



비스포스포네이트 제제 관련 관절통 및 근육통에 대한 지역 약국 약사 및 환자 능동적 모니터링

송정우^{1†} · 박소희^{1†} · 윤동원¹ · 이모세² · 이정민² · 김나영² · 김영욱² · 이주연³ · 신주영^{1*}

¹성균관대학교 약학대학, ²대한약사회 지역의약품안전센터, ³서울대학교 약학대학
(2021년 3월 23일 접수 · 2021년 6월 24일 수정 · 2021년 7월 1일 승인)

Arthralgia and Myalgia Associated with the Use of Bisphosphonate: An Active Monitoring Study

Jung-woo Song^{1†}, So-Hee Park^{1†}, Dongwon Yoon¹, Mo-Se Lee², Jung-Min Lee², Na-Young Kim², Young-Wook Kim², Ju-Yeun Lee³, and Ju-Young Shin^{1*}

¹School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 16419, Republic of Korea

²Regional Pharmacovigilance Center, Korean Pharmaceutical Association, Seoul 06708, Republic of Korea

³College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

(Received March 23, 2021 · Revised June 24, 2021 · Accepted July 1, 2021)

ABSTRACT

Objective: We investigated arthralgia and myalgia associated with the use of oral bisphosphonate (BP) by conducting a survey of patient. **Methods:** The pharmacists conducted a survey between 1 Oct 2019 and 30 Sep 2020 among patients who were dispensed BP in community pharmacies to assess their demographic and medical characteristics, and their experiences with, and process for pain. Logistic regression analyses were performed to find the risk factors associated with the pain, and the odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were determined. **Results:** A total of 160 patients who used BP participated in the survey (74 [46.3%] used risedronate; 61 [38.1%] used alendronate; 23 [14.4%] used ibandronate), and 20 (12.5%) of them experienced pain. Significant statistical differences of the characteristics between patients who experienced pain or not were observed regarding menopause, and parity. Compared with women who had one or two parity, women who had more than three parity were associated with the decreased risk of pain (OR, 0.24; 95% CI, 0.04-0.98). Moreover, steady exercise was associated with the decreased risk of pain compared to less exercise (OR, 0.37; 95% CI, 0.14-0.98). **Conclusion:** Our findings suggest that the risk of pain in BP-treated patients might be different regarding the different ingredients of BP, and dosing frequency. This survey highlights a need for a further safety research to understand the factors influencing the pain associated with the BP treatment.

KEYWORDS: Adverse drug reaction, bisphosphonate, survey

골다공증은 가장 흔한 대사성 골질환의 하나로 뼈의 양이 줄어들어 뼈가 얇아지고 약해져 잘 부러지는 질환을 의미한다.¹⁾ 보통 시춘기에 성인 골량의 90%가 형성되고, 35세부터 서서히 감소하며 특히 여성의 경우 50세 전후로 폐경 후 3~5년 동안 골밀도가 급격하게 감소한다.¹⁾ 이는 특별한 자각 증상은 없으나 골절에 의한 내과적 합병증이 발생할 경우 사망에 이를 수

있어 지속적인 관리가 필요하다.²⁾ 건강보험심사평가원 자료에 따르면 국내 골다공증 환자 수는 2015년 82만1754명에서 2019년 107만9548명으로 5년간 대략 31.4%가 증가하는 등 꾸준한 증가 추세인 것으로 확인되었다.³⁾ 또한 2019년 기준 요양급여비용총액의 89.5%는 외래환자가 차지했으며 전체 환자의 94.1%는 여성에 해당했다.³⁾ 이를 통해 외래환자의 비중

[†]These authors contributed equally to this work.

*Correspondence to: Ju-Young Shin, School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 2066, Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16419, Republic of Korea
Tel: +82-31-290-7702, E-mail: shin.jy@skku.edu

이 높으며 주요 유병 인구가 여성임을 확인할 수 있다.

골다공증 예방 및 치료 목적으로 사용되는 약 중 세계적으로 가장 많이 사용되는 약제인 BP제제는 질소의 함유 여부에 나눌 수 있으며 현재 국내에서 사용되는 BP제제는 대체로 질소 함유 BP제제이다.⁴⁾ 질소 함유 BP제제는 뼈에 파골세포 부착에 있어서 중요한 역할을 하는 효소인 farnesyl pyrophosphate 합성효소를 억제하여 파골세포가 뼈 표면에서 이탈됨에 따라 골 재흡수를 억제한다.⁵⁾ 이러한 기전과 관련하여 질소 함유 BP제제는 정상적인 용법, 용량에도 불구하고 위장관 이상반응, 근골격통증, 턱뼈 괴사와 같은 약물이상반응(adverse drug reaction, ADR)이 발생할 수 있다고 알려져 있다.⁶⁾ 이 중 근골격통증과 관련하여 2005년에 발표된 한 연구에서 골다공증 치료를 위해 BP제제를 투여 받는 경우 관절통 및 근육통이 1000명 중 1~10명 정도로 드물게 발생하나 통증의 발생시점 및 증상의 소실 정도와 원인은 정확히 알려진 바가 없다고 밝혔다.⁷⁾ 또한 2008년 미국 FDA는 BP제제 복용 후 심한 근골격통증이 발생할 수 있음을 경고하였으며, 통증의 발생 시 약물 중단을 고려하도록 하는 등 BP제제 투여에 의한 관절통 및 근육통 발생에 대하여 주의를 기울일 것을 권고하였다.⁸⁾ 또한 기존의 한 선행연구는 질소함유 BP제제에 의한 관절통 및 근육통을 급성기반응(acute phase response, APR)으로 분류했으며 비록 기전은 명확히 알려지지 않았으나 통증이 열과 관련됨과 대식세포가 생성한 인터루킨(Interleukin, IL)에 의해 발열이 유도됨을 확인했다.⁹⁾ 또한 이후의 다른 선행연구에서는 질소함유 BP제제가 감마 및 델타 T세포에 결합 가능한 nonpeptide phosphoantigen으로 작용하여 T세포의 활성화 및 증식과 더불어 전염증 사이토카인인 종양괴사인자와 인터페론의 방출을 통해 급성기반응을 유도함을 확인하였다.¹⁰⁾ 다만 아직 실제 임상 환경에서의 BP제제 사용에 따른 통증 발생에 대한 연구는 부족한 실정이다.

약물이상반응의 평가에 있어서 임상시험은 제한된 피험자를 대상으로 통제된 환경에서 진행되기 때문에 약물이상반응에 대한 충분한 정보를 확보하기 어렵고, 이로 인해 시판 후 약물감시를 통한 안전성 모니터링이 중요하다.¹¹⁾ 국내의 경우 시판 후 약물감시의 일환으로 2006년부터 지역의약품감시센터를 지정하여 자발적인 약물이상반응 보고를 받고 있다.¹¹⁾ 더불어 대한약사회는 2013년부터 16개 시도지부와 협력하여 2018년 기준 약 2000개의 약국을 통한 부작용 보고를 접수 받고 있다.¹²⁾ 약사들은 보고된 부작용 사례들을 통해 인과관계 평가와 더 나아가 부작용 예방 및 조기발견 등 약물감시와 안전관리 역할을 수행할 수 있다.¹²⁾ 하지만 대부분의 지역약품감시센터가 대형병원 위주로 지정되어 있으며 의료진의 모니터링을 받기 쉬운 입원환자에 비해 대형병원과 약국의 외래환자는 환자의 자발적인 표현이 없다면 약물이상반응을 발견하기 어렵다.¹³⁾ 한편 환자들의 자발적 약물이상반응 보고는 본

인의 경험을 보고하기 때문에 상세하고 명확한 정보를 제공하는 것으로 보고되었지만, 다수의 경우 의학 용어의 복잡성에 의해 질적인 차이가 나타나는 것으로 알려졌다.¹⁴⁾ 또한 자발적 보고는 수동적 약물감시이면서 후향적 자료수집이라는 특성에 의해 약물의 안전성 이슈 발생에 따른 인과관계 파악에 많은 시간을 소모하게 되고, 환자가 기억에 의존하여 회상 비틀림(recall bias)의 영향을 받기 쉽다.^{15, 16)} 이러한 특성상 기존의 후향적으로 수집된 자료를 기반으로 약물이상반응을 평가할 경우 실제 발병률보다 낮게 측정될 가능성이 존재하며 통증의 정도와 빈도 등 자세한 증상을 파악하기 어렵다. 그러므로 외래환자의 약물이상반응에 대한 정확한 정보를 파악하기 위해서는 약국의 능동적 약물감시 활동이 필요하다.

따라서 본 연구에서는 약국에 방문한 환자와 더불어 약국에 근무 중인 약사의 설문조사 참여를 통한 능동적 모니터링 방법을 사용하여 BP제제 복용에 따른 관절통 및 근육통과 관련된 약물이상반응 발생과 연관 요인을 분석하고자 하였다.

연구대상 및 방법

연구대상 및 과정

본 연구는 BP제제의 사용에 따른 관절통 및 근육통과 관련된 약물이상반응 발생 정도를 조사 및 평가하고자 하였으며, 이를 위하여 해당 설문지 문항을 개발하여 BP제제 사용자들을 대상으로 시행하였다. 설문지는 대한약사회 소속 18개 지역약국의 약사를 대상으로 2019년 9월 배분되었으며, 설문지 배분과 동시에 설문 대상자, 설문조사 절차, 설문조사 과정에서 약사의 역할 등을 설명하였다. 또한 이전에 처방 받은 BP제제와 투여 시점 및 기간에 대한 사실 확인 외에는 환자의 응답 과정에 직접적인 개입을 피하도록 하였다. 설문지를 수령한 약사는 2019년 10월 1일부터 2020년 9월 30일까지 1년간 BP제제에 대한 처방전을 가지고 지역약국에 방문한 환자 중 이전에 동일한 적응증에 대하여 BP제제를 처방 받은 이력이 있는 환자들을 대상으로 약국 방문 당일 설문조사를 진행하였으며, 이전에 동 설문조사를 수행한 환자는 다시 설문에 참여하지 않도록 하였다. 표본 수는 G*Power 3.1.9.7을 이용하여 산출하였다. Effect size 0.15, 유의수준(α) 5%, 검정력(1- β) 90%, Number of predictors 12로 하였을 때 157명이 적절하나 탈락률 10%를 고려하여 180명을 대상으로 설문조사를 진행하였으며 그 중 160부가 회수되어 최종 분석에 이용하였다.

연구설계 및 방법

본 연구는 후향적 설문조사 연구로서 관절통 및 근육통에 영향을 미칠 수 있는 요인에 대한 문헌을 조사하여 설문조사지를 작성했으며, 이는 약사와 환자가 모두 참여하도록 설계되고 총 8문항으로 구성하였다.¹⁷⁻¹⁹⁾ (Supplementary 1) 설문

의 내용으로는 우선 약사가 환자의 현재 복용중인 BP제제와 그 성분명, 투여 빈도, 복용 시점 및 병용 약물을 의약품 투약내역 확인 및 질의응답을 통해 기록한다. 환자는 경구 BP 제제 외에 모든 골다공증 주사제의 투여 경험 여부 및 주사제 투여 후 한 달 이내에 발생한 통증 여부를 표시하였으며, 이 때 약사가 구두로 주사제 투여 이후 한 달 이내에 발생했을 경우에 통증을 경험하였다고 응답하는 것으로 안내하였다. 또한 환자는 골다공증 외 동반질환과 관절통 및 근육통 발생여부, 통증의 시기, 지속기간, 부위, 강도 및 이상반응의 인지 여부를 응답하였으며, 마지막으로 나이, 성별, 키, 체중, 폐경 여부, 출산 횟수, 흡연, 음주, 운동여부 등 기본적인 사항에 대해 응답하였다. 관절통 및 근육통 발생 여부에 대하여 응답할 때는 골다공증 주사제 투여와 마찬가지로 약사가 경구용 BP제제 복용 후 한 달 이내에 통증을 경험한 경우 “예”로 응답하는 것으로 안내하였다.

본 연구는 지역약국의 약사가 환자에게 연구의 목적과 작성 방법, 설문지의 각 항목에 대하여 충분히 설명한 후 설문지를 배부하여 설문에 참여하도록 하였다. 환자들은 약물과 질환 등의 의학적 표현에 있어서 약사와의 충분한 대화를 통해 설문조사에 응답하였으며, 설문조사를 약사에게 제출하기 전에 설문조사지의 설문동의여부를 체크하였다. 작성된 설문지는 환자가 방문한 약국의 근무 약사가 회수하였고, 설문 담당자에게 전달하였다. 본 연구는 성균관대학교 연구심의위원회 (Institutional Review Board, IRB)로부터 승인을 획득하였다. (IRB number: 2021-01-011)

통계분석

설문 항목에 치료제 투여 후 관절통 및 근육통 여부에 응답한 결과에 따라 통증 발생 환자와 통증 비발생 환자로 응답자를 나누었다. 나이, BMI와 같은 연속형 변수에 대해서는 중위값과 사분위수 범위, 범주형 변수(성별, 폐경 여부, 출산, 흡연 여부, 음주, 운동 여부, BP제제 사용관련 항목, 병용약물, 동반질환)에 대해서는 빈도와 분율을 사용하여 나타냈다. 각 변수의 분포가 통증 발생군과 비발생군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 확인하기 위해 유의수준 0.05하에서 검정을 수행하였다. 이때 통증 발생군이 총 20명으로 정규성 검정을 위하여 연속형 변수에 대해서는 Shapiro-Wilk test를 수행 후 정규성을 만족한 나이에 대해서는 t-test, 만족하지 않은 BMI에 대해서는 Wilcoxon sum rank test를 사용했으며, 범주형 변수에 대해서는 카이제곱검정 또는 Fisher의 정확 검정을 수행하였다.

치료제 투여 후 통증 발생 여부를 종속변수로 로지스틱 회귀분석을 수행하여 관절통 및 근육통 발생의 요인 분석을 수행하고 오즈비(Odds Ratio, OR)와 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)으로 나타내었다. 설문 항목 중 폐경 여부, 출산 횟수 항목에 대한 분석 수행 시 전체 설문 응답자 중 여성으로 제

한하여 분석을 수행하였다. 또한 증상 발현 시기, 증상의 지속, 증상의 유형, 증상의 강도, 부작용 인지 여부에 대해 각 응답 항목을 빈도와 분율로 제시하였다.

연구 결과

본 연구는 2019년 10월 1일부터 2020년 9월 30일까지 약 1년 동안 BP제제 조제 목적으로 지역 약국에 방문하였으며, 이전에 동일한 적응증에 대하여 BP제제 처방이력 있는 환자들을 대상으로 설문조사를 진행하였다. 설문조사 결과, 1년동안 총 160명의 환자들이 설문에 응답하였다.

응답자 기본 특성 및 BP제제 관련 특성

설문에 참여한 전체 응답자의 평균 연령은 68.8세였으며 BP제제 복용 후 통증을 경험한 환자의 평균 연령은 67.5세(중위수 66세, 사분위수 범위 57-73세), 통증 비발생 환자의 평균 연령은 69.1세(중위수 69.5세, 사분위수 범위 61-75세)였으나 두 집단간 유의한 차이는 나타나지 않았다. 전체 응답자 160명 중 148명(92.5%)이 여성이었으며, 통증 발생군과 비발생군 모두 폐경 및 출산 1~2회를 경험한 여성이 많았다. 통증을 경험한 여성 17명 중 13명(76.5%)가 폐경이 지났다고 응답했으며, 11명(55.0%)이 1~2회 출산 경험이 있다고 하였다. 통증 비발생군의 경우 전체 129명 중 125명(96.9%)가 폐경 후였으며, 출산 경험의 경우 1~2회가 65명(47.4%), 3회 이상이 56명(40.9%)으로 폐경 여부와 출산 경험 두 요인에서 통증 발생군과 비발생군간 유의한 차이를 보였다. 골다공증 주사제의 경우 통증 발생군 5명 중 3명(60.0%)이 투여 이후 통증을 경험하였다고 응답하였고, 통증 비발생군 21명 중 4명(19.0%)이 투여 이후에 통증을 경험하여 통증 발생군에서 더 높은 비율로 주사제를 투여 받은 이후에도 통증을 경험한 것을 확인하였다. 이밖에 흡연, 음주, 운동 등의 생활습관이나 BP제제의 성분 및 복용 빈도와 복용 시작 시점에 따른 유의한 차이는 없었고, 병용 약물 및 동반질환 역시 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

BP제제 성분별 사용 현황 및 통증 발생 여부

골다공증 치료 목적으로 BP제제를 복용한 환자 총 160명 중 관절통 및 근육통을 경험한 환자는 20명, 통증이 발생하지 않았다고 응답한 환자는 137명, 미응답자는 3명이었다. 전체 응답자 160명 중 리세드로네이트를 사용한 사람이 74명(46.3%)로 가장 많았으며, 알렌드로네이트가 61명(38.1%), 이반드로네이트가 23명(14.4%) 순서대로 많은 비중을 차지했다. 관절통 및 근육통을 경험한 환자 20명을 사용한 BP제제의 성분별로 나누어 보면, 알렌드로네이트 6명(9.8%), 리세드로네이트 9명(12.2%), 이반드로네이트 4명(17.4%)으로 나타났다(Table 1).

Table 1. Analysis of basic patient characteristics according to pain and characteristics related to use of bisphosphonate

Characteristics, N (%)		Patients with pain, N(%)	Patients without pain, N (%)	p-value
		(n=20)	(n=137)	
Age (median, IQR)		66.0(57.0-73.0)	69.5(61.0-75.0)	0.529
BMI (median, IQR)		23.1(21.9-25.1)	22.2(20.5-24.9)	0.342
Sex	Female	17(85.0)	129(94.2)	0.232
Menopause	Yes	13(76.5)	125(96.9)	0.001†
	No response	3(17.6)	0(0.0)	
Parity	0	0(0.0)	5(3.6)	0.003†
	1 or 2	11(55.0)	65(47.4)	
	3	2(10.0)	56(40.9)	
	No response	7(35.0)	11(8.0)	
Smoking status	Non-smoking	17(85.0)	118(86.1)	0.690
	Ex-smoking	2(10.0)	8(5.8)	
	Currently smoking	0(0.0)	6(4.4)	
	No response	1(5.0)	5(3.6)	
Alcohol status	Less than once a week	14(70.0)	103(75.2)	0.822
	More than twice a week	1(5.0)	8(5.8)	
	No response	5(25.0)	26(19.0)	
Exercise status	Less than 20 minutes, 3 times a week	11(55.0)	45(32.8)	0.059
	More than 20 minutes, 3 times a week	8(40.0)	89(65.0)	
	No response	1(5.0)	3(2.2)	
Medication	Alendronate	6(30.0)	53(38.7)	
	Risedronate	9(45.0)	64(46.7)	
	Ibandronate	4(20.0)	19(13.9)	
	No response	1(5.0)	1(0.7)	
Dosing frequency	Once daily	2(10.0)	5(3.6)	0.214
	Once a week	9(45.0)	75(54.7)	
	Once a month	8(40.0)	55(40.1)	
	No response	1(5.0)	2(1.5)	
Start of medication	Within the last 1 month	3(15.0)	24(17.5)	0.643
	Within the last 3 months	2(10.0)	12(8.8)	
	Within the last 6 months	2(10.0)	18(13.1)	
	Within the last 1 year	9(45.0)	71(51.8)	
	No response	4(20.0)	12(8.8)	
	Injection for osteoporosis treatment	5(25.0)	21(15.3)	0.123
Combined medication	Pain after injection	3(60.0)	4(19.0)	0.101
	NSAIDs	6(30.0)	26(19.0)	0.248
	Corticosteroid	2(10.0)	5(3.6)	0.565
	Statin	8(40.0)	53(38.7)	0.910
	DPP-4 inhibitor	3(15.0)	10(7.3)	0.652
	Others	6(30.0)	43(31.4)	0.901
Comorbidity	Cancer	0(0.0)	7(5.1)	0.597
	Rheumatoid arthritis	1(5.0)	3(2.2)	0.424
	Osteoarthritis	4(20.0)	31(22.6)	1.000
	Gout	0(0.0)	1(0.7)	1.000
	Diabetes	3(15.0)	27(19.7)	0.767
	Hyperlipidemia	9(45.0)	54(39.4)	0.634
	Others	8(40.0)	31(22.6)	0.103

*Statistical differences between groups are tested using t-test age for age, Wilcoxon rank sum test for BMI, and chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables

† p-value < 0.05

Abbreviation: SD, standard deviation, BMI, body mass index, NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; IQR, interquartile range

Table 2. Symptoms of patients with arthralgia or myalgia after taking bisphosphonate

	Total, N (%)	Alendronate, N (%)	Risedronate, N (%)	Ibandronate, N (%)
Total	160	61(38.1)	74(46.3)	23(14.4)
Pain	Yes	20(12.5)	6(9.8)	4(17.4)
	No	157(98.1)	53(86.9)	19(82.6)
	No response	3(1.9)	2(3.3)	0(0.0)

Table 3. Logistic regression analysis results for problems affecting the occurrence of arthralgia or myalgia after taking bisphosphonate

	Factors	Odds ratio (95% CI)
Sex	Female	0.31(0.07-1.30)
Menopausal status	Menopausal	0.42(0.04-4.01)
Parity	1~2	1.00
	3	0.21(0.04-0.98)
Smoking status	Non-smoking	1.00
	Ex-smoking	1.74(0.34-8.86)
Alcohol status	Less than once a week	1.00
	More than twice a week	0.92(0.11-7.92)
Exercise status	Less than 20 minutes, 3 times a week,	1.00
	More than 20 minutes, 3 times a week	0.37(0.14-0.98)
Medication	Alendronate	1.00
	Risedronate	1.24(0.42-3.71)
	Ibandronate	1.86(0.47-7.31)
Dosing frequency	Once daily	2.75(0.46-16.63)
	Once a week	0.83(0.30-2.27)
	Once a month	1.00
Start of medication	Within the last 1 month	1.00
	Within the last 3 months	1.33(0.20-9.08)
	Within the last 6 months	0.89(0.13-5.89)
	Within the last 1 year	1.01(0.25-4.06)
	Injection for osteoporosis treatment	1.96(0.64-6.01)
Combined medication	NSAIDs	1.83(0.64-5.22)
	Corticosteroid	1.39(0.15-12.55)
	Statin	1.06(0.41-2.76)
	DPP-4 inhibitor	1.41(0.29-6.97)
	Others	0.94(0.34-2.60)
Comorbidity	Rheumatoid arthritis	2.35(0.23-23.77)
	Osteoarthritis	0.86(0.27-2.75)
	Diabetes	0.72(0.20-2.63)
	Hyperlipidemia	1.26(0.49-3.24)
	Others	2.28(0.86-6.07)

*The odds ratio is calculated by limiting to women among all respondents.

Abbreviation: CI, confidence interval, NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

Table 4. Symptoms of patients with arthralgia or myalgia after taking bisphosphonate

Symptoms		N(%)
Total		20
Onset	In one day	9(45.0)
	In one week	6(30.0)
	In one month	2(10.0)
	No response	3(15.0)
Duration	Less than one day	5(25.0)
	More than one day	14(70.0)
	No response	1(5.0)
Type of symptoms	Pantalgia	8(40.0)
	Partial arthralgia	3(15.0)
	Myalgia	7(35.0)
	Others	1(5.0)
	No response	1(5.0)
Intensity	No pain	0(0.0)
	A little pain	5(25.0)
	Pain	6(30.0)
	Painful	4(20.0)
	Very painful	4(20.0)
Recognition of adverse effect	No response	1(5.0)
	Yes	10(50.0)
	No	5(25.0)
	No response	5(25.0)

통증 발생의 영향 요인

각 설문항목들에 대하여 BP제제 투여 이후 관절통 및 근육통 발생에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위해 로지스틱 회귀분석을 수행하였으며, 통증 발생군과 비발생군 분포에 유의한 결과를 보인 폐경과 출산 경험이 통증 발생에 미치는 영향을 확인하기 위해 전체 응답자 중 여성으로 제한하여 OR을 산출하고 Table 3에 제시하였다. 이 중 출산의 경우 3회 이상 경험한 사람의 1~2회 응답자 대비 OR은 0.21 (95% CI 0.04-0.98)로 통증 발생 가능성이 유의하게 약 80% 낮게 나타났다. 생활습관 중 흡연과 음주의 경우 유의한 결과가 나타나지 않았지만 운동의 경우 주 3회 20분 이상 운동하는 사람의 OR은 0.37 (95% CI 0.14-0.98)로 통증 발생 가능성이 유의하게 약 60% 낮게 나타났다. 기타 다른 요인에 의한 통계적으로 유의한 결과는 확인할 수 없었다.

환자의 증상

BP제제 복용 후 통증 발생 시기에 대하여 하루 이내 통증이

발현된 경우가 9명(45.0%)으로 가장 많았으며, 1주일 이내에 발현된 경우가 6명(30.0%)으로 두번째로 많았다. 통증의 지속 기간은 1일 이상 지속되는 경우가 14명(70.0%)으로 대부분을 차지했다. 발생 부위는 전신통이 8명(40.0%), 근육통이 7명(35.0%)으로 나타났으며 증상의 강도는 고르게 나타났다. 설문 응답자 중 절반에 해당하는 10명이 사전에 이상반응 발생 가능성을 인지하였다고 응답하였고 5명이 인지하지 못했다고 응답하였다(Table 4).

고찰 및 결론

본 연구는 지역 약국 약사 및 약국 방문 환자들을 대상으로 한 설문조사를 바탕으로 BP제제 복용에 의한 통증 발생 여부, 환자의 특성 및 증상을 파악하고, 통증에 영향을 미치는 요인을 분석하였다. 이를 통해 통증 발생군과 비발생군 사이에 폐경 여부와 출산 경험이 유의미한 차이를 보였음을 확인했으며, 기존에 알려진 약물이상반응 정보와 실제 약물 사용 사이에 차이점이 존재할 가능성을 파악하였다.

기존 연구에 의하면 BP제제 투여에 따른 관절통 및 근육통 증상은 대체로 투여 후 24시간 이내에 발생하여 하루 이상 지속된다고 알려져 있는데, 이는 본 연구의 설문 결과와 일치하였다.²⁰⁾ 또한, 약물이상반응에 대한 경험과 이에 대한 환자들의 인식을 확인하기 위한 선행연구 결과, 응답자 중 불과 51.2%에 해당하는 환자만이 약물을 투약하기 전에 이상반응에 대한 설명을 전달받았다고 대답했으며 이는 본 설문조사의 결과인 50%와 유사한 수치이다.²¹⁾ 이러한 결과는 미국 FDA가 경구제 또는 주사제 형태의 BP제제에 의한 근골격통증을 경고하여 통증이 심한 경우 약물을 중단할 것을 권고한 것에 반해, 국내의 경우 BP제제에 의한 통증을 인터넷 및 제품설명서에만 기재하고 환자에게 전달할 정보로 분류해 놓지 않아 환자들이 해당 정보를 전달받지 못한 결과라고 생각된다.^{8, 22)} 이를 통해 발생 가능한 이상반응을 사전에 인지하여 통증이 심한 경우 의료인의 권고에 따라 약제를 변경 또는 중지할 필요성을 확인하였다.

하지만 본 연구 결과는 BP제제의 성분에 따른 통증 발생률과 투여 빈도에 따른 통증 발생률에서 기존 연구와 상이한 경향성을 나타냈다. BP제제에 의한 관절통 및 근육통의 발생률은 5% 미만으로 드물다고 알려져 있으며, 국내 허가사항에 따른 관절통 및 근육통 발생 분율은 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 이반드로네이트 각각에서 4.1%, 11.5%, 1.5% 정도로 알려져 있다.^{5, 23)} 그에 반해 본 연구의 설문조사 결과에 따르면 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 이반드로네이트 각각의 통증 발생 분율은 9.8% (6/61), 12.2% (9/74), 17.4% (4/23)로 허가사항보다 높게 나타났으며 성분에 따른 통증 발생 경향도 다르게 나타났다. 마지막으로 경구 BP제제에 의한 근골격통

증을 확인한 다른 연구에 의하면 일주일에 1번 복용하는 군의 하루에 1번 복용하는 군 대비 OR이 31.4로 더 높은 통증 발생 가능성을 나타냈지만, 본 연구에서는 일주일에 1번 복용하는 군의 한달에 1번 복용하는 군 대비 OR은 0.83 (95% CI 0.30-2.27)으로 통계적 유의성은 없었으나 하루 1번 복용군의 통증 발생 가능성이 한달에 1번 복용하는 군보다 높았던 것을 함께 고려하면 그 방향이 상반되게 나타나 이에 대하여 추가적인 연구가 필요함을 시사하였다(Table 3).²⁴⁾ 비록 본 연구에서 통증이 발생한 환자의 수가 20명으로 다소 적어 요인분석 결과가 통계적 유의성을 나타내지는 못했지만, 그 결과의 경향성에 있어 선행 연구와는 다르게 나타난 요인들을 확인함으로써 BP제제 성분과 투여 빈도에 따른 통증 발생에 대한 추가연구가 필요함을 시사했다.

현재 우리나라에서 의약품의 이상반응을 평가하기 위해 높은 대표성과 큰 샘플크기가 장점인 의료 빅데이터가 사용되고 있다. 실제로 지난 2016년에 식품의약품안전처는 건강보험심사평가원의 청구자료와 의약품 부작용 정보를 활용하여 의약품 사용과 부작용의 상관성을 분석하고 결과를 발표했다.²⁵⁾ 하지만 이런 의료 빅데이터에는 연구 목적으로 수집하지 않은 이차자료의 존재와 객관적인 진단검사가 없는 질환에 사용하기 부적합한 제한점이 있다. 본 연구에서 논의되는 통증은 환자 내적인 경험이기 때문에 타인이 온전히 이해할 수 없으며, 객관적인 통증 표현 수단의 부재로 인해 병원간, 의사간 진단 기준에 차이가 존재하게 되어 건강보험 청구 자료를 사용하기 어렵다.²⁶⁾ 또한, 의약품 부작용 보고자료의 경우 지역의약품안전센터를 통한 약물감시와 자발적 보고 등을 통해 수집되는데, 대부분의 지역의약품안전센터가 대형병원 위주로 되어있기 때문에 입원환자의 약물이상반응은 즉각 확인하기 용이하나 외래환자의 약물이상반응 확인에는 어려움이 있다.¹¹⁾ 더불어 약물이상반응의 경험 및 인식에 대한 과거의 설문조사 결과, 자발적 보고체계에 대한 일반인들의 인지도는 25%이하였으며 의료인은 19%로 낮았고, 국외의 한 연구에서도 자발적 보고체계를 통한 보고는 전체 보고의 약 6%에 불과하며 과소 보고(under-reporting)의 문제가 있음이 알려졌다.^{21,27)} 게다가 자발적 보고가 이루어진다 하더라도, 환자들의 의학적 용어 미숙에 의해 수집된 정보의 질적 차이가 발생할 수 있다.¹⁴⁾ 본 연구는 약사의 주도 하에 환자가 본인의 건강 상태에 대한 주관적인 평가인 환자 중심의 보고 결과를 확인하고 질적 차이를 해소하였다.²⁸⁾ 이를 통해 임상시험 또는 후향적 관찰연구에서 확인하기 어려운 관절통 및 근육통 관련 이상반응을 확인할 수 있었다는 점에서 의의를 가지며 더 나아가 현재 운영 중인 대한약사회 지역의약품안전센터를 통한 지역약국 약사들의 적극적인 약물감시 및 안전관리가 확대된다면 본 연구의 통증 발생과 같이 환자 중심의 평가가 중요한 안전성 정보를 확보할 수 있을 것으로 예상된다.

본 연구는 BP제제를 사용중인 외래환자들을 대상으로 관절통 및 근육통 발생여부와 영향 요인을 설문조사를 통해 확인하였다. 하지만 본 연구는 다음과 같은 한계점을 가진다. 첫째, 본 연구의 결과에 대한 일반화의 문제이다. 본 설문조사에 참여한 환자 수는 160명으로 당초 목표로 한 표본 수는 확보하였으나 설문 세부항목의 미응답으로 인하여 유효 표본 수가 적어 검정력 확보에 있어서 한계점을 가지며 이로 인해 통증 위험요인을 확인하기 위하여 세부 항목에 대한 요인 분석 수행 시 통계적 신뢰도를 확보하기 어려웠다. 또한 본 설문조사의 모집단 특성상 충분한 대표성을 갖는다고 보기 어렵다. 골다공증의 요양급여비용총액 중 10.5%가 입원환자에 해당하기 때문에 지역 약국에 방문한 환자만을 대상으로 수행한 본 연구 결과를 모든 BP제제 사용자에게 적용하기는 어렵다.³⁾ 둘째, 통증 발생여부와 세부 증상에 대하여 환자의 기억에 의존하기 때문에 회상 비뚤림이 존재할 가능성이 높으며, 해당 약제에 대해 부정적인 인식을 갖고 있을 가능성이 있다. 이는 설문문의 신뢰도에 영향을 미칠 수 있었으나 본 연구에서는 약사와 충분한 대화를 통해 가능한 객관적인 답변을 받아 이러한 요인들을 최소화하고자 했다.²⁹⁾ 마지막으로, 통증의 강도를 객관적으로 평가하기 어렵다는 점이다. 본 설문조사에서는 시각 아날로그 척도와 언어등급 척도를 사용하고 있는데, 통증은 감각 뿐만 아니라 인지, 정서 등 다차원적 특성을 가진다.²⁶⁾ 따라서 모든 양상을 평가할 수 있는 기법을 적용하여 더 높은 객관성을 확보할 필요가 있으나, 본 연구에서는 환자와 더불어 지역약국 약사가 설문조사에 함께 참여함으로써 객관성을 유지하고자 노력하였다.

현재 많은 사람들이 골다공증의 치료 및 예방을 위해 BP제제를 사용하고 있으며 사용자는 앞으로도 꾸준히 증가될 것으로 예상된다. 이에 따라 BP제제의 사용 역시 증가될 것으로 예상되지만 BP제제에 의한 통증의 명확한 요인은 밝혀지지 않았다. 따라서 본 연구는 BP제제를 복용하고 있는 환자들을 대상으로 설문조사를 진행하여 BP제제에 의한 통증에 영향을 미치는 요인을 확인하고자 하였다. 결과적으로 본 연구에서 확인한 요인 중 BP제제의 성분에서 기존 연구 결과와 다른 양상을 확인했으며, 출산 횟수 및 운동 강도가 영향을 미칠 수 있음을 확인했다. 국내 허가사항에서 통증 발생 분율이 가장 낮게 나타났던 이반드로네이트를 사용한 환자 중 통증을 경험한 자가 많았으며, 출산 횟수가 많을수록, 운동 강도가 높을수록 통증 발생 가능성이 낮게 나타났다. 본 연구의 결과를 통해 BP제제에 의한 통증과 관련된 요인들의 실마리를 확인할 수 있었으며 이를 바탕으로 향후에 안전성 모니터링을 위한 레지스트리를 구축하여 BP제제 복용과 관련된 근육통 및 관절통 발생에 관한 안정성에 대한 추가적인연구가 이루어진다면 BP제제와 근육통 및 관절통 발생의 인과관계를 분석하여 임상 근거를 도출하고, BP제제 개별 성분, 투여 빈도 등 통증 발생에

영향을 미치는 요소에 대하여 보다 명확한 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

- Asan Medical Center. Disease information - osteoporosis. Available from <http://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/disease/diseaseDetail.do?contentId=31611>. Accessed January 20, 2021.
- Lee JS, Jang SO. A study on reference values and prevalence of osteoporosis in Korea: the Korea national health and nutrition examination survey 2008-2011. *J Korean Off Stat* 2013;18(2):42-65.
- Healthcare Bigdata Hub. Statistics of national disease - osteoporosis. Available from <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfmIntrslnsInfo.do>. Accessed January 20, 2021.
- Chun SW. Pharmacological treatment of osteoporosis. *J Korean Med Assoc* 2019;62(10):542-50.
- Ganesan K, Bansal P, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/#article-18343.s9>. Accessed February 08, 2020.
- Choi HJ. Treatment for osteoporosis: focusing for bisphosphonate therapy. *Korean J Fam Pract* 2013;3(1):16-24.
- Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2005;165(3):346-7.
- FDA alert. Severe musculoskeletal pain a risk with bisphosphonates. Available from <https://www.healio.com/endocrinology/bone-mineral-metabolism/news/print/endocrine-today/%7Bf9c5981-b3e5-4307-9ad8-2a192a433bbd%7D/fda-alert-severe-musculoskeletal-pain-a-risk-with-bisphosphonates>. Accessed November 5, 2019.
- Thie'baud D, Sauty A, Burckhardt P, *et al.* An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997;61(1):386-92.
- Uğurlar M. Alendronate- and risedronate-induced acute polyarthritis. *Osteoporos Int* 2016;27(1):3383-5.
- Kang MK, Yoon NK. A study of adverse drug event reporting systems in Korea. *Korean J Community Pharm.* 2019;5(1):56-65.
- Patient Safety Drug Management Division, Korean Pharmaceutical Association. Regional drug safety center information. Available from https://www.safepharm.or.kr/sub_2_1.do. Accessed May 10, 2021.
- Korea Institute of Drug Safety and Risk Management. Regional drug safety center information and history. Available from <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/community/EgovCenterGuide.do>. Accessed January 20, 2021.
- Jin XM, Kim YJ, Yang BR, Choi NK, Park BJ. The role of consumers in the spontaneous adverse drug events reporting. *J Pharmacoepidemiol Risk Manag* 2010;3(3):101-12.
- Kang DY. The active pharmacovigilance system: a postscript of visiting the harvard pilgrim health care institute. *J Pharmacoepidemiol Risk Manag* 2017;9:45-7.
- Gordis L. *Epidemiology*, 5th Ed. Philadelphia: Elsevier, 2014: 198-199.
- Mor A, H.Pillinger M, L.Wortmann R, J.Mitnick H. Drug-induced arthritic and connective tissue disorders. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(3):249-64.
- Adwan MH. An update on drug-induced arthritis. *Rheumatology International*. 2016;36(1):1089-97.
- Bannwarth B. Drug-Induced Musculoskeletal Disorders. *Drug Saf* 2007;30(1):27-46.
- Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2010;1(3):115-28.
- Lee J, Lee EH, Jung JW, Kang HR, Cho SH. Public awareness of adverse drug reactions and pharmacovigilance system in Korea. *J Pharmacoepidemiol Risk Manag* 2012;5(2):68-77.
- Korean Medical Library Engine. Alendronate. Available from <http://www.kml.e.co.kr>. Accessed February 26, 2021.
- Ministry of Food and Drug Safety. Change order for drug permission (bisphosphonate). Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/bbs/58/2182/>. Accessed February 08, 2021.
- Bock O, Boerst H, Thomasius FE, *et al.* Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7(2):144-8.
- Kim JA, Yoon S, Kim LY, Kim DS. Towards Actualizing the Value Potential of Korea Health Insurance Review and Assessment (HIRA) Data as a Resource for Health Research: Strengths, Limitations, Applications, and Strategies for Optimal Use of HIRA Data. *J Korean Med Sci* 2017;32(5):718-728.
- Kim SH, Kim H. Pictogram design for the assessment of pediatric pain. *Journal of Integrated Design Research* 2019;18(4):115-29.
- Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions. *Drug Saf* 2006;29(5):385-96.
- Rothman ML, Beltran P, Cappelleri JC, Lipscomb J, Teschendorf B. Patient-reported outcomes: conceptual issues. *Value Health* 2007; 10(Suppl 2):S66-75.
- Schmier JK, Halpern MT. Patient recall and recall bias of health state and health status. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2004;4(2):159-63.

Author information

Jung-woo Song, So-Hee Park, and Dongwon Yoon: Graduate students
Mo-Se Lee, Jung-Min Lee, Na-Young Kim, and Young-Wook Kim: Pharmacists
Ju-Yeun Lee and Ju-Young Shin: Professors