

연구보고서

2018-20-032

국민건강보험 자료를 이용한 다제약물(polypharmacy) 복용자의 약물 처방 현황과 기저 질환 및 예후에 관한 연구

장태익 · 김동욱 · 박해용 · 이찬희 · 전은경
박영민 · 박경혜 · 이지은 · 장선미 · 박혜경 · 배세진



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 내과	장태익
공동 연구원: 국민건강보험 일산병원 연구분석팀	김동욱
	박해용
국민건강보험 일산병원 내과	이찬희
국민건강보험 일산병원 약제팀	전은경
국민건강보험 일산병원 가정의학과	박영민
국민건강보험 일산병원 내과	박경혜
국민건강보험 일산병원 신경과	이지은
가천대학교 약학대학	장선미
성균관대학교 약학대학	박혜경
국민건강보험공단 정책연구원	배세진

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2018-1-435

NHIMC-2018-09-013-001

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

머리말

의학 발달로 인간의 수명은 점차 연장되고 있다. 하지만, 이와 더불어 만성 질환을 가진 고령 인구가 급격히 증가하고 이들을 치료하는데 소요되는 경제적 비용 역시 중요한 사회문제로 대두되는 실정이다. 약제 사용은 만성 질환을 가진 노인들의 치료에 가장 중요한 부분이고 복합 질환을 치료하기 위해 더 많은 약제가 처방되는 것은 어쩔 수 없는 일이다. 하지만, 한 개인에 너무 많은 약제를 사용함에 있어 약제간 상호작용이나 약제부작용 등으로 인해 약제가 가진 고유한 “이득”이 오히려 “해”가 되지 않을까 하는 우려가 제기된다. 이런 점에서 불필요하거나 부적절한 처방이 있다면 이를 줄이기 위한 정책 수립이 요구된다.

본 연구는 2012년 기준 65세 이상의 전 국민을 대상으로 정규 처방약제의 개수가 많을수록, 특히 5개 이상의 다제약물을 사용하는 경우 입원 및 사망의 위험이 높음을 밝힌 연구로 다제약물 사용과 장기 예후에 관한 연구로는 국내뿐 아니라 전세계적으로도 가장 많은 대상 환자가 포함된 대규모 코호트연구이다. 본 연구에 따르면 2012년 기준 65세 이상 국내 노령인구의 약 49%에서 1개 이상의 정규약물을 복용 중이었으며, 이 중 47%에서는 5개 이상의 다제약물을 그리고 29%에서는 부적절처방에 노출되어 있었는데 이 들이 입원 및 사망의 높은 위험과 연관된다는 점에서 효과적인 약물 사용의 방안에 대해 논의가 필요함을 시사한다. 비록 현재의 관찰연구만으로는 다제약물 사용을 당장 줄여야 한다거나 약제 사용을 줄이면 환자의 예후가 향상된다는 직접적 근거를 제시하는 데에는 한계가 있겠으나 다제약물 사용과 불량한 예후간의 기전연구나 적절한 약물 사용의 효과를 검증하기 위한 추가적인 간섭 연구 혹은 정책 마련의 근거가 되고 앞으로의 유사연구의 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2019년 5월

국민건강보험공단 일산병원장

일산병원 연구소 소장

김성우
최운정

목차

요약	1
제1장 서론	7
제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	10
제3절 기대되는 효과	11
제2장 연구대상 및 방법	13
제1절 연구 대상	15
제2절 연구 자료	16
제3절 결과변수 및 관심변수	17
제4절 통계학적 분석방법	20
제3장 다제약물 및 부적절처방의 유형분석	23
제1절 연구 대상자들의 일반적 특성	25
제2절 다제약물 및 부적절처방의 유병률	25
제3절 기저질환에 따른 다제약물 처방 빈도	27
제4절 부적절처방의 유형	27
제4장 다제약물과 입원 및 사망의 위험성	29
제1절 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 발생률	31
제2절 다제약물 처방과 입원 및 사망 위험과의 연관성	32
제3절 하위분석 결과	36

목차

제5장 부적절처방과 입원 및 사망의 위험성	39
제1절 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률	41
제2절 부적절처방과 입원 및 사망 위험과의 연관성	42
제6장 다제약물과 부적절처방의 교호작용	43
제1절 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률	45
제2절 다제약물과 부적절처방의 교호작용을 고려한 입원 및 사망 위험도 ..	46
제7장 고찰 및 결론	49
제1절 다제약물과 부적절처방의 사용 현황	51
제2절 다제약물과 부적절처방이 환자 예후에 미치는 영향	53
제3절 다제약물 및 부적절처방 감소를 위한 노력	55
제4절 본 연구의 강점과 제한점	56
제5절 정책 제언	57
제6절 결론	58
참고문헌	59

표목차

<표 2-1> 동반상병에 사용된 ICD-10 코드	16
<표 2-2> 본 연구의 부적절처방에 포함된 노인에서 일반적으로 피해야 할 약물	18
<표 2-3> 본 연구의 부적절처방에 포함된 질환 별 노인에서 피해야 할 약물	19
<표 3-1> 연구 대상자 3,007,620명의 일반적 특성	26
<표 3-2> 기저질환에 따른 다제약물 처방의 빈도	27
<표 3-3> 약제 분류 별 중복 처방의 빈도	28
<표 4-1> 처방약물 개수에 따른 입원 및 사망 발생률	31
<표 4-2> 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 발생률	32
<표 4-3> 처방약물 개수에 따른 입원 및 사망 위험도	33
<표 4-4> 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 위험도	35
<표 5-1> 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률	41
<표 5-2> 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도	42
<표 6-1> 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률	45
<표 6-2> 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도	46

그림목차

[그림 2-1] 연구 대상자 선정의 기준	15
[그림 2-2] 연구 방법의 개요	21
[그림 4-1] 처방약물 개수에 따른 입원 및 사망 위험도	33
[그림 4-2] 처방약물 개수에 따른 입원 위험도	34
[그림 4-3] 처방약물 개수에 따른 사망 위험도	34
[그림 4-4] 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 위험도	35
[그림 4-5] 처방약물 개수에 따른 입원 및 사망 위험도의 하위분석	36
[그림 4-6] 처방약물 개수에 따른 입원 위험도의 하위분석	37
[그림 4-7] 처방약물 개수에 따른 사망 위험도의 하위분석	37
[그림 5-1] 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도	42
[그림 6-1] 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도	47

요 약



요약

1. 연구 배경 및 목적

여러 만성 복합질환을 가진 노인 인구의 증가와 단일질환 가이드라인에 근거한 치료 패턴으로 한 환자에서 처방되는 약제의 수가 점차 증가하고 이로 인한 사회 경제적 부담이 커져가는 것은 이제 전 세계적인 추세이다. 또한, 외국의 여러 관찰 연구에서 처방 약제의 개수가 많을수록, 특히 한 개인에서 5개 이상의 약물이 처방되는 다제약물의 경우 부적절처방이 더욱 빈번하고 이에 따른 약물 부작용이나 입원, 사망의 위험이 높아지는 것으로 보고되었다. 하지만 기존 연구들은 특정 환자만을 대상으로 하였거나, 전체 인구의 일부만을 추출한 표본코호트를 이용한 연구로 전체 인구를 대변하지 못하는 한계가 있었다. 또한 대부분이 단면적 연구 분석만을 시행하여 장기적 예후와의 연관성을 증명하는 데 어려움이 있었으며 다제약물과 발생사건 모두에 영향을 줄 수 있는 동반질환이나 부적절처방에 대한 적절한 보정이 이루어지지 않았던 단점이 있었다. 더구나 우리나라 환자들을 대상으로 다제약물과 부적절처방이 환자의 입원이나 사망에 어떠한 연관관계가 있는지에 대한 연구는 아직 전무한 실정이다.

이에 본 연구에서는 국민건강보험 자료를 이용하여 2012년 1년 동안 하나 이상의 정규약물 처방을 받은 65세 이상의 전 인구를 대상으로 다제약물 사용의 빈도와 이에 따른 부적절처방의 현황을 분석하고 다제약물과 부적절처방이 입원 및 사망에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

2. 연구 방법 및 결과

본 연구는 2012년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지의 1년 동안 외래에서 270일 이상 처방 받은 정규약물이 있으며 입원 없이 생존하였던 안정적인 65세 이상의 전체 노인 환자 3,007,620명을 대상으로 2013년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 평균 4.7년간 추적 관찰한 연구로 정규약물의 개수, 다제약물 (5개 이상의 약물 처방) 및

부적절처방 (2015년 Beers criteria 기준)이 입원 및 사망 위험도에 미치는 영향을 나이, 성별, 거주지역, 및 동반상병을 보정한 Cox 비례위험모형을 이용해 분석하였다.

(1) 다제약물 및 부적절처방의 유병률

전체 대상환자 중 46.6%인 1,401,449명에서 5개 이상의 다제약물을 처방 받았고 29.3%인 658,244명에서 하나 이상의 부적절처방이 포함되었다. 처방 약제 수가 많을수록 부적절처방의 빈도가 높았는데 정규약물의 수가 1~2, 3~4, 5~6, 7~8, 9~10, ≥ 11 인 6그룹의 부적절처방의 빈도는 각각 8.4%, 18.7%, 34.3%, 47.9%, 59.4%, 73.4%였다. 특히 1~4개의 약물을 처방 받은 경우 13.8% (221,558명/1,606,171명)에서 부적절처방이 포함되었으나, 5개 이상의 다제약물을 처방 받은 대상자들의 경우 47.0% (658,244명 /1,401,449명)에서 부적절처방이 포함되었다.

(2) 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망의 위험도

처방약물의 개수와 입원 및 사망의 위험도와는 선형적인 연관관계를 나타내어 처방 약물의 개수가 많을수록 입원 및 사망의 위험이 더 높았다. 처방약물이 1~2개인 대상군을 기준범주로 하였을 때 처방약물이 3~4, 5~6, 7~8, 9~10, ≥ 11 인 범주의 입원 및 사망의 위험도는 나이, 성별, 거주지역 및 동반상병을 보정하여도 5%, 13%, 23%, 32%, 46% 각각 증가하였다. 다제약물 사용도 입원 혹은 사망의 위험을 18%, 입원의 위험을 18%, 사망의 위험은 25% 더 증가시켰다. 이와 같은 선형적 연관성은 나이 (65~69, 70~74, 75~79, ≥ 80 세), 성별 (남자, 여자), 동반상병지수 (0, 1, 2, ≥ 3 점), 및 부적절처방 (유, 무)에 따라 시행한 다양한 하위분석에서도 동일하게 관찰 되었다.

(3) 부적절처방에 따른 입원 및 사망의 위험도

부적절처방은 나이, 성별, 거주지역, 및 동반상병을 보정하여도 부적절처방이 포함되지 않았던 대상군에 비해 입원 및 사망의 위험을 18%, 입원의 위험을 17%, 사망의 위험은 19% 더 높였다. 이와 같은 결과는 다제약물 유무에 관계없이 동일하였다.

3. 결론 및 제언

국민건강보험 자료를 이용하여 하나 이상의 정규약물 처방이 있었던 65세 이상의 전 노인 환자를 대상으로 분석한 본 연구를 통해 국내 노인 환자에서도 다제약물 처방과 부적절처방이 매우 빈번하고 처방 약물의 개수에 따라 부적절처방의 빈도가 비례하여 증가함을 알 수 있었다. 또한, 다제약물 처방과 부적절처방은 나이나 성별, 거주지역이나 동반상병과는 독립적으로 입원과 사망의 높은 위험과 연관되었다. 이와 같은 결과는 국내 노인환자에서 다제약물 및 부적절처방을 줄일 수 있는 정책마련의 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

제 1 장

연구의 배경 및 목적

제 1 절 연구의 배경 및 필요성	9
제 2 절 연구의 목적	10
제 3 절 기대되는 효과	11

제1장 서론

제1절 연구의 배경 및 필요성

의학 기술의 발달과 환경 개선, 의료복지서비스 확대 등으로 인간 수명은 점차 연장되고 있다. 2300년까지 전 세계 인구의 50% 이상이 65세 이상의 노인으로 구성될 것이라는 국제연합의 예상과는 달리 국내 한 연구 보고에 따르면 우리나라에서는 2050년까지 65세 이상의 노년층이 전 인구의 1/3이 넘을 것이라고 추정하고 있어 국내의 인구 고령화가 더욱 빠르게 진행 중임을 시사 한다.^{1,2} 수명 연장은 많은 노인들에서 만성질환을 가지고 살게 될 기간의 연장을 의미하며 이에 따른 경제적 치료 비용 증가는 새로운 사회문제로 대두되고 있다.³ 특히, 만성 질환을 가진 노인 환자들을 치료함에 있어 약제 사용은 필수적인 일이며 동반한 질환이 많아질수록 더 많은 약제가 추가될 수 밖에 없다는 점은 한 환자에서 여러 다른 약제가 사용되는 “다제약물 (polypharmacy)” 처방이 개선의 여지가 없는 당연한 요소 (non-modifiable factor)로 받아들여 지곤 한다. 하지만, 또 한편으로 불필요하거나 혹은 부적절하게 너무 많은 약제가 사용되는 것은 아닌지 우려가 있는 것이 사실이다. 이런 우려는 여러 약제가 복합적으로 처방되었을 때 약제-약제간 상호작용이나 이로 인한 약제 부작용 증가로 약제가 가진 고유의 “득”이 “해”가 될 수도 있겠다는 이론적 배경에 근거한다.⁴ 실제로 다제약물 사용이 약제부작용에 의한 입원을 증가시키고 삶의 질 저하나 사망 위험을 높일 수 있으며, 실제로 많은 노인환자는 복용 중인 약제 개수를 줄일 수만 있다면 줄이기 원한다는 외국의 여러 연구 결과들을 고려할 때 국내에서도 다제약물 사용의 현황과 효과에 대한 연구가 절실히 필요한 시점이다.⁵⁻⁸

다제약물을 어떻게 정의할 것인지에 대해서는 아직 여러 이견이 존재한다.⁹ 원칙적으로, 임상적으로 필요한 경우보다 더 많이 사용한 경우로 정의할 수 있겠으나 이를 판단하기 위해서는 진료 기록이나 환자의 상태 등 자세한 임상적 정보의 수집이 필요하여 실제 대규모 코호트 연구에 적용하기에는 무리가 있다.¹⁰ 이런 이유로 대부분의 약물역학 연구에서는 자료 수집의 편의성과 신뢰성을 확보 하기 위해 약물의 개수를 기준으로

정의하게 되는데 5개 이상의 다른 종류의 약물을 사용하는 경우로 정의하는 경우가 가장 일반적이다.¹¹ 약물의 개수만으로 다제약물을 정의하는 것이 비교적 단순하고 명확한 방법임에도 불구하고 약제 사용의 기간을 어떻게 정할지, 같은 종류의 다른 용량의 약제나 중간에 변경된 경우 어떻게 처리할지, 또는 복합제인 경우 약제의 개수를 어떻게 정하는 지 등의 기준에 따라 연구들마다 다양한 유병률을 보고한다. 특히 지금까지 연구는 너무 짧은 기간 혹은 일회성 처방을 기준으로 한 단면연구이거나 요양원에 거주하거나 말기질환으로 입원 중인 환자군 등 특정 인구 집단만을 대상으로 하였거나, 전체 인구의 일부만을 추출한 표본코호트를 이용한 연구로 전체 인구를 대변하거나 장기간에 걸친 다제약물의 효과를 분석하는데 한계가 있었다. 또한 동반 질환이나 부적절처방 등 중요한 혼란변수를 고려하지 않아 보고된 다제약물과 환자의 예후 사이의 연관관계를 제대로 해석하는 데 어려움이 있었다.¹²⁻¹⁷ 더구나 우리나라 환자들을 대상으로 다제약물과 부적절처방이 환자의 입원이나 사망에 어떠한 연관관계가 있는지에 대한 연구는 아직 전무한 실정이다.

한편, “다제약물”이라는 용어 자체가 “부적절하게 많은 약제가 사용”된다는 부정적 의미를 내포하는 경향이 있어 다제약물의 개념에 적절 혹은 부적절성의 개념을 구분해야 한다는 주장이 최근 제기되었다.¹¹ 이를 위해서는 “부적절처방 (potentially inappropriate prescription)”의 적절한 명시적 기준 (explicit criteria)이 필요한데 Beers criteria, STOPP/START criteria, Medication Appropriateness Index 등이 가장 대표적이다.¹⁸⁻²⁰ 이들은 모두 노인들에서 일반적으로 피해야 할 약물 목록을 제시한 것이어서 이의 적용을 위해서는 노인 환자들에 한정된다는 단점은 있으나 대규모 역학연구나 약물 모니터링 시스템에서 적용하기에 용이한 면이 있어 많은 연구에 활용되고 있다. 하지만 현재까지 부적절처방과 환자의 예후에 관련된 국내 연구도 전혀 없는 실정이다.

제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 국민건강보험 자료를 이용하여 2012년 1년동안 하나 이상의 정규 약물 처방을 받은 65세이상의 전 인구를 대상으로 다제약물 사용의 빈도와 이에 따른 부적절처방의 현황을 분석하고 다제약물과 부적절처방이 입원 및 사망에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

제3절 기대되는 효과

국내 대규모 코호트를 이용한 본 연구를 통해 노인환자에서 다제약물 사용에 따른 부적절처방의 빈도가 증가하고 이것이 입원 및 사망과 같은 환자의 불량한 장기예후에 연관된다고 규명된다면 처방 약제수의 감소가 예후 향상으로 연결되는지를 검증하기 위한 추가적인 간접연구나 적절한 약물 사용을 위한 가이드라인 수립, 그리고 보건 정책 마련의 근거 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

제2장

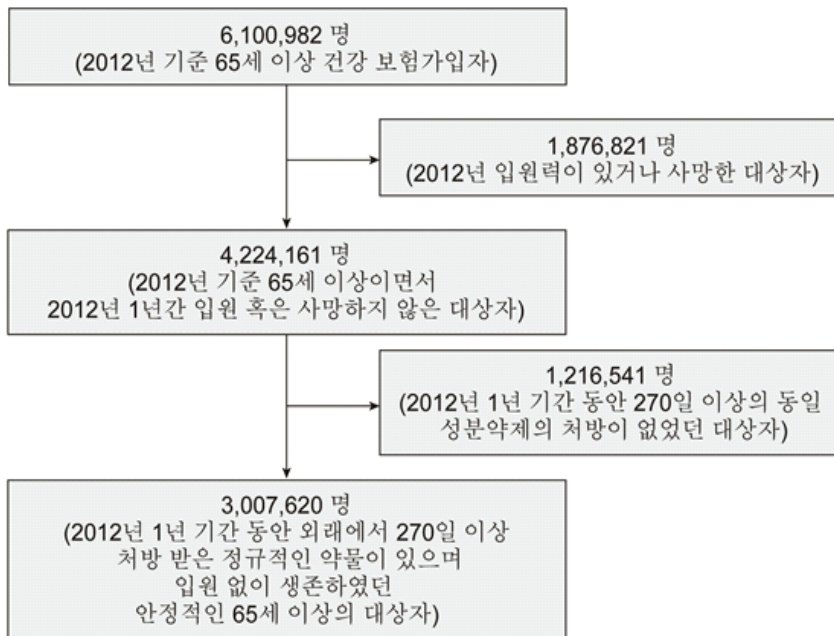
연구대상 및 방법

제 1 절 연구 대상	15
제 2 절 연구 자료	16
제 3 절 결과변수 및 관심변수	17
제 4 절 통계학적 분석방법	20

제2장 연구대상 및 방법

제1절 연구 대상

본 연구를 위해 2012년 기준 65세 이상의 전체 건강보험 수급자인 6,100,982명 중 2012년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 1년 기간 동안 입원하였거나 사망한 1,876,821명을 제외한 4,224,621명을 먼저 선별하였다. 이중 1가지 이상의 정규약물을 지속적으로 복용중인 환자만을 선별하기 위해 2012년 1년동안 270일 이상의 동일 성분의 약제 처방이 없었던 1,216,541명을 추가로 제거하여 총 3,007,620명이 최종 분석에 이용되었다. 즉, 2012년 1년 기간 동안 외래에서 270일 이상 처방 받은 정규약물이 있으며 입원 없이 생존하였던 안정적인 65세 이상의 노인이 연구 대상으로 포함되었다.



[그림 2-1] 연구 대상자 선정의 기준

제2절 연구 자료

본 연구의 대상자 선정 및 역학자료 (나이, 성별, 거주지) 및 동반질환, 입원 및 사망 자료는 국민건강보험공단 데이터가 사용되었다.

1. 역학자료

나이, 성별, 거주지는 2012년 기준으로 작성되었으며 거주지는 대도시 (서울 및 광역시), 중소도시, 및 시골로 구분하였다.

2. 동반질환 :

고혈압, 당뇨병, 급성심근경색, 울혈성심부전, 뇌졸중, 반신마비, 치매, 말초혈관질환, 간질환, 만성폐질환, 결체조직질환, 위궤양성질환, 만성콩팥병 및 암의 동반질환 여부는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 상병 내역 (입원 및 외래)을 이용하였으며, ICD-10 코드를 통해 진단명 (주진단명 + 부진단명 5개)을 확인 하였다. 2011년부터 2012년까지 2년동안 한번 이라도 진단 된 경우 해당 질환을 동반 한 것으로 간주하였다. 해당 동반질환을 근거로 동반상병지수 (Charson comorbidity index score)를 계산하였다.²¹

<표 2-1> 동반상병에 사용된 ICD-10 코드

Comorbid condition	ICD-10 code
Hypertension	I10-13, I15
Diabetes	E10-14
Acute myocardial infarction	I21, I25.2
Heart failure	I50
Cerebrovascular disease	I60-64, I69
Hemiplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G81, G82, G83.0-4, G83.9
Dementia	F00, F01, F03, G30
Peripheral vascular disease	I70.2, I73
Liver disease	B18, I85, I86.4, I98.2, K70.3, K70.4, K71.1, K71.3, K71.4, K71.5, K71.7, K72.1, K72.9, K73, K74.3-6, Z94.4
Chronic pulmonary disease	J42-J47, J60-67, J70.1, J70.3
Connective tissue disease	M05, M06, M30-36, M45
Peptic ulcer disease	K25-28
Chronic kidney disease	N18, T86.1, Z94.0, Z49.1, Z49.2, Z99.2
Malignancy	C00~97

3. 약제 사용:

처방 약제의 개수를 계산하기 위해 2012년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지의 외래 처방전의 자료를 이용하였다. 약물의 종류는 성분명을 기준으로 추출하였으며 성분명이 같은 약물이라면 다른 상품명으로 전환되어 사용한 경우나 다른 용량이 여러 개 사용된 경우도 같은 한가지 약물로 간주하였다 (예: 노바스크® 10mg 하루 1번 복용한 경우나 암로스타® 5mg을 하루 2번 사용한 경우 모두 성분명 암로디핀 1가지 약제를 사용한 경우로 정의). 복합제의 경우 포함된 주요 성분명 (active ingredient)에 따라 합산하여 계산하였다. 장기간 노출된 다제약물의 효과를 연구하기 위해 “정규약물”만을 처방 약제 개수에 포함하였으며 2012년 1년동안 270일 이상 처방 받은 경우로 정의하였다.

제3절 결과변수 및 관심변수

1. 결과변수 (Primary outcome, 종속변수)

본 연구의 일차 결과변수 (일차사건)는 어떤 이유에서든 입원 또는 사망 발생까지의 시간이며 이중 어느 한 가지라도 발생한 경우를 사건 발생으로 간주하였다. 추가적으로 시행한 이차분석에서는 입원과 사망까지의 시간을 각각의 결과변수로 처리하였다. 본 연구의 추적관찰 시작일은 2013년 1월 1일이었으며, 입원일, 사망일 혹은 연구 종료일 (2017년 12월 31일) 중 더 빠른 시점까지 추적관찰 하였다.

2. 관심변수 (Exposure variable, 노출변수)

본 연구의 주요 관심변수는 다제약물 사용과 부적절처방 유무이다.

(1) 처방 약제 수 및 다제약물 처방 유무

처방 약제 개수와 입원 및 사망의 용량-반응 관계 (dose-response relationship)를 파악하기 위해 먼저 처방약제 개수에 따라 6그룹 (1~2, 3~4, 5~6, 7~8, 9~10, ≥11개)으로 나누어 분석하였으며 이를 다시 다제약물 유무에 따라 두 그룹 (1~4 와 ≥5개)으로 나누어 분석하였다. 다제약물은 5개 이상의 다른 종류의 약물을 처방한 경우로 정의하였다.

(2) 부적절처방 유무

부적절처방 유무를 판단하기 위해 2015년 업데이트된 Beers criteria를 이용하였

다.¹⁸ Beers criteria의 표2 (노인에서 일반적으로 피해야 할 약물 목록)에 제시된 약물 중 2012년 국내에 유통중인 45개의 약물이 각 대상자의 정규약물 목록에 포함되어 있거나 (표 2-2), Beers criteria의 표3 (특별한 질환 혹은 증후군이 동반된 경우 피해야 할 약물 목록)의 12개 질환 중 명확한 기준이 제시되었고 본 연구에서 확인할 수 있는 8개 질환이 있으면서 해당약물이 각 대상자의 정규약물 목록에 포함되어있는 경우 (표 2-3) 부적절처방으로 간주하였다.

<표 2-2> 본 연구의 부적절처방에 포함된 노인에서 일반적으로 피해야 할 약물

Organ system, Therapeutic Category	Drugs
Anticholinergics	
Antihistamines	Chlorpheniramine, Clemastine, Dexchlorpheniramine, Dimenhydrinate, Doxylamine, Hydroxyzine
Antiparkinsonian agents	Benzotropine, Trihexyphenidyl
Antispasmodics	Clidinium-Chlordiazepoxide, Scopolamine
Antithrombotics	Dipyridamole, Ticlopidine
Cardiovascular	
Peripheral alpha-1 blockers	Doxazosin, Prazosin, Terazosin
Digoxin	Dosages >0.125 mg/d
Nifedipine	Nifedipine, immediate release
Amiodarone	Amiodarone
Central nervous system	
Antidepressants	Amitriptyline, Amoxapine, Clomipramine Imipramine, Nortriptyline, Paroxetine
Barbiturates	Phenobarbital
Benzodiazepines, short-acting	Alprazolam, Lorazepam, Triazolam
Benzodiazepines, long-acting	Clorazepate, Chlordiazepoxide, Clonazepam Diazepam, Flurazepam
Nonbenzodiazepine- Benzodiazepine receptor agonist hypnotics	Zolpidem
Endocrine	
Testosterone	Testosterone
Estrogens	Estrogens with or without progestins
Megestrol	Megestrol
Sulfonylureas, long-acting	Glyburide
Gastrointestinal	
Metoclopramide	Metoclopramide
Pain medications	Ketorolac, Pentazocine
Skeletal muscle relaxants	Cyclobenzaprine, Methocarbamol, Orphenadrine
Genitourinary	Desmopressin

<표 2-3> 본 연구의 부적절처방에 포함된 질환 별 노인에서 피해야 할 약물

Disease or syndrome	Drugs
Heart failure	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs Cyclooxygenase-2 inhibitors Thiazolidinediones (Pioglitazone, Rosiglitazone) Cilostazol
Syncope	Acetylcholinesterase inhibitors Peripheral α -1 blockers (Doxazosin, Prazosin, Terazosin) Tertiary tricyclic antidepressants Chlorpromazine, Thioridazine, Olanzapine
Seizures or epilepsy	Bupropion, Chlorpromazine, Clozapine, Maprotiline Olanzapine, Thioridazine, Thiothixene, Tramadol
Delirium	Antihistamines (Brompheniramine, Carbinoxamine, Chlorpheniramine, Clemastine, Cyproheptadine, Dexbrompheniramine, Dexchlorpheniramine, Dimenhydrinate, Diphenhydramine, Doxylamine, Hydroxyzine, Meclizine, Triprolidine) Antiparkinsonian agents (Benztropine, Trihexyphenidyl) Skeletal muscle relaxants (Cyclobenzaprine, Orphenadrine) Antidepressants (Amitriptyline, Amoxapine, Clomipramine, Desipramine, Doxepin, Imipramine, Nortriptyline, Paroxetine, Protriptyline, Trimipramine) Antipsychotics (Chlorpromazine, Clozapine, Loxapine, Olanzapine, Perphenazine, Thioridazine, Trifluoperazine) Antiarrhythmic (Disopyramide) Antimuscarinics (Darifenacin, Fesoterodine, Flavoxate, Oxybutynin, Solifenacin, Tolterodine, Trospium) Antispasmodic (Atropine, Belladonna alkaloids, Dicyclomine, Clidinium-chlordiazepoxide, Homatropine, Hyoscyamine, Propantheline, Scopolamine) Antiemetic (Prochlorperazine, Promethazine) Corticosteroids H ₂ -receptor antagonists (Cimetidine, Famotidine, Nizatidine, Ranitidine) Sedative hypnotics
Falls or fractures	Opioids
Insomnia	Oral decongestants (Pseudoephedrine, Phenylephrine) Stimulants (Amphetamine, Armodafinil, Methylphenidate, Modafinil) Theobromines (Theophylline, Caffeine)
Parkinson disease	Antipsychotics (except Aripiprazole, Quetiapine, Clozapine) Antiemetics (Metoclopramide, Prochlorperazine, Promethazine)
Urinary incontinence (all types) in women	Estrogen Peripheral α -1 blockers (Doxazosin, Prazosin, Terazosin)

제4절 통계학적 분석방법

1. 연구대상자의 일반적 특징

범주형 자료는 퍼센트 (%)로, 연속형 자료는 평균 (표준편차) 및 중간값 (사분위 범위)로 기술하였으며, 정규약물의 개수에 따라 6단계로 나누어 분석하였다.

2. 사건 발생률

사건 (입원 혹은 사망) 발생률은 1,000 인-년 (person-year)당 발생건수로 계산하였으며, 전 대상 및 각 군별로 나누어 분석하였다.

3. 생존분석

다제약물 및 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생간의 연관관계를 분석하기 위해 Cox 비례위험모형을 사용하였다. 교란변수의 통제를 위해 Cox 분석은 아래와 같은 3단계의 순차적 보정 모형을 사용하였다.

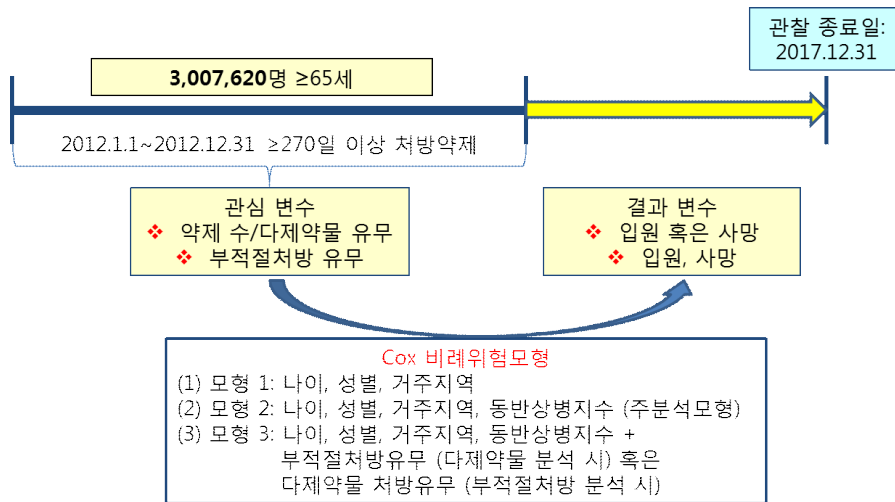
(1) 모형 1 : 나이, 성별, 거주지역

(2) 모형 2 : 나이, 성별, 거주지역, 동반상병지수 (Full-adjusted model)

(3) 모형 3 : 나이, 성별, 거주지역, 동반상병지수

+ 부적절처방 유무 (다제약물 분석 시) 혹은
다제약물 처방 유무 (부적절처방 분석 시)

대상자 간의 특성이 상이함을 고려하여 처방 약물 수에 따른 입원 및 사망의 위험도를 각 모형에 포함된 보정 변수들의 하위분석을 추가적으로 시행하였다. 하위분석은 나이 (65~69, 70~74, 75~79, ≥80세), 성별 (남자, 여자), 동반상병지수 (0, 1, 2, ≥3점), 및 부적절처방 (유, 무)에 따라 시행하였다. 마지막으로 다제약물과 부적절처방간의 교호작용의 위험을 줄이기 위해 다제약물 유무에 따른 2그룹과 부적절처방 유무에 따른 2그룹을 혼합한 4그룹으로 나누어도 분석하였다.



[그림 2-2] 연구 방법의 개요

4. 통계분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA)과 Stata 15.1 version (Stata Corporation, College Station, TX, USA)을 이용하였다.

제3장

다제약물 및 부적절 처방의 유형분석

제 1 절 연구 대상자들의 일반적 특성	25
제 2 절 다제약물 및 부적절처방의 유병률	25
제 3 절 기저질환에 따른 다제약물 처방 빈도	27
제 4 절 부적절처방의 유형	27

제3장

다제약물 및 부적절처방의 유형분석

제1절 연구 대상자들의 일반적 특성

최종 분석 대상자인 3,007,620명의 2012년 기준 평균 나이는 73.4세였으며, 39.5%가 남자였고, 86.3%는 도시에 거주 하였다. 동반상병지수의 평균은 2.0점이었으며 81.5%에서 적어도 하나의 동반상병지수에 포함된 질환을 동반하였다. 대상 환자의 79.5%에서는 고혈압을 동반하였으며, 36.9%는 당뇨병을, 13.9%에서는 뇌졸중을 동반하였다.

정규약물 약제 개수에 따라 6그룹 (1~2, 3~4, 5~6, 7~8, 9~10, ≥11개)으로 나누어 분석하였을 때, 처방 받은 정규약물의 개수가 늘어날수록 나이가 많았고 만성질환을 더 많이 동반하였다. 하지만 성별이나 거주지역에는 특별한 경향을 보이지 않았다.

제2절 다제약물 및 부적절처방의 유병률

2012년 1년간 전체 대상환자 중 46.6%인 1,401,449명에서 5개 이상의 다제약물을 처방 받았고 29.3%인 879,802명에서 하나 이상의 부적절처방이 포함되었다. 처방 약제 수가 많을수록 부적절처방의 빈도가 높았는데 정규약물의 수가 1~2, 3~4, 5~6, 7~8, 9~10, ≥11인 6그룹의 부적절처방의 빈도는 각각 8.4%, 18.7%, 34.3%, 47.9%, 59.4%, 73.4%였다. 특히 1~4개의 약물을 처방 받은 경우 13.8% (221,558명/1,606,171명)에서 부적절처방이 포함되었으나, 5개 이상의 다제약물을 처방 받은 대상자들의 경우 47.0% (658,244명/1,401,449명)에서 부적절처방이 포함되었다.

본 연구에 사용된 정규약물의 기준을 270일에서 180일로 변경하여 1년간 180일 이상 처방 받은 약물을 모두 정규약물로 다시 산출한 결과 전체 대상환자는 3,190,329명으로 270일 기준으로 산출한 경우와 182,709명의 차이가 있었으며 이는 본 연구 대상자인

3,007,620명과 6.1%의 차이를 보였다. 180일을 기준으로 한 3,190,329명의 대상자 중 5개 이상의 다제약물을 처방 받은 빈도는 53.1% (1,693,339명/3,190,329명)으로 270일 기준으로 산출한 46.6%보다 더 높았고, 반대로 부적절처방의 빈도는 27.6% (880,112명 /3,190,329명)로 270일을 기준으로 하였을 때의 29.3%보다 다소 낮았다.

<표 3-1> 연구 대상자 3,007,620명의 일반적 특성

특성	전체대상자	처방 약제 수(개)에 따른 범주					
		1~2	3~4	5~6	7~8	9~10	≥11
대상자수(명)	3,007,620	764,673	841,498	618,087	388,520	211,000	183,842
약제수(개)	4.9(3.2)	1.6(0.5)	3.5(0.5)	5.5(0.5)	7.4(0.5)	9.4(0.5)	12.9(2.4)
나이(세), 평균(표준편차)	73.4(6.3)	72.6(6.2)	73.1(6.3)	73.7(6.3)	74.0(6.3)	74.3(6.2)	74.3(6.0)
나이(세), %							
65~69	31.5	37.2	33.3	29.5	26.7	24.9	23.76
70~74	31.0	30.8	31.2	31.1	30.9	30.6	31.14
75~79	20.7	17.9	19.7	21.5	23.0	24.2	25.27
≥80	16.9	14.1	15.8	18.0	19.5	20.4	19.83
성별, %남자	39.5	38.5	40.1	39.8	39.2	39.3	40.6
거주지역, %							
대도시	43.5	44.6	43.8	43.1	42.5	42.4	42.5
소도시	42.8	42.1	42.8	43.0	43.2	43.1	43.8
시골	13.7	13.2	13.4	13.9	14.3	14.4	13.7
동반상병지수(점), 평균(표준편차)	2.0(1.7)	1.3(1.4)	1.7(1.5)	2.2(1.7)	2.6(1.8)	3.0(1.8)	3.6(2.0)
0점	18.5	32.4	22.4	12.5	7.5	4.7	2.5
1점	27.6	32.1	31.8	28.0	22.4	17.6	11.4
2점	22.2	19.1	22.3	24.9	24.9	23.1	18.9
≥3점	31.7	16.5	23.5	34.7	45.2	54.6	67.3
동반상병, %							
고혈압	79.5	65.0	79.1	84.1	88.6	91.1	93.2
당뇨병	36.9	19.9	29.8	42.2	51.5	58.5	67.1
급성심근경색	1.9	0.4	1.0	2.4	3.4	4.2	5.0
울혈성심부전	4.7	1.4	3.1	5.7	7.7	9.4	11.1
뇌혈관질환	13.9	5.0	10.1	16.5	21.1	24.9	30.6
반신마비	1.0	0.3	0.6	1.2	1.6	2.0	2.5
치매	6.8	4.0	5.2	7.2	9.1	10.9	14.0
말초혈관질환	20.4	13.3	20.1	22.4	24.3	26.0	29.5
간질환	5.9	5.2	5.6	6.1	6.4	6.8	7.7
만성폐질환	26.3	23.2	24.1	26.4	29.0	31.6	36.3
결합조직질환	6.3	4.8	5.3	6.4	7.6	8.8	10.9
소화궤양	34.7	31.0	31.9	35.2	38.0	41.0	46.5
만성콩팥병	1.3	0.5	0.8	1.3	2.0	2.8	4.2
암	6.7	6.9	6.2	6.5	6.7	7.1	8.0
부적절처방, %	29.3	8.4	18.7	34.3	47.9	59.4	73.4

제3절 기저질환에 따른 다제약물 처방 빈도

기저질환에 따라 다제약물 처방의 빈도를 조사한 결과 심혈관계질환으로 분류되는 만성질환을 동반한 경우 5개 이상의 다른 종류의 약물을 처방한 경우가 많았다. 급성심근경색을 동반한 경우가 80.1%로 가장 높았고 이어 심부전증 (74.2%), 반신마비 (73.6%), 만성콩팥병 (73.5%), 뇌경색 (70.3%)의 순으로 다제약물 사용이 많았다.

<표 3-2> 기저질환에 따른 다제약물 처방의 빈도

질환	질환 별 환자수(명)	다제약물사용	
		환자수(명)	(%)
고혈압	2,389,887	1,227,586	51.4
당뇨	1,110,591	707,771	63.7
급성심근경색	57,528	46,084	80.1
심부전	141,980	105,327	74.2
뇌경색	416,599	292,759	70.3
반신마비	30,120	22,176	73.6
치매	203,259	128,659	63.3
말초혈관질환	613,107	342,246	55.8
간질환	177,077	90,854	51.3
만성폐질환	789,961	409,292	51.8
결합조직질환	189,102	107,832	57.0
소화계양	1,042,495	537,110	51.5
만성콩팥병	40,303	29,626	73.5
암	201,296	96,150	47.8

제4절 부적절처방의 유형

본 연구에 사용된 부적절처방의 판단기준인 2015년 Beers criteria에 따라 노인에서 일반적으로 피해야 할 약제가 처방된 경우가 전체 부적절처방의 61.9% (544,284명 / 879,802명)였고 특정 질환에서 피해야 할 약제가 처방된 경우가 95.1% (836,605명 / 879,802명)였다. 본 연구의 부적절처방의 기준에는 포함되지 않았으나 동일 약제 분류의 다른 성분의 약제가 중복 처방된 경우도 약제 종류별로 3~5%인 것으로 조사되었다 (예: 스타틴 분류의 다른 성분인 심바스타틴과 아토르바스타틴이 중복된 경우). 상기 분석에서는 동일 약제 분류에 해당하는 2가지 이상의 약제가 사용되는 것이 일반적으로

부적절하다고 생각되는 대표적인 5분류 (비스테로이드 항염증제, 프로톤 펌프 억제제, 스타틴, 안지오텐신전환효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제)의 약제가 선택되었다.

<표 3-3> 약제 분류 별 중복 처방의 빈도

약제 분류	약제 별 처방		중복 처방	
	환자수(명)	빈도(%)	환자수(명)	빈도(%)
비스테로이드 항염증제	313,238	10.4	12,186	3.9
프로톤 펌프 억제제	118,898	4.0	3,794	3.2
스타틴	899,027	29.9	28,886	3.2
안지오텐신전환효소 억제제	116,196	3.9	28,886	3.2
안지오텐신 II 수용체 차단제	1,247,429	41.5	65,067	5.2

제4장

다제약물과 입원 및 사망의 위험성

제 1 절 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 발생률	31
제 2 절 다제약물 처방과 입원 및 사망 위험과의 연관성	32
제 3 절 하위분석 결과	36

제4장

다제약물과 입원 및 사망의 위험성

제1절 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 발생률

분석에 포함된 3,007,620명을 평균 4.7년 (14,144,930 인-년) 추적 관찰한 결과 총 2,091,784명 (69.6%)에서 일차복합사건 (composite event)인 입원 혹은 사망이 발생하였고, 입원과 사망은 각각 2,028,062명 (64.4%)과 459,076명 (15.3%)에서 발생하였다. 일차복합사건 (입원 혹은 사망)의 발생률은 1,000 인-년당 240.0 건 (95% 신뢰구간: 239.7-240.4건)이었으며 입원 발생률은 1,000 인-년당 228.5 건 (95% 신뢰구간: 228.2-228.8건), 사망 발생률은 1,000 인-년당 32.5 건 (95% 신뢰구간: 32.4-32.5건)이었다. 입원 혹은 사망, 입원, 사망의 발생률은 처방약물의 수에 비례하여 선형적으로 증가하였다. 특히 처방약제가 5개 이상인 다제약물에 노출된 경우 발생의 위험이 급격히 증가하였다.

<표 4-1> 처방약물 개수에 따른 입원 및 사망 발생률

약물 개수	발생률 (1,000인년당)			대상자		발생사건	
	건수	95%신뢰구간		수(명)	%	건수(건)	%
입원 혹은 사망							
1~2	199.8	199.2	200.4	764,673	25.4	483,045	63.2
3~4	218.3	217.8	218.9	841,498	28.0	558,598	66.4
5~6	248.9	248.2	249.7	618,087	20.6	438,758	71.0
7~8	283.0	282.0	284.0	388,520	12.9	292,669	75.3
9~10	316.8	315.3	318.4	211,000	7.0	166,334	78.8
≥11	365.9	364.0	367.7	183,842	6.1	152,380	82.9
입원							
1~2	191.6	191.1	192.2	764,673	25.4	469,523	61.4
3~4	208.4	207.8	208.9	841,498	28.0	541,808	64.4
5~6	236.4	235.7	237.1	618,087	20.6	424,965	68.8
7~8	267.3	266.3	268.3	388,520	12.9	283,104	72.9
9~10	298.1	296.6	299.6	211,000	7.0	160,882	76.3
≥11	344.1	342.3	345.8	183,842	6.1	147,780	80.4

약물 개수	발생률 (1,000인년당)			대상자		발생사건	
	건수	95%신뢰구간		수(명)	%	건수(건)	%
사망							
1~2	23.3	23.2	23.5	764,673	25.4	85,338	11.2
3~4	27.7	27.5	27.8	841,498	28.0	110,523	13.1
5~6	34.4	34.2	34.6	618,087	20.6	99,556	16.1
7~8	40.8	40.5	41.1	388,520	12.9	73,439	18.9
9~10	47.0	46.5	47.4	211,000	7.0	45,338	21.5
≥11	54.1	53.6	54.6	183,842	6.1	44,882	24.4

<표 4-2> 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 발생률

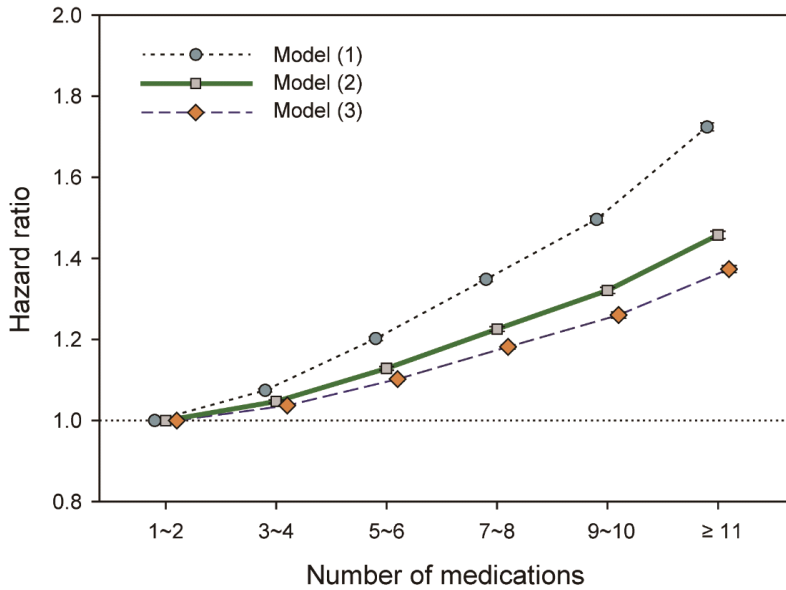
약물개수	발생률 (1,000인년당)			대상자		발생사건	
	건수	95%신뢰구간		수(명)	%	건수(건)	%
입원 혹은 사망							
1~4	209.3	208.9	209.7	1,606,171	53.4	1,041,643	64.9
≥5	280.9	280.4	281.5	1,401,449	46.6	1,050,141	74.9
입원							
1~4	200.3	199.9	200.6	1,606,171	53.4	1,011,331	63.0
≥5	265.8	265.3	266.3	1,401,449	46.6	1,016,731	72.6
사망							
1~4	25.6	25.5	25.7	1,606,171	53.4	195,861	12.2
≥5	40.6	40.4	40.7	1,401,449	46.6	263,215	18.8

제2절 다제약물 처방과 입원 및 사망 위험과의 연관성

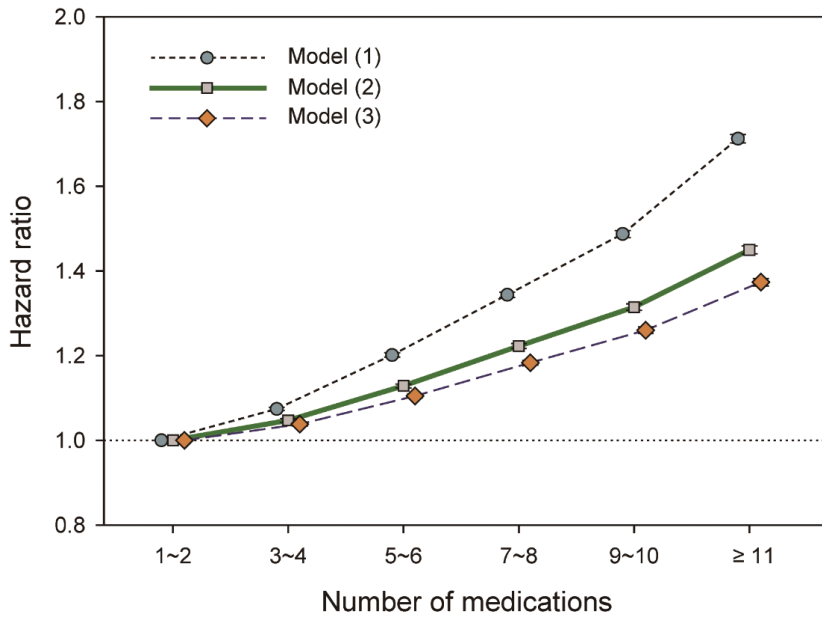
처방약물의 수와 입원 및 사망의 위험도와는 선형적인 연관성을 나타내었다. 즉 처방 약물의 개수가 많을수록 입원 및 사망의 위험이 더 높았다. 일차분석사건인 입원 혹은 사망의 경우 처방약물이 1~2개인 대상군을 기준범주로 하였을 때 처방약물이 3~4, 5~6, 7~8, 9~10, ≥11개인 범주의 위험도는 나이, 성별, 거주지역을 보정한 모형 (1)에서는 7%, 20%, 35%, 50%, 72% 각각 증가하였고, 동반상병지수를 추가로 보정한 모형 (2)에서는 5%, 13%, 23%, 32%, 46% 각각 증가하였다. 부적절처방 유무를 추가적으로 보정한 모형 (3)에서도 각각의 위험도가 4%, 10%, 18%, 26%, 37% 증가하여 처방약물과 입원 및 사망 발생간의 선형적 연관관계는 동일하게 유지되었다. 이차분석으로 입원 및 사망을 따로 분석하였을 때에도 처방약물의 개수가 많을수록 입원과 사망의 위험이 모두 증가하였다.

<표 4-3> 처방약물 개수에 따른 입원 및 사망 위험도

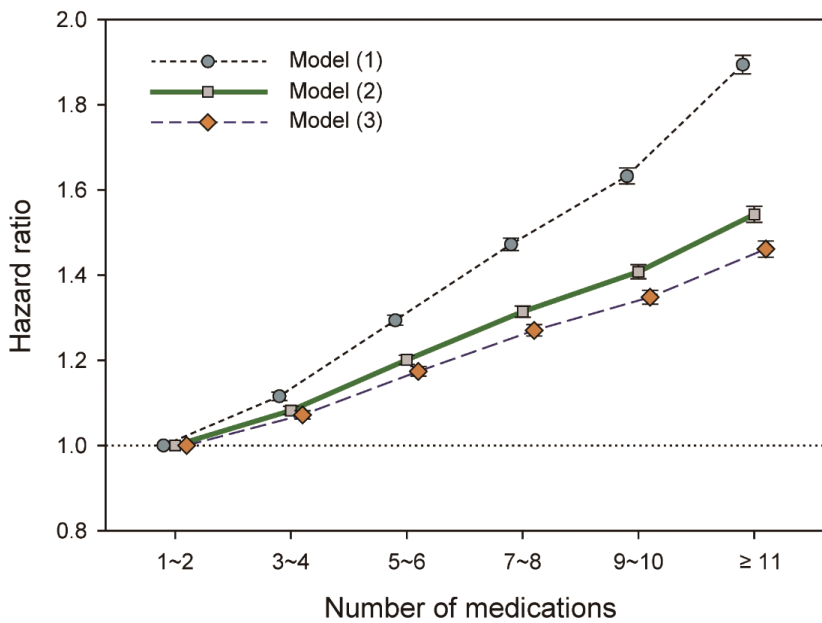
약물 개수	모형 (1)			모형 (2)			모형 (3)					
	위험도	95%신뢰구간	p	위험도	95%신뢰구간	p	위험도	95%신뢰구간	p			
입원 혹은 사망	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
1~2	1.00			1.00			1.00					
3~4	1.07	1.07	1.08	<0.001	1.05	1.04	1.05	<0.001	1.04	1.03	1.04	<0.001
5~6	1.20	1.20	1.21	<0.001	1.13	1.12	1.13	<0.001	1.10	1.10	1.11	<0.001
7~8	1.35	1.34	1.35	<0.001	1.23	1.22	1.23	<0.001	1.18	1.18	1.19	<0.001
9~10	1.50	1.49	1.50	<0.001	1.32	1.31	1.33	<0.001	1.26	1.25	1.27	<0.001
≥11	1.72	1.71	1.73	<0.001	1.46	1.45	1.47	<0.001	1.37	1.36	1.38	<0.001
입원	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
1~2	1.00			1.00			1.00					
3~4	1.07	1.07	1.08	<0.001	1.05	1.04	1.05	<0.001	1.04	1.03	1.04	<0.001
5~6	1.20	1.20	1.21	<0.001	1.13	1.12	1.13	<0.001	1.10	1.10	1.11	<0.001
7~8	1.34	1.34	1.35	<0.001	1.22	1.22	1.23	<0.001	1.18	1.18	1.19	<0.001
9~10	1.49	1.48	1.50	<0.001	1.31	1.31	1.32	<0.001	1.26	1.25	1.27	<0.001
≥11	1.71	1.70	1.72	<0.001	1.45	1.44	1.46	<0.001	1.37	1.36	1.38	<0.001
사망	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
1~2	1.00			1.00			1.00					
3~4	1.12	1.11	1.13	<0.001	1.08	1.07	1.09	<0.001	1.07	1.06	1.08	<0.001
5~6	1.29	1.28	1.31	<0.001	1.20	1.19	1.21	<0.001	1.17	1.16	1.18	<0.001
7~8	1.47	1.46	1.49	<0.001	1.31	1.30	1.33	<0.001	1.27	1.26	1.28	<0.001
9~10	1.63	1.61	1.65	<0.001	1.41	1.39	1.42	<0.001	1.35	1.33	1.36	<0.001
≥11	1.89	1.87	1.92	<0.001	1.54	1.52	1.56	<0.001	1.46	1.44	1.48	<0.001



[그림 4-1] 처방약물 개수에 따른 입원 및 사망 위험도



[그림 4-2] 처방약물 개수에 따른 입원 위험도

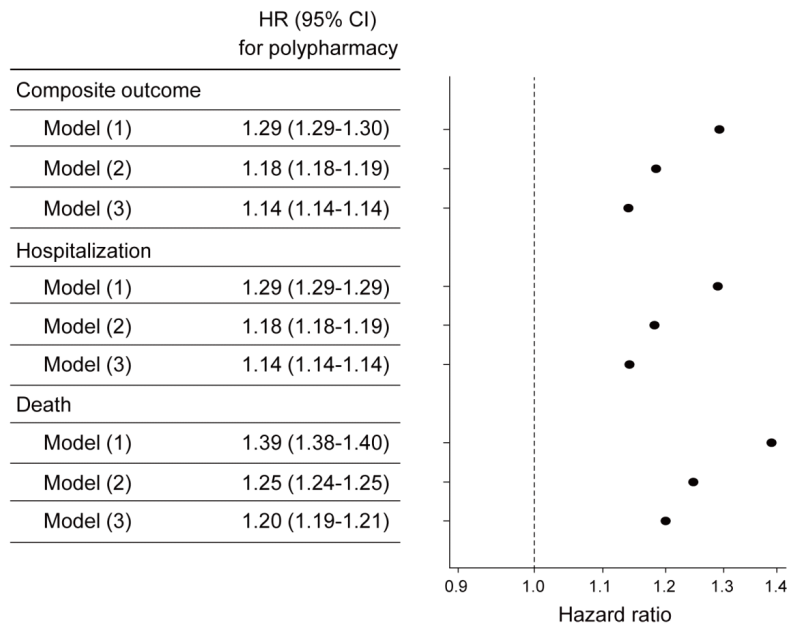


[그림 4-3] 처방약물 개수에 따른 사망 위험도

다음으로, 다제약물 처방 유무에 따른 사건 발생의 위험도를 분석하기 위해 처방약제의 개수를 1~4개 (다제약물 없음)와 ≥ 5 개 (다제약물 있음)의 두 군으로 재 분류하여 분석하였다. 정규약물이 1~4개인 범주에 비해 5개 이상의 다제약물이 처방된 경우 일차 복합사건인 입원 및 사망의 위험이 모형 (1), (2), (3)에서 각각 29%, 18%, 14% 더 높은 것으로 나타났다. 나이, 성별, 거주지역, 동반상병지수를 모두 보정한 모형 (모형 2)에서 다제약물 처방은 입원의 위험을 18%, 사망의 위험은 25% 증가시켰다.

<표 4-4> 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 위험도

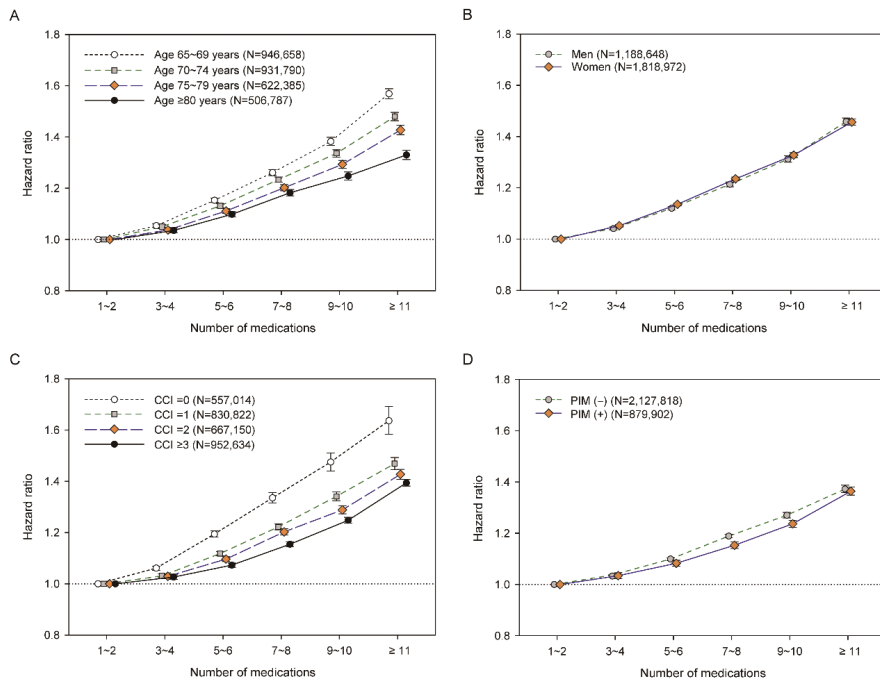
약물개수	모형 (1)			모형 (2)			모형 (3)					
	위험도	95%신뢰구간	p	위험도	95%신뢰구간	p	위험도	95%신뢰구간	p			
입원 혹은 사망	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
1~4	1.00			1.00			1.00					
≥ 5	1.29	1.29	1.30	<0.001	1.18	1.18	1.19	<0.001	1.14	1.14	1.14	<0.001
입원	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
1~4	1.00			1.00			1.00					
≥ 5	1.29	1.29	1.29	<0.001	1.18	1.18	1.19	<0.001	1.14	1.14	1.14	<0.001
사망	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
1~4	1.00			1.00			1.00					
≥ 5	1.39	1.38	1.40	<0.001	1.25	1.24	1.25	<0.001	1.20	1.19	1.21	<0.001



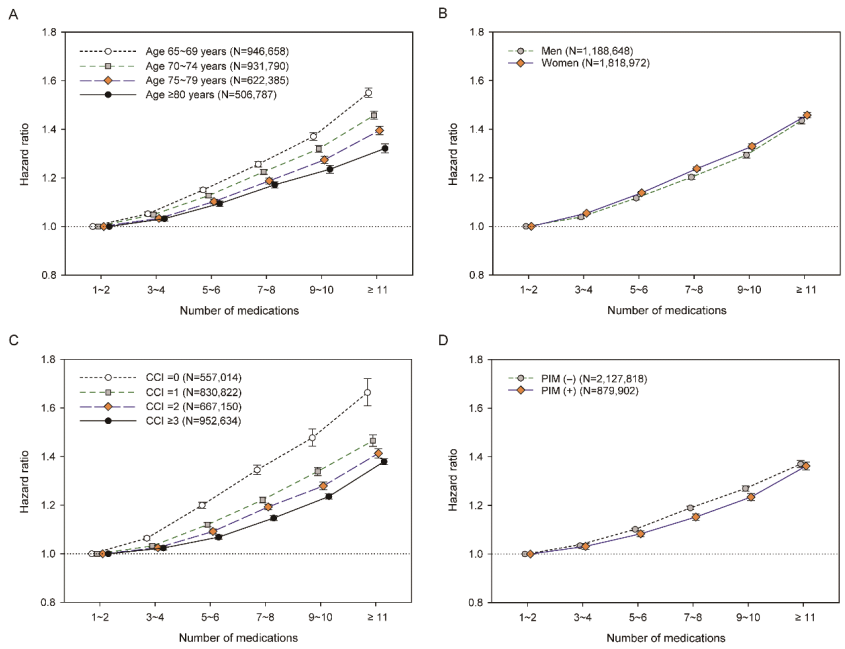
[그림 4-4] 다제약물 처방에 따른 입원 및 사망 위험도

제3절 하위분석 결과

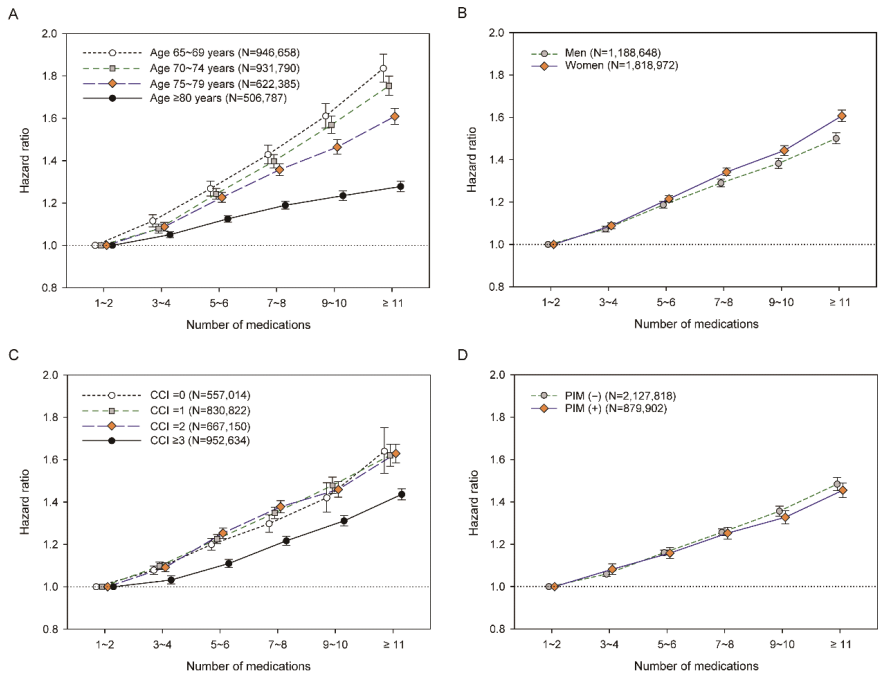
처방약물의 개수와 입원 및 사망 발생간의 선형적인 연관관계가 다양한 하위그룹에서도 동일하게 관찰되는지 확인하기 위해 나이 (65~69, 70~74, 75~79, ≥80세), 성별 (남자, 여자), 동반상병지수 (0, 1, 2, ≥3점), 및 부적절처방 (유, 무)에 따라 하위분석을 시행하였다. 모든 하위그룹에서 처방약물 개수와 발생사건간의 직선적 연관관계는 동일하게 관찰됨을 확인하였다.



[그림 4-5] 처방약물 개수에 따른 입원 및 사망 위험도의 하위분석



[그림 4-6] 처방약물 개수에 따른 입원 위험도의 하위분석



[그림 4-7] 처방약물 개수에 따른 사망 위험도의 하위분석

제5장

부적절처방과 입원 및 사망의 위험성

제 1 절 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률	41
제 2 절 부적절처방과 입원 및 사망 위험과의 연관성	42

제5장

부적절처방과 입원 및 사망의 위험성

제1절 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률

부적절처방이 포함된 경우에서 그렇지 않은 경우보다 입원 및 사망 발생이 더 많았다. 부적절처방이 포함되지 않은 대상군에서는 일차복합사건인 입원 및 사망이 66.9% (1,422,670명/2,127,818명)에서 발생하였고 부적절처방이 포함된 대상군에서는 76.1% (669,114명/879,802명)에서 발생하였다. 부적절처방이 포함되지 않은 대상군과 포함된 대상군에서 입원 혹은 사망의 사건 발생률은 1,000 인-년당 각각 221.7 건 (95% 신뢰구간: 221.4-222.1건)과 291.2 건 (95% 신뢰구간: 290.5-291.9건)이었다. 이와 같은 경향은 입원 과 사망을 따로 분석하였을 때에도 동일하게 관찰되었다.

<표 5-1> 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률

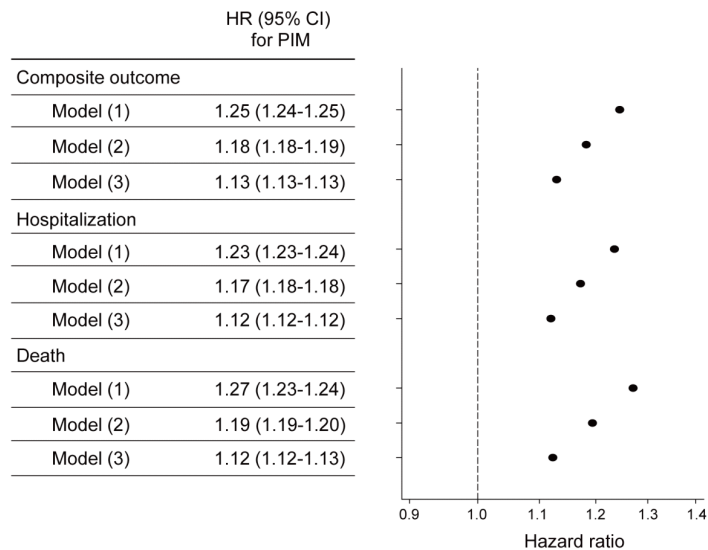
부적절처방	발생률 (1,000인년당)			대상자		발생사건	
	건수	95%신뢰구간		수(명)	%	건수(건)	%
입원 혹은 사망							
부적절처방(-)	221.7	221.4	222.1	2,127,818	70.8	1,422,670	66.9
부적절처방(+)	291.2	290.5	291.9	879,802	29.3	669,114	76.1
입원							
부적절처방(-)	212.3	212.0	212.7	2,127,818	70.8	1,382,983	65.0
부적절처방(+)	273.1	272.4	273.7	879,802	29.3	645,079	73.3
사망							
부적절처방(-)	28.0	27.9	28.1	2,127,818	70.8	282,637	13.3
부적절처방(+)	43.6	43.4	43.8	879,802	29.3	176,439	20.1

제2절 부적절처방과 입원 및 사망 위험과의 연관성

부적절처방이 포함되지 않은 대상군에 비해 부적절처방이 포함된 경우 나이, 성별, 거주지역을 보정한 모형 (1)에서는 일차복합사건 (입원 혹은 사망)의 발생 위험도가 25% 증가하였으며 동반상병지수를 추가하여 보정한 모형 (2)에서도 18% 위험이 더 높았다. 다제약물의 유무를 추가로 보정하여도 (모형 3) 13% 높은 발생 위험과 연관되었다. 같은 방법으로 순차적으로 보정한 세 모형에서 부적절처방은 입원의 위험을 23%, 17%, 12%, 그리고 사망의 위험은 27%, 19%, 12% 각각 증가시키는 것으로 분석되었다.

<표 5-2> 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도

부적절처방	모형 (1)			모형 (2)			모형 (3)					
	위험도	95%신뢰구간	p	위험도	95%신뢰구간	p	위험도	95%신뢰구간	p			
입원 혹은 사망	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
부적절처방 (-)	1.00			1.00			1.00					
부적절처방 (+)	1.25	1.24	1.25	<0.001	1.18	1.18	1.19	<0.001	1.13	1.13	1.13	<0.001
입원	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
부적절처방 (-)	1.00			1.00			1.00					
부적절처방 (+)	1.23	1.23	1.24	<0.001	1.17	1.17	1.18	<0.001	1.12	1.12	1.12	<0.001
사망	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)			(n=3,007,620)					
부적절처방 (-)	1.00			1.00			1.00					
부적절처방 (+)	1.27	1.26	1.28	<0.001	1.19	1.19	1.20	<0.001	1.12	1.12	1.13	<0.001



[그림 5-1] 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도

제6장

다제약물과 부적절처방의 교호작용

제 1 절 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률	45
제 2 절 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도	46

제6장

다제약물과 부적절처방의 교호작용

제1절 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률

다제약물과 부적절처방간의 교호작용 (interaction)의 위험이 있음을 고려하여 다제약물 유무에 따른 2그룹 (1~4 와 ≥5개 처방약물)과 부적절처방 유무에 따른 2그룹을 서로 혼합한 4그룹으로 나누어 추가적인 분석을 시행하였다. 다제약물 처방 여부와는 상관없이 부적절처방이 없는 군에 비해 부적절처방이 포함된 경우 입원 및 사망의 발생이 더 많았다. 하지만 다제약물이 없고 부적절처방이 존재하는 경우보다 다제약물이 있고 부적절처방이 없는 경우 입원 및 사망의 위험이 더 높은 경향이 있었다.

<표 6-1> 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 발생률

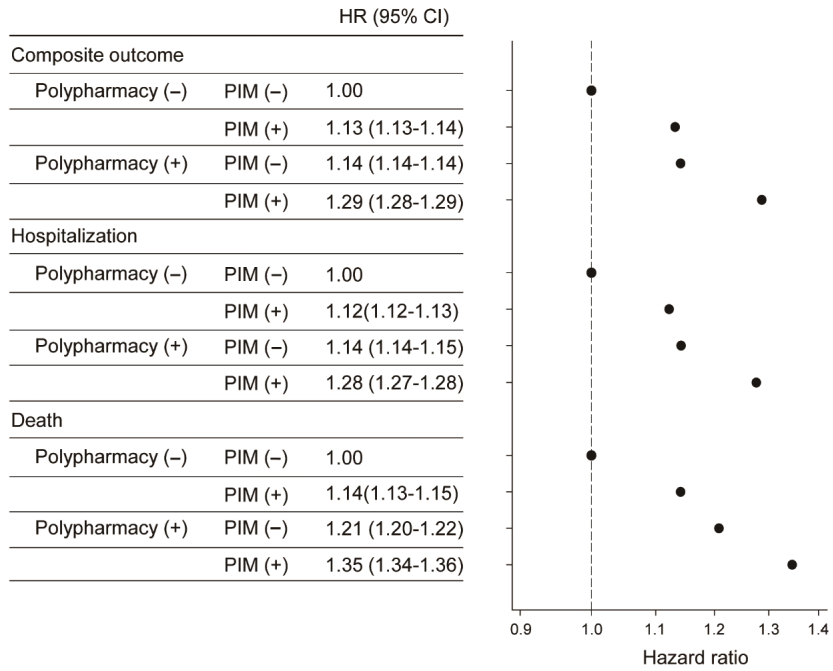
다제약물 ± 부적절처방	발생률 (1,000인년당)			대상자		발생사건		
	건수	95%신뢰구간		수(명)	%	건수(건)	%	
입원 혹은 사망								
다제약물(-)	부적절처방(-)	204.1	203.7	204.5	1,384,613	46.0	885,775	64.0
	부적절처방(+)	244.8	243.6	246.0	221,558	7.4	155,868	70.4
다제약물(+)	부적절처방(-)	258.5	257.8	259.2	743,205	24.7	536,895	72.2
	부적절처방(+)	309.0	308.1	309.8	658,244	21.9	513,246	78.0
입원								
다제약물(-)	부적절처방(-)	195.8	195.4	196.2	1,384,613	46.0	861,275	62.2
	부적절처방(+)	230.2	229.0	231.3	221,558	7.4	150,056	67.7
다제약물(+)	부적절처방(-)	246.6	246.0	247.3	743,205	24.7	521,708	70.2
	부적절처방(+)	289.4	288.6	290.2	658,244	21.9	495,023	75.2
사망								
다제약물(-)	부적절처방(-)	24.2	24.1	24.3	1,384,613	46.0	160,058	11.6
	부적절처방(+)	34.6	34.2	34.9	221,558	7.4	35,803	16.2
다제약물(+)	부적절처방(-)	35.2	35.0	35.4	743,205	24.7	122,579	16.5
	부적절처방(+)	46.7	46.5	47.0	658,244	21.9	140,636	21.4

제2절 다제약물과 부적절처방의 교호작용을 고려한 입원 및 사망 위험도

나이, 성별, 거주지역, 및 동반상병지수를 보정한 모형 (2)에서 다제약물과 부적절처방이 모두 없는 군을 기준범주로 하였을 때 입원 및 사망, 입원, 사망의 위험도는 다제약물이 없고 부적절처방이 있었던 군에서는 각각 13%, 12%, 14% 증가하였고 다제약물이 있고 부적절처방이 없었던 군에서는 각각 14%, 14%, 21% 증가하였으나 다제약물과 부적절처방이 모두 있었던 군에서는 각각 29%, 28%, 35% 증가하였다. 이와 같은 다제약물과 부적절처방의 혼합된 4군과 사건발생간의 직선적 연관관계를 고려하였을 때 다제약물과 부적절처방 각각이 입원 및 사망의 발생 증가와 연관되며 특히 다제약물이 불량한 예후에 더욱 중요한 위험인자임을 알 수 있었다.

<표 6-2> 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도

다제약물 ± 부적절처방	모형 (1)			모형 (2)		
	위험도	95%신뢰구간	p	위험도	95%신뢰구간	p
입원 혹은 사망	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)		
다제약물(-) 부적절처방(-)	1.00			1.00		
부적절처방(+)	1.15	1.14 1.16	<0.001	1.13	1.13 1.14	<0.001
다제약물(+)	1.24	1.23 1.24	<0.001	1.14	1.14 1.14	<0.001
부적절처방(+)	1.42	1.41 1.42	<0.001	1.29	1.28 1.29	<0.001
입원	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)		
다제약물(-) 부적절처방(-)	1.00			1.00		
부적절처방(+)	1.14	1.13 1.14	<0.001	1.12	1.12 1.13	<0.001
다제약물(+)	1.24	1.23 1.24	<0.001	1.14	1.14 1.15	<0.001
부적절처방(+)	1.41	1.40 1.41	<0.001	1.28	1.27 1.28	<0.001
사망	(n=3,007,620)			(n=3,007,620)		
다제약물(-) 부적절처방(-)	1.00			1.00		
부적절처방(+)	1.16	1.15 1.17	<0.001	1.14	1.13 1.15	<0.001
다제약물(+)	1.34	1.33 1.35	<0.001	1.21	1.20 1.22	<0.001
부적절처방(+)	1.52	1.50 1.53	<0.001	1.35	1.34 1.36	<0.001



[그림 6-1] 다제약물과 부적절처방에 따른 입원 및 사망 위험도

제 7 장

고찰 및 결론

제 1 절 다제약물과 부적절처방의 사용 현황	51
제 2 절 다제약물과 부적절처방이 환자 예후에 미치는 영향	53
제 3 절 다제약물 및 부적절처방 감소를 위한 노력	55
제 4 절 연구의 강점과 제한점	56
제 5 절 정책 제언	57
제 6 절 결론	58

제7장 고찰 및 결론

국민건강보험 자료를 이용하여 하나 이상의 정규약물 처방이 있었던 약 300만명의 65세 이상의 전 노인 환자를 대상으로 분석한 본 연구를 통해 2012년 1년간 전체 노인환자 중 46.6%에서 5개 이상의 다제약물을 처방 받았고 29.3%에서 하나 이상의 부적절처방이 포함되어 있었음을 확인하였다. 또한 처방 약제 수가 많을수록 부적절처방의 빈도가 비례하여 증가하였고 평균 5년간 추적 관찰한 결과 다제약물과 부적절처방은 입원 및 사망, 입원, 사망의 높은 발생과 연관됨을 알 수 있었다. 이와 같은 결과는 국내 노인환자들에서도 다제약물 처방과 부적절처방을 줄이기 위한 정책마련이 필요할 수 있음을 시사한다.

제1절 다제약물과 부적절처방의 사용 현황

다제약물 처방의 빈도는 다제약물을 어떻게 정의하고 어떤 특성의 환자가 포함되었는지에 따라 매우 다양하게 보고되지만, 대부분의 외국 보고들에 따르면 65세 이상의 노인환자들의 약 50%에서 5개 이상의 다른 종류의 약물을 처방 받는 것으로 알려져 있다.^{5, 22-24} 본 연구에서도 5개 이상의 약물이 처방된 경우가 전체 대상자의 46.6%였음을 고려하면 국내 노인환자에서도 외국과 비교하여 적지 않은 다제약물이 처방되고 있음을 시사한다. 본 연구에서 다제약물의 처방은 나이가 증가할수록 그리고 동반질환이 많을수록 더 빈번하였는데 다른 외국 연구들에서도 수명연장에 따른 여러 가지 복합만성질환을 가진 노인 환자의 증가가 다제약물 처방이 전 세계적으로 증가하는 가장 중요한 이유로 거론된다.¹¹ 이와는 별개로 단일질환 중심의 가이드라인 (single-disease guideline)에 근거한 치료 패턴은 다제약물 처방 증가의 또 하나의 주요한 원인이다.²⁵ 특히 기존의 가이드라인들이 본래 여러 만성질환을 복합적으로 가진 노인환자를 대상으로 개발된 것이 아니어서 이들 환자들에게 그대로 적용하기 어려울 수 있다는 우려가 있다. 실제 진료 현장에서 급격히 증가하는 복합만성질환을 동반한 노인환자들의 적절한 치료를 위해 이들을 대상으로 한 새로운 치료 지침 마련이 요구되는 이유이다.²⁶⁻²⁸

한편, “다제약물” 처방은 복합만성질환의 치료를 위해 불가피한 면이 있음에도 용어 자체에 “부적절하게 많은 약제가 사용”된다는 부정적 의미를 내포하는 경향이 있어 다제약물의 개념에 적절 혹은 부적절성의 개념을 추가하여 구분해야 한다는 주장이 최근 제기되었다.¹¹ 부적절처방은 일반적으로 특정개인에게 처방되는 약제를 통한 “잠재적 이득 (potential benefit)”보다 “잠재적 해 (potential harm)”가 더 큰 경우 발생하는데 여러 가지 형태로 나타날 수 있다.²⁹ 예를 들어 (1) 약제 사용의 명확한 근거가 없거나 (no clear evidence-based indication); (2) 필요한 것보다 고 용량 혹은 장기간 처방한 경우 (higher doses or for a longer period than necessary); (3) 같은 종류의 다른 약제를 중복하여 처방하는 경우 (combination with other drugs from the same drug class); (4) 약물-약물 상호작용 혹은 약물-질환 상호작용을 일으킬 위험의 약제들의 동시 처방되는 경우 (combination with other drugs that may lead to drug-drug or drug-illness interactions); (5) 약물 부작용의 위험이 높은 환자에 투약 (prescription for patients who are susceptible to certain adverse drug reactions) 등과 같은 경우에 발생할 수 있다.³⁰ 이와 같은 다양한 형태의 부적절처방을 정확히 판단하기 위해서는 각 환자에 따른 여러 임상적 상황과 임상 의사의 처방 근거 등에 기초하여 결정 (implicit criteria)하는 것이 가장 이상적이나 이와 같은 방법은 세밀한 임상자료의 수집과 많은 시간의 고찰이 요구되어 대규모 코호트 연구나 혹은 정책적 감시체계로 이용하기에는 어려움이 있다. 이와 달리 최근 발표된 부적절처방의 명시적 기준 (explicit criteria)들은 개별 환자에서는 부적절처방이 아닐 수 있지만, 즉 모든 환자에서 반드시 부적절처방이라는 것은 아니지만, 대개의 상황에서 부적절처방의 가능성이 있어 일반적으로 피해야 할 약물 목록, 즉 “잠재적 부적절처방 (potentially inappropriate prescribing)”의 예를 제시함으로써 여러 빅데이터 분석연구나 건 정책 수립에 유용하게 이용되고 있다. Beers criteria, STOPP/START criteria, Medication Appropriateness Index 등이 가장 대표적인데 이들이 모두 노인들에서 적용할 수 있도록 고안된 것이어서 전체 연령의 환자에 적용하기에는 한계가 있다는 점은 주의가 필요하다.¹⁸⁻²⁰ 하지만 여러 복합질환을 동반한 노인에서 더 많은 약제가 처방될 뿐 아니라 나이 자체와 연관된 생리학적 변화 때문에 약물 대사과정에 상당한 변화가 있어 부적절처방에 특히 취약할 가능성이 있다는 점은 대표적인 부적절처방의 기준들이 주로 노인 환자들을 대상으로 개발된 배경이다.³¹ 이와 같은 이유로 본 연구에서도 부적절처방의 명시적 기준을 이용하여 분석하기 위해 65세 이상의 노인 환자로 대상환자를 국한하여 분석하였다. 하지만, 부적절처방이 노인환자에

서만 발생하는 것은 아니어서 앞으로 전체 연령에 보편적으로 적용할 수 있는, 혹은 보다 세분화된 연령층이나 여러 질환에서도 이용할 수 있는 부적절처방의 판단근거 개발이 필요해 보인다. 본 연구에서는 미국에서 개발된 Beers criteria를 부적절처방의 근거로 채택하였는데 이것은 기존 여러 보고들에서 가장 많이 인용되고 연구된 기준이기 때문이었다.^{32,33} 하지만 이 기준도 여러 단점들이 보고되고 있는데 부적절처방의 약물 목록으로 제시된 약물 중 약 반수에서 나라마다 유통되지 않는 약이거나 다른 가이드라인과 충돌되는 약제가 포함되어 있어 반론의 여지가 있다는 점이다.^{34,35} 실제로 본 연구에서도 2015년 Beers criteria에서 제시한 노인에서 일반적으로 피해야 할 약물 목록에 포함된 약 95개의 약물 중 45개만이 국내에서 유통되어 사용 중이어서 45개 약물만을 이용해 분석하였다.¹⁸ 또한 환자의 진료기록 검토 없이 청구자료나 진단코드만을 이용하여 분석하는 빅데이터연구의 특성상 정확히 확인하기 어려운 항목들도 상당히 포함되어 있었다. 예를 들면 독사조신 같은 알파차단제를 일차 고혈압약제로 사용한 경우 부적절처방으로 분류하였으나 일차 약제로 사용되었는지 혹은 조절되지 않는 고혈압 때문에 이차 약제로 추가되었는지는 본 연구와 같은 빅데이터연구에서는 명확히 구분해 내기가 쉽지 않았다. 또 다른 예로 위궤양이나 십이지장궤양의 이력이 있는 경우 아스피린이나 비스테로이드 항염증제를 사용하는 것은 궤양 발생이나 악화의 위험이 있어 부적절처방으로 포함되었으나 다른 대체약물이 없는 경우에는 제외하도록 하였는데 환자의 질환 상태에 따라 어떤 대체 약제를 인정할지 자세한 임상정보 없이는 확인해 내기가 어려운 점이 있었다. 본 연구에서도 명확하지 않은 기준들의 사용으로 인한 편견 (bias)을 최소화하기 위해 가능한 객관적 자료로 확인할 수 있는 비교적 판단근거가 명확한 항목만을 선택하여 부적절처방을 정의할 수밖에 없었다. 보건정책 수립이나 다제약물 혹은 부적절처방의 사회감시체계의 구축을 위해 보다 명확하고 객관적인 판단기준의 마련도 필요할 것으로 생각된다.

제2절 다제약물과 부적절처방이 환자 예후에 미치는 영향

중요한 점은 여러 연구들을 통해 다제약물과 부적절처방이 약물 부작용, 입원, 사망과 같은 불량한 환자 예후에 연관된다는 점이다. 특히 한 개인에 많은 수의 약물이 복합적으로 처방되는 다제약물에 노출된 경우 약제에 연관된 직접적인 약물 부작용의 위험을 높일 수 있다. 기존 여러 연구에서 약제 부작용으로 가장 흔히 보고하고 분석하였던

발생사건은 낙상과 골절이다. 대표적으로 스웨덴에서 시행된 한 연구에서는 처방 약제 수와 낙상 위험이 비례하여 증가함을 보고하였고, 호주에서 시행된 또 다른 연구에서는 낙상 고위험약물의 처방이 낙상과 연관된 입원을 증가시킴을 보고하였다.^{36,37} 또 다른 약제 부작용으로 장기간의 다제약물 처방과 신장독성 (급성신부전증)과의 연관성도 보고되었다.³⁸ 이외에도 다제약물 처방과 연관된 약물 부작용으로 심신 쇠약 (frailty),³⁹ 근육 감소증 (sarcopenia),^{40,41} 인지 장애 (cognitive impairment)^{17,42,43} 등의 연구되었고 이들의 발생 위험이 높은 것으로 여러 연구들에서 보고되었다. 다제약물이나 부적절처방의 피해를 분석하기 위해서는 이론적으로 약제 사용으로 인한 가장 근접한 혹은 직접적인 결과(사건)들, 예를 들어 위의 연구들에서 인용 된 낙상, 골절, 급성신부전증, 인지장애 등을 이용하여 분석하는 것이 가장 이상적이나 실제 약물사용과 밀접한 관련이 있을 수 있는 이런 사건들이라도 처방 약물이 이 사건들의 직접적 원인인지는 명확치 않다. 또한 진단코드를 이용하여 분석하는 대부분의 대규모 역학연구에서는 개별 질환에 대한 정확한 진단코딩이 있어야 확인 가능한데 대개의 약물 부작용 연구에 사용된 위의 사건 변수들이 진단코드에서 누락될 가능성이 많다는 점은 약제연관부작용을 주요 관심 사건으로 연구하는 데 한계가 있다.

이런 점에서 자료 수집에 누락이 없고 비교적 정확한 추출이 용이하며 환자의 가장 강력한 예후를 대변할 수 있는 변수로 간주되는 입원 및 사망은 빅데이터를 이용한 다제약물이나 부적절처방 연구에서 가장 많이 사용되어 온 사건이다. 다제약물과 부적절처방은 일반 노인에서나 요양원 혹은 치매 환자와 같은 다양한 대상군에서 입원의 위험을 높일 뿐 아니라 여러 가지 형태의 입원 (모든 입원, 계획되지 않은 입원, 혹은 재입원)에서도 더 높은 위험과 연관됨이 보고되었다.⁴⁴⁻⁴⁹ 또한 다제약물 사용과 부적절처방이 사망 위험을 유의하게 높일 가능성이 여러 연구를 통해 제기되었다. 2017년 발표된 한 연구에서는 다제약물과 사망간의 연관관계를 포함한 47개 논문을 메타분석 하였는데 한 개의 약물이 추가될 때마다 사망 위험이 8% 더 증가하고 5개 이상의 다제약물을 사용한 군은 그렇지 않은 군에 비해 35% 더 높은 사망의 위험과 연관됨을 보고하였다.⁵⁰ 하지만, 연구마다 포함된 대상자의 특성이 매우 상이하고 동반된 질환의 정도도 달라서 다제약물 처방과 사망간의 관계를 명확히 규정하는데 어려움이 있음을 지적하였다.⁵⁰ 또한 추후 연구가 진행될 때에는 기존 연구들에서 동반 질환을 제대로 보정하지 않아 초래된 “대상자 선정으로 인한 혼란 (confounding by indication)”을 극복하기 위한 새로운 통계방법이 추가되어야 할 필요성을 강조하였다. 이 외에도 기존 여러 연구들이

특정 환자만을 대상으로 하였거나, 전체 인구의 일부만을 추출한 표본코호트를 이용한 연구로 전체 인구를 대변하는데 한계가 있고 단면적 연구 분석으로 장기적 예후와의 연관성을 증명하는 데 적절하지 않았던 점을 고려할 때 전 인구를 대상으로 한 장기적 추적관찰의 연구가 절실히 요구되었다. 더욱이 다제약물에서 빈번히 발생하는 부적절처방에 대한 보정도 다제약물의 효과 분석에 적절히 고려해야 할 부분으로 인식되었다. 이와 같은 점들을 고려하여, 본 연구는 65세 이상의 전체 노인환자를 대상으로 평균 4.7년간 추적관찰하며 여러 동반 질환과 부적절처방을 함께 보정 함으로써 기존 연구의 한계점을 보완하도록 고안되었다. 본 연구를 통해 다제약물과 부적절처방이 서로 독립적으로 높은 입원 및 사망의 위험인자임이 밝혀짐으로써 향후 추가적 관찰연구나 간섭연구, 나아가 보건 정책 마련에 중요한 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

제3절 다제약물 및 부적절처방 감소를 위한 노력

앞에서 고찰한바 와 같이 다제약물과 불량한 환자 예후와의 연관성은 비교적 많은 연구에서 일관되게 보고되었다. 하지만 본 연구를 포함한 기존의 모든 연구들은 관찰 연구 (observational study)의 본질적인 특성상 원인-결과 관계를 명확히 구분할 수 없다는 한계점이 있다. 또한 다제약물 처방이 왜 높은 입원과 사망의 위험인자인지 확실한 기전을 설명하는데 어려움이 있다. 더 중요한 점은, 처방 약제를 줄였을 때 혹은 부적절처방의 감소를 통해 입원과 사망 같은 환자의 예후를 실제로 향상시킬 수 있는지에 대해서도 전혀 연구된 바가 없다는 점이다. 인간을 대상으로 한 다제약물사용의 무작위대조 임상시험은 윤리적으로 전혀 불가능하다는 점을 고려하면 최근 진행 중인 실험 동물을 이용한 다제약물사용에 대한 중재적 간섭 연구의 결과를 통해 다제약물사용으로 인한 불량한 사건 발생의 기전을 설명하는 단서가 제공되기를 기대해 본다.^{51,52} 하지만, 다제약물 처방과 불량한 예후간의 인과관계가 아직까지 명확하지 않다는 이유만으로 다제약물 사용이 개선할 수 없는 인자로 당연하게 여겨지는 것은 바람직하지 않아 보인다. 오히려, 본 연구를 포함한 대규모 코호트 연구의 결과는 다제약물 사용이나 부적절처방 감소를 위한 노력을 시작해야 함을 제시하는 중요한 단서를 제공한다. 고무적인 일은 부적절처방부터 먼저 줄여 처방 약제수의 감소를 시도하려는 여러 형식의 무작위배정 연구가 이미 시작되었다는 점이다. 주목할 점은 약사를 중심으로 한 약제 검토를 통해 발견된 부적절처방 내역을 처방의사에게 메일로 발송하여 정보를 전달하는 방법이나 처방 시

화면에 위험 약제 경고를 주는 컴퓨터 프로그램을 이용한 무작위배정 연구에서는 처방약 물 수나 부적절처방을 유의하게 감소시키는 데 모두 실패하였다는 점이다.^{53,54} 반면에 어떤 식으로든 환자가 약제처방과정에 참여하는 방식의 연구들에서는 의미 있는 성과를 거두었다. 자신의 처방 리스트에 포함된 부적절처방의 가능성이 있는 약제에 대한 교육 자료를 환자에게 우편으로 제공한 경우 24%의 부적절처방이 감소하였고 (대조군: 6% 감소), 또 다른 연구에서는 벤조다이아제핀 중단을 권유하는 교육자료를 환자에게 메일로 보낸 경우 6개월이내 벤조다이아제핀 중단률이 27%로 대조군 5%에 비해 의미 있게 높았다.^{55,56} 최근 캐나다에서 시행된 “D-PRSCRIBE” 무작위배정 임상시험 결과는 매우 고무적이다.⁵⁷ Beers criteria에 포함된 4가지 약물 중 하나 이상을 처방 받은 65세 이상의 노인 489명을 무작위 배정하여 시험군에게는 부적절처방의 근거를 설명하는 교육자료를 환자에게 전달하고 다음 진료 시 처방의사에게 이를 보여주고 상담 받도록 하였고 대조군은 평소대로 일반적인 진료를 지속하도록 한 후 6개월후 처방전에서 지적된 약제 처방이 실제로 얼마나 중단되는 지 연구하였는데, 시험군의 경우 43%에서 부적절처방이 중단되어 대조군의 12% 중단에 비해 월등히 더 높았다. 이상의 결과를 종합하며, 다제약물 및 부적절처방을 감소시키기 위해 약사-의사만의 교류나 혹은 컴퓨터시스템을 이용하는 방식보다 약물 처방을 위한 결정 과정에 어떤 방식으로든 환자를 직접 참여 시키는 것이 훨씬 더 효과적이라는 사실을 보여준다.

제4절 본 연구의 강점과 제한점

본 연구는 2012년 1년간 270일 이상의 정규약물 처방이 있었던 65세 이상의 전 노인인구를 대상으로 5년간 추적 관찰한 코호트 연구로 현재까지 발표된 다제약물 관련 연구 중 가장 많은 환자가 포함된 대규모 연구이다. 또한 국민건강보험 자료를 이용한 연구로 입원 및 사망의 발생 여부를 누락 없이 관찰할 수 있었던 점은 본 연구의 강점이다. 특히, 다제약물과 입원 및 사망 모두와 연관이 되는 동반 질환들을 보정하였을 뿐 아니라 부적절처방을 추가로 보정하였던 점은 본 연구의 또 다른 장점이다.

하지만, 본 연구를 해석함에 있어 주의할 점은 여전히 존재한다. 첫째, 국민건강보험 자료가 이용된 본 연구에서는 처방된 약물만을 수집할 수 있었던 점을 고려하면 실제 처방전 없이 구입하여 사용할 수 있는 많은 많은 대체약물이 포함되지 않았을 가능성이 있다. 또한 일부 비급여처방도 공단 자료에는 포함되지 않아 실제 5개 이상의 다른 종류

의 약물, 즉 다제약물을 사용 중인 환자는 연구에서보다 더 많을 가능성이 있다. 둘째, 본 연구에서는 처방전을 근거로 약물의 개수를 추정하였는데 실제 복용여부는 알 수 없는 제한점이 있다. 셋째, 다른 관찰연구들과 마찬가지로 본 연구에서 관찰된 다제약물 사용과 높은 입원 및 사망의 위험성간의 연관관계가 원인-결과 관계인지는 명확하지 않다. 특히, 2012년 1년간의 약물사용만으로 이후 5년간의 입원과 사망을 결과로 비교하였는데 이후 약물사용 변화가 어떤 영향이 있는지는 명확하지 않다. 하지만 만성질환으로 인한 정규약물만을 선택하기 위해 2012년 1년동안 270일 이상 처방 받은 약물만을 선택하여 분석하였기 때문에 2012년의 약물 사용패턴이 이후에도 지속되었을 것으로 생각된다. 넷째, 여러 변수들을 보정하였지만 관측하지 않은 변수들 (unmeasured confounders)로 인한 잔여 편견 (residual bias)의 가능성은 여전히 존재한다. 마지막으로, 본 연구의 대상자들은 입원력이 없는 비교적 안정된 상태의 노인들만을 대상으로 한 것이어서 요양시설에 장기 입원 중인 노인들을 포함한 전체 노인들에서도 동일하게 적용할 수 있는지는 추가적 연구가 필요하다.

제5절 정책 제언

본 연구를 통해 국내 노인 환자에서도 다제약물 처방이 매우 빈번하고 처방 약물의 개수가 많을수록 부적절처방의 빈도가 높음을 알 수 있었다. 또한, 다제약물처방과 부적절처방 모두 입원 및 사망의 독립적인 위험인자였다. 이의 결과를 토대로 국내에서도 다제약물 처방을 줄일 수 있는 정책마련이 필요할 것으로 사료된다.

(1) 환자-약사-의사가 모두 참여하는 정책 마련

무엇보다 많은 약제를 동시에 투약 받는 것이 약제 부작용이나 입원 및 사망 같은 나쁜 예후와 연관될 수 있어서 꼭 필요한 처방만을 받는 것이 필요하다는 공감대 형성과 적극적인 홍보가 요구된다. 앞서 기술한 부적절처방을 줄이기 위한 여러 외국의 임상 연구결과를 토대로 처방의사가 배제된 약사-환자 중심의 방법⁵⁶이나 환자 참여가 배제된 약사-의사 중심의 방법^{53,54}은 효과가 미비하였고 의사-환자-약사 모두가 참여하는 방법⁵⁷만이 부적절처방을 매우 효과적으로 줄였던 점은 환자-약사-의사가 모두 참여하는 정책 마련이 중요함을 시사한다.⁵⁸

(2) 근거 중심의 부적절처방의 가이드라인 마련

미국의 Beers criteria나 유럽의 STOPP/START criteria의 여러 약물 등은 국내

유통 중인 약물들과 상당한 차이가 있어 다제약물의 감소를 위해 먼저 부적절처방에 대한 국내 근거마련이 매우 필요한 일이다. 특히 단일 질환 중심의 가이드라인마다 서로 충돌되는 면이 있어서 가이드라인의 구축은 여러 세부 학계 전문가들이 모인 다학제적 접근이 도움이 될 수 있을 것이다. 부적절처방과 별도로 불필요한 약물이 없는지 학회 중심의 세부 전문가들로부터 자문도 처방 약물 감소에 도움이 될 수 있겠다.

(3) 중복 처방 모니터링 강화

부적절처방 또는 불필요한 처방에 대한 의견이 모아지기 전이라도 먼저 큰 의견의 차이가 없는 동일 성분의 여러 약제가 중복으로 사용되는 경우는 모니터링을 통해 중복을 막는 시스템을 마련하는 것은 처방 약물 개수를 줄이기 위한 가장 먼저 시행해 볼 수 있는 정책 중 하나이다. 이런 점에서, 의약품을 처방하고 조제할 때 실시간으로 중복 처방 여부를 점검할 수 있도록 고안되어 사용 중인 기존의 의약품 처방 조제 지원 시스템 (DUR, drug utilization review)의 활용을 보다 높일 수 있는 구체적인 방안이 마련되어야 한다. 특히, 기존 연구들에서 다제약물 처방에 다 빈도로 포함되는 약제 종류는 실제로 그리 많지 않음을 보고하였는데 스타틴과 같은 심혈관계약물이나 항우울제, 프로톤펌프 억제제 등이 대표적인 다빈도 중복 처방 약제였다.^{59,60} 본 연구에서도 임상에서 흔히 사용되는 대표적인 5종류의 약제 (비스테로이드항염증제, 프로톤펌프 억제제, 스타틴, 안지오텐신전환효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제)의 중복 처방이 3~5%에 달하는 것으로 분석되어 몇 가지 주요 약제서라도 중복 처방을 줄인다면 다제약물 처방을 줄이는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

제6절 결론

국민건강보험공단 자료를 이용하여 하나 이상의 정규약물 처방이 있었던 65세 이상의 전 노인 환자를 대상으로 분석한 대규모 코호트연구를 통해 국내 노인 환자에서도 다제약물 처방이 매우 빈번하고 처방 약물의 개수가 많을수록 부적절처방의 빈도가 높음을 알 수 있었다. 또한, 다제약물처방과 부적절처방 모두 입원 및 사망의 독립적인 위험인자였다. 이와 같은 결과를 바탕으로 국내 노인환자에서 다제약물 및 부적절처방을 줄일 수 있는 정책마련의 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

참고문헌

1. UN (2004) World population to 2300. New York: Department of Economic and Social Affairs, Population Division.
2. Seo WJ, Lee JY (2011) Population projections for Korea: 2010-2060. Dajeon: Statistics Korea, Social Statistics Bureau, Vital Statistics Division
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
4. Wise J. Polypharmacy: a necessary evil. *BMJ*. 2013;347:f7033.
5. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345-351.
6. Olsson IN, Runnamo R, Engfeldt P. Medication quality and quality of life in the elderly, a cohort study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:95.
7. Muhlack DC, Hoppe LK, Weberpals J, Brenner H, Schöttker B. The association of potentially inappropriate medication at older age with cardiovascular events and overall mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(3):211-220.
8. Reeve E, Wolff JL, Skehan M, Bayliss EA, Hilmer SN, Boyd CM. Assessment of Attitudes Toward Deprescribing in Older Medicare Beneficiaries in the United States. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1673-1680.
9. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
10. Fulton MM, Riley Allen E. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005;17(4):123-132.
11. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-1196.

12. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(6):535.e1-12.
13. Narayan S, Nishtala P. Decade-long temporal trends in the utilization of preventive medicines by centenarians. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(2):165-169.
14. Morin L, Vetrano DL, Rizzuto D, Calderón-Larrañaga A, Fastbom J, Johnell K. Choosing wisely? Measuring the burden of medications in older adults near the end of life: nationwide, longitudinal cohort study. *Am J Med.* 2017;130(8):927-936.
15. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One.* 2014;9(6):e98043.
16. Park HY, Ryu HN, Shim MK, Sohn HS, Kwon JW. Prescribed drugs and polypharmacy in healthcare service users in South Korea: an analysis based on National Health Insurance Claims data. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(5):369-377.
17. Park HY, Park JW, Song HJ, Sohn HS, Kwon JW. The Association between Polypharmacy and Dementia: A Nested Case-Control Study Based on a 12-Year Longitudinal Cohort Database in South Korea. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169463.
18. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-2246.
19. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-218.
20. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging.* 2013;30(11):893-900.
21. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43(11):1130-1139.

22. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA*. 2015;314(17):1818-1831.
23. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med*. 2016;176(4):473-482.
24. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, Hughes CM. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*. 2015 Dec 9;5(12):e009235
25. Muth C, Glasziou PP. Guideline recommended treatments in complex patients with multimorbidity. *BMJ*. 2015;351:h5145.
26. Tan ECK, Sluggett JK, Johnell K, Onder G, Elseviers M, Morin L, Vetrano DL, Wastesson JW, Fastbom J, Taipale H, Tanskanen A, Bell JS; Optimizing Geriatric Pharmacotherapy through Pharmacoepidemiology Network (OPPEN) Group. Research priorities for optimizing geriatric pharmacotherapy: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(3):193-199.
27. Farmer C, Fenu E, O'Flynn N, Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016;354:i4843.
28. E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015;350:h176.
29. Hill-Taylor B1, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):360-372.
30. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29:437-452.
31. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370:173-184.

32. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000;34:338-346.
33. Aparasu RR, Mort JR. Prevalence, correlates, and associated outcomes of potentially inappropriate psychotropic use in the community-dwelling elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:102-111.
34. van der Hoof CS, Jong GW't, Dieleman JP, Verhamme KMC, van der Cammen TJM, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria - a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:137-144.
35. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sorbye LW, Wagner C, Reissigova J, Bernabei R. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348-1358.
36. Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, Elling B, Möller J. Type, number or both? A population-based matched case-control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall-inducing drugs. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123390.
37. Ryan-Atwood TE, Hutchinson-Kern M, Ilomäki J, Dooley MJ, Poole SG, Kirkpatrick CM, Manias E, Mitra B, Bell JS. Medication use and fall-related hospital admissions from long-term care facilities: a hospital-based case-control study. *Drugs Aging*. 2017;34(8):625-633.
38. Chang YP, Huang SK, Tao P, Chien CW. A population-based study on the association between acute renal failure (ARF) and the duration of polypharmacy. *BMC Nephrol*. 2012;13:96.
39. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Pilotto A, Vaona A, Demurtas J, Mueller C, Huntley J, Crepaldi G, Maggi S. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(7):624-628.
40. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:192.

41. König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a risk factor for clinically relevant sarcopenia: results from the berlin aging study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;73(1):117-122.
42. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a british birth cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(5):916-923.
43. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR, Muldoon SB, Baumgartner RN. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(2):397-399.
44. Lalic S, Jansen KM, Wimmer BC, Tan EC, Hilmer SN, Robson L, Emery T, Bell JS. Polypharmacy and medication regimen complexity as factors associated with staff informant EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY 1195 rated quality of life in residents of aged care facilities: a crosssectional study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(9):1117-1124.
45. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ.* 2015;187(4):E130-7.
46. Mueller C, Molokhia M, Perera G, Veronese N, Stubbs B, Shetty H, Codling D, Huntley J, Stewart R. Polypharmacy in people with dementia: associations with adverse health outcomes. *Exp Gerontol.* 2018;106:240-245.
47. Lalic S, Sluggett JK, Ilomäki J, Wimmer BC, Tan EC, Robson L, Emery T, Bell JS. Polypharmacy and medication regimen complexity as risk factors for hospitalization among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(11):1067e1-1067e6.
48. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(6):1073-1082.
49. Sganga F, Landi F, Ruggiero C, Corsonello A, Vetrano DL, Lattanzio F, Cherubini A, Bernabei R, Onder G. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(2):141-146.

50. Chang YP, Huang SK, Tao P, Chien CW. A population-based study on the association between acute renal failure (ARF) and the duration of polypharmacy. *BMC Nephrol.* 2012;13:96.
51. Johnell K. The polypharmacy mouse model: novel findings and new opportunities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(5):569-570.
52. Huizer-Pajkos A, Kane AE, Howlett SE, Mach J, Mitchell SJ, de Cabo R, Le Couteur DG, Hilmer SN. Adverse geriatric outcomes secondary to polypharmacy in a mouse model: the influence of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(5):571-577.
53. Allard J, Hébert R, Rioux M, Asselin J, Voyer L. Efficacy of a clinical medication review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people. *CMAJ.* 2001;164(9):1291-1296.
54. Tamblyn R, Egale T, Buckeridge DL, Huang A, Hanley J, Reidel K, Shi S, Winslade N. The effectiveness of a new generation of computerized drug alerts in reducing the risk of injury from drug side effects: a cluster randomized trial. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(4):635-643.
55. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, Cowper PA, Landsman PB, Cohen HJ, Feussner JR. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med.* 1996;100(4):428-437.
56. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):890-898.
57. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(18):1889-1898.
58. Steinman MA, Landefeld CS. Overcoming Inertia to Improve Medication Use and Deprescribing. *JAMA.* 2018;320(18):1867-1869.

59. Wastesson JW, Cedazo Minguez A, Fastbom J, Maioli S, Johnell K. The composition of polypharmacy: a register-based study of Swedes aged 75 years and older. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194892.
60. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):989-995.

연구보고서 2018-20-032

**민건강보험 자료를 이용한 다제약물(polypharmacy)
복용자의 약물 처방 현황과 기저 질환 및 예후에
관한 연구**

발행일	2019년 8월 12일
발행인	김성우
편집인	최윤정
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)
