

Drug Safety Report

골다공증 치료 약물의 안전성 정보와 사례연구

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

골다공증은 골절이 발생하기 전까지는 증상이 없으나 골절이 발생하면 통증, 장애, 삶의 질 감소에서 사망에 이르기까지 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 일반적으로 20대 중반에서 30대에 골량이 최고치에 이르고 이후 50세까지 골량이 대체로 유지되거나 소량의 감소를 나타내며 50세를 경과하면 골흡수가 증가하여 골조직이 매우 약해진다. 여성의 경우, 폐경 이후 여성 호르몬 부족으로 골조직의 무기질이 급격히 감소하여 5년 이상 동안 연평균 2~3% 정도의 골량이 소실된다. 기타 체중부하운동 부족, 부적절한 영양섭취, 가족력, 흡연, 왜소한 체형, 골량에 영향을 주는 약물이나 질환 등이 골다공증에 영향을 미친다. 남성도 연령 증가에 따라 골다공증 유병률과 골절이 증가하며 70세 남성의 골다공증 유병률이 65세 여성의 유병률과 유사하다는 연구 보고도 있다.

골다공증은 70대 이상 여성의 골다공증 유병률이 68.5%에 달할 정도로 노인 인구에 집중되어 있다. 특히 한국 사회는 2025년경 65세 이상 인구가 전체의 20%를 넘는 초고령 사회가 될 것으로 예측되어¹, 골다공증 환자가 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 본 원고에서는 골다공증 치료 약물의 전반적인 안전성 프로파일과 약물별 이상반응을 지역약국에서 보고된 사례를 통해 살펴보고자 한다.

키워드

골다공증, 비스포스포네이트, SERM, RANKL 단일클론 항체, 데노수맙, 부갑상선호르몬, 테리파라타이드, 이상반응, 부작용

골다공증 치료제의 안전성 프로파일

골다공증이란 골 강도의 약화로 인해 골절 위험이 증가하는 골격계 질환으로 뼈가 약해져 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환이다. 골 강도는 골량(골밀도)과 골질(구조, 교체율, 무기질화, 미세 손상 등)의 합으로 설명할 수 있다. 골다공증을 치료하는 목적은 주로 골절을 예방하는 것이다. 골다공증의 일반적인 치료 지침은 적절한 칼슘과 비타민D 섭취, 적절한 체중부하운동 및 근력운동, 금연, 절주, 낙상 방지 등을 포함하며 1일 800~1,000 mg의 칼슘 섭취와 1일 800 IU 이상의 비타민 D 섭취를 권장한다. 비타민D 흡수 장애가 있거나 경구투여가 어려운 경우에는 주사제 투여를 고려해볼 수 있으나 주사제를 포함하여 간헐적으로 고용량의 비타민D를 투여할 경우 오히려 낙상 및 골절 위험도가 증가한다는 연구가 있으므로 주의할 필요가 있다.

골다공증 약물 치료가 필요한 경우는 대퇴골 혹은 척추 골절이 있는 경우, 골다공증(T 스코어 ≤ -2.5)이 발생한 경우이다. 골감소증과 함께 과거 기타의 쇠약 골절이 있었거나 골절 위험이 증가된 이차성 원인이 있는 경우에도 약물 치료가 필요하다.²

골다공증 치료 약물은 골흡수억제제와 골형성촉진제로 나눌 수 있다. 골흡수억제제는 주로 파골세포에 작용하여 과도한 골흡수를 억제한다. 비스포스포네이트(bisphosphonates) 계열인 알렌드로네이트(alendronate), 이반드로네이트(ibandronate), 리세드로네이트(risedronate), 졸레드론산(zoledronic acid) 등과 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulators, 이하 SERM)인 라록시펜(raloxifene), RANKL (receptor activator of NFκB ligand) 단일클론 항체(데노수맵, denosumab) 등이 이에 속한다. 골형성촉진제는 조골세포에 작용하여 골형성을 증가시키는 약제로 부갑상선호르몬 제제인 테리파라타이드(teriparatide)가 유일하나, 최근 부갑상선호르몬 관련 단백질 합성 펩타이드 유사체인 아발로파라타이드(abaloparatide)와 스크레로스틴(sclerostin)에 대한 단일클론 항체인 로모소주맵(romosozumab)이 개발되었다.³

참고로 2020년 미국 내분비학회(Endocrine Society)의 가이드라인에 의하면 골절 위험이 높은 폐경 후 여성의 골다공증 1차 치료제는 비스포스포네이트이며 3~5년 투여한 후 골절 위험을 재평가하도록 한다. 재평가 후, 비스포스포네이트를 투여하고 있으며 골절 위험이 낮음~중등도인 여성은 '비스포스포네이트 휴지기'를 가져야 한다.⁴

1. 골다공증 치료 약물의 이상반응

골다공증 치료 약물의 주요 이상반응은 [표 1]과 같다.

[표 1] 골다공증 치료 약물의 주요 이상반응⁵

약물	매우 자주(약 10%)	자주(1% 이상)	때때로(0.1% 이상 1% 미만)	드물게/매우 드물게(0.1% 또는 0.01% 미만)
비스포스포네이트	<ul style="list-style-type: none"> 위장관계 증상 (경구제) 	<ul style="list-style-type: none"> 근골격계 통증 급성기 반응 (정맥주사제) 		<ul style="list-style-type: none"> 심방세동 비정형 골절/골절 회복 지연 악골(턱뼈) 괴사 신장 기능 이상 피부 과민 반응
라록시펜	<ul style="list-style-type: none"> 안면홍조 위장관계 증상 독감 증후군 혈압 증가 	<ul style="list-style-type: none"> 하지통증(leg cramp) 두통 발진 경증의 유방 증상 말초부종 	<ul style="list-style-type: none"> 정맥혈전증 	<ul style="list-style-type: none"> 뇌졸중 자궁내막에 영향
데노수맙		<ul style="list-style-type: none"> 감염 발진 말단(손발) 통증 	<ul style="list-style-type: none"> 피부 반응 봉소염(cellulitis) 	<ul style="list-style-type: none"> 악골(턱뼈) 괴사 과민 반응
테리파라타이드 또는 부갑상선호르몬(PTH)	<ul style="list-style-type: none"> 사지 통증 	<ul style="list-style-type: none"> 두통, 오심, 어지러움 우울증 심계항진 발한 증가 호흡곤란, 피로 	<ul style="list-style-type: none"> 근육통, 관절통 요실금, 당뇨증, 결석증 	<ul style="list-style-type: none"> 신부전 알레르기 반응

1) 비스포스포네이트의 주요 이상반응

경구 비스포스포네이트의 위장관계 이상반응은 잘 알려져 있다. 삼킴 곤란, 구역 등 위장장애가 나타날 수 있으며 식도염, 위궤양 등을 유발할 수 있다. 허가사항에 의하면 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있으며 점막을 자극하므로 관련 기저질환을 악화시킬 가능성이 있어 바레트 식도, 연하곤란, 다른 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다.

경구 비스포스포네이트 투여 환자에게서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며 드물게 식도폐색 또는 천공을 발견하였다. 따라서 식도 반응의 조짐을 보이는 모든 증상 및 증후에 대해 주의를 기울여야 하며, 연하곤란, 연하통, 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 전문가와 상의하도록 한다.

경구 비스포스포네이트의 용법은 [표 2]와 같다.

[표 2] 경구 비스포스포네이트 용법

- 음식물에 의해 흡수가 저해될 수 있으므로 아침식사 최소 30분 전에 복용하거나, 하루 중 어느 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후 최소 2시간 간격을 두고 복용한다.
- 위장에 쉽게 도달시키고 식도 자극을 최소화하기 위해 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170~230 mL)과 함께 복용하도록 하며 구강인두의 궤양 가능성이 있으므로 씹거나 빨아먹지 않도록 한다.
- 복용 후 최소 30분간 눕지 않도록 한다.

급성기 반응(acute phase reaction)은 비스포스포네이트 제제를 처음 투약하는 경우 나타나는 편이며, 최초 투약 또는 주사제 사용 시 두통이나 근육통 등의 독감 유사 증상과 함께 체온이 1°C 정도 상승할 수 있다. 대체로 특별한 치료 없이 호전되지만 아세트아미노펜(acetaminophen) 투여를 고려해 볼 수 있다. 졸레드론산 주사제 투여 후 20~30%에서 발생한 바 있다.

또한 비스포스포네이트 유발성 저칼슘혈증이 나타날 수 있는데, 특히 부갑상선기능저하증, 비타민D 또는 칼슘 섭취가 부족한 경우, 만성신부전증 환자에게서 주사제 투여 후 발생 가능하다.^{1, 6}

비스포스포네이트는 뼈에 축적되며 투여가 중단되더라도 수 개월, 나아가 수 년에 걸쳐 방출되므로 상당한 시간이 지난 후에도 흔치 않은 이상반응이 나타날 수 있어 환자에 따라 치료 기간을 적절히 조정하는 것이 매우 중요하다.⁷

2) SERM 제제의 주요 이상반응

SERM 제제는 신체조직에 따라 에스트로겐과 유사한 효과를 지닌 효능제로 작용하거나 반대의 길항제로 작용하는 약제로서 주로 골격계에서는 에스트로겐 수용체에 결합하고 자궁내막, 유방 등에서는 에스트로겐 길항 작용을 한다. 투여 후 흔하게(약 25%) 안면홍조가 나타날 수 있으며 치료 후 수 개월 간 나타

날 수 있다. 증상이 경미하여 순응도가 유지되는 편이지만 안면홍조가 나타나는 폐경 초기가 지난 후에 사용하는 것을 권장한다. 또한 흔하게 하지통증이 나타날 수 있다.

SERM 제제는 여성호르몬 치료와 유사하게 정맥혈전증 위험을 약 2~3배 증가시킬 수 있으므로 정맥혈전증 병력이 있는 경우와 장기간 절대 안정이 필요한 경우, 수술 전후 등에는 투여하지 않는다. 장기간 움직이지 못하는 상태가 예상되는 경우에는 최소 3일 전에 투여를 중지하고 보행이 가능할 때 재투약하도록 한다.¹

3) 데노수맙의 주요 이상반응

데노수맙은 '리바운드 효과(rebound effect)'를 특징으로 한다. 마지막 약제 투약 후 6개월 이후부터 골밀도가 급격히 감소하고 골표지자¹⁾가 상승한다. 데노수맙 투여 중단 후 척추 골절 위험은 약물을 사용하지 않은 위약군 수준으로 증가하며, 척추 골절이 있었던 환자에게 다른 약제로 변경하지 않고 중단할 경우 다발 골절이 발생할 가능성이 있다.

데노수맙은 잔존 효과가 없고 중단 후 골밀도가 감소하므로 약물 휴지기를 권고하지 않는다. 중단할 경우, 비스포스포네이트와 같은 약물 투여를 시작한 후 중단해야 한다. 다만 데노수맙을 중단하고 비스포스포네이트로 변경하여 투여하는 경우 골교체율 증가와 골밀도 감소를 일부 막을 수 있으며 다발성 척추골절 위험을 완화시킬 뿐, 완전히 막지는 못한다.⁸

데노수맙 또한 비스포스포네이트와 같이 저칼슘혈증을 유발할 수 있으므로 칼슘, 비타민D 부족 또는 흡수 장애 증후군이나 신기능 저하가 있는 환자에게서 저칼슘혈증 위험도가 증가할 수 있다.¹

2. 대한약사회 지역의약품안전센터 보고 자료 분석

지역약국으로부터 대한약사회 지역의약품안전센터로 보고된 약물 이상사례 자료에 의하면 2019년 기준 총 보고건수는 28,070건이었으며 그 중 골다공증 치료 약물 보고건은 408건으로 전체의 약 1.45%를 차지하였다. 전체에서 차지하는 비율이 크지는 않으나 해마다 꾸준히 증가하였다. 가장 많이 보고된 증상은 '근육통(15.5%)'이었으며 '소화불량(11.7%)', '어지러움(5.8%)', '변비(5.2%)', '오심(3.9%)' 등이 그 뒤를 이었다.

1) 골표지자는 파골세포와 조골세포에서 분비되는 효소나 골흡수와 골형성 과정에서 유리되는 기질 성분을 혈액이나 소변으로 측정하는 것으로서 골표지자 값이 증가하면 골소실을 및 골절 위험이 증가한다. ([2018 골다공증 진료지침] 제8장 생화학적 골표지자)

신체기관별로 분류하면 ‘위장관계 장애(34.3%)’가 가장 많았으며 소화불량, 변비, 오심, 복통, 구토, 설사 등이 보고되었고 위식도역류, 잇몸과다형성, 식도염, 위궤양 등이 각 1건씩 보고되었다. ‘근육·골격계 장애(16.8%)’로는 근육통을 포함하여 관절통, 골격통, 뼈무혈관괴사 등이 보고되었으며 그 외에도 어지러움, 권태, 감각이상, 두통, 체온감각변화, 가려움증, 불면증, 얼굴부종 등이 보고되었다.

약물 계열별로는 비스포스포네이트 제제 관련 보고가 가장 많았으며(67.1%) SERM 제제가 그 뒤를 이었다(22.4%). 그 외에 테리파라타이드 관련 보고는 3건, 데노수맙 관련 보고는 2건이었다. 성분별로는 리세드로네이트 관련 보고가 전체의 31.7%로 가장 많았으며 알렌드로네이트(25.0%), 라록시펜(11.4%), 바제독시펜(11.0%), 이반드로네이트(10.4%) 등이 다빈도로 보고되었다.⁹

[표 3] 지역약국에서 대한약사회 지역의약품안전센터로 보고된 골다공증 치료 약물 계열별 다빈도 이상사례

약물 계열	순위별 이상사례				
	1	2	3	4	5
비스포스포네이트	근육통	소화불량	어지러움	오심	설사
SERM	소화불량	어지러움	변비	근육통	체온감각변화
데노수맙	어지러움, 구토				
테리파라타이드	근육통, 오심, 발기부전				

* WHO-UMC 인과성 평가 기준 '가능성 적음' 제외(확실함, 상당히 확실함, 가능함, 평가곤란 포함)

사례연구 (1) 비스포스포네이트와 근육·골격계 이상반응

2008년 미국 FDA는 비스포스포네이트 제제에 대해 ‘치료 시작 후 수 일에서 수 개월, 수 년 이내에 심각한 근골격계 통증이 발생할 수 있다’고 경고했다. 일부 환자에서는 비스포스포네이트 중단 후 증상이 완전히 회복되었으나 회복에 시간이 많이 걸리거나 완전히 회복되지 않은 경우도 있었다. 비스포스포네이트 제제에 의한 심각한 근골격계 통증은 주 1회 또는 월 1회 용량을 투여하는 초기에 발생하는 경우가 많으며, 초기 투여 시 발열, 오한, 뼈 통증, 근육통 및 관절통을 특징으로 하는 급성기 반응과는 다르다. 급성기 반응과 관련된 증상은 약물을 계속 사용할 경우 수 일 이내에 사라지는 경향이 있다. 비스포스포네

이트에 의한 근골격계 통증은 전신의 관절과 근육에 영향을 미치며 때때로 그 위치가 이동하였다. 증상은 주로 관절통, 요통, 근육통, 통증, 흉통 등으로 나타났다.¹⁰

다음은 2019년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

71세 여성이 리세드론산나트륨 35 mg·콜레칼시페롤(cholecalciferol) 5,600 IU 복합제를 주 1회 복용해왔으며 특별한 이상반응은 없었다. 환자는 주 1회 복용에 번거로움을 느껴 월 1회 복용하는 리세드론산나트륨 150 mg·콜레칼시페롤 30,000 IU 복합제로 처방을 변경하였으며 복용한지 얼마 지나지 않아 손목과 발목, 무릎, 발 등의 심한 통증을 경험하였다. 이후 처방에서 원래 복용하던 약으로 재변경하였고 환자의 증상은 회복되었다.

이 사례에서 약물과 관절통 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 '상당히 확실함 (probable)'으로 평가되었다.

이 환자의 경우 약물 용량이 증가하자 근골격계 이상반응이 나타났다. 이와 같이 1회 투여량 증가에 의해 이상반응 발생률이 증가할 수 있다. 2002년 7월~2003년 10월 동안 독일의 골다공증 치료 센터에서 612명의 환자를 대상으로 비스포스포네이트를 매일 정맥 주사하는 경우와 주 1회 경구 복용하는 경우, 근골격계 이상반응에 대해 비교한 연구가 있었다. 결과적으로 심각한 근골격계 이상반응 발생률은 약 5.6%로 나타났으며, 모두 주 1회 경구 복용한 환자군에서 발생하였다. 가장 빈번하게 나타난 증상은 급성 관절통(12.6%), 급성 등 통증(9.1%)이었다. 주 1회 복용하는 경구 비스포스포네이트에 의한 근골격계 이상반응을 예방하는 방법으로, 주 1회 복용법을 시행하기 전 최소 2주일 동안 저용량의 비스포스포네이트를 매일 복용하는 방법을 추천하기도 한다. 예를 들어 알렌드로네이트 70 mg/주 또는 리세드로네이트 35 mg/주를 투여하기 전, 알렌드로네이트 10 mg/일 또는 리세드로네이트 5 mg/일을 약 2주간 투여한 후 주 1회 용법으로 전환하는 것이다.¹¹

비스포스포네이트에 의한 통증 및 근육 약화는 골다공증 질병 자체에 의한 증상과 구분하기 어려워 이상반응 보고가 실제보다 축소되어 있을 수 있다. 골다공증 치료는 장기간 지속되며 환자마다 위험 요인 또는 이상반응 발생 가능성이 다르기 때문에 비록 발생 빈도가 낮다 하더라도 이러한 이상반응이 나타날 수 있다는 사실을 인지하는 것이 중요하다.¹²

■ 사례연구 (2) 골흡수억제제와 악골(턱뼈)괴사 (osteonecrosis of the jaw)

약물유발성 악골괴사는 비스포스포네이트, 데노수맙 등 골흡수억제제 사용 후 발생 가능하다. 턱뼈가 노출되어 있거나 구강 내 또는 구강 외 누공이 8주 이상 지속되는 경우를 말하며 유병률은 골흡수억제제 투여 환자의 0.001~0.1%로 매우 낮은 편이다.³

다음은 2021년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

67세 여성이 골다공증 치료를 위해 리세드론산나트륨 150 mg을 최초 복용하였다. 이후 환자는 심한 치통을 경험하였으며 치아가 흔들려 잠을 잘 수 없는 상태가 되었다. 이후 치과에 방문하여 치료를 받았는데 1~2주 후 발치가 필요하다는 이야기를 들었다. 하지만 증상이 차차 완화되어 3주 정도 되었을 때에는 진정이 되었고 치과 치료를 잠시 멈추었으며 발치는 하지 않기로 하였다.

이 사례에서 약물과 치통·치아 흔들림 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 '가능함 (possible)'으로 평가되었다.

일반적으로 경구 비스포스포네이트 복용 후 턱뼈괴사가 나타나는 경우, 환자들의 약물 복용 기간은 평균 4.6년(최소 3년)이었으며 발생률은 0.07~0.10%로 매우 낮았다. 다만 고용량을 정맥 투여 받는 암환자에게서 발생률이 증가하였다.¹³ 이 사례의 환자는 리세드론산나트륨을 1회 복용하였으며 환자의 증상은 악골괴사와 직접적인 관련성이 없을 수도 있다. 그러나 경구 비스포스포네이트 복용 환자에서의 악골 유발 가능성에 대해 인지할 필요가 있으며 치아 및 구강에서 나타나는 증상을 면밀히 관찰하고 모니터링 할 필요가 있다.

비스포스포네이트는 뼈의 회전율이 높은 부위에 축적될 수 있는데 그 중 하나가 턱(jaw)이다. 비스포스포네이트에 의한 뼈 회전율과 뼈에 대한 혈액 공급 감소는 골괴사증이라 불리는 뼈의 죽음으로 이어질 수 있다. 비스포스포네이트에 의한 악골괴사는 '비스포스포네이트를 복용하고 있으며 턱에 방사선 치료를 하지 않은 환자에게서 8주 이상 지속되는 상악골 또는 하악골의 노출된 괴사성 뼈'로 정의된다. 증상으로는 발치 또는 구강 수술 후 치유 지연, 통증, 연조직 감염, 부종, 무감각, 감각이상, 뼈 노출 등이 있다. 비스포스포네이트 관련 악골괴사는 극히 드문 질환이며 환자는 이를 염려하여 약물 복용을 거부하거나 치

과 치료를 꺼려서는 안 된다.

참고로 환자가 침습적(invasive) 치과 치료를 받기 전 비스포스포네이트 복용을 일시적 또는 영구적으로 중단하는 것이 악골괴사 위험을 감소시킨다는 증거는 없다. 비스포스포네이트가 골격 조직에 수 년간 머무를 수 있기 때문이다. 다만 미국구강악안면외과학회(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)의 지침에서는 3년 이상 경구 비스포스포네이트 복용 환자의 경우 치아 또는 치조골과 관련된 수술을 하기 전 최소 3개월의 휴약기를 갖도록 권고하고 있다. 비스포스포네이트 중단 후 골괴사 부위의 자연 치유가 나타나거나 증상이 개선되는 경우가 보고된 바 있으므로 휴약기를 갖는 것이 예방 및 치료에 도움이 되는 것으로 보인다.

비스포스포네이트 관련 악골괴사는 경구 제제를 3년 이상 투여할 경우 위험이 증가할 수 있으며 또한 동반질환이 있거나 스테로이드 등을 병용할 경우 단기 투여하여도 발병 위험이 증가할 수 있다. 위험인자로 고령, 악성종양, 만성신부전, 당뇨병, 항암요법, 스테로이드제 등이 있으며 국소적 위험인자로 치아 발치, 임플란트 및 구강 내 수술, 잘 맞지 않는 틀니, 돌출된 뼈를 덮는 점막이 얇은 부위, 구강 내 위생 불량, 음주 및 흡연 등이 있다. 일반적으로 경구 비스포스포네이트에 의한 악골괴사 환자의 예후는 좋은 편이다. 뼈 노출 영역은 정맥 투여 받는 환자에 비해 작고, 심각도 또한 낮으며, 대체로 수술 없이 완치되지만 경우에 따라 국소 절제술 또는 하악 절제술이 필요할 수 있다. 비스포스포네이트 관련 악골괴사를 예방하기 위해 [표 4]의 내용을 환자에게 알릴 필요가 있다.^{14, 15, 16}

[표 4] 비스포스포네이트 관련 악골괴사에 대한 환자 안내 사항

- 치과 진료 시 비스포스포네이트를 복용한다는 사실을 알린다.
- 정기적인 치과 검진을 받도록 하며 비스포스포네이트 투여 시작 전 또는 초기에 종합적인 구강 검진을 받도록 한다.
- 비스포스포네이트 투여의 장점과 함께 드문 합병증으로 악골괴사가 발생할 위험이 있음을 알린다(비스포스포네이트 복용 후 악골괴사가 나타날 가능성은 매우 낮다).
- 악골괴사 발생 위험을 최소화할 수는 있으나 완전히 없앨 수는 없다.
- 정기적인 치과 검진을 받으며 구강 위생을 잘 유지하는 것이 위험을 낮추는 가장 좋은 방법이다.
- 글루코코르티코이드 또는 에스트로겐 병용, 고령(65세 이상), 비스포스포네이트 장기 사용 등이 악골괴사의 위험요인이 될 수 있다.
- 비스포스포네이트 관련 악골괴사의 위험인자 및 증상을 알린다.
- 동통이나 부종 및 노출된 뼈가 보이면 바로 알리도록 한다.

사례연구 (3) 라록시펜과 안와부종

라록시펜 복용 후 안면홍조, 하지통증, 다리경련, 말초부종 등이 나타날 수 있다. 시판 후 보고된 이상 반응 중 드물게(0.01~0.1%) 말초부종이 있었으며 국내 재심사를 위해 6년 동안 13,703명을 대상으로 조사한 결과 얼굴부종(4/13,703명, 0.03%)이 보고된 바 있다.¹⁷

다음은 2019년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

88세 여성이 골다공증 치료를 위해 라록시펜 60 mg·콜레칼시페를 800 IU 복합제 복용 이틀째에 눈이 부어 불편을 호소하였다.

이 사례에서 약물과 안와부종 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 '가능함 (possible)'으로 평가되었다.

라록시펜은 표적 조직에 따라 에스트로겐 효능제 또는 길항제 역할을 한다. 여성 호르몬은 주로 생식 기능을 조절하지만 체액 조절에도 영향을 미치며 체액의 항상성에 관여한다. 여성을 대상으로 한 연구에서 여성 호르몬 투여 시 수분과 체액의 저류(retention) 현상이 일관성 있게 나타난 바 있다. 이는 주로 여성 호르몬에 의해 신장의 나트륨 재흡수가 증가하여 나타나는 것으로 여겨진다.¹⁸

약사 Point

- 경구 비스포스포네이트 제제는 상부 위장관 점막을 자극할 수 있으므로 똑바른 자세로 충분한 물(170~230 mL) 과 함께 복용하며 최소 30분간 눕지 않도록 한다. 또한 음식물 또는 병용 약물에 의해 흡수가 저해될 수 있으므로 아침식사 최소 30분 전 또는 하루 중 어느 때라도 음식물이나 음료수 섭취 전후 최소 2시간 간격을 두고 복용한다.
- 비스포스포네이트 제제는 뼈에 축적되며 장기간 방출되므로 상당한 시간이 지난 후에도 이상반응이 나타날 수 있다. 3~5년 투여 후 필요시 약물 휴지기를 가진다.
- SERM 제제 복용 후 흔하게 안면홍조, 하지통증이 나타날 수 있으며 정맥혈전증의 위험이 약 2~3배 증가할 수 있다. 환자의 상태에 따라 투여를 신중히 결정해야 한다.
- 데노수맵은 ‘리바운드 효과’가 있어 약제 중단 후 골밀도가 감소하고 골절 위험이 증가한다. 잔존 효과가 없으므로 약물 휴지기를 권고하지 않는다.
- 비스포스포네이트 제제와 데노수맵 등 골흡수억제제는 저칼슘혈증, 악골괴사 등을 유발할 수 있다. 악골괴사 발생률은 매우 낮지만 발생 가능성에 대해 인지할 필요가 있으며 치아 및 구강에서 나타나는 증상을 면밀히 모니터링 할 필요가 있다. 악골괴사 증상으로는 발치 또는 구강 수술 후 치유 지연, 통증, 연조직 감염, 부종, 무감각, 감각 이상, 뼈 노출 등이 있으며 예방을 위해 구강 내 청결을 유지하고 금주, 금연을 하도록 한다.

참고문헌

1. “초고령화사회 건강선순환 구축 위한 골다공증 정책 과제’발간”, e-의료정보, 2020년 10월 7일 수정, 2022년 2월 25일 접속, <http://www.kmedinfo.co.kr/news/articleView.html?idxno=63811>
2. 공성혜. (2020.10). 골다공증 최신 진료지침 및 안전성 관련 약제 가이드라인. 2020년도 환자안전약물관리본부 심포지엄. 대한약사회 환자안전약물관리본부. 서울.
3. 대한골다공증학회. (2021). 2021 골절을 동반한 골다공증의 진료지침. 서울: 동 학회.
4. “Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women Guideline Resources”, Endocrine Society, last modified Feb 17, 2020, accessed Feb 25, 2022, <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/osteoporosis-in-postmenopausal-women>
5. Rizzoli, R., Branco, J., Brandi, M.-L., Boonen, S., Bruyère, O., Cacoub, P., ... Reginster, J.-Y. (2014). Management of osteoporosis of the oldest old. *Osteoporosis International*, 25(11), 2507 - 2529. doi:10.1007/s00198-014-2755-9

6. "드로닐정35mg", 약학정보원, 2022년 2월 25일 접속, https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11AKP08A0286
7. Watts, N. B., & Diab, D. L. (2010). Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(4), 1555 - 1565. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1947>
8. 대한골다공증학회. (2021). 2021 골절을 동반한 골다공증의 진료지침. 서울: 동 학회.
9. 대한약사회 지역의약품안전센터. (2020.10). 골다공증 치료 의약품 이상사례 보고 현황. 2020년도 환자안전약물관리본부 심포지엄. 대한약사회 환자안전약물관리본부. 서울.
10. Papapetrou P. D. (2009). Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens, Greece)*, 8(2), 96 - 110. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1226>
11. Bock, O., Boerst, H., Thomasius, F. E., Degner, C., Stephan-Oelkers, M., Valentine, S. M., & Felsenberg, D. (2007). Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 7(2), 144 - 148.
12. Badayan, I., & Cudkowicz, M. E. (2009). Profound muscle weakness and pain after one dose of actonel. *Case reports in medicine*, 693014. <https://doi.org/10.1155/2009/693014>
13. Victor M. Badner, et al. (2012). Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis. *Am Fam Physician*. Jun 15;85(12):1134-1141.
14. "Dental Management of Patients Prescribed Bisphosphonates - Clinical Guidance", NHS England, last modified Jan 2015, accessed Feb 25, 2022, <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2015/03/bisphosphonates-guidelines-2015.pdf>
15. 대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한골다공증학회, 대한구강악안면외과학회. (2009). 비스포스포네이트와 연관된 약골(턱뼈)괴사. 서울: 동학회
16. American Dental Association Council on Scientific Affairs (2006). Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *Journal of the American Dental Association*, 137(8), 1144 - 1150. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0355>
17. "라본디캡슐", 약학정보원, 2022년 2월 25일 접속, https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=2017040300026
18. Stachenfeld N. S. (2008). Sex hormone effects on body fluid regulation. *Exercise and sport sciences reviews*, 36(3), 152 - 159. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e31817be928>

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
