없음           | 1.37  | 0.867 2.163  | 0.177   |
| 약성종양         | 없음           | 1.048 | 0.733 1.498  | 0.798   |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 1.03  | 0.553 1.918  | 0.926   |
| 당뇨           | 없음           | 1.302 | 0.9 1.883    | 0.161   |
| 간질           | 없음           | 1.18  | 0.461 3.022  | 0.73    |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.148 | 0.758 1.739  | 0.516   |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           | 0.976 | 0.347 2.75   | 0.964   |
| 신부전          | 없음           | 1.754 | 0.778 3.954  | 0.176   |

c-index = 0.713

## 다. 다변량 분석 결과 - 단변량 분석에서 유의한 공변량만 포함

표 74. 다변량 분석 결과(유의한 공변량만 포함, 전체골절)

| Variable | Ref       | 전체골절  |              |         |
|----------|-----------|-------|--------------|---------|
|          |           | HR    | 95% CI       | P-value |
| 나이       |           | 0.998 | 0.945 1.055  | 0.953   |
|          |           |       |              |         |
|          | <70       | 1.441 | 0.76 2.733   | 0.263   |
| 나이       | <80 <60   | 1.859 | 0.608 5.681  | 0.277   |
|          | <=80      | 2.205 | 0.395 12.303 | 0.367   |
| BMI      |           |       |              |         |
|          |           |       |              |         |
|          | <23       |       |              |         |
| BMI      | <25 <18.5 |       |              |         |
|          | <30       |       |              |         |
|          | >=30      |       |              |         |

| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5 |       |       |       |       |
|--------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| 약제 투약        | BP    | 약제     | 2.621 | 1.877 | 3.659 | 0     |
|              | SERM  | 미사용    | -     | -     | -     | -     |
| 스테로이드        |       | 없음     | 2.105 | 1.104 | 4.015 | 0.024 |
| 과거 골절력       |       | 없음     | 2.693 | 1.757 | 4.13  | 0     |
| 이차성골다공증      |       | 없음     | 2.137 | 1.489 | 3.069 | 0     |
| 퇴행성뇌질환       |       | 없음     | 2.682 | 1.178 | 6.106 | 0.019 |
| 천식           |       | 없음     | 1.314 | 0.838 | 2.062 | 0.234 |
| 약성종양         |       | 없음     | 1.008 | 0.543 | 1.871 | 0.981 |
| 뇌혈관질환        |       | 없음     | 1.294 | 0.896 | 1.87  | 0.169 |
| 당뇨           |       | 없음     |       |       |       |       |
| 간질           |       | 없음     |       |       |       |       |
| 심혈관질환        |       | 없음     | 1.206 | 0.802 | 1.815 | 0.368 |
| 특발성고칼슘뇨증     |       | 없음     |       |       |       |       |
| 신부전          |       | 없음     |       |       |       |       |

c-index = 0.71

### 4.3. SERM 투약군 제외, 과거 골절력 여부로 층화 분석

#### 가. 단변량 분석 결과

표 75. 단변량 분석 결과(과거골절력=0)

| Variable     | Ref   | 전체골절 (과거골절력 = 0) |        |       |         |       |       |
|--------------|-------|------------------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |       | HR               | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |       | 1.039            | 1.018  | 1.06  | 0       | 0.575 |       |
| 나이           | <70   | 1.665            | 1.144  | 2.424 | 0.008   | 0.581 |       |
|              | <80   | 2.281            | 1.437  | 3.621 | 0       | 0.581 |       |
|              | <=80  | 2.63             | 0.952  | 7.266 | 0.062   | 0.581 |       |
| BMI          |       | 0.994            | 0.971  | 1.018 | 0.625   | 0.482 |       |
| BMI          | <23   | 0.811            | 0.253  | 2.606 | 0.726   | 0.527 |       |
|              | <25   | 0.951            | 0.293  | 3.088 | 0.933   | 0.527 |       |
|              | <30   | 1.015            | 0.316  | 3.263 | 0.981   | 0.527 |       |
|              | >=30  | 1.078            | 0.279  | 4.171 | 0.913   | 0.527 |       |
| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5           | 0.89   | 0.543 | 1.461   | 0.646 | 0.504 |
| 약제 투약        | BP    | 약제 미사            | 2.545  | 1.768 | 3.663   | 0     | 0.618 |
|              | SERM  | 용                | -      | -     | -       | -     | -     |
| 스테로이드        |       | 없음               | 2.864  | 1.456 | 5.634   | 0.002 | 0.521 |
| 과거 골절력       |       | 없음               | -      | -     | -       | -     | -     |
| 이차성골다공증      |       | 없음               | 1.999  | 1.347 | 2.967   | 0.001 | 0.549 |
| 퇴행성뇌질환       |       | 없음               | 2.886  | 1.067 | 7.804   | 0.037 | 0.511 |
| 천식           |       | 없음               | 1.293  | 0.768 | 2.177   | 0.333 | 0.51  |
| 약성종양         |       | 없음               | 1.106  | 0.757 | 1.615   | 0.604 | 0.508 |
| 뇌혈관질환        |       | 없음               | 1.322  | 0.648 | 2.699   | 0.443 | 0.506 |
| 당뇨           |       | 없음               | 1.901  | 1.306 | 2.768   | 0.001 | 0.554 |
| 간질           |       | 없음               | 1.561  | 0.577 | 4.219   | 0.38  | 0.507 |
| 심혈관질환        |       | 없음               | 1.516  | 0.977 | 2.354   | 0.063 | 0.529 |
| 특발성고칼슘뇨증     |       | 없음               | 1.273  | 0.406 | 3.997   | 0.679 | 0.503 |

|     |    |      |       |       |       |       |
|-----|----|------|-------|-------|-------|-------|
| 신부전 | 없음 | 2.83 | 1.322 | 6.055 | 0.007 | 0.517 |
|-----|----|------|-------|-------|-------|-------|

표 76. 단변량 분석 결과(과거골절력=1)

| Variable     | Ref   | 전체골절 (과거골절력 = 1) |        |       |         |       |       |
|--------------|-------|------------------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |       | HR               | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |       | 1.035            | 0.996  | 1.076 | 0.082   | 0.576 |       |
|              |       |                  |        |       |         |       |       |
|              | <70   | 0.981            | 0.373  | 2.579 | 0.969   | 0.547 |       |
| 나이           | <80   | 1.866            | 0.758  | 4.596 | 0.175   | 0.547 |       |
|              | <60   |                  |        |       |         |       |       |
|              | <=80  | 1.4              | 0.307  | 6.394 | 0.664   | 0.547 |       |
| BMI          |       | 1.057            | 0.935  | 1.194 | 0.375   | 0.547 |       |
|              |       |                  |        |       |         |       |       |
|              | <23   | 14498578         | 0      | Inf   | 0.997   | 0.596 |       |
| BMI          | <25   | 32097852         | 0      | Inf   | 0.997   | 0.596 |       |
|              | <18.5 |                  |        |       |         |       |       |
|              | <30   | 36119218         | 0      | Inf   | 0.997   | 0.596 |       |
|              | >=30  | NA               | NA     | NA    | NA      | 0.596 |       |
| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5           | 1.596  | 0.553 | 4.606   | 0.388 | 0.509 |
| 약제 투약        | BP    | 약제               | 2.192  | 1.011 | 4.754   | 0.047 | 0.587 |
|              | SERM  | 미사용              | -      | -     | -       | -     | -     |
| 스테로이드        | 없음    | 없음               | 1.956  | 0.462 | 8.282   | 0.362 | 0.517 |
| 과거 골절력       | 없음    | 없음               | -      | -     | -       | -     | -     |
| 이차성골다공증      | 없음    | 없음               | 2.863  | 1.357 | 6.039   | 0.006 | 0.606 |
| 퇴행성뇌질환       | 없음    | 없음               | 2.847  | 0.845 | 9.596   | 0.091 | 0.533 |
| 천식           | 없음    | 없음               | 3.272  | 1.378 | 7.765   | 0.007 | 0.583 |
| 약성종양         | 없음    | 없음               | 0.698  | 0.296 | 1.642   | 0.41  | 0.544 |
| 뇌혈관질환        | 없음    | 없음               | 3.707  | 1.485 | 9.257   | 0.005 | 0.57  |
| 당뇨           | 없음    | 없음               | 1.447  | 0.667 | 3.138   | 0.35  | 0.534 |
| 간질           | 없음    | 없음               | 1.102  | 0.15  | 8.117   | 0.924 | 0.503 |
| 심혈관질환        | 없음    | 없음               | 2.054  | 0.961 | 4.393   | 0.063 | 0.571 |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음    | 없음               | 9.82   | 1.197 | 80.566  | 0.033 | 0.518 |
| 신부전          | 없음    | 없음               | 0      | 0     | Inf     | 0.998 | 0.534 |

## 나. 다변량 분석 결과

표 77. 다변량 분석 결과(과거골절력=0)

| Variable     | Ref   | 전체골절 (과거골절력 = 0) |        |        |         |
|--------------|-------|------------------|--------|--------|---------|
|              |       | HR               | 95% CI |        | P-value |
| 나이           |       | 0.984            | 0.927  | 1.045  | 0.608   |
|              |       |                  |        |        |         |
|              | <70   | 1.895            | 0.947  | 3.793  | 0.071   |
| 나이           | <80   | 2.985            | 0.886  | 10.059 | 0.078   |
|              | <60   |                  |        |        |         |
|              | <=80  | 4.796            | 0.668  | 34.435 | 0.119   |
| BMI          |       |                  |        |        |         |
|              |       |                  |        |        |         |
|              | <23   |                  |        |        |         |
| BMI          | <25   |                  |        |        |         |
|              | <18.5 |                  |        |        |         |
|              | <30   |                  |        |        |         |
|              | >=30  |                  |        |        |         |
| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5           |        |        |         |

|          |            |         |            |            |            |        |
|----------|------------|---------|------------|------------|------------|--------|
| 약제 투약    | BP<br>SERM | control | 2.724<br>- | 1.883<br>- | 3.942<br>- | 0<br>- |
| 스테로이드    |            | 없음      | 1.94       | 0.952      | 3.954      | 0.068  |
| 과거 골절력   |            | 없음      | -          | -          | -          | -      |
| 이차성골다공증  |            | 없음      | 1.921      | 1.266      | 2.913      | 0.002  |
| 퇴행성뇌질환   |            | 없음      | 1.943      | 0.707      | 5.34       | 0.198  |
| 천식       |            | 없음      |            |            |            |        |
| 약성종양     |            | 없음      |            |            |            |        |
| 뇌혈관질환    |            | 없음      |            |            |            |        |
| 당뇨       |            | 없음      | 1.317      | 0.885      | 1.96       | 0.174  |
| 간질       |            | 없음      |            |            |            |        |
| 심혈관질환    |            | 없음      |            |            |            |        |
| 특발성고칼슘뇨증 |            | 없음      |            |            |            |        |
| 신부전      |            | 없음      | 2.895      | 1.319      | 6.354      | 0.008  |

c-index = 0.694

표 78. 다변량 분석 결과(과거골절력=1)

| Variable     | Ref          | 전체골절 (과거골절력 = 1) |              |         |  |
|--------------|--------------|------------------|--------------|---------|--|
|              |              | HR               | 95% CI       | P-value |  |
| 나이           |              |                  |              |         |  |
|              | <70          |                  |              |         |  |
| 나이           | <80 <60      |                  |              |         |  |
|              | <=80         |                  |              |         |  |
| BMI          |              |                  |              |         |  |
|              | <23          |                  |              |         |  |
| BMI          | <25 <18.5    |                  |              |         |  |
|              | <30          |                  |              |         |  |
|              | >=30         |                  |              |         |  |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 |                  |              |         |  |
| 약제 투약        | BP 약제        | 2.025            | 0.914 4.483  | 0.082   |  |
|              | SERM 미사용     |                  |              |         |  |
| 스테로이드        | 없음           |                  |              |         |  |
| 과거 골절력       | 없음           |                  |              |         |  |
| 이차성골다공증      | 없음           | 2.683            | 1.21 5.946   | 0.015   |  |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           |                  |              |         |  |
| 천식           | 없음           | 2.794            | 1.157 6.746  | 0.022   |  |
| 약성종양         | 없음           |                  |              |         |  |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 3.067            | 1.202 7.831  | 0.019   |  |
| 당뇨           | 없음           |                  |              |         |  |
| 간질           | 없음           |                  |              |         |  |
| 심혈관질환        | 없음           |                  |              |         |  |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           | 5.685            | 0.643 50.284 | 0.118   |  |
| 신부전          | 없음           |                  |              |         |  |

c-index = 0.7

#### 4.4. SERM 투약군 제외, 이차성 골다공증 여부로 층화 분석

##### 가. 단변량 분석 결과

표 79. 단변량 분석 결과(이차성 골다공증 = 0)

| Variable     | Ref          | 전체골절 (이차성골다공증 = 0) |        |       |         |       |       |
|--------------|--------------|--------------------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |              | HR                 | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |              | 1.043              | 1.021  | 1.065 | 0       | 0.581 |       |
|              |              |                    | 1.624  | 1.084 | 2.434   | 0.019 | 0.579 |
| 나이           | <70 <60      | 2.12               | 1.285  | 3.499 | 0.003   | 0.579 |       |
|              | <=80         | 3.326              | 1.42   | 7.792 | 0.006   | 0.579 |       |
| BMI          |              | 0.996              | 0.975  | 1.018 | 0.729   | 0.471 |       |
|              |              |                    | 1.028  | 0.248 | 4.254   | 0.97  | 0.539 |
| BMI          | <23 <18.5    | 1.282              | 0.307  | 5.349 | 0.734   | 0.539 |       |
|              | <30          | 1.425              | 0.345  | 5.883 | 0.624   | 0.539 |       |
|              | >=30         | 1.347              | 0.272  | 6.676 | 0.715   | 0.539 |       |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | 0.864              | 0.504  | 1.483 | 0.597   | 0.507 |       |
| 약제 투약        | BP 약제        | 2.394              | 1.628  | 3.52  | 0       | 0.61  |       |
|              | SERM 미사용     | -                  | -      | -     | -       | -     |       |
| 스테로이드        | 없음           | 0.626              | 0.088  | 4.484 | 0.641   | 0.502 |       |
| 과거 골절력       | 없음           | 2.536              | 1.476  | 4.357 | 0.001   | 0.54  |       |
| 이차성골다공증      | 없음           | -                  | -      | -     | -       | -     |       |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           | 3.636              | 1.485  | 8.904 | 0.005   | 0.517 |       |
| 천식           | 없음           | 1.622              | 0.959  | 2.744 | 0.071   | 0.52  |       |
| 약성종양         | 없음           | 1.209              | 0.812  | 1.802 | 0.35    | 0.513 |       |
| 뇌혈관질환        | 없음           | 1.802              | 0.914  | 3.552 | 0.089   | 0.516 |       |
| 당뇨           | 없음           | 2.023              | 1.357  | 3.015 | 0.001   | 0.559 |       |
| 간질           | 없음           | 2.077              | 0.848  | 5.085 | 0.11    | 0.513 |       |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.785              | 1.134  | 2.809 | 0.012   | 0.539 |       |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           | 1.261              | 0.312  | 5.101 | 0.745   | 0.503 |       |
| 신부전          | 없음           | 2.363              | 0.965  | 5.786 | 0.06    | 0.513 |       |

표 80. 단변량 분석 결과(이차성 골다공증 = 1)

| Variable     | Ref          | 전체골절 (이차성골다공증 = 1) |        |       |         |       |       |
|--------------|--------------|--------------------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |              | HR                 | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |              | 1.061              | 1.022  | 1.101 | 0.002   | 0.624 |       |
|              |              |                    | 1.669  | 0.83  | 3.357   | 0.151 | 0.619 |
| 나이           | <70 <60      | 3.599              | 1.757  | 7.371 | 0       | 0.619 |       |
|              | <=80         | NA                 | NA     | NA    | NA      | 0.619 |       |
| BMI          |              | 1.014              | 0.922  | 1.115 | 0.779   | 0.54  |       |
|              |              |                    | 0.369  | 0.048 | 2.828   | 0.337 | 0.557 |
| BMI          | <23 <18.5    | 0.54               | 0.07   | 4.135 | 0.553   | 0.557 |       |
|              | <30          | 0.577              | 0.077  | 4.346 | 0.594   | 0.557 |       |
|              | >=30         | 0.326              | 0.02   | 5.233 | 0.429   | 0.557 |       |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | 1.107              | 0.494  | 2.478 | 0.805   | 0.506 |       |

|          |      |     |       |       |        |       |       |
|----------|------|-----|-------|-------|--------|-------|-------|
| 약제 투약    | BP   | 약제  | 2.794 | 1.485 | 5.258  | 0.001 | 0.628 |
|          | SERM | 미사용 | -     | -     | -      | -     | -     |
| 스테로이드    |      | 없음  | 2.639 | 1.302 | 5.346  | 0.007 | 0.563 |
| 과거 골절력   |      | 없음  | 4.125 | 2.147 | 7.925  | 0     | 0.611 |
| 이차성골다공증  |      | 없음  | -     | -     | -      | -     | -     |
| 퇴행성뇌질환   |      | 없음  | 3.976 | 0.957 | 16.518 | 0.057 | 0.519 |
| 천식       |      | 없음  | 1.236 | 0.552 | 2.769  | 0.606 | 0.521 |
| 약성종양     |      | 없음  | 0.605 | 0.3   | 1.222  | 0.161 | 0.541 |
| 뇌혈관질환    |      | 없음  | 1.903 | 0.75  | 4.824  | 0.175 | 0.525 |
| 당뇨       |      | 없음  | 1.371 | 0.729 | 2.578  | 0.327 | 0.529 |
| 간질       |      | 없음  | 0     | 0     | Inf    | 0.996 | 0.508 |
| 심혈관질환    |      | 없음  | 1.371 | 0.707 | 2.656  | 0.35  | 0.539 |
| 특발성고칼슘뇨증 |      | 없음  | 1.215 | 0.294 | 5.019  | 0.788 | 0.505 |
| 신부전      |      | 없음  | 0.935 | 0.226 | 3.864  | 0.927 | 0.506 |

### 나. 다변량 분석 결과

표 81. 다변량 분석 결과(이차성 골다공증 = 0)

| Variable     | Ref   | 전체골절 (이차성골다공증 = 0) |        |       |         |       |
|--------------|-------|--------------------|--------|-------|---------|-------|
|              |       | HR                 | 95% CI |       | P-value |       |
| 나이           |       | 1.019              | 0.957  | 1.085 | 0.56    |       |
|              | <70   | 1.204              | 0.585  | 2.477 | 0.614   |       |
| 나이           | <60   | 1.184              | 0.329  | 4.257 | 0.796   |       |
|              | <=80  | 1.328              | 0.196  | 8.993 | 0.771   |       |
| BMI          |       |                    |        |       |         |       |
|              | <23   |                    |        |       |         |       |
| BMI          | <25   | <18.5              |        |       |         |       |
|              | <30   |                    |        |       |         |       |
|              | >=30  |                    |        |       |         |       |
| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5             |        |       |         |       |
| 약제 투약        | BP    | 약제                 | 2.396  | 1.628 | 3.527   | 0     |
|              | SERM  | 미사용                | -      | -     | -       | -     |
| 스테로이드        |       | 없음                 |        |       |         |       |
| 과거 골절력       |       | 없음                 | 2.075  | 1.186 | 3.632   | 0.011 |
| 이차성골다공증      |       | 없음                 | -      | -     | -       | -     |
| 퇴행성뇌질환       |       | 없음                 | 2.448  | 0.979 | 6.122   | 0.056 |
| 천식           |       | 없음                 |        |       |         |       |
| 약성종양         |       | 없음                 |        |       |         |       |
| 뇌혈관질환        |       | 없음                 |        |       |         |       |
| 당뇨           |       | 없음                 | 1.425  | 0.92  | 2.207   | 0.112 |
| 간질           |       | 없음                 |        |       |         |       |
| 심혈관질환        |       | 없음                 | 1.308  | 0.808 | 2.117   | 0.274 |
| 특발성고칼슘뇨증     |       | 없음                 |        |       |         |       |
| 신부전          |       | 없음                 |        |       |         |       |

c-index = 0.673

표 92 다변량 분석 결과(이차성골다공증 = 1)

| Variable     | Ref    | 전체골절 (이차성골다공증 = 1) |        |        |         |   |
|--------------|--------|--------------------|--------|--------|---------|---|
|              |        | HR                 | 95% CI |        | P-value |   |
| 나이           |        | 0.937              | 0.837  | 1.049  | 0.26    |   |
|              |        |                    |        |        |         |   |
|              |        |                    |        |        |         |   |
| 나이           | <70    | 2.895              | 0.732  | 11.452 | 0.13    |   |
| 나이           | <80    | 6.825              | 0.673  | 69.172 | 0.104   |   |
|              | <=80   | NA                 | NA     | NA     | NA      |   |
| BMI          |        |                    |        |        |         |   |
|              |        |                    |        |        |         |   |
|              |        |                    |        |        |         |   |
| BMI          | <23    |                    |        |        |         |   |
|              | <25    |                    |        |        |         |   |
|              | <30    |                    |        |        |         |   |
|              | >=30   |                    |        |        |         |   |
| mean T-score | <-1.5  |                    |        |        |         |   |
|              | >=-1.5 |                    |        |        |         |   |
| 약제 투약        | BP     | 약제                 | 4.113  | 2.05   | 8.254   | 0 |
|              | SERM   | 미사용                | -      | -      | -       | - |
| 스테로이드        |        | 없음                 | 4.098  | 1.894  | 8.866   | 0 |
| 과거 골절력       |        | 없음                 | 5.675  | 2.647  | 12.167  | 0 |
| 이차성골다공증      |        | 없음                 | -      | -      | -       | - |
| 퇴행성뇌질환       |        | 없음                 |        |        |         |   |
| 천식           |        | 없음                 |        |        |         |   |
| 약성종양         |        | 없음                 |        |        |         |   |
| 뇌혈관질환        |        | 없음                 |        |        |         |   |
| 당뇨           |        | 없음                 |        |        |         |   |
| 간질           |        | 없음                 |        |        |         |   |
| 심혈관질환        |        | 없음                 |        |        |         |   |
| 특발성고칼슘뇨증     |        | 없음                 |        |        |         |   |
| 신부전          |        | 없음                 |        |        |         |   |

c-index = 0.773

#### 4.5. SERM 투약군 제외, T-score 여부로 층화 분석

##### 가. 단변량 분석 결과

표 83. 단변량 분석 결과(T-score<-1.5)

| Variable | Ref  | 전체골절 (T-score<-1.5) |        |         |         |       |
|----------|------|---------------------|--------|---------|---------|-------|
|          |      | HR                  | 95% CI |         | P-value | AUC   |
| 나이       |      | 1.015               | 0.959  | 1.075   | 0.602   | 0.479 |
|          |      |                     |        |         |         |       |
|          |      |                     |        |         |         |       |
| 나이       | <70  | 0.845               | 0.317  | 2.251   | 0.736   | 0.561 |
| 나이       | <80  | 1.306               | 0.368  | 4.632   | 0.679   | 0.561 |
|          | <=80 | 13.022              | 1.626  | 104.313 | 0.016   | 0.561 |
| BMI      |      | 0.976               | 0.888  | 1.073   | 0.616   | 0.522 |
|          |      |                     |        |         |         |       |
|          |      |                     |        |         |         |       |
| BMI      | <23  | 58010509            | 0      | Inf     | 0.999   | 0.593 |
|          | <25  | 97093995            | 0      | Inf     | 0.999   | 0.593 |
|          | <30  | 91023669            | 0      | Inf     | 0.999   | 0.593 |
|          | >=30 | 0.999               | 0      | Inf     | 1       | 0.593 |



| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5 | -     | -     | -      | -     | -     |
|--------------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|
| 약제 투약        | BP    | 약제     | 2.818 | 1.102 | 7.206  | 0.031 | 0.622 |
|              | SERM  | 미사용    | -     | -     | -      | -     | -     |
| 스테로이드        |       | 없음     | 3.376 | 0.788 | 14.467 | 0.101 | 0.532 |
| 과거 골절력       |       | 없음     | 5.417 | 1.813 | 16.185 | 0.002 | 0.568 |
| 이차성골다공증      |       | 없음     | 2.935 | 1.195 | 7.207  | 0.019 | 0.591 |
| 퇴행성뇌질환       |       | 없음     | 3.237 | 0.434 | 24.117 | 0.252 | 0.518 |
| 천식           |       | 없음     | 2.55  | 0.997 | 6.522  | 0.051 | 0.557 |
| 약성종양         |       | 없음     | 1.666 | 0.698 | 3.975  | 0.25  | 0.547 |
| 뇌혈관질환        |       | 없음     | 4.072 | 1.201 | 13.804 | 0.024 | 0.539 |
| 당뇨           |       | 없음     | 2.858 | 1.117 | 7.308  | 0.028 | 0.584 |
| 간질           |       | 없음     | 0     | 0     | Inf    | 0.998 | 0.514 |
| 심혈관질환        |       | 없음     | 1.248 | 0.369 | 4.218  | 0.721 | 0.516 |
| 특발성고칼슘뇨증     |       | 없음     | 5.233 | 0.7   | 39.134 | 0.107 | 0.521 |
| 신부전          |       | 없음     | 7.875 | 1.833 | 33.823 | 0.006 | 0.543 |

표 84. 단변량 분석 결과(T-score<-2)

| Variable     | Ref   | 전체골절 (T-score<-2) |        |        |         |       |       |
|--------------|-------|-------------------|--------|--------|---------|-------|-------|
|              |       | HR                | 95% CI |        | P-value | AUC   |       |
| 나이           |       | 1.036             | 0.999  | 1.074  | 0.059   | 0.551 |       |
| 나이           | <70   | 1.262             | 0.646  | 2.465  | 0.496   | 0.563 |       |
|              | <80   | 2.257             | 0.994  | 5.127  | 0.052   | 0.563 |       |
|              | <=80  | 2.668             | 0.623  | 11.414 | 0.186   | 0.563 |       |
| BMI          |       | 1.078             | 0.983  | 1.183  | 0.111   | 0.549 |       |
| BMI          | <23   | 0.353             | 0.046  | 2.689  | 0.315   | 0.577 |       |
|              | <25   | 0.554             | 0.072  | 4.243  | 0.57    | 0.577 |       |
|              | <30   | 0.412             | 0.054  | 3.175  | 0.395   | 0.577 |       |
|              | >=30  | 1.546             | 0.18   | 13.25  | 0.691   | 0.577 |       |
| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5            | -      | -      | -       | -     |       |
| 약제 투약        | BP    | 약제                | 4.301  | 2.072  | 8.93    | 0     | 0.661 |
|              | SERM  | 미사용               | -      | -      | -       | -     | -     |
| 스테로이드        |       | 없음                | 3.912  | 0.946  | 16.171  | 0.06  | 0.518 |
| 과거 골절력       |       | 없음                | 2.969  | 1.171  | 7.529   | 0.022 | 0.54  |
| 이차성골다공증      |       | 없음                | 2.827  | 1.432  | 5.581   | 0.003 | 0.562 |
| 퇴행성뇌질환       |       | 없음                | 7.031  | 1.692  | 29.213  | 0.007 | 0.52  |
| 천식           |       | 없음                | 3.295  | 1.584  | 6.855   | 0.001 | 0.569 |
| 약성종양         |       | 없음                | 1.89   | 1.017  | 3.512   | 0.044 | 0.562 |
| 뇌혈관질환        |       | 없음                | 1.292  | 0.313  | 5.333   | 0.723 | 0.506 |
| 당뇨           |       | 없음                | 1.859  | 0.941  | 3.671   | 0.074 | 0.545 |
| 간질           |       | 없음                | 4.637  | 1.435  | 14.983  | 0.01  | 0.528 |
| 심혈관질환        |       | 없음                | 1.434  | 0.668  | 3.079   | 0.356 | 0.527 |
| 특발성고칼슘뇨증     |       | 없음                | 1.869  | 0.257  | 13.575  | 0.536 | 0.506 |
| 신부전          |       | 없음                | 1.842  | 0.446  | 7.608   | 0.399 | 0.509 |

표 85. 단변량 분석 결과(T-score)=-2)

| Variable     | Ref   | 전체골절 (T-score)=-2) |        |       |         |       |       |
|--------------|-------|--------------------|--------|-------|---------|-------|-------|
|              |       | HR                 | 95% CI |       | P-value | AUC   |       |
| 나이           |       | 1.052              | 1.028  | 1.076 | 0       | 0.625 |       |
|              |       |                    |        |       |         |       |       |
|              |       |                    |        |       |         |       |       |
| 나이           | <70   | 1.984              | 1.249  | 3.151 | 0.004   | 0.607 |       |
| 나이           | <80   | 2.805              | 1.662  | 4.734 | 0       | 0.607 |       |
|              | <=80  | 2.456              | 0.752  | 8.026 | 0.137   | 0.607 |       |
| BMI          |       | 0.996              | 0.971  | 1.022 | 0.741   | 0.464 |       |
|              |       |                    |        |       |         |       |       |
|              |       |                    |        |       |         |       |       |
|              |       |                    |        |       |         |       |       |
| BMI          | <23   | 1.054              | 0.252  | 4.398 | 0.943   | 0.56  |       |
|              | <25   | 1.19               | 0.283  | 5.007 | 0.812   | 0.56  |       |
|              | <30   | 1.593              | 0.384  | 6.604 | 0.521   | 0.56  |       |
|              | >=30  | 0.596              | 0.084  | 4.229 | 0.604   | 0.56  |       |
| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5             | -      | -     | -       | -     |       |
| 약제 투약        | BP    | 약제                 | 1.907  | 1.268 | 2.867   | 0.002 | 0.586 |
|              | SERM  | 미사용                | -      | -     | -       | -     | -     |
| 스테로이드        | 없음    |                    | 2.306  | 1.068 | 4.979   | 0.033 | 0.519 |
| 과거 골절력       | 없음    |                    | 2.964  | 1.796 | 4.891   | 0     | 0.568 |
| 이차성골다공증      | 없음    |                    | 2.013  | 1.295 | 3.129   | 0.002 | 0.564 |
| 퇴행성뇌질환       | 없음    |                    | 2.92   | 1.073 | 7.947   | 0.036 | 0.516 |
| 천식           | 없음    |                    | 0.822  | 0.399 | 1.692   | 0.594 | 0.507 |
| 약성종양         | 없음    |                    | 0.694  | 0.425 | 1.132   | 0.143 | 0.535 |
| 뇌혈관질환        | 없음    |                    | 1.74   | 0.877 | 3.451   | 0.113 | 0.522 |
| 당뇨           | 없음    |                    | 1.794  | 1.17  | 2.75    | 0.007 | 0.556 |
| 간질           | 없음    |                    | 1.01   | 0.249 | 4.097   | 0.989 | 0.502 |
| 심혈관질환        | 없음    |                    | 2.113  | 1.336 | 3.342   | 0.001 | 0.56  |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음    |                    | 0.981  | 0.242 | 3.98    | 0.979 | 0.499 |
| 신부전          | 없음    |                    | 1.374  | 0.435 | 4.337   | 0.588 | 0.504 |

## 나. 다변량 분석 결과

표 86. 다변량 분석 결과(T-score<-1.5)

| Variable     | Ref   | 전체골절 (T-score<-1.5) |        |       |         |      |
|--------------|-------|---------------------|--------|-------|---------|------|
|              |       | HR                  | 95% CI |       | P-value |      |
| 나이           |       |                     |        |       |         |      |
|              |       |                     |        |       |         |      |
|              |       |                     |        |       |         |      |
| 나이           | <70   | 0.64                | 0.204  | 2.014 | 0.446   |      |
| 나이           | <80   | 0.73                | 0.174  | 3.052 | 0.666   |      |
|              | <=80  | 0.475               | 0.023  | 9.886 | 0.631   |      |
| BMI          |       |                     |        |       |         |      |
|              |       |                     |        |       |         |      |
|              |       |                     |        |       |         |      |
|              |       |                     |        |       |         |      |
| BMI          | <23   |                     |        |       |         |      |
|              | <25   |                     |        |       |         |      |
|              | <30   |                     |        |       |         |      |
|              | >=30  |                     |        |       |         |      |
| mean T-score | <-1.5 | >=-1.5              | -      | -     | -       |      |
| 약제 투약        | BP    | 약제                  | 3.97   | 1.393 | 11.316  | 0.01 |
|              | SERM  | 미사용                 | -      | -     | -       | -    |

|          |    |        |       |        |       |  |
|----------|----|--------|-------|--------|-------|--|
| 스테로이드    | 없음 |        |       |        |       |  |
| 과거 골절력   | 없음 | 9.996  | 2.025 | 49.352 | 0.005 |  |
| 이차성골다공증  | 없음 | 1.755  | 0.582 | 5.298  | 0.318 |  |
| 퇴행성뇌질환   | 없음 |        |       |        |       |  |
| 천식       | 없음 |        |       |        |       |  |
| 약성종양     | 없음 |        |       |        |       |  |
| 뇌혈관질환    | 없음 | 8.055  | 1.976 | 32.836 | 0.004 |  |
| 당뇨       | 없음 | 3.448  | 1.067 | 11.142 | 0.039 |  |
| 간질       | 없음 |        |       |        |       |  |
| 심혈관질환    | 없음 |        |       |        |       |  |
| 특발성고칼슘뇨증 | 없음 |        |       |        |       |  |
| 신부전      | 없음 | 12.596 | 2.557 | 62.042 | 0.002 |  |

c-index = 0.785

표 87. 다변량 분석 결과(T-score<-2)

| Variable     | Ref                       | 전체골절 (T-score<-2) |        |              |       |
|--------------|---------------------------|-------------------|--------|--------------|-------|
|              |                           | HR                | 95% CI | P-value      |       |
| 나이           |                           |                   |        |              |       |
| 나이           | <70<br><80<br><=80        | <60               |        |              |       |
| BMI          |                           |                   |        |              |       |
| BMI          | <23<br><25<br><30<br>>=30 | <18.5             |        |              |       |
| mean T-score | <-1.5                     | >=-1.5            | -      | - -          | -     |
| 약제 투약        | BP                        | 약제                | 4.877  | 2.317 10.266 | 0     |
|              | SERM                      | 미사용               | -      | - -          | -     |
| 스테로이드        | 없음                        |                   |        |              |       |
| 과거 골절력       | 없음                        |                   | 2.826  | 1.103 7.24   | 0.03  |
| 이차성골다공증      | 없음                        |                   | 3.361  | 1.637 6.897  | 0.001 |
| 퇴행성뇌질환       | 없음                        |                   | 6.286  | 1.301 30.377 | 0.022 |
| 천식           | 없음                        |                   | 3.263  | 1.554 6.852  | 0.002 |
| 약성종양         | 없음                        |                   | 2      | 1.063 3.762  | 0.032 |
| 뇌혈관질환        | 없음                        |                   |        |              |       |
| 당뇨           | 없음                        |                   |        |              |       |
| 간질           | 없음                        |                   | 2.525  | 0.692 9.213  | 0.161 |
| 심혈관질환        | 없음                        |                   |        |              |       |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음                        |                   |        |              |       |
| 신부전          | 없음                        |                   |        |              |       |

c-index = 0.773

표 88. 다변량 분석 결과(T-score)=-2)

| Variable     | Ref          | 전체골절 (T-score)=-2) |        |       | P-value |
|--------------|--------------|--------------------|--------|-------|---------|
|              |              | HR                 | 95% CI |       |         |
| 나이           |              | 1.039              | 0.967  | 1.115 | 0.295   |
|              | <70          | 1.304              | 0.577  | 2.945 | 0.524   |
| 나이           | <80 <60      | 1.076              | 0.26   | 4.461 | 0.92    |
|              | <=80         | 0.617              | 0.063  | 6.016 | 0.678   |
| BMI          |              |                    |        |       |         |
|              | <23          |                    |        |       |         |
| BMI          | <25 <18.5    |                    |        |       |         |
|              | <30          |                    |        |       |         |
|              | >=30         |                    |        |       |         |
| mean T-score | <-1.5 >=-1.5 | -                  | -      | -     | -       |
| 약제 투약        | BP 약제        | 2.014              | 1.332  | 3.045 | 0.001   |
|              | SERM 미사용     | -                  | -      | -     | -       |
| 스테로이드        | 없음           | 1.993              | 0.883  | 4.497 | 0.097   |
| 과거 골절력       | 없음           | 2.643              | 1.563  | 4.467 | 0       |
| 이차성골다공증      | 없음           | 1.729              | 1.089  | 2.745 | 0.02    |
| 퇴행성뇌질환       | 없음           | 1.957              | 0.7    | 5.472 | 0.201   |
| 천식           | 없음           |                    |        |       |         |
| 약성종양         | 없음           |                    |        |       |         |
| 뇌혈관질환        | 없음           |                    |        |       |         |
| 당뇨           | 없음           | 1.246              | 0.772  | 2.01  | 0.367   |
| 간질           | 없음           |                    |        |       |         |
| 심혈관질환        | 없음           | 1.363              | 0.822  | 2.26  | 0.229   |
| 특발성고칼슘뇨증     | 없음           |                    |        |       |         |
| 신부전          | 없음           |                    |        |       |         |

c-index = 0.706

## 4.6. 골절 예측 모형

표 89. 골절예측모형 연구대상자의 기저특성

| 구분                     | 전체<br>(62,814) |         | 훈련데이터<br>(43,966) |         | 검정데이터<br>(18,848) |         | P-value |
|------------------------|----------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|---------|
|                        | N              | (%)     | N                 | (%)     | N                 | (%)     |         |
|                        |                |         |                   |         |                   |         |         |
| 체질량지수                  |                |         |                   |         |                   |         |         |
| <18.5kg/m <sup>2</sup> | 630            | (1.00)  | 416               | (0.95)  | 214               | (1.14)  |         |
| <23kg/m <sup>2</sup>   | 15,170         | (24.15) | 10,634            | (24.19) | 4,536             | (24.07) | 0.1263  |
| <25kg/m <sup>2</sup>   | 16,893         | (26.89) | 11,754            | (26.73) | 5,139             | (27.27) |         |
| <30kg/m <sup>2</sup>   | 26,409         | (42.04) | 18,550            | (42.19) | 7,859             | (41.70) |         |
| ≥30kg/m <sup>2</sup>   | 3,712          | (5.91)  | 2,612             | (5.94)  | 1,100             | (5.84)  |         |
| 낙상                     | 6,613          | (10.53) | 4,612             | (10.49) | 2,001             | (10.62) | 0.6357  |
| 흡연                     | 1,271          | (2.02)  | 893               | (2.03)  | 378               | (2.01)  | 0.8346  |
| 음주                     | 6,853          | (10.91) | 4,797             | (10.91) | 2,056             | (10.91) | 0.9930  |

| 구분        | 전체<br>(62,814) |         | 훈련데이터<br>(43,966) |         | 검정데이터<br>(18,848) |         | P-value |
|-----------|----------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|---------|
|           | N              | (%)     | N                 | (%)     | N                 | (%)     |         |
| 신체활동      | 27,637         | (44.00) | 19,345            | (44.00) | 8,292             | (43.99) | 0.9892  |
| 동반상병      |                |         |                   |         |                   |         |         |
| 당뇨병       | 15,329         | (24.40) | 10,668            | (24.26) | 4,661             | (24.73) | 0.2135  |
| 심혈관질환     | 5,736          | (9.13)  | 4,045             | (9.20)  | 1,691             | (8.97)  | 0.3622  |
| 뇌혈관질환     | 3,608          | (5.74)  | 2,527             | (5.75)  | 1,081             | (5.74)  | 0.9517  |
| 약성종양      | 1,455          | (2.32)  | 993               | (2.26)  | 462               | (2.45)  | 0.1413  |
| 신부전       | 212            | (0.34)  | 142               | (0.32)  | 70                | (0.37)  | 0.3376  |
| 간질        | 439            | (0.70)  | 309               | (0.70)  | 130               | (0.69)  | 0.8568  |
| 퇴행성 뇌질환   | 659            | (1.05)  | 458               | (1.04)  | 201               | (1.07)  | 0.7806  |
| 천식        | 5,631          | (8.96)  | 3,951             | (8.99)  | 1,680             | (8.91)  | 0.7689  |
| 특발성 고칼슘뇨증 | 213            | (0.34)  | 137               | (0.31)  | 76                | (0.40)  | 0.0703  |
| 이차성 골다공증  | 2,164          | (3.45)  | 1,499             | (3.41)  | 665               | (3.53)  | 0.4545  |
| CCI       |                |         |                   |         |                   |         |         |
| 0점        | 24,398         | (38.84) | 17,146            | (39.00) | 7,252             | (38.48) |         |
| 1점        | 16,716         | (26.61) | 11,665            | (26.53) | 5,051             | (26.80) | 0.0358  |
| 2점        | 9,771          | (15.56) | 6,913             | (15.72) | 2,858             | (15.16) |         |
| 3점 이상     | 11,929         | (18.99) | 8,242             | (18.75) | 3,687             | (19.56) |         |
| 골절과거력     | 1,332          | (2.12)  | 935               | (2.13)  | 397               | (2.11)  | 0.8713  |
| 스테로이드     | 786            | (1.25)  | 555               | (1.26)  | 231               | (1.23)  | 0.7042  |
| 혈색소       |                |         |                   |         |                   |         |         |
| <12       | 435            | (0.69)  | 305               | (0.69)  | 130               | (0.69)  |         |
| ≤15.5     | 52,926         | (84.30) | 37,054            | (84.32) | 15,872            | (84.25) | 0.9659  |
| >15.5     | 9,422          | (15.01) | 6,584             | (14.98) | 2,838             | (15.06) |         |
| 공복혈당      |                |         |                   |         |                   |         |         |
| <100      | 37,148         | (59.17) | 25,915            | (58.97) | 11,233            | (59.63) |         |
| <126      | 18,882         | (30.08) | 13,280            | (30.22) | 5,602             | (29.74) | 0.3132  |
| ≥200      | 6,752          | (10.75) | 4,748             | (10.80) | 2,004             | (10.64) |         |
| 총콜레스테롤    |                |         |                   |         |                   |         |         |
| <200      | 28,606         | (45.56) | 20,034            | (45.59) | 8,572             | (45.50) |         |
| ≥200      | 34,176         | (54.44) | 23,909            | (54.41) | 10,267            | (54.50) | 0.8365  |
| AST       |                |         |                   |         |                   |         |         |
| ≤40 (정상)  | 59,086         | (94.11) | 41,350            | (94.10) | 17,736            | (94.15) |         |
| <1sd      | 2,351          | (3.74)  | 1,658             | (3.77)  | 693               | (3.68)  | 0.2104  |
| <2sd      | 720            | (1.15)  | 497               | (1.13)  | 223               | (1.18)  |         |
| <3sd      | 274            | (0.44)  | 205               | (0.47)  | 69                | (0.37)  |         |
| ≥3sd      | 351            | (0.56)  | 233               | (0.53)  | 118               | (0.63)  |         |
| ALT       |                |         |                   |         |                   |         |         |
| ≤35 (정상)  | 55,964         | (89.15) | 39,191            | (89.19) | 16,773            | (89.04) |         |
| <1sd      | 4,588          | (7.31)  | 3,192             | (7.26)  | 1,396             | (7.41)  | 0.2257  |
| <2sd      | 1,330          | (2.12)  | 953               | (2.17)  | 377               | (2.00)  |         |
| <3sd      | 422            | (0.67)  | 290               | (0.66)  | 132               | (0.70)  |         |
| ≥3sd      | 474            | (0.76)  | 314               | (0.71)  | 160               | (0.85)  |         |
| rGTP      |                |         |                   |         |                   |         |         |
| ≤35       | 53,150         | (84.66) | 37,265            | (84.80) | 15,885            | (84.32) |         |
| >35       | 9,632          | (15.34) | 6,678             | (15.20) | 2,954             | (15.68) | 0.1236  |





**발행일** 2022. 5. 31

**발행인** 한광협

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

**ISBN** : 978-89-6834-894-5