노인 입원환자에서 경구용 벤조다이아제핀 처방 양상

송도병원 가정의학과¹, 제주대학교 의과대학 예방의학교실², 서울대학교 의과대학 예방의학교실

양규희¹, 배종면², 박병주

= Abstract =

Drug Utilization Review on Benzodiazepines for the Elderly Korean Inpatients

Kyu Hee Yang¹, Jong Myon Bae², Byung Joo Park

*Department of Family Medicine and Geriatrics, Songdo Hospital,
Department of Preventive Medicine, Cheju National University College of Medicine²,
Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine*

Background : This study was carried out for conducting the drug utilization review of oral benzodiazepines for geriatric patients that are frequently prescribed in geriatric practice and associated with many serious side effects in elderly people.

Method : The subjects of this study were the 'Korean Elderly Pharmacoepidemiology Cohort', who were the beneficiaries of Korea Medical Insurance Corporation in 1993 and 1994, over 65 years of age, lived in Pusan metropolitan city. The information about prescribed for benzodiazepines was constructed from the medical claims data, and they included personal identification age, sex, the name of drug, dosage, the date of prescription and the medical institution where the patient admitted.

Result : The total number of cases prescribed for benzodiazepines from 1993 to 1994 were 1,518. 988 cases were for female and 530 cases were for male. The most frequently prescribed benzodiazepine was diazepam (59.1%) and the total prescription proportion of long acting benzodiazepines was 70.8%. The doses of benzodiazepines were almost optimal except alprazolam which was overdosed somewhat according to geriatric prescription guideline. There was decreasing tendency of diazepam prescription and increasing tendency of lorazepam for 2 years.

Conclusion : The use of benzodiazepines with a long duration of action in elderly people are associated with an increased risk of falling and fracture that leads to the decrease of quality of life. So, long half-life benzodiazepines should be prescribed more cautiously in geriatric practice.

KEY WORDS : Benzodiazepines · Drug utilization review · Elderly Korean · Pharmacoepidemiology.

¹본 연구는 한국과학재단 목적기초연구비(971-0701-005-2)를 지원받아 수행되었음.

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울대학교 의과대학 예방의학교실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28 ☎110-799

전 화 : (02) 740-8325 FAX : (02) 02-747-4830 E-mail : bjpark@snu.ac.kr

서 론

최근 우리나라는 지속적인 생활수준의 향상과 보건, 의료기술의 발달로 말미암아 국민들의 평균수명이 연장됨과 함께 노인인구가 크게 늘어나고 있다. 65세 이상 노인인구가 2000년 전체인구의 6.8%를 차지하여 바야흐로 고령화사회(aging society)로 접어들게 되었고, 2022년에는 14%를 넘어서 고령사회(aged society)가 될 전망이다¹⁾.

이와 같이 노인인구의 급격한 증가와 더불어서 노인들은 다른 집단에 비해 의료기관의 이용 빈도가 높고, 여러 개의 질병을 동시에 가지고 있고, 질병의 특성도 장기적인 치료를 원하는 만성 질환들인 까닭에 적절치 않은 약물 사용의 문제점을 찾아낼 가능성이 높다²⁾.

바로 이러한 문제점들을 적극적으로 찾아내려는 연구방법이 약물사용 양상 분석(Drug Utilization Review ; DUR)이다. 즉, 사전에 과학적이고 임상적 타당성을 갖도록 정해 놓은 명백한 평가기준에 의거하여, 의사에 의한 약물처방, 약사의 조제, 환자의 약물 이용으로 이어지는 일련의 약물요법 과정에서 얻어지는 각종 정보들을 분석하는 연구방법으로, 그의 목적은 약물의 처방이나 활용에 관한 문제점을 찾아내고, 적절치 못한 약물처방이 발견되는 경우 이를 개선하도록 적절한 조치를 취해, 부적절한 약물요법에 의한 부작용의 발생을 미리 예방하고 나아가 약물요법이 갖는 치료효과의 극대화를 추구하는 것이라 볼 수 있다³⁾.

DUR이 미국에서 본격적으로 발전되어온 과정을 보면, 70년대 후반 Medicaid 프로그램에 속한 대규모 외래환자들의 DUR을 시작으로 해서, 80년대 후반에 들어서 세 개의 연방법이 통과되면서 급류를 타게 되었는데, 1987년에 규정된 the Omnibus Budget and Reconciliation Act(OBRA '87)는 만성환자에서 약물처방 평가를 강화하도록 했고, 1989년 통과된 the Medicare Catastrophic Coverage Act는 노인환자들에 대한 국가적 차원의 DUR 시행을 강제화한 법령이었다^{4,5)}. 이렇듯 DUR의 발달 과정에는 약물요법의 수준을 높이려는 목적뿐 아니라, 의료 이용이 많은 노인인구와 만성질환자들에 대해 불필요한 약물

의 사용을 없애고, 동일한 치료효과를 얻으면서도 좀 더 저렴한 약물처방을 유도하여 의료의 경제성을 높이 고자하는 목적이 있었고⁶⁾, 이 점이 노인인구에서 체계적 DUR이 시급했던 또 하나의 이유가 된다.

노인에서의 약물요법은 여러 가지 면에서 독특함을 가지고 있다. 우선 노인들은 여러 만성질환에 이환되어 있어 다약물복용(Polypharmacy)이 흔하고 그로 인해 약물 부작용 빈도가 증가하지만, 부작용의 증상들은 주로 비특이적이어서 무시되는 경향이 있고, 또 어떤 경우, 부작용의 증상들을 치료하기 위해 또다른 약물을 처방하여 다약물복용의 악순환을 초래하게 된다⁷⁾. 또한 약동학적 변화가 생겨, 약물의 분포와 대사에 있어 큰 변화가 온다. 연령이 약동학에 미치는 영향을 일률적으로 일반화하기 어려우나, 대체로 연령의 증가에 따라 체내 수분과 근육량은 감소하여 수용성 약제의 경우 약물의 분포용량은 감소되어 혈중농도의 상승을 초래하고, 반면에 체지방은 증가되어 체내의 지방에 분포하는 약물-대부분의 향정신성약물-은 노인에서 약물분포의 용량을 증가시켜 약물의 반감기를 연장시킨다. 또한 간 크기 및 간혈류량 감소에 의해 약 제거율의 저하가 일어나 혈중농도의 상승을 가져온다⁸⁾.

노인 약물사용양상분석을 하고자 하는 본 연구의 대상약물로 선정한 벤조다이아제핀은 전세계적으로 광범위하게 처방되는 향정신성 약물로, 특히 노인 연령층에 가장 많이 처방되는 약물중의 하나이다^{9,10)}.

주로 불안증이나 불면증 완화를 위해 단기간 사용될 경우 효과적이고 안전한 약물로 널리 쓰이나, 적정용량의 벤조다이아제핀의 경우라 할지라도 노인들의 경우에는 과다진정, 혼란등의 인지기능의 저하가 가능하며^{11,12)}, 특히 작용시간이 긴 벤조다이아제핀의 경우, 노인인구에서의 부작용은 반감기의 증가에 의해 더욱 심각해져, 사고, 낙상, 골절¹³⁻¹⁵⁾의 위험성이 증가한다. 일례로 향정신성약물 사용과 고관절 골절 위험에 대한 Ray의 환자 대조군 연구를 보면¹⁶⁾, 단기작용제에 비해 장기작용 벤조다이아제핀에서 유의하게 골절의 위험도가 증가하는 것으로 보고하였고, 같은 연구자의 벤조다이아제핀 사용자를 대상으로한 코호트

연구내의 환자 대조군 연구¹⁷⁾에서는 고관절 골절의 상대위험도가 장기작용제에서 1.7로 유의하게 높은 것을 보고한 바 있다.

따라서 노인인구에서의 벤조다이아제핀 사용양상에 관한 연구를 통해, 부적절한 처방의 문제점을 발견하고, 약물처방의 개선을 유도하여, 노인들의 삶의 질 저하에 심각한 영향을 줄 수 있는 부작용들을 사전에 예방하고자 하는 노력은 노인의학적 의의 뿐 아니라 보건학적으로도 큰 의미를 가진다고 하겠다.

그러나 아직까지 우리나라의 경우 벤조다이아제핀 DUR 연구는 전무한 상황이다. 혹자는 우리나라의 보험심사가 DUR을 대신할 수 있다고 여길 수도 있겠으나, 여러 가지 점에서 진정한 의미의 DUR과는 거리가 멀다. 게다가 2000년부터 실시되기 시작한 의약분업을 통해 의료인들이나 일반인들이 갖는 약물요법의 수준향상에 대한 기대는 한층 높아져 있는 상황에서, 본 연구는 앞으로 체계적으로 이루어지리라 믿는 DUR 연구의 일부 기초를 다지는 의미에서 시기적절하다고 사료되어 본 연구를 수행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구의 대상자는 부산광역시에 거주하는 1993년에서 1994년까지 의료보험관리공단의 피보험자 혹은 피부양자 자격을 소지하고 있었던 65세 이상(1993년 당시 65세 이상)의 노인 총 23,649명(한국 노인약물역학 코호트)으로, 이들에 대해 연구 시작시점(1993년 1월 1일)으로부터 만 2년 동안의 기간 중, 부산 소재의 공단지정 요양기관에서 입원진료를 받은 환자에 대하여 의료보험관리공단으로부터 진료비 지급을 위해 만든 의료보험 청구명세서의 사본을 확보하여 약물명별로 코딩한 후에 이를 입력하여 약물 처방내용을 포함하는 데이터베이스를 구축하였다. 이때 입력된 항목들은 다음과 같다.

가. 환자의 특성-주민등록번호, 연령, 생년월일, 성별 등

나. 약물 자료-처방약품명, 개별용량, 처방일 등
다. 기타-요양기관번호

대상지를 부산지역으로 제한한 이유는 본 연구의 수행 도중 각 요양기관을 방문할 필요가 있을 때나 향후에 이번 연구를 통해 구축된 자료를 토대로 수행될 약물역학연구를 시행할 때에 의무기록을 열람하는 등의 경우를 대비해 연구수행의 가능성을 확보하기 위함이었다고, 입원환자만을 대상으로 약물처방내역을 구축한 이유는 연구접근 가능성과 약물처방 및 복용정보에 대한 신뢰성의 문제 때문이었다.

2. 분석방법

이 전산자료기지를 이용하여 벤조다이아제핀 제제들에 관한 처방내역을 조사하여약품명, 성, 나이, 처방 받은 병원, 처방일자, 처방용량 등을 파악하였다. 파악된 자료는 SAS window version 6.12를 이용하여 통계처리 하였다. 적정 일일처방용량의 근거는 American Hospital Formulary Service Drug Information와 Bernstein저 Handbook of drug therapy in psychiatry¹⁸⁾를 참고하였다. 작용시간에 따른 벤조다이아제핀간 처방 환자의 연령 분포를 분석하기 위해 5% 유의수준으로 Chi-square test를 시행하였다.

결 과

1. 한국 노인 약물역학 코호트 및 입원자 코호트 구성원의 성별, 연령별 분포 (Table 1)

부산광역시에 거주하는 1993년에서 1994년까지 당시 의료보험관리공단의 피보험자 혹은 피부양자 자격을 소지하고 있었던 65세 이상의 노인 총 23,649명으로 구성된 노인 약물역학 코호트 대상자에 대한 성별 연령별 분포를 살펴보았다.

여자의 경우 65세 이상 69세 이하가 36.7%, 70세 이상 74세 이하가 27.5%, 75세 이상 79세 이하가 17.9%, 80세 이상 84세 이하가 11.4%, 85세

Table 1. Age and sex distribution of KEPEC (Korean Elderly Pharmacoepidemiology Cohort) and Inpatient cohort in Pusan Metropolitan city, 1993-1994

Age	KEPEC		Inpatient cohort	
	Male	Female	Male	Female
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
65-69	3,473(41.2)	5,586(36.7)	578(40.3)	788(35.1)
70-74	2,551(30.3)	4,192(27.5)	419(29.2)	663(29.6)
75-79	1,473(17.5)	2,729(17.9)	282(19.6)	457(20.4)
80-84	667(7.9)	1,739(11.4)	124(8.6)	243(10.8)
85+	264(3.1)	975(6.4)	33(2.3)	91(4.1)
Total	8,428(100.0)	15,221(100.0)	1,436(100.0)	2,242(100.0)

Table 2. Age and sex distribution and proportion to total inpatient cohort of Inpatients prescribed with benzodiazepines in KEPEC(Korean Elderly Pharmacoepidemiology Cohort) in Pusan Metropolitan city, 1993-1994

Age	Male	Female	Male	Female
	No	No	%	%
65-69	251	374	43.4	47.5
70-74	137	320	32.7	48.3
75-79	99	198	35.1	43.3
80-84	37	71	29.8	29.2
85+	6	25	18.1	27.5

이상이 6.4%이었고, 남자의 경우 65세 이상 69세 이하가 41.2%, 70세 이상 74세 이하가 30.3%, 75세 이상 79세 이하가 17.5%, 80세 이상 84세 이하가 7.9%, 85세 이상이 3.1%이었다. 즉 연령이 증가할수록 남녀 공히 숫자가 감소하는 양상을 보여주며, 남자 8,428명, 여자 15,221명으로 여자가 남자보다 1.8배 많은 전형적 노인인구집단의 특성을 보인다.

전체 코호트 중 1993년에서 1994년까지 2년동안 병원급 이상의 의료기관에서 입원진료를 받은 적이 있는 사람은 총 3,678명으로 이에 대한 성별, 연령별 분포를 파악한 결과 남자의 경우 65-69세 40.3%에서 85세 이상 2.3%까지, 여자의 경우 65-69세 35.1%에서 85세 이상 4.1%까지의 분포를 보였다.

2. 연구대상자의 성별 연령별 분포 (Table 2)

입원하여 한 번 이상 벤조다이아제핀 제제를 처방받은 건수는 총 1,518건이었고, 이들의 성별 연령별 분포를 보면 다음과 같다.

남자는 530건(34.9%), 여자의 경우 988건(65.1%)이었다. 전체 입원 코호트에 대한 연령별 처방건수 분율을 살펴보면, 남자의 경우 65세 이상 69세 이하가 43.4%, 70세 이상 74세 이하가 32.7%, 75세 이상 79세 이하가 35.1%, 80세 이상 84세 이하가 29.8%, 85세 이상이 18.1%이었다. 여자의 경우는 65세 이상 69세 이하가 47.5%, 70세 이상 74세 이하가 48.3%, 75세 이상 79세 이하가 43.3%, 80세

Table 3. Frequencies of benzodiazepines prescribed for the elderly in Korean Elderly Pharmacoepidemiology Cohort in Pusan Metropolitan city, 1993-1994

Benzodiazepine	No	%
Long-acting benzodiazepine*		
Diazepam	897	59.1
Flurazepam	74	4.9
Ethyl loflazepate	33	2.2
Clorazepate	23	1.5
Chlordiazepoxide	23	1.5
Others	24	1.6
Short-acting benzodiazepine**		
Lorazepam	115	7.6
Triazolam	102	6.7
Alprazolam	77	5.1
Bromazepam	62	4.1
Others	43	2.8
Others***		
	45	2.9
Total	1,518	100.0

*Long-acting benzodiazepine : Elimination half life ≥ 24 hours

**Short-acting benzodiazepine : Elimination half life < 24 hours

***Others : Elimination half life is unknown

이상 84세 이하가 29.2%, 85세 이상이 27.5%로, 남자의 경우, 65세에서 69세의 연령대가, 여자의 경우 70세에서 74세 연령대의 환자가 다른 연령군에 비해 벤조디아제핀 처방을 많이 받은 것으로 나타났다.

3. 벤조디아제핀의 성분명별 처방양상 (Table 3)

벤조디아제핀의 처방 총 1,518건을 제제별로 나누어 살펴보면 다음과 같다.

가장 많은 처방이 이루어진 제제는 diazepam으로 총 897건(59.1%)을 차지하였고, 뒤를 이어 lorazepam이 총 115건(7.6%), triazolam이 102건

Table 4. Age distribution of the elderly inpatients prescribed with benzodiazepines by the duration of elimination half life

Age	Long-acting		Short-acting	
	No	%	No	%
65-69	431	(40.1)	176	(44.1)
70-74	328	(30.6)	114	(28.6)
75-79	212	(19.7)	75	(18.8)
80-84	84	(7.8)	22	(5.5)
85+	19	(1.8)	12	(3.0)
Total	1,074	(100.0)	399	(100.0)

* $P > 0.05$ by χ^2 test

(6.7%), alprazolam 77건(5.1%), flurazepam 74건(4.9%) 순이었다. 이를 긴 반감기를 갖는 제제와 짧은 반감기를 갖는 제제로 나누어 보면, 1,074건 대 399건으로 긴 반감기를 갖는 제제가 전체 처방의 70.8%를 차지하였다.

4. 벤조디아제핀 제제 반감기별 연구대상자의 연령 분포 (Table 4)

처방받은 벤조디아제핀 제제의 작용시간에 따른 연구대상자의 연령 분포를 보면 다음과 같다. 장기작용제제의 경우, 65세 이상 69세 이하가 40.1%, 70세 이상 74세 이하가 30.6%, 75세 이상 79세 이하가 19.7%, 80세 이상 84세 이하가 7.8%, 85세 이상이 1.8%이었다. 단기작용제제의 경우는 65세 이상 69세 이하가 44.1%, 70세 이상 74세 이하가 28.6%, 75세 이상 79세 이하가 18.8%, 80세 이상 84세 이하가 5.5%, 85세 이상이 3.0%로, 두 그룹 모두 전체 연구대상자의 연령 분포와 유사한 양상을 보여 주었다($P > 0.05$ by χ^2 test).

5. 처방용량의 적절성 (Table 5)

처방용량의 적절성을 알아보기 위해 하루 처방용량

Table 5. Classification of 4 benzodiazepines most frequently prescribed for the elderly inpatients by recommended geriatric dose (mg/day)*

Name	low dose	recommended dose	high dose
	No %	No %	No %
Diazepam	1 (0.1)	868 (96.8)	28 (3.1)
Lorazepam	3 (2.6)	106 (92.2)	6 (5.2)
Triazolam	1 (1.0)	95 (93.1)	6 (5.9)
Alprazolam	0 (0.0)	55 (71.4)	22 (28.6)

*American Hospital Formulary Service Drug Information, Bernstein Handbook of drug therapy in psychiatry

Fig. 1. Trend of relative frequency of benzodiazepine prescriptions in Korean Elderly Pharmacoepidemiology Cohort for 2 years, 1993-1994

을 분석하였다. 처방빈도상위 네개의 제제들에 대해 하루 처방용량을 분석하였다. Diazepam의 적정용량인 1-10mg을 처방받은 경우는 전체 diazepam 처방 건수중 868건(96.8%)였고 10mg이상을 처방받은 건수는 28건(3.1%)였다. Lorazepam의 적정용량 0.5mg-2.0mg을 처방받은 건수는 총 106건(92.2%)이었고, 0.5mg 미만, 2.0mg이 초과되어 처방받은 경우는 각각 3건(2.6%), 6건(5.2%)였다. Triazolam은 0.125mg에서 0.25mg 사이의 적정용량은

95건(93.1%)에서 그리고 6건(5.9%)에서 0.25mg보다 높게 처방받았다. Alprazolam의 경우 적정용량을 0.125mg에서 0.75mg으로 볼 때, 55건(71.4%)이 적정용량이었고, 22건(28.6%)은 과다용량으로 나타났다.

6. 벤조다이아제핀 처방의 변화 추이(Fig. 1)

그림 1은 처방빈도 상위 벤조다이아제핀 제제인

Table 6. Prescription frequency of each 4 benzodiazepines(triazolam, alprazolam, flurazepam, bromazepam) according to hospitals(A,B,C,D,E,F) which had over 10% prescription frequency of these benzodiazepines in Pusan city during 1993-1994 (%)

Hospital\ Name	Triazolam	Alprazolam	Flurazepam	Bromazepam
A	16(15.7)	8(10.4)	9(12.2)	0(0.0)
B	13(12.7)	1(1.3)	1(1.4)	0(0.0)
C	0(0.0)	16(20.8)	0(0.0)	0(0.0)
D	7(6.9)	13(16.9)	5(6.8)	23(37.1)
E	0(0.0)	2(2.6)	10(13.5)	0(0.0)
F	7(6.9)	1(1.3)	3(4.1)	12(19.4)
Others	59(57.8)	36(46.7)	46(62.0)	27(43.5)
Total	102(100.0)	77(100.0)	74(100.0)	62(100.0)

diazepam, lorazepam, triazolam, alprazolam, flurazepam의 1993-1994년 월별 처방빈도를 나타내는 도표이다. Diazepam은 2년간에 걸쳐 지속적으로 감소되는 추세를 보였으며, flurazepam은 94년 1월 일시적인 처방분량의 상승이 있었다. Lorazepam의 경우 94년 이후 지속적이고 점진적으로 처방건수가 늘어가는 추세를 보여주었다. 그 외의 제제들은 전체적으로 연간 변동 없이 지속적인 처방이 이루어졌다.

7. 병원별 벤조디아제핀 처방양상 비교 (Table 6)

병원에 따른 벤조디아제핀 처방양상을 비교하기 위해, 처방빈도 상위 여섯 개 약물에 대하여 병원별로 처방빈도를 조사하였다. Diazepam과 lorazepam은 병원에 따른 집중된 처방현상은 보이지 않고, 전 병원에 걸쳐 고르게 처방된 분포를 보였다. 그러나 triazolam과 alprazolam, flurazepam, bromazepam의 경우는 몇 군데 병원에서 집중적으로 처방된 양상을 보였다. 이들 네 개 약물들 각각에 대해 처방건수의 10% 이상을 차지하는 병원 6군데를 선정하여 Table 6에 나타내었다.

고 찰

벤조디아제핀은 항불안, 진정, 수면작용 및 근이

완, 항경련제로서의 탁월한 효과에도 불구하고, 노인 인구에서 인지기능의 저하, 낙상, 골절, 약물상호작용, 의존성, 금단증상 등의 이유로 인해 부적절하게 사용될 가능성이 높은 약물이다. 바로 이러한 점들이 구미등의 선진국에서 약물사용양상 연구의 대상약물로서 벤조디아제핀이 계속적 관심을 받아온 이유이기도 하다.

위와 같은 대의명분으로 벤조디아제핀 처방양상을 파악하려는 목적의 연구라면, 연구결과의 일반화를 위해서 지역 사회에 거주하는 일반인들의 약물 사용양상을 분석하는 것이 더욱 적절한 연구방법일 것이고, 입원환자들만을 대상으로 한 본 연구에 있어선 벤조디아제핀 처방의 이유, 처방약물의 선택, 처방기간 등이 외래환자들의 경우와는 여러 면에서 다를 것이므로, 이 점은 이번 연구가 갖는 가장 큰 제한점이 될 것이다.

노인 입원환자에서 벤조디아제핀 사용에 관한 연구는 지극히 적다. 한 연구에 의하면 노인 입원환자의 41%에서 벤조디아제핀이 처방되었으며, 대부분의 경우 의무기록지에 벤조디아제핀 처방의 이유가 적혀 있지 않았다고 했다¹⁹⁾. 구미에서 노인인구를 대상으로한 벤조디아제핀 사용양상분석은 대부분 지역 사회나 요양원에서 이루어졌다. 먼저 지역사회의 일반인을 대상으로 연구된 미국의 의료비지출조사 결과를 보면, 여성 및 백인, 노인, 혼자 사는 사람, 교육정도

가 낮은 사람, 직업이 없는 사람, 항우울제를 복용하는 사람들에서 벤조다이아제핀의 사용이 많았다. 5개의 약물 즉, alprazolam(23.8%)과 diazepam(19.4%), chlordiazepoxide(12.9%), lorazepam(12.6%), triazolam(10.3%)이 전체 벤조다이아제핀 사용의 79%를 차지하였고, 장기작용제에 대 단기작용제의 비는 49.3% 대 50.7%였다²⁰⁾.

지역사회의 노인인구만을 대상으로 한 비교적 큰 규모의 연구들을 살펴보면, 65세 이상 노인의 23.4% (남자 18.5%, 여자 26.6%)에서 1990년 1년간 한번 이상 벤조다이아제핀이 처방되었고, lorazepam, triazolam, oxazepam이 가장 자주 처방된 약물이었다²¹⁾. 노인인구에서 긴 반감기를 가진 벤조다이아제핀 처방 빈도는 연구에 따라 10%에서 50%까지 다양하다²²⁻²⁴⁾.

노인에서 긴 반감기를 갖는 벤조다이아제핀의 처방이 약물 오용의 대명사처럼 여겨지는 이유는 바로 활성대사물질 때문이다. 즉, diazepam, chlordiazepoxide, flurazepam 등의 벤조다이아제핀의 경우, 간에서 이화작용을 거쳐 활동성 대사산물(diazepam의 대사산물인 desmethyldiazepam 등)들을 형성하는데, 이들의 반감기가 매우 길어, 하루에서 길게는 열흘동안 지속될 수 있다⁸⁾. 특히 노화에 따른 체지방의 증가로 말미암아 약물의 분포가 증가하게 되고, 또한 노인들에서 일어나는 간혈류량의 감소로 말미암아 간장대사가 지연되어, 그 결과 긴 반감기를 가진 벤조다이아제핀의 반감기는 통상 젊은이의 2-3배로 연장된다²⁵⁾. 따라서 금단증상의 문제에도 불구하고, 반감기가 짧은 벤조다이아제핀이 노인들에서 선호되는 이유가, 용량 조절이 편하고 약물의 축적으로 인한 독성이 적기 때문이다. 이런 이유로 Beers 등²⁶⁾은 요양원 거주 노인들의 경우에는 아예 긴 반감기를 갖는 벤조다이아제핀은 사용하지 말아야 한다고 권고하기도 하였다. 본 연구에서는 외국 연구들의 결과보다도 훨씬 더 많은 70.8%에서 장기작용 벤조다이아제핀 제제가 처방되었다. 입원한 환자이므로 외래환자들에 비해 근접관찰이 가능하므로 긴 반감기로 말미암아 증가할 수 있는 과다

진정, 사고, 낙상, 골절의 위험성이 크게 문제되지 않을 수 있어, 상대적으로 약물중단 후 금단증상 발생이 적은 장기작용제제를 더 많이 선호하여 처방하였을 수도 있다고 추측할 수 있겠다. 하지만 장기작용 제제의 83.5%, 전체 벤조다이아제핀 처방건수의 59.1%가 diazepam 한 제제로 처방이 이루어짐을 볼 때, 노인 연령층에서 생길 수 있는 약리학적 변화에 대한 고려를 통하여 벤조다이아제핀 제제가 조심스럽게 처방되지는 못하고 있음을 시사한다. 더구나 장기작용 벤조다이아제핀으로 처방 받은 환자들의 연령 분포를 보면, 전체 벤조다이아제핀 처방환자의 연령분포와 유사함을 나타내어, 장기작용제제의 선택에 있어서 연령증가에 따르는 약물 반감기의 연장을 고려하여 고연령군에서 더욱 제한적으로 처방하고 있지 않음을 보여준다고 하겠다. 노인 입원환자를 대상으로한 의사들의 벤조다이아제핀 처방행태에 관한 미국의 소규모 연구에서도, 의사들은 벤조다이아제핀 처방에 있어 연령증가에 따르는 고려를 대부분 하고 있지 않음을 보고한 바 있다²⁷⁾.

벤조다이아제핀 처방용량의 적절성을 알아보기 위해 처방빈도 상위 네 개의 제제들에 대해 하루 처방용량을 분석하였다. Diazepam, lorazepam 및 triazolam의 경우 90% 이상에서 권고되는 노인 적정처방 용량으로 처방되었지만, alprazolam의 경우, 0.125mg에서 0.75mg까지의 적정용량으로 처방된 경우는 71.4%에 불과해, 28.6%에서는 과다용량으로 처방된 것으로 나타났다. Alprazolam의 경우 1993년에서 1994년 당시, 시판된 지 얼마 되지 않은 시점이어서 노인인구에서도 일반 성인용량으로 과용량 처방된 경우가 많았던 것으로 추측해 볼 수 있고, 향후 대표성 있는 연구를 통해 부적절한 처방이 발견된다면, 노인에서의 용량개선을 위한 적절한 조치가 취해져야 하리라 생각한다.

1993년부터 1994년까지 2년간에 걸쳐 벤조다이아제핀 처방경향의 시간의 흐름에 따른 변화를 보면, 전체적으로 보았을 때 diazepam은 2년간에 걸쳐 지속하여 감소하는 추세를 보였으며, lorazepam의 경우

는 1994년 이후 지속적이고 점진적으로 처방건수가 늘어가는, 전체적으로 바람직한 추세를 보여주었다. 그 외의 제제들은 전체적으로 2년간 큰 변동 없이 지속적인 처방이 이루어졌다.

병원에 따르는 벤조다이아제핀 처방의 집중도에 관한 분석에서는, diazepam과 lorazepam은 전 병원에 걸쳐 골고루 처방된 반면, triazolam, alprazolam, flurazepam과 bromazepam의 경우 몇 군데의 종합병원 이상에서만 집중적으로 처방되는 소견을 보였다. Triazolam과 bromazepam의 경우, 집중되어 처방된 두 병원 공히 대학병원이었고, flurazepam의 경우, 한 병원은 대학병원이었으며, 나머지 병원의 경우는 종합병원급의 비수련병원이었다. Alprazolam이 집중되어 처방된 세 병원 중, 두 병원은 대학병원이었으며, 한 병원은 종합병원급의 수련병원이었다. 이와 같은 양상은 diazepam과 lorazepam을 제외한 다른 벤조다이아제핀 제제들은 종합병원 이상에서만 주로 처방이 이루어지고 있음을 보여주며, 노인 인구에게 알맞은 적절한 단기작용 벤조다이아제핀의 처방이 병원규모와 관계없이 고르게, 그리고 더 많이 이루어져야 함을 나타낸다고 하겠다.

참 고 문 헌

- 통계청. 장래인구추계. 서울, 1996
- Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. *Drug use and expenditures in 1982. JAMA* 1985;253:382-6
- Knapp DA. *Development of criteria for drug utilization review. Clinical Pharmacol Ther* 1991;50:600-2
- Jones JK. *A view from the drug utilization review management organization sector. Clin Pharmacol Ther* 1991;50:600-2
- 박병주. 약물요법과 DUR. 대한의학협회지 1994;37:181-8
- Erwin WG. *The definition of drug utilization review: statement of issues. Clin Pharmacol Ther* 1991;50:596-9
- Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. *Management of drug therapy in the elderly. Geriatrics* 1989;321:303-9
- Maletta G, Mattox KM, Dysken M. Guidelines for prescribing psychoactive drugs in the elderly : Part 1. *Geriatrics* 1991;46:40-7
- Altesman RI, Cole JO. *Psychopharmacologic treatment of anxiety. J Clin Psychiatr* 1983;44:12-18
- Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. *Drug Therapy: current status of benzodiazepines. N Engl J Med* 1983;309:354-8, 410-6
- Catalan J, Gath DH. *Benzodiazepines in general practice: time for a decision. Br Med J* 1985;290:1374-6
- Golombok S, Moodley P, Lader M. *Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. Psychol Med* 1988;18:365-74
- Granek E, Baker SP, Abbey H et al. *Medications and diagnoses in relation to falls in a long-term care facility. J Am Geriatr Soc* 1987;35:503-11
- Neutel CI, Hirdes JP, Maxwell CJ. *New evidence of benzodiazepine use and falls. Age and Ageing* 1996;25:273-8
- Ray W, Fought R, Decker MD. *Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in the elderly drivers. Am J Epidemiology* 1992;136:873-83
- Ray W, Griffin M, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ. *Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. N Engl J Med* 1987;316:363-9
- Ray W, Griffin M. *Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. JAMA* 1989;262:3303-7

18. Bernstein JG. *Handbook of drug therapy in psychiatry*. 2nd ed. Littleton, Mass:PSG Publishing Co Inc, 1988:455
19. Zisselman MH, Rovner BW, Kelly KG, Woods C. *Benzodiazepine utilization in a university hospital*. *Am J Med Qual* 1994;9:138-40
20. Olfson M, Pincus HA. *Use of Benzodiazepines in the community*. *Arch Intern Med* 1994; 154:1235-40
21. Thomson M, Smith W. *Prescribing benzodiazepines for noninstitutionalized elderly*. *Can Fam Physician* 1995;41:792-8
22. Taylor S, McCracken C, Wilson K, Copeland J. *Extent and appropriateness of benzodiazepine use:Results from an elderly urban community*. *Br J Psychiatry* 1998;173:433-8
23. Kirby M, Denihan A et al. *Benzodiazepine use among the elderly in the community*. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:280-4
24. Beardsley RS, Larson DB, Burns BJ, Thompson JW, Kaminerow DB. *Prescribing of psychotropics in elderly nursing home patients*. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:327-30
25. Salzman C, Shader RJ, Greenblatt DJ. *Long versus short half-life benzodiazepines in the elderly kinetics and clinical effects of diazepam and oxazepam*. *Arch Gen Psychiat* 1983;40: 293-7
26. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I. *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents*. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32
27. Zisselman MH, Rovner BW, Yuen EJ, Sholevar D. *Physician rationale for benzodiazepine prescriptions to elderly hospitalized patients*. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:167-71