



국민건강보험 12년 표본코호트자료를 이용한 프로톤펌프억제제 사용과 골절 위험의 연관성

김종주^{1#} · 장은진^{2#} · 조준우³ · 손현순^{4*}

¹차의과학대학교 약료정보연구원, ²안동대학교 자연과학대학, ³경북대학교 자연과학대학, ⁴차의과학대학교 약학대학
(2019년 5월 1일 접수 · 2019년 6월 12일 수정 · 2019년 6월 20일 승인)

Association of Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture Based on the National Health Insurance Sample Cohort Database (2002~2013)

Jong Joo Kim¹, Eun Jin Jang², Junwoo Cho³, and Hyun Soon Sohn^{4*}

¹Pharmaceutical Information Research Institute, Cha University, Gyeonggi-do 13488, Republic of Korea

²Collage of Natural Science, Andong National University, Gyeongsangbuk-do 36729, Republic of Korea

³Collage of Natural Science, Kyungpook National University, Daegu-si 41566, Republic of Korea

⁴ Collage of Pharmacy, CHA University, Gyeonggi-do 13488, Republic of Korea

(Received May 1, 2019 · Revised June 12, 2019 · Accepted June 20, 2019)

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to investigate the association between fracture risk and proton pump inhibitor (PPI) use to establish evidence for defining high-risk groups of fracture among PPI users. **Methods:** A case-control study was performed using the National Health Insurance Sample Cohort Database from January 2002 to December 2013. The cases included all incidences of major fractures identified from January 2011 to December 2013, and up to four controls were matched to each case by age, gender, osteoporosis, and Charlson comorbidity index. Conditional logistic regression was used to calculate the adjusted odds ratio (aOR) and associated 95% confidence interval (CI). **Results:** Overall, 14,295 cases were identified, and 63,435 controls were matched to the cases. The aOR of fractures related to the use of PPIs was 1.06 (95% CI: 1.01–1.11). There was a statistically significant association between fracture and PPI use within 3 months of the last dose, and a trend of increasing fracture risk with increasing cumulative PPI dose. The risk of fracture was significantly higher in patients who took PPIs for more than 1 year during the 2-year observation period. **Conclusion:** Patients who have been using PPIs for more than 1 year should be warned about the risk of fracture during or at least 3 months after discontinuing the PPI.

KEYWORDS: Proton pump inhibitor, fracture, case-control, National Health Insurance Sample Cohort Database, population based

프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 효과적으로 산분비를 억제하여 소화기궤양, 식도염, 위산과다, 헬리코박터 박멸요법, 위식도역류질환 등 여러 가지 위장관질환의 치료를 목적으로 사용되는 대표적인 약물이다.^{1,2)} 우리나라에서 PPI의 사용은 지속적으로 증가하고 있다. 건강보험 청구자료를 분석한 연구결과에 의하면 PPI 사용 환자수는 2002년 대비 2013년에 11.5배 증가하였다.³⁾ 이는 유병환자의 증가와 연관된다. 건강보험심사평가원 자료에 따르면, PPI의 주요 적응

증인 소화성궤양 혹은 위식도역류질환으로 진료받은 환자수가 최근 8년간(2010년 대비 2017년) 약 13% 증가한 것으로 나타났다. 소화성궤양은 감소한 반면 해당 기간 동안 1.5배나 유병률이 증가한 위식도역류질환이 이러한 증가 경향에 크게 기여한 것으로 보인다.⁴⁾ 위식도역류질환은 재발하기 쉽고 증상의 호전과 악화가 반복되는 만성적인 질환이기 때문에 일부 환자는 치료약제를 장기간 복용하게 된다. 이러한 위식도역류질환 환자의 증가는 PPI 약제 사용 환자수 뿐만 아니라 약제의

#Equally contributed as first authors

*Correspondence to: Hyun Soon Sohn, Collage of Pharmacy, CHA University, 335 Pangyo-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13488, Republic of Korea

Tel: +82-31-881- 7171 FAX: +82-31-881-7077 E-mail: sohn64@cha.ac.kr

장기 사용 환자수 또한 증가시킨 결과를 가져왔다.³⁾이 외에도 항혈소판제를 2가지 이상 사용하는 환자에서 위장관출혈 합병증을 예방하기 위하여 PPI를 병용투여하도록 권고되고 있어서 PPI를 장기적으로 사용하는 환자수는 앞으로도 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.⁵⁾

그런데 이렇게 사용이 증가하고 있는 PPI의 골절 발생 위험에 대해 보고한 국내외 역학논문들이 발표되었다. 우리나라에서도 국민건강보험자료를 이용하여 Lee 등(2013)이 실시한 환자-대조군 연구에서 PPI 사용과 고관절 골절 발생 위험간의 유의한 연관성이 보고되었다(adjusted odds ratio (aOR): 1.34, 95% confidence interval (CI): 1.24-1.44).⁶⁾ Lee 등의 연구에서는 특히 골다공증 예방 및 치료 목적으로 널리 사용되는 bisphosphonate 약제를 사용하지 않은 군에서의 고관절 골절 오즈비(1.3, 95% CI: 1.19-1.42)가 bisphosphonate 약제를 사용한 군에서의 오즈비(1.71, 95% CI: 1.31-2.23)보다 낮은 결과를 보였고, bisphosphonate 사용군에서는 PPI 사용량이 증가할수록 골절 발생 위험의 오즈비가 증가하는 결과를 보여 PPI 용량-반응간 양의 상관관계를 보고하였다.⁶⁾

우리나라 식품의약품안전처에서는 해외의 역학연구 결과에 근거하여 PPI 사용과 골절(고관절, 손목, 척추) 발생 사이에 연관성이 있으며, 골절 위험은 PPI를 고용량 또는 장기간 사용했을 때 증가한다고 경고하고 있지만,⁷⁾ Lee 등의 연구는 1.5년에 해당하는 자료만을 분석하여 관찰기간 동안 각 환자의 PPI 사용 총량을 의약품 규정 1일 사용량(defined daily dose, DDD)으로 환산하였을 때 대부분의 환자가 90DDD 미만 사용자에 해당하여, 고용량/장기간 사용환자에서의 결과로 해석하기 어렵다. 따라서 우리나라에서 PPI 사용으로 골절 위험이 증가할 가능성이 있다고 알려진 PPI 고용량/장기간 사용자를 대상으로 하여 PPI 사용기간과 골절 발생 위험간에 용량-반응간 연관성을 확인할 필요가 있다. 이러한 연구결과는 PPI 약물 사용시 골절 위험성에 대해 각별히 주의해야 하는 고위험군을 선별하는 근거가 될 수 있을 것이다.

이에 본 연구에서는 우리나라 국민건강보험 표본코호트자료를 사용하여 PPI 사용과 골절 발생 위험 사이의 연관성을 확인하고, 아울러 PPI 사용량 및 사용기간에 따라 골절 발생 위험이 증가하는지를 확인하고자 하였다.

연구방법

분석자료원

국민건강보험공단의 공공데이터 정보제공 절차에 따라 국민건강보험청구자료에 기반한 12년(2002~2013년) 표본코호트자료를 공식 요청하여 국민건강보험공단 내부 심의 및 승인 과정을 거친 후 해당 자료를 제공받았다(자료수령일: 2017년 5월 30일). 제공받은 국민건강보험 표본코호트자료는 2002년 1

년간 우리나라 건강보험가입자 및 의료급여수급권자 자격을 유지한 전 국민을 대상으로 성·연령·가입자구분·보험료분위·지역별 층화표본추출방법을 이용하여 모집단의 2% (약 100만명)를 표본으로 추출하여 구축한 자료이다. 이 표본코호트자료에는 표본인구의 2002년부터 2013년까지 총 12년간의 의료이용 관련 정보를 포함하고 있다.

연구대상자 선정

PPI 사용에 따른 골절 발생 위험을 관찰하기 위한 본 연구는 과거자료를 이용하여 골절 발생자와 골절 비발생자에서의 PPI 노출 여부를 평가하는 환자-대조군 연구로 설계되었다. 연구대상자는 건강보험 자격자료 기준 50세 이상 성인으로 하고, 모집기간은 2011년부터 2013년까지로 하였다. 환자군은 대상자 모집기간 동안 주요골절 발생자로 정의하였고, 여기에서 주요골절은 골다공증환자에서 주로 발생하는 3가지 골절(대퇴골 골절, 척추 골절, 팔 및 손목 골절)을 포함하였다. 이들 각각의 골절에 대한 정의는 WHO의 ICD-10 진단명 코드를 기준으로 하였다: 대퇴골 골절(S720 대퇴골경부의 골절, S721 대퇴골전자부 골절, S722 전자하골절), 척추 골절(M484 척추의 피로골절, M485 달리 분류되지 않은 허탈척추, S220 흉추의 골절, S221 흉추의 다발골절, S320 요추의 골절), 팔 및 손목 골절(S422 상완골 상단의 골절, S423 상완골 몸통의 골절, S525 요골 하단의 골절, S526 척골과 요골 모두의 하단의 골절). 대조군은 대상자 모집기간 동안 주요골절이 발생하지 않은 자들 중 환자군과 연령, 성별, 골다공증 진단 여부, 동반상병지수(Charlson's Comorbidity Index, CCI)를 고려하여 정확매칭방법으로 1:4 비율로 짝지어 선정하였다. 환자군의 경우 주요골절 발생일을, 대조군의 경우 짝지은 환자군의 주요골절 발생일과 동일한 날짜를 결과지표 발생일(index date)로 하였다. 환자군과 대조군에 최종 포함된 대상자들의 관찰기간은 index date 이전 2년으로 하였고, 관찰기간 동안의 PPI 사용 관련 정보를 수집하였다. 관찰기간 동안 주요골절 및 기타골절이 발생한 환자와 명세서에 암질환 상병코드가 포함된 환자는 분석 대상에서 제외하였다.

PPI 사용과 주요골절 발생

PPI 사용자는 관찰기간 동안 1회 이상의 PPI를 처방 받은 환자로 정의하였다. 본 연구에 포함된 PPI 제제는 분석기간 중 국내 건강보험급여목록에 등재되어 있는 7가지 성분(omeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, ilaprazole)의 약제를 포함하였다. 단, 주사제는 제외하였다. 주요골절 발생자들에서 골절 발생 이전 PPI 사용시점이 언제인지를 분석하기 위하여 해당 기간을 다음과 같이 5 구간으로 나누어 대상자들을 분류하였다: 현재 사용자(current user, 주요골절 발생 시점에 PPI를 복용하고 있는 자),

3개월 이전 사용자(most recent user, 주요골절 발생 이전 1~90일 사이에 PPI 복용을 중단한 자), 6개월 이전 사용자(recent user, 주요골절 발생 이전 91~180일 사이에 PPI 복용을 중단한 자), 1년 이전 사용자(recent past user, 주요골절 발생 이전 181~365일 사이에 PPI 복용을 중단한 자), 1년 초과 전 사용자(past user, 주요골절 발생 이전 365일보다 더 이전에 PPI 복용을 중단한 자).

PPI 총 사용기간은 2년간의 관찰기간 동안 PPI 처방일수의 합으로 정의하였고, 4구간으로 사용기간을 구분하였다: 1개월 미만(30일 미만), 1개월 이상~3개월 미만(30~89일), 3개월 이상~1년 미만(90~364일), 1년 이상(365일 이상). PPI 사용량은 DDD로 산출하였으며, 각 성분별 DDD의 기준은 WHO에서 정한 기준을 참조하였다: omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, dexlansoprazole 30 mg, esomeprazole 40 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, ilaprazole 10 mg.

통계분석

연구대상자의 성별, 건강보장의 종류, 동반질환 유무, 병용약물 유무와 같은 범주형 변수는 빈도 및 백분율로 제시하였고, 연령이나 CCI와 같은 연속형 변수는 평균 및 표준편차로 제시하였다. PPI 사용과 골절 발생간 연관성을 파악하기 위하여 조건부 로지스틱 회귀분석을 실시하였고 오즈비와 95% CI로 결과를 제시하였다. 골절 발생과 연관성이 있다고 알려진 질병이나 약물이 관찰기간 동안 진단되었거나 투여된 경우

이들을 주요골절 위험요인으로 열거하고⁸⁾ 이들 요인 각각에 대하여 주요골절 발생위험에 대한 단순 로지스틱 회귀분석을 실시하여 통계적으로 유의한($p < 0.05$) 것만 회귀분석모형에 공변량으로 포함시켰다(Appendix 1). 모든 자료는 SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 통계분석을 실시하였으며, 유의확률 0.05, 양측검정으로 통계적 유의성을 검정하였다.

연구윤리

본 연구에서 활용한 12년간의 국민건강보험 표본코hort자료는 해당기간 동안 의료를 이용한 국민들의 정보가 포함되어 있기 때문에 연구책임자가 소속된 차의과학대학교 생명윤리위원회의 승인을 얻어 연구를 수행하였다(과제번호: 1044308-201703-HR021-02. 승인일: 2018년 5월 9일).

연구 결과

연구대상자 특성

표본코hort자료에서 2011~2013년에 50세 이상인 성인 중 주요골절 상병코드로 의료를 이용한 환자수는 총 18,026명이었다. 연령, 성별, 골다공증 진단 및 CCI 점수를 매칭변수로 사용하여 환자군과 1:4로 정확매칭하여 주요골절이 없는 대조군으로는 총 71,934명이 모집되었다. 이렇게 모집된 환자군과 대조군에서 주요골절 발생 이전 2년간의 관찰기간 동안 암질

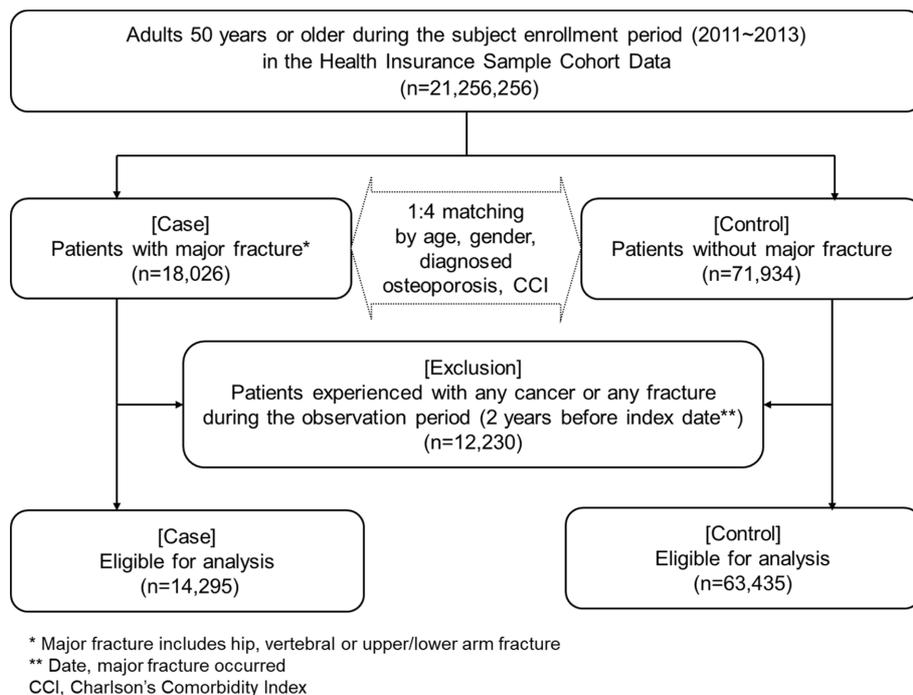


Fig. 1. Study subject selection flow

Table 1. Demographic characteristics of study population

		Case		Control		p-value
		(n=14,295)		(n=63,435)		
		n	%	n	%	
Age*	50~59	3,321	23.2	14,159	22.3	Matched
	60~69	3,761	26.3	16,626	26.2	
	70~79	4,626	32.4	20,962	33.0	
	80~	2,587	18.1	11,688	18.4	
Gender*	Male	3,526	24.7	15,297	24.1	Matched
	Female	10,769	75.3	48,138	75.9	
Health insurance type*	NHI for non-employee	5,348	37.4	23,038	36.3	<0.001
	NHI for employee	7,529	52.7	35,517	56.0	
	Medical aid	1,418	9.9	4,880	7.7	
Income level*	1st quintile	3,640	25.5	13,861	21.9	<0.001
	2nd quintile	2,812	19.7	12,535	19.8	
	3rd quintile	2,804	19.6	12,480	19.7	
	4th quintile	1,985	13.9	9,418	14.8	
	5th quintile	3,054	21.4	15,141	23.9	
CCI**	Mean(SD)	3.433 (2.605)		3.384 (2.549)		Matched
	0	1,338	9.4	5,914	9.3	
	1-2	4,738	33.1	21,296	33.6	
	3-4	4,171	29.2	18,586	29.3	
	≥5	4,048	28.3	17,639	27.8	
Comorbidity**	Osteoporosis	3,540	24.8	16,298	25.7	Matched
	Diabetes mellitus	3,585	25.1	18,418	29.0	<0.001
	Rheumatoid arthritis	1,138	8.0	4,172	6.6	<0.001
	Parkinson's disease	287	2.0	914	1.4	<0.001
	COPD	970	6.8	3,839	6.1	0.001
	Hypercalciuria	197	1.4	619	1.0	<0.001
	Idiopathic scoliosis	161	1.1	536	0.8	0.001
Medication***	Aluminum	300	2.1	1,045	1.6	<0.001
	Glucocorticoids	168	1.2	330	0.5	<0.001
	SSRI	506	3.5	1,613	2.5	<0.001
	Estrogens	205	1.4	1,163	1.8	0.001
	Raloxifen	44	0.3	144	0.2	0.076
	Bisphosphonate**	2,577	18.0	6,961	11.0	<0.001

* In the year of 2001

** within 2 years before the index date

*** within 6 months before the index date

NHI, national health insurance; CCI, Charlson's comorbidity index; SD, standard deviation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors

환 상병코드가 있거나 주요골절 및 기타 골절이 발생한 환자 12,230명을 제외시킨 후, 최종적으로 분석에 포함된 환자군은 14,295명, 대조군은 63,435명이었다(Fig. 1). 환자군과 대조군의 모집시점에서의 연령은 70대 이상이 50%를 넘고 여성이 3/4을 차지하였다. 전체적으로 건강보험가입자가 90%를 넘고 의료급여대상자가 10% 미만이었지만, 의료급여 비율은 대조군보다 환자군에서 더 높았다(7.7% 및 9.9%). 소득수준은 환

자군에서는 1분위 비율이 가장 높았고 대조군에서는 5분위 비율이 가장 높았다. 골절발생 이전 2년간의 관찰기간 동안의 동반상병지수는 환자군과 대조군 모두 평균 3.4 수준이었고, 동반질환으로는 골다공증이 있는 대상자는 환자군과 대조군에서 모두 약 25% 수준이었다. 당뇨를 앓고 있는 사람은 환자군에서 25.1%, 대조군에서 29.0%를 차지하였고, 류마티스관절염과 만성폐쇄성폐질환 유병자가 6-8% 정도였다(Appendix

Table 2. Association of major fracture (vertebral, arm and hip) and proton pump inhibitor use

	Case (n=14,295)		Control (n=63,435)		Crude*			Adjusted**			
	n	%	n	%	Odds ratio (95% CI)			Odds ratio (95% CI)			
Unexposed	10,523	73.6	48,192	76.0	Reference			Reference			
Exposed	3,772	26.4	15,243	24.0	1.11	(1.06, 1.16)	1.06	(1.01, 1.11)			
Timing of the last exposure***											
Current	453	3.2	1,712	2.7	1.19	(1.06, 1.32)	1.11	(1.00, 1.25)			
Most recent	889	6.2	3,280	5.2	1.21	(1.12, 1.31)	1.14	(1.05, 1.24)			
Recent	533	3.7	2,226	3.5	1.07	(0.97, 1.18)	1.02	(0.92, 1.13)			
Recent past	848	5.9	3,536	5.6	1.08	(1.00, 1.17)	1.03	(0.95, 1.12)			
Past	1,049	7.3	4,489	7.1	1.05	(0.98, 1.13)	1.01	(0.94, 1.09)			
p for trend						0.0039			0.2475		
Number of prescription days											
<30	1,844	12.9	7,751	12.2	1.08	(1.02, 1.14)	1.03	(0.98, 1.10)			
30≤, <90	1,084	7.6	4,330	6.8	1.12	(1.04, 1.21)	1.06	(0.99, 1.15)			
90≤, <365	662	4.6	2,546	4.0	1.15	(1.04, 1.26)	1.08	(0.98, 1.19)			
365≤	182	1.3	616	1.0	1.30	(1.09, 1.55)	1.20	(1.00, 1.43)			
p for trend						<0.0001			0.0044		
Cumulative dose											
0< DDD <30	2,003	14.0	8,333	13.1	1.08	(1.02, 1.14)	1.04	(0.98, 1.10)			
30≤ DDD <90	1,060	7.4	4,198	6.6	1.14	(1.05, 1.22)	1.08	(1.00, 1.16)			
90≤ DDD <180	374	2.6	1,541	2.4	1.05	(0.93, 1.19)	0.99	(0.88, 1.12)			
180≤ DDD <365	243	1.7	864	1.4	1.27	(1.09, 1.48)	1.21	(1.04, 1.41)			
365≤ DDD	92	0.6	306	0.5	1.32	(1.03, 1.68)	1.18	(0.92, 1.51)			
p for trend						<0.0001			0.0059		

*Calculated by conditional logistic regression

**Calculated by conditional logistic regression adjusted for diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, Parkinson's disease, chronic obstructive pulmonary disease, hypercalciuria, idiopathic scoliosis, aluminum, glucocorticoids, selective serotonin reuptake inhibitors, estrogens, raloxifen, bisphosphonate

***Current: currently taking PPI at the index date; most recent: 1~90 days before the index date; recent: 91~180 days before the index date; recent past: 181~365days before the index date; past: more than 365 days before the index date

DDD, defined daily dose

1, Table 1). 골절 발생 이전 6개월 동안 사용한 병용약물을 보면, 골절위험을 높인다고 알려진 알루미늄제제, 스테로이드제 및 선택적세로토닌재흡수억제제 사용자 비율이 대조군보다 환자군에서 더 높고, 또한 골다공증 예방 및 치료제로 사용되는 여성호르몬제(estrogens)와 bisphosphonate 복용자 비율도 대조군보다 환자군에서 더 높았다(Appendix 1, Table 1). 환자군에서의 주요골절의 종류를 보면 척추골절이 7,586명(53.1%)으로 가장 많고, 팔 및 손목골절이 5,142명(36.0%), 대퇴골절이 1,708명(11.9%)이었다.

PPI 사용과 골절 발생간 연관성

전체적인 PPI 사용에 따른 골절 발생의 오즈비는 1.11 (95% CI: 1.06-1.16)로 PPI 사용이 골절 발생과 유의한 연관성이 있음을 보였고, 동반질환 및 병용약물을 보정한 후의 오즈비도 1.06 (95% CI: 1.01-1.11)으로 통계적으로 유의하게 골절 위험이 증가하는 것으로 나타났다(Table 2). PPI를 복용한 시점과

골절 발생과의 연관성 분석에서는 현재 복용 중이거나 골절 발생 3개월 전까지 복용한 환자에서 통계적으로 유의한 골절 발생 위험 증가를 보였다(Table 2). 관찰기간 동안 PPI 처방 일수가 증가할수록 오즈비도 증가하여(p for trend <0.0001) PPI 장기 복용자에게 골절 위험이 더 증가하는 것으로 나타났다. DDD로 환산한 누적 복용량에 따른 분석에서도 복용량이 증가할수록 골절 위험이 증가하였다(p for trend <0.0001) (Table 2). 주요골절 중 척추 골절 환자가 가장 많아 PPI 복용과 척추골절과의 연관성에 대해서 별도로 분석하였다. PPI 사용과 척추골절 위험의 연관성은 주요골절 전체와 비슷한 양상으로 나타났으나, 척추골절에 대한 오즈비가 주요골절 전체에 대한 오즈비 보다 높았다(오즈비: 1.19, 95% CI: 1.12-1.26; 보정 오즈비: 1.13, 95% CI: 1.07-1.21) (Table 3). PPI 사용 양상에 따른 분석에서도 최근에 복용한 환자에서 유의하게 위험이 증가하였으며, 복용기간과 복용량이 증가할수록 척추골절 위험이 증가하는 경향성을 보였다(Table 3).

Table 3. Association of vertebral fracture and proton pump inhibitor use

	Case (n=7,586)		Control (n=26,963)		Crude*			Adjusted**			
	n	%	n	%	Odds ratio(95% CI)			Odds ratio(95% CI)			
Unexposed	5422	71.5	20,328	75.4	Reference			Reference			
Exposed	2,164	28.5	6635	24.6	1.19	(1.12, 1.26)	1.13	(1.07, 1.21)			
Timing of the last exposure											
Current	294	3.9	770	2.9	1.39	(1.21, 1.60)	1.30	(1.13, 1.50)			
Most recent	556	7.3	1451	5.4	1.39	(1.25, 1.54)	1.30	(1.17, 1.45)			
Recent	314	4.1	971	3.6	1.16	(1.02, 1.33)	1.12	(0.98, 1.28)			
Recent past	452	6.0	1511	5.6	1.10	(0.99, 1.23)	1.06	(0.94, 1.18)			
Past	548	7.2	1932	7.2	1.05	(0.95, 1.17)	1.01	(0.91, 1.12)			
p for trend						0.0024			0.0847		
Number of prescription days											
<30	1,016	13.4	3,307	12.3	1.13	(1.05, 1.22)	1.09	(1.00, 1.18)			
30≤, <90	609	8.0	1,874	7.0	1.19	(1.08, 1.31)	1.13	(1.02, 1.25)			
90≤, <365	421	5.5	1,164	4.3	1.30	(1.15, 1.46)	1.23	(1.09, 1.39)			
365≤	118	1.6	290	1.1	1.47	(1.18, 1.83)	1.36	(1.09, 1.70)			
p for trend						<0.0001			<0.0001		
Cumulative dose											
0< DDD <30	1,117	14.7	3,590	13.3	1.15	(1.06, 1.24)	1.10	(1.02, 1.19)			
30≤ DDD <90	592	7.8	1,787	6.6	1.21	(1.09, 1.34)	1.15	(1.04, 1.27)			
90≤ DDD <180	231	3.0	711	2.6	1.16	(0.99, 1.35)	1.11	(0.95, 1.29)			
180≤ DDD <365	167	2.2	390	1.4	1.56	(1.30, 1.88)	1.48	(1.23, 1.80)			
365≤ DDD	57	0.8	157	0.6	1.29	(0.94, 1.75)	1.15	(0.84, 1.57)			
p for trend						<0.0001			<0.0001		

*Calculated by conditional logistic regression

**Calculated by conditional logistic regression adjusted for diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, Parkinson's disease, chronic obstructive pulmonary disease, hypercalciuria, idiopathic scoliosis, aluminum, glucocorticoids, selective serotonin reuptake inhibitors, estrogens, raloxifen, bisphosphonate

***Current: currently taking PPI at the index date; most recent: 1~90 days before the index date; recent: 91~180 days before the index date; recent past: 181~365days before the index date; past: more than 365 days before the index date

DDD, defined daily dose

고 찰

본 연구에서는 PPI 사용과 주요골절 발생 위험의 연관성을 환자-대조군 연구를 통해 분석하였다. 총 14,295명의 주요골절 발생군과 63,435명의 대조군에 대해 PPI 사용 양상에 따라 골절 위험과의 연관성을 분석한 결과 PPI의 사용기간 및 누적 사용량이 증가할수록 주요골절 및 척추골절 발생 위험이 증가하였으며, 특히 현재 PPI를 복용하고 있거나 PPI 복용 중단 3개월 이내에 그 위험이 높은 것으로 나타났다. 이것은 최근에 이루어진 PPI 사용과 골절 위험과의 연관성을 연구한 메타분석 결과와 일치하는 결과이다. Eom 등이 2010년까지 발표된 연구 논문을 대상으로 실시한 메타분석에서는 PPI 사용과 골절 위험에 대한 오즈비를 1.29 (95% CI: 1.18-1.41)로 보고하였고, 1년 이상 장기간 사용자에서는 위험이 더 증가한다고 하였다(오즈비: 1.30, 95% CI: 1.15-1.48).⁹⁾ 2015년 2월까지 보고된 관찰연구를 대상으로 실시한 또 다른 메타분석에서는 PPI 사

용에 의한 대퇴골 골절 위험 및 척추 골절 위험에 대한 중등도의 연관성을 보고하였다(대퇴골 골절 비교위험도: 1.26, 95% CI: 1.16-1.36; 척추골절 비교위험도: 1.58, 95% CI: 1.38-1.82).¹⁰⁾ 이 메타분석에서는 1년 미만 PPI 사용자와 1년 이상 사용자를 나누어 대퇴골 골절 위험과의 연관성을 분석하였는데, 두 집단에서 비슷한 정도의 연관성을 나타내어 장기간 사용자에서 특히 위험성이 증가하지는 않는다고 하였다.¹⁰⁾ 2018년 2월까지 발표된 연구를 대상으로 가장 최근에 수행된 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구에서도 PPI 사용에 의한 골절 위험 증가를 보고하였고(effect size: 1.28, 95% CI: 1.22-1.35), PPI 사용기간이 증가할수록 골절 위험도 증가한다고 하였다. 그러나 PPI 사용량에 따라서는 골절위험이 유의하게 달라지지 않는다고 하였다.¹¹⁾

최근까지 수행된 메타 분석 연구들의 결과는 PPI 사용이 골절의 위험을 증가시킨다는 점에서는 모두 일관된 결과를 보여주고 있으며, 본 연구의 결과와도 일치하고 있다. 그러나 PPI

사용기간이나 사용량과의 용량-반응 관계에 대한 결과는 연구마다 그 결과가 일치하지는 않는다. 본 연구의 결과에서는 PPI 사용 후 3개월까지 골절에 대한 위험이 유의하게 높은 것으로 나타났는데, 아마 연구마다 복용기간이나 복용량에 따른 골절 위험 증가에 대한 분석 결과는 관찰기간에 따라 다르게 나타날 수 있을 것으로 생각된다. PPI 약물의 특성 상 지속적으로 장기간 복용하는 약물이 아니고, 소화성 궤양이나 위식도 역류질환이 있는 환자에게 일정 기간 사용 후 중단하는 약물이기 때문에 관찰연구의 특성 상 PPI 복용 시기와 골절 발생 시기의 차이 및 지속적 복용 여부 등을 상세히 반영하지 못한 한계라고 추측해 볼 수 있다.

우리나라의 보험 청구 데이터를 이용한 Lee 등의 연구와 결과를 비교해 보면, 모두 PPI 사용이 골절 위험을 높이는 것을 보여주었지만, 본 연구의 보정오즈비가 훨씬 낮게 나타났다 (1.34 vs. 1.06).⁶⁾ Lee 등의 연구는 65세 이상 환자에서 대퇴골 골절 만을 대상으로 분석하였으며, 또한 전체 연구기간이 1년 6개월로 관찰기간이 짧다. 즉, PPI 사용과 골절 발생 사이의 기간이 짧고 골절 위험이 증가하는 노인 인구를 대상으로 하여 그 위험성이 더 크게 산출되었을 가능성이 있다. 또한, Lee 등의 연구는 2005~2006년 동안 PPI를 사용한 환자를 대상으로 하였는데, 2008년 PPI에 대한 보험급여 기준이 완화되면서 우리나라에서 PPI 사용이 급격히 증가하여³⁾ 그 이후의 환자를 대상으로 한 본 연구와는 PPI 사용 양상이 달랐을 가능성을 배제할 수 없다. Lee 등의 연구에서는 보다 엄격한 기준으로 PPI를 사용한 환자가 선정되어 본 연구에서 PPI 사용군으로 정의된 환자와 임상적 특성이 달라 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성 또한 배제할 수 없다. 2017년에 한국보건 의료연구원에서 수행한 PPI 사용과 골다공증성 골절 위험의 연관성 연구에서는 2006년~2015년 사이에 PPI를 사용한 50세 이상 환자를 대상으로 하였는데, 이 연구에서 환자의 생활습관 및 병용 약물, 동반질환을 모두 보정한 보정오즈비는 1.11 (95% CI: 1.08-1.13)로 본 연구의 결과와 더 가깝게 나타났다.¹²⁾

지금까지 PPI가 골절 위험을 높이는 생리학적 기전에 대해서는 명확하게 밝혀진 근거가 부족하지만, PPI가 위장관의 pH를 증가시켜 칼슘의 흡수를 저해하거나 뼈의 대사에 관여하여 골절의 위험을 높이는 것으로 추정되고 있다.¹³⁻¹⁶⁾ 이러한 추정은 PPI 사용이 골밀도 감소에 영향을 미치고 이후 골절 발생 위험을 높이는 것으로 설명되어야 한다. 그러나 PPI 사용과 골밀도 변화에 대해 연구한 메타분석에서, PPI 사용군과 대조군 사이에 단면적인(cross-sectional) 골밀도 비교에서 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며(standardized mean differences: 0.00, 95% CI: -0.18-0.19), PPI 사용군과 대조군에 대한 장기간 골밀도 변화에 대한 분석에서도 통계적으로 유의한 차이를 발견하지 못하였다(standardized mean differences: 0.07, 95% CI: -0.06-0.20).¹¹⁾ 또 다른 메타분석에서도 PPI 사용과 골절

및 골다공증 발생 위험과의 연관성은 입증하였지만, PPI 사용과 골밀도 저하에 대한 유의한 연관성은 보여주지 못하였다.¹⁷⁾

그러나, 많은 연구들이 PPI의 사용기간이나 누적 사용량이 증가할수록 골절 위험이 증가하는 양의 용량-반응 관계가 있음을 보여주고 있으므로, PPI가 골밀도 저하 이외의 다른 기전으로 골절 위험을 높일 수 있는 가능성이 있다. 골절 위험을 높이는 요인은 매우 복잡하다. 환자의 연령, 성별, 전반적인 신체 건강 상태, 낙상 위험을 높이는 신경계 질환, 어지럼증을 유발하는 약물, 뼈의 대사에 영향을 미치는 동반질환 및 병용 약물 등 골절 위험을 높이는 요인들이 PPI 사용과 연관성이 있을 수도 있다. 이러한 경우 PPI 사용이 골절 위험을 직접적으로 높이는 인과관계보다는 기타 골절 위험 요인을 통해서 골절 위험을 높일 가능성을 배제하기 어려우며 이에 대한 세밀한 연구가 필요하다.

PPI는 당뇨병이나 고혈압 약물과 같이 질병을 조절하기 위해 지속적으로 복용하는 약물이 아니며, 골절 위험을 높이는 요인이나 기전은 매우 복잡하므로, PPI 사용과 골절위험과의 연관성을 밝히는 관찰연구는 연구디자인에 따라 그 결과가 매우 상이하게 나타날 수 있다. 특히, PPI가 골절 위험 요인을 매개하여 골절 위험을 높일 수 있다는 가능성을 고려하면 PPI의 처방 양상과 PPI 사용환자의 특징은 연구결과에 큰 영향을 미칠 수 있다. 국내에서 수행된 다른 연구에 비해 본 연구는 우리나라에서 PPI 사용이 급격히 증가한 이후의 데이터만을 사용하여 현재 PPI 사용환자들의 특징을 반영한 분석 결과를 도출하였다. 또한, 관찰기간이 지나치게 길 경우 PPI 사용과 골절 발생 사이의 연관성이 희석될 우려가 있고, 관찰기간이 짧은 경우 PPI 장기간 복용에 대한 영향을 관찰하지 못하는 단점이 있는데, 본 연구에서 적용한 2년의 관찰기간은 이러한 단점들을 피할 수 있는 적절한 기간이라고 볼 수 있다.

본 연구는 건강보험 청구자료를 사용한 분석이므로, 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 청구 자료의 특성 상 환자의 임상적 상태에 대해 정확히 알 수 없고, 보험 청구에 필요한 상병코드를 기준으로 환자의 질환 정보로 사용하였다. 이는 골다공증과 같이 별다른 증상이 없어 의료기관을 통해 진단을 받지 않는 환자가 많은 질환에 대해서는 골절 발생과 밀접한 연관성이 있음에도 불구하고 정확한 보정이 어렵다는 단점이 있다. 또한 건강기능식품이나 일반의약품 복용에 대한 정보를 얻기 어려워 칼슘 보충제 복용과 같은 항목은 분석에 반영하지 못하였다. 추가적으로 환자-대조군 연구의 특성 상 PPI 복용과 골절 위험의 직접적인 인과관계 및 골절을 일으키는 기전을 보여줄 수 없었으며, 따라서 본 연구의 결과를 해석하는데 주의가 필요하다 하겠다.

결론적으로 본 연구의 결과는 PPI를 1년 이상 장기간 사용한 환자에게는 PPI 복용 중 혹은 복용을 종료한 후 최소 3개월까지는 골절 위험에 대해 주의하여야 함을 보여주었다. 특히 골

절 위험을 높이는 기저질환이 있거나 골절이나 낙상을 유발할 수 있는 약물을 같이 복용하는 환자에게 PPI를 사용할 때에는 특별한 주의가 필요하다 하겠다.

감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단의 지원 하에 수행되었으며 (과제번호 2016R1D1A1B03934390) 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD002095. doi: 10.1002/14651858.CD002095.
2. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(12):697-710.
3. Kim JJ, Jang EJ, Kim DH, Park H, Sohn HS. Proton pump inhibitors' use in Korea based on the National Health Insurance Sample Cohort Database (2002-2013). *Yakhak Hoeji* 2018;62(3): 171-8.
4. Health Insurance Review and Assessment Service: Healthcare Bigdata Hub. Statistics. Available from <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMsupInfo.do>. Accessed January 16, 2018.
5. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, *et al.* ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894-909.
6. Lee J, Youn KE, Choi NK, *et al.* A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol* 2013;48:1016-22.
7. Drug safety communications. Ministry of food and drug safety. Pharmaceutical safety bureau. 2012.02.10. Available from <http://www.mfds.go.kr/index.do?x=0&searchkey=title:contents2&mid=1034&page=null&searchword=프로톤 &y=0&pageNo=1&seq=52&cmd=v>. Accessed March 05, 2019.
8. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, *et al.* Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-81.
9. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9:257-67.
10. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27:339-47.
11. Nassar Y and Richter S. Proton-pump inhibitor use and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *J Bone Metab* 2018;25:141-51.
12. Rhee J, Kim DH, Yu SY, *et al.* Proton pump inhibitor use and risk of osteoporotic fracture in Korean adults with peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease. National evidence based healthcare collaborating agency. 2018. Available from <https://www.neca.re.kr/lay1/program/S1T11C145/report/view.do?seq=249>. Accessed March 05, 2019.
13. Heidebaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:125-33.
14. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013; 280:5052-64.
15. Sheraly AR, Lickorish D, Sarraf F, Davies JE. Use of gastrointestinal proton pump inhibitors to regulate osteoclast-mediated resorption of calcium phosphate cements *in vivo*. *Curr Drug Deliv* 2009;6:192-8.
16. Sugiyama T, Watarai K, Oda T, Kim YT, Oda H. Proton pump inhibitors and fracture: they impair bone quality and increase fall risk? *Osteoporos Int* 2016;27:1675-6.
17. Liu J, Li X, Fan L, *et al.* Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci* 2019;218:213-23.

Appendix 1. Clinical characteristics of study participants and risk of fractures by possible confounding factors

	Case (n=14,295)		Control (n=63,435)		p value*	Crude odds ratio (p value**)	
	n	%	n	%			
Comorbidity							
Hemochromatosis	1	0.0		0.0	0.184		
Homocystinuria	5	0.0	14	0.0	0.374	1.51	(0.458)
Hypophosphatasia	14	0.1	73	0.1	0.580	0.65	(0.179)
Marfan syndrome	1	0.0	0	0.0	0.184		
Menkes steely hair syndrome	1	0.0	2	0.0	0.457	2.00	(0.571)
Anorexia nervosa	7	0.0	33	0.1	0.884	0.93	(0.873)
Hyperprolactinemia	1	0.0	14	0.0	0.333	0.38	(0.354)
Panhypopituitarism	5	0.0	29	0.0	0.579	0.66	(0.403)
Premature menopause	-	0.0	8	0.0	0.363		
Diabetes mellitus (1 & 2)	3,585	25.1	18,418	29.0	<0.001	0.73	(<0.0001)
Hyperparathyroidism	1	0.0	13	0.0	0.489	0.28	(0.221)
Thyrotoxicosis	450	3.1	1,992	3.1	0.962	0.99	(0.890)
IBD	33	0.2	120	0.2	0.310	1.17	(0.459)
Primary biliary cirrhosis	7	0.0	14	0.0	0.089	3.08	(0.032)
Ankylosing spondylitis	80	0.6	264	0.4	0.020	1.36	(0.022)
Rheumatoid arthritis	1,138	8.0	4,172	6.6	<0.001	1.21	(<0.0001)
Systemic lupus	29	0.2	83	0.1	0.040	1.31	(0.249)
Epilepsy	478	3.3	1,863	2.9	0.010	1.10	(0.077)
Multiple sclerosis	7	0.0	19	0.0	0.307	1.24	(0.661)
Parkinson's disease	287	2.0	914	1.4	<0.001	1.35	(<0.0001)
Spinal cord injury	8	0.1	32	0.1	0.793	1.16	(0.723)
Stroke	1,466	10.3	6,444	10.2	0.729	0.98	(0.467)
HIV	3	0.0	18	0.0	0.784	0.50	(0.292)
Amyloidosis	3	0.0	4	0.0	0.122	4.21	(0.125)
COPD	970	6.8	3,839	6.1	0.001	1.11	(0.009)
CHF	443	3.1	1,939	3.1	0.791	0.98	(0.718)
Depression	2,209	15.5	7,651	12.1	<0.001	1.31	(<0.0001)
End stage renal disease	65	0.5	275	0.4	0.729	0.87	(0.363)
Hypercalciuria	197	1.4	619	1.0	<0.001	1.42	(<0.0001)
Idiopathic scoliosis	161	1.1	536	0.8	0.001	1.34	(0.002)
Sacoidosis	3	0.0	9	0.0	0.472	1.61	(0.488)
Medications							
Aluminum	300	2.1	1,045	1.6	<0.001	1.26	(0.001)
Anticonvulsant	980	6.9	3,272	5.2	<0.001	1.35	(<0.0001)
Barbiturates	20	0.1	47	0.1	0.015	1.86	(0.028)
Glucocorticoids	168	1.2	330	0.5	<0.001	2.23	(<0.0001)
Cyclosporin	11	0.1	33	0.1	0.258	1.54	(0.244)
Tacrolimus	8	0.1	36	0.1	0.971	0.97	(0.932)
Methotrexate	83	0.6	207	0.3	<0.001	1.82	(<0.0001)
SSRI	506	3.5	1,613	2.5	<0.001	1.36	(<0.0001)
Tamoxifen	3	0.0	5	0.0	0.169	2.36	(0.273)
Thiazolinedions	152	1.1	705	1.1	0.619	0.98	(0.802)
Thyroid hormones	259	1.8	1,156	1.8	0.932	0.98	(0.826)
Estrogens	205	1.4	1,163	1.8	0.001	0.76	(0.000)
Raloxifen	44	0.3	144	0.2	0.076	1.51	(0.024)
Bisphosphonate	2,577	18.0	6,961	11.0	<0.001	2.17	(<0.0001)

*Calculated by chi-square test

**Calculated by simple logistic regression

IBD, inflammatory bowel disease; HIV, human immunodeficiency virus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CHF, chronic heart failure; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors