

연구보고서

NHIMC-2024-PR-005

비암성환자의 마약성진통제 장기사용과 심혈관질환 발생과의 관계

박영민 · 임현선 · 황인철 · 문정근

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서

NHIMC-2024-PR-005

비암성환자의 마약성진통제 장기사용과 심혈관질환 발생과의 관계

박영민 · 임현선 · 황인철 · 문정근

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilisan Hospital

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 가정의학과	박영민
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 연구분석부	임현선
	가천대 길병원 가정의학과	황인철
	가천대 길병원 심장내과	문정근

연구관리번호	공단 자료관리번호	IRB 번호
NHIMC-2024-PR-005	NHIS-2024-1-305	NHIMC-2024-01-002-002

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

북미를 비롯한 유럽에서 마약성 진통제는 심각한 사회문제가 되고 있으며 마약성 진통제 처방이 국내에서 계속해서 증가하는 추세에 있다.

이러한 추세 속에서 마약성 진통제가 단순히 의존성과 관련된 오남용 뿐 아니라 암발생 및 사망률에도 영향을 미칠수 있다는 우리나라의 연구도 발표된 바있다. 이에 우리나라의 대표적인 국민건강보험 자료를 통해서 비암성통증환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 특히 이번 연구에서는 국민건강보험 전수자료를 바탕으로 세부 연구에 맞도록 연구대상자를 선별하여 연구를 진행하였으며, 심혈관 질환별로 다양한 특성들을 도출하였다.

향후 비암성 통증환자에 대해 약물을 처방함에 있어 정기적인 환자를 평가를 위한 본 연구가 좋은 근거자료로 활용될 것으로 생각된다. 본 연구는 일산병원 가정의학과 박영민 선생님, 가천대 가정의학과 황인철, 가천대 심장내과 문정근, 일산병원 연구소 임현선 연구원이 함께 연구를 진행하였다.

끝으로 본 보고서의 내용은 저자들의 의견이며 보고서 내용상의 하자 역시 저자들의 책임이며 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해는 아님을 밝혀둔다.

2025년 3월

국민건강보험 일산병원장

한 창 훈

일산병원 연구소장

장 정 현



요약	3
제1장 서론	7
제1절 연구 배경	9
제2절 연구 목적	11
제2장 선행연구분석	13
제1절 오피오이드와 심장질환	15
제2절 오피오이드와 뇌혈관질환	17
제3절 오피오이드와 당뇨병	18
제3장 연구 방법	21
제1절 연구 대상	23
제2절 관찰항목	25
제3절 자료분석과 통계적 방법	27
제4장 연구 결과	29
제1절 마약성진통제 장기사용과 심뇌혈관질환	31
제2절 마약성진통제 장기사용과 심방세동	40
제3절 마약성진통제 장기사용과 당뇨병	45

제5장 고찰과 정책제언	51
제1절 고찰	53
제2절 정책제언	54
참고문헌	57
부록	65

〈표 3-1〉 List of Korean Standard Classification of Diseases (KCD) codes used to define the inclusion/exclusion criteria, outcomes of interest, and medical conditions	24
〈표 3-2〉 Lists of drug ingredients	25
〈표 3-3〉 결과변수의 조작적 정의	27
〈표 4-1〉 Baseline characteristics between non-cancer opioids users and controls before and after propensity score matching	33
〈표 4-2〉 Factors associated with incident Myocardial infarction and Ischemic stroke, including non-cancer opioid use	35
〈표 4-3〉 Factors associated with incident Hemorrhagic stroke and All stroke, including non-cancer opioid use	37
〈표 4-4〉 Subgroup analyses for the association between non-cancer opioids use and cardio-cerebral infarction incidence	39
〈표 4-5〉 Baseline characteristics for Atrial fibrillation between non-cancer opioids users and controls before and after propensity score matching	41
〈표 4-6〉 Factors associated with incident Atrial fibrillation, including non-cancer opioid use	43
〈표 4-7〉 Subgroup analyses for the association between non-cancer opioids use and A-fib incidence	44
〈표 4-8〉 Baseline characteristics between non-cancer opioids users and controls before and after propensity score matching	46

〈표 4-9〉 Factors associated with incident diabetes, including non-cancer opioid use	48
〈표 4-10〉 Hazard ratios for diabetes incidence by number of days opioids prescribed	49
〈표 4-11〉 Subgroup analyses for the association between non-cancer opioids use and diabete incidence	50
〈표 부록-1〉 Baseline characteristics between non-cancer opioids users and controls before and after propensity score matching	67
〈표 부록-2〉 Subgroup analyses for the association between non-cancer opioids use and Herpes Zoster incidence	69

[그림 1-1] 전세계 오피오이드 소비량	10
[그림 1-2] 2010~2019년까지 만성 비암성 통증 환자 중 장기 오피오이드 사용자의 유병률(한국)	11
[그림 2-1] 오피오이드의 심혈관 합병증에 대한 기전 제안	16
[그림 2-2] 오피오이드의 생리적 자극 효과와 고혈당	19
[그림 3-1] 랜드마크 방법 도식도	28
[그림 4-1] Flow diagram on the study process	31
[그림 4-2] Major cardiovascular diseases	38
[그림 4-3] Kaplan-Meier Curves for Atrial fibrillation among long-term opioid users and controls patients	44
[그림 4-4] Kaplan-Meier Curves for Diabetes among long-term opioid users and controls patients	49
[그림 부록-1] Kaplan-Meier Curves for Herpes Zoster among long-term opioid users and controls patients	68

비암성환자의 마약성진통제 장기사용과 심혈관질환 발생과의 관계

요약



비암성환자의 마약성진통제 장기사용과 심혈관질환 발생과의 관계

요 약

1. 연구 배경 및 목적

오피오이드계열의 마약성 진통제는 통증조절을 위해 자주 처방되는 약물로 미국, 영국, 한국을 비롯한 전세계 많은 나라들에서 그 사용량이 증가하고 있다. 이러한 오피오이드 진통제는 약물 의존문제 뿐아니라 많은 연구들을 통해서 암, 심혈관질환 등의 발생 위험이 증가시키고 사망률을 높일 가능성이 있다.

본 연구진은 국민건강보험공단 자료를 활용하여 비암성환자를 대상으로 마약성 진통제를 장기적으로 사용한 군과 대조군간의 심혈관질환 발생의 위험을 비교하고자 한다.

2. 연구 결과

국민건강보험 전체 대상자 중에서 2010~2013년까지 만성 비암성통증을 진단받고 국가검진을 수검한 성인은 16,987,629명이였다. 이중에서 random sampling으로 500만명을 추출하였다. 그 중에서 해당년도 암진단자, 수술을 시행받은자, 사망자를 제외하고 4,084,899명을 1차 최종대상자로 선정하였다. 그중에서 90일 이상의 마약성 진통제 사용군은 37,600명이였고 대조군은 4,047,299명이였다. 사용군을 기준으로 대조군과 1:10 성향점수 매칭을 시행하였으며, 최종적으로 사용군 36,300명과 대조군 334,590명을 대상으로 최종분석을 시행하였다.

매칭후에는 사용군과 대조군 모두에서 62~63세의 평균연령을 보였으며, 남성은 두 군에서 모두 38% 가량 되었다. CCI score의 경우 사용군, 대조군 각각 평균 3.0, 2.7이였으며, 두군에서 모두 심근경색, 심부전에 대해서 대상자의 0.9%, 2.7% 가량 과거력으로 가지고 있었다.

2018년까지 추적검사했을 때, 대조군에 비해 오피오이드 사용군에서 심근경색과 허혈성 뇌졸중의 발생위험이 각각 1.20배(95% CI 1.12-1.30, $P=0.001$), 1.16배(95% CI 1.12-1.21, $P<0.001$) 증가하였다. 다른 연관변수를 확인했을 때, 고령일수록, 남자, 흡연자, 고혈압이나 당뇨병을 진단받은 경우에 심근경색과 허혈성 뇌졸중의 발생위험이 증가하였다. 또한 과거에 심근경색이나 심부전을 진단받은 경우에 심근경색과 허혈성 심부전 모두의 발생위험이 증가하였다. 마약성 진통제 사용군 안에서 대조군과의 비교를 통해 발생위험 하위그룹 분석에서는 심근경색, 심부전 과거력이 없는 사용자군에서 과거력이 있는 사용자군에 비해서 심근경색의 발생위험이 각각 1.21배(95% CI 1.17-1.30), 1.21배(95% CI 1.12-1.31)가 증가하였다.

심방세동과 관련해서 마약성 진통제 사용자군에서 대조군에 비해서 심방세동 발생위험은 1.11배(95% CI 1.06-1.15, $P<0.001$) 증가하였다. 마약성 진통제 사용군안에서 심방세동 발생위험을 하위그룹 분석을 시행했다. 성, 연령의 하위그룹에서는 군에 상관없이 심방세동의 발생 위험이 증가하였다. 그런데 심근경색, 심부전 과거력이 없는 사용자군에서 과거력이 있는 사용자군에 비해서 심방세동의 발생위험이 각각 1.10배(95% CI 1.06-1.15), 1.12배(95% CI 1.07-1.17)가 증가하였다.

당뇨병과 관련해서 마약성 진통제 사용자군에서 대조군에 비해서 당뇨병 발생위험은 1.10배(95% CI 1.07-1.13, $P<0.001$) 증가하였다. 추가적으로 오피오이드 사용기간에 따른 당뇨병 발생위험을 특히 90일 미만 군을 대비하여 180일 이상 마약성 진통제를 사용할 경우에 최대 1.33배(95% CI 1.12-1.57)까지 증가하는 것으로 나타났다.

3. 결론 및 제언

본 연구를 통해서 비암성통증으로 오피오이드 계열의 마약성 진통제를 장기간 사용 시 대조군에 비해서 심근경색, 허혈성 뇌졸중 등의 심혈관 질환의 발생위험을 증가시킨다는 점을 확인하였다. 또한 장기간의 오피오이드 사용은 심방세동, 당뇨병, 대상포진의 발생위험도 증가시킬 수 있음도 확인하였다.

기존 연구들과 비교할 때 심근경색 및 허혈성 뇌졸중의 발생위험과 관련해서 기존의 연구에의 전통적인 위험인자인 나이, 남성, 고령, 흡연, 고혈압, 당뇨병 등은 중요한 위험인자로 확인된다. 또한 과거력으로 심근경색, 심부전을 가지고 있는 경우, 허혈성 뇌졸중과 관련해서는 진단된 뇌혈관질환이 있는 경우도 위험인자로 확인할 수 있었다. 그런데 하위그룹 분석(subgroup analysis)에서 눈에 띄는 점은 심근경색, 심부전 과

거력이 없는 사용자군에서 해당 과거력이 있는 사용자군에 비해서 심근경색과 허혈성 뇌졸중의 발생위험이 두드러졌다는 점이다. 이는 중대 심혈관질환이 없는 군에서는 반대로 오피오이드 사용이 상대적으로 너무 큰 영향을 미치는 상대적인 공헌도가 높기 때문에 유의하게 나올 가능성이 있다.

장기적인 오피오이드의 사용시에는 기존에 질환력이 없는 경우에도 정기적인 심혈관 질환 위험 및 대사질환의 위험을 평가할 필요가 있다. 또한 정기적인 통증평가 및 약물 평가를 통해서 오피오이드의 사용에 대해서 의료진과 환자, 가족 모두 적절한 경각심을 가질 필요가 있다. 무조건적인 진통제 사용의 제한을 어렵지만, 약물처방 모니터링을 통해서 오피오이드 계열의 약물들에 대해서는 주기적인 평가가 필요할 수 있다.

제1장 서론

제1절 연구 배경	9
제2절 연구 목적	11



제1장 서론

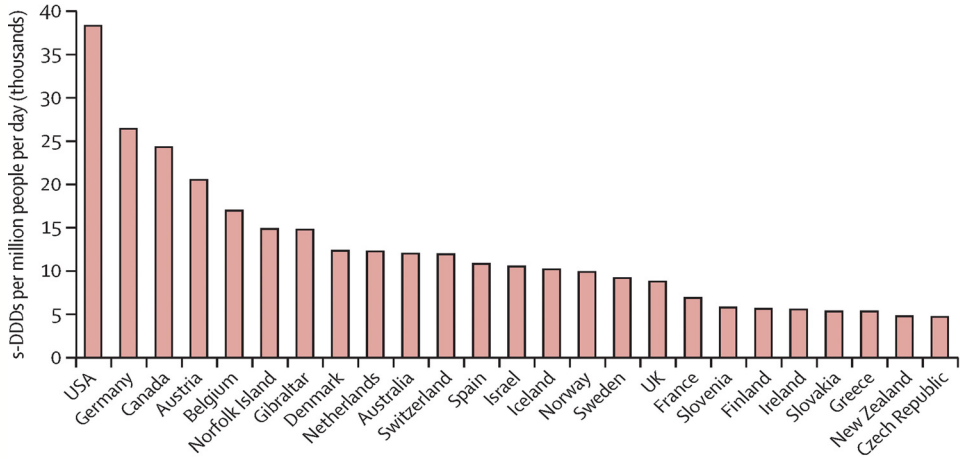
제1절 연구 배경

오피오이드(Opioid)는 흔하게 처방되는 진통제 중 하나의 성분계열로 모르핀, 코데인, 펜타닐과 같은 약물들이 통증관리에 일반적으로 사용되며 그 사용량은 점점 늘어나고 있다. 또한 오피오이드는 복용 후 행복감을 유발할 수 있으며, 이는 비의학적 목적으로 오피오이드를 남용하는 주된 이유 중 하나이다. 오피오이드에는 헤로인, 모르핀, 코데인, 펜타닐, 메타돈, 트라마돌 및 기타 유사한 물질이 포함된다. 일반적으로 약리작용으로 인해 호흡 곤란을 유발할 수 있으며 오피오이드 과다 복용은 사망으로 이어질 수 있다고 알려져 있다.¹

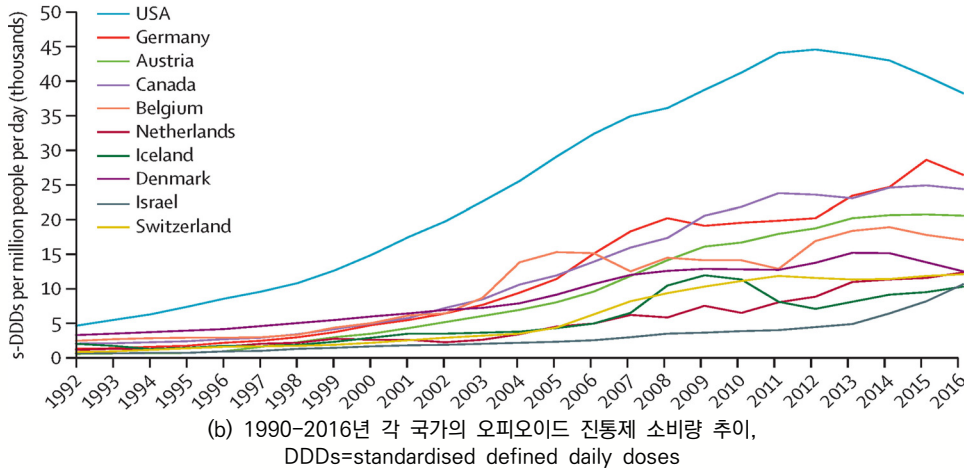
오피오이드 의존은 오피오이드의 반복적 또는 지속적인 사용으로 인해 발생하는 오피오이드 사용 조절 장애이다. 의존의 특징은 오피오이드 사용에 대한 강한 충동이 나타나며, 사용 조절 능력이 손상되고 약물을 사용하는 것을 다른 활동보다 우선시하게 된다. 또한 생활속에 부정적인 결과에도 불구하고 지속적 사용으로 이어진다.

오피오이드는 가장 일반적으로 처방되는 진통제이며, 미국,² 영국³ 등 많은 국가에서 그 사용이 계속 증가하고 있다. 또한 최근연구에 따르면 우리나라에서도 그 사용량은 점점 증가하고 있는 것으로 알려진다.⁴ 2010년에는 전 세계적으로 1,550만 명의 오피오이드 의존자가 있는 것으로 추산된다.⁵ 2016년 인구 백만명당 하루에 소비되는 오피오이드 진통제의 양을 기준으로 할 때 미국, 독일, 캐나다 순으로 많은 소비량을 보였으며, 1990년부터 2016년까지 오피오이드의 사용량은 전반적으로 꾸준히 증가하는 모습을 보여왔다.⁶ 오피오이드 의존 인구의 증가와 함께 오피오이드 과다 복용 사례도 증가하여 약물 과다 복용으로 인한 사망자 수가 증가했다. 따라서 오피오이드 사용으로 인한 오피오이드 의존증은 현재 미국을 비롯한 많은 국가에서 공중 보건 문제로 대두되고 있다.^{2,7}

이러한 오피오이드의 사용증가는 일반적으로 생각하는 암환자에서만 사용이 증가하는 것은 아니다. 암환자뿐 아니라 비암성 질환의 통증에 대해서도 오피오이드의 사용은 증가되어 왔다.^{8,9}



(a) 2016년 인구 백만 명당 오피오이드 진통제 하루 소비량

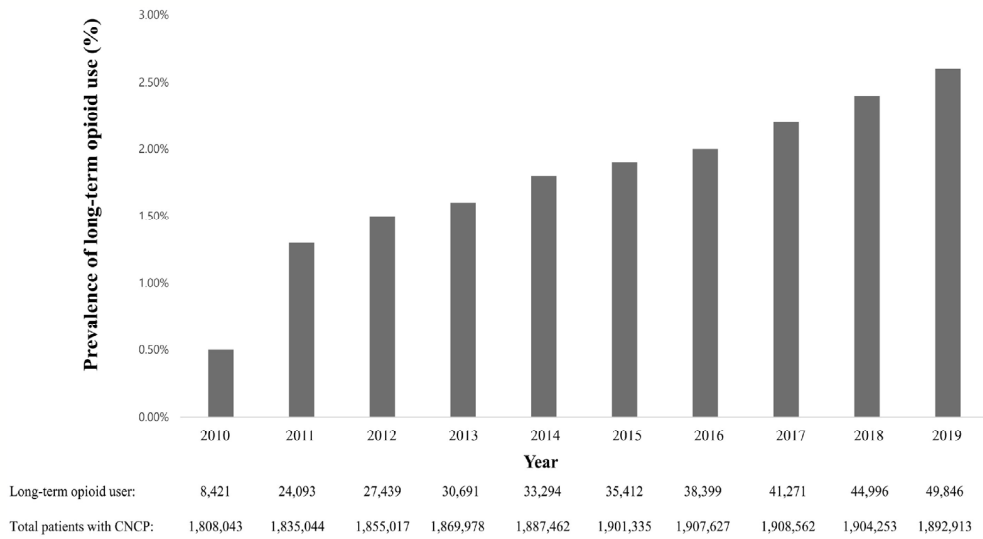


(b) 1990-2016년 각 국가의 오피오이드 진통제 소비량 추이, DDDs=standardised defined daily doses

[그림 1-1] 전세계 오피오이드 소비량⁶

또한 이러한 비암성환자에서의 오피오이드 사용은 단순히 오남용의 문제를 넘어서서 연구를 통해서 사망률의 증가한다는 보고가 있었으며¹⁰ 최근에는 국민건강보험공단 자료를 통해서 한국인에서도 암발생 및 사망률에 영향을 준다는 결과가 나왔다.^{11,12}

이에 본 연구에서는 비암성환자의 통증에서 오피오이드의 사용이 특히 심혈관질환에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 한다.



[그림 1-2] 2010~2019년까지 만성 비암성 통증 환자 중 장기 오피오이드 사용자의 유병률(한국)¹²

제2절 연구 목적

국민건강보험 전체 대상중에서 비암성환자를 대상으로 마약성진통제를 장기적으로 사용한 군과 대조군간의 심혈관질환 발생의 위험을 비교하고자 한다.

- 마약성진통제사용군과 대조군간 심근경색 발생위험비교
- 마약성진통제사용군과 대조군간 뇌졸중 발생위험비교
- 마약성진통제사용군과 대조군간 심방세동 발생위험비교
- 마약성진통제사용군과 대조군간 당뇨병 발생위험비교

제2장 선행연구분석

제1절 오피오이드와 심장질환	15
제2절 오피오이드와 뇌혈관질환	17
제3절 오피오이드와 당뇨병	18



제2장 선행연구분석

제1절 오피오이드와 심장질환

1. 오피오이드와 심장 질환 관련연구

오피오이드의 만성적인 사용이 심혈관계에 주는 영향에 대해선 아직도 계속 연구중이다.

만성 오피오이드 치료를 받은 사망자 98명을 오피오이드사용이 없는 사망자 97명과 비교한 연구에서 메타돈/오피오이드 양성 환자에서 중증 관상동맥 질환(CAD)이 적게 발견되어 잠재적 이점을 제시한 경우가 있었다.¹³ 하지만 연구자들은 오피오이드가 심혈관질환에 대해서 이점을 제공하기 보다 오피오이드 의존성 환자가 코카인 중독 환자처럼 죽상동맥경화증이 가속화되지 않을 수 있다는 점을 강조하고 있다.

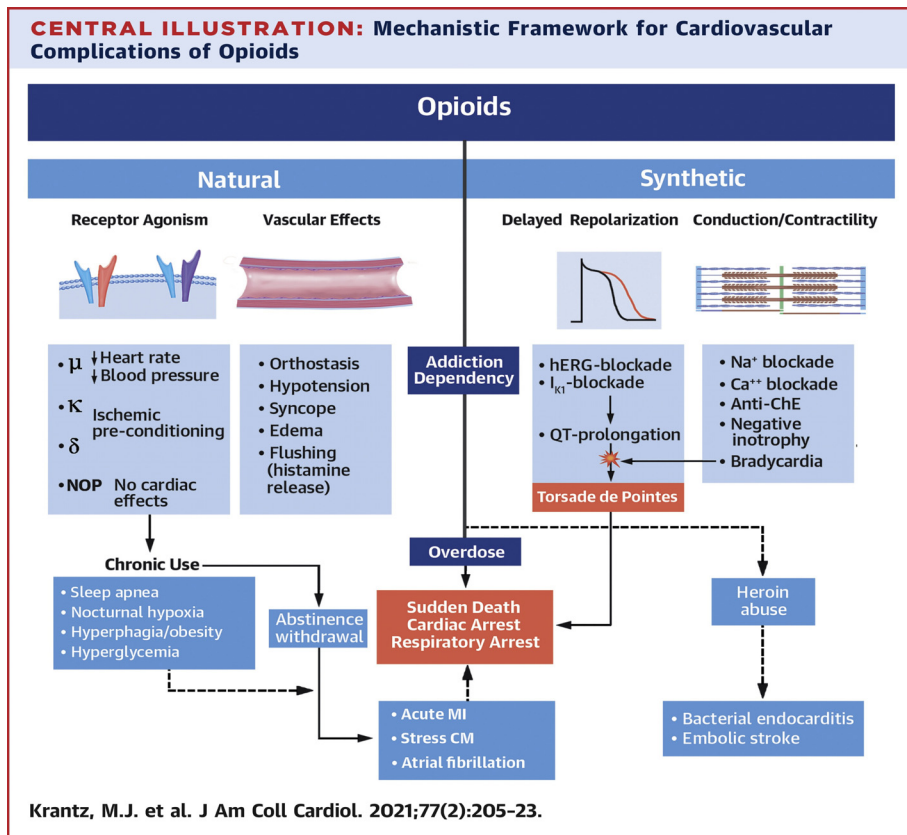
반면에 영국 일반 진료 연구 데이터베이스(UK General Practice Research Database.)를 사용한 한 코호트내 환자-대조군 연구(nested case-control study)에서는 170만 명의 오피오이드 사용자가 비사용자에 비해 심근경색(MI)이 증가(1.28배; 95% CI: 1.19~1.37)하는 것으로 나타났다.¹⁴

또한, 미국에서 후향적 청구 분석을 통해 만성 오피오이드를 복용하는 148,657명, 만성 사이클로옥시게나제(COX)-2 억제제를 복용하는 122,810명, 진통제를 사용하지 않는 연령 및 성별이 일치하는 대조군 148,657명으로부터 심근경색 및 관상동맥 혈관 재개통 발생률 비율을 평가했다. 해당연구에서는 오피오이드와 사이클로옥시게나제-2 억제제 그룹 모두에서 심근경색/관상동맥 혈관 재개통 위험이 각각 2.7배, 1.7배 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 해당 연구는 미국의 청구 자료를 통해서 통증약물로 처방된 다양한 종류의 오피오이드를 포함하고 있다는 장점을 가지고 있다.¹⁵

이러한 연구결과는 미국의 국가적인 전향적인 코호트연구에서도 동일하게 나타난다. 3만명의 연구대상자(REGARD study)에게 비암성통증으로 처방된 오피오이드의 사용여부와 심장혈관질환 발생위험에 대해서 살펴본 연구에서 전체집단으로는 심장혈관질환의 발생위험이 통계적으로 유의미하게 증가하지 않았으나, 성별로 층화한 세부

그룹분석에서 여성에서 심장혈관질환 발생위험이 1.38배이 증가하였다.¹⁰

또한, 같은 REGARDS 코호트연구에서 3만명의 대상자에 대해서 오피오이드의 사용과 심방세동의 관계에 대해 확인했을 때, 유병률은 오피오이드 사용자군에서 12%로 미사용자군 8%에 비해서 높았다. 또한 오피오이드의 사용은 심방세동의 발생에 있어 오즈비를 1.35배 높였다.¹⁶ 미국에서 은퇴군인 60만을 포함한 연구에서 약 20%에 해당되는 12만명이 오피오이드를 처방받았으며, 그 중 1,455명이 심방세동으로 진단받았다. 처방받은 오피오이드는 심방세동의 발생위험을 1.47배 증가시키는 것으로 나타났다.¹⁷



[그림 2-1] 오피오이드의 심혈관 합병증에 대한 기전 제안

2. 오피오이드 사용과 심혈관질환 위험 발생에 대한 기전

오피오이드가 어떠한 기전으로 심혈관질환 발생위험에 기여하는지 그 정확한 기전은 결론내어지지는 않다. 다만 여러 연구자들이 해당기전에 대해서 여러 가지 가능성 들을

제기하고 있다. 최근 연구에 따르면 오피오이드 수용체는 인간 심근 세포에서 만성 사용 시 허혈 및 산화 스트레스를 증가시킬 수 있으며, 쥐 심근에서 레미펜타닐은 용량 의존적으로 슈퍼옥사이드 음이온을 통한 재관류 손상에 대한 감수성이 증가한다는 사실이 입증되었다.^{18,19} 이러한 연구 결과 등은 오피오이드 자체가 심장 및 혈관에 직접적인 악영향을 줄 가능성을 제기한다.

또한 다른 연구에서는 메타돈은 또한 혈소판/내피세포 부착 분자-1 및 당단백질 IIb 발현을 자극하여 혈소판 응집을 증가시켜 아스피린의 보호 효과를 감소시켰다.²⁰ 이러한 연구는 오피오이드가 환자가 복용하는 약물에 영향을 주면서 심혈관질환의 발생 가능성을 높일수도 있음을 시사한다.

반면에 [그림 2-1]과 같이 만성적인 오피오이드의 사용이 수면무호흡증, 야간저산소증, 과식 및 비만, 고혈당 등을 매개하고 이는 심근경색 및 심방세동의 위험을 증가시킬 수 있다는 의견도 존재하며 이는 오피오이드가 가진 사용자의 심혈관질환 발생위험을 높이는 요인들을 가지게 될 가능성을 높이고 이를 통해서 심혈관질환 발생을 증가시킬 가능성도 있음을 알려준다.²¹

제2절 오피오이드와 뇌혈관질환

1. 오피오이드의 사용과 뇌혈관질환

오피오이드의 사용과 심장질환의 발생위험 및 심장혈관질환 사망률에 대한 연구에 비해서 뇌혈관질환과의 관계를 규명하는 연구는 많이 이루어지지 않았다.

미국에서 시행했던 REGARDs 연구에서는 오피오이드 사용자군에서 심근경색 및 심방세동의 발생위험이 미사용군에 비해서 통계적으로 유의미하게 상승하는 것으로 확인할 수 있었으나, 반면에 허혈성 뇌졸중에 대해서는 유의미한 발생위험차이를 오피오이드 사용자군과 미사용군간에 확인할 수 없었다.¹⁰

미국에서 1993년부터 2015년까지 사이에 오피오이드의 사용과 감염성 심내막염과 연관된 뇌졸중으로 인한 입원의 추이를 본 연구에서는 2008년을 기점으로 오피오이드의 사용이 증가에 맞춰 심내막염에 의한 뇌졸중으로 인한 입원률도 통계적으로 유의미한 상승을 보였음으로 확인하였다.²² 비록 직접적인 코호트 연구는 아니지만 국가적인 통계를 통한 오피오이드의 사용이 뇌졸중 발생을 증가시킬 수 있음을 보여준 연구이다.

2. 오피오이드 사용과 뇌혈관질환 위험 발생에 대한 기전

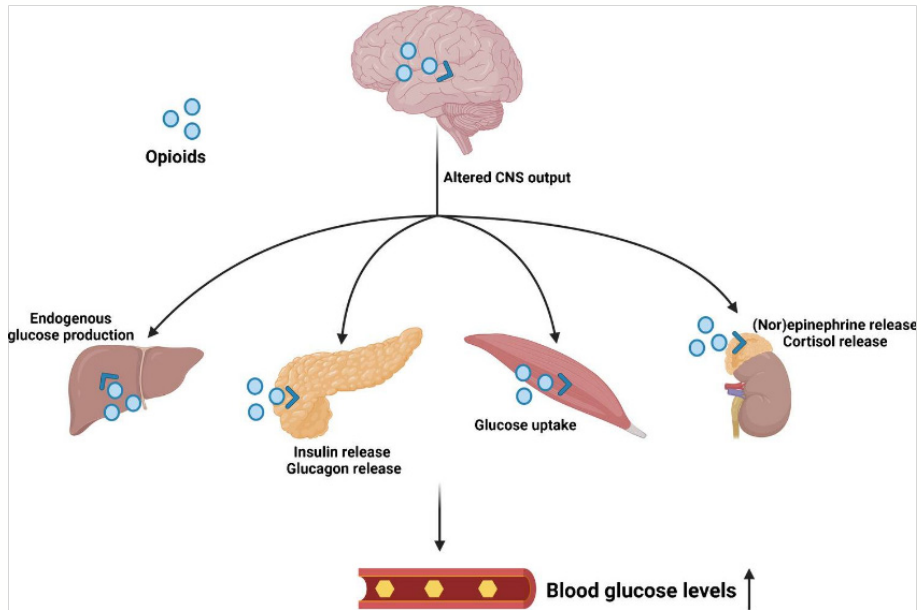
오피오이드를 만성적으로 사용하면 밀착접합(tight junction) 단백질의 발현이 변화하여 혈액-뇌 장벽이 손상될 수 있어 허혈성 뇌졸중 위험이 증가할 수 있다는 의견이 제시되었다.²³ 또한 한 사람이 가진 특정질환에서 오피오이드의 사용이 뇌졸중의 발생위험을 증가시킬수 있다. 이는 정확한 기전을 설명하기는 어렵다하더라도 실제 편두통이 있는 환자에서 해당증상에 대해 오피오이드를 사용한군에서 허혈성 뇌졸중 발생위험이 1.43배 증가하였다. 이러한 연구들은 환자가 가진 뇌혈관의 취약성을 오피오이드가 강화시키고 이러한 변화가 뇌혈관질환의 발생위험을 높이는게 기여할 가능성을 제시한다.²⁴

제3절 오피오이드와 당뇨병

1. 오피오이드의 사용과 당뇨병과 기전

북인도에서 시행된 연구에서 오피오이드 의존 개인에서 대사 증후군의 더 높은 유병률을 보였다. 2형 당뇨병 환자 49명을 대상으로 한 연구에서 흡연 형태의 아편이 혈청 포도당을 증가시켜 당뇨병의 합병증을 더하는 것으로 관찰되었다.²⁵ 오피오이드 중독 환자의 경우 인슐린 생성을 담당하는 췌도 세포가 포도당 신호에 적절한 방식으로 반응하지 않는다. 이 상태는 헤모글로빈 A1c(HbA1c) 농도 증가와 정맥 주사로 투여된 급성 인슐린에서 포도당으로의 감소로 입증되는 당뇨병 상태와 유사하다.

[그림 2-2]에서 보여주는 바와 같이 오피오이드 자극이 간에서의 포도당의 생성을 증가시키는 등의 다양한 반응을 통해서 결과적으로는 혈당 수치를 상승시킨다고 알려진다.²⁶ 또한, 내인성 오피오이드 β-엔돌핀의 혈장 수치는 저혈당에 반응하여 상승한다. 반면, 2형 당뇨병(T2DM) 환자와 같은 고혈당 기저 상태에서는 오피오이드 자극이 혈당 수치를 낮춘다고 알려진다. 나아가, 비만 자체가 오피오이드에 대한 민감도를 변화시키고, 오피오이드 수용체 발현을 변화시키며, 혈장 β-엔돌핀 수치를 증가시켜 결국 당뇨병으로의 발생을 증가시킬 가능성이 있다.²⁷



[그림 2-2] 오피오이드의 생리적 자극 효과와 고혈당

제3장 연구 방법

제1절 연구 대상	23
제2절 관찰항목	25
제3절 자료분석과 통계적 방법	27



제3장

연구 방법

제1절 연구 대상

1. 연구 자료

본 연구는 2009년부터 2019년까지 국민건강보험 전수자료 활용하였다.

2. 연구대상자

1) 선정기준

- ① 2010.1.1.부터 2013.12.31. 사이에 비암성통증 유발 질환<표>을 진단받은 성인 (만 18세 이상) 중에서 국가검진수검자를 시행받은 사람.
- ② 마약성 진통제 장기 사용군은 해당 1년동안 90일 이상 사용자로 하였으며 대조군은 사용량이 기준에 못 미치는 나머지로 선정하였다.^{11,12}
- ③ 마약성 진통제는 약한 오피오이드(weak opioid)와 강한 오피오이드(strong opioid)를 모두 포함했으며 해당 약물은 ATC코드를 통해서 분류하였으며 아래와 같다.
 - 약한 오피오이드(weak opioid): codeine, dihydrocodeine, hydrocodone, tramadol
 - 강한 오피오이드(strong opioid) : fentanyl, morphine, oxycodone, hydromorphone

2) 제외기준

- ① 2010년 이전 및 해당 등록년도에 암진단을 받은 경우.
- ② 등록년도에 수술코드를 가진 자 : EDI코드로 정의함.

③ 등록년도에 사망자

④ 각 분석별 추가 제외기준

- 심방세동(Atrial fibrillation)의 사용군과 대조군간의 발생위험 분석을 위해 심방세동 과거력 있는 대상자는 제외하였다.
- 당뇨병의 사용군과 대조군간의 발생위험 분석을 위해 당뇨병 과거력 있는 대상자는 제외하였다.

〈표 3-1〉 List of Korean Standard Classification of Diseases (KCD) codes used to define the inclusion/exclusion criteria, outcomes of interest, and medical conditions

Related diseases	KCD codes
Musculoskeletal disease	
Rheumatoid arthritis	M05-M06.9 M08.0-M08.89
Osteoarthritis	M13-M13.9 M15-M19.079
Low back pain	G54.1, G54.3, G54.4, G57.0-G57.12, M43.2-M43.5, M43.8, M43.9, M45-M49, M49.2-M49.89, M51-M51.9, M53, M53.2-M54, M54.1-M54.18, M54.3-M54.9, M99, M99.1-M99.9
Neck pain	G54.2, M50-M50.93, M53.0, M54.0-M54.09, M54.2
Gout	M10-M10.19, M10.3-M10.9
Other musculoskeletal disorders	I27.1, L93-L93.2, M00-M03.0, M03.2, M03.6, M07-M08, M08.9-M09.0, M09.2, M09.8, M11-M12, M12.2-M12.49, M12.8-M12.9, M14-M14.89, M22-M25.879, M30-M32.9, M34-M36.8, M40-M43.19, M65-M68.8, M70-M73, M73.8, M75-M77.9, M80-M83.4, M83.8-M87.09, M87.3-M89.59, M89.7-M95.9, M99.0-M99.09
Cardiovascular disease	
Myocardial infarction	I21,I22
Congestive heart failure	I50
Ischemic stroke	I63
Cerebrovascular diseases	I60-I64, G45
Chronic Comorbidities	
Hypertension	I10-I13, I15
Diabetes	E11-E14

〈표 3-2〉 Lists of drug ingredients

Classifications	Drung ingredients
Opioid	
Strong opioids	Buprenorphine Fentanyl Morphine Hydromorphone Oxycodone
Weak opioids	Codein Dihydrocodeine Hydrocodone Tramadol
Antiplatelet drugs	Aspirin Cilostazol Clopidogrel Ibutilast Prasugrel Ticlopidine Triflusal
Anticoaulant drugs	
Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC)	Apixaban Dabigatran Rivaroxaban
vitamin K antagonist	Warfarin
Gabapentinoids	Gabapentin pregabalin

제2절 관찰항목

1. 혼란변수

아래와 같이 혼란변수를 고려하였으며, 이는 기존 공단자료를 활용한 비암성환자에
서의 선행연구를 참고하였다.^{11,12}

1) 인구학적 특성

대상자 등록 시점의 성별, 연령, 거주지, 소득수준을 확인하였다.

2) 과거력

① 심혈관질환

대상자 등록 시점을 기준으로 진단받은 심혈관질환의 여부를 확인하였다.

심근경색, 심부전, 뇌혈관질환을 확인하였으며 KCD 코드로 정의하였다(표 3-1).

② 고혈압, 당뇨병

대상자 등록 시점을 기준으로 심혈관질환의 중요한 위험인자라 할수 있는 고혈압, 당뇨병 여부를 KCD 코드로 확인하였다(표 3-1).

③ Charlson Comorbidity Index(CCI)

대상자 등록 시점을 기준으로 CCI 점수를 확인하였다.

④ 약물 사용(표 3-2)

혼란변수로 등록년도에 사용했던 함께 사용했던 NSAIDs와 gabaepntin과 pregabalin을 포함하는 Gabapentinoid 진통제와 항혈소판제제 및 항응고제를 포함한 항혈전제를 조사하였다.

- 진통제(NSAIDs, Gabapentinoids)
- 항혈전제(anti-plt, anticoagulant)

3) 공단 검진자료

① 공단 검진 문진표 자료: 공단 검진 시행시 작성하는 문진표상 문항으로부터 흡연력, 음주력, 운동, 당뇨병 가족력 등을 확인하였다.

② 공단 검진 결과 자료: 공단 검진 시행시 일반검진 결과로부터 공복혈당과 총 콜레스테롤 수치를 확인하였다.

2. 결과 변수

각 아래의 결과변수에 대해서 KCD 및 입원외래 횟수를 가지고 각각을 조작적 정의하였다.

1) 심혈관질환

심근경색

뇌졸중: 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 모든 뇌졸중

2) 심방세동

3) 당뇨병

〈표 3-3〉 결과변수의 조작적 정의

질환명	입원 및 외래 등 조건	KCD
Myocardial infarction	입원	I21,I22
Ischemic stroke	입원	I63
Hemorrhagic stroke	입원	I60,I61,I62
All stroke	입원	I60,61,62,63,64, G45
Atrial fibrillation	입원 1회 또는 외래 2회 이상	I480-I484, I489
Diabetes	입원 1회 또는 외래 2회 이상 + 당뇨병약제	E11-14

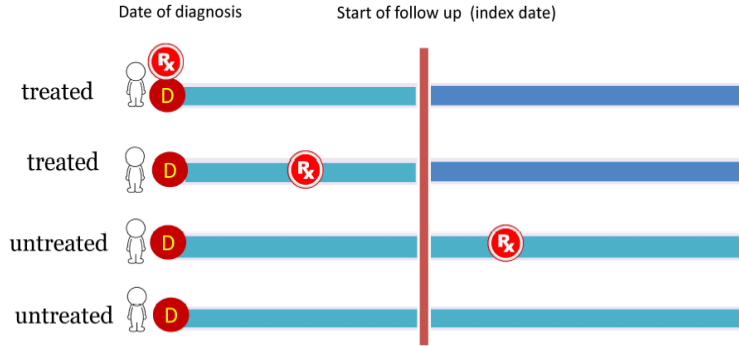
제3절 자료분석과 통계적 방법

1. 성향점수 매칭(Propensity score matching)

오피오이드 처방군과 미처방군에 대해 비암성통증 유발 질환년도의 연령, 성, 보험율 분위, 공복혈당, 흡연여부, 거주지 상태, CCI, 주요 과거질환력(MI, CHF, cerebral vascular disease) 및 약처방 여부(Gabapentin/pregabalin, NSAIDs, anti-plt, anti-coagulant) 정의하여 1:10으로 매칭하였다.

2. 랜드마크 방법 및 콕스 모형(Landmark method and Cox's model)

2010년에서 2013년 비암성통증 유발 질환 대상으로 진단년도에 오피오이드 처방 유무를 정의하고 진단년도 그 다음해부터 시작일로 정하여 5년동안 추적 관찰하였다. 즉, 연구 설계는 Landmark method을 적용하였다(그림 3-1). 여기서 이용한 통계방법은 multiple Cox's model을 사용하였다.



Landmark method

[그림 3-1] 랜드마크 방법 도식도

3. Time dependent Cox's model

2010년 비암성통증 유발 질환 대상으로 진단년도 이후 매해 2014년까지 오피오이드 처방 유무를 정의하고 진단년도 그 다음해부터 시작일로 정하여 5년동안 추적 관찰하였다. 여기서 이용한 통계방법은 multiple time dependent Cox's model을 사용하였다.

4. 그 외 방법들

누적 생존 그래프는 Kaplan-Meier survival estimate로 추정하여 그래프를 그렸고 log-rank test를 이용하여 통계적인 검증을 실시하였다. subgroup 분석은 연령(60세 미만, 60세 이상), 성(남, 여), 거주지(대도시, 지방, 시골), 과거력(MI, CHF, cerebral vascular disease), 약 처방 여부(Gabapentin/pregabalin, NSAIDs, anti-plt, anti-coagulant)에 따라 결과를 추정하였다. 당뇨병의 경우 용량(90일 미만, 91~180일, 181 이상) 별 미처방군에 대해 multiple Cox's model을 수행하였다. 연속형 자료는 평균 및 표준편차, 이산형 자료는 수 및 백분율로 기술통계량을 작성하였고 분석은 SAS 9.4 software(SAS Institute, Cary, NC, USA), 생존 그림은 R version 3.4.0 (2017-04-21), R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.으로 수행하였다. 유의 수준 0.05 하에서 검증을 진행하였다.

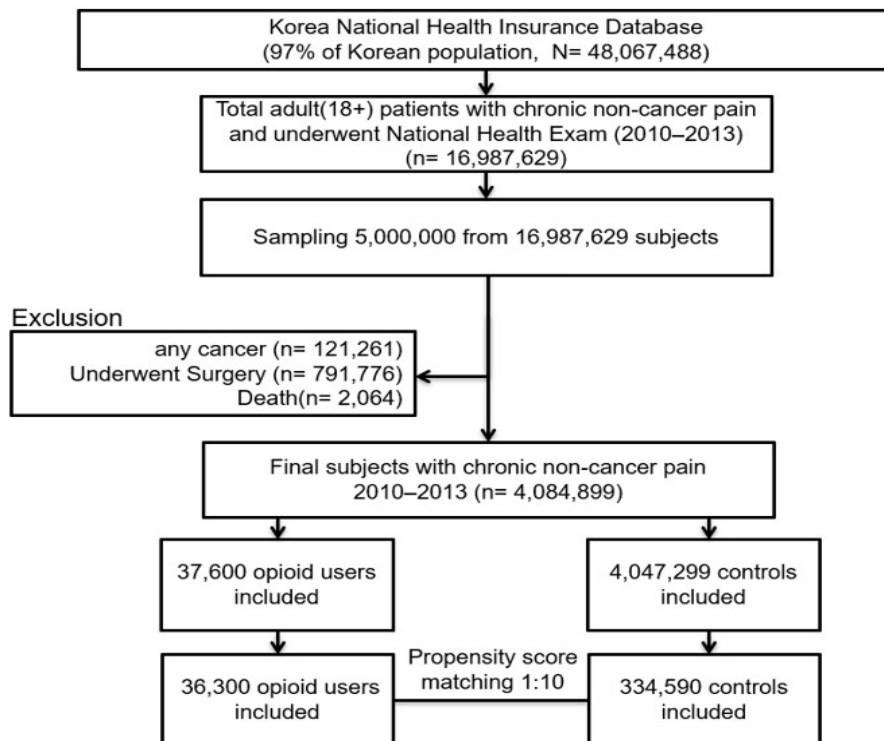
제4장 연구 결과

제1절 마약성진통제 장기사용과 심뇌혈관질환	31
제2절 마약성진통제 장기사용과 심방세동	40
제3절 마약성진통제 장기사용과 당뇨병	45



제4장 연구 결과

제1절 마약성진통제 장기사용과 심뇌혈관질환



[그림 4-1] Flow diagram on the study process

1. 대상자 선정

국민건강보험 대상자는 약 전체인구의 97% 가량에 해당되며, 2010년 기준 총 N=48,067,488명이였다. 그중에서 2010~2013년까지 만성 비암성통증을 진단받고 국

가검진을 수검한 성인은 16,987,629명이였다. 전수데이터를 활용한 분석에 있어 데이터 분석량의 한계 등을 감안하여 random sampling으로 500만명을 추출하였다. 그중에서 해당년도 암진단자, 수술을 시행받은자, 사망자를 제외하고 4,084,899명을 1차 최종대상자로 선정하였다. 그중에서 90일 이상의 마약성 진통제 사용군은 37,600명이었고 대조군은 4,047,299명이였다. 사용군을 기준으로 대조군과 1:10 성향점수 매칭 (Propensity Score matching, PS matching)을 시행하였으며, 최종적으로 사용군 36,300명과 대조군 334,590명을 대상으로 최종분석을 시행하였다.

2. 대상자 기본특성

성향점수 매칭전에는 각 변수별로 표준화차이(standardized difference)상에서 차이가 나는 것으로 나타나나, 매칭후에는 표준화 차이가 작아지면서 대부분 절대값이 작아진 것을 확인할 수 있다. 매칭후에는 사용군과 대조군 모두에서 62~63세의 평균연령을 보였으며, 남성은 두군에서 모두 38% 가량 되었다. BMI는 24 정도로 나타났다. CCI의 경우 사용군, 대조군 각각 평균 3.0, 2.7이었으며, 두군에서 모두 심근경색, 심부전에 대해서 대상자의 0.9%, 2.7% 가량 과거력으로 가지고 있었다(표 4-1).

〈표 4-1〉 Baseline characteristics between non-cancer opioids users and controls before and after propensity score matching

	Before matching		Standardized difference	After matching		Standardized difference
	Opioid users (n=376,00)	Controls (n=4,047,299)		Opioid users (n=36,300)	Controls (n=334,590)	
Age, year	63.3±11.7	49.7±14.0	0.958	63.2±11.7	62.4±12.0	-0.004
Male sex	14,468 (38.5)	1,891,245 (46.7)	-0.164	13,998 (38.6)	125,680 (37.6)	0.019
Income level						
Low	11,522 (30.6)	1,080,224 (26.7)	-0.064	11,514 (31.7)	103,014 (30.9)	-0.025
Middle	11,518 (29.7)	1,310,742 (32.4)		11,149 (30.7)	101,446 (30.4)	
High	13,649 (36.3)	1,514,592 (37.4)		13,637 (37.6)	129,436 (38.8)	
Body mass index, kg/m²	24.2±3.5	23.9±3.3	0.092	24.2±3.5	24.3±3.4	0.001
Smoking status						
None	26,518 (70.5)	2,608,459 (64.5)	-0.137	25,551 (70.4)	239,470 (71.7)	0.036
Ex-	4,809 (12.8)	566,577 (14.0)		4,652 (12.8)	43,407 (13.0)	
Current	6,270 (16.7)	871,845 (21.5)		6,097 (16.8)	51,019 (15.3)	
Residence						
Capital city (Seoul)	5,759 (15.4)	781,421 (19.3)	0.100	5,693 (15.7)	54,381 (16.3)	-0.004
Metropolitan city	9,575 (25.5)	1,025,957 (25.4)		9,327 (25.7)	80,660 (24.2)	
Rural	22,230 (59.1)	2,239,921 (55.3)		21,280 (58.6)	198,855 (59.6)	
Comorbid conditions						
CCI score	3.0±2.1	1.4±1.7	0.760	3.0±2.1	2.7±2.0	-0.001
Hypertension	19,950 (53.1)	963,725 (23.8)	0.628	19,233 (53.0)	177,082 (53.0)	-0.001
Type 2 diabetes	9,235 (24.6)	454,573 (11.2)	0.351	8,893 (24.5)	81,299 (24.4)	0.004
Major cardiovascular history						
Myocardial infarction	337 (0.9)	14,300 (0.4)	0.069	327 (0.9)	2,872 (0.9)	0.005
Congestive heart failure	1,036 (2.8)	28,027 (0.7)	0.157	986 (2.7)	8,864 (2.7)	0.005
Cerebrovascular diseases	2,966 (7.9)	106,479 (2.6)	0.237	2,857 (7.9)	26,637 (8.0)	-0.005
Other chronic analgesic use						
Gabapentinoids	2,669 (7.1)	17,772 (0.4)	0.356	2,582 (7.1)	13,729 (4.1)	0.160
NSAIDs	20,892 (55.6)	191,584 (4.7)	1.333	20,207 (55.7)	173,533 (52.0)	0.097
Antithrombotic use						
Anti-platelet agents	9,027 (24.0)	406,800 (10.1)	0.377	8,708 (24.0)	82,214 (24.6)	-0.017
Anticoagulants	251 (0.7)	11,126 (0.3)	0.057	241 (0.7)	2,203(0.7)	0.001

3. 심혈관질환 발생과 마약성 진통제 사용 및 기타 관련 인자

1) 심근경색

<표 4-2>에서 보는바와 같이 심근경색과 관련해서 마약성 진통제 사용자군에서 대조군에 비해서 심근경색 발생위험은 1.20배(95% CI 1.12-1.30, P=0.001) 증가하였다.

비암성 환자에서 마약성진통제 사용과 심근경색 발생과 관련해서 다변량분석을 시행했다. 나이와 관련해서는 18~39세 군에 비해서 다른 모든 연령군에서 심근경색의 발생 위험이 증가했으며, 80세 이상의 군에서는 17.66배(95% CI 10.88-28.55, P<0.001)가 증가하였다.

남성은 여성에 비해 1.66배(95% CI 1.56-1.77, P<0.001), 흡연자군에서 1.63배(95% CI 1.52-1.75, P<0.001) 가 증가하였다. 또한 고혈압, 당뇨병을 과거력을 가진 경우, 심근경색(HR=3.73, 95% CI 1.52-1.75, P<0.001)과 심부전(HR=1.42, 95% CI 1.52-1.75, P<0.001)을 진단받은 경우에도 심근경색 발생위험은 증가하였다.

약물 사용력과 관련해서는 Gabapentinoid과 NSAIDs를 사용하는 환자군에서 미사용군에 비해서 심근경색위험이 증가하였다. 항혈전제와 관련해서는 항혈소판제의 사용군에서는 1.24배 증가하였으나 항응고제 사용은 심근경색의 발생을 유의미하게 올리지는 못했다.

2) 허혈성 뇌졸중

<표 4-2>에서 보는바와 같이 허혈성 뇌졸중도 심근경색과 비슷하게 마약성 진통제 사용자군에서 대조군에 비해서 발생위험은 1.16배(95% CI 1.12-1.21, P<0.001) 증가하였다.

비암성 환자에서 마약성진통제 사용과 허혈성 뇌졸중 발생과 관련해서 다변량분석을 시행했다. 나이와 관련해서는 18~39세 군에 비해서 다른 모든 연령군에서 허혈성 뇌졸중의 발생위험이 증가했으며, 80세 이상의 군에서는 23.96배(95% CI 17.52-32.76, P<0.001)가 증가하였다.

남성은 여성에 비해 1.22배(95% CI 1.22-1.30, P<0.001), 흡연자군에서 1.28배(95% CI 1.23-1.34, P<0.001) 가 증가하였다. 또한 고혈압, 당뇨병을 과거력을 가진 경우, 심근경색(HR=3.73, 95% CI 1.52-1.75, P<0.001)과 심부전(HR=1.42, 95% CI 1.52-1.75, P<0.001)을 진단받은 경우와 더불어, 뇌혈관질환을 앓았던 과거력이 있는 경우에도 허혈성 뇌졸중의 발생위험은 증가하였다.

항혈전제와 관련해서는 항혈소판제의 사용군에서는 1.28배 증가하였으며, 심근경색 발생과는 달리 항응고제 사용군에서 허혈성 뇌경색의 발생은 2.37배(95% CI 2.17-2.58, P<0.001) 증가하였다.

〈표 4-2〉 Factors associated with incident Myocardial infarction and Ischemic stroke, including non-cancer opioid use

	Myocardial infarction			Ischemic stroke		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Opioid use (vs. no use)	1.20	1.12-1.30	0.001	1.16	1.12-1.21	<0.001
Age group (vs. 18-39 years)						
40-59	5.12	3.17-8.27	<0.001	4.5	3.29-6.15	<0.001
60-79	10.74	6.66-17.32	<0.001	13.7	10.04-18.7	<0.001
≥80	17.62	10.88-28.55	<0.001	23.96	17.52-32.76	<0.001
Male sex (vs. Female)	1.66	1.56-1.77	<0.001	1.22	1.22-1.30	<0.001
Income level (vs. high)						
Low	1.04	0.99-1.10	0.219	1.04	1.00-1.07	0.030
Middle	1.05	0.99-1.11	0.118	0.97	0.94-1.00	0.052
BMI (vs. 18.5-24.9 kg/m²)						
<18.5	1.14	1.00-1.29	0.046	1.10	1.03-1.17	0.003
25-29.9	0.97	0.92-1.03	0.325	0.93	0.90-0.95	<0.001
≥30	1.04	0.93-1.17	0.476	0.92	0.86-0.98	0.011
Smoking status (vs. none)						
Ex-	1.07	0.99-1.16	0.094	0.97	0.92-1.01	0.126
Current	1.63	1.52-1.75	<0.001	1.28	1.23-1.34	<0.001
Residence (vs. capital city)						
Metropolitan city	1.29	1.19-1.41	<0.001	1.31	1.25-1.38	<0.001
Rural	1.31	1.21-1.41	<0.001	1.5	1.44-1.57	<0.001
Comorbidities						
CCI score (vs. 0)						
1	0.92	0.82-1.04	0.161	1.11	1.04-1.18	0.002
≥2	1.1	1.07-1.31	<0.001	1.2	1.14-1.26	<0.001
Hypertension	1.40	1.31-1.48	<0.001	1.38	1.34-1.43	<0.001
Type 2 diabetes	1.31	1.24-1.39	<0.001	1.21	1.17-1.24	<0.001
Major cardiovascular history						
Myocardial infarction	3.73	3.32-4.20	<0.001	1.11	1.00-1.28	0.055
Congestive heart failure	1.42	1.28-1.59	<0.001	1.33	1.26-1.41	<0.001
Cerebrovascular diseases	1.04	0.97-1.13	0.287	2.6	2.51-2.68	<0.001
Other chronic analgesic use						
Gabapentinoids	1.2	1.08-1.32	0.001	1.42	1.35-1.49	<0.001
NSAIDs	1.19	1.13-1.25	<0.001	1.15	1.12-1.18	<0.001
Antithrombotic use						
Anti-platelet agents	1.24	1.17-1.31	<0.001	1.28	1.24-1.32	<0.001
Anticoagulants	0.98	0.77-1.25	0.862	2.37	2.17-2.58	<0.001

3) 출혈성 뇌졸중 및 모든 뇌졸중

<표 4-3>에서 보는 바와 같이 마약성 진통제 사용자군에서 대조군에 비해서 출혈성 뇌졸중 및 모든 뇌졸중의 발생위험도 각각 1.16배(95% CI 1.06-1.27, P=0.001), 1.15배(95% CI 1.11-1.19, P<0.001), 증가하였다.

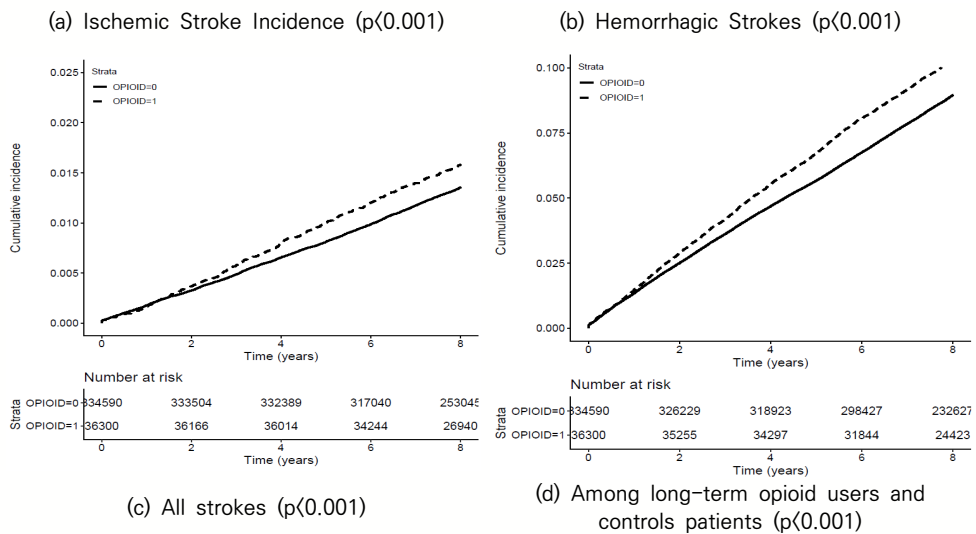
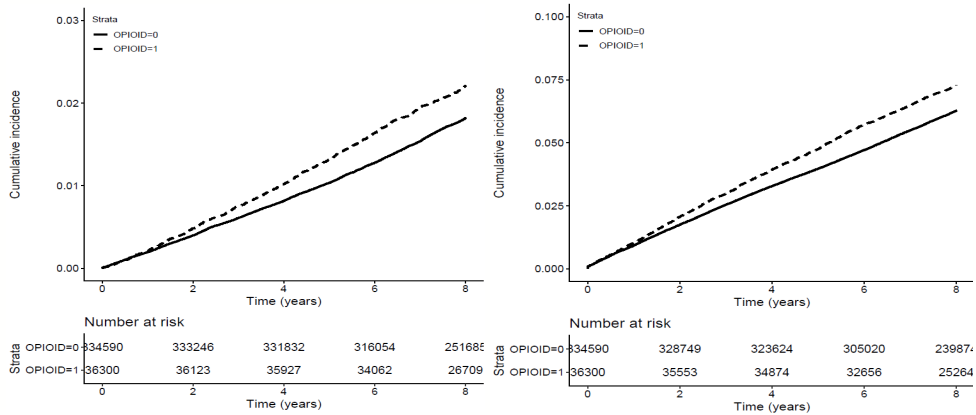
비암성 환자에서 마약성진통제 사용과 관련해서 다변량분석을 시행했다. 나이와 관련해서는 18~39세 군에 비해서 다른 모든 연령군에서 출혈성 뇌졸중과 모든 뇌졸중의 발생위험이 증가했다.

남성은 여성에 비해 출혈성 뇌졸중의 발생위험은 증가하지 않았으나, 모든 뇌졸중은 남성에서 1.18배(95% CI 1.14-1.21, P<0.001)가 증가하였다. 또한 출혈성 뇌졸중의 경우에 고혈압을 과거력을 가진 경우, 과거 뇌혈관질환을 앓았던 과거력이 있는 경우에 발생위험은 증가하였다.

모든 뇌졸중의 발생위험은 허혈성 뇌졸중과 비슷한 위험인자를 가진 그룹에서 증가하였다.

〈표 4-3〉 Factors associated with incident Hemorrhagic stroke and All stroke, including non-cancer opioid use

	Hemorrhagic Stroke			All stroke		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Opioid use (vs. no use)	1.16	1.06–1.27	0.001	1.15	1.11–1.19	<0.001
Age group (vs. 18–39 years)						
40–59	3.85	2.41–6.15	<0.001	3.55	2.89–4.36	<0.001
60–79	6.71	4.21–10.69	<0.001	8.64	7.04–10.60	<0.001
≥80	9.03	5.63–14.49	<0.001	14.04	11.42–17.26	<0.001
Male sex (vs Female)	1.08	1.00–1.16	0.047	1.18	1.14–1.21	<0.001
Income level (vs. high)						
Low	1.09	1.02–1.16	0.016	1.03	1.01–1.06	0.016
Middle	0.97	0.90–1.04	0.363	0.96	0.94–0.99	0.007
BMI (vs. 18.5–24.9 kg/m²)						
<18.5	1.32	1.16–1.51	<0.001	1.09	1.03–1.16	0.003
25–29.9	0.85	0.80–0.90	<0.001	0.93	0.91–0.95	<0.001
≥30	0.69	0.59–0.80	<0.001	0.90	0.85–0.95	<0.001
Smoking status (vs. none)						
Ex-	0.99	0.89–1.09	0.764	0.97	0.93–1.01	0.106
Current	1.06	0.96–1.17	0.227	1.18	1.14–1.22	<0.001
Residence (vs. capital city)						
Metropolitan city	1.00	0.91–1.10	0.988	1.22	1.17–1.26	<0.001
Rural	1.05	0.97–1.14	0.225	1.42	1.37–1.47	<0.001
Comorbidities						
CCI score (vs. 0)						
1	1.11	0.97–1.27	0.119	1.12	1.06–1.18	<0.001
≥2	1.19	1.07–1.31	<0.001	1.24	1.19–1.29	<0.001
Hypertension	1.45	1.36–1.55	<0.001	1.32	1.28–1.35	<0.001
Type 2 diabetes	1.02	0.96–1.09	0.539	1.17	1.14–1.20	<0.001
Major cardiovascular history						
Myocardial infarction	1.19	0.94–1.51	0.151	1.09	0.99–1.19	0.066
Congestive heart failure	1.17	1.02–1.34	0.028	1.31	1.24–1.38	<0.001
Cerebrovascular diseases	2.32	2.15–2.50	<0.001	2.51	2.44–2.58	<0.001
Other chronic analgesic use						
Gabapentinoids	1.36	1.21–1.52	<0.001	1.39	1.33–1.45	<0.001
NSAIDs	1.08	1.02–1.15	0.011	1.15	1.13–1.18	<0.001
Antithrombotic use						
Anti-platelet agents	0.96	0.90–1.03	0.262	1.23	1.20–1.26	<0.001
Anticoagulants	2.19	1.80–2.67	<0.001	2.11	1.95–2.28	<0.001



[그림 4-2] Major cardiovascular diseases
coronary heart disease

4) 마약성 진통제 사용군과 대조군간의 각 심혈관질환별 생존곡선
 각각 심혈관질환에 대해서 Kaplan-meier curve를 통해서 나타냈다. 점선의 사용군
 에서 실선의 대조군에서 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 모든 뇌졸중 각각에
 서 심혈관질환의 발생이 유의미하게 증가함을 보여준다(그림 4-2).

〈표 4-4〉 Subgroup analyses for the association between non-cancer opioids use and cardio-cerebral infarction incidence

	Number	Myocardial infarction			Ischemic stroke		
		Event (%)	HR (95% CI)	P-value	Event (%)	HR (95% CI)	P-value
Age group							
<60 years	12,784	128 (1.0)	1.28 (1.06-1.54)	0.009	279 (2.2)	1.17 (1.03-1.33)	0.014
≥60 years	23,516	631 (2.7)	1.18 (1.09-1.28)	<0.001	2,242 (9.5)	1.15 (1.10-1.20)	<0.001
Sex							
Male	13,998	373 (2.7)	1.15 (1.03-1.28)	0.014	1,042 (7.4)	1.10 (1.03-1.18)	0.003
Female	22,302	386 (1.7)	1.26 (1.13-1.40)	<0.001	1,479 (6.6)	1.21 (1.14-1.28)	<0.001
Residence							
Capital	5,693	91 (1.6)	1.21 (0.97-1.51)	0.087	300 (5.3)	1.28 (1.14-1.45)	<0.001
Metropolitan	9,327	178 (7.9)	1.12 (0.95-1.31)	0.169	579 (6.2)	1.67 (1.07-1.27)	<0.001
Rural	21,280	490 (2.3)	1.24 (1.12-1.36)	<0.001	1,642 (7.7)	1.14 (1.08-1.20)	<0.001
History of myocardial infarction							
No	35,973	726 (2.0)	1.21 (1.17-1.30)	<0.001	2,481 (6.9)	1.16 (1.12-1.21)	<0.001
Yes	327	33 (10.1)	1.15 (0.080-1.65)	0.466	40 (12.2)	1.10 (0.79-1.53)	0.585
History of congestive heart failure							
No	35,314	721 (2.0)	1.21 (1.12-1.31)	<0.001	2,381 (6.7)	1.17 (1.12-1.22)	<0.001
Yes	986	38 (3.9)	1.06 (0.76-1.49)	0.734	140 (14.2)	1.08 (0.91-1.29)	0.383
History of cerebrovascular disease							
No	33,443	676 (2.0)	1.22 (1.12-1.32)	<0.001	1,926 (5.8)	1.16 (1.11-1.22)	<0.001
Yes	2,857	83 (2.9)	1.10 (0.87-1.38)	0.444	595 (20.8)	1.14 (1.05-1.24)	0.002
Gabapentinoids use							
No	33,718	681 (2.0)	1.19 (1.09-1.28)	<0.001	2,228 (6.8)	1.19 (1.14-1.24)	<0.001
Yes	2,582	78 (3.0)	1.40 (1.09-1.80)	0.008	233 (9.0)	0.98 (0.85-1.12)	0.746
NSAIDs use							
No	16,093	316 (2.0)	1.22 (1.08-1.37)	<0.001	1,150 (7.2)	1.26 (1.19-1.34)	<0.001
Yes	20,207	443 (2.2)	1.20 (1.09-1.33)	<0.001	1,371 (6.8)	1.10 (1.04-1.16)	0.001
Antiplatelets use							
No	27,592	474 (1.7)	1.20 (1.09-1.32)	<0.001	1,492 (5.4)	1.19 (1.13-1.26)	<0.001
Yes	8,708	285 (3.3)	1.20 (1.06-1.36)	0.003	1,029 (11.8)	1.12 (1.05-1.20)	<0.001
Anticoagulants use							
No	36,059	754 (2.1)	1.21 (1.12-1.30)	<0.001	2,466 (6.8)	1.16 (1.12-1.21)	<0.001
Yes	241	5 (2.1)	0.76 (0.30-1.89)	0.552	55 (22.8)	1.16 (0.87-1.53)	0.313

4. 오피오이드 사용군내 하위그룹 분석(subgroup analysis)

마약성 진통제 사용군내에서 대조군과의 비교를 통해 발생위험을 하위그룹 분석을 시행했다. 오피오이드 사용군내에서 변수별 하위그룹에 대해 성연령의 하위그룹에서는 군에 상관없이 심근경색과 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 증가하였다. 또한 다른 진통제나 항혈소판제제의 사용여부와도 상관없이 심근경색과 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 증가하였다(표 4-4).

그런데 심근경색, 심부전 과거력이 없는 사용자군에서 과거력이 있는 사용자군에 비해서 심근경색의 발생위험이 각각 1.21배(95% CI 1.17-1.30), 1.21배(95% CI 1.12-1.31)가 증가하였다. 또한 심근경색, 심부전 과거력이 없는 사용자군에서 각각 허혈성 뇌졸중의 발생위험이 1.16배(95% CI 1.12-1.21), 1.17배(95% CI 1.12-1.22) 두드러졌다. 이러한 경향은 항응고제의 경우에도 미사용군에서 심근경색과 허혈성 뇌졸중의 발생위험 증가하였다.

제2절 마약성진통제 장기사용과 심방세동

1. 대상자 기본특성

매칭전 마약성 진통제 사용군, 대조군 각각 37,600명, 4,047,299명에서 매칭후 사용군 36,220명, 대조군 326,729명을 비교분석하였다.

매칭후에는 사용군과 대조군 모두에서 62~63세의 평균연령을 보였으며, 남성은 두군에서 모두 38% 가량 되었다. BMI는 24 정도로 나타났다. CCI의 경우 사용군, 대조군 각각 평균 3.0, 2.7이었으며, 두군에서 모두 심근경색, 심부전에 대해서 대상자의 0.9%, 2.7% 가량 과거력으로 가지고 있었다(표 4-5).

〈표 4-5〉 Baseline characteristics for Atrial fibrillation between non-cancer opioids users and controls before and after propensity score matching

	Before matching		Standardized difference	After matching		Standardized difference
	Opioid users (n=376,00)	Controls (n=4,047,299)		Opioid users (n=36,220)	Controls (n=326,729)	
Age, year	63.3±11.7	49.7±14.0	0.958	63.2±11.7	62.5±11.9	0.97
Male sex	14,468 (38.5)	1,891,245 (46.7)	-0.164	13,946(38.5)	122,177(37.4)	1.011
Income level						
Low	11,522 (30.6)	1,080,224 (26.7)	-0.064	11,492 (31.7)	100,847 (30.9)	0.998
Middle	11,518 (29.7)	1,310,742 (32.4)		11,128 (30.7)	98,864 (30.3)	
High	13,649 (36.3)	1,514,592 (37.4)		13,600 (37.6)	127,018 (38.9)	
Body mass index, kg/m²	24.2±3.5	23.9±3.3	0.092	24.2±3.5	24.2±3.4	1.031
<18.5	1,397 (3.7)	138,896 (3.4)		1,344 (3.7)	11,253 (3.4)	
18.5-24.9	21,488 (57.2)	2,520,270 (62.3)		20,709 (57.2)	187,997 (57.5)	
25-29.9	12,628 (33.6)	1,219,537 (30.1)		12,175 (33.6)	110,698 (33.9)	
30+	2,059 (5.5)	168,129 (4.2)		1,992 (5.5)	16,781 (5.1)	
Smoking status						
None	26,518 (70.5)	2,608,459 (64.5)	-0.137	25,506 (70.4)	234,199 (71.7)	1.026
Ex or Current smoking-	4,809 (12.8)	566,577 (14.0)		10,714 (29.6)	92,530 (28.3)	
Alcohol consumption/week						
Non	29,143 (77.5)	2,277,783 (56.3)		28,010 (77.3)	243,706 (74.6)	0.929
1-2	6,132 (16.3)	1,269,737 (31.4)		5,956 (16.4)	60,702 (18.6)	
3+	2,325 (6.2)	499,779 (12.3)		2,254 (6.2)	22,321 (6.8)	
Residence						
Capital city (Seoul)	5,759 (15.4)	781,421 (19.3)	0.100	5,693 (15.7)	54,381 (16.3)	0.982
Metropolitan city	9,575 (25.5)	1,025,957 (25.4)		9,327 (25.7)	80,660 (24.2)	
Rural	22,230 (59.1)	2,239,921 (55.3)		21,280 (58.6)	198,855 (59.6)	
Comorbid conditions						
CCI score	3.0±2.1	1.4±1.7	0.760	3.0±2.1	2.7±2.0	1.017
0	5,969 (15.9)	1,925,654 (47.6)		5,771 (15.9)	50,614 (15.5)	
1	3,043 (8.1)	397,872 (9.8)		2,940 (8.1)	29,031 (8.9)	
>=2	28,588 (76.0)	1,723,773 (42.6)		27,509 (76.0)	247,084 (75.6)	
HTN	19,950 (53.1)	963,725 (23.8)	0.628	19,179 (53.0)	172,870 (52.9)	1
DM	9,235 (24.6)	454,573 (11.2)	0.351	8,869 (24.5)	80,033 (24.5)	1.002
Major Cvd Hx						
MI	337 (0.9)	14,300 (0.4)	0.069	325 (0.9)	2,871 (0.9)	1.021
CHF	1,036 (2.8)	28,027 (0.7)	0.157	964 (2.7)	8,427 (2.6)	1.031

CCI, Charlson comorbidity index; HTN, Hypertension; DM, Diabetes mellitus; MI, Myocardial infarction; CHF, Congestive heart failure

2. 심방세동 발생과 마약성 진통제 사용 및 기타 관련 인자

1) 심방세동 발생위험과 관련 요인

<표 4-6>에서 보는바와 같이 심방세동과 관련해서 마약성 진통제 사용자군에서 대조군에 비해서 심방세동 발생위험은 1.11배(95% CI 1.06-1.15, $P<0.001$) 증가하였다.

비암성 환자에서 마약성진통제 사용과 심방세동 발생과 관련해서 다변량분석을 시행했다. 나이와 관련해서는 18~39세 군에 비해서 다른 모든 연령군에서 심근경색의 발생 위험이 증가했으며, 80세 이상의 군에서는 11.65배(95% CI 2.77-13.30, $P<0.001$)가 증가하였다.

남성은 여성에 비해 1.61배(95% CI 1.54-1.68, $P<0.001$), BMI 30 이상에서 정상체중군에 비해서 1.23배(95% CI 1.15-1.32, $P<0.001$) 가 증가하였다. 또한 고혈압을 가진 경우에 심방세동의 위험이 증가(HR=1.42, 95% CI 1.52-1.75, $P<0.001$)하였으며, 특히 심부전을 기왕력으로 가진 경우에는 없는 경우에 비해 4.08배(95% CI 3.88-4.29, $P<0.001$) 증가하였다. 반면에 흡연, 음주는 통계적으로 유의미한 위험증가는 보이지 않았다.

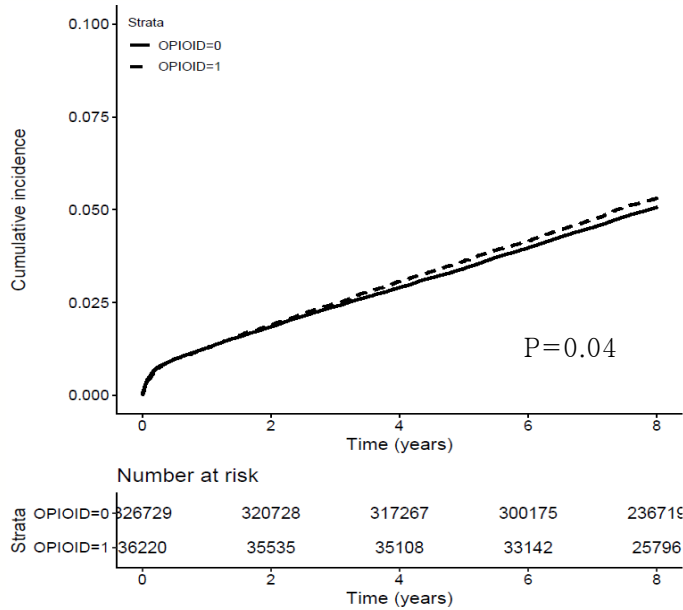
2) 마약성 진통제 사용군과 대조군간의 심방세동의 생존곡선

심방세동에 대해서 Kaplan-meier curve를 통해서 나타냈다. 점선의 사용군에서 심방세동의 발생이 유의미하게 증가함($P=0.04$)을 보여준다(그림 4-3).

〈표 4-6〉 Factors associated with incident Atrial fibrillation, including non-cancer opioid use

	Atrial fibrillation incidence		
	HR	95% CI	P-value
Opioid use (vs. no use)	1.11	1.06-1.15	<0.001
Age group (vs. 18-39 years)			
40-59	3.10	2.19-4.37	<0.001
60-79	8.44	5.99-10.14	<0.001
≥80	11.65	2.77-13.30	<0.001
Male sex	1.61	1.54-1.68	<0.001
Income level (vs. high)			
Low	1	0.96-1.04	0.991
Middle	1.05	1.01-1.05	0.011
BMI (vs. 18.5-24.9 kg/m²)			
<18.5	1.02	0.93-1.11	0.683
25-29.9	1.06	1.02-1.09	0.002
≥30	1.23	1.15-1.32	<0.001
Smoking status (vs. none)			
Ex-or Current	0.97	0.93-1.02	0.204
Alcohol consumption (vs. none/week)			
1-2	0.97	0.92-1.02	0.164
3+	1.05	0.98-1.13	0.191
Residence (vs. capital city)			
Metropolitan city	0.96	0.91-1.02	0.172
Rural	1.09	1.04-1.14	0.001
Comorbidities			
CCI score (vs. 0)			
1	1.19	1.10-1.29	<0.001
≥2	1.28	1.21-1.36	<0.001
HTN (vs. none)	1.52	1.46-1.59	<0.001
DM (vs. none)	0.93	0.90-0.97	<0.001
Major CVD Hx			
MI	1.45	1.29-1.62	<0.001
CHF	4.08	3.88-4.29	<0.001

BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; HR, hazard ratio; CI, confidence interval



[그림 4-3] Kaplan-Meier Curves for Atrial fibrillation among long-term opioid users and controls patients

<표 4-7> Subgroup analyses for the association between non-cancer opioids use and A-fib incidence

	Number	Atrial Fibrillation		
		Event (%)	HR (95% CI)	P-value
Age group				
<60 years	8,227	161(1.96)	1.26 (1.10-1.43)	<0.001
≥60 years	19,140	1,410(7.37)	1.18 (1.09-1.28)	<0.001
Sex				
Male	8,890	598(6.73)	1.07 (1.00-1.15)	0.038
Female	18,477	973(5.27)	1.11 (1.06-1.17)	<0.001
Residence				
Capital	4,017	219(5.45)	1.11 (0.99-1.25)	0.083
Metropolitan	6,822	399(4.97)	1.1 (1.00-1.21)	0.04
Rural	16,528	1,013(6.13)	1.10 (1.05-1.16)	<0.001
History of myocardial infarction				
No	27,115	1,544(5.69)	1.1 (1.06-1.15)	<0.001
Yes	252	27(10.71)	1.07 (0.08-1.43)	0.632
History of congestive heart failure				
No	26,558	1,365(5.14)	1.12 (1.07-1.17)	<0.001
Yes	809	206(25.46)	0.95 (0.84-1.08)	0.43

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

3. 마약성 진통제 사용군내 하위그룹 분석(subgroup analysis)

마약성 진통제 사용군안에서 대조군과의 비교를 통해 발생위험을 하위그룹 분석을 시행했다. 오피오이드 사용군내에서 변수별 하위그룹에 대해 성, 연령의 하위그룹에서 군에 상관없이 심방세동의 발생 위험이 증가하였다. 또한 모든 거주지역에서도 심방세동의 발생 위험이 증가하였다(표 4-7).

그런데 심근경색, 심부전 과거력이 없는 사용자군에서 과거력이 있는 사용자군에 비해서 심방세동의 발생위험이 두드러졌다.

제3절 마약성진통제 장기사용과 당뇨병

1. 대상자 기본특성

매칭전 마약성 진통제 사용군, 대조군 각각 37,600명, 4,047,299명에서 매칭후 사용군 18,672명, 대조군 173,777명을 비교분석하였다.

매칭후에는 사용군과 대조군 모두에서 59~60세의 평균연령을 보였으며, 남성은 두군에서 모두 31% 가량 되었다. BMI는 24 정도로 나타났다. 사용군에서 공복혈당은 평균 94.4mg/dL였으며, 총콜레스테롤은 201.9mg/dL의 소견은 보여주었다. 당뇨병의 가족력은 대상자의 9.1%가 가지고 있었다. 대조군에서도 특별한 차이는 없었다(표 4-8).

〈표 4-8〉 Baseline characteristics between non-cancer opioids users and controls before and after propensity score matching

	Before matching			After matching		
	Opioid users (n=376,00)	Controls (n=4,047,299)	SD	Opioid users (n=18,672)	Controls (n=173,777)	SD
Age, year	63.3±11.7	49.7±14.0	0.958	60.6±11.9	59.8±12.1	-0.004
Male sex	14,468 (38.5)	1,891,245 (46.7)	-0.164	6,989 (37.4)	125,680 (37.6)	0.030
Income level						
Low	11,522 (30.6)	1,080,224 (26.7)	-0.064	5,856 (31.4)	53,752 (30.9)	-0.020
Middle	11,518 (29.7)	1,310,742 (32.4)		5,965 (32.0)	54,182 (31.2)	
High	13,649 (36.3)	1,514,592 (37.4)		6,851 (36.7)	65,843 (37.9)	
Body mass index, kg/m²	24.2±3.5	23.9±3.3	0.092	24.1±3.4	24.1±3.4	0.005
<18.5,	1,397 (3.7)	138,896 (3.4)		648 (3.5)	6,039 (3.5)	
18.5-24.9,	21,488 (57.2)	2,520,270 (62.3)		11,220 (60.1)	104,382 (60.1)	
25-29.9,	12,628 (33.6)	1,219,537 (30.1)		5,935 (31.8)	55,787 (32.1)	
30+	2,059 (5.5)	168,129 (4.2)		869 (4.7)	7,569 (4.4)	
Smoking status						
None	26,518 (70.5)	2,608,459 (64.5)	-0.137	13,202 (70.7)	125,575 (72.3)	0.041
Ex-	4,809 (12.8)	566,577 (14.0)		2,293 (12.3)	21,295 (12.3)	
Current	6,270 (16.7)	871,845 (21.5)		3,177 (17.0)	26,907 (15.5)	
Exercise, frequency/week						
Non	21,807 (58.0)	1,978,515 (48.9)		10,606 (56.8)	95,209 (54.8)	-0.040
1-4	13,240 (35.2)	1,757,348 (43.4)		6,832 (36.6)	66,243 (38.1)	
5-7	2,553 (6.8)	311,436 (7.7)		1,234 (6.6)	12,325 (7.1)	
Residence						
Capital city (Seoul)	5,759 (15.4)	781,421 (19.3)	0.100	2,948 (15.8)	29,042 (16.7)	0.001
Metropolitan city	9,575 (25.5)	1,025,957 (25.4)		4,913 (26.3)	42,642 (24.5)	
Rural	22,230 (59.1)	2,239,921 (55.3)		10,811 (57.9)	102,093 (58.8)	
FBS, mg/dL	103.2±29.5	98.5±24.3	0.002	94.4±11.4	94.3±11.3	-0.004
Total cholesterol, mg/dL	199.4±42.5	196.1±39.3	0.025	201.9±38.9	201.3±38.3	0.018
Family history (+) of diabetes	3,507 (9.3)	487,239 (12.0)		1,701 (9.1)	16,013 (9.2)	
Comorbid conditions						
CCI score	3.0±2.1	1.4±1.7	0.760	2.4±1.9	2.2±1.7	-0.013

CCI, Charlson comorbidity index; FBS, Fasting Blood Sugar; SD, standardized difference

2. 당뇨병 발생과 마약성 진통제 사용 및 기타 관련 인자

1) 당뇨병 발생위험과 관련 요인

<표 4-9>에서 보는바와 같이 당뇨병과 관련하여 마약성 진통제 사용자군에서 대조군에 비해서 당뇨병 발생위험은 1.10배(95% CI 1.07-1.13, $P<0.001$) 증가하였다.

비암성 환자에서 마약성진통제 사용과 당뇨병 발생과 관련하여 다변량분석을 시행했다. 나이와 관련해서는 18~39세 군에 비해서 다른 모든 연령군에서 심근경색의 발생위험이 증가했으며, 80세 이상의 군에서는 3.02배(95% CI 2.77-3.30, $P<0.001$)가 증가하였다.

BMI 30 이상에서 정상체중군에 비해서 1.78배(95% CI 1.72-1.84, $P<0.001$)가 증가하였다. 또한 검진시 공복혈당이 100mg/dL 이상인 경우에는 당뇨병 발생 위험이 증가(HR=1.66, 95% CI 1.63-1.69, $P<0.001$)하였으며, 당뇨병 가족력이 있는 경우에도 없는 경우에 비해 1.32배(95% CI 1.28-1.36, $P<0.001$) 증가하였다. 반면에 주1-4회의 운동은 당뇨병 발생을 약간 감소시키는 것으로 나타났다(HR=0.97 95% CI 0.95-0.99, $P=0.002$).

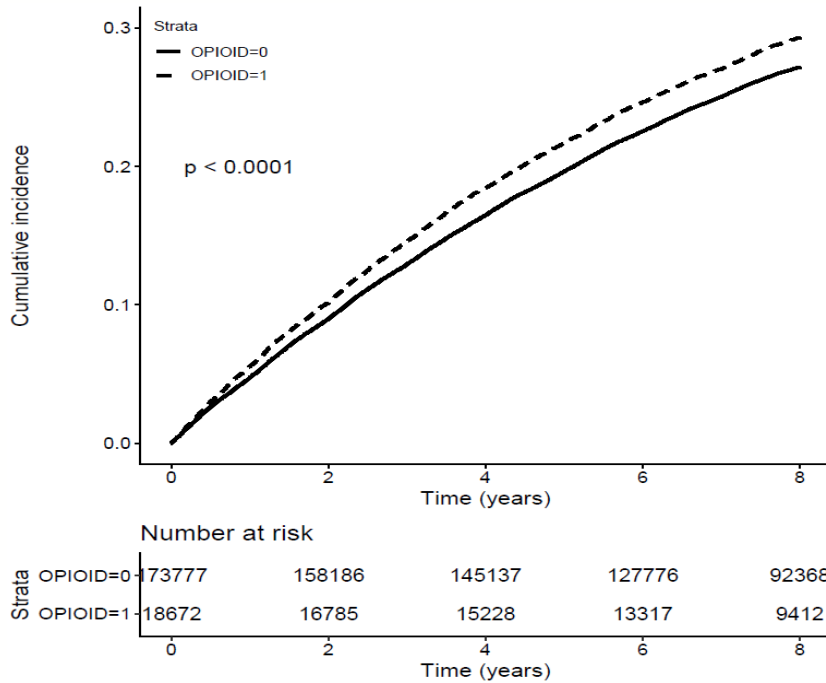
2) 마약성 진통제 사용군과 대조군간의 당뇨병발생 생존곡선

당뇨병에 대해서 Kaplan-meier curve를 통해서 나타냈다. 점선의 사용군에서 당뇨병의 발생이 유의미하게 증가함을 보여준다($P<0.001$)(그림 4-4).

〈표 4-9〉 Factors associated with incident diabetes, including non-cancer opioid use

	Diabetes incidence		
	HR	95% CI	P-value
Opioid use (vs. no use)	1.101	1.07-1.13	<0.001
Age group (vs. 18-39 years)			
40-59	2.53	2.35-2.73	<0.001
60-79	3.84	3.56-4.14	<0.001
≥80	3.02	2.77-3.30	<0.001
Male sex	0.98	0.96-1.01	0.165
Income level (vs. high)			
Low	1.06	1.04-1.08	<0.001
Middle	0.97	1.00-1.05	0.033
BMI (vs. 18.5-24.9 kg/m²)			
<18.5	0.86	0.81-0.91	<0.001
25-29.9	1.33	1.30-1.35	<0.001
≥30	1.78	1.72-1.85	<0.001
Smoking status (vs. none)			
Ex-	1.09	1.06-1.13	<0.001
Current	1.17	1.14-1.21	<0.001
Exercise (vs. none/week)			
1-4	0.97	0.95-0.99	0.002
5-7	0.98	0.95-1.02	0.27
Residence (vs. rural)			
Capital city (Seoul)	1.03	1.01-1.06	0.008
Metropolitan city	0.99	0.97-1.14	0.225
FBS > 100mg/dL	1.66	1.63-1.69	<0.001
Total cholesterol >200mg/dL	1.06	1.04-1.07	<0.001
Family history (+) of diabetes (vs no)	1.32	1.28-1.36	<0.001
Comorbidities			
CCI score (vs. 0)			
1	1.27	1.22-1.31	<0.001
≥2	1.3	1.27-1.33	<0.001

BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; HR, hazard ratio; CI, confidence interval



[그림 4-4] Kaplan-Meier Curves for Diabetes among long-term opioid users and controls patients

<표 4-10> Hazard ratios for diabetes incidence by number of days opioids prescribed

	Opioid control	< 90 days	90-179 days	180+	p for trend
aHR (95% CI) - Model 1	1.00 (ref.)	0.85 (0.72,1.00)	1.10 (1.07,1.14)	1.13 (1.08,1.18)	<0.001
aHR (95% CI) - Model 2	1.00 (ref.)	0.86 (0.73,1.01)	1.10 (1.06,1.14)	1.12 (1.07,1.18)	<0.001
aHR (95% CI) - Model 3	1.00 (ref.)	0.86 (0.73,1.01)	1.10 (1.06,1.14)	1.12 (1.07,1.18)	<0.001
aHR (95% CI) - Model 1	1.18 (1.00-1.38)	1.00 (ref.)	1.30 (1.09-1.51)	1.33 (1.12-1.57)	<0.001
aHR (95% CI) - Model 2	1.16 (0.99-1.37)	1.00 (ref.)	1.28 (1.09-1.51)	1.31 (1.10-1.54)	<0.001
aHR (95% CI) - Model 3	1.13 (0.96-1.33)	1.00 (ref.)	1.25 (1.06-1.47)	1.27 (1.07-1.50)	<0.001

aHR adjusted hazard ratio, CI confidence interval, ref. reference.

Model 1 Adjusted for age, sex, and body mass index.

Model 2 Adjusted for Model 1 plus smoking status, physical activity, household income, and residence.

Model 3 Adjusted for Model 2 plus family history of diabetes, Charlson comorbidity index, fasting blood sugar, total cholesterol

〈표 4-11〉 Subgroup analyses for the association between non-cancer opioids use and diabete incidence

	Number	Diabetes		
		Event (%)	HR (95% CI)	P-value
Age group				
<60 years	8,245 (9.6)	1,793 (21.8)	1.13 (1.08-1.19)	<0.001
≥60 years	10,427 (9.8)	3,465 (33.2)	1.08 (1.04-1.12)	<0.001
Sex				
Male	6,989 (10.1)	1,830 (26.2)	1.09 (1.04-1.14)	<0.001
Female	11,683 (9.5)	3,428 (29.3)	1.11 (1.07-1.15)	<0.001
Income level				
Low	5,856 (9.8)	1,711 (29.2)	1.11 (1.06-1.17)	<0.001
Med	5,965 (9.9)	1,162 (27.0)	1.09 (1.04-1.15)	<0.001
High	6,851 (9.4)	1,935 (28.2)	1.1 (1.05-1.15)	<0.001
Residence				
Capital	2,948 (9.2)	799 (27.1)	1.09 (1.02-1.18)	0.017
Metropolitan	4,913 (10.3)	1,395 (28.4)	1.12 (1.10-1.23)	<0.001
Rural	10,811 (9.6)	3,064 (28.3)	1.1 (1.04-1.12)	<0.001
History of Family Hx of diabetes				
No	16,971 (9.7)	4,709 (27.8)	1.10 (1.06-1.13)	<0.001
Yes	1,701 (9.6)	549 (32.3)	1.16 (1.06-1.27)	0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

3. 마약성 진통제 처방기간에 따른 당뇨병 발생위험

추가적으로 오피오이드 사용기간에 따른 당뇨병 발생위험을 대조군 또는 사용기간 90일 미만군과 비교할 때 당뇨병 발생위험을 확인한 것으로 나타났다. 모두에서 사용기간을 증가할수록 당뇨병 발생위험을 증가하는 것으로 나타났다(p for trend <0.001). 특히 90일 미만 군을 대비하여 180일 이상 마약성 진통제를 사용할 경우에 최대 1.33배(95% CI 1.12-1.57)까지 증가하는 것으로 나타났다(표 4-10).

4. 오피오이드 사용군내 하위그룹 분석(subgroup analysis)

마약성 진통제 사용군내에서 대조군과의 비교를 통해 발생위험을 하위그룹 분석을 시행했다. 오피오이드 사용군내에서 변수별 하위그룹에 대해 성, 연령, 소득수준, 거주지역, 당뇨병 가족력과 상관없이 하위그룹 모두에서 당뇨병 발생 위험이 증가하였다(표 4-11).

제5장 고찰과 정책제언

제1절 고찰 53

제2절 정책제언 54



제5장

고찰과 정책제언

제1절 고찰

본 연구를 통해서 연구진들은 비암성통증으로 오피오이드 계열의 마약성 진통제를 장기간 사용시 대조군에 비해서 심근경색, 허혈성 뇌졸중 등의 심혈관 질환의 발생위험을 증가시킨다는 점을 확인하였다. 또한 장기간의 오피오이드 사용은 심방세동, 당뇨병, 대상포진의 발생위험도 증가시킬수 있음도 확인하였다.

본 연구는 한국 인구집단을 대표하는 국민건강보험공단 자료를 바탕으로 성향점수 매칭을 통해서 비암성통증 환자에서 마약성진통제 사용군과 대조군을 1:10으로 분석했다는 점에서 연구의 강점을 가지고 있다고 하겠다. 또한 이번 연구에서는 기존에 공단 자료를 활용한 비암성환자를 대상으로한 마약성 진통제의 사용이 질환에 미치는 영향에 대한 연구에 대해서 국민건강보험에서 시행하는 검진에서의 흡연, 운동, 당뇨병 가족력 등의 문진자료와 공복혈당, 총콜레스테롤과 같은 검진결과를 활용했다는 강점을 가지고 있다.

기존 연구들과 비교할 때 심근경색 및 허혈성 뇌졸중의 발생위험과 관련해서 기존의 연구에의 전통적인 위험인자인 고령, 남성, 흡연, 고혈압, 당뇨병 등은 중요한 위험인자로 확인된다.^{28,29} 또한 과거력으로 심근경색, 심부전을 가지고 있는 경우, 허혈성뇌졸중과 관련해서는 진단된 뇌혈관질환이 있는 경우도 위험인자로 확인할 수 있었다.^{30,31} 약물 사용과 관련해서도 항혈소판제제를 복용하는 경우, 심혈관질환의 2차예방과 연관될 가능성이 있고 이는 진단받은 심장질환 등의 위험인자를 가지고 있을 가능성이 있다. 항응고제의 경우에도 많은 경우에 심방세동 같은 유질환자일 가능성이 있고 이는 뇌졸중발생위험과 연관될 가능성이 있다.

그런데 하위그룹 분석(subgroup analysis)에서 눈에 띄는 점은 심근경색, 심부전 과거력이 없는 사용자군에서 해당 과거력이 있는 사용자군에 비해서 심근경색과 허혈성 뇌졸중의 발생위험이 두드러졌다는 점이다. 이러한 경향은 항응고제의 경우에도

미사용군에서 심근경색과 허혈성 뇌졸중의 발생위험 증가하였다는 점에서 비슷하게 나타난다. 이는 중대한 심혈관질환의 과거력을 가진 고위험군에서는 오피오이드의 사용 자차게 추가적인 심혈관질환 발생에 대해서 상대적인 공헌도가 낮아서 유의하지 않게 나오지 않을 가능성이 있다. 반면에 중대 심혈관질환이 없는 군에서는 반대로 오피오이드 사용이 상대적으로 너무 큰 영향을 미치는 상대적인 공헌도가 높기 때문에 유의하게 나올 가능성이 있다.³²

이러한 심혈관 질환 발생에 기전으로는 가설이 제시된다. 먼저는 심혈관 질환의 발생에 혈관자체 또는 혈관에 영향을 주는 면역체계에 관여할 가능성이 있다.^{18,19} 또한 심혈관 질환에 사용되는 약물에 작용에 영향을 주는 등의 약물과의 연관성도 제기된다.²⁰ 반면에 마약성 진통제를 주로 사용하게 되는 여러 통증 유발질환들이 심혈관 질환의 발생과 양의 상관 관계가 있을 가능성도 있다. 또한 마약성진통제의 영향으로 활동량이 줄어들어 심혈관 질환의 발생에 영향을 미치는 당뇨와 같은 만성 대사적 질환을 악화나 면역체계에도 악영향을 끼칠 가능성도 배제할수 없다.²¹

본 연구는 여러 가지 강점에도 불구하고, 전향적인 연구가 아니라 대상자 선정 및 과거력과 관련된 변수의 정의는 물론 결과변수 처리도 청구자료를 활용한 후향적인 연구라는 한계가 존재한다. 특히 건강보험청구 데이터는 처방 및 청구 등의 의료 서비스 이용 패턴을 기반으로 하므로, 각 환자들의 실제 약물 사용량이나 환자의 순응도를 완전히 반영하지 못할 제한점이 존재한다.

제2절 정책제언

비암성 통증 환자의 대증요법으로서 마약성 진통제가 사용되고 있다. 하지만 이러한 약물은 내성이나 중독의 가능성 외에도, 직접적인 심혈관 질환의 위험을 증가시킬 가능성이 대두되어 왔다. 본 연구는 한국인 비암성 통증 환자들의 빅데이터를 이용하여, 만성적인 마약성 진통제의 사용이 심혈관 질환의 발생과 어떠한 연관이 있는지 밝히기 위해 수행되었다. 고령화 및 만성통증에 대해서 적절한 통증조절이 중요한 건강문제가 되면서 충분한 통증 조절도 중요하게 여겨지고 있다. 이에 따라 오피오이드 즉 마약성 진통제의 사용도 점점 증가하고 있다. 현재 트라마돌과 같은 약한 오피오이드의 경우에 강한 오피오이드에 비해서 자유로운 처방이 가능하며 이는 장기적인 사용으로 이어질 가능성이 있다. 하지만 공단 자료를 활용한 이번 연구와 다른 연구들을 통해서 통증 조절로 사용하는 오피오이드의 장기적인 사용은 심혈관 질환의 위험은 심방세동, 당뇨

병, 대상포진의 가능성을 높인다는 사실을 확인했다. 따라서, 장기적인 오피오이드의 사용시에는 기존에 심혈관 질환력이 없는 경우에도 정기적인 심혈관질환 위험 및 대사 질환의 위험을 평가할 필요가 있다. 또한 정기적인 통증 평가 및 약물 평가의 중요성도 제기된다고 하겠다. 환자들에게 오피오이드를 장기적으로 사용하는 것에 대해서 의료진과 환자, 가족 모두 적절한 경각심을 가질 필요가 있다. 당연히도 무조건적인 진통제 사용의 제한이 이루어져서는 안된다. 하지만 약물 처방 모니터링 등의 시스템을 통해서 오피오이드 계열의 약물들에 대해서는 주기적인 평가가 필요할 수 있다. 현재 의약품 안전사용 서비스(DUR)을 통해서 마약성 진통제 및 향정신성 약물을 물론 중복처방에 대해서 모니터링을 하고 있다. 향후 마약성진통제에 대해서 성분별로 현재 해당환자에게 처방되고 있는 양 등이 의료진에게 표시가 되는 식의 모니터링 시스템이 가동되는 것도 무분별한 사용 및 처방을 줄일수 있는 방법이 될 것이다.

비암성환자의 마약성진통제 장기사용과 심혈관질환 발생과의 관계

참고문헌



참고문헌

1. Pergolizzi JV, Jr., LeQuang JA, Berger GK, Raffa RB. The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(1):1-16. Epub 20170324. doi: 10.1007/s40122-017-0068-3. PubMed PMID: 28341939; PubMed Central PMCID: PMC5447545.
2. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use - United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(10):265-9. Epub 20170317. doi: 10.15585/mmwr.mm6610a1. PubMed PMID: 28301454; PubMed Central PMCID: PMC5657867.
3. Cooper AJM, Willis J, Fuller J, Benecke H, Leighton-Scott J, Andersohn F, et al. Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Prescription Opioid Use Disorders in the United Kingdom. *Pain Ther.* 2017;6(1):73-84. Epub 20170427. doi: 10.1007/s40122-017-0070-9. PubMed PMID: 28451867; PubMed Central PMCID: PMC5447547.
4. Oh TK, Jeon YT, Choi JW. Trends in chronic opioid use and association with five-year survival in South Korea: a population-based cohort study. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):655-63. Epub 20190923. doi: 10.1016/j.bja.2019.08.012. PubMed PMID: 31558315.
5. Degenhardt L, Charlson F, Mathers B, Hall WD, Flaxman AD, Johns N, et al. The global epidemiology and burden of opioid dependence: results from the global burden of disease 2010 study. *Addiction.* 2014;109(8):1320-33. Epub 20140424. doi: 10.1111/add.12551. PubMed PMID: 24661272.
6. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet.* 2019;394(10208):1560-79. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32229-9.
7. King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of increased opioid-related mortality in the United States and Canada, 1990-2013: a systematic

- review. *Am J Public Health*. 2014;104(8):e32-42. Epub 20140612. doi: 10.2105/ajph.2014.301966. PubMed PMID: 24922138; PubMed Central PMCID: PMC4103240.
8. Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, et al. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(12):1166-75. doi: 10.1002/pds.1833. PubMed PMID: 19718704; PubMed Central PMCID: PMC3280087.
 9. Smolina K, Gladstone EJ, Rutherford K, Morgan SG. Patterns and trends in long-term opioid use for non-cancer pain in British Columbia, 2005-2012. *Can J Public Health*. 2016;107(4-5):e404-e9. Epub 20161227. doi: 10.17269/cjph.107.5413. PubMed PMID: 28026706; PubMed Central PMCID: PMC6972133.
 10. Khodneva Y, Muntner P, Kertesz S, Kissela B, Safford MM. Prescription Opioid Use and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Death Among Adults from a Prospective Cohort (REGARDS Study). *Pain Med*. 2016;17(3):444-55. Epub 20160208. doi: 10.1111/pme.12916. PubMed PMID: 26361245; PubMed Central PMCID: PMC6281131.
 11. Oh TK, Song IA. Chronic Opioid Use and Risk of Cancer in Patients with Chronic Noncancer Pain: A Nationwide Historical Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(10):1962-7. Epub 20200722. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-20-0206. PubMed PMID: 32699073.
 12. Song IA, Choi HR, Oh TK. Long-term opioid use and mortality in patients with chronic non-cancer pain: Ten-year follow-up study in South Korea from 2010 through 2019. *EclinicalMedicine*. 2022;51:101558. Epub 20220718. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101558. PubMed PMID: 35875817; PubMed Central PMCID: PMC9304910.
 13. Marmor M, Penn A, Widmer K, Levin RI, Maslansky R. Coronary artery disease and opioid use. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(10):1295-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.01.072>.
 14. Li L, Setoguchi S, Cabral H, Jick S. Opioid use for noncancer pain and risk of myocardial infarction amongst adults. *J Intern Med*. 2013;273(5):511-26. Epub 20130216. doi: 10.1111/joim.12035. PubMed PMID: 23331508.
 15. Carman WJ, Su S, Cook SF, Wurzelmann JI, McAfee A. Coronary heart disease outcomes among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a

- general population cohort. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20(7):754-62. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.2131>.
16. Qureshi WT, O'Neal WT, Khodneva Y, Judd S, Safford MM, Muntner P, et al. Association Between Opioid Use and Atrial Fibrillation: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):1058-60. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1045. PubMed PMID: 25915479; PubMed Central PMCID: PMC4942839.
 17. Chui PW, Khokhar A, Gordon KS, Dziura J, Burg MM, Brandt C, et al. Opioid prescription and risk of atrial fibrillation in younger veterans. *American Heart Journal*. 2024;268:61-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.11.001>.
 18. Grattan A, Sullivan MD, Saunders KW, Campbell CI, Von Korff MR. Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Ann Fam Med*. 2012;10(4):304-11. doi: 10.1370/afm.1371. PubMed PMID: 22778118; PubMed Central PMCID: PMC3392289.
 19. Mei B, Wang T, Wang Y, Xia Z, Irwin MG, Wong GT. High dose remifentanil increases myocardial oxidative stress and compromises remifentanil infarct-sparing effects in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;718(1-3):484-92. Epub 20130813. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.030. PubMed PMID: 23954793.
 20. Malinin AI, Callahan KP, Serebruany VL. Paradoxical activation of major platelet receptors in the methadone-maintained patients after single pill of aspirin. *Thromb Res*. 2001;104(4):297-9. doi: 10.1016/s0049-3848(01)00376-0. PubMed PMID: 11728532.
 21. Krantz MJ, Palmer RB, Haigney MCP. Cardiovascular Complications of Opioid Use: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):205-23. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.002. PubMed PMID: 33446314.
 22. Salehi Omran S, Chatterjee A, Chen ML, Lerario MP, Merkler AE, Kamel H. National Trends in Hospitalizations for Stroke Associated With Infective Endocarditis and Opioid Use Between 1993 and 2015. *Stroke*. 2019;50(3):577-82. doi: 10.1161/strokeaha.118.024436. PubMed PMID: 30699043; PubMed Central PMCID: PMC6396300.
 23. Peyravian N, Dikici E, Deo S, Toborek M, Daunert S. Opioid antagonists as potential therapeutics for ischemic stroke. *Prog Neurobiol*. 2019;182:101679. Epub 20190806.

- doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101679. PubMed PMID: 31398359; PubMed Central PMCID: PMC6814577.
24. McKinley EC, Lay CL, Rosenson RS, Chen L, Chia V, Colantonio LD, et al. Risk for ischemic stroke and coronary heart disease associated with migraine and migraine medication among older adults. *J Headache Pain*. 2021;22(1):124. Epub 20211013. doi: 10.1186/s10194-021-01338-z. PubMed PMID: 34645382; PubMed Central PMCID: PMC8513203.
 25. Mattoo SK, Chakraborty K, Basu D, Ghosh A, Vijaya Kumar KG, Kulhara P. Prevalence & correlates of metabolic syndrome in alcohol & opioid dependent inpatients. *Indian J Med Res*. 2011;134(3):341-8. PubMed PMID: 21985817; PubMed Central PMCID: PMC3193715.
 26. Koekkoek LL, van der Gun LL, Serlie MJ, la Fleur SE. The Clash of Two Epidemics: the Relationship Between Opioids and Glucose Metabolism. *Curr Diab Rep*. 2022;22(7):301-10. Epub 20220520. doi: 10.1007/s11892-022-01473-0. PubMed PMID: 35593927; PubMed Central PMCID: PMC9188528.
 27. Stokes A, Berry KM, Collins JM, Hsiao CW, Waggoner JR, Johnston SS, et al. The contribution of obesity to prescription opioid use in the United States. *Pain*. 2019;160(10):2255-62. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001612. PubMed PMID: 31149978; PubMed Central PMCID: PMC6756256.
 28. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002;106(3):388-91. doi: 10.1161/01.cir.0000020190.45892.75. PubMed PMID: 12119259
 29. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. PubMed PMID: 33309175; PubMed Central PMCID: PMC7755038.
 30. Shen L, Shah BR, Nam A, Holmes D, Alexander KP, Bhatt DL, et al. Implications of prior myocardial infarction for patients presenting with an acute myocardial

- infarction. *Am Heart J.* 2014;167(6):840-5. Epub 20140403. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.009. PubMed PMID: 24890533.
31. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1389-94. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02173-3. PubMed PMID: 12392826.
32. Hwang IC, Chang J, Park SM. Emerging hazard effects of proton pump inhibitor on the risk of colorectal cancer in low-risk populations: A Korean nationwide prospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189114. Epub 20171207. doi: 10.1371/journal.pone.0189114. PubMed PMID: 29216279; PubMed Central PMCID: PMC5720708.

비암성환자의 마약성진통제 장기사용과 심혈관질환 발생과의 관계

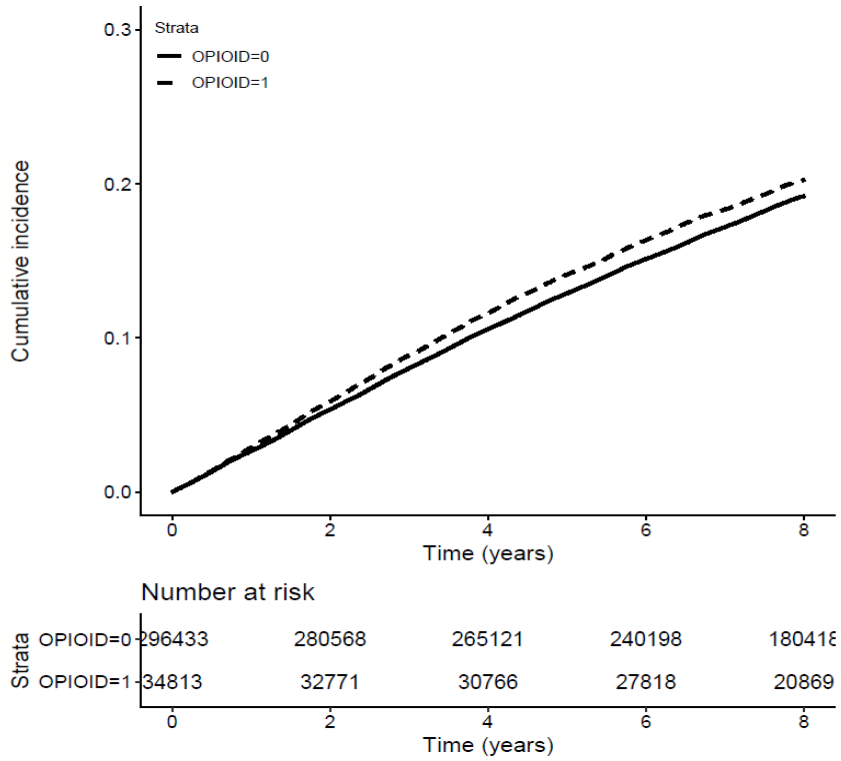
부록



부록**〈표 부록-1〉 Baseline characteristics between non-cancer opioids users and controls before and after propensity score matching**

	Before matching		Standardized difference	After matching		Standardized difference
	Opioid users (n=376,00)	Controls (n=4,047,299)		Opioid users (n=34,813)	Controls (n=296,433)	
Age, year	63.3±11.7	49.7±14.0	0.958	63.1±11.7	62.2±12.0	0.007
Male sex	14,468 (38.5)	1,891,245 (46.7)	-0.164	13,338 (38.3)	109,762 (37.0)	0.026
Income level						
Low	11,522 (30.6)	1,080,224 (26.7)	-0.064	11,050 (31.7)	93,377 (31.5)	-0.009
Middle	11,518 (29.7)	1,310,742 (32.4)		10,709 (30.8)	90,474 (30.5)	
High	13,649 (36.3)	1,514,592 (37.4)		13,054 (37.5)	112,582 (38.0)	
Body mass index, kg/m²	23.9±3.3	24.2±3.5	0.092	24.2±3.5	24.3±3.4	-0.015
Smoking status						
None	26,518 (70.5)	2,608,459 (64.5)	-0.137	24,531 (70.5)	212,332 (71.6)	0.035
Ex- or current	11,079 (29.5)	1,438,422 (35.5)		10,282 (29.5)	84,101 (28.4)	
Residence						
Capital city (Seoul)	5,759 (15.4)	871,421 (19.3)	0.100	5,437 (15.6)	48,501 (16.4)	0.006
Metropolitan city	9,575 (25.5)	1,025,957 (25.4)		8,965 (25.8)	73,250 (24.7)	
Rural	22,230 (59.1)	2,239,921 (55.3)		20,411 (58.6)	174,682 (58.9)	
CCI score	3.0±2.1	1.4±1.7	0.760	3.0±2.1	2.7±2.0	0.041
Immunocompromised state						
Chronic lung disease	6,987 (18.6)	145,731 (3.6)	0.850	6,480 (18.4)	28,218 (9.5)	0.262
Inflammatory bowel disease	118 (0.3)	7,028 (0.2)	0.650	108 (0.3)	757 (0.3)	0.010
Chronic neurologic disease	7,477 (19.9)	283,675 (7.0)	0.359	6,848 (19.7)	56,272 (19.0)	0.017
Rheumatologic disease	4,230 (11.3)	141,039 (3.5)	0.415	3,922 (11.3)	30,921 (10.4)	0.027
Hematologic disease	1,801 (4.8)	113,301 (2.8)	0.622	1,650 (4.7)	12,896 (4.4)	0.019
Solid organ transplantation	5 (0.01)	1,534 (0.04)	0.230	3 (0.01)	25 (0.01)	0.000
HIV infection	6 (0.02)	536 (0.01)	0.113	4 (0.001)	32 (0.01)	0.001
Immunosuppressive drugs						
Oral immunosuppressant	79 (0.2)	2,371 (0.1)	0.214	73 (0.2)	543 (0.2)	0.006
Corticosteroids	251 (0.7)	11,126 (0.3)	0.329	3,528 (10.1)	16,003 (5.4)	0.180

CCI, Charlson comorbidity index; HIV, Human immunodeficiency virus.



[그림 부록-1] Kaplan-Meier Curves for Herpes Zoster among long-term opioid users and controls patients

〈표 부록-2〉 Subgroup analyses for the association between non-cancer opioids use and Herpes Zoster incidence

	Risk of zoster incidence		P-value
	HR	95% CI	
Opioid use (vs. control)	1.38	1.35-1.41	<0.001
Age group (vs. 18-39 years)			
40-59 years	1.86	1.71-2.02	<0.001
60-79 years	2.15	1.98-2.34	<0.001
≥80 years	1.51	1.38-1.66	<0.001
Male sex	0.83	0.81-0.85	<0.001
Income level (vs. high)			
Low	1.00	0.98-1.02	0.912
Middle	1.02	1.00-1.05	0.031
BMI (18.5-24.9 kg/m²)			
<18.5 kg/m ²	0.83	0.78-0.87	<0.001
25.0-29.9 kg/m ²	1.02	1.00-1.04	0.023
≥30 kg/m ²	0.98	0.94-1.02	0.237
Current smoking	0.91	0.88-0.93	<0.001
Residence (vs. rural area)			
Capital city (Seoul)	1.05	1.02-1.07	<0.001
Metropolitan city	0.98	0.96-1.00	0.098
CCI (vs. 0)			
1	1.07	1.03-1.12	<0.001
≥2	1.18	1.15-1.21	<0.001

BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

연구보고서 NHIMC-2024-PR-005

비암성환자의 마약성진통제 장기사용과 심혈관질환 발생과의 관계

발행일	2025년 3월 14일
발행인	한창훈
편집인	장정현
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6973
팩스	0303-3448-7105
인쇄처	(주)에스컴정보시스템
ISBN	979-11-93542-77-4



비암성환자의 마약성진통제 장기사용과 심혈관질환 발생과의 관계



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
대표전화 1577-0013 / www.nhmc.or.kr
ISBN 979-11-93542-77-4

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital