

Correspondence to:

Sun-Young Jung
College of Pharmacy, Chung-Ang
University, 84 Heukseok-ro,
Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea
Tel: +82-2-820-5678
Fax: +82-2-816-7338
E-mail: jsyoung@cau.ac.kr

Received: February 7, 2024

Revised: March 12, 2024

Accepted: March 14, 2024

Identifying Factors Associated with Spontaneous Reporting of Statin-Associated Muscle Symptoms Using Machine Learning-Based Cluster Analysis

Jeong-Yeon Kim, Sewon Park, Min-Taek Lee, Seung-Hun You,
Ju Won Lee, Dal Ri Nam and Sun-Young Jung

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul, Korea

스타틴 관련 근육이상반응 보고와 관련된 요인 식별을 위한 머신러닝 기반 클러스터링 분석

김정연, 박세원, 이민택, 유승훈, 이주원, 남달리, 정선영
중앙대학교 약학대학

Abstract

Objective: We aimed to identify factors associated with adverse event (AE) reports in statin-associated muscle symptoms (SAMS) using hierarchical clustering of patients in the Korea Institute of Drug Safety and Risk Management - Korea Adverse Event Reporting System database (KIDS-KAERS DB) (2105A0027). **Methods:** To explore the characteristics and risk factors of SAMS reports, we analysed the KIDS-KAERS DB from 2016 to 2020. We included reports with a causality category level of “possible” or higher. Hierarchical clustering analysis was used to identify distinctive patterns within the dataset, with a particular focus on variables such as sex, age, statin type, contraindicated drugs and concomitant drugs. The reporting characteristics were described according to the cluster. **Results:** Four clusters of AE reports were distinguished by hierarchical clustering: atorvastatin- and rosuvastatin-associated AE (cluster 1), pitavastatin- and simvastatin-associated AE (cluster 2), rosuvastatin-associated AE (cluster 3), and atorvastatin-associated AE (cluster 4). Cluster 1 had a relatively higher proportion of men (57 cases, 50.9%) and a higher mean age (64.8 years) than the other clusters. Concomitant drug use was more common in cluster 1 (56 cases, 50.0%) than in other clusters (33.5%–46.2%), and all serious AEs were observed in cluster 1. **Conclusion:** Using hierarchical clustering, we found four distinct clusters based on SAMS report characteristics. Our findings further emphasize that patients prescribed statins, especially elderly male patients taking rosuvastatin and atorvastatin concomitantly with other medications, should be closely monitored for the development of rhabdomyolysis. (PeRM 2024;16:29-39)

Key Words: Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Adverse drug reactions; Cluster analysis

Copyright © Korean Society for
Pharmacoepidemiology and Risk
Management



This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

이상지질혈증은 죽상경화성 혈관질환의 주요 원인으로, 뇌졸중, 심근경색 등 심각한 질환을 유발할 수 있다. 우리나라 성인 인구의 약 40%가 이상지질혈증을 가지고 있으며, 그 중 약 40%가 약물 치료를 받고 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소 억제제인 스타틴(statin)은 이상지질혈증 치료에 가장 먼저 권장되고 있는 약물로, 콜레스테롤의 합성을 억제하여 LDL-콜레스테롤을 낮추고, 심혈관질환 위험을 예방하는 데 널리 사용되고 있다.²⁾

스타틴은 심혈관질환의 위험을 감소시키는 데 효과적이지만, 이상사례에 대한 우려가 있다. 스타틴 관련 근육 증상(statin-associated muscle symptoms, SAMS)은 가장 많이 알려진 이상사례 중 하나로,³⁻⁶⁾ 무증상의 혈청 크레아틴키나아제(creatine kinase) 증가부터 근육통(myalgia), 근육염(myositis), 근육괴사(myonecrosis)와 같은 증상을 유발할 수 있다.⁷⁾ 가장 심한 형태인 횡문근융해증은 정상인 상한치의 10배 이상 크레아틴키나아제의 상승을 동반하는 근육염이 있으면서 갈색뇨나 미오글로빈뇨(myoglobainuria)를 동반한 경우를 말한다.⁸⁾ SAMS의 발생률은 임상 시험에서 약 1%-5%, 관찰 연구에서는 최대 25%에 달하는 것으로 나타난 바 있으며⁷⁾ 스타틴 치료를 중단하는 주요 원인 중 하나로 보고되고 있다.

SAMS의 위험 인자로는 연령, 성별, 스타틴 용량, 치료 기간, 약물 상호작용 등이 알려져 있다.⁹⁻¹²⁾ 특히, 약물 간 상호작용으로 인한 SAMS는 관련 이상사례 위험을 증가시킬 수 있다.¹³⁾ 1990년 1월부터 2002년 3월까지 FDA의 스타틴 관련 후향적 연구에서는 횡문근융해증 보고가 3,339건 확인되었으며, 그 중 50%는 약물 간 상호작용과 관련 있었다.³⁾ 우리나라 Drug Utilization Review (DUR) 시스템에서는 근육병증 및 횡문근융해증을 유발할 수 있는 약물과 스타틴의 병용 투여를 금기하고 있다.¹⁴⁾ 하지만, 국내 국민건강보험공단의 2009년 표본코호트 연구에 따르면 스타틴 복용 환자 중 2.8%가 금기 약물과 함께 복용하고 있는 것으로 나타났다.¹⁵⁾

국내 스타틴 사용 후 약물 병용으로 인한 SAMS 발생 양상에 대해서, 병용금기약물 중심의 실마리정보 분석 연구가 발표된 바 있으나,¹⁶⁾ 병용금기약물로 지정되지 않은 모든 약물을 포함한 이상반응 양상에 대한 연구는 부족하였다. 클러스터 분석(cluster analysis)은 다양한 변수를 고려하여 유사한 특성을 가진 환자 그룹을 파악하는 통계적 기법이다. 약물 병용 변수를 포함한 클러스터 분석을 통해 특정 클러스터에서 SAMS 발생과 관련된 보고건의 특성을 식별할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 국내 스타틴 사용 후의 SAMS 보고건을 대상으로 이상사례 보고서 내의 환자 및 약물 특성을 동시에 고려하여 특성별로 분류하고, 이를 통해 SAMS 예방 전략 수립에 기여하고자 하였다. 이를 위해 2016년부터 2020년까지의 기간 동안 한국의약품안전관리원(The Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, KIDS)의 의약품부작용보고 시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)을 통해 수집한 의약품부작용보고 원시자료(KIDS-KAERS Database, KIDS-KAERS DB)를 활용하여 머신러닝 기반 클러스터 분석을 수행하여 다변수 데이터에서 유사한 특성을 가진 클러스터를 형성하고, 각 클러스터의 SAMS 환자에 대한 특징 및 보고건의 특성을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 자료원

2016년 1월부터 2020년 12월까지 5년 동안 수집된 KIDS-KAERS DB (2105A0027)를 바탕으로 의약품 부작용 양상을 조사하였다. KAERS는 부작용 보고 및 관리를 위한 시스템으로, 국내 최대규모의 자발적 부작용 보고를 포함하고 있으며 지속적으로 업데이트가 되고 있다. KIDS-KAERS DB는 의약품의

ATC 코드(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)와 WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 중 대표 용어(Preferred Term, PT)를 사용하여 코드화된 자료를 포함하고 있으며,¹⁷⁾ 사망 또는 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원 연장, 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하, 선천적 기형 또는 이상, 그 밖의 의학적으로 중요한 상황과 같은 중대한 이상사례 정보를 제공한다.

2. 연구 대상 약물 및 이상사례 선정

연구 대상 약물은 심바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴의 ATC 코드로 정의하였다(Table 1). 하나의 보고서에 하나 이상의 이상사례 및 약물이 포함될 수 있으며, 각 보고서당 하나 이상의 이상반응-약물 조합이 나타날 수 있다. 관심 이상사례는 근육병증으로 정의하였으며, KIDS-KAERS DB에 보고된 이상사례 중에서 관심 이상사례가 포함된 보고건의 약물을 연구 대상으로 포함하였다. SAMS 보고건을 확인하기 위해 Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) queries (SMQs) 용어 중 'Rhabdomyolysis/myopathy'에 해당하는 이상사례를 확인한 후 WHO-ART의 PT 용어와 매핑하는 작업을 수행하였다.

3. 데이터 전처리 및 통계분석

본 연구에서는 한국의 의약품 이상사례 보고 시스템인 KIDS-KAERS DB를 통해 수집된 개별이상사례 보고 (Individual Case Safety Reports, ICSRs)를 분석하였다. 약물이상반응의 발생은 WHO-UMC 인과성 평가 기준¹⁸⁾에 따라 '가능함(possible)' 이상인 경우에만 포함되었다. 중복으로 보고된 보고건을 제거하기 위해 마지막 추적보고서를 기준으로 분석하였으며, 무효화된 보고, 부작용명 누락, 중복 보고된 경우는 제외하였다. 병용약물이 포함된 보고건에 대해서는 약물 상호작용이 기여한 정도를 파악하기 위하여 국내 사용 상 주의사항, Micromedex 등에 포함되어 있는지 확인하였다. 두 명의 연구자가 독립적으로 약물 간 상호 작용(drug-drug interaction), 중증도(severity), 문서화 여부(documentation) 사례를 교차 검토하였다. 스타틴과 금기 약물의 병용 사용에 대해서는 국내 DUR 기준을 기반으로 Micromedex를 통해 비교하였다. Micromedex는 FDA에서 승인한 처방약에 관한 정보를 제공하는 증거 기반 약물 정보 데이터베이스로, 약물 사용, 복용량, 안전성 등의 종합적인 정보를 제공한다.

클러스터 분석은 클러스터의 형태와 사용되는 유사도(similarity) 혹은 비유사도(dissimilarity)의 척도에 따라 다양한 방법론이 존재한다. 본 연구에서는 SAMS 환자의 특성을 파악하기 위해 클러스터 간 유사성을 시각적으로 확인할 수 있는 계층적 클러스터링 분석(hierarchical clustering analysis)을 활용하였다.¹⁹⁾ 계층적 클러스터링 분석은 변수 간 유사성을 기반으로 데이터를 계층적으로 분류하는 방법이며, 시각적 트리 구조를 통해 클러스터 간 관계를 파악하는데 유용하다. ICSRs에 포함된 변수들을 활용하여 R의 pvclust 패키지 내 Ward 연결법을 기반으로 계층적 트리 모델을 구축하였다.^{20,21)} Ward 연결법은 두 클러스터 간의 유사성을 각 클러스터의 오차 제곱 합의 증가에 기반하여 측정하는 방법으로, 오차 제곱 합의 증가를 최소화하면서 클러스터링을 생성한다. 모델에 포함된 변수는 성별, 연령, 스타틴 유형, 병용약물, 금기 약물, 원 보고자 정보(의사, 약사, 기타 의료 전문가, 소비자, 변호사), 중대한 이상사례 정보(사망 등)였다. 모델에 포함된 변수가 범주형(category) 변수일 경우 0과 1의 숫자형태로 변환하는 더미 변수화를 진행했다. 성별의 경우 20세 단위로 범주화하여 분석에 포함하였다. 이러한 계층적 구조는 덴드로그램으로 시각화하여 제시하였다. 덴드로그램은 트리 형태의 구조이며, 각 개체 간 덴드로그램의 높이는 관측치 간의 거리이다. 최적의 클러스터 수를 결정하기 위해 실루엣 계수(Silhouette coefficient)와 모델 해석성을 활용했다. 실루엣 계수는 각 클러스터의 내부 응집도와 외부 분리도를 나타내는 지표로, -1에서 1 사이 값을 가진다. 값이 1에 가까울수록 클러스터 구분이 명확함을 나타낸다. 모델의 해석 가능성을 평가하기 위해 다음 조건을 고려하였다: (1) 각 클러스터는 다른 클러스터와 구별 가능해야 하며, (2) 각 클러스터가 의미 있는 특성을 가져

Table 1 List of statin in study

ATC code	Substance name
C10AA05	Atorvastatin
C10BX08	Atorvastatin and acetylsalicylic acid
C10BX03	Atorvastatin and amlodipine
C10BA05	Atorvastatin and ezetimibe
C10BA08	Atorvastatin and omega-3 fatty acids
C10BX15	Atorvastatin and perindopril
C10BX12	Atorvastatin, acetylsalicylic acid and perindopril
C10BX06	Atorvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril
C10BX11	Atorvastatin, amlodipine and perindopril
C10BX18	Atorvastatin, amlodipine and ramipril
C10AA06	Cerivastatin
C10AA04	Fluvastatin
C10AA02	Lovastatin
C10BA01	Lovastatin and nicotinic acid
C10AA08	Pitavastatin
C10AA03	Pravastatin
C10BX02	Pravastatin and acetylsalicylic acid
C10BA11	Pravastatin and ezetimibe
C10BA03	Pravastatin and fenofibrate
C10BA12	Pravastatin, ezetimibe and fenofibrate
C10AA07	Rosuvastatin
C10BX05	Rosuvastatin and acetylsalicylic acid
C10BX09	Rosuvastatin and amlodipine
C10BA06	Rosuvastatin and ezetimibe
C10BA09	Rosuvastatin and fenofibrate
C10BX16	Rosuvastatin and fimasartan
C10BA07	Rosuvastatin and omega-3 fatty acids
C10BX17	Rosuvastatin and ramipril
C10BX10	Rosuvastatin and valsartan
C10BX07	Rosuvastatin, amlodipine and lisinopril
C10BX14	Rosuvastatin, amlodipine and perindopril
C10BX13	Rosuvastatin, perindopril and indapamide
C10AA01	Simvastatin
C10BX01	Simvastatin and acetylsalicylic acid
C10BA02	Simvastatin and ezetimibe
C10BA04	Simvastatin and fenofibrate
C10BX04	Simvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.

야 한다. 본 연구에서는 덴드로그램 시각화, 실루엣 계수를 종합적으로 비교하고, 모델의 해석성을 고려하여 최종적으로 클러스터 수를 4개로 설정하였다.

각 클러스터별 환자들의 보고 특성에 따라 환자 기본 정보(성별, 연령), 보고 정보(보고 연도, 원보고자, 보고 유형), 중대한 이상사례 정보, 스타틴 유형 및 병용약물, 병용 금기 약물 조합에 대한 빈도를 산출하였다. 각

클러스터의 차이를 비교하기 위해 범주형 변수에 대한 카이제곱 검정을 활용하였다. 산출된 p-value는 두 그룹 간의 차이에 대한 유의수준을 나타내며, 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 본 연구에서는 SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)를 이용하여 자료를 구축하고 통계분석을 실시하였으며, R의 pvclust 패키지를 이용하여 계층적 클러스터링 분석을 수행하였다.

결과

2016년부터 2020년까지 KIDS-KAERS DB에 보고된 이상사례 보고건은 1,602,109건이었으며, 이 중 추적보고가 이루어진 경우 마지막 보고서가 아닌 38,581건, 보고 오류로 인한 2,640건을 제외하여 분석 대상 보고건은 1,560,888건이다. 이 중 주요 분석 대상인 SAMS가 포함된 보고건은 1,903건이었다(Fig. 1).

총 1,903건의 보고건 중 남성은 791건(41.6%), 여성은 1,112건(58.4%)으로 여성이 남성보다 높은 빈도로 이상사례를 보고한 것으로 나타났다. 연령대는 18세 이상 65세 미만이 1,243건(65.3%)으로 가장 많았고, 노인(65세 이상)이 655건(34.4%)으로 확인되었다. 보고연도는 2020년에 445건(23.4%)으로 가장 높은 비율로 나타났으며, 연구 기간 동안 보고연도별 보고건은 2019년을 제외하고 증가하는 경향을 보였다. 보고자 유형에서는 약사가 1,083건(56.9%)으로 가장 높은 빈도로 나타났으며, 다음으로 의사 588건(30.9%), 간호사 124건(6.5%) 순이었다. 스타틴 보고에서는 로수바스타틴이 759건(39.9%)으로 가장 많았으며, 이어서 아토르바스타틴이 737건(38.7%), 피타바스타틴이 190건(10.0%) 순으로 나타났다. 중대한 이상사례는 112건(5.9%)으로 입원 또는 입원기간 연장이 79건(4.2%), 사망이 1건(0.1%) 순으로 다빈도 보고되었다.

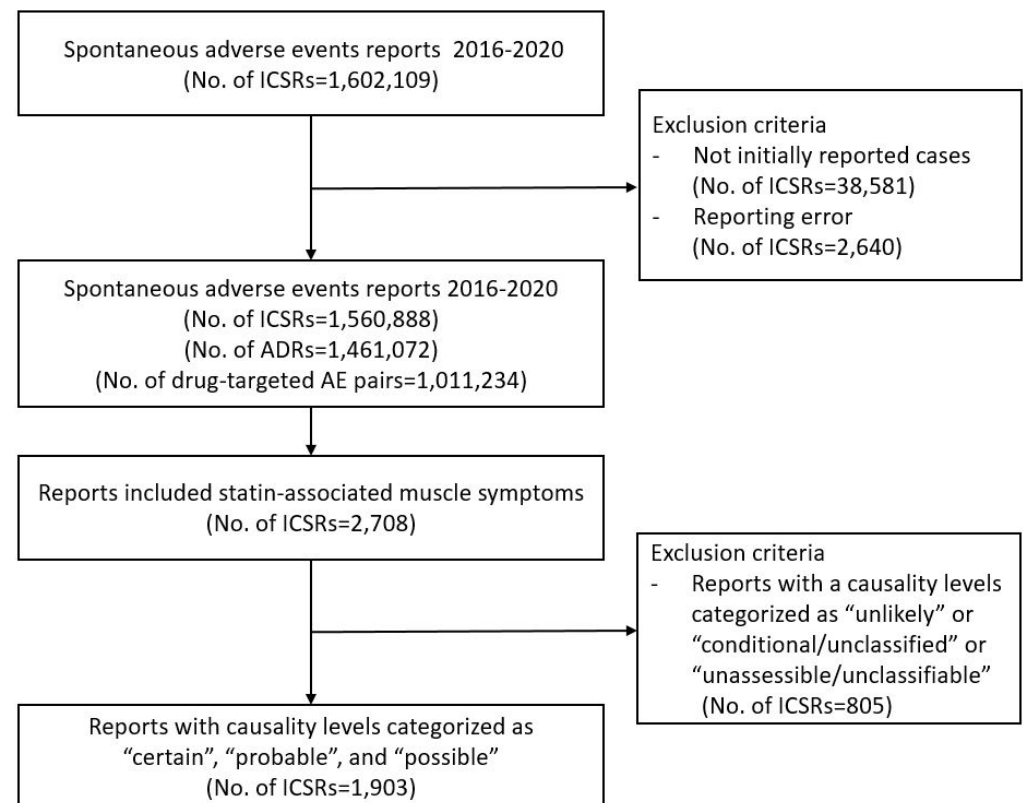


Fig. 1 Flow diagram for selection of individual case safety reports (ICSRs).

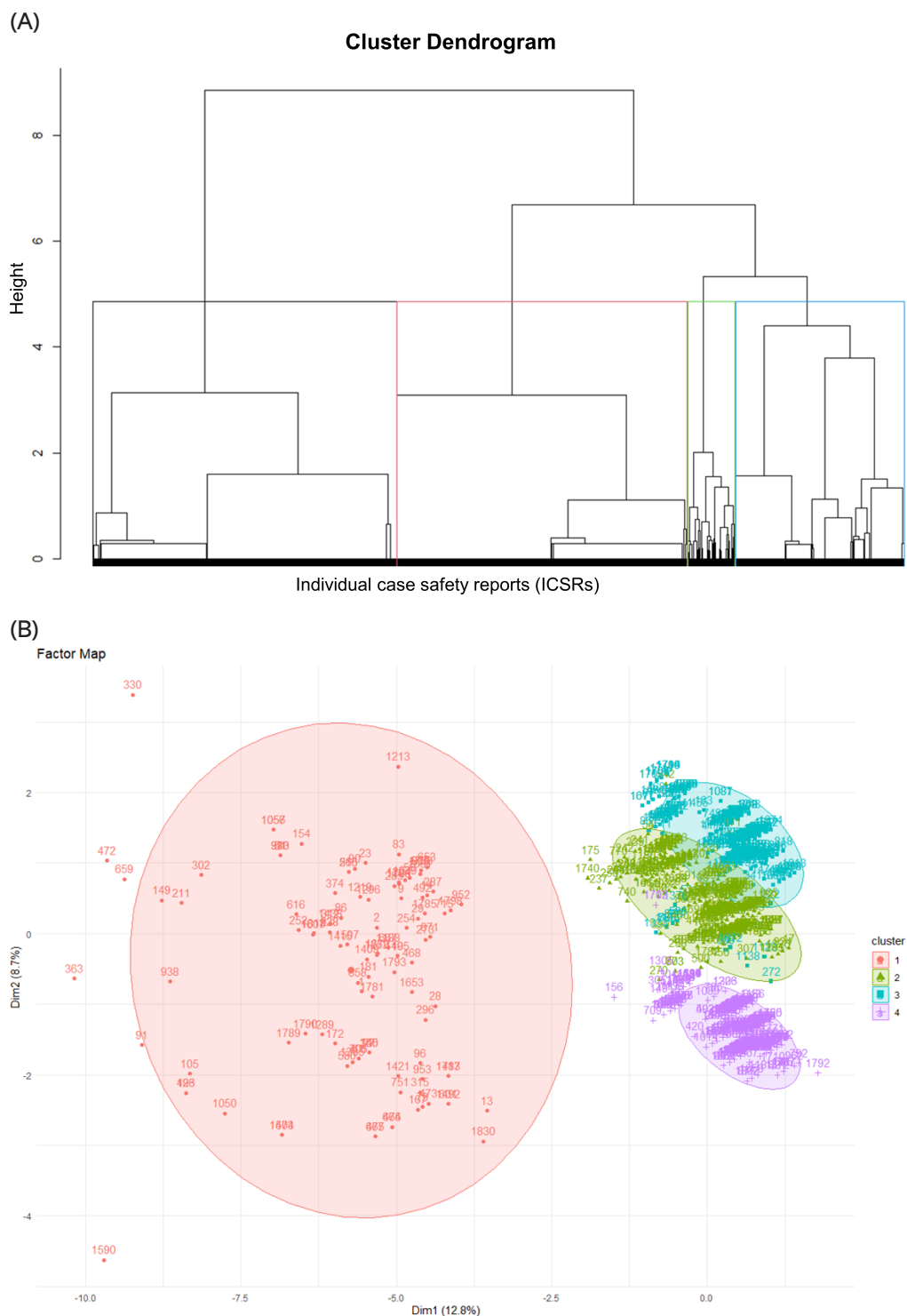


Fig. 2 Dendrogram and hierarchical cluster analysis. (A) Dendrogram generated using Jaccard distance and the Ward, D2 agglomerative method. The bold vertical line indicates the height of fusion into clusters proposed and the x-axis indicates the ICSRs ($n = 1,903$) at the bottom of the dendrogram (leaf nodes). (B) Scatter plot showing the ICSRs. The first 2 dimensions cumulatively accounted for 21.5% of the total variance. We performed a scatter plot showing ICSRs according to the cluster to which the color belongs.

Table 2 Characteristics of ICSRs on statin-associated muscle symptoms by cluster

Characteristic, n (%)	Total (n = 1,903)	Cluster 1 (n = 112)	Cluster 2 (n = 397)	Cluster 3 (n = 712)	Cluster 4 (n = 682)	p-value
	n (%)					
Age						0.0027
0 to < 19 years	5 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	
19 years to < 65 years	1,243 (65.3)	52 (46.4)	270 (68.0)	470 (66.0)	451 (66.1)	
65 years and above	655 (34.4)	60 (53.6)	126 (31.7)	240 (33.7)	229 (33.6)	
Sex						0.1376
Male	791 (41.6)	57 (50.9)	153 (38.5)	297 (41.7)	284 (41.6)	
Reported year						< .0001
2016	306 (16.1)	16 (14.3)	70 (17.6)	92 (12.9)	128 (18.8)	
2017	384 (20.2)	28 (25.0)	76 (19.1)	139 (19.5)	141 (20.7)	
2018	394 (20.7)	28 (25.0)	125 (31.5)	114 (16.0)	127 (18.6)	
2019	374 (19.7)	20 (17.9)	61 (15.4)	164 (23.0)	129 (18.9)	
2020	445 (23.4)	20 (17.9)	65 (16.4)	203 (28.5)	157 (23.0)	
Original reporter						< .0001
Physicians	588 (30.9)	70 (62.5)	150 (37.8)	186 (26.1)	182 (26.7)	
Pharmacist	1,083 (56.9)	18 (16.1)	191 (48.1)	452 (63.5)	422 (61.9)	
Nurses	124 (6.5)	8 (7.1)	25 (6.3)	33 (4.6)	58 (8.5)	
Consumers	35 (1.8)	2 (1.8)	8 (2.0)	16 (2.2)	9 (1.3)	
Others	5 (0.3)	5 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Missing	68 (3.6)	9 (8.0)	23 (5.8)	25 (3.5)	11 (1.6)	
Serious outcome of event						< .0001
Serious adverse event	112 (5.9)	112 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Persistent or significant disability	3 (0.2)	3 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Congenital anomaly	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Life-threatening	2 (0.1)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Death	1 (0.1)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hospitalization/prolongation of hospital stay	79 (4.2)	79 (70.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Other unspecified clinical intervention	43 (2.3)	43 (38.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Report type						< .0001
Spontaneous reporting	1,574 (82.7)	61 (54.5)	278 (70.0)	612 (86.0)	623 (91.3)	
Research (including re-examination)	312 (16.4)	34 (30.4)	119 (30.0)	100 (14.0)	59 (8.7)	
Literature	17 (0.9)	17 (15.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Statin type						
Simvastatin	164 (8.6)	20 (17.9)	144 (36.3)	0 (0)	0 (0)	< .0001
Lovastatin	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	< .0001
Atorvastatin	737 (38.7)	39 (34.8)	2 (0.5)	15 (2.1)	681 (99.9)	< .0001
Rosuvastatin	759 (39.9)	41 (36.6)	4 (1.0)	712 (100.0)	2 (0.3)	< .0001
Pitavastatin	190 (10.0)	7 (6.3)	178 (44.8)	3 (0.4)	2 (0.3)	< .0001
Pravastatin	103 (5.4)	4 (3.6)	99 (24.9)	0 (0)	0 (0)	< .0001
Fluvastatin	11 (0.6)	3 (2.7)	8 (2.0)	0 (0)	0 (0)	< .0001
Concomitant drug	777 (40.8)	56 (50.0)	133 (33.5)	273 (38.3)	315 (46.2)	< .0001
Contraindication drug	8 (0.4)	2 (1.8)	2 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	0.1301
Atorvastatin-cyclosporine	2 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.3)	
Simvastatin-cyclosporine	3 (0.2)	1 (0.9)	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)	
Rosuvastatin-cyclosporine	3 (0.2)	1 (0.9)	0 (0)	2 (0.3)	0 (0)	

ICSRs, individual case safety reports; SD, standard deviation; AE, adverse event.

SAMS 보고 특성을 기반으로 계층적 클러스터링 분석 결과, 4개의 클러스터를 식별하였다(Fig. 2). SAMS 보고의 관련 요인에 대한 검토를 하고자 클러스터 간 특성 차이를 비교하였을 때, 연령, 보고연도, 원보고자 정보, 중대한 이상사례 정보, 약물 구분에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 2). 클러스터 1은 112건의 보고건으로 이루어져 있으며, 로수바스타틴 41건(36.6%)과 아토르바스타틴 39건(34.8%)과 관련된 이상사례를 포함하고 있다. 클러스터 1은 남성 환자 비율이 50.9%로, 다른 클러스터보다 높은 비율로 나타나는 경향이었으나 통계적인 유의성을 보이지는 않았다. 클러스터 1의 평균 연령은 다른 클러스터보다 유의하게 높았으며, 각각 64.8, 60.8, 59.5, 60.1세였다. 클러스터 1에 속한 모든 보고건은 중대사례로 분류되었다. 클러스터 1은 다른 클러스터와 비교했을 때 의사의 보고 비율이 더 높았으며(62.5%, 70건), 병용약물의 사용이 다른 클러스터보다 유의하게 높았다(각각 50.0%, 33.5%, 38.3%, 46.2%). 스타틴 종류별 분포를 살펴보면, 클러스터 2는 397건으로 주로 피타바스타틴 178건(44.8%), 심바스타틴 144건(36.3%), 프라바스타틴 99건(25.0%)으로 구성되었다. 클러스터 2의 2018년 보고건은 125건(31.5%)으로 다른 보고연도에 비해 가장 높은 비율로 보고되었다. 클러스터 3은 712건으로 이루어져 있으며, 주로 로수바스타틴 712건(100.0%)으로 구성되어 있다. 클러스터 3은 18세 이상 65세 미만 환자가 470건(66.1%)으로 가장 많았으며, 보고자 유형별로는 약사의 보고건이 452건(63.5%)이 가장 많았고, 의사의 보고건 186건(26.2%)이 뒤를 이었다. 클러스터 4는 682건으로 구성되어 있으며, 대부분 아토르바스타틴 681건(99.9%)이었다. 클러스터 4는 성인 환자가 451건(66.1%)으로 나타났으며, 아토르바스타틴과 사이클로스포린의 금기약물 조합에서 부작용 보고 2건(0.3%)이 나타났다.

ICSRs 내 이상사례의 클러스터별 PT별 상위 20개 다빈도 이상사례 분석 결과를 살펴보면, 근육통

Table 3 Top 20 frequently reported AEs by cluster grouped by WHO-ART PT terms

PT, n (%)	Total (n = 1,903)	Cluster 1 (n = 112)	Cluster 2 (n = 397)	Cluster 3 (n = 712)	Cluster 4 (n = 682)
	n (%)				
Myalgia	1,498 (78.7)	17 (15.2)	296 (74.6)	614 (86.2)	571 (83.7)
Creatine phosphokinase increased	105 (5.5)	18 (16.1)	47 (11.8)	20 (2.8)	20 (2.9)
Azotaemia	77 (4.1)	25 (22.3)	19 (4.8)	14 (2.0)	19 (2.8)
Muscle weakness	73 (3.8)	5 (4.5)	13 (3.3)	24 (3.4)	31 (4.6)
Rhabdomyolysis	54 (2.8)	31 (27.7)	2 (0.5)	9 (1.3)	12 (1.8)
Headache	43 (2.3)	3 (2.7)	10 (2.5)	21 (3.0)	9 (1.3)
Fatigue	40 (2.1)	2 (1.8)	7 (1.8)	16 (2.3)	15 (2.2)
Arthralgia	38 (2.0)	0 (0)	8 (2.0)	13 (1.8)	17 (2.5)
Asthenia	35 (1.8)	6 (5.4)	4 (1.0)	16 (2.3)	9 (1.3)
Renal function abnormal	32 (1.7)	6 (5.4)	7 (1.8)	10 (1.4)	9 (1.3)
Dyspepsia	31 (1.6)	2 (1.8)	3 (0.8)	15 (2.1)	11 (1.6)
Dizziness	29 (1.5)	2 (1.8)	5 (1.3)	15 (2.1)	7 (1.0)
Myopathy	27 (1.4)	5 (4.5)	6 (1.5)	5 (0.7)	11 (1.6)
Renal failure acute	22 (1.2)	18 (16.1)	0 (0)	2 (0.3)	2 (0.3)
Urine abnormal	22 (1.2)	0 (0)	2 (0.5)	11 (1.5)	9 (1.3)
Nausea	21 (1.1)	4 (3.6)	5 (1.3)	8 (1.1)	4 (0.6)
Diarrhoea	20 (1.1)	2 (1.8)	1 (0.3)	8 (1.1)	9 (1.3)
Paraesthesia	19 (1.0)	0 (0)	2 (0.5)	8 (1.1)	9 (1.3)
Fever	16 (0.8)	3 (2.7)	5 (1.3)	6 (0.8)	2 (0.3)
Anorexia	15 (0.8)	3 (2.7)	2 (0.5)	6 (0.8)	4 (0.6)

WHO-ART, WHO adverse reaction terminology; PT, preferred term.

(myalgia)이 전체 이상사례 중 78.7%로 가장 높은 비율을 차지했다. 순차적으로 크레아틴 포스포키나제 증가(creatine phosphokinase increased)가 5.5%, 질소혈증(azotaemia)이 4.1%, 근육 쇠약(muscle weakness)이 3.8%, 횡문근융해증(rhabdomyolysis)이 3.8%로 나타났다. 클러스터별 분석 결과에서는 클러스터 1에서 횡문근융해증이 27.7%로 가장 높은 비율을 보였으며, 클러스터 1을 제외한 클러스터에서는 각각 근육통이 74.6%, 86.2%, 83.7%로 가장 높은 비율로 확인되었다(Table 3).

고찰

본 연구는 한국의 KAERS에 자발적으로 보고된 스타틴과 관련된 근육병증의 이상사례를 분석하여, SAMS 환자에 대한 특징 및 보고건의 특성을 탐색하고자 하였다. 성별, 연령, 스타틴 유형, 금기 약물, 병용약물의 변수를 사용하여 계층적 클러스터링 분석을 수행한 결과, 4개의 클러스터를 식별하였다. 이 중 노인 남성이 많은 클러스터에서 스타틴과 관련된 근육병증의 보고 경향이 높게 나타났다. 이러한 결과는 노인 남성에서 스타틴의 사용과 관련된 근육 증상에 대한 위험도 평가의 후속연구 및 주의 깊은 모니터링의 필요성을 시사한다.

본 연구는 SAMS 보고 특성을 기반으로 계층적 클러스터링 분석을 통해 4개의 뚜렷한 클러스터를 식별하였다. 클러스터 1은 남성 환자의 비율이 높게 나타났으며(50.9%), 횡문근융해증이 가장 높은 비율(26.7%)로 보고되었다. 이러한 결과를 토대로, 성별에 따른 SAMS 차이의 가능성에 대한 가설을 제기할 수 있다. 한 무작위배정임상시험에서 스타틴 관련 횡문근융해증 사례의 약 60%가 약물 간 상호작용과 관련이 있었다는 보고를 하기도 하였다.²²⁾ 또한, WHO 약물감시 데이터베이스인 VigiBase를 활용한 연구에서 횡문근융해증과 연령(≥ 75 세), 성별(남성) 및 약물 상호작용과의 연관성을 발견한 연구결과가 보고되어 본 연구결과와 유사하였다.²³⁾ 스타틴을 처방 시 다른 약물과 병용으로 복용하는 노인 및 남성에서 잠재적인 약물 간 상호작용을 더욱 주의깊게 고려할 필요성을 시사하며, 이러한 가설을 토대로 고위험군을 평가하는 약물역학적 후속연구가 필요하다.

본 연구에서 활용한 클러스터링 방법은 다양한 변수(성별, 연령, 스타틴 유형, 병용약물, 금기 약물, 원보고자 정보, 중대한 이상사례 정보)를 고려하여 머신러닝을 기반으로 한 계층적 클러스터링 방법론이다. 이를 통해 SAMS 환자들을 특성에 따라 클러스터로 그룹화하여, SAMS 보고건에 노인 남성과 같은 특성이 다빈도로 분포함을 확인하였으며, 이는 SAMS 예방 및 치료 전략 수립에 유용한 정보를 제공한다. 계층적 클러스터링은 데이터 분석에 유용한 도구이지만, 거리 측정 지표와 연결 방법 선택에 따라 민감하다. 최적의 클러스터 수를 결정하기 위해서는 객관적인 기준이 없으며, 덴드로그램과 도메인 지식을 기반으로 주관적인 해석이 필요하다.²⁴⁾ 계층적 클러스터링 결과를 해석할 때는 이러한 한계점을 명확히 인지하고, 주의를 기울여야 한다. 본 연구에서는 병용약물, 금기약물 및 중대사례 정보의 포함 여부에 따라 클러스터 수 결정을 위한 분석을 수행하였다. 실루엣 계수 분석 결과, 클러스터 수가 1개에서 4개까지 증가할 때까지는 실루엣 계수가 일정 수준 이상 증가하나 5개 이상의 클러스터에서는 증가폭이 크지 않았다. 또한 시각화를 통한 비교 방법으로서, 클러스터의 계층적 구조를 파악하는 덴드로그램과, 각 클러스터 그룹 간의 유사성과 차이를 파악하는 산점도를 비교 검토하였다. 실루엣 계수와 덴드로그램 및 산점도 시각화, 모델의 해석성을 종합적으로 고려하여 최종적으로 4개의 클러스터로 설정하였다.

스타틴 약물 성분별 특성을 중심으로 클러스터를 비교해 보면, 클러스터 2는 주로 피타바스타틴과 심바스타틴으로 구성되었으며, 클러스터 3은 로수바스타틴, 클러스터 4는 아토르바스타틴으로 구성되었다. 모든 중대한 이상사례는 로수바스타틴과 아토르바스타틴을 대부분 포함하고 있는 클러스터 1에서 나타났다. 영국의 일차진료연구데이터베이스(General Practice Research Database, GPRD) 연구에서 로수바스타틴

이 심바스타틴에 비하여 횡문근융해증의 오즈비가 유의하게 증가하였다는 보고를 한 바 있으나,²⁵⁾ 미국 건강보험자료 기반의 코호트 내 환자-대조군 연구에서는 스타틴의 종류에 따른 횡문근융해증의 위험도에 유의한 차이가 나타나지 않았다.²⁶⁾ 연구 결과의 차이는 로수바스타틴과 아토르바스타틴이 일반적으로 많이 처방되어 자발적 부작용 보고가 더 많았기 때문일 수 있어, 본 연구결과로 스타틴 약물 간 위험도에 대한 결론을 내리기에 한계가 있으나, 스타틴 약물 간 SAMS의 차이의 가능성이 제기되고 있으며, 지속적인 후속연구가 필요하다.²⁷⁾ 스타틴 처방 시에는 환자의 개인적 특성뿐만 아니라 약물 복용량, 복용 기간, 기존 질환 등을 종합적으로 고려하여 적절한 스타틴을 선택하는 것이 중요하다. 또한, 처방 후에는 근육 관련 이상사례의 징후와 증상을 지속적으로 모니터링하여 조기에 대응할 수 있도록 하는 것이 필요하다.

본 연구는 국내에서 자발적으로 보고된 이상사례 자료를 활용한 계층적 클러스터링을 통해 SAMS 환자에서 환자에 대한 특징 및 관련 요인을 확인했다는 점에서 의의가 있다. 계층적 클러스터링은 유전자 및 단백질 서열의 특성을 포함한 생물학적 데이터 분석 영역에 일반적으로 적용되었으나²⁸⁾ 약물의 안전성에 관한 연구는 상대적으로 드물었다. 특히, 본 연구는 SAMS 관련 약물이상반응 패턴을 파악하기 위해 계층적 클러스터링을 적용한 최초의 연구이다. 계층적 클러스터링을 통해 직접적으로 파악하기 어려운 데이터 내의 패턴을 계층 구조로 이해하고 식별하였다는 강점을 가진다. 따라서 본 연구의 결과는 SAMS에 초점을 맞춘 병용약물 관련 추가 연구의 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

그러나 본 연구는 몇 가지 한계점을 고려하여 해석되어야 한다. 첫째, ICSRs은 자발보고 특성상 과소보고 가능성이 있으며, 대부분의 보고자가 보건의료전문가들로서 이루어져 있어 편향(reporting bias)이 발생할 수 있다. 이는 약물 관련 이상사례 관리에 대한 접근성과 전문성 때문일 수 있다.²⁹⁾ SAMS 및 기타 약물이상반응에 대한 약물감시 모니터링을 위해 보고자들의 인식 및 보고 개선이 필요할 것이다. 둘째, 관심 약물 노출의 분모에 대한 정보가 부재하므로 발생률을 정량화할 수 없으며,³⁰⁾ 명확한 연관성을 제공할 수 없으므로 코호트 또는 환자-대조군 연구를 통한 시판 후 안전성 평가 수행이 필요하다. 셋째, 본 연구에서 관심 있는 약물은 국내에서 시판되는 스타틴 7종류로 제한하였기 때문에 근육 증상 관련 모든 스타틴 및 병용약물의 잠재적인 약물이상반응 여부는 파악할 수 없으며, 스타틴과 SAMS 간의 인과관계를 파악하는 추가 연구 수행이 필요하다.

결론

본 연구는 SAMS와 관련된 자발적인 이상사례 클러스터를 파악하고 관련 보고의 특성을 확인하였다. 보고된 이상사례는 주로 근육통, 근육 약화, 혈중 크레아티키나아제 수치 상승 등이었으며, 특히 노인 남성 중 스타틴을 복용하는 환자에서 횡문근융해증과 같은 중대한 이상사례가 보고되었다. 이러한 결과는 SAMS의 실사용 기반 안전성 프로파일을 제공하며, 특히 노인 남성들 중 스타틴을 복용하는 환자들에서 주의 깊은 모니터링이 필요하다는 점을 시사한다. 보건의료전문가들은 스타틴 처방을 받은 환자에서 최적의 치료 효과를 얻을 수 있도록 스타틴과 병용약물에 대한 잠재적인 약물 상호작용 가능성을 고려하고, 이로 인한 이상반응을 예방하기 위해 주의를 기울여야 한다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 재정적인 상충이 없다.

References

1. Jin ES, Shim JS, Kim SE, et al. Dyslipidemia fact sheet in South Korea, 2022. *Diabetes Metab J*

- 2023;47:632-42.
2. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:517-26.
3. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
4. Tomlinson SS, Mangione KK. Potential adverse effects of statins on muscle. *Phys Ther* 2005;85:459-65.
5. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:e38-e81.
6. Joy TR, Monjed A, Zou GY, et al. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med* 2014;160:301-10.
7. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S58-S71.
8. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.
9. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int J Mol Sci* 2021;22:11687.
10. Pasternak RC, Smith Jr SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
11. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:S52-S60.
12. Nguyen KA, Li L, Lu D, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1099-109.
13. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006;97:S27-S31.
14. Ministry of Food and Drug Safety. Regulations on designation of ingredients contraindicated for concomitant use of drugs (No. 2022-87). December 15, 2022. Available from: <https://url.kr/5bumrc>. Accessed March 13, 2024.
15. Yang BR, Seong JM, Choi NK, et al. Co-medication of statins with contraindicated drugs. *PLoS One* 2015;10:e0125180.
16. Park S, Lee JW, Nam DR, et al. Exploring signals of myopathy associated with statin and contraindicated comedications in the realworld. *Fundam Clin Pharmacol* 2023;38:380-8.
17. Korea Institute of Drug Safety and Risk Management. Guidelines for the use of KIDS-KAERS database (KIDS-KD). September 1, 2023. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/bbs/148>. Accessed March 13, 2024.
18. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. June 5, 2013. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>. Accessed March 13, 2024.
19. Murtagh F, Contreras P. Algorithms for hierarchical clustering: an overview. *WIREs Data Mining Knowl Discov* 2012;2:86-97.
20. Suzuki R, Shimodaira H. P. An R package for assessing the uncertainty in hierarchical clustering. *Bioinform* 2006;22:1540-2.
21. Murtagh F, Legendre P. Ward's hierarchical agglomerative clustering method: which algorithms implement Ward's criterion? *J Classif* 2014;31:274-95.
22. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
23. Montastruc JL. Rhabdomyolysis and statins: a pharmacovigilance comparative study between statins. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89:2636-8.
24. Bouguettaya A, Yu Q, Liu X, et al. Efficient agglomerative hierarchical clustering. *Expert Syst Appl* 2015;42:2785-97.
25. van Staa TP, Carr DF, O'Meara H, et al. Predictors and outcomes of increases in creatine phosphokinase concentrations or rhabdomyolysis risk during statin treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:649-59.
26. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2007;16:352-8.
27. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:757-69.
28. Jonyer I, Cook DJ, Holder LB. Graph-based hierarchical conceptual clustering. *J Mach Learn Res* 2001;2:19-43.
29. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32:19-31.
30. Lee JW, Jung YS, You SH, et al. Patterns of adverse event reporting for long-and short-acting benzodiazepines. *Pharmacoepidemiology and Risk Management* 2023;15:51-61.