노인인구에서 항정신성 약물과 근위대퇴골 골절발생간의 관련성 규명을 위한 코호트 연구 : 중간 결과

서울의대 예방의학교실¹, 제주의대 예방의학교실², 서울의대 정신과학교실³, 의료보험관리공단⁴

박병주¹, 배종면², 구혜원¹, 김대성¹, 권준수³, 진 강⁴

= Abstract =

Cohort Study on the Association between Psychotropics and Proximal Femur Fracture in the Elderly People in Korea : Interim Results

Byung-Joo Park¹, Jong-Myon Bae², Hye-Won Koo¹,
Dae-Sung Kim¹, Jun-Soo Kwon³, Kang Jin⁴

*Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine¹, Department of
Preventive Medicine, Cheju National University College of Medicine², Department of Psychiatry,
Seoul National University College of Medicine³, Korea Medical Insurance Corporation⁴*

Background : The proximal femur fracture has been considered as a major cause of death and permanent disability in the elderly, but it can be efficiently preventable by eliminating some risk factors, including inadequate use of psychotropics. This cohort study was carried out to evaluate the risk for proximal femur fracture associated with psychotropics use in Korean elderly people.

Methods : The subjects of this study were the 'Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort', who were the beneficiaries of Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) in 1993, over 65 years of age, lived in Pusan city. The information about psychotropics prescription was collected from the medical claims data, and the information on the femur fracture occurrence was collected from the computerized database for medical utilization of the KMIC.

Results : After adjusting for age and gender, the risk of proximal femur fracture was almost six times higher (adjusted RR=5.90, 95% C.I. : 3.91-8.92) in the elderly who ever had a psychotropics prescription. People with high Total Standard Exposure Index (≥ 5 days) has significantly increased relative risk (adjusted RR=4.28, 95% C.I. : 2.29-7.98), compared to those with TSEI of 0 day, but +hose with low TSEI ($0 < \text{TSEI} < 5$ days)

*본 연구는 "1994-1995년도 교육부 지원 기초의학 학술연구조성비의 지원으로 이루어졌음."

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울의대 예방의학교실

연락주소 : 서울시 종로구 연건동 28 ☎ 110-799

전 화 : 02-740-8325 FAX : 02-747-4830

has 7.81-fold higher risk (95% C.I. : 4.66-13.08).

Conclusion : According to this study, psychotropics use might increase the risk of proximal femur fracture in Korean elderly people. Further pharmacoepidemiologic study with larger sample size and information on the potential confounders should be needed to obtain more valid conclusion.

KEY WORDS : Proximal femur fracture · Psychotropics · Korean elderly people · Pharmacoepidemiologic Cohort.

서 론

노인인구의 3대 만성병은 근골격계 질환, 고혈압, 노인성 난청으로 알려져 있으며¹⁾, 일본에서는 이 중 근골격계 질환이 약 36%의 높은 이환율을 차지하는 것으로 보고되었다²⁾. 이 중 대퇴골 근위부 골절(proximal femur fracture)은 노인인구에서 사망과 불구의 주요한 선행원인이 될 뿐 아니라, 위험요인들을 제거함으로써 상당부분 예방이 가능한 질병이라는 점에서 예방의학적으로 매우 중요한 질환으로 간주되고 있다.

최근 수십 년간 영국을 비롯한 서구에서는 노인인구의 증가와 더불어 매우 치명적이고 의료비 부담이 큰 대퇴골 골절의 발생이 크게 늘어나고 있으며³⁾, 미국의 경우 1990년 일년동안 약 200,000건의 근위대퇴골 골절이 발생한 것으로 보고되었다⁴⁾. 우리나라에서는 1990년 당시 65세 이상 인구의 구성비가 전체인구의 5%였으나, 2019년에는 12%로 늘어날 것으로 추정되어⁵⁾, 노인인구의 절대적, 상대적 규모의 현저한 증가와 함께 대퇴골 골절의 보건학적 중요성 또한 더욱 커질 것으로 판단된다.

국내 연구결과에 의하면, 대부분의 근위대퇴골 골절이 넘어지거나 미끄러지는 등의 가벼운 외상이 계기가 되어 발생한 것으로 알려져 있으며⁶⁾, 노인에서 경미한 외상을 일으킬 수 있는 각종 요인들—하지근력의 약화, 신체 평형감각의 부조화, 뇌졸중, 파킨슨씨병 등의 선행 신경계 질환, 항정신성 약물의 복용 등—이 근위대퇴골 골절의 위험요인으로 거론되고 있다⁷⁾. 이 요인들 중 항정신성 약물은 적절하게 처방되었을 경우 골절의 위험을 감소시킬 수 있는, 교정 가능한 요인이라는 점에서 의미가 있다⁸⁾. 특히 노인인구에서는 다른

연령층에 비하여 항정신성 약물의 복용율이 높을 뿐 아니라, 약물의 대사 및 배설 능력의 저하에 따른 부작용의 발생 가능성 또한 상대적으로 더 높은 것으로 알려져 있어 더욱 중요한 요인으로 작용할 가능성이 있다⁹⁾.

그러나 국내에서는 항정신성 약물과 골절 발생간의 연관성을 밝히기 위한 어떤 연구도 이루어진 적이 없다. 따라서 본 연구는 우리나라 65세 이상의 노인을 대상으로 한 전향적 코호트 연구를 통하여 항정신성 약물의 복용과 근위대퇴골 골절 발생간의 연관성을 규명하는 것을 목적으로 수행되었다.

연구대상 및 방법

‘한국 노인 약물역학 코호트’ (Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort : 이하 KEPEC)는 1993년 당시 의료보험관리공단(이하 의보공단)의 피보험자 혹은 피부양자로서 부산 광역시에 거주하고 있었던 65세 이상의 노인 총 23,649명으로 구성되었다. 코호트 구성원의 성별 분포는 남자 8,428명(35.6%), 여자 15,221명(64.4%)이며, 연령별 분포는 남녀 모두 65-74세에 속한 인구가 가장 많고 고연령층으로 갈수록 점차 감소하여 우리나라 전체 노인인구 구조와 매우 유사한 양상을 보였다.

코호트 구성원들의 항정신성 약물복용에 관한 정보를 확보하기 위하여, 1993년 1년간 이들이 입원하여 진료 받았던 의료기관에서 진료비 청구를 위하여 의보공단에 제출한 진료비명세서의 사본을 확보하여 입원 환자들의 약물 처방 내역—약물명, 일회 복용량, 복용일수—에 관한 정보를 파악하고 이를 전산화하였다. 구축된 약물 복용내역 데이터베이스를 검색하여 입원

중 항불안제 (antianxiety drugs), 수면제 (hypnotics), 항우울제 (antidepressant drugs), 항조병약 (antimanic drugs), 항정신병약 (antipsychotic drugs)에 속하는 약물(별첨)을 한 번이라도 처방받았을 경우에 이를 복용력이 있는 것으로 간주하였다. 이때 항정신성 약물 투약이 시작된 날짜와 골절로 입원한 날짜를 고려하여 약물투약후 골절발생여부를 확인하였다.

코호트 구성원들의 골절 발생에 관한 정보는 의보공단에서 보유하고 있는 수진자료 데이터베이스를 검색하여 확보하였다. 이 데이터베이스는 약물 처방내역에 관한 자료와 함께 의료기관에서 진료비 청구를 목적으로 제출한 명세서 내역 일부(진단명, 입원일자, 입원기간, 진료비 등)를 의보공단에서 전산화한 것이다.

추적 관찰 기간은 1993년 1월부터 1996년 12월까지 총 4년이며, 2차 혹은 3차 의료기관에 한 번 이상 입원한 적이 있는 코호트 구성원 중 표준질병분류 코드가 '근위부 대퇴골 골절' (ICD-9-CM 820 ; ICD-10-CM S72)로 분류된 경우를 잠정적 골절발생환자로 규정하였다. 이중 1993년 이전에 대퇴골 골절이 발생하여 1993년 1월 이후에 입원한 유병환자 (prevalence case)의 경우는 대퇴골 골절의 새로운 발생자(incidence case)가 아닌 것으로 분류되어야 할 것이며, 해당 질환의 성격이 발생 즉시 입원치료를 요하는 심각한 질병이라는 점에서 발생 후 치료를 받기까지 최대한 한달 이상의 지체를 하지는 않았을 것으로 판단하였다. 따라서 본 연구에서는 1993년 2월 이후에 입원한 대퇴골 골절환자를 발생 환자로 간주하였다.

자료의 분석을 위하여 연령을 1993년 1월 1일 기준으로 65-74세, 75-84세, 85세 이상의 3군으로 분류하였다. 개인별 항정신성 약물에 대한 누적된 전체 폭로량을 타당하게 평가하기 위하여 개별 항정신성 약물의 일일 권장용량에 따른 차이를 표준화하기 위한 지표를 개발하여 사용하였다. 즉, 개인별로 복용한 모든 항정신성 약물에 대하여, 각 약물의 일일 복용량과 총 복용일수를 곱한 총 복용량을 산출한 다음 이를 해

당 약물의 일일 권장량으로 나누어 개별 약물별로 표준화된 용량지표를 산출하고, 환자 개인별로 연구기간 동안 복용하였던 모든 항정신성 약물들의 표준화된 용량지표를 모두 합한 값을 '총 표준용량 지표' (Total Standard Exposure Index ; 이후 TSEI)로 정의하여 산출하였다. 분석 시 TSEI는 0일, 1일이상-5일 미만, 5일이상의 3군으로 범주화하였다.

우선 성, 연령 등의 인구학적 변수 및 약물복용력과 골절발생간의 관련성을 파악하기 위한 단변수 분석을 시행하여 각 변수에 대한 상대위험도(crude relative risk ; cRR) 및 신뢰구간을 산출하였다. 다음, 교란 변수의 영향을 보정한 후의 항정신성 약물 사용이 근위대퇴골 골절에 미치는 위험도를 파악하기 위하여, 단변수 분석에서 유의한 결과를 얻은 변수들(성, 연령)을 다변량 로지스틱 모델에 포함시켜 보정된 상대위험도 (adjusted relative risk ; aRR)와 95% 신뢰구간을 구하였다.

결 과

1. 코호트 구성원의 기본적 특성 (Table 1)

코호트 구성원 23,649명 중 1993년 1년 동안 입원하여 골절발생으로 입원한 날짜 이전에 모든 종류의 항정신성 약물 중 한가지라도 처방 받은 사람은 총 777명이었다. 연구대상자들의 연령분포는 65-74세가 차지하는 비율이 69.9%로서 전 연령층에서 가장 높았다. 성별 항정신성 약물의 복용빈도에는 유의한 차이가 없었으며, 피보험자와 함께 거주하는 경우가 비복용군에 비하여 복용군에서 많은 것으로 나타났다.

2. 항정신성 약물복용내역 (Table 2)

항정신성 약물복용자 777명에게 처방된 약물종류별 처방 건수는 총 895건이었다. 약물 종류별 분포를 보면 항불안제가 가장 많이 처방되었으며(총 처방건수의 81.1%), 항불안제에 대한 총 폭로량을 나타내는

Table 1. Characteristics of Korean elderly pharmacoepidemiologic cohort (n=23,649)

Variables	Exposed group*	Non-Exposed group**
	No (%)	No (%)
Age		
65-74	543 (69.9)	15,259 (66.7)
75-84	216 (27.8)	6,392 (27.9)
85-	18 (2.3)	1,221 (5.4)
Gender		
Male	278 (35.8)	8,150 (35.6)
Female	499 (64.2)	14,722 (64.4)
Living together with the insured		
Yes	610 (78.5)	16,661 (72.8)
No	167 (21.5)	6,211 (27.2)

* Exposed group : those who were prescribed psychotropics during hospital admission

** Non-exposed group : negative history of psychotropics' intakes

Table 2. Distribution of psychotropics prescriptions during admission among KEPEC* participants in 1993

Kinds of Psychotropics	Frequency (%)	Total Standard Exposure Days		
		Minimum	Median	Maximum
Antianxieties	726 (81.1)	0.1	4.9	301.4
Hypnotics	7 (0.8)	15.0	30.0	81.0
Antidepressants	88 (9.8)	0.3	9.3	180.0
Antimanics	22 (2.5)	1.5	23.5	142.5
Antipsychotics	52 (5.9)	0.8	7.5	175.0
Total	895(100.0)			

* Korean elderly pharmacoepidemiologic cohort

총표준용량지표의 중앙값은 4.9일이었다. 다음으로는 항우울제(9.8%), 항정신성약제(5.9%), 항조병약제(2.5%), 수면제(0.8%)의 순이었다. 총 처방건수가 가장 적은 수면제의 경우 TSEI 최소값이 15.0 일로서 가장 길었고, 많이 처방된 항불안제의 경우는 0.1 일로서 TSEI 최소값이 가장 짧았다.

3. 근위대퇴골 골절 발생의 잠재적 위험요인별 상대 위험도 및 95% 신뢰구간 (Table 3)

연구 대상자 23,649명 중 추적 기간 근위대퇴골 골

절 발생으로 입원한 사람은 180명이었다. 연령별 골절발생의 위험도를 산출해 보면 65-74세를 기준으로 할 때, 75-84세에서 2.29배, 85세 이상 군에서 2.79배로 증가하여 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 성별에 따른 위험도의 차이를 보면, 여성의 경우에서 남성에 비하여 골절 발생의 위험도가 유의하게 큰 것으로 나타났다(1.62배). 항정신성 약물복용여부에 따른 근위대퇴골 골절의 상대위험도는 한 번도 처방을 받지 않았던 사람들이 비하여 한 번이상 약물을 처방 받은 사람에서의 위험도가 5.58배 (95% 신뢰구간, 3.71-8.42)로 유의하게 증가하였으며, TSEI에 따른

Table 3. Crude relative risk of proximal femur fracture associated with potential risk factors.

Risk factors	No. of participants	No. of Event	cRR [#]	95 % CI ^{##}
Age				
65-74	15,802	83	1.0	
75-84	6,608	79	2.29	[1.68, 3.12]
85-	1,239	18	2.79	[1.67, 4.66]
Gender				
Male	8,428	46	1.0	
Female	15,221	134	1.62	[1.16, 2.26]
Psychotropics use				
No	22,872	152	1.0	
Yes	777	28	5.58	[3.71, 8.42]
TSEI [®] of psychotropics use				
0.0	22,872	152	1.0	
0.0 < - < 5.0	354	17	7.54	[4.51, 12.59]
5.0 < =	423	11	3.99	[2.14, 7.42]

[#]cRR : crude relative risk

^{##}CI : confidence interval

[®]TSEI=sum of daily amounts of prescription divided by daily standard amount of prescription

위험도를 비교한 결과, 약물을 복용하지 않은 군을 기준으로 5일 미만 복용군에서 7.54배 (4.51-12.59)로 유의하게 증가하였고, 5일 이상 복용군에서는 3.99배로 증가된 위험도를 보였으며 통계적으로도 유의하였다.

5일 미만 복용군 (aRR=7.81, 95% 신뢰구간 : 4.66-13.08)에서 5일이상 복용군보다 높은 상대위험도를 나타내었다 (aRR=4.28, 95% 신뢰구간 : 2.29-7.98).

고 찰

4. 성, 연령을 보정한 후의 항정신성 약물 복용여부에 따른 골절 발생의 상대위험도 (Table 4)

단변수 분석 결과 대퇴부 골절의 유의한 위험요인인 것으로 나타난 성과 연령의 영향을 보정한 후의 항정신성 약물 복용에 의한 골절 발생의 상대 위험도를 산출하였다. 상대위험도는 보정하기 전보다 증가하였고 통계적으로도 여전히 유의하였다 (aRR=5.90, 95% 신뢰구간 : 3.91-8.92). TSEI에 따른 상대위험도 역시 보정하기 전보다 높은 위험도를 보였으며, 여전히

노인에서의 증가된 근위대퇴골 골절의 발생 기전은 다음 두 가지로 요약될 수 있다. 첫째는 골다공증의 진행으로 인한 대퇴골의 약화이며, 둘째, 전반적인 운동조절 기능의 감소로 낙상 등 여러 가지 형태의 외상이 쉽게 유발될 수 있다는 점이다¹⁰⁾. 즉, 골다공증(특히 2형)을 일으킬 수 있거나 운동조절기능 장애를 일으킬 수 있는 모든 요인들이 근위대퇴골 골절을 직접 또는 간접으로 유발할 수 있는 가능한 위험 요인이 된다. 현재까지 알려져 있는 골다공증의 위험요인으로

Table 4. Adjusted relative risks of proximal femur fracture associated with psychotropics use

	aRR [#]	95 % CI ^{##}
Psychotropics use		
No	1.00	
Yes	5.90	[3.91, 8.92]
TSEI ⁺ of psychotropics' use		
0.0	1.00	
0.0 < — < 5.0	7.81	[4.66, 13.08]
5.0 < =	4.28	[2.29, 7.98]

[#] adjusted for age and sex

^{##} CI : confidence interval

⁺TSEI=sum of daily amounts of prescription divided by daily standard amounts of prescription

여성, 과도한 음주, 고령, 운동 부족, 조기 폐경, 마른 체형, 난소 및 정소기능 부전(hypogonadism), 유전적 소인(가족력), 흡연 등이 있다¹¹⁾. 골다공증 진행을 억제시켜 골절 발생을 예방하기 위하여 폐경 후 여성에 대한 에스트로겐 호르몬 투여¹²⁾와 운동, 칼슘 섭취, vitamine D 복용 등이 권장되고 있으나, 남성 및 폐경 전 여성에 대하여는 아직까지 특별한 예방책이 없는 실정이다.

MacDonald와 MacDonald¹³⁾가 대퇴골 골절환자(390명)의 대부분이 밤중에 침대 낙상으로 인해 발생하였고, 발생한 골절환자의 93%가 긴 반감기를 가진 페노바비탈을 복용하고 있었다는 사실을 보고한 이후로, 일반적인 항정신성 약물¹⁴⁻¹⁸⁾, 수면제¹⁷⁾, 항불안제¹⁶⁻¹⁷⁾, 항우울제¹⁹⁾, 항정신병약¹⁹⁾ 등이 낙상과 관련이 있다는 연구결과들이 출판되어 왔다. 이에 반해 91명의 폐경된 여성을 대상으로 한 연구²⁰⁾에서도 수면제나 barbiturates계 약물이 근위대퇴골 골절과 관련이 없다고 주장하고 있으며, Rashiq와 Logan²¹⁾이 102명의 골절환자를 통하여 수행한 연구에서는 수면제나 항정신성 약물이 골절발생과 무관하다고 발표하여 연구결과가 일관되지 않은²²⁻²³⁾ 상황이다.

본 연구에서는 65세 이상의 노인 인구를 대상으로 구축된 ‘한국 노인 약물역학 코호트’를 이용하여 항정신성 약물복용과 근위 대퇴골 골절 발생간 관련성을

규명하고자 하였으며, 이와 같은 전향적 연구는 다른 형태의 연구설계에 비하여 약물복용과 골절발생간의 시간적 선후관계를 명확히 함으로써 보다 타당성 있는 결론을 도출할 수 있을 것이라고 판단하였다. 골절발생에 의한 입원시점과 항정신성 약물의 복용시점을 비교하여 입원시점보다 약물복용시점이 앞선 경우를 확인하여 폭로군으로 삼는 과정을 통하여 시간적 선후관계를 보다 명확히 하고자 하였다.

본 연구와 같이 약물복용 여부를 주 폭로변수로 하는 경우 가장 문제가 되는 부분은 약물복용력의 정확성이다. 우리나라와 같이 의약분업이 이루어지고 있지 않은 실정에서 의료에 대한 전문적 지식을 가지고 있지 않은 일반인, 특히 노인들의 경우 직접 면접조사를 통하여 본인이 복용한 약물명과 용량에 대한 정확한 정보를 확보하는 것은 거의 불가능하기 때문이다. 본 연구에서는 이러한 문제점을 극복하기 위하여 의보공단에 청구된 의료보험 진료비명세서를 이용하여 실제 처방된 약물 내역에 관한 정보를 얻고자 하였다. 의료보험 진료비명세서는 연구를 위하여 사전에 계획되어 구축된 자료가 아니므로 그 정확성에 문제가 있을 수 있다. 타당성이 높은 연구결과를 도출하기 위하여 항정신성 약물 폭로에 관한 정확한 정보의 수집은 필수적이다. 이러한 목적을 달성하기 위하여 본 연구진은 연구대상을 의원급 의료기관이 아닌 병원급이상에서

입원하여 치료를 받았던 환자들로 국한하므로써 의원 또는 병원의래에서 진료받은 환자의 진료비 청구명세서는 연구대상에서 제외하였다. 이러한 제한은 연구대상의 약물복용에 관한 정보를 완전하게 파악할 수 없는 단점이 있지만, 약물복용에 대한 보다 정확성이 높은 정보를 확보할 수 있을 뿐 아니라, 약물처방 후의 순응도가 외래 환자에 비하여 훨씬 높을 것이라는 점에서 장점을 가진다.

한편, 우리나라에서는 대부분의 약물을 약국에서 임의로 구입할 수 있고, 이에 대한 공식적인 기록도 남아 있지 않으므로, 개인별 약물복용 내역을 완전하게 파악할 수가 없다는 단점이 있지만, 향정신성 약물은 약국에서의 임의구입이 상대적으로 제한되는 특성을 가지므로 본 연구에서와 같이 병원 진료 자료에 국한된 정보수집만으로도 비교적 실제 복용량에 가까운 값을 얻었을 것으로 생각한다.

이와 같이 약물복용력을 파악하였을 경우, 입원이 아닌 외래에서 향정신성 약물을 처방 받은 대상자 혹은 의원급 의료기관이나 약국을 이용하여 향정신성 약물을 복용한 사람들이 ‘향정신성 약물 비 복용군’으로 분류되므로써, 약물복용과 골절발생간의 관련성을 평가할 때 희석효과(dilution effect)를 나타내게 된다. 즉, 본 연구자료의 분석을 통하여 파악된 향정신성 약물 복용 여부와 근위부 대퇴골골절발생간의 연관성은 실제보다 낮게 추정되게 되므로 본 연구의 결과는 보다 보수적인(conservative) 것으로 간주할 수 있다.

의보공단의 데이터베이스를 이용하여 검색된 근위대퇴골 골절 환자들에 대한 진단명 확인 작업 수행이 완료되지 않아 진단의 정확도가 검증되지 않은 것은 본 연구의 제한점이다. 그러나 코호트 구성원의 대다수가 공무원 및 사립학교 교직원들의 부모로 이루어져 있어 최소한의 사회경제적 수준이 보장되는 사람들이므로, 근위 대퇴골 골절과 같은 위중한 상황이 발생하였을 경우 대개의 경우 즉시 의료기관을 방문하여 진단과 치료를 받을 것으로 예측하는데 무리는 없을 것이다. 또한 진단명이 근위대퇴골 골절로 확인된 경우에는 대부분이 수술 치료를 받게 되는 질병의 특성상

선택 비뚤림이 일어날 가능성은 더욱 적기 때문에, 이러한 비뚤림이 연구 결과의 타당도를 심각하게 저해하지는 않았을 것으로 판단된다.

한편, 교통사고로 인한 근위대퇴골 골절의 경우는 명백히 향정신성 약물로 인하여 발생한 골절이 아니고 간주할 수 있으므로 유병환자의 경우와 마찬가지로 이 역시 연구대상에서 제외시켜야 할 것으로 생각되는데, 교통사고에 의한 골절발생자는 통상 공교의료보험 체계가 아닌 자동차 보험으로 처리되므로 본 연구의 자료원인 의보공단의 수진자료에는 대퇴골 골절 발생 환자로서 포함되지 않았을 것으로 판단할 수 있다.

단변수 분석에 의하여 산출된 향정신성 약물복용 여부에 따른 근위대퇴골 골절의 상대위험도는 5.58배로 추정되었다(Table 3). 이 수치는 외국에서 이루어진 연구 중 65세 이상의 노인에게 대한 향정신성 약물의 골절발생 위험도를 보고한 기존 연구 결과들—상대위험도 3.78²⁴⁾, 2.02²⁵⁾, 1.97⁸⁾, 1.7²⁶⁾—과 비교해 볼 때 다소 높은 수준이었다. 이미 기술하였듯이 발생 가능한 여러 가지 오류의 영향을 고려할 때 실제 위험도는 이보다 더 클 것으로 추정할 수 있으며, 한국 노인에서의 향정신성 약물복용에 의한 골절발생의 위험도가 상당히 심각한 수준임을 유추할 수 있다. 그러나, 한편으로는 성과 연령을 제외한 다른 가능한 교란 변수, 예를 들어, 치매 등의 병력이나 알코올 섭취여부, 육체적 활동량 등에 관한 추가적인 보정을 통한 보다 정밀한 분석이 이루어지지 않았기 때문에 상대위험도가 실제보다 과장되어 추정되었을 가능성을 배제할 수 없으며, 향정신성 약물복용이외에도 다른 요인이 골절 위험도에 미칠 수 있는 영향을 감안하여 본 결과를 해석해야만 할 것이다.

입원환자의 향정신성 약물복용 이유가 지역 사회 거주자의 향정신성 약물복용 이유와 판이하게 다른 경우가 많고, 입원당시의 신체적 또는 정신적 질환에 따라 골절발생에 영향을 줄 가능성이 있다는 점에서, 비교군을 연구기간중 한번도 입원한 적이 없는 지역사회주민을 제외시킨 다음 입원자중 향정신성 약물사용이 없었던 경우로 제한하여 분석해 보았다. 연구기간중 한

Table 5. Adjusted relative risks of proximal femur fracture associated with psychotropics use among hospital admission patients

	aRR [#]	95 % CI [#]
Psychotropics use		
No	1.00	
Yes	5.03	[3.31, 7.64]
TSEI+ of psychotropics' use		
0.0	1.00	
0.0 < - < 5.0	6.56	[3.89, 11.05]
5.0 < =	3.69	[1.97, 6.92]

[#]adjusted for age and sex

[#]CI : confidence interval

^{*}TSEI = sum of daily amounts of prescription divided by daily standard amounts of prescription

변이상 입원하였던 대상자는 17,407명이었고 이중 비교군은 16,630명이었다. 성과 연령을 보정한 후 약물 복용에 따른 골절의 상대위험도는 5.03 (95% 신뢰구간 3.31-7.64)이었으며, 5일 미만 복용군에서 6.56, 5일 이상 복용군에서 3.69로 95% 신뢰구간에서 통계적 유의성을 계속 보였다 (Table 5). 이는 Table 4의 결과와 비교해 보았을 때, 상대위험도가 낮아지는 경향을 보였지만 95%에서 통계적 유의성을 계속 보이는 것으로 나왔다. 이렇듯 상대위험도가 낮아지는 경향을 보이는 것에 대하여는, 첫째 입원하지 않았던 노인들과 입원한 경력이 있는 노인들간의 차이에 의한 영향이 배제되므로서 항정신성 약물과 골절간의 관련성의 크기를 감소시켰다는 해석과, 둘째 비교군의 대상자 수가 6,000여명이 감소함에 따른 표본오차에 의한 현상이라는 해석이 가능하다. 그러나 두 가지 다른 정의에 의한 비교군의 선정에도 불구하고 항정신성 약물과 근위대퇴골 골절간에 관련성이 일관되게 유의한 것으로 나타나므로 잠정적인 결론을 뒷받침하는 것으로 판단된다. 보다 타당성이 높은 결론은 향후 교란변수의 확보와 연장된 추적관찰을 통하여 추가로 확보된 자료를 이용한 분석에 의하여 내려져야 할 것이다.

총 표준용량지표 (TSEI)를 기준으로 연령별, 성별

보정 상대위험도를 산출한 결과, 5일 미만복용군에서의 위험도가 5일 이상 복용군에서보다 높게 나타났고 (Table 3), 성과 연령을 보정하였을 때도 유사한 결과를 보였다 (Table 4). 이렇듯 직선적 양-반응 관계를 보이지 않은 이유에 대해서는 다음과 같은 두 가지 해석이 가능하다. 첫째, 본 연구대상자의 약물 폭로량을 입원 중의 복용량으로 국한하였다는 점이다. 퇴원 후 이루어지는 외래 방문을 통해 보다 장기적으로 약물이 처방되는 우리나라 현실에서 자료의 정확성에 비중을 두기 위하여 입원시의 약물처방량만을 폭로량으로 산정하였기 때문에, 실제 약물의 폭로량에 대한 완전한 정보를 얻지 못하였다고 의심할 수 있다. 따라서 약물복용 여부라는 이항변수로만 분석하였을 때는 통계적으로 유의한 연관성을 보였으나, 복용량과의 양-반응 관계는 보이지 않았을 가능성이 있다. 둘째, 약물 복용의 초기에 발생한 급성(acute) 부작용, 혹은 부적절한 용량 등으로 인한 부작용 등으로 인하여 이 시기에 골절이 빈번하게 유발되었을 가능성이 있다. 즉, 일정 기간 이상 투약을 받았던 환자들은 약물로 인한 각종 부작용들에 적응하게 되고, 따라서 오히려 이러한 부작용들로 인한 위험은 감소하였을 수 있다는 의미이다. 그러나 이는 이후 충분한 자료가 수집된 후 약물 복용과 골절 발생간의 time-window를

고려한 보다 정밀한 분석을 시행하여 재검토해야 할 것이다.

본 연구는 우리나라 노인인구를 대상으로 수행중인 약물역학 코호트 연구의 중간분석으로 진행된 것이며, 성과 연령 외의 다른 가능한 교란변수에 의한 영향은 보정하지 못하였다. 이러한 잠재적인 교란변수들에 관한 정보를 파악하기 위하여 현재 코호트 대상자들에 대한 설문조사와 수진내역상의 진단명을 확인하기 위한 병원방문조사가 병행하여 진행되고 있으므로 향후 이러한 변수들을 모델에 포함시킨 다변량 분석을 통하여 항정신성 약물과 근위대퇴골 골절간의 관련성을 보다 정밀하게 최종 평가할 수 있을 것이다.

요 약

연구배경 :

근위대퇴골 골절은 노인인구에서 사망과 불구의 주요한 선행원인이 되는 질환이지만 위험요인들을 제거함으로써 상당부분 예방이 가능한 질병이며, 특히 항정신성 약물은 적절하게 처방되었을 경우 골절의 위험을 감소시킬 수 있는 교정 가능한 요인이라는 점에서 중요하다. 본 연구는 우리나라 65세 이상의 노인을 대상으로 한 전향적 코호트 연구를 통하여 항정신성 약물의 복용과 근위대퇴골 골절 발생간의 연관성을 규명하는 것을 목적으로 수행되었다.

방 법 :

본 연구의 대상은 1993년 당시 의료보험관리공단 의 피보험자 혹은 피부양자로서 부산광역시에 거주하고 있었던 65세 이상의 노인으로 구성된 코호트이다. 연구 대상자들에 대한 항정신성 약물복용에 관한 정보를 얻기 위하여 1993년 1년간 코호트구성원 가운데 병원급이상 의료기관에 입원진료를 받았던 노인들의 진료비명세서 사본을 확보하여 전산화하였다. 골절 발생 여부에 관한 정보는 의보공단에서 보유하고 있는 수진자료 데이터베이스를 이용하여 확보하였으며 추적 관찰 기간은 1993년부터 1996년까지 총 4년이었다.

결 과 :

항정신성 약물복용자 777명에게 처방된 약물종류별 처방 횟수는 총 895건이었다. 연구 대상자 23,649명 중 추적기간 새로 근위부 대퇴골 골절로 입원한 사람은 180명이었다. 성과 연령을 보정한 후의 항정신성 약물복용력이 있는 노인에서 골절 발생의 상대위험도는 5.90배였으며(95% 신뢰구간 3.91-8.92), 총 표준용량일수에 따른 상대위험도는 5일 미만 복용군에서 ($aRR=7.81$, 95% 신뢰구간 : 4.66-13.08) 5일 이상 복용군보다 높은 결과를 보였다 ($aRR=4.28$, 95% 신뢰구간 : 2.29-7.98).

결 론 :

중간분석 결과 한국 노인에 있어 항정신성 약물의 복용은 근위대퇴골 골절의 위험을 증가시킬 가능성이 있는 요인으로 판단되며, 향후 연구대상수를 확장하고 교란변수에 대한 정보를 확보하여 정밀한 분석을 시행하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Butler RN. The challenger of geriatric medicine. In: Wilson JD et al (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. 12th ed. New York, McGraw-Hill, 1991, pp16-9
2. 大島義彦. 高齢者の整形外科疾患有病率の疫學的研究. 日本整形外科学會雜誌 1995;69(2)(3):S494
3. Lewis AF. Fracture of the neck of the femur: changing incidence. *Br Med J* 1981;283:1217-20
4. Report of a Study by a Committee of the Institute of Medicine, Division of health care services. *Hip Fracture: Setting Priorities for effectiveness research*. Heithoff KA, Lohr KN eds., Washington, DC: National Academy Press; 1990
5. 송건영. 노인인구의 증가에 따른 관리방안 연구. 대한의학회지 1994; 37: 1048-9

6. 장준섭 등. 대퇴골 경부 골절의 통계학적 고찰. 대한정형외과학회지 1988 ; 23 : 138-46
7. 堂前洋一郎. 大腿骨頸部骨折の轉歸調査 生存率と寝たきりの關與について. 日本整形外科學會雜誌 1995 ; 69(2)(3) : S491
8. Thapa PB, Gideon P, Fought RL, Ray WA. *Psychotropic drugs and risk of recurrent falls in ambulatory nursing home residents. Am J Epidemiol* 1995 ; 142 : 202-11
9. 노형근. 노인환자에서의 약물요법. 서울대학교 의과대학편. 임상약리학. 서울대학교 출판부, 1995 : 187-199
10. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ. *Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. NEJM*, 1987 ; 316 : 363-9
11. Peel N. *Osteoporosis. British Med J* 1995 ; 310 : 989-92
12. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. *Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 40-45
13. MacDonald JB, MacDonald ET. *Nocturnal femoral fracture and continuing widespread use of barbiturate hypnotics. Br Med J* 1977 ; 2 : 483-5
14. Ray WA, Griffin MR, Downey W, Melton III LJ. *Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. Lancet* 1989 : 687-90
15. Prudham D, Evans JG. *Factors associated with falls in the elderly: a community study. Age Ageing* 1981 ; 10 : 141-6
16. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. *Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. Am J Med* 1986 ; 80 : 429-434
17. Wild D, Nayak USL, Isaacs B. *How dangerous are falls in old people at home? Br Med J* 1981 ; 282 : 266-268
18. Ballinger BR, Ramsay AC. *Accidents and drug treatment in a psychiatric hospital. Br J Psychiatry* 1975 ; 126 : 462-3
19. Davie JW, Blumenthal MD, Robinson-Hawkins S. *A model of risk of falling for psychogeriatric patients. Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 463-467
20. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. *Menopausal estrogen therapy and hip fractures. Ann Intern Med* 1981 ; 95 : 28-31
21. Rashid S, Logan RFA. *Role of drugs in fractures of the femoral neck. Br Med J* 1986 ; 292 : 861-3
22. Sloan J, Holloway G. *Fractured neck of the femur: the cause of the fall? Injury* 1981 ; 13 : 230-232
23. Baker MR. *The epidemiology and aetiology of femoral neck fracture. Newcastle upon Tyne; University of Newcastle upon Tyne, 1980*
24. Cummings RG, Klineberg RJ. *Psychotropics, thiazide diuretics and hip fractures in the elderly. Med J Aust* 1993 ; 158 : 414-7
25. Lichtenstein MJ, Griffin MR, Cornell JE, Malcolm E, Ray WA. *Risk factors for hip fractures occurring in the hospital. Am J Epidemiol* 1994 ; 140 : 830-8
26. Ray WA, Griffin MR, Downey W. *Benzo-diazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. JAMA* 1989 ; 262 : 3303-7

[별첨] List of Psychotropics by the 5 therapeutic categories.

I. Antianxiety drugs	Chlorpromazine
Benzodiazepines	Mesoridazine
Alprazolam	Thioridazine
Bromazepam	Trifluoperazine
Chlorodiazpoide	Trifluopromazine
Clorazepate	Perphenazine
Clobazam	Butyrophenone
Clonazepam	Haloperidol
Diazepam	Bromperidol
Estazolam*	Droperidol
Ethyl loflazepate	Melperone
Etizolam	Pimozide
Fludiazepam	Others
Flunitrazepam	Chlorthixine
Flurazepam*	Fluperitixol
Flutoprazepam	Loxapine
Lorazepam	Sulpiride
Mexazolam	Thiothixene
Midazolam	V. Antidepressants
Nitrazepam	Tricyclic antidepressants
Pinazepam	Amineptine
Triazolam*	Amitriptyline
Dimethyldiazepam	Clomipramine
Proranolol	Doxepine
Others	Imipramine
Buspirone	Maprotiline
Zolpidem	Nortriptyline
Zopiclone	Quinupramine
Clotiazepam	Dothiepin
II. Hypnotics	Tetracyclic antidepressants
Barbiturates	Mianserine
Phenobabital	Thiazodopyridine
Others	Trazodone
Chloral hydrate	SSRI
Doxylamine	Fluoxetine
Niaprazine	Sertraline
III. Antimanics	MAOI
Lithium	Moclobemide
Tegretol	Others
Mecloraurea	Medifoxamine
IV. Antipsychotics	Setiptilinet
Phenothiazines	

* Antianxiety drugs으로 분류하였으나 임상에서 Hypnotics로 빈번히 처방되는 약물